

Abb. 2. Eine Projektion der Elementarzelle von 1 entlang [100] zeigt die Schichtung „anorganischer“ und „organischer“ Baublocke und die Verteilung der Wassermoleküle (kleine schwarze Kreise); die Kalium-Ionen sind hell-gerastert dargestellt;  $b_P$  und  $c_P$  bezeichnen die Projektionen von  $b$  bzw.  $c$  auf (100).

Chemie als Bausteine mit hohem Informationsgehalt dar, die den gezielten Aufbau von Assoziaten durch paßgenaue Verknüpfung von Bindungsstellenmustern ermöglichen.<sup>[14]</sup>

#### Arbeitsvorschrift

In eine Lösung von 1.32 g  $\alpha$ -Cyclodextrin in 10 mL Wasser, 1.83 g  $\text{Si}(\text{OMe})_4$  und 4 mL 3 M KOH läßt man Ethanol-dämpfe eindiffundieren. Nach einigen Tagen bilden sich farblose Plättchen von 1. Besser ausgebildete Kristallplatten werden erhalten, wenn die Lösung vor der Fällung mit Ethanol für 1 d auf 140 °C erhitzt wird.

Eingegangen am 7. Oktober 1996 [Z 9628]

**Stichworte:** Biomineralisation · Cyclodextrine · Silicium · Supramolekulare Chemie

- [1] A. Dyer in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: R. B. King), Wiley, Chichester, 1994, S. 4364–4391; der Grundgedanke wird durch neuere Arbeiten modifiziert, in denen ein gemeinsam von Silicat, Wasser und Kationen aufgebautes Netzwerk gesehen wird [9].
- [2] a) S. Mann, C. C. Perry, *Ciba Found. Symp.* 1986, 121, 40–58; b) A. G. Sangster, M. J. Hodson, *ibid.* 1986, 121, 90–107; c) C. C. Perry in *Biomineralization, Chemical and Biochemical Perspectives* (Hrsg.: S. Mann, J. Webb, R. J. P. Williams), VCH, Weinheim, 1989, S. 223–256.
- [3] R. B. Frankel in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: R. B. King), Wiley, New York, 1994, S. 269–279.
- [4] L. Addadi, S. Weiner in *Biomineralization, Chemical and Biochemical Perspectives* (Hrsg.: S. Mann, J. Webb, R. J. P. Williams), VCH, Weinheim, 1989, S. 133–156.
- [5]  $\text{K}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{30} \cdot 2\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_{30} \cdot 36\text{H}_2\text{O}$ ,  $M_r = 3880.446$ , Kristallgröße  $0.34 \times 0.23 \times 0.06$  mm, triklin,  $P1$ ,  $a = 14.779(2)$ ,  $b = 21.620(3)$ ,  $c = 25.680(4)$  Å,  $\alpha = 98.413(12)$ ,  $\beta = 91.097(12)$ ,  $\gamma = 107.278(10)$ °,  $V = 7734.1(18)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.6663(4)$  g cm<sup>-3</sup>,  $T = 200$  K, Stoe-IPDS-Flächendetektor, MoK<sub>α</sub> (Graphit-Monochromator,  $\lambda = 0.71069$  Å),  $\mu = 0.537$  mm<sup>-1</sup>, 67835  $hkl$  gemessen,  $2\theta_{\text{max}} = 48^\circ$ , 45650  $hkl$  unabh., Lp-Korrektur,  $R_{\text{int}} = 0.0632$ , keine Absorptionskorrektur,  $\sigma(I)/I$  im Mittel 0.1130, 29953  $hkl$  mit  $I > 2\sigma(I)$ , Direkte Methoden (SHELXS), Verfeinerung mit voller Matrix gegen  $F^2$  (SHELXL),  $w^{-1} = \sigma^2(F_o) + (0.1287 P)^2$ ,  $3P = \max(F_o^2; 0 + 2F_c^2)$ , abs. Strukturparameter nach H. D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A* 1983, 39, 876–881;  $-0.04(4)$ , H-Atome an C in berechneter Lage mit gemeinsamem  $U$ , 1910 Parameter, 3 geometrische Einschränkungen,  $R1(2\sigma) = 0.0764$ ,  $wR2 = 0.2159$ ,  $S = 0.991$ .

max. Verschiebung/ $\sigma = 0.004$ ,  $\Delta\rho_{\text{max}} = 2.89$  eÅ<sup>-3</sup> in der Nähe eines Kalium-Atoms. Röntgenographischer Wassergehalt: 16.7%. Auswertung und Darstellung mit PLATON und SCHAKAL. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-405903 angefordert werden.

- [6] F. Liebau, *Structural Chemistry of Silicates*, Springer, Berlin, 1985, S. 97–99, 194.
- [7] K. B. Lipkowitz, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6357–6367.
- [8] Man beachte, daß von O3 kürzere Wasserstoffbrückenbindungen ausgehen als von O2. Es ist eine Folge der Geometrie eines (nicht durch unsymmetrisch verteilte intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen verzerrten) Cyclodextrin-Torus, daß die O3-Atome weiter innen liegen als die O2-Atome [13a], damit also auch dem nach innen gebundenen Silicat-Ion näher sind; in I ist dies nur unvollkommen durch eine Rotation des Silicat-Prismas in Richtung auf die O2-Atome ausgeglichen.
- [9] R. K. Harris, D. Yu. Naumov, A. Samadi-Maybodi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1996, 3349–3355, zit. Lit.
- [10] D. Hoebbel, A. Varga, B. Fahlke, G. Engelhardt, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1985, 521, 61–68.
- [11] Die Kalium-Ionen scheinen an das fertige Aggregat zu binden und nicht etwa dessen Bildung mitzubestimmen, wie Versuche mit Natrium als Kation zeigen. Ein gleich aufgebautes Silicat-Cyclodextrin-Addukt wird auch aus Natronlauge erhalten, in der homologen Natriumverbindung ist jedoch nur ein Teil der Plätze an der Prismengrundfläche mit Natrium-Ionen belegt, während andere Positionen frei von (den hier ungünstig kleinen) Kationen bleiben.
- [12] Diskussionsbeitrag von R. J. P. Williams in Lit. [2a, b]. Die Formulierung von R-O-H ··· O-Si-Brücken in Organismen verlangt deprotonierte Silanolfunktionen im Neutralbereich; zur Acidität von Polykieselsäuren siehe A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, de Gruyter, Berlin, 1995, S. 924f.
- [13] a) P. Klüfers, H. Piotrowski, J. Uhendorf, *Chem. Eur. J.*, im Druck; b) P. Klüfers, J. Schuhmacher, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1925–1927; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1863–1865; c) R. Fuchs, N. Habermann, P. Klüfers, *ibid.* 1993, 105, 895–897 bzw. 1993, 32, 852–854.
- [14] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* 1996, 108, 1243–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1154–1196, beurteilen Cyclodextrine als Bausteine mit niedrigem Informationsgehalt, da sie ihrer Bewertung deren wenig spezifische Wirt-Gast-Chemie, aber nicht deren Polyfunktionalität zugrunde legen.

#### Weitreichende elektrostatische Effekte in der Synthese: dipolkontrollierte nucleophile Addition an ein Naphthochinonacetal – Modelluntersuchungen zur Darstellung von Diepoxin σ\*\*

Peter Wipf\* und Jae-Kyu Jung

Die faciale Selektivität nucleophiler Additionen an Carbonylgruppen voraussagen und erklären zu können demonstriert die Stärke der mechanistischen Organischen Chemie. Grundlegend waren hier die Entwicklung der Cram-,<sup>[1]</sup> Prelog-,<sup>[2]</sup> und Cornforth-Regeln<sup>[3]</sup> sowie der Felkin-Anh.-<sup>[4]</sup> und Cieplak-Modelle.<sup>[5, 6]</sup> Zahlreiche damit verbundene theoretische Analysen wurden durch Computerstudien sterischer und hyperkonjugativer elektronischer Effekte ergänzt.<sup>[7]</sup> In auffälligem Gegensatz dazu betonen andere Modelle, die elektrostatische Effekte berücksichtigen, zunehmend den Einfluß von Coulomb-Wechselwirkungen bei der  $\pi$ -facialen Stereoselektion.<sup>[8]</sup> Wir haben vor kurzem das erste quantitative Modell zur Voraussage des Verhältnisses von  $\alpha$ - zu  $\beta$ -facialem 1,2-Angriff auf Dienone 1 (Abb. 1) vorgestellt.<sup>[9]</sup> Zwischen der Größe der mit schnellen

\* Prof. Dr. P. Wipf, J.-K. Jung  
Department of Chemistry, University of Pittsburgh  
Pittsburgh, PA, 15260 (USA)  
Telefax: Int. + 412/624-0787

\*\* Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und dem von der American Chemical Society verwalteten Petroleum Research Fund gefördert. Finanzielle Unterstützung wurde ferner von der A. P. Sloan Foundation und der Camille and Henry Dreyfus Foundation gewährt.

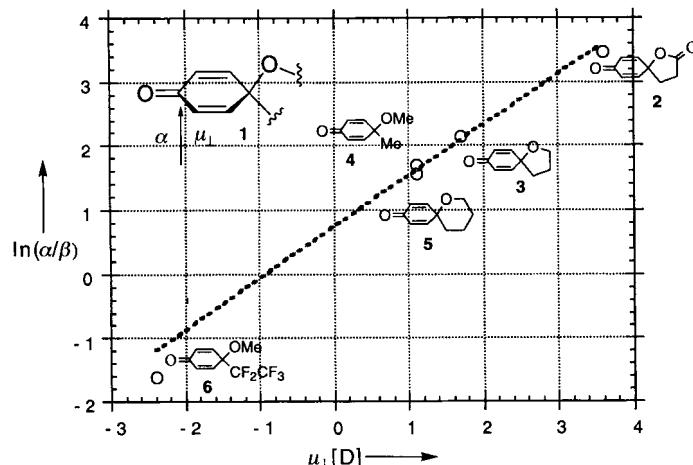
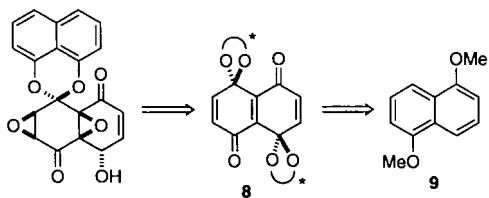


Abb. 1. Lineare Beziehung zwischen berechnetem Dipolmoment  $\mu_{\perp}$  und facieller Selektivität in Dienonen [9]. Die Einheit Debye (D) entspricht der SI-Einheit  $3.33564 \times 10^{-30}$  Cm.

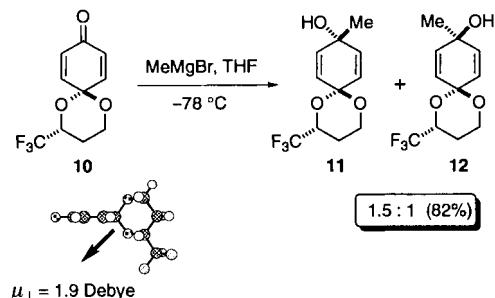
halbempirischen MO-Verfahren berechneten, in der  $\pi$ -Ebene liegenden Komponente des Moleküldipolmoments  $\mu_{\perp}$  und dem Logarithmus des experimentell gefundenen Verhältnisses von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Angriff metallorganischer Reagentien besteht eine direkte lineare Beziehung. Dieser Zusammenhang ermöglicht die quantitative Voraussage experimenteller 1,4-Diastereoselektivitäten. Wir berichten nun über die Verwendung dieses Modells für die Entwicklung einer neuen Klasse chiraler Auxiliare und deren Anwendung bei der 1,6-asymmetrischen Induktion.

Das fungizide Cytostatikum Diepoxin  $\sigma$  7 wurde in unabhängigen Arbeiten aus mehreren Pilzkulturen isoliert.<sup>[10]</sup> Seine absolute Konfiguration wurde vor kurzem durch Circular dichroismus nach der Methode gekoppelter Excitonen bestimmt.<sup>[11]</sup> Die Verwendung chiraler Acetale 8 sollte bei einer asymmetrischen Synthese des Naturstoffs zur Unterscheidung der prochiralen Flächen des Naphthalinderivats 9 dienen (Retrosynthese siehe Schema 1).

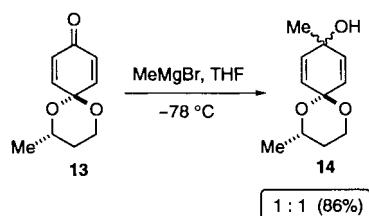


Schema 1. Retrosynthese von Diepoxin  $\sigma$  7.

Die Berechnung des Moleküldipolmoments des Trifluormethylacetals 10 führte auf der Grundlage der in Abbildung 1 gezeigten Beziehung für die Carbonyladdition eines Grignard- oder lithiumorganischen Reagens zur Voraussage einer 2:1-Stereoselektivität (Schema 2). Experimentell beobachteten wir für Methylmagnesiumbromid eine Stereoselektivität von 1.5:1. Die Konfiguration des Hauptisomers wurde durch Röntgenstrukturanalyse von 11 bestimmt.<sup>[12]</sup> Ein Kontrollexperiment mit dem Methylacetal 13 ( $\mu_{\perp} \approx 0$ ) führte zu einem 1:1-Gemisch der Additionsprodukte 14. Die für das Acetal 10 beobachtete mäßige, aber äußerst bedeutsame Diastereoselektivität muß eine Folge des weitreichenden elektrostatischen Felds sein, das durch die entfernt liegende Trifluormethylgruppe verursacht wird, und nicht einfach das Ergebnis sterischer Hinderung. Chelateffekte



Solvans	MeMgBr	MeLi
THF/Hexan (1:2)	1.3 : 1	-
THF/PhMe (1:2)	1.4 : 1	-
Et <sub>2</sub> O	1.2 : 1	1.3 : 1
THF	1.5 : 1	1.4 : 1
THF/HMPA (10%)	2.1 : 1	1.6 : 1



Schema 2. 1,6-Diastereoselektivität und Lösungsmittelleffekte bei Cyclohexadienon-Additionen.

durch die fernen Sauerstoffatome wurden bereits früher ausgeschlossen.<sup>[13]</sup> In Anbetracht des Abstands von 5.1 Å zwischen der Carbonylgruppe und dem asymmetrischen Kohlenstoffatom ist die 1,6-Diastereoselektion bei 10 bemerkenswert. Interessant ist außerdem die Erhöhung der Diastereoselektivität in Lösungsmitteln mit höherer Dielektrizitätskonstante. In einem 9:1-Gemisch von Tetrahydrofuran (THF) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) führt die Methyl-Grignard-Verbindung zu einem 2.1:1-Verhältnis von 11 und 12, wohingegen die Selektivität in Diethylether 1.2:1 beträgt. Da eine Zunahme der Dielektrizitätskonstante des Mediums zu einer Vergrößerung des induzierten Dipolmoments des gelösten Stoffes führt,<sup>[13]</sup> ist dieser Lösungsmittelleffekt mit einer elektrostatischen Reaktionskontrolle qualitativ gut vereinbar. Unzureichende Daten zum Lösungsmittelleffekt wurde als mögliche Schwachstelle des Modells für elektrostatische Effekte angeführt.<sup>[17p]</sup> Unsere in Schema 2 gezeigten experimentellen Befunde können als Grundlage für weitere Diskussionen dieser wichtigen Frage dienen.

Trotz der mäßigen Diastereoselektivität der nucleophilen Addition an das Trifluormethylacetal 10 zeigt diese Modellreaktion, daß sich elektrostatische Effekte bei der asymmetrischen Synthese von Diepoxin  $\sigma$  nutzen lassen sollten. Die AM1-Berechnung des Naphthochinon-Acetals 15 ergab für dieses Zwischenprodukt ein starkes kumulatives Dipolmoment von 3.7 D, was bei der Carbonyladdition zu einer 12:1-Selektivität führen sollte (Abb. 2).

Das erwünschte Acetal 15 ließ sich leicht in sieben Schritten herstellen. Formylierung von 1,5-Dimethoxynaphthalin 9 zu 16, dessen Demethylierung zu 17 und Mitsunobu-Veretherung von 17 mit dem enantiomerenreinen Diol 18<sup>[14]</sup> ergaben mit einer Ausbeute von 55% das Diol 19 (Schema 3). Nach oxidativer Entfernung der Formylgruppen führte die Oxidation mit hyper-

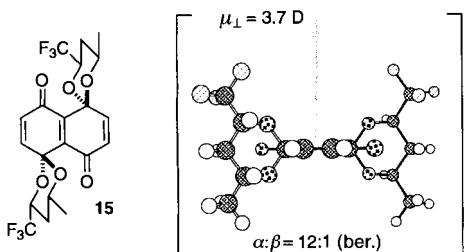
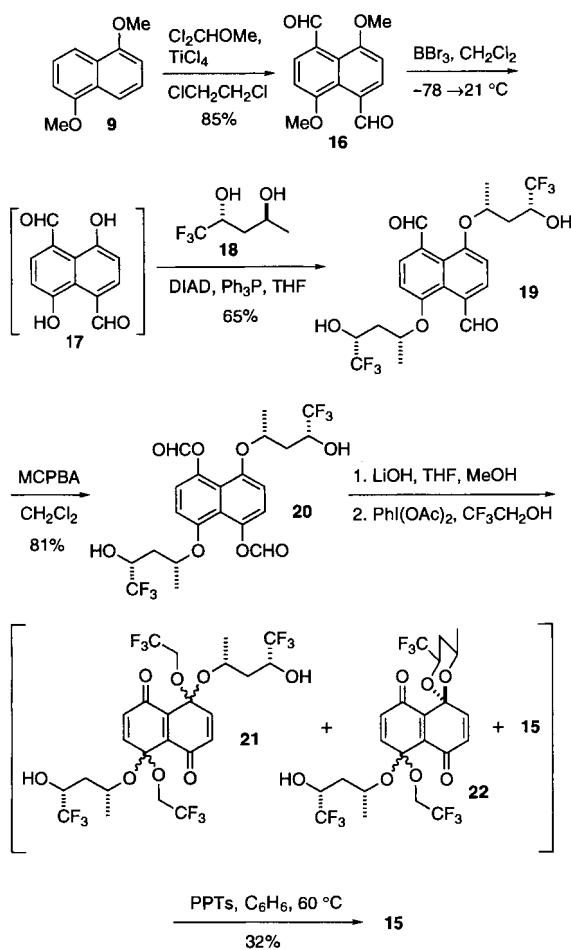


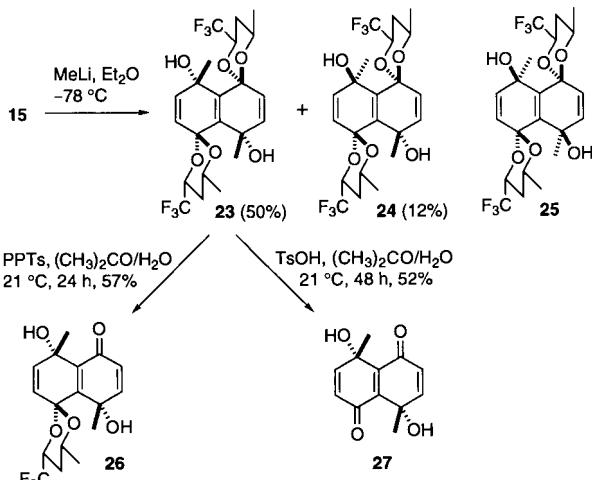
Abb. 2. Strukturmodell und berechnetes Dipolmoment für das Naphthochinonbis-acetal **15**.

valentem Iod<sup>[15]</sup> in Trifluorethanol zu einem Gemisch aus **21**, **22** und **15**, das durch Umsetzen mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTs) in Benzol in **15** umgewandelt wurde (Gesamtausbeute 32 %, ausgehend von **20**). Als Folge der 1,3-diaxialen und trans-anularen Ringspannung ist für **15** nur eine Acetalringkonformation und relative Konfiguration möglich. Zweidimensionale Nuclear-Overhauser-NMR(2D-NOESY)-Spektren bestätigten, daß **15** in den gezeigten Ringkonformationen vorliegt, die auch in Molekülmechanik-Rechnungen als globale Energieminima erhalten wurden.



Schema 3. Synthese des Bisacetals **15**. DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, MCPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure.

Wie aufgrund der Dipol-Berechnungen zu erwarten war, lieferte die 1,2-Addition von Methylolithium an **15** neben 12 % des *syn/anti*-Produkts **24** als Hauptisomer das erwünschte Diol **23** mit einer Ausbeute von 50 % (Schema 4). Die Massenbilanz wird durch andere aromatische Verbindungen vervollständigt;



Schema 4. Dipolkontrollierte diastereoselektive 1,2-Addition an **15** und Abspaltung der chiralen Auxiliare.

das dritte mögliche 1,2-Additionsprodukt, das *syn/syn*-Isomer **25**, wurde bei der HPLC-Analyse des Reaktionsgemisches nicht gefunden. Nach Korrektur um das statistische Gewicht entspricht das Verhältnis von **23:24** einer facialen Präferenz von 9:1 für den Angriff in *anti*-Stellung zu den Trifluormethylsubstituenten, was sehr nahe am berechneten Verhältnis liegt. Die partielle Acetalhydrolyse mit PPTs ergab mit 57 % Ausbeute das Dienon **26**; die Röntgenstrukturanalyse dieser Verbindung bestätigte den beabsichtigten doppelten Angriff des Nucleophils in *anti*-Stellung zu den fernen Trifluormethylsubstituenten (Abb. 3).<sup>[12]</sup> In Abbildung 3 ist auch die bisäquatoriale Ori-

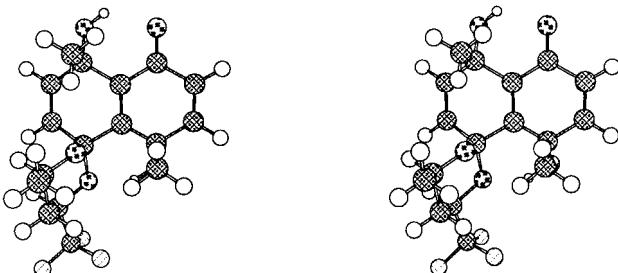


Abb. 3. Stereoaussicht der Struktur des Monoacetals **26** im Kristall [12].

tierung der beiden Acetalsubstituenten und die daraus resultierende Ähnlichkeit der sterischen Hinderung der beiden Naphthochinonflächen zu erkennen. Die vollständige Abspaltung beider chiraler Auxiliare zum optisch reinen Naphthochinol **27** gelang mit TsOH in wäßrigem Aceton (Schema 4).

Unsere Modellstudien zur Synthese von Diepoxin σ demonstrieren, daß elektrostatische Effekte die faciale Selektivität nucleophiler Additionen an sterisch nicht gehinderte Cyclohexadienone und Naphthochinone bestimmen. Quantitative Voraussagen der Diastereomerenverhältnisse sind für diese eng verwandten Substrate möglich. Erstmals wurden die Lösungsmitteleffekte bei elektrostatischer Kontrolle experimentell untersucht, und der beträchtliche Anstieg der faciale Selektivität als Funktion der Polarität des organischen Lösungsmittels ist mit der Beteiligung induzierter Dipolmomente in Einklang. In Kenntnis der elektrostatischen Effekte, die über eine große Entfernung wirksam sind, können neue chirale Auxiliare entworfen

werden, die desaktivierende sterische Wechselwirkungen vermeiden und durch Ausrichtung von Dipolen Reagentien dirigieren. Die bei der Addition an das Bisacetal **15** beobachtete Diastereoselektivität illustriert die dirigierende Kraft starker Dipolmomente. Weitere Anwendungen dieses Prinzips in der organischen Synthese, insbesondere für die Totalsynthese des Diepoxins  $\sigma$ , sind das nächste Ziel.

Eingegangen am 3. September,  
veränderte Fassung am 25. November 1996 [Z 9522]

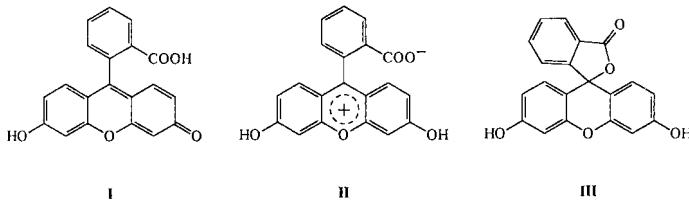
**Stichworte:** Asymmetrische Synthese · Chirale Auxiliare · Elektrostatische Effekte · Nucleophile Additionen · Solvenseffekte

- [1] D. J. Cram, D. J., F. A. A. Elhafiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835.
- [2] V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308–319.
- [3] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112–127.
- [4] a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199–2204; b) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61–70.
- [5] A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540–4552.
- [6] Neuerer Überblick: B. W. Gung, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5263–5301.
- [7] a) W. G. Dauben, G. J. Fonken, D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2579–2582; b) J.-C. Richer, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 324–325; c) G. J. Karabatos, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367–1371; d) J. Klein, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3349–3353; e) M. R. Giddings, J. Hudec, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 459–467; f) E. M. Burgess, C. L. Liotta, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1703–1708; g) L. A. Paquette, L.-H. Hsu, J. C. Gallucci, J. D. Korp, I. Bernal, T. M. Kravetz, S. J. Hathaway, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5743–5744; h) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 456–458; i) H. Li, W. J. le Noble, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 199–210; j) Y.-D. Wu, K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1087–1089; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1019–1021; k) B. Ganguly, J. Chandrasekhar, F. A. Khan, G. Mehta, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1734–1739; l) X. L. Huang, J. J. Dannenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6017–6024; m) G. Frenking, K. F. Kohler, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1167–1170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1146–1149; n) J. M. Coxon, K. N. Houk, R. T. Luibrand, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 418–427; o) N. T. Anh, F. Maurel, J.-M. Lefour, *New. J. Chem.* **1995**, *19*, 353–364; p) M. Kaselj, J. L. Adcock, H. Luo, H. Zhang, H. Li, W. J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7088–91; q) E. M. Gonikberg, W. J. le Noble, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7751–7755; r) T. Sato, M. Kido, J. Otera, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2459–2461; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2254–2256.
- [8] a) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 327–330; b) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 765–770; c) Y.-D. Wu, J. A. Tucker, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018–5027; d) M. N. Paddon-Row, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *ibid.* **1992**, *114*, 10638–10639; e) Y.-D. Wu, Y. Li, J. Na, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4625–4628; f) W. Adcock, J. Cotton, N. A. Trout, *ibid.* **1994**, *59*, 1867–1876; g) D. K. Jones, D. C. Liotta, W.-B. Choi, R. P. Volante, P. J. Reider, I. Shinkai, H. R. O. Churchill, J. E. Lynch, *ibid.* **1994**, *59*, 3749–3751; h) R. K. Boeckman, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12368–12369; i) A. Ohno, A. Tsutsumi, N. Yamazaki, M. Okamura, Y. Mikata, M. Fujii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1679–1685.
- [9] P. Wipf, Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11678–11688.
- [10] a) G. Schlingmann, R. R. West, L. Milne, C. J. Pearce, G. T. Carter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7225–7228; b) M. Chu, I. Truumees, M. G. Patel, V. P. Gullo, M. S. Puar, A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1222–1223; c) R. Thiergardt, G. Rihs, P. Hug, H. H. Peter, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 733–742.
- [11] G. Schlingmann, S. Matile, N. Berova, K. Nakanishi, G. T. Carter, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 435–446.
- [12] Wir danken Dr. Steven Geib, Universität Pittsburgh, für die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen von **11** und **26**. Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen werden separat publiziert: P. Wipf, J.-K. Jung, S. J. Geib, unveröffentlicht.
- [13] J. Gao, X. Xia, *Science* **1992**, *258*, 631–635, zit. Lit.
- [14] (2R,4S)-**19** wurde aus Ethyltrifluoracetacetat durch Reduktion mit NaBH4, Verseifung, Wiederauflösen nach Seebach et al., Monomethylierung mit MeLi, syn-selektive DIBAL-H-Reduktion und C4-selektive Mitsunobu-Inversion hergestellt. M. Acs, C. von dem Bussche, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 90–92.
- [15] P. Wipf, Y. Kim, P. C. Fritch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195–7203, zit. Lit.

## Pulver-Röntgenstrukturanalyse von rotem Fluorescein, einer relativ komplexen organischen Verbindung; Strukturlösung mit einer allgemein anwendbaren Monte-Carlo-Methode\*\*

Maryjane Tremayne, Benson M. Kariuki und Kenneth D. M. Harris\*

Fluorescein findet seit seiner ersten Darstellung vor mehr als 100 Jahren<sup>[1]</sup> breite Anwendung, unter anderem in den Biowissenschaften und der Augenheilkunde. Es gibt mehrere feste Formen von Fluorescein, die sich in ihren Eigenschaften, vor allem in ihrer Farbe, unterscheiden. Ein besseres Verständnis der Eigenschaften von Fluorescein im besonderen und von kristallinen Substanzen im allgemeinen hängt maßgeblich von der Kenntnis ihrer Kristallstrukturen ab. Die verschiedenen Formen des festen Fluoresceins sind nur als mikrokristalline Pulver erhältlich, was eine konventionelle Einkristall-Röntgenstrukturanalyse unmöglich macht. Anhand von Infrarot-,<sup>[2]</sup> und Festkörper-<sup>[3]</sup> <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Daten<sup>[3]</sup> lassen sich drei Fluoresceinformen unterscheiden (Schema 1): 1) rotes Fluorescein mit Chinoidstruktur **I**, 2) gelbes Fluorescein mit zwitterionischer Struktur **II** und 3) farbloses Fluorescein mit Lactonstruktur **III**. Wir berichten hier über eine Kristallstruktur-



bestimmung des roten Fluoresceins durch Pulver-Röntgenbeugungsanalyse. Es ist bekannt,<sup>[2, 4]</sup> daß auf unterschiedliche Art und Weise hergestellte Proben von rotem Fluorescein verschiedene Pulver-Röntgenbeugungsdaten ergeben, und es wurde viel über die Anordnung der Fluoresceinmoleküle in diesen unterschiedlichen Materialien spekuliert.<sup>[3]</sup>

Neben Fluorescein gibt es viele andere wichtige organische Verbindungen, von denen keine Einkristalle ausreichender Größe und Qualität für Röntgenstrukturanalysen erhältlich sind und über deren Struktur nur Pulver-Röntgenbeugungsdaten Aufschluß geben können.<sup>[5]</sup> Kristallstrukturbestimmung durch Pulver-Röntgenbeugungsanalyse bringt jedoch intrinsische Probleme mit sich, die vor allem auf starke Signalüberlappungen in den Pulver-Beugungsdiagrammen zurückzuführen sind. Diese Signalüberlappungen beeinträchtigen die Zuverlässigkeit der dem Pulver-Beugungsdiagramm direkt entnehmbaren Intensitätsinformation. Da die traditionellen

[\*] Prof. K. D. M. Harris, Dr. B. M. Kariuki

School of Chemistry, University of Birmingham  
Edgbaston, Birmingham, B15 2TT (Großbritannien)

Telefax: Int. +44/121/414-7473

Dr. M. Tremayne

Department of Chemistry, University College London  
20 Gordon Street, London, WC1H 0AJ (Großbritannien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch den Engineering and Physical Sciences Research Council (Postdoktoranden-Stipendium an M. T.), die Firma Ciba-Geigy (Postdoktoranden-Stipendium an B. M. K.) und die Nuffield Foundation (Forschungsstipendium an K. D. M. H.) gefördert. Wir danken dem Daresbury Laboratory für Meßzeit am Synchrotron und dem ULIRS für die Erlaubnis zur Nutzung eines Festkörper-NMR-Spektrometers.