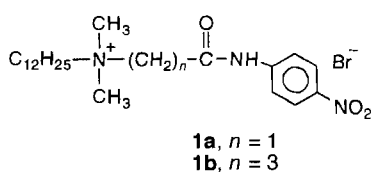


- [1] a) D. M. P. Mingos in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: G. W. Wilkinson, F. G. A. Stone, K. W. Abel), Pergamon, Oxford, 1982, Kap. 19; b) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Nalley, CA, USA, 1989, Kap. 17.
- [2] A. C. Reduto dos Reis, L. S. Hegedus, *Organometallics* 1995, 14, 1586, zit. Lit.
- [3] P. Areces, S. Jeganathan, W. H. Okamura, *Anal. Quim.* 1993, 89, 101.
- [4] L. S. Trifonov, A. S. Orahovats, R. Trewo, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 551.
- [5] S. P. Saberi, S. E. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1992, 259.
- [6] a) M. Murakami, H. Amii, N. Takizawa, Y. Ito, *Organometallics* 1993, 12, 4223; b) M. Murakami, H. Amii, K. Itami, Y. Ito, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1649; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1476.
- [7] a) S. Otsuka, A. Nakamura, *Adv. Organomet. Chem.* 1976, 14, 245; b) T. Kashiwagi, N. Yasuoka, N. Kasai, M. Kukudo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1969, 317.
- [8] Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [9] a) H. Werner, P. Schwab, N. Mahr, J. Wolf, *Chem. Ber.* 1992, 125, 2641; b) H. Werner, D. Schneider, M. Schulz, *J. Organomet. Chem.* 1993, 451, 175.
- [10] a) J. W. Faller, A. M. Rosan, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4858; b) B. Eaton, J. A. King, Jr., K. P. C. Vollhardt, *ibid.* 1986, 108, 1359.
- [11] a) L. S. Liebeskind, R. Chidambaram, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5025; b) D. P. Curran, H. Liu, *ibid.* 1991, 113, 2127.
- [12] Zur Übergangsmetall-katalysierten [4+1]-Cycloaddition von heterokonjugierten Systemen wie Allenylketonen und Allenyliminen unter Bildung von fünfgliedrigen Heterocyclen siehe: a) M. S. Sigman, C. E. Kerr, B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7545; b) M. S. Sigman, B. E. Eaton, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7488.
- [13] B. E. Eaton, B. Rollman, J. A. Kaduk, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 6245.
- [14] a) J. Tsuji, T. Mandai, *J. Organomet. Chem.* 1993, 451, 15; b) T. Mandai, J. Tsuji, Y. Tsujiguchi, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 5865.

## „Schnelle Spaltung von Amidbindungen“ oder reproduzierbare, konzentrations- und zeitabhängige Aggregation anionischer und kationischer Tenside?\*

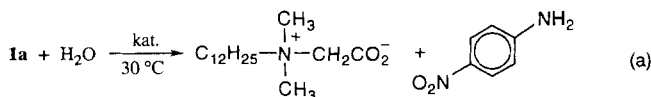
Wilmer K. Fife\* und Shangao Liu

In einer im vorigen Jahr in dieser Zeitschrift erschienenen Veröffentlichung<sup>[1]</sup> beschrieben Menger und Fei die beispiellos schnelle Hydrolyse ( $t_{1/2} \approx 3$  min, pH 8, 25 °C) des aktivierten



Amids **1a** in Aggregaten, die 1.0 Äquivalente Hexadecanoat-Ionen enthielten. Im Rahmen unserer Untersuchungen synthetischer, enzymartiger

Acyltransferkatalysatoren haben wir dieses Experiment wiederholt und kommen zu dem Schluß, daß es sich bei dem zuvor als Amidhydrolyse [Gl. (a)] bezeichneten Prozeß um eine zeit- und



[\*] Prof. W. K. Fife, Dr. S. Liu  
Department of Chemistry, Indiana University-Purdue University  
Indianapolis  
402 N. Blackford Street  
Indianapolis, IN 46202 (USA)  
Telefax: Int. + 317/274-4701  
E-mail: Fife@chem.iupui.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Office of Naval Research gefördert. Wir danken Prof. F. M. Menger für Diskussionen und die Ermutigung, diese Experimente weiter zu verfolgen. Prof. E. W. Kaler und Prof. D. Jaeger danken wir für hilfreiche Diskussionen und Anregungen.

konzentrationsabhängige Aggregation des Amidsubstrats **1**, eines kationischen Tensids, mit dem Hexadecanoat, einem anionischen Tensid, handelt. Es ist bekannt<sup>[2-4]</sup>, daß Anionen-Kationen-Tensidpaare schon bei Konzentrationen deutlich unterhalb der CMC-Werte (CMC = kritische Micellbildungskonzentration) der einzelnen Tenside molekulare Aggregate, beispielsweise Doppelschichtmembranen oder Vesikel, bilden.

Die tensidunterstützte Hydrolyse lipophiler Substrate, insbesondere von *p*-Nitrophenylestern, hat viel Beachtung gefunden<sup>[1, 5, 6]</sup>. Es ist jedoch allgemein bekannt, daß sich die Reaktivität von Carboxamiden von der Reaktivität der damit verwandten *p*-Nitrophenylester deutlich unterscheidet<sup>[11, 7]</sup>, so daß die Entdeckung einer schnellen Amidhydrolyse unter milden Bedingungen Aufmerksamkeit erregen mußte.

Wie Abbildung 1 und Tabelle 1 zeigen, führte die Wiederholung des Menger-Fei-Experiments in unserem Laboratorium mit **1a** ( $2 \times 10^{-5}$  M) und Hexadecanoat ( $1 \times 10^{-5}$  und  $2 \times 10^{-5}$  M) zu ähnlichen Ergebnissen. Beispielsweise wurde in beiden Laboratorien bei  $1 \times 10^{-5}$  M Hexadecanoat für  $k_{\text{obs}}$  der Wert  $0.12 \text{ min}^{-1}$  erhalten, und in beiden wurde eine ungefähre Verdopplung der Werte für  $k_{\text{obs}}$  und  $\Delta A_{390}$  (Differenz zwischen den Absorptionswerten des Reaktionsgemisches bei 390 nm für  $t = 0$  und  $\infty$ ) beobachtet, wenn die Hexadecanoat-Konzentration auf  $2 \times 10^{-5}$  M erhöht wurde. Wir stellten jedoch fest, daß

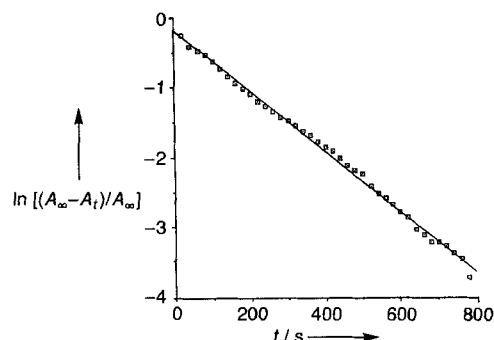


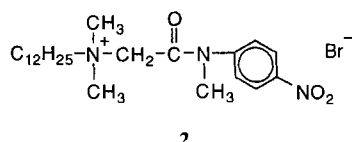
Abb. 1.  $\ln[(A_{\infty} - A_t)/A_{\infty}]$  ( $\lambda = 390 \text{ nm}$ ) als Funktion der Zeit  $t$  für ein äquimolares Gemisch aus **1a** und Hexadecanoat ( $2 \times 10^{-5}$  M) bei pH 8 und 30 °C in Wasser. Ausgleichsgerade:  $y = -0.18898 - 4.3126 \times 10^{-3} x$ ;  $R^2 = 0.997$ .

Tabelle 1. Kinetische Daten aus der graphischen Darstellung von  $A_{390}$  als Funktion der Zeit für Amide **1** in Wasser bei 30.0 °C [a].

kationisches „Substrat“	anionischer „Katalysator“	[„Katalysator“] [mol L <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{obs}}$ [min <sup>-1</sup> ]	$\Delta A_{390}$ [b]
<b>1a</b>	–	–	– ( $1.3 \times 10^{-6}$ ) [c]	–
<b>1a</b>	Hexadecanoat	$1 \times 10^{-5}$	0.12 (0.12) [c]	0.061
<b>1a</b>	Hexadecanoat	$2 \times 10^{-5}$	0.26 (0.22) [c]	0.135
<b>1a</b>	Hexadecanoat	$4 \times 10^{-5}$	0.24	0.100
<b>1a</b> [d]	Hexadecanoat	$3 \times 10^{-5}$	0.28	0.160
<b>1a</b> [e]	Hexadecanoat	$4 \times 10^{-5}$	0.27	0.220
<b>1a</b>	Tetradecanoat	$2 \times 10^{-5}$	0.08	0.026
<b>1a</b>	Dodecylsulfat	$1 \times 10^{-5}$	0.17	0.025
<b>1a</b>	Dodecylsulfat	$2 \times 10^{-5}$	0.30	0.105
<b>1a</b>	Hexadecansulfonat	$1 \times 10^{-5}$	0.51	0.036
<b>1a</b>	Hexadecansulfonat	$2 \times 10^{-5}$	1.09	0.089
<b>1b</b>	Hexadecanoat	$2 \times 10^{-5}$	0.14	0.124
<b>1b</b>	Dodecylsulfat	$2 \times 10^{-5}$	0.3	0.17
<b>1b</b>	Hexadecansulfonat	$2 \times 10^{-5}$	0.47	0.109
<b>2</b>	Hexadecanoat	$2 \times 10^{-5}$	–	<0.01
<b>2</b>	Dodecylsulfat	$2 \times 10^{-5}$	–	<0.01

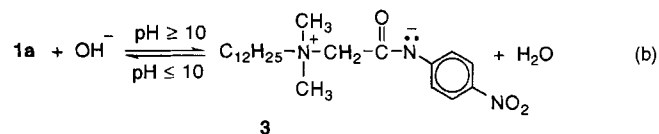
[a] Das Reaktionsmedium war  $2 \times 10^{-5}$  M an Amid als kationischem Tensid und auf pH 8 gepuffert ( $0.05 \text{ M}$  an  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ ). [b]  $\Delta A_{390} = A_{390}(t_{\infty}) - A_{390}(t_0)$ . [c] Wert aus Lit. [1]; die „Reaktions“-Temperatur betrug 25.0 °C. [d] Konzentration:  $3 \times 10^{-5}$  M. [e] Konzentration:  $4 \times 10^{-5}$  M.

Konzentrationserhöhungen sowohl von **1a** als auch von Hexadecanoat auf  $3 \times 10^{-5}$  und  $4 \times 10^{-5}$  M mit keiner weiteren Erhöhung von  $k_{\text{obs}}$  und  $\Delta A_{390}$  verbunden waren. Zusätzliche Experimente mit Dodecylsulfat oder Hexadecansulfonat als anionischem Tensid und mit dem nicht aktivierten Amid **1b** anstelle von **1a** als kationischem Tensid ergaben zeitabhängige Zunahmen von  $A_{390}$ , die den oben beschriebenen ähnlich waren. Menger und Fei berichteten, daß für Gemische aus **1b** und Hexadecanoat keine „Reaktion“ erfolgt. Daher konnten sie die Absorptionserhöhungen, die wir wiederholt bei 390 nm mit verschiedenen Anionen-Kationen-Tensidgemischen erhielten (Tabelle 1), nicht beobachten. Wir haben für diese unterschiedlichen Ergebnisse keine Erklärung. Anders als bei **1a** und **1b**



führen äquimolare Gemische von **2**, dem *N*-Methyl-Analogon von **1a**, und Hexadecanoat oder Dodecylsulfat zu keiner Erhöhung von  $A_{390}$  mit der Zeit.

Die vollständigen Spektren (200–800 nm) der verschiedenen Tensidgemische zu unterschiedlichen Zeiten nach dem Mischen lieferten aussagekräftige Resultate (Abb. 2). Das Gemisch von **1a** und Hexadecanoat in einem Puffer mit pH 8 zeigte deutlich eine zeitabhängige, fortschreitende Zunahme der Absorption bei 390 nm sowie im gesamten UV/Vis-Spektrum (Abb. 2, Scans a  $\rightarrow$  d);  $\lambda_{\text{max}}$  blieb jedoch unverändert bei 310 nm. Die Zugabe von konzentriertem wäßrigen Natriumhydroxid zur



pH-Wert. Wie durch spektrometrische Titration von **1a** ( $\lambda_{\text{max}} = 310$  nm) und dessen konjugierter Base **3** ( $\lambda_{\text{max}} = 354$  nm) ermittelt wurde, beträgt der  $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert von **1a** in Wasser 10.42. Ähnliche Ergebnisse wurden für **1b**, dessen  $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert 12.82 beträgt, mit Absorptionsmaxima bei 310 nm für **1b** und 365 nm für dessen konjugierte Base gefunden. Die Ergebnisse analoger Experimente mit **2** zeigen, daß dieses weder schnell hydrolysiert wird noch die Säure-Base-Chemie der Amide **1** aufweist.

Eine genaue Erklärung für das beobachtete Verhalten der Anionen-Kationen-Tensidpaare wird dadurch erschwert, daß die Absorptionsbanden von *p*-Nitroanilin, dem erwarteten Hydrolyseprodukt von **1a** und **1b**, und dem Zwitterion **3**, der konjugierten Base von **1a**, überlappen; ferner ist eine zeitabhängige Absorptionszunahme der Lösungen der Anionen-Kationen-Tensidpaare selbst in Rechnung zu stellen. All diese Prozesse, die sowohl chemischer als auch physikalischer Natur sind, sind durch eine Zunahme der Absorption im Bereich von 350–400 nm des UV/Vis-Spektrums gekennzeichnet.

Enzyme bleiben also als Katalysatoren unangefochten, und nach wie vor sind Chemiker nicht in der Lage, diese durch einfache, billige Tenside wie Hexadecanoat zu ersetzen. Die vorliegende Untersuchung und der vorangegangene Bericht von Menger und Fei<sup>[1]</sup> belegen jedoch zum ersten Mal die Reproduzierbarkeit eines kinetisch langsamen Aggregationsprozesses von anionischem und kationischem Tensid. Zeit- und Konzentrationsabhängigkeit des Prozesses sind denen einer chemischen Reaktion sehr ähnlich. Abschließend müssen wir darauf hinweisen, daß zwei schnelle Schritte von Tensidaggregationsgleichgewichten gut bekannt sind und in den letzten zwanzig Jahren intensiv untersucht wurden<sup>[9]</sup>.

### Experimentelles

Die Amide **1** wurden gemäß der Reaktionsfolge  $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COCl} \rightarrow \text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CONHPhNO}_2 \rightarrow [\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_n\text{CONHPhNO}_2]\text{Br}^-$  synthetisiert. Nach dem Umkristallisieren aus EtOAc/CH<sub>3</sub>CN wiesen **1a** und **1b** einen Schmp. von 208–209 °C bzw. 156–157 °C auf. Das kationische Substrat **2** wurde aus *N*-Methyl-*p*-nitroanilin gemäß obigen Schema für **1** als gelartiger gelber Feststoff erhalten. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren und Elementaranalysen sämtlicher Verbindungen sind mit den Formeln in Einklang. Die kinetischen Daten wurden erhalten, indem die Absorption der Tenside enthaltenden Reaktionsgemische bei 390 nm verfolgt wurde (Tabelle 1). Alle UV/Vis-Daten wurden mit einem Hewlett-Packard-Spektrophotometer Modell 8450 erhalten. Die Komponenten der Mischung wurden in die Küvette pipettiert und 2–3 s heftig von Hand geschüttelt. Die Ergebnisse wurden durch die Reihenfolge der Komponentenzugabe nicht beeinflusst.

Eingegangen am 7. August 1995 [Z 8285]

**Stichworte:** Amidhydrolyse · Anionen-Kationen-Tensidaggregation · Enzymmimetica · Tenside

- [1] F. M. Menger, Z. X. Fei, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 329; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 346.
- [2] P. Jokela, B. Jönsson, A. Khan, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 3291.
- [3] E. W. Kaler, A. K. Murthy, B. E. Rodriguez, J. A. N. Zasadzinski, *Science* **1989**, *245*, 1371; E. W. Kaler, K. L. Herrington, A. K. Murthy, J. A. N. Zasadzinski, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6698.

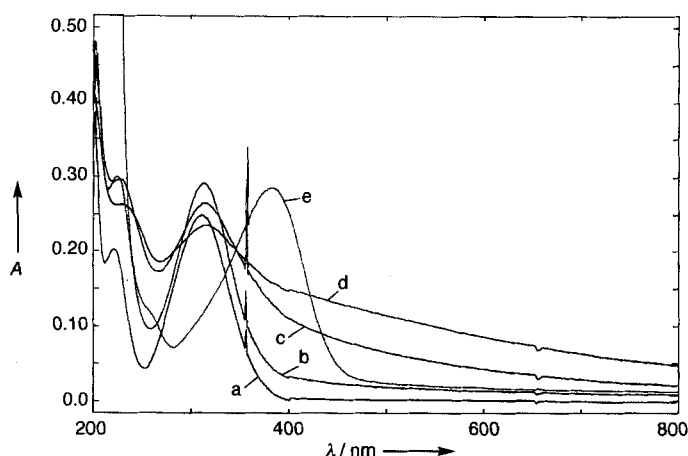


Abb. 2. Absorptionsspektren für Gemische, äquimolar an **1a** und Hexadecanoat ( $2 \times 10^{-5}$  M) bei pH 8 und 30 °C in Wasser: a) nur **1a**; b) 10 s, c) 3.5 min, d) 40 min nach Hexadecanoat-Zugabe; e) 7 h nach Zugabe von NaOH zur Einstellung einer Hydroxid-Ionen-Konzentration von 1.0 M. Die Spikes bei 360 nm sind instrumentelle Artefakte.

Einstellung einer Hydroxid-Konzentration von 1.0 M hatte die nahezu sofortige Wiederherstellung der ursprünglichen Grundlinie, d. h. Trübungsverlust und das Verschwinden der Absorptionsbande bei 310 nm, sowie das Auftreten einer neuen Bande bei 360 nm zur Folge. Die Bande bei 360 nm verschwand innerhalb einiger Stunden zugunsten einer anderen bei 380 nm ( $\epsilon = 1.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ). Diese letztgenannte Bande (Abb. 2, Scan e) ist mit der von *p*-Nitroanilin<sup>[8]</sup> identisch und über den pH-Bereich von 8 bis 14 stabil. Wurde ein frisches Gemisch von **1a** und Hexadecanoat schnell bei pH > 12 aufgenommen, wurde nur eine Bande bei  $\lambda_{\text{max}} = 354$  nm ( $\epsilon = 1.06 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) beobachtet. Unmittelbar nach dem Ansäuern des Gemisches mit Salzsäure auf pH < 9 wurde ein Spektrum erhalten, das Abbildung 2a

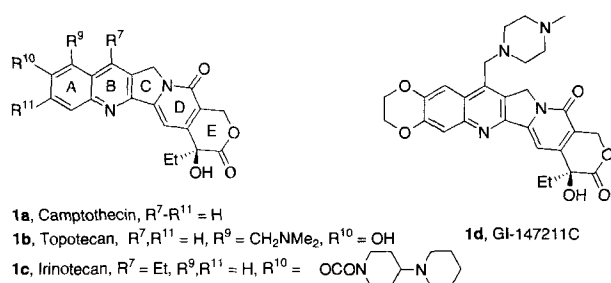
- [4] H. Fukuda, K. Kawata, H. Okuda, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1635; K. Hirano, H. Fukuda, S. L. Regen, *Langmuir* **1991**, *7*, 1045.
- [5] A. Ochoa-Solano, G. Romero, C. Gitler, *Science* **1967**, *156*, 1243; C. Gitler, A. Ochoa-Solano, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5004.
- [6] R. G. Shorenstein, C. S. Pratt, C. J. Hsu, T. E. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6199.
- [7] F. M. Menger, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3145.
- [8] Die Werte von  $\lambda_{\max} = 381$  nm und  $\epsilon_{\max} = 1.35 \times 10^4$  M<sup>-1</sup> für *p*-Nitroanilin finden sich in R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morill, *Spectrophotometric Identification of Organic Compounds*, 5. Aufl., Wiley, New York, **1991**, S. 309.
- [9] E. A. G. Aniansson, H. Hoffmann, R. Zana, *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 905; M. Frindi, B. Michels, R. Zana, *ibid.* **1994**, *98*, 6607.

# Kaskaden-Radikalreaktionen von Isocyaniden: eine zweite Generation der Synthese von (2*S*)-Camptothecin, Topotecan, Irinotecan und GI-147211C\*\*

Dennis P. Curran\*, Sung-Bo Ko und Hubert Josien

Die Camptothecine sind seit kurzem im Hinblick auf die Chemotherapie bei festen Tumoren<sup>[1]</sup> ins Rampenlicht der Forschung gerückt. Die Stammverbindung dieser Klasse, das (20*S*)-Camptothecin **1a**, ist dabei hochwirksam. Es wird angenommen, daß es in den Prozeß der Entspiralisierung der DNA durch das Enzym Topoisomerase I eingreift<sup>[2]</sup>. Der Einsatz von Camptothecin im klinischen Bereich ist wegen der mäßigen Löslichkeit des Wirkstoffs in wäßrigen Medien eingeschränkt. Durch umfassende Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen konnten allerdings viele Analoga des Camptothecins mit ähnlicher oder besserer Antitumoraktivität und besseren Löslichkeitseigenschaften identifiziert werden<sup>[3]</sup>. Eine Variation der Substituenten an C7 und C9–C11 ist ohne Aktivitätsverlust möglich, durch Substituenten an anderen Positionen wird die Aktivität verringert oder geht vollständig verloren. Einige in Wasser hinreichend lösliche Analoga des Camptothecins, darunter Topotecan **1b**<sup>[1]</sup>, Irinotecan **1c**<sup>[1]</sup> und GI-147211C **1d**<sup>[4]</sup>, werden derzeit weltweit in unterschiedlichen Stadien der klinischen Erprobung getestet.

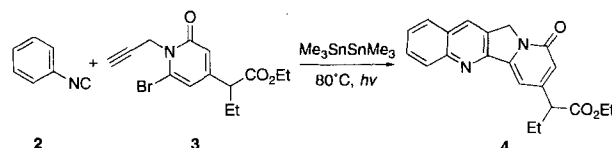
Das vor etwa zwanzig Jahren bestehende Interesse<sup>[5]</sup> an einer Totalsynthese von Camptothecin wurde durch die Bedeutung



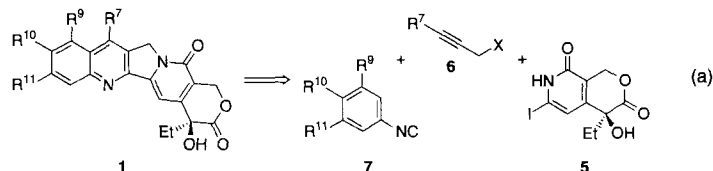
[\*] Prof. Dr. D. P. Curran, S.-B. Ko, Dr. H. Josien  
Department of Chemistry, University of Pittsburgh  
Pittsburgh, PA 15260 (USA)  
Telefax: Int. + 412/624-9861  
E-mail: curran+@pitt.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. H. J. dankt der Association Française pour la Recherche Thérapeutique für finanzielle Unterstützung. Wir danken Prof. K. B. Sharpless, Scripps Institute, San Diego, CA (USA), für eine großzügige Spende an *O,O'*-(2,5-Diphenylpyrimidin-4,6-diyl)bis(dihydrochinidin) (DHOH)-Pyr.

dieser Verbindungsklasse in der Medizin neu geweckt. Über mehrere neue Synthesen und deutliche Verbesserungen bestehender Routen wurde berichtet<sup>[6]</sup>. Ende 1992 berichteten wir über eine Synthese von racemischem Camptothecin über eine neuartige radikalische Kaskadenreaktion<sup>[7]</sup>, die Umsetzung von Phenylisocyanid **2** mit dem einfach zugänglichen Brompyridon **3** zum bekannten „Danishefsky-Tetracyclus“ **4**<sup>[8]</sup>. Trotz der Kürze (8 Stufen) und Effizienz dieser Synthese traten zwei wesentliche Probleme auf: 1) Die Endprodukte waren racemisch. 2) Die Hydroxymethylierung von **4** lieferte das E-Ring-Lacton in schlechten Ausbeuten, und unter den Reaktionsbedingungen werden keine Substituenten am A- und B-Ring toleriert<sup>[7d]</sup>.

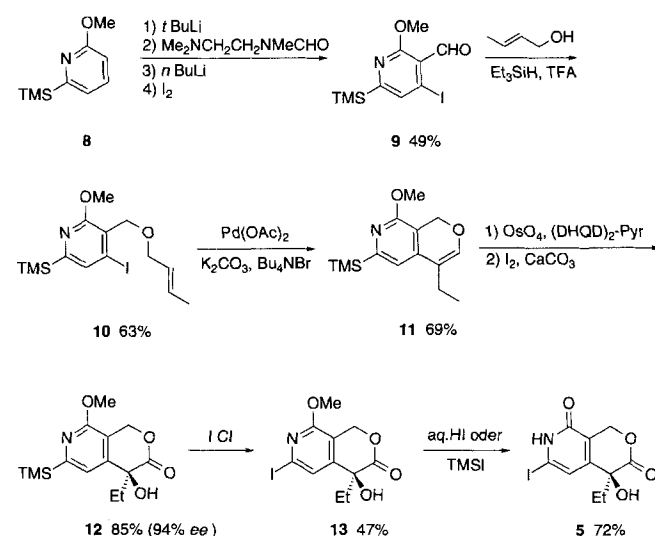


Da die Kaskaden-Radikalreaktion mit allen Arten von Substituenten am A- und B-Ring möglich sein sollte, stellten wir einen neuen Synthesepfad mit dem Pyridonlacton **5** als Schlüsselverbindung auf [Gl. (a)]. Durch Variation des Propargyl-



Substituenten R<sup>7</sup> in **6** (X = I, Br) und der Arylsubstituenten in **7** sollten Camptothecin sowie bekannte und neue Analoga zugänglich sein. Hier berichten wir über eine zweite Generation der Synthese von (20*S*)-Camptothecin **1a**. Diese hochkonvergente Syntheseroute eignet sich auch gut zur Herstellung von A- und B-Ring-Analoga des Camptothecins, was wir durch die Synthesen von GI-147211C **1d** sowie der unmittelbaren Vorstufen des Topotecans **1b** und des Irinotecans **1c** zeigen konnten.

Die Synthese von **5** ist in Schema 1 zusammengefaßt. Metallierung von 2-Brom-6-methoxypyridin und Umsetzung mit



Schema 1. Synthese der Zwischenstufe 5. TMS = Trimethylsilyl, TFA = Tri-  
fluoressigsäure.