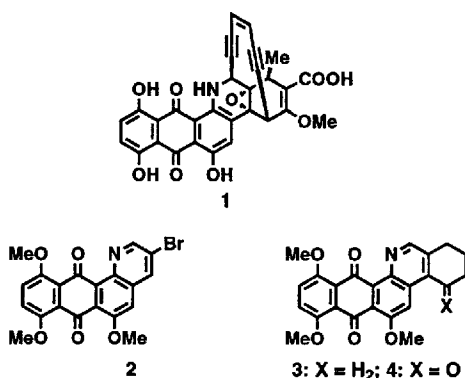


- B. Seeber, O. Fischer, A. Grüttner, K. Yvon, *Mater. Res. Bull.* **1979**, *14*, 567; A. Grüttner, K. Yvon, R. Chevral, M. Potel, M. Sergent, B. Seeber, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 285; M. Potel, R. Chevrel, M. Decroux, O. Fischer, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Ser. C* **1979**, 288, 429.
- [15] W. Honle, H. G. von Schnering, A. Lipka, K. Yvon, *J. Less-Common Met.* **1980**, *71*, 135.
- [16] D. Fenske, J. Ohmer, J. Hachgenei, K. Merzweiler, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1300–1320; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1277–1296.
- [17] F. A. Cotton, X. Feng, M. Matusz, R. Poli, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7077; R. Mason, D. M. P. Mingos, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, 53; P. K. Mehrotra, R. Hoffmann, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2187; K. M. Merz, R. Hoffmann, *ibid.* **1988**, *27*, 2120.

Synthese des Anthrachinongerüsts von Dynemicin A**

K. C. Nicolaou*, Jonathan L. Gross, Michael A. Kerr, Robert H. Lemus, Kiyoshi Ikeda und Kouichi Ohe

Dynemicin A **1**, ein natürlich vorkommendes Endiin-Cytostaticum/Antibioticum, zeichnet sich durch eine faszinierende Molekülstruktur und durch sein interessantes biologisches Wirkungsprofil aus^[1]. Die antibiotische und cytostatische Wirkung von Dynemicin beruht auf seiner Fähigkeit, bei in-vivo-Aktivierung benzoide Diradikale zu bilden, die die Desoxyribonucleinsäure (DNA) schädigen^[1–3]. Über zahlreiche Versuche zur Totalsynthese von **1** sowie zur Herstellung von Modellsystemen, auch solchen, die die biologische Wirkung von Dynemicin imitieren, wurde berichtet^[2, 4]. Besonders beeindruckend sind die jüngsten Fortschritte von Schreiber et al., denen unter anderem die Synthese des Anthrachinons **2**^[5] und von Methylderivaten des Naturstoffs^[6] gelang. Wir berichten hier über unseren Syntheseweg zum polycyclischen Grundgerüst von Dynemicin A, repräsentiert durch die Verbindungen **3** und **4**; diese Reaktionssequenz sollte sich auch zu der von uns angestrebten Totalsynthese des Naturstoffs erweitern lassen.

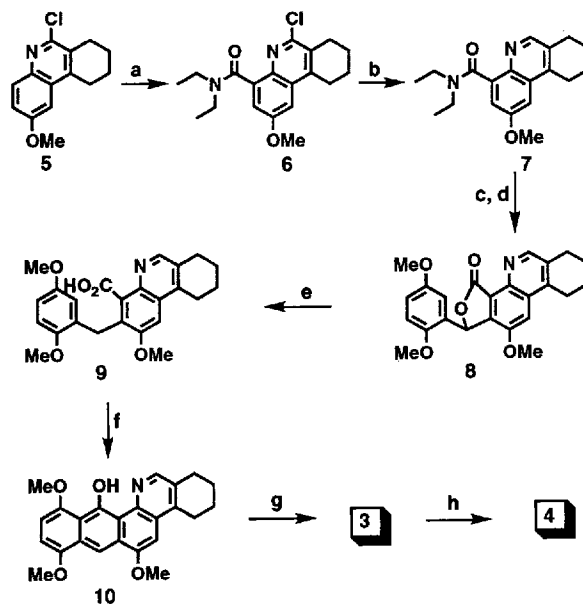


[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, J. L. Gross, M. A. Kerr, R. H. Lemus, K. Ikeda, K. Ohe
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und

Department of Chemistry, University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom Scripps Research Institute und den National Institutes of Health, USA, gefördert. J. L. G. dankt der Firma Pfizer, USA, für ein Stipendium (1992–1993).

Der Aufbau der Zielverbindungen **3** und **4** gelang ausgehend vom Tricyclus **5**^[7] (Schema 1). Durch regioselective Metallierung von **5** mit *s*BuLi in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin (TMEDA) und anschließendes Quenchen mit Diethylcarbamoylchlorid wurde das Diethylamid **6** in 84 % Ausbeute erhalten. Der Chlorsubstituent von **6** wurde durch Hydrogenolyse der Kohlenstoff-Chlor-Bindung mit Pd/C und Wasserstoff reaktiv abgespalten, wobei das Chinolinderivat **7** in 92 % Ausbeute entstand. Die Metallierung^[8] von Chinolin **7** erfolgte, durch den Amidsubstituenten begünstigt, in *ortho*-Stellung zu diesem. Die metallierte Verbindung wurde an 2,5-Dime-



Schema 1. Synthese der pentacyclischen Anthrachinonverbindungen **3** und **4**. Reagentien und Bedingungen: a) 1.2 Äquiv. TMEDA, 1.15 Äquiv. *s*BuLi, THF, –78 °C, 1 h, dann 1.15 Äquiv. Diethylcarbamoylchlorid, 25 °C, 16 h, 84 %; b) H₂, 10 % Pd auf Kohle, 1.0 Äquiv. KOH, EtOH, 25 °C, 24 h, 92 %; c) 1.2 Äquiv. TMEDA, 1.15 Äquiv. *s*BuLi, –78 °C, 1 h, dann 1.15 Äquiv. 2,5-Dimethoxybenzaldehyd, 25 °C, 16 h; d) 0.1 Äquiv. TsOH, Toluol, 110 °C, 6 h, 65 %; e) 5.0 Äquiv. Zn-Staub, Überschuß an NaOH, H₂O, 100 °C, 8 h, 98 %; f) 3.0 Äquiv. Trifluoressigsäureanhydrid, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 93 %; g) Überschuß an Jones-Reagens, Aceton, 0 °C, 2 h, 58 %; h) Überschuß an CrO₃, Essigsäure, 25 °C, 24 h, 50 %.

thoxybenzaldehyd addiert, und das Produkt anschließend mit *p*-Toluolsulfonsäure (TsOH) bei 100 °C zum γ -Lacton **8** umgesetzt (Gesamtausbeute von 65 %). Der für den Aufbau des gewünschten Anthrachinongerüsts erforderliche letzte Ringschluß wurde über die reduktive Ringöffnung des γ -Lactonrings vorbereitet: **8** wurde mit Zinkstaub in 10proz. NaOH-Lösung unter Rückfluß erhitzt, wobei die Carbonsäure **9** glatt durch reduktive Spaltung der benzyliischen C-O-Bindung entstand (98 % Ausbeute). Der Ringschluß zwischen der Carboxygruppe in **9** und dem dimethoxysubstituierten aromatischen Ring gelang schließlich durch Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid und anschließende Behandlung mit Base. Die pentacyclische Verbindung **10** wurde dabei in 93 % Ausbeute erhalten. Die Oxidation von **10** mit Jones-Reagens bei 0 °C führte zum Anthrachinonsystem **3** (58 % Ausbeute), das weiter zum Ketoderivat **4** bei längerer Umsetzung mit CrO₃ in Essigsäure oxidiert werden konnte (50 % Ausbeute).

Die vorgestellte Reaktionssequenz ermöglicht einen leichten Zugang zu Anthrachinonverbindungen und den raschen Aufbau pentacyclischer Gerüste, die möglicherweise für eine Totalsynthese des Endiin-Anthrachinon-Antibioticums Dynemicin A **1** nutzbar sind. Die Kombination der hier vorgestellten Synthe-

sestrategie mit der bereits beschriebenen für die Endiin-Untereinheit von **1** könnte zu unmittelbaren Vorstufen von Dynemycin **1** und zum Naturstoff selbst führen. Darüber hinaus sind die neuen Verbindungen **3** und **4** als potentielle intercalierende Agentien gegenüber Doppelstrang-DNA von Interesse und vielleicht auch biologisch nützlich^[9, 10].

Eingegangen am 11. November,
veränderte Fassung am 6. Dezember 1993 [Z 6492]

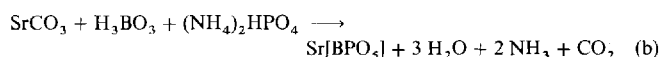
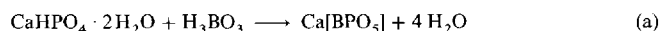
- [1] M. Konishi, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kanei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449; M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715; Y. Sugura, T. Shiraki, M. Konishi, T. Oki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 3831; T. Shiraki, Y. Sugura, *Biochemistry* **1990**, *29*, 9795.
- [2] Übersichtsartikel: a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *25*, 497; c) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881.
- [3] R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25.
- [4] J. A. Porco, Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7410; K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *ibid.* **1990**, *112*, 7416; P. A. Wender, C. K. Zercher, *ibid.* **1991**, *113*, 2311; P. Magnus, S. M. Fortt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 544; J. L. Wood, J. A. Porco, J. Taunton, A. Y. Lee, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5898.
- [5] H. Chikashita, J. A. Porco, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1692.
- [6] J. Taunton, J. L. Wood, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378.
- [7] K. C. Nicolaou, P. Maligres, T. Suzuki, S. V. Wendeborn, W.-M. Dai, R. K. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890.
- [8] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; P. Blake, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34.
- [9] Alle neuen Verbindungen zeigten die zu erwartenden spektroskopischen, elementaranalytischen und/oder hochaufgelösten massenspektrometrischen Daten. Die Ausbeuten beziehen sich auf chromatographisch und spektroskopisch einheitliche Substanzen.
- [10] Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen **8–10** sowie **3** und **4**. – **8**: $R_f = 0.53$ (Kieselgel, Essigester); IR (CDCl₃): $\tilde{\nu}_{\max}[\text{cm}^{-1}] = 1763$ (C=O); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.77$ (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.77–6.88 (m, 3H), 6.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.05–3.14 (m, 2H), 2.94 (br. t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.88–2.02 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 168.8, 153.4, 152.4, 152.0, 151.9, 144.2, 144.14, 137.7, 131.3, 130.0, 124.3, 123.2, 115.1, 114.1, 112.7, 106.6, 75.2, 56.7, 55.9, 55.7, 27.2, 25.6, 22.3, 22.0$; MS: m/z (M^+) ber. 428.1474, gef. 428.1461. – **9**: $R_f = 0.54$ (Kieselgel, 10% Methanol in Essigester, 1% Essigsäure); IR (CDCl₃): $\tilde{\nu}_{\max}[\text{cm}^{-1}] = 1699$ (C=O); ¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 8.46$ (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.10 (br. s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (m, 3H), 3.07 (br. t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.85 (br. t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.80–1.91 (m, 4H); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 169.5, 155.7, 152.4, 150.9, 149.4, 139.7, 138.3, 129.8, 128.9, 126.9, 115.2, 110.7, 109.8, 101.0, 55.9, 55.0, 27.2, 26.5, 24.5, 21.9, 21.8, 20.9$; MS: m/z (M^+) ber. 408.1811, gef. 408.1825. – **10**: $R_f = 0.65$ (Kieselgel, Diethylether); IR (CDCl₃): $\tilde{\nu}_{\max}[\text{cm}^{-1}] = 1621$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.56$ (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.02 (br. t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.92 (br. t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.94–2.01 (m, 2H), 1.85–1.91 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 159.2, 155.1, 152.4, 149.5, 143.5, 141.2, 140.9, 130.0, 128.0, 126.1, 125.3, 115.8, 111.5, 103.9, 103.8, 103.7, 94.5, 56.7, 55.8, 55.5, 27.1, 25.8, 22.6, 22.1$; MS: m/z (M^+) ber. 390.1705, gef. 390.1715. – **3**: $R_f = 0.50$ (Kieselgel, 10% Methanol in Essigester); IR (CDCl₃): $\tilde{\nu}_{\max}[\text{cm}^{-1}] = 1682$ (Chinon); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.76$ (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.00 (br. t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.88 (br. t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.94–2.02 (m, 2H), 1.85–1.92 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 185.3, 183.4, 154.4, 153.0, 151.6, 151.4, 139.4, 137.7, 132.0, 131.7, 126.8, 125.5, 124.9, 118.1, 118.0, 110.2, 106.4, 56.8, 56.7, 56.3, 27.1, 25.0, 22.2, 21.9$; HR-MS (FAB) m/z (M^+) ber. 404.1498, gef. 404.1515. – **4**: $R_f = 0.50$ (Kieselgel, 10% Methanol in Essigester); IR (CDCl₃): $\tilde{\nu}_{\max}[\text{cm}^{-1}] = 1680$ (C=O); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.14$ (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (br. t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.84 (br. t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.24–2.33 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 200.5, 184.9, 183.0, 156.7, 153.1, 151.7, 139.9, 139.5, 134.9, 132.1, 129.7, 128.4, 126.9, 125.3, 118.3, 118.2, 110.2, 56.9, 56.8, 56.5, 40.9, 28.0, 22.6$; HR-MS (FAB) m/z (M^+) ber. 418.1291, gef. 418.1308.

Borophosphate – eine vernachlässigte Verbindungsklasse: die Kristallstrukturen von $M^{II}[\text{BPO}_5]$ ($M^{II} = \text{Ca}, \text{Sr}$) und $\text{Ba}_3[\text{BP}_3\text{O}_{12}]^{**}$

Rüdiger Kniep*, Güller Gözel, Brigitte Eisenmann, Caroline Röhr, Matthias Asbrand und Meral Kizilyalli

Bei aller Aktivität, die sich heute auf dem Gebiet der mikroporösen Feststoffe entfaltet, ist es erstaunlich, daß intermediäre Phasen der Systeme $M^I\text{O}/M^{II}\text{O}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5(-\text{H}_2\text{O})$ ($M^I = \text{Alkalimetall}$, $M^{II} = \text{Erdalkalimetall}$) „vergessen“ wurden. Bauer^[1, 2] (1965/1966) berichtete über Herstellung und Röntgenpulverdiagramme der isotypen (hexagonalen) Phasen $M^{II}[\text{BPO}_5]$ ($M^{II} = \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}$). Ramamoorthy und Rockett^[3] (1974) bestätigten bei Untersuchungen zu Phasengleichgewichten im System $\text{CaO}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5$ bei 900 °C die Existenz von $\text{Ca}[\text{BPO}_5]$. Von Liebertz und Stähr^[4] (1982) wurde die Verbindung $\text{Mg}_3[\text{BPO}_7]$ (Dimorphie; Isotypie zu $\alpha/\beta\text{-Zn}_3[\text{BPO}_7]$) beschrieben. Rulmont und Tarte^[5] (1988) beschäftigten sich mit den von Bauer^[1, 2] hergestellten Borophosphaten $M^{II}[\text{BPO}_5]$ und vermuteten, daß diese im Stillwellit-Typ^[6] ($\text{Ce}[\text{BSiO}_5]$) kristallisieren. – Das neutrale Borophosphat BPO_4 ^[7–9] interessiert insbesondere wegen der Strukturbeziehungen (Isosterie) zu den polymorphen SiO_2 -Modifikationen^[10].

$\text{Ca}[\text{BPO}_5]$ und $\text{Sr}[\text{BPO}_5]$ wurden in Anlehnung an die Angaben von Bauer^[1] als einphasige, mikrokristalline Pulver nach Gleichung (a) bzw. (b) in Pt-Tiegeln bei 900 °C erhalten:



Eingesetzt wurden gemörserte Mischungen in den Molverhältnissen, die aus den Gleichungen (a) und (b) hervorgehen. $\text{Ca}[\text{BPO}_5]$ wurde durch Aufheizen der Reaktionsmischung mit 2 K min^{−1} auf 900 °C und Abkühlen auf Raumtemperatur mit gleicher Geschwindigkeit synthetisiert. Im Falle von $\text{Sr}[\text{BPO}_5]$ wurde mit 2 K min^{−1} auf 600 °C aufgeheizt, auf Raumtemperatur abgekühlt, erneut gemörsert und zur Vervollständigung der Reaktion 24 h bei 900 °C gehalten. Nach DTA-Untersuchungen schmelzen die Borophosphate inkongruent bei 1025 °C ($\text{Ca}[\text{BPO}_5]$) bzw. 1092 °C ($\text{Sr}[\text{BPO}_5]$).

Einphasiges $\text{Ba}[\text{BPO}_5]$ konnte in Analogie zu den Gleichungen (a) und (b) nicht erhalten werden. Versuche mit einem Überschuß an $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ als Fluß- oder Lösungsmittel führten hingegen unter folgenden Bedingungen zu Einkristallen der neuen Verbindung $\text{Ba}_3[\text{BP}_3\text{O}_{12}]$: Mischungen aus BaCO_3 , H_3BO_3 und $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ im Molverhältnis 2:1:3 wurden im Pt-Tiegel innerhalb von 4 h auf 1300 °C erhitzt und 8 h bei dieser Temperatur belassen. Nach 24 h bei 1000 °C wurde innerhalb von 4 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Es entstand eine glasige Matrix, in die elongierte orthorhombische Prismen von $\text{Ba}_3[\text{BP}_3\text{O}_{12}]$ eingebettet waren; nach Röntgenpulveruntersuchungen lag als zusätzliches kristallines Nebenprodukt $\text{Ba}_2[\text{P}_2\text{O}_7]$ vor. Die Kristallstrukturen der isotypen Phasen

[*] Prof. Dr. R. Kniep, Dr. G. Gözel^[+], Priv.-Doz. Dr. B. Eisenmann, Dr. C. Röhr, Dipl.-Ing. M. Asbrand, Prof. Dr. M. Kizilyalli^[+]
Eduard-Zintl-Institut der Technischen Hochschule
Hochschulstraße 10, D-64289 Darmstadt
Telefax: Int. + 6151/16-4073

[**] Diese Arbeit wurde von der Pinguin-Stiftung (Düsseldorf) gefördert. G. G. dankt der TÜBITAK für ein Stipendium zu einem Forschungsaufenthalt an der TH Darmstadt.

[+] Ständige Adresse: Middle East Technical University,
Department of Chemistry, TR-06531 Ankara (Türkei)