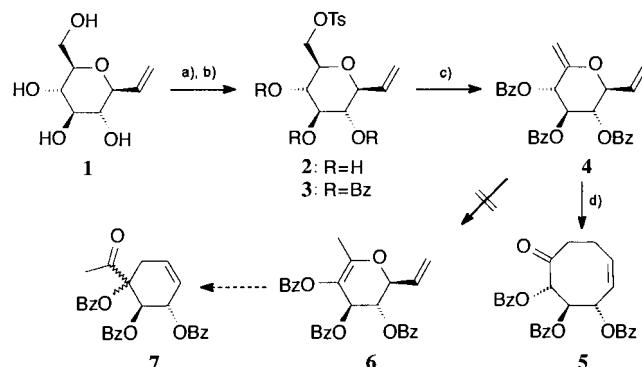


- umgebung zurückzuführen, sondern stets auf in das Dendrimer eingebaute, bekanntermaßen katalytisch aktive Gruppen, siehe z. B.: a) J. W. J. Knapen, A. W. van der Made, J. C. de Wilde, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Wijkens, D. M. Grove, G. van Koten, *Nature* **1994**, 372, 659–663; b) A. Miedaner, C. J. Curtis, R. M. Barkley, D. L. DuBois, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5482–5490; c) P. J. Dandliker, F. Diederich, J.-P. Gisselbrecht, A. Louati, M. Gross, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2906–2909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2725–2727.
- [8] Für Beispiele zum Einschluß von Gastmolekülen in dendritische Verbindungen siehe: a) A. M. Taylor, W. M. Goddard III, G. E. Keifer, D. A. Tomalia, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2339–2341; b) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1207–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1178–1180; c) C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1287–1297; d) J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, 266, 1226–1229; e) J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, E. M. M. de Brabander-van den Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4417–4418.
- [9] Berichtet wurde über Katalysen in kationischen (F. M. Menger, L. G. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 707–708) sowie in polymerisierten Micellen (A. Kumar, G. Oehme, J. P. Roque, M. Schwarze, R. Selke, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2272–2274; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2197–2199).
- [10] C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638–7647.
- [11] Dieses polykationische Dendrimers wurde ganz analog wie das Fréchet-Dendrimer hergestellt, außer daß es sich beim Nucleophil hier um eine $\text{ArCH}_2\text{NEt}_2$ -Gruppe und nicht um ein Phenoxid handelt. Daher könnten die beiden Systeme beim Aufbau von Dendritarchitekturen aus gemischten Monomeren kompatibel sein.
- [12] Folgende Nomenklatur wird hier für die Dendrone und Dendrimere angewendet: Die Zahl (0, 1, 2 oder 3) und der Buchstabe G kennzeichnen die Generation, und der folgende Buchstabe (W oder D) gibt an, ob es sich um ein Dendron (W für engl. wedge) oder ein Dendrimer handelt.
- [13] Obwohl **1** kommerziell verfügbar ist, ziehen wir aus Gründen der Einfachheit und Wirtschaftlichkeit eine eigene Herstellung im 100-g-Maßstab vor. Dabei wurde 1,3,5-Benzotricharsäure mit $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ methyliert und der Triester anschließend quantitativ zu 1,3,5-Tris(hydroxymethyl)benzol reduziert.
- [14] Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer Mischung aus **0GD·3PF₆** (10 mg) und NaOMe (5 mg) in CD_3SOCD_3 (0.7 mL) blieb auch nach 72 h bei 100°C nahezu unverändert.
- [15] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4252–4261.
- [16] S. A. Kuzdal, C. A. Monnig, G. R. Newkome, C. N. Moorefield, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2255–2261.

kungen lassen sich die üblichen intramolekularen Ringschlußmethoden oft gar nicht oder nur mit schlechten Ausbeuten anwenden.^[1] Daher kommt alternativen Synthesewegen wie Fragmentierungen oder Ringerweiterungen große Bedeutung zu. Eine elegante Variante der zuletzt genannten Reaktion ist die von Paquette et al. im Rahmen mehrerer Naturstoffsynthesen genutzte Claisen-Umlagerung von 2-Methylen-6-vinyl-tetrahydropyranen zu Cyclooctenonderivaten.^[2,3]

Die Tetrahydropyranstruktur der Ausgangsverbindungen und die auf anderem Weg nur schwer zu erhaltenen komplexen sauerstofffreien chiralen Achtringe, die als Umlagerungsprodukte erwartet wurden, legen eine Übertragung der Reaktion auf Kohlenhydratderivate nahe. Die Claisen-Umlagerung wird in der Kohlenhydratchemie zwar schon länger als effiziente C-C-Verknüpfungsreaktion verwendet, sie beschränkte sich aber auf die Einführung von Alkylverzweigungen und die Synthese von C-Glycosiden.^[4] Eine Gerüstumlagerung unter Verlust der Zuckerstruktur ist bisher ebenso wenig bekannt wie die Synthese von 5,6-ungesättigten C-Vinylglycosiden wie **4**, die uns mit einer einfachen Sequenz gut bekannter Reaktionen gelang (Schema 1).



Schema 1. Synthese und Umlagerung von **4**. a) TsCl , Pyridin, 62%; b) BzCl , Pyridin, 89%; c) DMSO , 80°C, 1. NaI , Bu_4NI , 2. DBU , 52%; d) Xylool, Rückfluß, 60%.

Von D-Glucose zu einem neuen chiralen Cyclooctenon**

Barbara Werschkun und Joachim Thiem*

Achtgliedrige Carbocyclen haben in den vergangenen Jahren zunehmend das Interesse von Naturstoffchemikern erregt. Die Entdeckung einer wachsenden Zahl natürlich vorkommender Verbindungen mit Achtringstruktur insbesondere unter den Diterpenen, von denen vor allem die hochfunktionalisierten Vertreter der Taxan-Familie herausragende biologische Wirkungen zeigen, führte zu einem erheblichen Anstieg von Synthesen auf diesem Gebiet. Die Bildung achtgliedriger Ringe ist ein besonderes Problem in der organischen Chemie: Wegen ungünstiger Energieverhältnisse durch Pitzer-Spannung und transanulare Wechselwir-

Das β -C-Vinylglucosid **1** ist durch Grignard-Reaktion von Acetobromoglucose mit Vinylmagnesiumbromid in etwa 30% Ausbeute anomererenrein erhältlich.^[5] Die selektive Umsetzung der primären Hydroxylgruppe mit Tosylchlorid zu **2** und die anschließende Perbenzoylierung zum geschützten Tosylat **3** sind Standardverfahren. In einer von Sato et al. eingeführten Eintopfreaktion^[6] wird die Sulfonatgruppe zuerst durch Iodid substituiert und dann unter Basenkatalyse Iodwasserstoff eliminiert, wobei die exocyclische Doppelbindung entsteht. Der in 50% Ausbeute erhaltene Allylenolether **4** ist so stabil, daß er an Kieselgel gereinigt und bei –18°C mehrere Wochen gelagert werden kann.

Durch einfaches Erhitzen einer Lösung von **4** in siedendem Xylool entsteht nach 12 h als erwartetes Produkt der sigma-tropen Umlagerung der Carbocyclus **5** in 60% Ausbeute. Trotz der bekannten Neigung von 2-methylensubstituierten Tetrahydropyranen, unter Internalisierung der Doppelbindung zu isomerisieren,^[7] konnten weder das endocyclische Derivat **6** noch sein hypothetisches Reaktionsprodukt **7** gefunden werden. Hervorzuheben ist, daß eine sigmatrope Umlagerung wegen der β -Konfiguration der C-glycosidischen Vinylgruppe nur aus der $^1\text{C}_4$ -Konformation des Kohlenhydratringes erfolgen kann, und daß dieses das erste Beispiel für

* Prof. Dr. J. Thiem, Dipl.-Chem. B. Werschkun
Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6
D-20146 Hamburg
Telefax: Int. + 40/4123-4325
E-mail: thiem@chemie.uni-hamburg.de

** Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Dr. V. Sinnwell danken wir für die wertvolle Unterstützung bei der NMR-spektroskopischen Konformationsauflösung.

die Claisen-Umlagerung einer derartig konfigurierten Verbindung ist. Die in Abbildung 1 gezeigte Boot-Sessel-Konformation von **5** kann bereits aus den 3J -Kopplungen im ^1H -NMR-Spektrum abgeleitet werden und wird durch die im zweidimensionalen Experiment beobachteten transanularen NO-Effekte gestützt. Die sehr scharfen Signale deuten auf eine durch die drei planaren Zentren stark eingeschränkte Flexibilität, die schon bei geringer substituierten Systemen zu bemerkenswerter Stereoselektivität bei nachfolgenden Reaktionen führte.^[8]

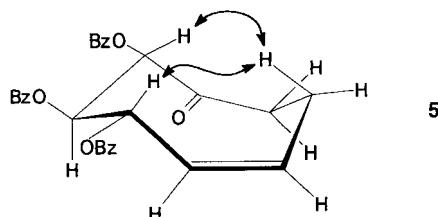


Abb. 1. Aus NMR-Daten abgeleitete Boot-Sessel-Konformation von **5**. Die Pfeile geben beobachtete NO-Effekte wieder.

Diese Tatsache sowie drei definierte chirale Zentren aus dem ursprünglichen Kohlenhydratgerüst und die hohe Dichte funktioneller Sauerstoffgruppen, die synthetisch leicht zu verändern sind, lassen Verbindungen wie **5** als vielfältig nutzbare Synthesebausteine attraktiv erscheinen, die nun in wenigen Schritten aus dem einfachen und verbreiteten Ausgangsmaterial D-Glucose zugänglich sind.

Experimentelles

5: Eine Lösung aus 52 mg (0.11 mmol) **4** in 5 mL wasserfreiem Xylool wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (5/1) als Eluens gereinigt. Dabei werden 31 mg (60%) **5** als farbloser Sirup erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -49.5$ ($c = 1$, Chloroform). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.43 - 2.50$ (m, H-7aq), 2.60 (ddd, H-8ax, $J = 4.6, 12.7, 13.2$ Hz), 2.85 – 2.95 (m, H-7ax), 3.13 (ddd, H-8äq, $J = 4.1, 12.7$ Hz), 5.53 (d, H-2, $J = 8.6$ Hz), 5.62 (dd, H-5, $J = 7.1, 11.2$ Hz), 5.71 (dd, H-3, $J = 8.6, 10.7$ Hz), 5.92 (m, H-6), 6.22 (ddd, H-4, $J = 1.5, 7.1, 10.2$ Hz), 7.20 – 7.47, 7.79 – 7.85 (2 x m, 9H, 6 H, Aryl). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.01$ (C-7), 42.08 (C-8), 68.91 (C-4), 69.51 (C-3), 76.32 (C-2), 126.88 – 132.63 (C-5, C-6, Aryl-C), 164.45, 164.48, 164.74 (3 x CO_2), 203.78 (C-1).

Eingegangen am 14. Mai 1997 [Z 10438]

Stichwörter: Carbocyclen · Kohlenhydrate · Umlagerungen

- [1] a) N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757 – 5821; b) M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1985**, *33*, 1066 – 1069; c) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95 – 102.
- [2] a) L. A. Paquette, C. M. G. Philippo, N. H. Vo, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1356 – 1365; b) C. M. G. Philippo, N. H. Vo, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2762 – 2764; c) L. A. Paquette, D. Friedrich, R. D. Rogers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3841 – 3849; d) L. A. Paquette, H.-J. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2610 – 2621; e) H.-J. Kang, L. A. Paquette, *ibid.* **1990**, *112*, 3252 – 3253; f) J. Ezquerro, W. He, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6979 – 6982; g) W. A. Kinney, M. J. Coghlan, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7352 – 7360; h) W. A. Kinney, M. J. Coghlan, L. A. Paquette, *ibid.* **1984**, *106*, 6868 – 6870.
- [3] Ähnliche Arbeiten: a) R. W. Carling, A. B. Holmes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 325 – 326; b) M. A. M. Fuhr, A. B. Holmes, D. R. Marshall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2743 – 2746.
- [4] Beispieleweise: a) R. W. Gable, L. M. McVinish, M. A. Rizzacasa, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1537 – 1544; b) I. Pelyvás, T. K. Lindhorst, J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 761 – 769; c) D. P. Curran, Y.-G. Suh, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161 – 191; d) R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279 – 3285; e) D. B. Tulshian, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 518 – 522; f) R. E. Ireland, J. P. Daub, *ibid.* **1981**, *46*, 479 – 485; g) R. E. Ireland, S.

Thaisrivongs, N. Vanier, C. S. Wilcox, *ibid.* **1980**, *45*, 48 – 61; h) R. J. Ferrier, N. Vethaviyasar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 1791 – 1793.

- [5] a) M. L. Shulman, S. D. Shiyan, A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **1974**, *33*, 229 – 235; b) S. D. Shiyan, M. L. Shulman, A. Y. Khorlin, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1973**, 2386 – 2387.
- [6] a) K. Sato, N. Kubo, R. Takada, S. Sakuma, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1156 – 1165; b) K. Sato, S. Sakuma, Y. Nakamura, J. Yoshimura, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1991**, 17 – 20; c) K. Sato, N. Kubo, R. Takada, A. Aqeel, H. Hashimoto, J. Yoshimura, *ibid.* **1988**, 1703 – 1704.
- [7] a) R. E. Ireland, D. Häbich, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1418 – 1427; b) *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1389 – 1392.
- [8] a) S. L. Schreiber, D. B. Smith, G. Schulte, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5994 – 5996; b) S. A. Hardinger, P. L. Fuchs, *ibid.* **1987**, *52*, 2739 – 2749; c) W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981 – 3996.

Die Spaltung von DNA mit Bis(phenanthrolin)kupfer verläuft ohne intramolekulare Wasserstoffwanderung**

Ottolie Zelenko, James Gallagher und David S. Sigman*

Die Hauptprodukte der chemischen Spaltung von DNA durch Bis(1,10-phenanthrolin)kupfer [$\text{Cu}(\text{phen})_2$]⁺ und Wasserstoffperoxid sind 5'- und 3'-Phosphomonoester, freie Purine und Pyrimidine sowie 5-Methylenfuranon (5-MF) (Schema 1).^[1] Bei 5-MF handelt es sich um ein cyclisches Lacton, dessen Carbonyl-Sauerstoffatom, das nicht nachträglich mit Sauerstoffatomen des Lösungsmittels austauscht,^[2] aus dem Lösungsmittel Wasser stammt.^[3] Die Umsetzung ist unter physiologischen Bedingungen schnell, und es wird keine Base als Katalysator für die den Bruch des Phosphodiester-Rückgrats auslösenden Eliminierungsreaktionen benötigt.^[3] Die Isolierung von 5-MF^[4] der „3'-Stagger“ in den Schnittstellen der beiden Stränge von Duplex-DNA^[4–6] und der Schutz vor Spaltung durch in der kleinen Furche bindende Liganden wie Netropsin^[7] lassen vermuten, daß die Reaktion des tetraedrischen Chelatkplexes von einer Bindungsstelle innerhalb der kleinen Furche erfolgt.

Um den genauen Mechanismus der chemischen Spaltung^[8] aufzuklären, haben eine Reihe von Versuchen unter Verwendung von DNA mit deuteriumsubstituierten Desoxyribosēn begonnen. Neuere Befunde von Sugiyama, Fujimoto und Saito, die durch Photolyse von 5-Ioduridin und 2'-Desoxy-2-ioduridin C-2'-Radikale erzeugten, sprechen für die Spaltung des Phosphodiester-Rückgrats^[9] durch einen neuartigen Mechanismus, den wir bisher nicht in Erwägung gezogen hatten. Sugiyama et al. zeigten, daß die Photolyse von C-1'D-2'-Desoxy-2'-ioduridin zum entsprechenden 2-Desoxyribolacton führt, wobei mehr als 90% der Deuteriummarkierung nun in der C-2'-Position der Desoxyribose vorliegt (Schema 2). Die Ausbeute an 5-MF ist bei dieser Reaktion variabel und hängt

[*] Prof. D. S. Sigman, O. Zelenko, J. Gallagher
Department of Biological Chemistry, School of Medicine
Department of Chemistry and Biochemistry und
Molecular Biology Institute
University of California
Los Angeles, CA 90095-1570 (USA)
Telefax: Int. +310/206-7286
E-mail: sigman@mbi.ucla.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch den United States Public Health Service (GM 21199) unterstützt. Wir danken Ed Ruth vom Environmental Engineering Analytical Chemistry Laboratory, Department of Civil and Environmental Engineering, University of California, Los Angeles, für Hilfe bei der Massenspektrometrie.