

Cubane: Ausgangsverbindungen für die Chemie der neunziger Jahre und des nächsten Jahrhunderts

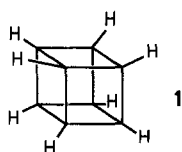
Von Philip E. Eaton*

Professor Horst Prinzbach zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Untersuchung von Verbindungen, die in der Natur nicht vorkommen, hat viel zum Verständnis der Bindungsverhältnisse und der Reaktivität in der Organischen Chemie beigetragen. Oft erhielt man im Laufe dieser Untersuchungen Substanzen, die man für undenkbar gehalten hatte. Das Cuban, ein Meilenstein in der Welt „unmöglicher“ Verbindungen, zeigt eine reichhaltige Chemie voller unerwarteter Aspekte. Die vor kurzem begonnene Renaissance der Cubanchemie, die durch mögliche Anwendungen von Cubanverbindungen – beispielsweise als sehr energiereiche Treibstoffe – ausgelöst wurde, hat zu vielen neuen Erkenntnissen geführt. So wurde z. B. die erste Methode zur systematischen Substitution gespannter gesättigter Verbindungen und ein neuer Reaktionstyp der Metallierung von Arenen, der *ortho*-Magnesiierung, entwickelt. Reaktive Zwischenprodukte mit außergewöhnlichen Bindungsparametern wurden charakterisiert: 1(9)-Homocuben, das Olefin mit der stärksten Verdrillung; Cuben, das Olefin, mit der stärksten Pyramidalisierung; das Cubyl-Kation, das einmal als das am wenigsten wahrscheinliche Kation gegolten hatte; das Cubylmethylradikal, ein gesättigtes Radikal, das sich innerhalb von Picosekunden umlagert, und viele andere außergewöhnliche Verbindungen. Sicherlich werden zukünftige Arbeiten auf dem Cubangebiet mindestens genauso viele – wahrscheinlich sogar mehr – Ergebnisse hervorbringen und zu einem tieferen Verständnis der Chemie beitragen.

1. Einleitung

Cuban **1** ist ungeheuer gespannt, die Bindungswinkel weichen alle stark vom Tetraederwinkel ab. Ursprünglich wurde sogar bezweifelt, daß das Kohlenstoffgerüst überhaupt stabil sein könnte^[1]. Erst später erkannte man, daß es keine kinetisch begünstigten Reaktionswege gibt, die eine thermische Umlagerung ermöglichen. Einerseits zeigen Überlegungen zur Orbitalsymmetrie, daß die Aktivierungsenergie für konzentrierte Ringöffnungsreaktionen an zwei Bindungen sehr hoch liegt^[2a, b], andererseits ist es nicht effektiv, nur eine Bindung zu spalten, denn die Molekülstruktur wird dadurch kaum verändert, und das entstehende Diradikal ist immer noch stark gespannt^[2c].



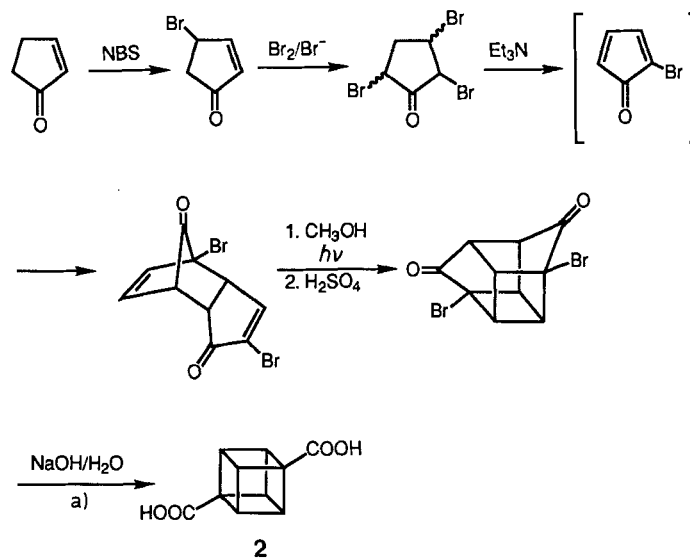
tisch begünstigten Reaktionswege gibt, die eine thermische Umlagerung ermöglichen. Einerseits zeigen Überlegungen zur Orbitalsymmetrie, daß die Aktivierungsenergie für konzentrierte Ringöffnungsreaktionen an zwei Bindungen sehr hoch liegt^[2a, b], andererseits ist es nicht effektiv, nur eine Bindung zu spalten, denn die Molekülstruktur wird dadurch kaum verändert, und das entstehende Diradikal ist immer noch stark gespannt^[2c].

2. Der Zugang zum Cubangerüst

Im Jahre 1964 gelang Tom Cole und mir an der Universität Chicago die erste Synthese eines Cubans (Schema 1)^[3], bei der Favorskii-Umlagerungen zur Ringverengung des Bishomocubangerüsts die entscheidenden Reaktionsschritte sind. Außer zwei nutzen bis heute alle Cubansynthesen diese Reaktion^[4].

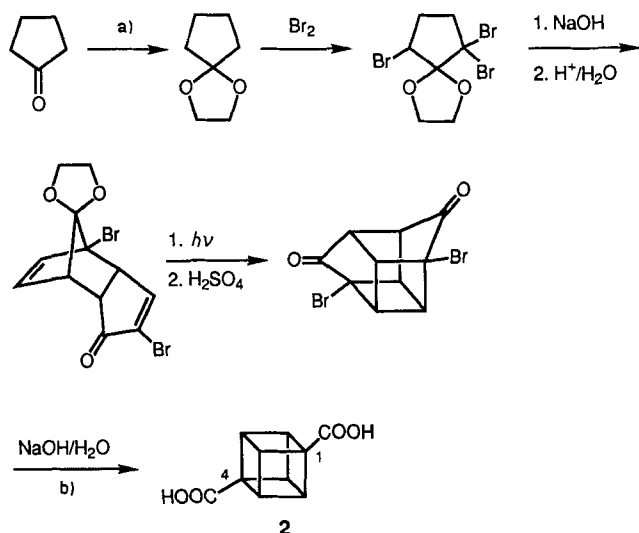
[*] Prof. P. E. Eaton
Department of Chemistry
The University of Chicago
5735 South Ellis Avenue, Chicago, IL 60637 (USA)

Selbst im Rückblick erscheint die gesamte Reaktionsfolge wirklich gelungen; einer der ersten Schritte jedoch, die Herstellung von 4-Bromcyclopentenon, ist ziemlich schwierig. Einige Jahre nach der Veröffentlichung des ersten Synthesewegs fanden N. B. Chapman et al. in England^[4c, 5], aufbauend auf meinen gemeinsamen Arbeiten mit Hudson über Bromcyclopentadienonketale^[6], daß das Ethylketal von 2-Bromcyclopentadienon leicht zugänglich ist und spontan dimerisiert. Aufgrund dieser Entdeckung entwickelte sich



Schema 1. Der erste Zugang zum Cubansystem. a) Rückfluß. NBS = *N*-Bromsuccinimid.

die Cubansynthese schließlich zu einer wirklich einfachen fünfstufigen Reaktionsfolge, die die Cuban-1,4-dicarbonsäure **2** in einer Gesamtausbeute von etwa 25% liefert (Schema 2).



Schema 2. Der bisher beste Syntheseweg zum Cubangerüst. a) Glycol/ H^+ ; b) Rückfluß.

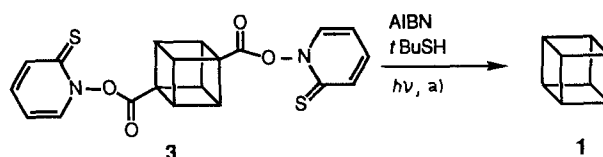
2.1. Verfügbarkeit von Cubanen

Die Synthese von **2** wurde von Fluorochem in Kalifornien und von EniChem Synthesis in Mailand in den Pilotmaßstab übertragen. Cuban-1,4-dicarbonsäure **2** wird heute in Chargen von mehreren Kilogramm hergestellt! Trotzdem sind Cuban und seine Derivate noch teuer, was bei Verbindungen im Explorationsstadium ja häufig der Fall ist. Glücklicherweise ist jeder gute Student, wenn er die Synthese einmal durchgeführt hat, ohne große Mühe in der Lage, 10 g von **2** innerhalb etwa eines Monats herzustellen. Es ist eine befriedigende Arbeit, die sich hervorragend dazu eignet, Studenten die Freuden des Destillierens und den Nervenkitzel einer Kristallisation erfahren zu lassen. Leider hat man heutzutage diese Vergnügen in akademischen Syntheselaboratorien nur noch selten.

2.2. Der Kohlenwasserstoff

Die ursprüngliche Decarboxylierung der Cubandicarbonsäure **2**, die den reinen Kohlenwasserstoff **1** liefert, verlief über den *tert*-Butylperester^[3]. Die heute gebräuchliche Methode ist viel besser. Aufbauend auf der schönen Arbeit von Barton et al.^[7] nutzen wir die radikalische Zersetzung des Diesters **3**, der sich leicht aus **2** herstellen läßt. Der Kohlenwasserstoff **1** kann so leicht in 10 g-Chargen in nahezu quantitativer Ausbeute synthetisiert werden. Cuban **1** kristallisiert

sehr schön, wenn auch leider die Kristalle rhomboedrisch und nicht kubisch sind.



Schema 3. Die Zersetzung von **3** liefert **1** in guter Ausbeute. a) Reaktion in THF unter Rückfluß; Bestrahlung mit Wolframlampe.

3. Physikalische Eigenschaften

Aufgrund der außergewöhnlichen Struktur, Spannung und Symmetrie ist Cuban eine der herausragenden Verbindungen in der Organischen Chemie. Cuban **1** wurde intensiv untersucht und viele Daten sind veröffentlicht^[8]. Einige physikalische Parameter sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Ausgewählte Daten und Eigenschaften von Cuban **1**.

C-C-Abstand:	$1.5727 \pm 0.0019 \text{ \AA}$ [a]	Dichte:	1.29 g cm^{-3}
C-H-Abstand:	$1.118 \pm 0.008 \text{ \AA}$	Dampfdruck:	$1.1 \text{ mm (25 } ^\circ\text{C)}$
Farbe:	durchsichtig [b]	Siedepunkt:	$\approx 133 \text{ } ^\circ\text{C}$
Toxizität:	nicht toxisch	Schmelzpunkt:	$130 - 131 \text{ } ^\circ\text{C}$
Stabilität:	licht-, wasser-, luftstabil	Löslichkeit:	$\approx 18 \text{ Gew.-% (Hexan)}$
Zersetzung:	$> 220 \text{ } ^\circ\text{C}$ [c]	Bildungswärme [d]:	$+144 \text{ kcal mol}^{-1}$
		Spannungsenergie [d]:	$(+159 \text{ kcal mol}^{-1})$
			$166 \text{ kcal mol}^{-1}$
			$(181 \text{ kcal mol}^{-1})$

[a] Alter Wert 1.551 \AA . [b] Bis unterhalb 200 nm . [c] Erfolgt sehr langsam. [d] Werte ohne Klammern von Margrave et al. ermittelt [12], Werte in Klammern von Domalski et al. [13].

Die in Tabelle 1 genannten Bindungslängen stammen aus einer kürzlich veröffentlichten Elektronenbeugungsuntersuchung von L. und K. Hedberg et al.^[9] und stimmen gut mit den früher von Almennings et al.^[10] bestimmten überein. Der C-C-Abstand ist etwas länger als der, den Fleischer 1964 in der äußerst wichtigen Röntgenstrukturanalyse^[11a] ermittelt hat. Interessanterweise unterscheidet sich die C-C-Bindungslänge kaum von der im unsubstituierten Cyclobutan^[11b]. Die in Klammern zusätzlich zu den Daten von Margrave et al.^[12] angegebenen Werte für die Bildungswärme und die Spannungsenergie wurden von Domalski et al. am National Institute of Standards in den USA aus der Verbrennungswärme von 1,4-Cubandicarbonsäuredimethyl-



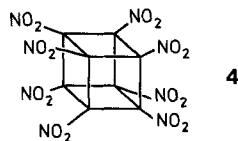
Philip E. Eaton wurde 1936 in New York geboren. Er schloß sein Studium an der Princeton University 1957 ab und promovierte 1961 bei Peter Yates an der Harvard University. Von 1960 bis 1962 war er Assistant Professor für Chemie an der University of California in Berkeley, danach erhielt er einen Ruf als Professor an die University of Chicago. Eaton bekam den Rohm and Haas Award for Research, ein Alfred P. Sloan Foundation Fellowship und den Senior Scientist Award der Alexander-von-Humboldt-Stiftung verliehen. Zu seinen Forschungsinteressen zählen die Synthese wichtiger Nicht-Naturstoffe und deren Anwendung in der Materialforschung.

ester ermittelt^[13]. Wir hoffen, daß uns bald neue Werte direkt aus der Verbrennung des Kohlenwasserstoffs **1** zur Verfügung stehen.

Es gibt zahllose Kraftfeld- sowie semiempirische und ab-initio-quantenmechanische Rechnungen zu Cuban, worüber Robiette et al. einen hervorragenden Überblick geben^[9]. Die Ergebnisse der verschiedenen Methoden zeigen eine annehmbare, doch meiner Ansicht nach alles andere als zufriedenstellende Übereinstimmung. Was immer man über die berechneten Eigenschaften von Cuban denken mag, im Experiment zeigt es eine bemerkenswerte Stabilität. Cuban schmilzt bei etwas über 130 °C, und meßbare Zersetzung tritt erst oberhalb von 200 °C ein. Martin et al. haben gezeigt, daß die Aktivierungsenergie für die Thermolyse von Cuban bei 230–260 °C bei dem außergewöhnlichen Wert von $43.1 \pm 1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ liegt^[2b]. Cuban ist gegenüber Licht, Luft, Wasser und den meisten gebräuchlichen Reagentien völlig stabil.

4. Die Cuban-Renaissance

Obwohl viele physikalische Eigenschaften von Cuban bestimmt wurden, galt diese Verbindung bis vor ein paar Jahren noch als Laboratoriumskuriosität von rein akademischem Interesse. Das änderte sich in den frühen achtziger Jahren, als Gilbert vom U.S. Army Armament and Development Command (jetzt ARDEC) darauf hinwies, daß aufgrund der hohen Bildungswärme von Cuban **1**^[12] und dessen außerordentlich hoher Dichte (1.29 g cm^{-3})^[11a], die höher als die von fast allen anderen Kohlenwasserstoffen ist^[14], manche Cubanderivate wichtige Sprengstoffe sein könnten. Seine Kollegen Sandus und Alster am ARDEC unterstützten diese Idee durch theoretische Überlegungen und schätzten ab, daß Octanitrocuban **4** ungefähr 20–25 % mehr Sprengkraft haben müßte als HMX (Octogen), der heutige Standardsprengstoff^[15]. Hier soll die Anmerkung



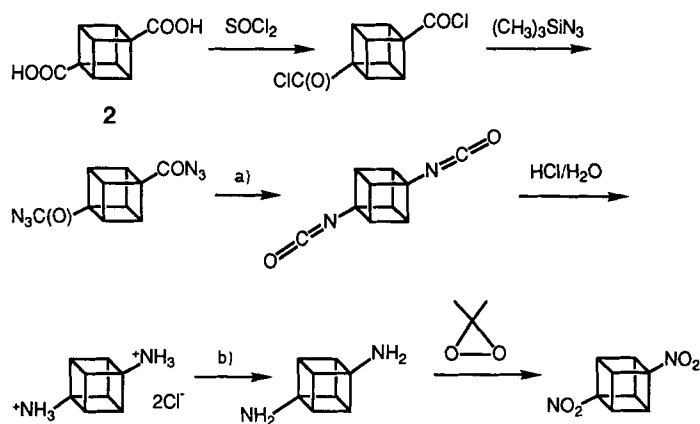
genügen, daß die Detonation von Octanitrocuban **4** eine immense Menge an sehr heißem Gas erzeugen würde [Gl. (a)].



Miller am U.S. Office of Naval Research erkannte schnell, daß manche substituierte Cubane sehr nützliche Treibstoffe für die Raumfahrt- und das „Star-Wars“-Programm sein könnten. Die Synthese von **4** und ähnlichen Verbindungen ist jedoch außerordentlich problematisch. Diese Herausforderung führte uns vor Augen, daß wir nicht wußten, wie man – abgesehen von sehr wenigen einfachen Beispielen^[4] – substituierte Cubane synthetisieren sollte. Als wir uns im Jahre 1980 erneut der Cubanchemie zuwandten, gab es kaum methodische Ansätze, die an der am leichtesten zugänglichen Cubanverbindung, der Dicarbonsäure **2**, etwas anderes zuließen als Manipulationen an den Carboxygruppen.

5. Reaktionen an funktionellen Gruppen

Die Carboxygruppen von **2** und auch die meisten anderen funktionellen Gruppen am Cubangerüst zeigen ein ganz normales chemisches Verhalten, so daß nahezu alle typischen Umwandlungen funktioneller Gruppen mit Erfolg durchgeführt werden können. Dies zeigt auch die von Shankar et al. und Wicks et al. in Chicago erarbeitete Synthese von 1,4-Dinitrocuban (Schema 4)^[16]. Bei dieser Synthese werden mo-



Schema 4. Umwandlung funktioneller Gruppen am Cubangerüst. a) Erwärmen; b) Neutralisieren.

derne Varianten klassischer Reaktionen genutzt, die sich am Cubangerüst ebenso leicht durchführen lassen wie an jeder gewöhnlichen Carbonsäure. Man beachte nur als Beispiel für das „angenehme“ Verhalten der meisten Cubanderivate, daß das 1,4-Diisocyanat in Schema 4 eine stabile, kristalline Verbindung ist ($F_p = 112\text{--}114^\circ\text{C}$), die sich auch als Polyurethanvorstufe eignen sollte. Solche Polyurethane könnten als sehr energiereiche Bindemittel für Treibstoffe eingesetzt werden. Cubylamine (und ganz besonders Cubylmethylamine) sind aufgrund ihrer Größe und Form, die der analoger Adamantanderivate ähneln, als antivirale Wirkstoffe interessant. 1,4-Dinitrocuban, das Endprodukt in Schema 4, ist problemlos handhabbar. Es ist weniger stoßempfindlich als TNT (Trinitrotoluol) und auch thermisch bemerkenswert stabil (Zersetzung bei 260 °C). Dies gilt nicht für alle Cubane; Cubylazide, -diazoketone und -diazomethanverbindungen sind stoßempfindlich und gefährlich. **Vorsicht** ist beim Umgang mit Cubanen, wie bei allen hochenergetischen Verbindungen, grundsätzlich angebracht. Man sollte immer Schutzschilde benutzen und bei der Aufarbeitung von Rohmischungen, in denen saure oder schwermetallhaltige Verunreinigungen vorliegen könnten, besondere Vorsicht walten lassen.

6. Substitutionen am Cubangerüst

Durch Umwandlungen funktioneller Gruppen kann man viele mono- und disubstituierte Cubane synthetisieren, da die entsprechenden Carbonsäuren leicht zugänglich sind^[3]. Bei der Synthese höher substituierte Cubane nützt dies jedoch nichts. Reddy et al. haben gezeigt, daß Substitutionen am Cubangerüst über das Cubylradikal recht einfach durch-

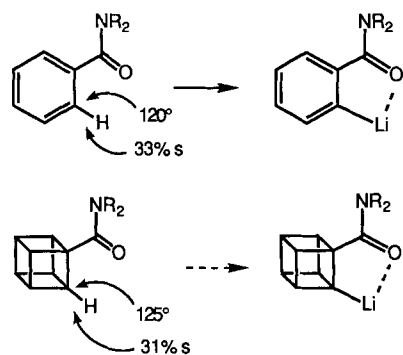
zuföhren sind, wobei man aber – wie meist bei Radikalreaktionen – als Rohprodukt Mischungen erhält. Die lichtinduzierte Iodierung von Cuban mit *tert*-Butylhypiodid liefert Mono-, Di-, Triiodcubane usw.^[17] Das eigentliche Ziel ist jedoch, Substitutionsreaktionen systematisch und kontrolliert am Cubangerüst durchzuführen. Hierzu muß man sich genauer mit der Struktur von Cuban beschäftigen.

6.1. Die Cuban-C-H-Bindung

Geht man von einem vierbindigen sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatom aus, so erzwingt die Geometrie des Cubangerüsts eine deutliche Umhybridisierung der beteiligten Kohlenstoffatome. Hier haben die C-C-Bindungen einen hohen p-Anteil, während das für die C-H-Bindung genutzte exocyclische Kohlenstofforbital einen hohen s-Anteil von etwa 31 % (berechnet aus der ^{13}C - ^1H -Kopplungskonstanten von ca. 155 Hz^[3, 18]) aufweist. Somit sollten die Wasserstoffatome am Cubangerüst acider sein als Wasserstoffatome an spannungsfreien, gesättigten Kohlenwasserstoffen. Dies wurde eindeutig bestätigt^[19]. Die kinetische Acidität von Cuban ist ca. 63000mal größer als die von Cyclohexan. Trotzdem ist dieser Wert für einen direkten präparativen Nutzen noch bei weitem zu gering.

6.2. Die *ortho*-Metallierung nach Amidaktivierung

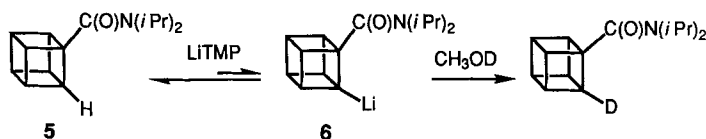
Wir wollten versuchen, das Cubangerüst mit Hilfe einer Nachbargruppenaktivierung zu metallieren. Durch die Arbeit von Meyers, Beak, Snieckus und anderen war hinreichend bekannt, daß ein Amidsubstituent an Arenen ein Wasserstoffatom in *ortho*-Position für die Lithiierung aktiviert^[20]. Cubane ähneln nun in mancher Hinsicht Arenen: beide Systeme haben C-H-Bindungen mit höherem s-Anteil und bei beiden werden benachbarte, also *ortho*-ständige Substituenten in eine coplanare Konformation gezwungen (Schema 5). Daher nahmen wir an, daß die Lithiierung von Cubanamiden möglich sein sollte.



Schema 5. Vergleich wichtiger geometrischer Parameter eines Benzamids und eines Cubanamids sowie die der *ortho*-lithiierten Derivate. Die ähnlichen CCH-Winkel und s-Anteile der C-H-Bindung zeigen die Ähnlichkeit von Arenen und Cubanen.

Der Grundstein hierzu wurde in meinem Laboratorium von Castaldi gelegt^[21]. Er konnte zeigen, daß sich tatsächlich eine geringe Gleichgewichtskonzentration der *ortho*-lithiierten Verbindung **6** bildet, wenn das Diisopropylamid **5**

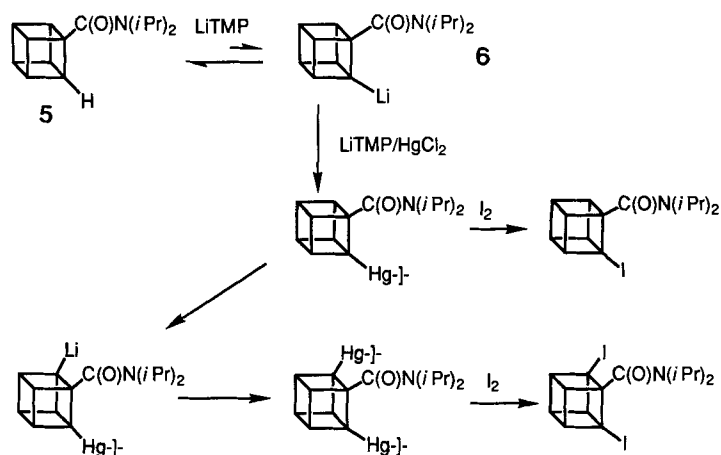
der Cubanmonocarbonsäure mit einem hohen Überschuß einer starken, nicht nucleophilen Base wie Lithiumtetramethylpiperidid (LiTMP) behandelt wird. (Alkylolithiumverbindungen sind dafür ungeeignet, da sie die Amidgruppe angreifen.) Nach dem Abbruch der Reaktion mit CH_3OD findet man beim zurückgewonnenen Amid ungefähr 3 % Deuterium in der 2-Position (*ortho*). Dideuterierte Verbindungen konnten nicht nachgewiesen werden.



Dieses Ergebnis war für uns als Physikoorganiker sehr befriedigend, war es doch aufgrund logischer Überlegungen zustande gekommen; außerdem zeigte es, daß ein gesättigtes, aktiviertes System metalliert werden kann^[22, 23]. Zunächst war diese Beobachtung jedoch präparativ nicht verwertbar, denn mit einer geringen Konzentration eines Carbanions in Gegenwart eines enormen Überschusses an Base läßt sich nicht so einfach arbeiten.

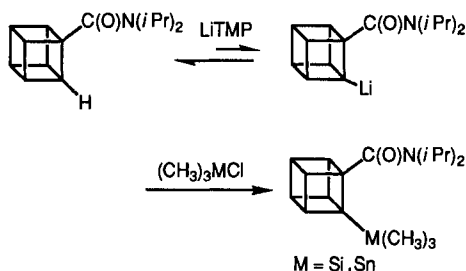
6.3. Die Transmetallierung

Castaldi's Arbeit, in der er zeigte, daß die Transmetallierung die goldene Brücke zur Synthese von substituierten Cubanen ist, war der entscheidende Schritt vorwärts^[21]. Führt man die Lithiierung eines Cubanamids in Gegenwart von Quecksilbersalzen durch, so wird die zunächst gebildete Lithiumverbindung schnell mercuriert, wobei die sehr polare C-Li-Bindung durch die nahezu kovalente (und relativ inerte) C-Hg-Bindung ersetzt wird. Somit kann die Ausgangsverbindung **5** vollständig in ein metalliertes Cuban überführt werden (Schema 6). Die Amidgruppe ist wichtig für die Stabilisierung des lithiierten Intermediats, nicht jedoch für die der Quecksilberverbindung. Wenn einmal Lithium durch Quecksilber ersetzt ist, wird die Amidgruppe für die Aktivierung des zweiten *ortho*-Wasserstoffatoms verfügbar, und die Synthese kann weitergehen.



Schema 6. Metallierung und Transmetallierung – ein Weg zur vollständigen Metallierung des Cubangerüsts.

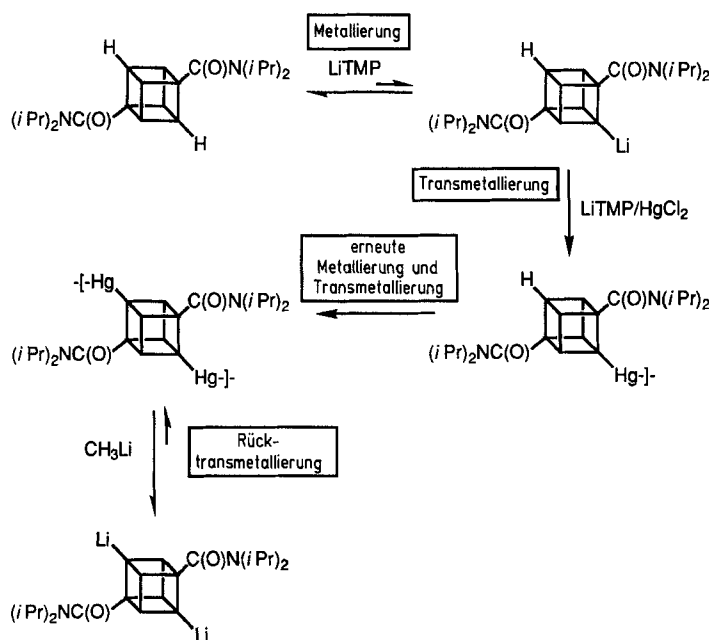
Die Metallierung und die Transmetallierung waren der Grundstein für die Entwicklung eines Arsenal von Methoden zur Synthese vieler substituierter Cubane. Mercurierte Cubane eignen sich zur Synthese von halogenierten Derivaten, da die C-Hg-Bindung leicht durch Halogene, z.B. Iod, gespalten wird. Andere metallierte Cubane sind reaktiver und somit noch nützlicher. Higuchi et al. zeigten, daß Zink-, Silicium- und Zinnderivate von Cuban in ähnlicher Weise zugänglich (Schema 7) und von hohem präparativen Nutzen sind^[24].



Schema 7. Synthese silylierter und stannierter Cubane durch Metallierung oder Transmetallierung.

6.4. Die Rücktransmetallierung

Cunkle, ein Postdoktorand in meiner Gruppe, entdeckte, daß die Rücktransmetallierung als Methode zur Umwandlung mercurierter Cubanverbindungen in reaktivere Metallcubane verwendet werden kann^[25a]. Dieser (als

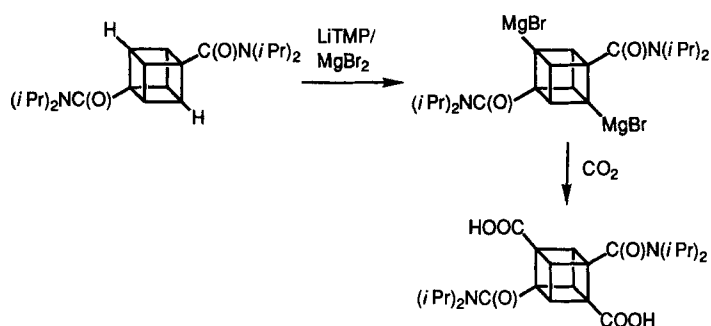


Schema 8. Metallierung, Transmetallierung, Rücktransmetallierung – ein Umweg zur Synthese von schwer erhältlichen Verbindungen.

Umweg) außergewöhnliche Syntheseweg ermöglicht die quantitative Herstellung von dilithiierten Cubanen (Schema 8); durch direkte Lithiierung von Cubanamiden sind solche Verbindungen nicht erhältlich. Die Methode wurde auch bei der Synthese dimetallierter Arene eingesetzt^[25b].

6.5. Cubyl-Grignard-Verbindungen

Bashir-Hashemi (Geo-Centers) führte als erster Transmetallierungen mit Magnesiumsalzen durch und machte somit Mono- und Di-Grignard-Verbindungen von Cubanen leicht zugänglich^[26]. Dies funktioniert außerordentlich gut. Die Umwandlung verläuft über eine schrittweise Lithiierung/Brommagnesiierung. Die zweite Metallierung tritt dabei an der – bezüglich der Erstmetallierung – entferntesten Position am Cubangerüst ein, was angesichts der Polarität der Intermediate durchaus plausibel ist. Darüber hinaus findet keine Metallierung mehr statt. In den meisten Fällen ist die Gesamtausbeute dieser Reaktionen sehr gut; bei der in Schema 9 dargestellten Synthese erhält man sowohl bei kleinen als auch bei großen Ansätzen Ausbeuten von 90–95 %^[27].

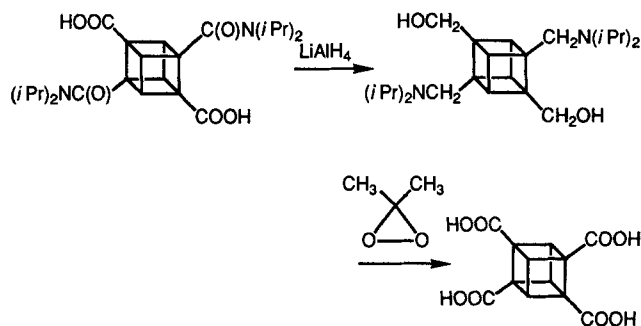


Schema 9. *ortho*-Magnesiierung durch Metallierung/Transmetallierung – eine nützliche Methode.

6.6. Die aktivierende Amidgruppe

Die Diisopropylamidgruppe eignet sich zur Aktivierungsgruppe am besten, da sie gegenüber den für die *ortho*-Metallierung eingesetzten Amidbasen recht stabil ist. Wie immer hat eine sorgfältige Wahl auch ihren Preis: diese Amide lassen sich nicht zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysieren, d. h. also nicht zu der funktionellen Gruppe umwandeln, die für weitere Reaktionen am besten geeignet wäre. Einige Zeit lang war dieses Problem die Achillesferse der Reaktionsfolge. Es läßt sich, wie wir schließlich fanden, durch Reduktion des Amids mit Boran und nachfolgende Oxidation des so entstandenenamins mit Dimethyldioxiran (Schema 10)^[27a] oder bei größeren Ansätzen mit Kaliumpermanganat lösen^[27b].

Bottaro, Schmitt et al. führten später das *tert*-Butylethylamid, das mit starken Säuren vollständig hydrolysiert wer-

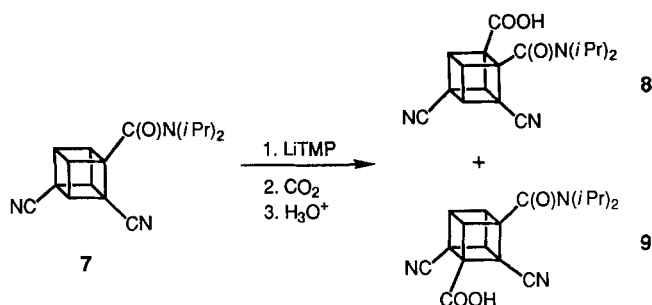


Schema 10. Ein neuartiger Weg zur „Hydrolyse“ einer stabilen Amidgruppe.

den kann^[28], als aktivierende Gruppe bei der *ortho*-Metallierung ein. Daraufhin beobachteten wir, daß die *tert*-Butylgruppe schon im schwach Säuren entfernt werden kann und daß man das resultierende Amid (bei unseren Untersuchungen das Methanamid) mit säure- oder besser noch basenkatalysierter Hydrolyse in die freie Carbonsäure umwandeln kann.

6.7. Die *ortho*-Magnesiierung

Als wir unsere Arbeiten auf die Synthese von Cubanen mit verschiedenen Substitutionsmustern ausdehnten, beobachteten wir, daß bei der Reaktion von 2,4-Dicyancubanamid **7** mit LiTMP und anschließender Carboxylierung die zwei isomeren Cubancarbonsäuren **8** und **9** mit vier Substituenten am Cubangerüst entstehen^[29]. Der elektronenziehende Effekt der beiden Cyangruppen führt zusammen mit der Amidgruppe zu einer so ausgeprägten Stabilisierung beider als Intermediate vorliegender lithiierten Cubane, daß schon ein geringer Überschuß an LiTMP für eine fast vollständige Deprotonierung selbst bei -78°C ausreicht.

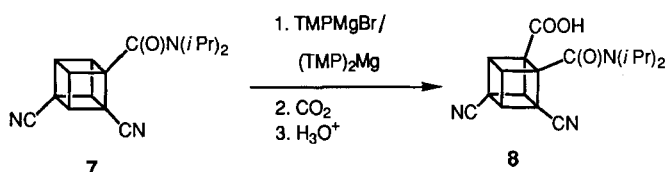


Beim ersten Lithiierungsschritt stehen die Aktivierung der C-H-Bindung des Cubangerüsts, die den beiden Cyangruppen benachbart ist, und die *ortho*-Aktivierung durch die benachbarte Amidfunktion in Konkurrenz. Beide konkurrierende Lithiierungsreaktionen laufen ab und führen zu einem Produktgemisch. Wir untersuchten nun, ob die Zugabe von MgBr_2 die Selektivität dieser Reaktion verbessern könnte. Bei einem LiTMP/ MgBr_2 -Verhältnis von 1.5:1 stieg das Verhältnis der Produkte auf 9:1 zugunsten der *ortho* zur Amidfunktion carboxylierten Verbindung **8**. Dies legt eine wichtige und neuartige Schlußfolgerung nahe: durch TMPMgBr (einer Hauser-Base)^[30] und/oder durch $(\text{TMP})_2\text{Mg}$ erfolgt direkte Magnesiierung. Lee und Xiong haben diese Idee in unserem Laboratorium zu einem wichtigen neuen Verfahren, der sogenannten *ortho*-Magnesiierung ausgebaut; Magnesiumamidbasen sind außerordentlich wertvoll für die Synthese^[31, 32].

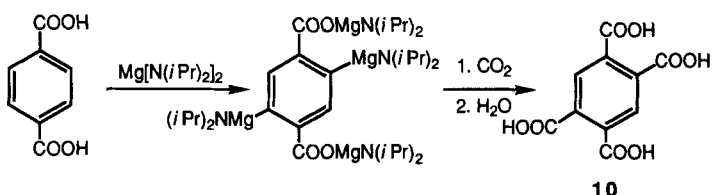
Solche Magnesiumamidbasen lassen sich sehr einfach herstellen. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMPH) liefert beim Erhitzen mit einem Äquivalent Ethylmagnesiumbromid oder mit 0.5 Äquivalenten Dibutylmagnesium in THF unter Rückfluß klare Lösungen von TMPMgBr bzw. $(\text{TMP})_2\text{Mg}$. Die Umsetzungen sind innerhalb weniger Stunden abgeschlossen. Lösungen der entsprechenden Diisopropylamin-derivate sind auf ähnliche Weise erhältlich^[31]. Die Magnesiumamidbasen sind in siedendem THF stundenlang stabil. Darin unterscheiden sie sich deutlich von den entsprechen-

den Lithiumamiden, die sich bei dieser Temperatur schnell zersetzen; LiTMP ist ja bereits oberhalb von 0°C in THF instabil. Daß man bei Temperaturen von siedendem THF starke Basen einsetzen kann, ist wichtig, besonders für Umsetzungen mit sonst schwerlöslichen oder reaktionsträgen Verbindungen.

Bei der Umsetzung von TMPMgBr oder $(\text{TMP})_2\text{Mg}$ mit dem Dicyancubanamid **7** entsteht nach Carboxylierung als einziges Produkt in einer Ausbeute von 90%(!) Verbindung **8** mit der Carboxygruppe in Nachbarstellung zur aktivierenden Amidfunktion^[29], und diese Reaktion verläuft sogar bei -78°C noch zügig. Der induktive Effekt der Cyangruppe begünstigt dies sicher, aber bei der Magnesiierung selbst wirkt der Cyansubstituent nicht *ortho*-dirigierend.



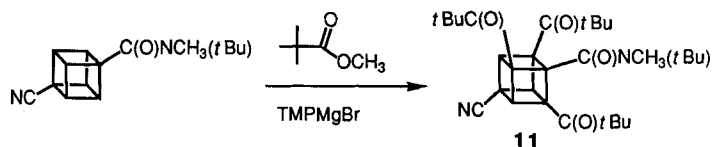
Die Einsatzmöglichkeiten der *ortho*-Magnesiierung gehen weit über das Cubansystem hinaus; beispielsweise kann das Verfahren bei Arenen nutzbringend eingesetzt werden. Ein solches fruchtbares „Nebenprodukt“ unserer Arbeit an Cubanen ergab sich häufig und führte, wie in diesem Fall, zu wichtigen neuen Erkenntnissen für die Chemie. Seit der Arbeit von Gilman über die *ortho*-Lithiierung an substituierten Arenen war man immer der Meinung, daß die Metallierung entscheidend, wenn man auch nicht genau wußte wie, von den Eigenschaften des Lithiums abhängt. Heute wissen wir, daß auch die direkte *ortho*-Magnesiierung möglich ist. Solche Reaktionen ergänzen die *ortho*-Lithiierung und haben manchmal auch deutliche Vorteile, wie etwa bei einer neuen Synthese für Pyromellitsäure **10**. Diese und weitere Anwendungen der *ortho*-Magnesiierung sind an anderer Stelle ausführlicher diskutiert^[31, 33–35].



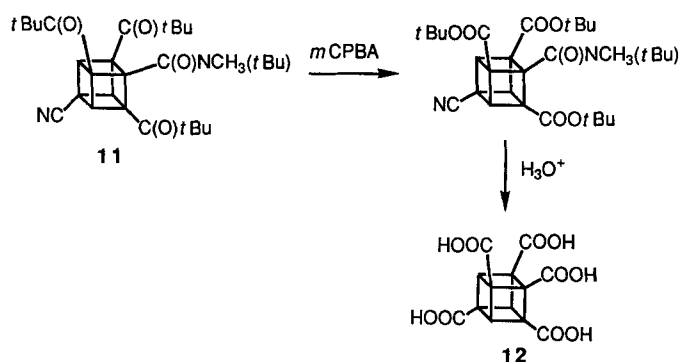
7. Synthese von Cubanen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern

Der aktivierende Effekt einer einzelnen Amidgruppe reicht zwar für die Metallierung von Cubanen aus, doch erhöhen zusätzliche elektronenziehende Gruppen die Reaktivität um ein Vielfaches. So ist das 4-Cyancubanamid deutlich reaktiver als das unsubstituierte Amid, und die Magnesiierung tritt schnell und ausschließlich in *ortho*-Stellung zur Amidfunktion ein. Puranik, einer meiner Postdoktoranden, hat gezeigt, daß in bestimmten Fällen, nämlich dann, wenn das Elektrophil und die Base nebeneinander stabil vorliegen

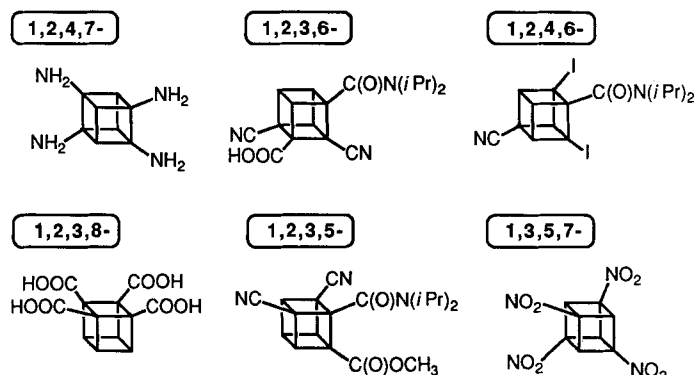
können, alle drei zur Amidgruppe *ortho*-ständigen Positionen in einer schönen und einfachen Eintopfreaktion, bei der die Metallierungsschritte nacheinander ablaufen, substituiert werden können. So entsteht beispielsweise direkt das Tri(*tert*-butylcarbonyl)-Derivat **11** aus dem 4-Cyancubanamid^[36].



Da die Baeyer-Villiger-Oxidation von *tert*-Butylcubylketonen vollkommen selektiv abläuft – nur die *tert*-Butylgruppe wandert – läßt sich das Triketon **11** leicht zum polycarboxylierten Cuban **12** umwandeln^[36].

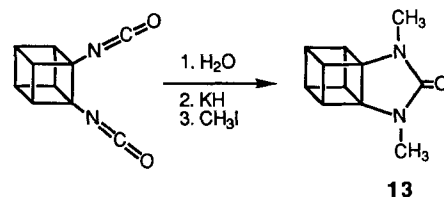


Wir haben solche Verfahren zur Synthese vieler Cubane herangezogen. Man kann sagen, daß beinahe jede Kombination oder Permutation von funktionellen Gruppen und Positionen am Cubangerüst mit ziemlich einfachen chemischen Reaktionen erzeugt werden kann^[37]. Schema 11 zeigt beispielsweise sechs tetrasubstituierte Cubane aus unserem Laboratorium mit jeweils unterschiedlichem Substitutionsmuster.



Schema 11. Tetrasubstituierte Cubane mit unterschiedlichem Substitutionsmuster.

Uns gelang sogar die Synthese von Cubanen wie **13** mit ankondensierten Heterocyclen^[38]. Entgegen der Erwartung sind diese „Heteropropellanocubane“ bemerkenswert stabil.



Die Stickstoffatome können alkyliert oder nitriert werden, ohne daß dabei eine Ringöffnung eintritt. Interessanterweise ist die C-C-Bindung, die der Harnstoffring und das Cubangerüst gemeinsam haben, deutlich kürzer als die entsprechenden Bindungen in cyclischen Harnstoffderivaten und in Cubanen. Die Ursache dieses Effekts ist nicht bekannt^[38].

8. Cuban als Baustein für Wirkstoffe

Das Cubangerüst ist starr, so daß die Substituenten räumlich genau definiert zueinander angeordnet sind. Die Länge der Würfeldiagonale ist nahezu identisch mit dem Abstand der *para*-Positionen am Benzolring. Bei Cubanen können somit Substituenten in der „Benzolebene“ gebunden sein, aber, im Gegensatz zum Benzol, sozusagen auch darunter oder darüber. Dies eröffnet faszinierende Möglichkeiten bei der Synthese von Pharmawirkstoffen, und es wurden bereits bei einer Reihe von Cubanderivaten interessante Wirkungen bei Anti-AIDS- und Anti-Tumor-Screening-Versuchen gefunden. Man muß allerdings zugeben, daß das Verhältnis Aktivität/Toxizität noch nicht befriedigend ist. Wir wissen jedoch, daß das Cubansystem von Natur aus nicht toxisch ist und die meisten Cubane biologisch unschädlich sind. Die Suche nach pharmakologisch relevanten Cubanen hat erst begonnen. Cubane sollten als biologisch stabile, lipophile Träger betrachtet werden, die der Chemiker mit einer großen Auswahl an Substituenten in vielen verschiedenen, genau definierten räumlichen Anordnungen modifizieren kann. Eine gute Wahl der Substituenten sollte durch Erkenntnisse, die bei Wirkstoffdesignprogrammen gewonnen wurden, ermöglicht werden.

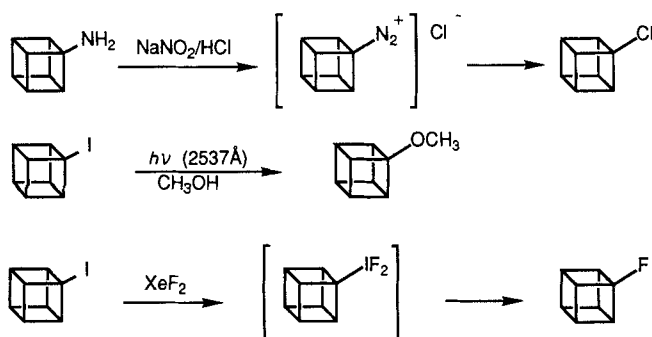
9. Cubane als Vorstufen reaktiver Intermediate

Nach der Lösung der bei der Synthese von substituierten Cubanen auftretenden Probleme können wir nun, ausgehend vom Cuban, das ja selbst schon eine außergewöhnliche Struktur hat, die Grenzen der Bindungsmöglichkeiten bei organischen Verbindungen weiter ausloten.

9.1. Das Cubyl-Kation

Eine der größten Überraschungen bei unserer Arbeit war die Tatsache, daß das Cubyl-Kation viel leichter entsteht als erwartet^[39]. Alles schien gegen das Cubyl-Kation zu sprechen: 1) Die Umgebung des positiv geladenen Kohlenstoffatoms ist alles andere als eben; 2) die exocyclischen Orbitale am Cuban haben einen hohen s-Anteil; 3) die Stabilisierung durch Hyperkonjugation würde sehr energiereiche, cubenartige Strukturen erfordern. Ab-initio-Rechnungen (6-31G*, ohne Elektronenkorrelation) ordnen das Cubyl-Kation

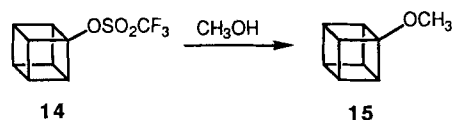
energetisch etwa 20 kcal mol^{-1} oberhalb des *tert*-Butyl-Kations und etwa 5 kcal mol^{-1} oberhalb des 1-Norbornyl-Kations ein^[40]. Trotzdem fanden wir zahlreiche Reaktionen (Schema 12), bei denen das Cubyl-Kation als Intermediat eine Rolle spielen könnte^[41].



Schema 12. Substitutionsreaktionen von Cubanverbindungen, die wahrscheinlich über ein Cubyl-Kation verlaufen.

9.1.1. Solvolyse von Cubyltriflat

Da Substitutionsreaktionen wie die in Schema 12 manchmal keinen klar definierten Mechanismus haben, können die Reagentien beispielsweise an der Cubanvorderseite angreifen oder sehr reaktive Intermediate bilden, so daß wir uns der Untersuchung einfacher Solvolysereaktionen zuwandten^[39a]. Die Solvolyse von Cubyltrifluormethansulfonat (Cubyltriflat) **14** verläuft in reinem wasserfreien Methanol außerordentlich zügig; die Halbwertszeit beträgt bei 70°C nur 15 Minuten. Es tritt keine Umlagerung auf, und das einzige Reaktionsprodukt ist der Cubylmethylether **15**. Mar-



kierungsstudien haben gezeigt, daß die Methoxygruppe am selben Kohlenstoffatom des Cubangerüsts gebunden ist wie die ursprüngliche Triflatgruppe. Es findet keine Wanderung der Wasserstoffatome und auch keine Gerüstumlagerung statt.

9.1.2. Experimentelle und berechnete Solvolysegeschwindigkeiten im Vergleich

Cubyltriflat ist viel reaktiver als 1-Norbornyltriflat, das in Methanol bei 70°C selbst nach 250 Stunden keiner merklichen Solvolyse unterliegt. In Hexafluorisopropylalkohol bei 60°C wird Norbornyltriflat nach 85 Stunden nur zu 90% solvolysiert. Dagegen reagiert Cubyltriflat in diesem Lösungsmittel innerhalb von fünf Minuten bei Raumtemperatur vollständig zu Cubylhexafluorisopropylether.

Der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten von S_N1 -Solvolysereaktionen ist in erster Näherung umgekehrt proportional zur Differenz der Spannungsenergie zwischen nichtionisierter Ausgangsverbindung und dem intermediär

auf tretenden Kation. Schleyer et al.^[42] haben gezeigt, daß dieser Energieunterschied durch Kraftfeldrechnungen abgeschätzt werden kann. Tabelle 2 faßt veröffentlichte Solvolyse-daten zusammen, die (soweit möglich)^[43] auf gleiche Parameter hin korrigiert und mit den aus Kraftfeldrechnungen vorhergesagten Werten verglichen wurden. Die Werte stimmen bis auf eine oder zwei Zehnerpotenzen überein – erstaunlich, wenn man die erforderlichen substantiellen Korrekturen der Parameter bedenkt. Die einzige Ausnahme ist

Tabelle 2. Vergleich der experimentell bestimmten und berechneten relativen Solvolysegeschwindigkeiten einiger tertiärer Tosylate in Essigsäure bei 70°C .

Tosylat	exp.	ber.	Tosylat	exp.	ber.
<i>tert</i> -Butyl	1	1	1-Norbornyl	10^{-13}	10^{-14}
1-Adamantyl	10^{-3}	10^{-4}	Cubyl	10^{-10}	$<10^{-25}$
1-Bicyclo[2.2.2]octyl	10^{-7}	10^{-8}			

das Cubyltosylat, bei dem die theoretischen und experimentellen Werte mehr als 15 Zehnerpotenzen auseinanderliegen.

9.1.3. Die Bindungsverhältnisse im Cubyl-Kation

Warum entsteht das Cubyl-Kation soviel einfacher als erwartet? Oder andersherum gefragt: Was ist eigentlich der Unterschied zwischen dem Cubanderivat und den anderen in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen? Wie schon in Abschnitt 6.1 diskutiert wurde, erzwingt die Struktur des Cubangerüsts eine signifikante Umhybridisierung der bindenden Kohlenstofforbitale, weg von der für vierbindige Kohlenstoffatome üblichen sp^3 -Hybridisierung. Die C-C-Bindungen von Cubanen haben einen höheren p-Anteil als die der anderen Verbindungen in Tabelle 2. Die elektronische Struktur des Cubanbindungssystems unterscheidet sich recht deutlich von der der anderen Verbindungen; dies wird jedoch bei Kraftfeldrechnungen nicht berücksichtigt^[45]. Quantitativ wurde das Problem von Borden und Hrovat mit ab-initio-6-31G*-Rechnungen mit Elektronenkorrelation behandelt^[40]. Daraus ergab sich die Schlußfolgerung, daß die positive Ladung durch Wechselwirkung mit den gespannten C-C-Bindungen im Cuban delokalisiert wird; die Bindungsordnung zwischen dem p-Orbital am positiv geladenen Kohlenstoffatom und den dazu parallelen p-Orbitalen an jedem der β -Kohlenstoffatome (C 3) ist positiv. Eine Populationsanalyse zeigt, daß die γ -CH- (C 4) und die α -CH-(C 2)-Gruppen eine beträchtliche positive Ladung tragen (0.16), die größer ist als die an den β -CH-Gruppen.

9.1.4. Der Einfluß von Substituenten auf die Solvolysegeschwindigkeit von Cubyltriflat

Betrachtet man die berechnete Ladungsverteilung im Cubyl-Kation, so ist es nicht überraschend, daß elektronenziehende Substituenten in 4-Stellung (Würfeldiagonale, *para*) die Solvolyse deutlich verlangsamen oder verhindern (Tabelle 3). So konnten wir bei dem 1,4-Bistriflat keinerlei Solvolyse, weder nach fünftägigem Erhitzen in Methanol bei 85°C , noch nach fünf Tagen in wäßrigem, 80proz. Ethanol

bei 100 °C, noch nach sechs Tagen bei 100 °C in Hexafluor-isopropylalkohol beobachten^[46]. Aber auch π -Donor-Substituenten in 4-Position können, wie Borden et al. klug festgestellt haben^[40], das Cubyl-Kation nicht wirksam stabilisieren, da die Bindung vom Kohlenstoffatom C 4 zum Substituenten parallel zur Längsachse des zylindrischen LUMOs des Kations angeordnet ist^[47]. Daher sind Substituenten wie die Methyl- oder die Methoxygruppe, die man normalerweise mit hyperkonjugativer bzw. Resonanzstabilisierung von Kationen in Verbindung bringt, beim Cubyl-Kation dazu nicht imstande. So spiegeln die in Tabelle 3 zusammengestellten Daten auch nur die destabilisierenden induktiven Effekte dieser Substituenten wider. Die Symme-

Tabelle 3. Vergleich der Halbwertszeiten $t_{1/2}$ der Solvolysen 4-substituierter Cubyltriflate.

4-X-1-Triflat	T [°C]	$t_{1/2}$	4-X-1-Triflat	T [°C]	$t_{1/2}$
X = H	20	< 5 min [a]	H	25	67 h [c]
CH ₃ O	60	> 133 h [a]	CH ₃	25	200 h [c]
Cl	60	> 20 d [a]	(CH ₃) ₃ Si	25	37 min [c]
CF ₃ SO ₃	100	[b]	(CH ₃) ₃ Sn	25	[d]

[a] In (CF₃)₂CHOH. [b] Reaktionszeit in (CF₃)₂CHOH zu lang, nicht meßbar. [c] In CH₃OH. [d] Reaktionszeit in CH₃OH zu kurz, nicht meßbar.

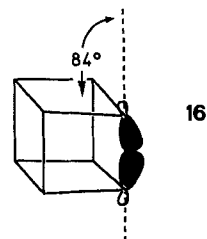
trieeinschränkung, die den stabilisierenden Einfluß von π -Donoren begrenzt, gilt natürlich nicht für σ -Donoren. Jian Ping Zhou, einer meiner Mitarbeiter, hat beobachtet, daß Silyl- und Stannylsubstituenten an C 4 die Solvolysegeschwindigkeit von Cubyltriflaten deutlich erhöhen^[48]. Die Solvolyse des 4-Trimethylstannylderivats verläuft in der Tat so schnell (etwa 3000mal schneller als bei Cubyltriflat), daß die Geschwindigkeit nur durch Extrapolation aus dem Verhalten des entsprechenden Mesylats erhalten werden konnte.

9.2. Dehydrocubane

Cuban **1** ist ein gesättigter Kohlenwasserstoff mit außergewöhnlicher Struktur und Spannung. Obwohl man dessen Bildung für unmöglich gehalten hatte, stellten sich Cubane als stabile Verbindung heraus. Auch das Cubyl-Kation wird wesentlich leichter gebildet, als man früher gedacht hatte. Deshalb sollte man auch andere ungewöhnliche Ideen nicht einfach von der Hand weisen.

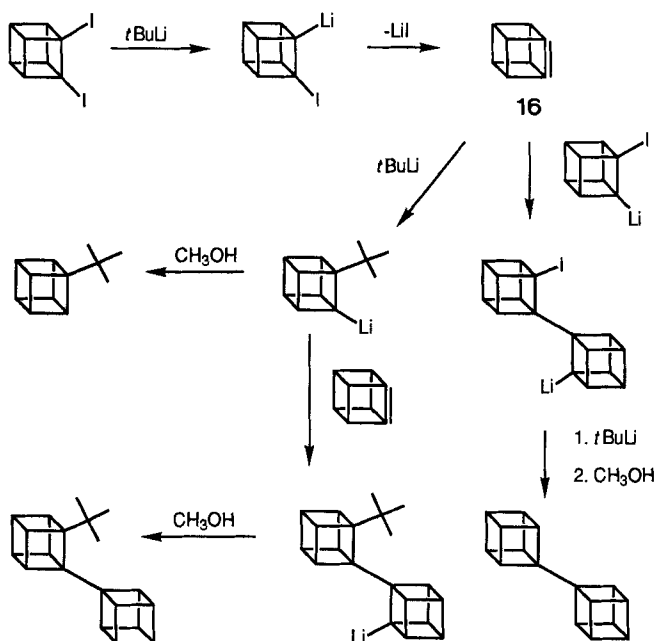
9.2.1. 1,2-Dehydrocuban (Cuben)

1,2-Dehydrocuban oder Cuben **16** ist das extremste Beispiel für ein pyramidalisiertes Olefin^[49, 50]. Es ist offensichtlich, daß die Umgebung der Doppelbindungskohlenstoff-



atome nirgends auch nur annähernd eben sein kann. Hrovat und Borden haben für **16** einen Pyramidalisierungswinkel von 84° berechnet^[50b].

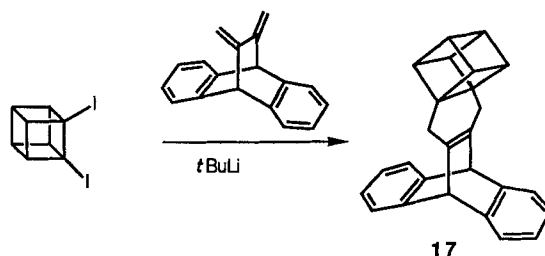
Mit Hilfe der oben diskutierten neu entwickelten Synthesemethoden für substituierte Cubane stellte Maggini, ein Postdoktorand in meinem Laboratorium, 1,2-Diodcuban her^[51]. Er fand heraus, daß das chemische Verhalten dieser vicinalen Dihalogenverbindung am besten zu verstehen ist, wenn man Cuben als Intermediat bei deren Reaktionen annimmt (Schema 13)^[51]. Das entscheidende Argument für



Schema 13. Die Reaktion von 1,2-Diodcuban mit *tert*-BuLi.

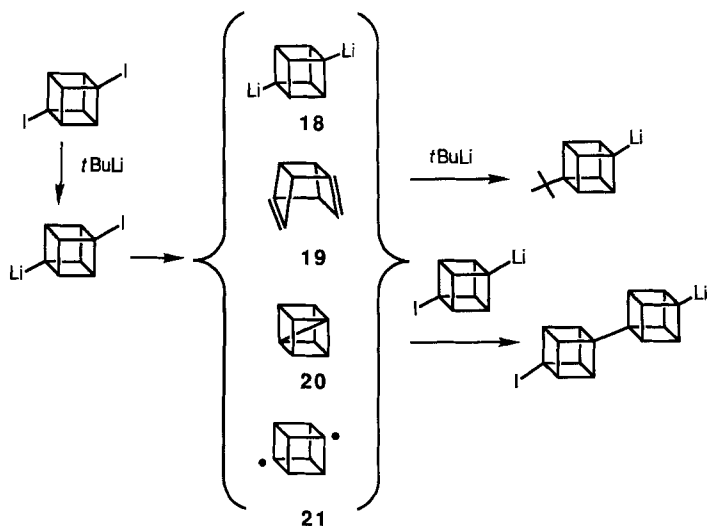
diese Annahme ist, daß die Umsetzung von Monoiodcuban mit *tert*-Butyllithium im wesentlichen nur zu Cubyllithium führt; *tert*-Butylcuban entsteht dabei kaum. Die Bildung von *tert*-Butylcuban und von Cubylcubanen bei den Umsetzungen mit 1,2-Diodcuban spiegelt vermutlich wider, daß Cuban leicht nucleophil angegriffen wird. Nucleophile Additionen an hochgespannte Olefine waren in den schönen Arbeiten von Szeimies et al. über verbrückte Bicyclobutene gut dokumentiert^[49].

Cuben ist ein außerordentlich stark gespanntes, relativ „offenes“ und sterisch ungehindertes Olefin. Als solches sollte es bei Diels-Alder-Additionen sehr reaktiv sein. Bei der Umsetzung von 1,2-Diodcuban mit *tert*-Butyllithium bei Raumtemperatur in Benzol in Gegenwart von 11,12-Dimethylen-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen bildete sich tatsächlich das 1:1-Diels-Alder-Addukt **17** – Cuban auf einem Sockel – in einer Ausbeute von 64%.



9.2.2. 1,4-Dehydrocuban (1,4-Cubandiyl)

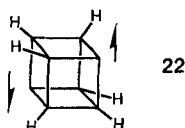
Die außergewöhnliche Chemie von 1,2-Diodcuban zwang uns geradezu zur Untersuchung der 1,4-Diodverbindung^[52], die leicht aus Cuban-1,4-dicarbonsäure erhältlich ist^[53]. Tsanaksidis zeigte in meinem Laboratorium, daß die Umsetzungen von 1,4-Diodcuban mit Alkylolithium (Schema 14) zu ähnlichen Produkten wie die Reaktionen mit 1,2-Diodcuban führen, d. h. zu Verbindungen, die durch nucleophile Additionsreaktionen von Lithiumverbindungen an irgendein sehr reaktives Intermediat entstehen^[54].



Schema 14. Mögliche Intermediate **18–21** der Reaktion von 1,4-Diodcuban mit *t*BuLi.

Unsere Markierungsversuche ergaben gute Hinweise darauf, daß die Produkte aus einem symmetrischen Intermediat entstehen. Es gibt zahlreiche mögliche Strukturen für das Intermediat, beispielsweise **18–21**, wobei einige leicht ausgeschlossen werden können. 1,4-Dilithiocuban **18** entsteht, wenn man bei der Austauschreaktion zwischen 1,4-Diodcuban und *tert*-Butyllithium die Temperatur auf -100°C senkt; **18** verhält sich erwartungsgemäß deutlich anders als das bei ca. -70°C erzeugte Intermediat. Es ist auch nicht sehr wahrscheinlich, daß eine Grob-Fragmentierung von Diodcuban zu **19**, einem sicherlich reaktiven Olefin, eintritt, da die Zugabe von geeigneten Abfangreagentien wie Furan und 9,10-Diphenylisobenzofuran keinen Einfluß auf den beobachteten Reaktionsverlauf hat. Borden et al.^[55] und Michl et al.^[56] haben unabhängig voneinander berechnet, daß die Bildung von **20**, mit einer Bindung in der Würfeldiagonalen, aufgrund der extrem hohen Spannung und dem Vorliegen gegenphasiger Molekülorbitale^[57] nicht zu erwarten ist. Ab-initio-Rechnungen beider Arbeitsgruppen lassen den Schluß zu, daß das Intermediat der Reaktion von 1,4-Diodcuban wahrscheinlich das 1,4-Cubandiyl **21** ist.

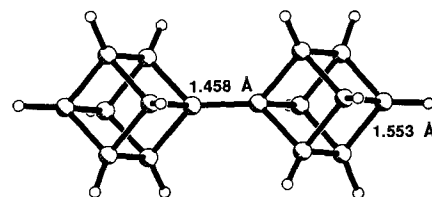
Der Singulettzustand **22** des 1,4-Cubandiyls ist nach Berechnungen um mehr als 10 kcal mol^{-1} stabiler als der Tri-



plettzustand. Dies ist das Ergebnis einer signifikanten, über die Bindungen vermittelten Wechselwirkung. 1,4-Cubandiyl verhält sich auch nicht wie ein Diradikal: die Gegenwart von Cyclohexen führt selbst in beträchtlicher Konzentration nicht zu anderen Umsetzungen; man beobachtet weder eine Wasserstoffabspaltung vom Olefin noch eine Addition an das Olefin. Michl et al. konnten spektroskopisch an den matrixisolierten (Argon, 12 K) Produkten der metallinduzierten Gasphasendehalogenerierung von 1,4-Dihalogenocubanen das Vorliegen des Cubandiyls belegen^[56].

10. Cubylcubane und Oligocubane

Cuben (1,2-Dehydrocuban) und 1,4-Cubandiyl (1,4-Dehydrocuban) sind hochgespannte Verbindungen, die unter Normalbedingungen nicht isoliert werden können. Beide sind bei nucleophilen Additionen sehr reaktiv, und dies lieferte uns den Zugang zur Verbindungsklasse der Cubylcubane (siehe Schemata 13 und 14). Gilardi^[58] hat durch eine Röntgenstrukturanalyse gezeigt, daß die zentrale Bindung, die die beiden Cubaneinheiten verknüpft, außerordentlich kurz ist (1.458 Å , Schema 15). Dies war zu erwarten, denn

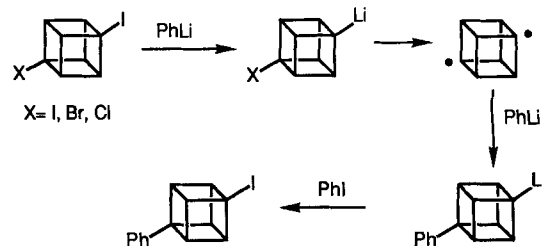


Schema 15. Molekülstruktur von Cubylcuban. Die C-C-Bindungslängen wurden durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt [58].

die exocyclischen Orbitale haben ja einen hohen s-Anteil und liegen nahe am Atomkern^[59]. Die zentrale Bindung in Cubylcuban ist etwa gleich lang wie die aus sp^2 -Orbitalen gebildete C-C-Bindung in 1,3-Butadien. Man beachte, daß die Länge der aus sp^3 -Orbitalen aufgebauten zentralen Bindung in Adamantyladamantan 1.578 Å beträgt^[60].

10.1. Arylierte Cubylcubane

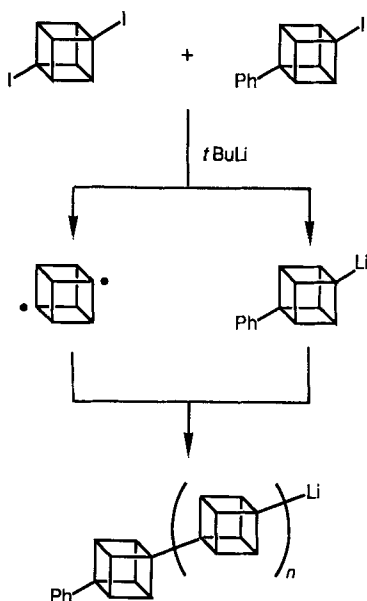
Tsanaksidis^[54] entdeckte, daß bei der Umsetzung von 4-Halogeniodcubanen mit Phenyllithium letztlich 1-Iod-4-



Schema 16. Umsetzungen von 4-Halogen-1-iodcubanen mit Phenyllithium.

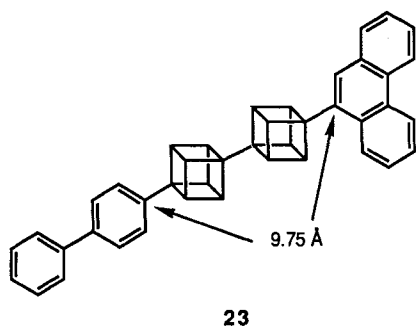
phenylcuban gebildet wird, wobei die Reaktionen über das 1,4-Cubandiyl verlaufen (Schema 16)^[49].

Pramod erweiterte und veränderte diese Reaktionsfolge so, daß die Synthese einer ganzen Reihe von $[n]$ Cubylcubanen möglich wurde (Schema 17)^[61, 62].



Schema 17. Die wichtigsten Schritte bei der Synthese von arylierten $[n]$ Cubylcubanen.

$[n]$ Cubylcubane bilden ein starres, stabförmiges Gerüst und bieten so die Möglichkeit, Verbindungen herzustellen, bei denen wechselwirkende Gruppen in genau definiertem Abstand voneinander gebunden sind. Mit jeder Cubaneinheit wird das Molekül etwa um 4.15 Å länger. Pramod entwickelte Methoden zur Synthese von Cubylcubanen mit verschiedenen aromatischen Substituenten an beiden Enden des Moleküls. So konnte er beispielsweise das Lithiocuban in Schema 17 mit $n = 2$ mit Phenanthren-9,10-epoxid abfangen und die entstehende Verbindung dann zu **23** dehydratisieren^[62]. Die Gruppe meines gerade verstorbenen Kollegen

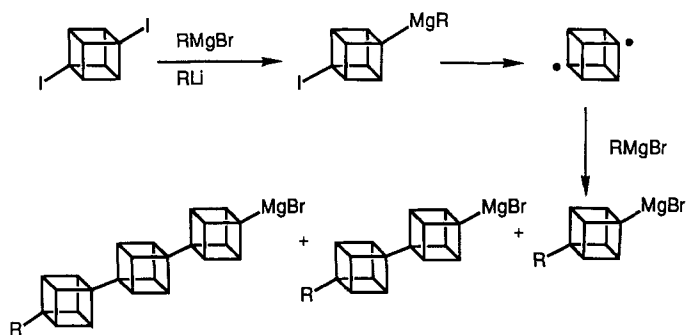


Gerhard Closs († 24. Mai 1992) mißt derzeit Elektronentransfergeschwindigkeiten in Abhängigkeit vom Abstand zwischen den Substituenten.

10.2. Alkylierte Cubylcubane

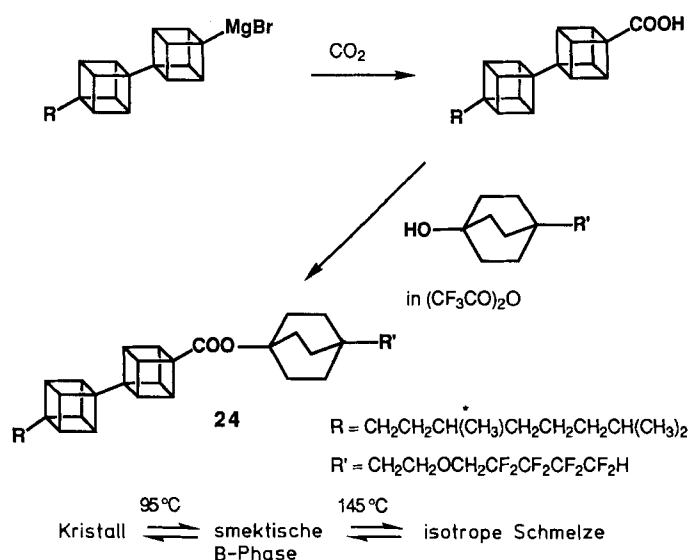
Alkylierte Cubylcubane in guter Ausbeute durch Addition von Alkylolithium an Cubandiyle herzustellen, ist etwas

schwieriger als die Synthese der arylierten Analoga. Nucleophile Additionsreaktionen verlaufen höchstwahrscheinlich über Eielektronentransfers, und dafür müssen die Energieniveaus der beteiligten Orbitale zueinander passen. Aryl- und Cubyllithium gehen leicht Additionsreaktionen an 1,4-Cubandiyl ein, Alkylolithium jedoch nicht. Yusheng Xiong aus meinem Laboratorium gelang es, diese Einschränkungen durch intelligenten Einsatz von intermediären Grignard-Verbindungen zu umgehen^[63] (Schema 18).



Schema 18. Die wichtigsten Schritte bei der Synthese von alkylierten $[n]$ Cubylcubanen. Im ersten Reaktionsschritt wird RLi langsam zugegeben. R = Methyl, Butyl oder ein Rest mit langer Kette.

Die Produkte der Grignard-Reaktion können auf verschiedene Weise weiterreagieren. Wir interessieren uns momentan sehr für die Möglichkeit, aus Oligocubanen Flüssigkristalle mit besonderen Eigenschaften (z. B. UV-Transparenz) herzustellen^[64]. Hierfür hat Xiong Verbindungen wie **24** synthetisiert (Schema 19).

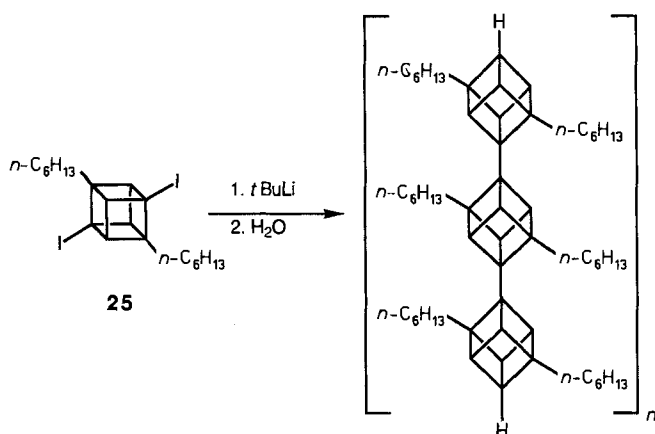


Schema 19. Synthese flüssigkristalliner Cubylcubanderivate.

Man sollte hier anmerken, daß die in Schema 19 gezeigte Cubylcubancarbonsäure mit dem sterisch außerordentlich gehinderten Bicyclo[2.2.2]octan-1-ol nicht mit Standardverfahren verestert werden kann. Der Erfolg der in Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführten Veresterung hängt von der Bildung des intermediären Cubylacyl-Kations ab, das von Xiong NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde.

10.3. Höhere Cubylcubane

Mit Zunahme der verknüpften Cubaneinheiten, d. h. mit wachsendem n , wird die Löslichkeit der $[n]$ Cubylcubane schnell geringer; schon bei $n = 3$ sind die meisten in gewöhnlichen Solventien praktisch unlöslich. Dies kann man durch Alkylsubstituenten mittlerer Kettenlänge am „Monomer“ verhindern. Virtuani hat 2,7-Di- n -hexyl-1,4-diiodcuban **25** in das entsprechende Diyl überführt, dessen Polymerisation,



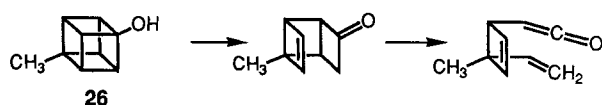
die vermutlich durch Zugabe von 4-Iod-1-lithio- oder 2,7-Di- n -hexyl-1,4-dilithio-cuban eingeleitet wird, zu einem oligomeren Cubylcuban mit einem Molekulargewicht von etwa 10 000 führt. Dies entspricht einem etwa 150 Å langen Polycubylstab aus ungefähr 40 Cubaneinheiten^[65]!

11. Ringöffnungsreaktionen an Cubanen

Cuban und viele substituierte Cubane sind außerordentlich stabil, vor allem in Anbetracht der extremen Spannung des Gerüsts ($>166 \text{ kcal mol}^{-1}$). Es gibt keinen symmetrieeerlaubten konzertierten Reaktionsweg, der zu einer Ringöffnung führt. Wenn jedoch Reagentien oder Substituenten neue Reaktionswege erschließen, lagert sich das Molekül um.

11.1. Elektronenreiche Cubane

Cubane können zwar bei vorsichtigem Arbeiten isoliert werden, sind jedoch instabil. 4-Methylcubanol **26** geht wie die anderen Cubane über eine Homoketonisierung eine Ringöffnung zum Tricyclooctanon ein, das seinerseits zu einem Vinylcyclobutenylketen weiterreagiert^[66].



Cubylamine neigen in ähnlicher Weise zur Ringöffnung, nicht jedoch die entsprechenden Ammoniumsalze. Offensichtlich wird die Ringöffnung durch eine Elektronenverschiebung in den Ring eingeleitet. Diese Tendenz zur Ring-

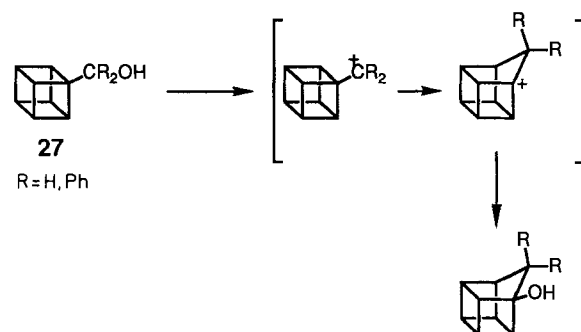
öffnung ist viel ausgeprägter, wenn an C2 ein Elektronen-acceptor gebunden ist. Nie wurde bisher ein Cubylamin oder ein Cubanol mit einem Carbonylsubstituenten in *ortho*-Stellung zum Elektronendonator erhalten. Auch ein 2-Nitrocubylamin konnte noch nie isoliert werden. Die schnellen Bindungsspaltungen, die für den raschen Zerfall dieser Verbindungen verantwortlich sind, können leicht mit einem einfachen Push-Pull-Mechanismus erklärt werden.

11.2. Cuban-Homocuban-Umlagerungen

Das Homocubangerüst ist um mindestens 20 kcal mol^{-1} weniger gespannt als das Cubangerüst. Wenn es möglich ist, lagern sich Cubane zu Homocubanen um.

11.2.1. Cubylcarbenium-Ionen

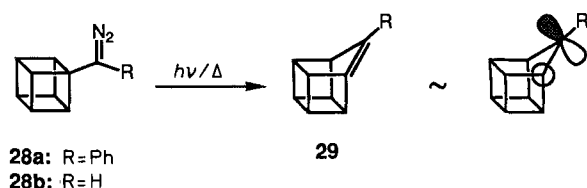
Cubylmethylalkohole wie **27** mit einer nucleofugen Gruppe am Methylkohlenstoffatom sind nur mit großer Mühe erhältlich. Diese Verbindungen sind äußerst instabil und lagern sich außergewöhnlich leicht in die entsprechenden Homocubane um^[67]. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich



über ein Kontaktionenpaar, da im allgemeinen das Produkt der inneren Umkehr entsteht. Die 1,2-Wagner-Meerwein-Bindungsverschiebung tritt selbst dann ein, wenn das positiv geladene Kohlenstoffatom durch zwei Phenylgruppen stabilisiert wird.

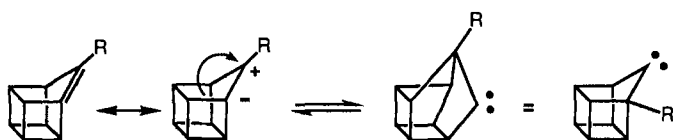
11.2.2. 1(9)-Homocubene

Hoffmann aus unserer Arbeitsgruppe zeigte, daß Cubylphenyldiazomethan **28** sich thermisch oder photochemisch zu 9-Phenyl-1(9)-Homocuben **29a** umwandelt^[68]. Später



fanden Jones et al. daß bei der Stammverbindung **28b** dieselbe Reaktion abläuft^[69].

Die C-C-Doppelbindung im 1(9)-Homocuben weist die bisher größte Verdrillung bei Olefinen auf. Ohne Rehybridisierung und Pyramidalisierung betrüge der Winkel zwischen den p-Orbitalen an den ungesättigten Kohlenstoffatomen 90° . Dies ist ein Anti-Bredt-Olefin, das seinesgleichen sucht. Erwartungsgemäß verhält es sich chemisch außergewöhnlich. 1(9)-Homocubene lagern sich in 9-Homocubylidenen um. Diese Reaktionen gehören zu den seltenen Beispielen für die Umlagerung eines Olefins in ein Carben^[70]. In unserem Fall konnte Appell durch ^{13}C -Markierung nachweisen, daß die Umlagerung reversibel ist^[71], und White gelang der Beweis, daß sie über eine C-C-Bindungsverschiebung am Homocubengerüst verläuft^[72]. Man kann sich den Reaktionsablauf am besten vorstellen, wenn man bei der Olefinstruktur zwitterionische Anteile annimmt (Schema 20). Platz, Jones et al. haben die Gleichgewichtskonstanten für die Olefin-Carben-Umlagerung bestimmt^[73].

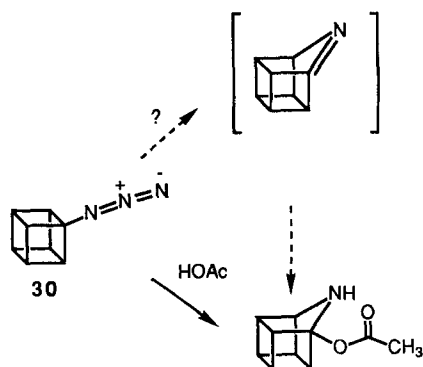


Schema 20. Umlagerung von 1(9)-Homocubenen zu den entsprechenden 9-Homocubylidenen.

Untersuchungen an solchen 1(9)-Homocubenen werden sehr intensiv vorangetrieben^[73]. In jüngster Zeit haben wir optische Spektren von C4-substituierten 9-Phenylhomocubenen bei 77 K erhalten^[74]. Hierüber wird anderswo detailliert berichtet werden.

11.2.3. 9-Azahomocuben

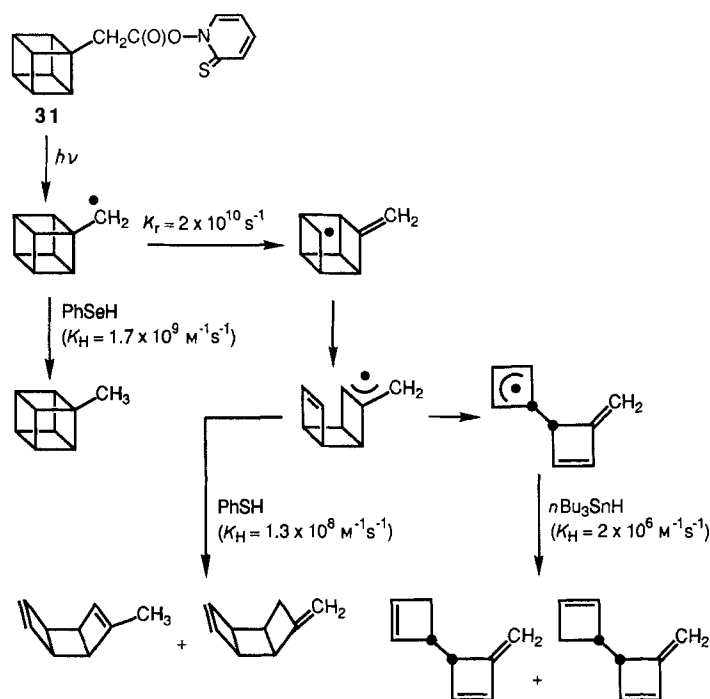
Möglicherweise verläuft die Solvolyse des Cubylazids **30** auch über ein Homocuben, nämlich über 9-Azahomocuben^[75]. Bisher gibt es allerdings noch keinen Beweis, daß ein solches Anti-Bredt-Imin als Intermediat entsteht^[76]; die Bildung des Produkts der Acetolyse kann auch mit einem Mechanismus erklärt werden, bei dem Solvolyse, C-C-Bindungsverschiebung und Stickstoffabspaltung ineinander greifen.



12. Cubylmethylradikale

Das Cubylmethylradikal wurde aus Brommethylcuban sowie aus dem Cubylessigsäure-*N*-pyridinthionester **31** unter

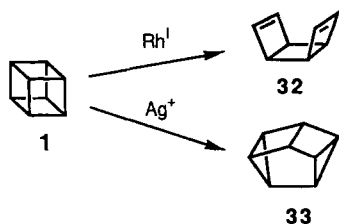
verschiedenen Bedingungen, bei denen eine Wasserstoffübertragung zum Radikal begünstigt ist, erzeugt. Das Verhalten des Radikals wurde detailliert von Yip Yu Chi in unserem Laboratorium^[77a] zusammen mit Newcomb^[77b] an der Wayne State University untersucht. Methylcuban bildet sich nur mit PhSeH in hoher Konzentration als Wasserstoffdonor; andernfalls lagert sich das Cubylmethylradikal um. Es gibt keinen Hinweis auf eine 1,2-Verschiebung unter Bildung einer Homocubylverbindung, obwohl dies energetisch sehr günstig wäre. Stattdessen öffnen sich eine, zwei oder drei Bindungen des Cubangerüsts, so daß olefinische Produkte entstehen. Dies kann mechanistisch mit einer Reihe von Reaktionen erklärt werden, bei denen regioselektiv nacheinander σ -Bindungen gespalten werden, wobei solche Reaktionswege begünstigt sind, bei denen zwischen dem Radikalorbital und dem Orbital der sich öffnenden Bindung eine gute Überlappung möglich ist (Schema 21)^[78]. Die Produktverteilung hängt qualitativ von der Lebensdauer der radikalischen Intermediate ab und damit auch von der Konzentration und der Wirksamkeit des Wasserstoffdonors. Aus den Produktverteilungen kann man berechnen, daß die Geschwindigkeitskonstante für die Ringöffnung beim Cubylmethylradikal mindestens $2.7 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ beträgt; dieser Wert ist deutlich größer als bei allen bisher bekannten, aus gesättigten Kohlenwasserstoffen erzeugten Radikalen.



Schema 21. Bildung des Cubylmethylradikals und dessen Reaktionen mit verschiedenen Abfangreagentien. Die Geschwindigkeitskonstanten K für diese Reaktionen sowie für die Gerüstumlagerungen sind angegeben.

13. Metallinduzierte Reaktionen von Cubanen

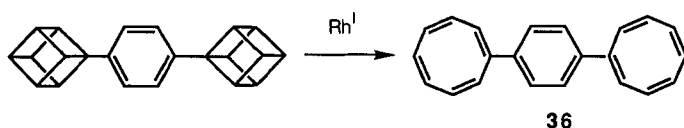
Vor mehr als 20 Jahren zeigten Halpern, Cassar und ich, daß verschiedene Metallkatalysatoren schon bei Raumtemperatur zu schnellen Umlagerungen oder Ringöffnungen des Cubangerüsts führen. So löst beispielsweise die oxidative Addition an Rh^{I} die Öffnung des Cubangerüsts zum *syn*-Tri-



cyclooctadien **32** aus^[79]. Umsetzungen mit Ag^+ oder mit Protonen induzieren die Umlagerung zum Cunean **33**^[80].

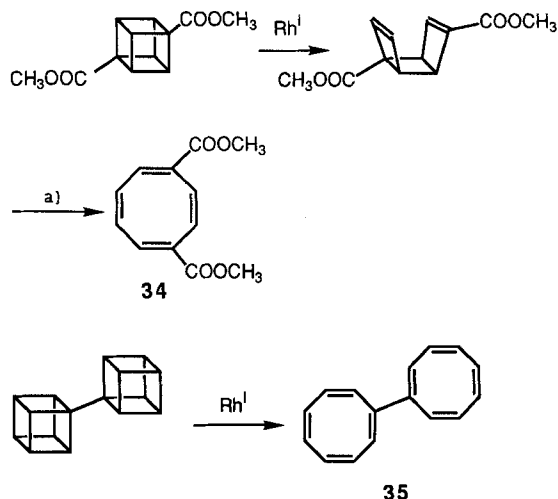
Detaillierte Untersuchungen dieser Reaktionen dienten damals dazu, metallinduzierte Olefinumlagerungen und -metathesereaktionen aufzuklären. Heute zählen sich diese frühen Arbeiten auf einem ganz anderen Gebiet aus. Die Rh^I -katalysierte Ringöffnung zum *syn*-Tricyclooctadien ist besonders nützlich, da sich Tricyclooctadien bei 50–60 °C leicht zu Cyclooctatetraen umwandeln läßt. Chou und Pramod haben in meinem Laboratorium gezeigt, daß dies auch bei substituierten Cubanen gut funktioniert und einen viel einfacheren Zugang zu substituierten (z.B. **34**) und oligomeren Cyclooctatetraenen (z.B. **35**) als früher eröffnet^[81] (Schema 22).

Die Cubanchemie ebnet tatsächlich den Weg zu neuen und aufregenden Cyclooctatetraenderivaten wie **36**.



14. Ein Blick in die Zukunft

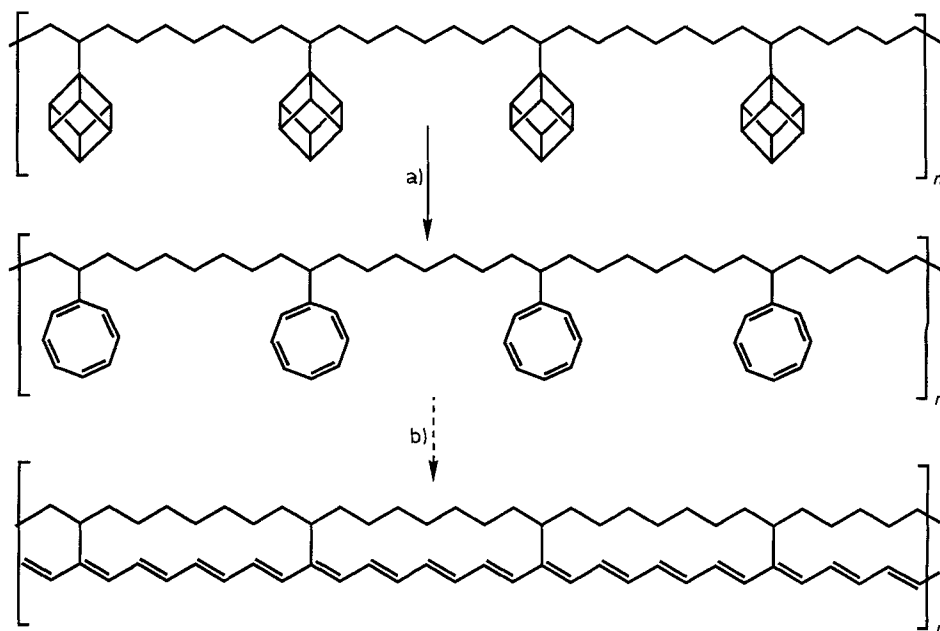
Heute verstehen wir viel, aber bei weitem nicht alles von der grundlegenden Chemie der Cubane. Viele neue Cubanderivate sowie wichtige energiereiche Verbindungen können aus Cubanen hergestellt werden. Aber wie steht es um die eher pragmatischen Aspekte? Können Cubane in der Che-



Schema 22. Metallinduzierte Ringöffnung vom Cuban zum Cyclooctatetraen. a) Erwärmung.

mie eine größere Rolle spielen? Werden sie sich auch außerhalb der Universität als wichtig erweisen?

Ich glaube, die Antwort ist ein klares „Ja“. Wie bereits erwähnt, eignen sich Cubane ideal für die Planung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe (drug design), aber auch als Sprengstoffe oder Treibstoffe sollen die energiereichen Cubane eingesetzt werden. Rennwagenhersteller und Raketenbauer betrachten Cubane als Treibstoff der Zukunft. Optisch transparente Cubane und Cubylcubane können als Grundbausteine starrer, flüssigkristalliner Verbindungen genutzt werden. UV-aktive Cubane, beispielsweise Cubylketone, lassen sich photochemisch leicht in farbige Cyclooctatetraene umwandeln, die sich als permanente Informationsspeicher verwenden lassen. Wir konzentrieren uns im Augenblick auf die Erforschung von Polymeren mit Cubaneinheiten in der Haupt- oder Seitenkette^[82]. Die Cubaneinheiten in diesen Polymeren lassen sich alle in Cyclooctatetraen umlagern. Wir wollen diese Polycyclooctatetraene dann über eine Metathesepolymerisation unter Ringöffnung in Polyacetylene umwandeln^[83]. Auf diese Weise (Schema 23) hoffen wir



Schema 23. Hypothetischer Weg zu polymergebundenen Polyacetylenen. a) $[\{\text{Rh}(\text{norbornadien})\text{Cl}\}_2]$; b) Metathesekatalysator.

zu Polyacetylenen zu gelangen, deren Eigenschaften (z.B. Stabilität und Extrudierbarkeit) dadurch verbessert werden, daß die Kette fester Bestandteil eines anderen Polymers, z.B. eines Polyesters oder Polyethylens, ist.

Natürlich ist die Reaktionsfolge in Schema 23 eine sehr optimistische Chemie auf dem Papier. Es gibt hierbei zahllose Probleme. Dazu gehören nicht zuletzt Unregelmäßigkeiten der Konformation und der Konfiguration sowie Vernetzungs- und Ringschlußreaktionen. Aber es ist an der Zeit, daß Chemiker sich möglichen, kontrollierten intramolekularen Polymerisationen von „polymeren Monomeren“ zuwenden. Die frühe Geschichte des Cubans bestätigt lediglich das Sprichwort, daß das Unmögliche nur etwas länger dauert.

14.1. Synthese von Cubanen im großen Maßstab

Obwohl Cuban und Cubanderivate im Pilotmaßstab hergestellt werden können, sind diese Verbindungen zur vollen Nutzung immer noch zu teuer. Im Prinzip kann man Cuban als stabiles Acetylenoligomer auffassen. Acetylen ist eine billige Ausgangsverbindung, die in riesiger Menge zur Verfügung steht. Gelänge die katalytische Umwandlung von Acetylen in Cuban, könnten Cuban und seine Derivate billig hergestellt werden. Unter diesen Umständen würden die Cubane zu den Treibstoffen der Wahl, und zwar nicht nur für militärische Zwecke, sondern auch für normale Transportaufgaben. Es macht Spaß, darüber zu spekulieren, welchen enormen Einfluß die Umwandlung von Acetylen in Cuban auf unsere Lebensweise hätte.

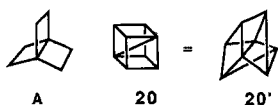
Der Gedanke, Cubane aus Acetylen herzustellen, ist thermodynamisch vollkommen vernünftig. Die Energiebilanz der Umwandlung ist gut; die Tetramerisierung ist begünstigt, selbst wenn man die Entropie miteinbezieht. Ein Ziel ist es, herauszufinden, wie diese Umwandlung zu bewerkstelligen ist, und so die Entwicklung der Cubane von einer Laboratoriumskuriosität zu einer Industriechemikalie zu vollenden. Ich lade Sie ein, an dieser Entwicklung teilzuhaben.

Das U.S. Office of Naval Research (ONR), das U.S. Army Research, Development and Engineering Center (ARDEC), die National Institutes of Health und die National Science Foundation haben alle meine Forschungsarbeit unterstützt. Richard Müller am ONR und Jack Alster am ARDEC haben mich besonders ermutigt. Es ist mir ein Vergnügen, für die Arbeit meiner Studenten und Postdoktoranden zu danken. Sie machten das, was wir erreicht haben, erst möglich, und sie sorgten dafür, daß diese Arbeit aufregend war und Spaß machte.

Eingegangen am 4. November 1991 [A 881]

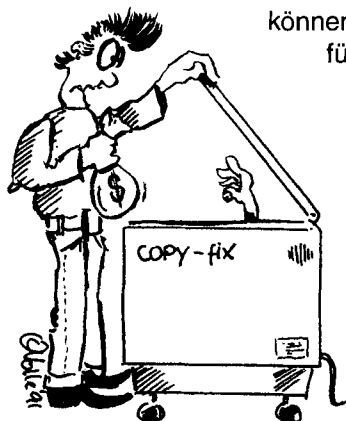
- [1] W. Weltner, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4224–4231.
- [2] a) H.-D. Martin, P. Pföhler, T. Urbanek, R. Walsh, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 1415–1421; b) H.-D. Martin, T. Urbanek, P. Pföhler, R. Walsh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 964–965; c) W. von E. Doering, W. R. Roth, R. Breuckmann, L. Figge, H.-W. Lennartz, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1–9.
- [3] P. E. Eaton, T. W. Cole, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 962–964, 3157–3158.
- [4] a) J. C. Barborak, L. Watts, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1328–1329; b) P. E. Eaton, T. W. Cole, Jr., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1493–1494; c) N. B. Chapman, J. M. Key, K. J. Toyne, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3860–3867; d) C. G. Chin, H. W. Cuts, S. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 880–881; e) G. W. Griffin, A. Chaudhuri, L. W. Reichel, R. A. Breyer, M. M. Condon, T. Elhajj, D. C. Lankin, E. D. Stevens, Y. J. Li, *Abstracts of Papers*, 149th National Meeting of the American Chemical Society, New Orleans, LA, Aug. 30–Sept. 4, 1987; American Chemical Society: Washington, D.C., 1987; ORGN 11. Nur der Synthese von Octakis(trifluormethyl)cuban (L. F. Pelosi, W. T. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4311–4312) und des vierfach verbrückten Cubans Propella[3]₂prisman (H. Spanget-Larsen, R. Gleiter, L. A. Paquette, M. J. Carmody, C. R. Degenhardt, *Theor. Chim. Acta* **1978**, 50, 145–158) liegt ein anderes Konzept zugrunde: eine intramolekulare, photochemische [2 + 2]-Cycloaddition, die direkt zu Cubanen führt. Leider lassen sich solche Cycloadditionen nicht zur Synthese einfacher Cubane verwenden; siehe z.B.: R. Criegee, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 703–712; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 519–527.
- [5] Vgl. T.-Y. Luh, L. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 338–339.
- [6] P. E. Eaton, R. A. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2769–2770.
- [7] D. H. R. Barton, D. Crichton, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939–941.
- [8] Zitate bis weit ins Jahr 1988 finden sich bei G. W. Griffin, A. P. Marchand, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 997–1010.
- [9] L. Hedberg, K. Hedberg, P. E. Eaton, N. Nodari, A. G. Robiette, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1514–1517.
- [10] A. Almenningen, T. Jonvik, H.-D. Martin, T. Urbanek, *J. Mol. Struct.* **1985**, 128, 239–247.
- [11] a) E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3889–3890; b) N. L. Allinger, P. E. Eaton, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3697–3700.
- [12] K. D. Kybett, S. Carroll, P. Natalis, D. W. Bonnell, J. L. Margrave, J. L. Franklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 626.
- [13] D. R. Kirklin, K. L. Churney, E. S. Domalski, *J. Chem. Thermodyn.* **1989**, 21, 1105–1113.
- [14] Zum Vergleich: die Dichte von Adamantan beträgt etwa 1.09 g cm⁻³.
- [15] J. Alster, O. Sandus, ARDEC, persönliche Mitteilung.
- [16] a) P. E. Eaton, B. K. Ravi Shankar, G. D. Price, J. J. Pluth, E. Gilbert, J. Alster, O. Sandus, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 185–186; b) P. E. Eaton, E. Wicks, *ibid.* **1988**, 53, 5353–5355.
- [17] D. S. Reddy, M. Maggini, J. Tsanaksidis, P. E. Eaton, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 805–806.
- [18] E. W. Della, P. T. Hine, H. K. Patney, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2940–2941.
- [19] a) T.-Y. Luh, L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3712–3713; b) R. E. Dixon, A. Streitwieser, P. G. Williams, P. E. Eaton, *ibid.* **1991**, 113, 357–358.
- [20] Übersichten: a) H. W. Geschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React. N.Y.* **1979**, 26, 1–360; b) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306–312. Ich bin Professor Snieckus sehr dankbar, daß er mir die Möglichkeiten dieser Methode aufzeigte.
- [21] P. E. Eaton, G. Castaldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 724–726.
- [22] In etwa vergleichbare Beispiele: G. W. Klumpp, M. Kool, A. H. Veefkind, M. Shaker, R. F. Schmitz, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1983**, 102, 542–543, zit. Lit.
- [23] a) Auch zur C-H-Aktivierung bei Cyclopropan eignen sich Amidgruppen gut: P. E. Eaton, R. G. Daniels, D. Casucci, G. T. Cunkle, P. Engel, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2100–2102. b) Weniger gespannte (d. h. geringerer s-Anteil in der C-H-Bindung) Analoga wie Adamantan- oder Cyclobutanamide zeigen dieses Phänomen nicht: R. Daniels, P. E. Eaton, unveröffentlicht.
- [24] P. E. Eaton, H. Higuchi, R. Millikan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1055–1058.
- [25] a) P. E. Eaton, G. Cunkle, G. Marchioro, R. M. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 948–949; b) P. E. Eaton, R. M. Martin, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2728–2732.
- [26] A. Bashir-Hashemi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7234–7235.
- [27] a) A. Bashir-Hashemi, P. E. Eaton, unveröffentlicht; b) C.-X. Yang, P. E. Eaton, unveröffentlicht.
- [28] J. C. Bottaro, P. E. Penwell, R. J. Schmitt, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1305–1307; siehe auch: D. B. Reitz, S. M. Massey, *ibid.* **1990**, 55, 1375–1379.
- [29] P. E. Eaton, C.-H. Lee, Y. Xiong, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* **1991**, 38, 303–306.
- [30] a) C. R. Hauser, H. G. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 295–297; b) C. R. Hauser, F. C. Frostlick, *ibid.* **1949**, 71, 1350–1352.
- [31] P. E. Eaton, C.-H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8016–8018.
- [32] Vgl. R. Sanchez, W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 139–142.
- [33] C.-H. Lee, Dissertation, University of Chicago, **1990**.
- [34] Bei vielen dieser Reaktionen sind die Intermediate R'MgNR₂-Verbindungen. Wir haben sie als Amido-Grignard-Verbindungen bezeichnet und untersuchen gerade diese Klasse von Grignard-Reagentien und ihren präparativen Nutzen. Es sei hier nebenbei angemerkt, daß man bei Grignard-Verbindungen dieses Typs, die aus chiralen Aminen hergestellt wurden, eine Chiralitätsübertragung bei Grignard-Umsetzungen, die zu einer C-C-Verknüpfung führen, erreichen kann. Dies wurde auch experimentell verifiziert.
- [35] P. E. Eaton, R. G. Daniels, D. Casucci, G. T. Cunkle, P. Engel, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2100–2102.
- [36] P. E. Eaton, J. Puranik, unveröffentlicht.
- [37] Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen in dieser Richtung siehe z.B. bei A. Bashir-Hashemi, H. L. Ammon, C. S. Choi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 416–420.
- [38] P. E. Eaton, K. Pramod, R. Gilardi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5746–5750.
- [39] a) P. E. Eaton, Y. Xiong, C.-X. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3225–3226; b) R. M. Moriarty, S. M. Tuladhar, R. Penmasta, A. L. Awasthi, *ibid.* **1990**, 112, 3228–3230.

- [40] D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3227–3228.
- [41] a) A. J. H. Klunder, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4131–4138; b) P. E. Eaton, S. Reddy, G. P. Sollott, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 722–723; P. E. Eaton, J. Tsanaktsidis, unveröffentlicht.
- [42] R. C. Bingham, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3189–3199. Siehe auch P. Müller, J. Mareda, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1017–1024.
- [43] a) E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 846–854; b) T. W. Bentley, K. Roberts, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4821–4828.
- [44] Es gibt noch andere Verbindungen, bei den Kationen unerwartet leicht gebildet werden: a) K. B. Wiberg, V. Z. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3373–3374; b) E. W. Della, P. M. W. Gill, C. H. Schiesser, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4354–4357.
- [45] Es gibt neuere Kraftfeldrechnungen für das Cubyl-Kation: a) P. Müller, D. Milin, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1808–1816; b) P. Müller, D. Milin, W. Q. Feng, R. Houriet, E. W. Della, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6169–6172.
- [46] Der Einfluß elektronenziehender Gruppen wurde auch von anderen Autoren bemerkt; siehe [39b] und D. Kevill, M. J. D'Souza, R. M. Moriarty, S. M. Tuladhar, R. Penmasta, A. K. Awasthi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 623–624.
- [47] Diese Betrachtungsweise wurde von einigen Autoren nicht akzeptiert; siehe [39b] und [46].
- [48] P. E. Eaton, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3118–3120.
- [49] Übersicht: G. Szeimies, *React. Intermed. (Plenum)* **1983**, *3*, 299.
- [50] Einige relevante Beispiele: a) G. Szeimies, J. Harnisch, O. Baumgärtel, O. D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5183–5184; b) D. A. Hrovat, W. T. Borden, *ibid.* **1988**, *110*, 7229–7230; c) D. A. Hrovat, W. T. Borden, *ibid.* **1988**, *110*, 4710–4718; d) J. Schäfer, G. Szeimies, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5253–5254.
- [51] P. E. Eaton, M. Maggini, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7230–7232.
- [52] 1,3-Diiodocuban wird zur Zeit in unserem Arbeitskreis untersucht.
- [53] J. Tsanaktsidis, P. E. Eaton, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6967–6968, zit. Lit.
- [54] P. E. Eaton, J. Tsanaktsidis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 876–878.
- [55] D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 875–876.
- [56] K. Hassenrück, J. G. Radziszewski, V. Balaji, G. S. Murthy, A. J. McKinley, D. E. David, M. E. Lynch, H.-D. Martin, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 873–874.
- [57] Trotzdem ist die Feststellung amüsant, daß **20** (= **20'**) mit dem vor vielen Jahren in unserem Labor synthetisierten [2.2.2]Propellan **A** verwandt ist: P. E. Eaton, G. H. Temme, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7508–7510. Die Bildung von Einfachbindungen in hochgespannten Molekülen durch Dehalogenierung aus räumlich entfernten Positionen hat eine wechselvolle Geschichte; eine kurze Diskussion siehe in Fußnote 2 in Lit. [54].
- [58] R. Gilardi, M. Maggini, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7232–7234; siehe auch [56].
- [59] O. Ermer, J. Lex, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 455–456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *25*, 447–49.
- [60] R. A. Alden, J. Kraut, T. G. H. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 74–82.
- [61] Ich danke D. S. Reddy und A. Basir-Hashemi für die Information über die Ergebnisse ihrer Untersuchung dieser Reaktion.
- [62] P. E. Eaton, K. Pramod, unveröffentlicht.
- [63] P. E. Eaton, Y. Xiong, unveröffentlicht.
- [64] Diese Untersuchung wird in Zusammenarbeit mit D. Walba, University of Colorado, und M. Wand, Displaytech, Inc., durchgeführt.
- [65] P. E. Eaton, M. Virtuani, K. Pramod, unveröffentlicht. Die Molekulargewichtsangabe beruht auf der Gültigkeit des universellen Kalibrierungsparameters, siehe Z. Grubisic, P. Rempp, H. Benoit, *Polymer Lett.* **1967**, *5*, 753.
- [66] R. E. Hormann, Dissertation, University of Chicago, **1987**.
- [67] a) T. W. Cole, Jr., Dissertation, University of Chicago, **1966**; b) T.-Y. Luh, Dissertation, University of Chicago, **1974**.
- [68] P. E. Eaton, K.-L. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5285–5286.
- [69] M. Jones, Jr., N. Chen, *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, *1*, 305; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6969–6972.
- [70] Siehe Fußnoten 13, 14, 15 in [68] sowie a) T. J. Barton, M.-H. Yeh, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6421–6424; b) B. Halton, J. H. Bridle, E. G. Lovett, *ibid.* **1990**, *31*, 1313–1314.
- [71] P. E. Eaton, R. B. Appell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4055–4057.
- [72] P. E. Eaton, A. J. White, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1321–1323.
- [73] Beispielsweise: N. Chen, M. Jones, Jr., W. W. White, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4981–4992; P. E. Eaton, R. Appell, W. R. White, M. S. Platz, unveröffentlicht.
- [74] R. B. Appell, Dissertation, University of Chicago, **1990**.
- [75] P. E. Eaton, A. M. Fisher, R. E. Hormann, *Synlett* **1990**, 737–738.
- [76] Bei der Photolyse von Cubylazid entsteht Homopentaprismancarbonitril. Untersuchungen mit der Matrixisolationstechnik konnten Azahomocuben als Intermediat nicht belegen: P. E. Eaton, R. E. Hormann, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1268–1269.
- [77] a) P. E. Eaton, Y. C. Yip, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7692–7697; b) S.-Y. Choi, P. E. Eaton, M. Newcomb, Y. C. Yip, *ibid.* **1992**, *114*, 6326–6329.
- [78] Frühere Beispiele: a) M. Castaing, M. Pereyre, M. Ratier, P. M. Blum, A. G. Davies, *J. Chem. Soc.* **1979**, 287; b) A. L. J. Beckwith, G. Moad, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *92*, 1083, zit. Lit.; c) K. U. Ingold, B. Maillard, J. C. Walton, *ibid.* **1981**, *93*, 970, zit. Lit.
- [79] L. Cassar, P. E. Eaton, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3515–3518.
- [80] a) L. Cassar, P. E. Eaton, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6366–6368; b) J. E. Byrd, L. Cassar, P. E. Eaton, J. Halpern, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 40–41.
- [81] P. E. Eaton, C.-T. Chou, K. Pramod, unveröffentlicht.
- [82] a) P. E. Eaton, S. Giacobbe, S. Cohen, Poster Presentation, Amoco Oil Company, October, **1991**; b) P. E. Eaton, C. T. Chou, S. Giacobbe, L. Zhu, unveröffentlicht.
- [83] Beispielsweise: F. L. Klavetter, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7807–7813.



Nur Kopieren ist teurer...

... und zudem mühsamer! Diplomanden und Doktoranden können als studentische Mitglieder der GDCh die "Angewandte" für zehn Mark und ein paar Zerquetschte jeden Monat druckfrisch frei Haus erhalten. Das sind weniger als acht Pfennige pro Seite!



Interessiert?

Dann rufen Sie doch einfach bei Beate Geiß an (Tel. 0 62 01 / 6 06 - 1 99) oder schicken ihr ein Fax (0 62 01 / 6 06 - 1 84). Aber natürlich können Sie ihr auch schreiben:



VCH-Leserservice, Postfach 10 11 61, 6940 Weinheim