

- A. P. S. Narula, H. P. S. Chawla, S. Dev, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2315;
 f) J.-J. Brunet, P. Caubere, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4058.
 [2] J. Choi, N. M. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1037.
 [3] a) C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 553; b) C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226.
 [4] B. M. Choudary, G. Vasantha, M. Sharma, P. Bharathi, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 465.
 [5] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2143.
 [6] M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1147.
 [7] P. Pelagatti, A. Venturini, A. Leporati, M. Carcelli, M. Costa, A. Bacchi, G. Pelizzi, C. Pelizzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 2715.
 [8] A. Bacchi, M. Carcelli, M. Costa, P. Pelagatti, C. Pelizzi, G. Pelizzi, *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 429.
 [9] E. W. Stern, P. K. Maples, *J. Catal.* **1972**, *27*, 120.
 [10] a) R. van Belzen, H. Hoffmann, C. J. Elsevier, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1833; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1743; b) R. van Belzen, R. A. Klein, H. Kooijman, N. Veldman, A. L. Spek, C. J. Elsevier, *Organometallics* **1998**, *17*, 1812; c) R. van Asselt, E. E. C. G. Gielens, R. E. Rülke, K. Vrieze, C. J. Elsevier, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 977; d) C. J. Elsevier, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185–186*, 809.
 [11] a) R. van Asselt, C. J. Elsevier, A. L. Spek, R. Benedix, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 88; b) R. van Asselt, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1521.
 [12] K. Moseley, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1604.
 [13] R. van Asselt, C. J. Elsevier, *J. Mol. Catal.* **1991**, *65*, L13.
 [14] E. N. Marvell, J. Tashiro, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3991.
 [15] Erst als das gesamte Alkin quantitativ zum Alken und/oder Alkan reduziert worden war, zerfiel der Katalysator in einigen Fällen unter Bildung heterogener Palladium-Spezies. Nur dann wurde Cyclohexen hydriert. Der „Quecksilber-Test“ kann auf Pd-bian-Systeme nicht angewendet werden.^[13]
 [16] A. Harthun, R. Giernoth, C. J. Elsevier, J. Bargon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2483.

Synthese des ersten [3₄]Allenophans: 1,3,10,12,19,21,28,30-Octamethyl- [3.3.3.3]paracyclophan-1,2,10,11,19,20,28,29- octaen**

Stephan Thorand, Fritz Vögtle und Norbert Krause*

Professor Armin de Meijere zum 60. Geburtstag gewidmet

Allene gehören aufgrund ihrer axialen Chiralität und ihrer hohen Reaktivität zu den interessantesten Zielmolekülen der Organischen Chemie. Zwar sind zahlreiche achirale und chirale Allene mit unterschiedlichsten Substitutionsmustern bereits synthetisiert worden,^[1] doch sind einige Arten von Allenen mit ungewöhnlichen Topologien und Eigenschaften

immer noch unbekannt. Hierzu gehören oligomere cyclische Aryllallene, die eine neue Familie von Cyclophanen^[2] („Allenophane“) repräsentieren und interessante Eigenschaften als chirale Liganden/Wirte für Metallionen und kleine Gastmoleküle aufweisen sollten,^[3, 4] denn sie sind bei geeignetem Substitutionsmuster zugleich axial- und planar-chiral. Darüber hinaus sollten Untersuchungen der Ringspannung und des Circular dichroismus^[5] Informationen über Wechselwirkungen zwischen den π -Elektronensystemen der aromatischen Ringe und der allenischen Brücken liefern. Bei den wenigen bisher beschriebenen Allenophanen handelt es sich um Ansa(Henkel)-Verbindungen, also Cyclophane mit nur einer einfach überbrückten Areneinheit^[6] oder um Makrocyclen mit nur einer allenischen Brücke.^[7] Wir berichten hier über die erste Synthese eines „echten“ Allenophans mit mehreren aromatischen Ringen und allenischen Brücken, nämlich des [3₄]Allenophans 1,3,10,12,19,21,28,30-Octamethyl[3.3.3.3]paracyclophan-1,2,10,11,19,20,28,29-octaen **1**. Dieser Kohlenwasserstoff existiert in Form von vier Diastereomeren mit unterschiedlichen Topologien (Abbildung 1),^[8]

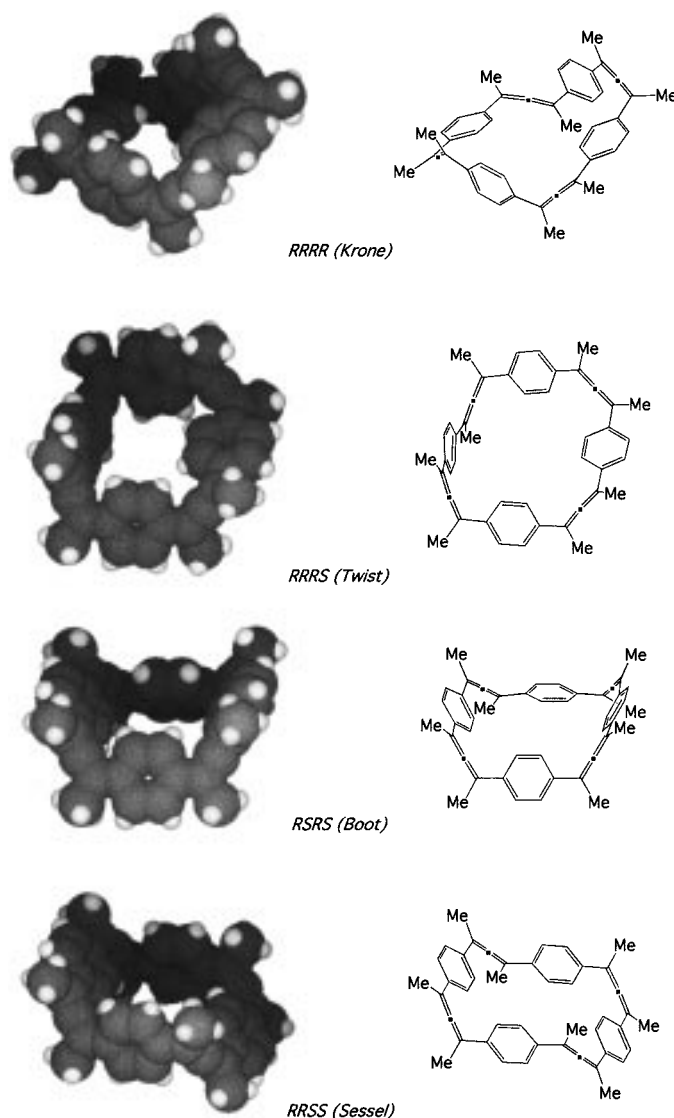


Abbildung 1. Diastereomere des Allenophans **1**.

[*] Prof. Dr. N. Krause,^[+] Dr. S. Thorand, Prof. Dr. F. Vögtle
 Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
 D-53121 Bonn

[+] Neue Adresse:
 Lehrstuhl für Organische Chemie II der Universität
 D-44221 Dortmund
 Fax: (+49) 231-755-3884
 E-Mail: nkrause@pop.uni-dortmund.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Kr 921/8-1) gefördert. Wir danken Prof. Dr. B. Hess und Dipl.-Math. J. Röder (Universität Erlangen-Nürnberg) für theoretische Rechnungen und ihre Hilfe bei der Anfertigung von Abbildung 1.

so daß ein individuelles, von der Molekülgestalt abhängiges Komplexierungsvermögen der Isomere zu erwarten ist.

Unsere Synthese beginnt mit den aromatischen Bausteinen 4-Trimethylsilylethynylbenzaldehyd und -acetophenon **3**, die mit hoher Ausbeute durch eine von uns entwickelte Variante der Sonogashira-Kupplung zugänglich sind (Schema 1).^[9] Ersteres wurde mit 1,3-Propandiol acetalisiert und mit Kaliumcarbonat/Methanol zu **2** desilyliert. Versuche, **2** mit *n*BuLi zu deprotonieren und an **3** zu addieren, ergaben das gewünschte Addukt **4** nur mit ca. 45 % Ausbeute; offenbar kommt es hier in erheblichem Maße zur Enolisierung des Ketons durch das stark basische Lithiumacetylid. Durch Transmetallierung zum wesentlich weniger basischen Titanacetylid^[10] konnte die Ausbeute an **4** auf 89 % gesteigert werden. Nach Acylierung wurde die erste Alleneinheit durch S_N2'-Substitution mit Methylmagnesiumbromid in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid und Lithiumbromid erzeugt.^[11] Das mit 88 % Ausbeute erhaltene Diaryllallen **6** konnte mit Standardmethoden chemoselektiv entweder zu **7** oder zu **8** entschützt werden. Lithiierung von **7** und Addition an **8**

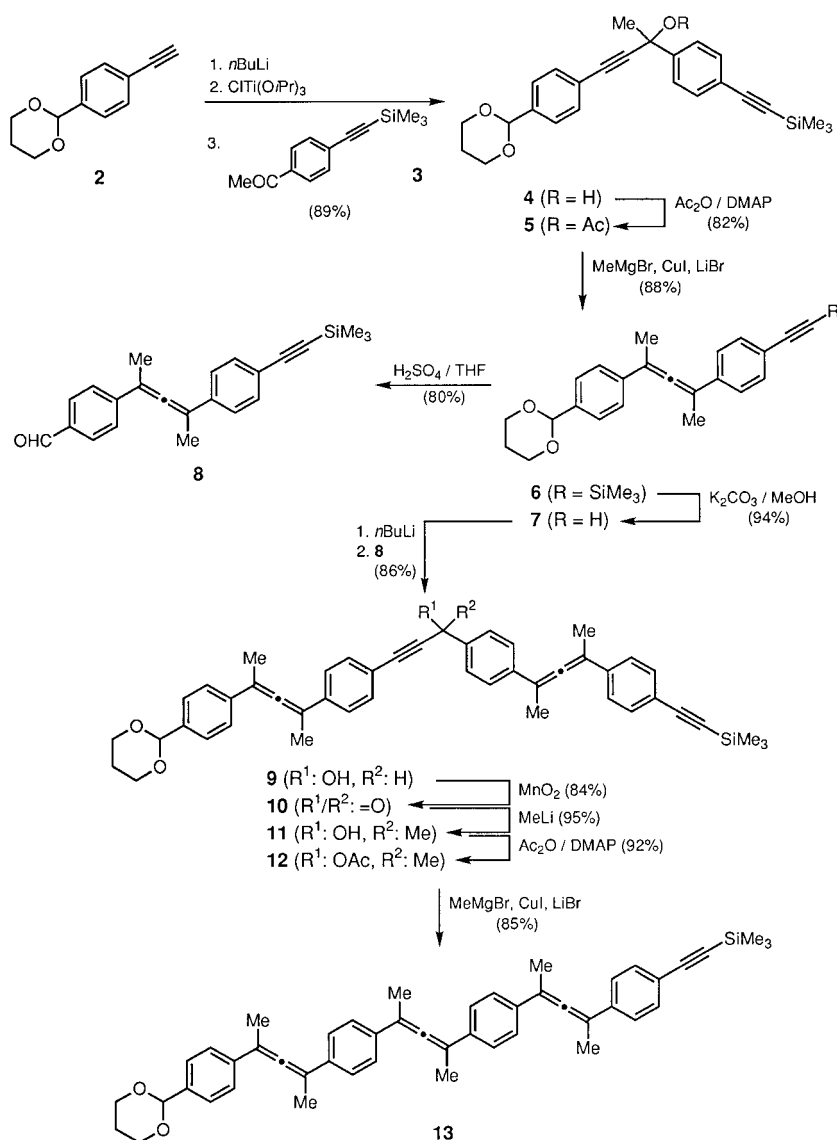
lieferten dann den Propargylalkohol **9**. Die Umwandlung von **9** in das Propargylacetat **12** erfolgte durch Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid, Addition von Methylolithium und Acylierung. Erneute S_N2'-Substitution führte mit guter Ausbeute (85 %) zum Trisallen **13**.

Das Trisallen **13** wurde an beiden Termini zu **14** entschützt (Schema 2). Es schloß sich der Schlüsselschritt der Synthese an, die Cyclisierung zum 28gliedrigen Makrocyclus **15**. Unter den untersuchten Varianten stellte sich die Zugabe von **14** zu einer verdünnten THF-Lösung von Kaliumbis(trimethylsilyl)amid bei -80 °C als günstigste heraus (siehe *Experimentelles*). Der mit 52 % Ausbeute isolierte Cyclus wurde durch die nun bereits bekannte Reaktionsfolge (Oxidation, MeLi-Addition, Acylierung) in das Propargylacetat **18** umgewandelt, und die vierte Alleneinheit wurde erneut durch die S_N2'-Substitution mit MeMgBr eingeführt. Das Allenophan **1** wurde so mit 5.0 % Gesamtausbeute über 16 Stufen synthetisiert.

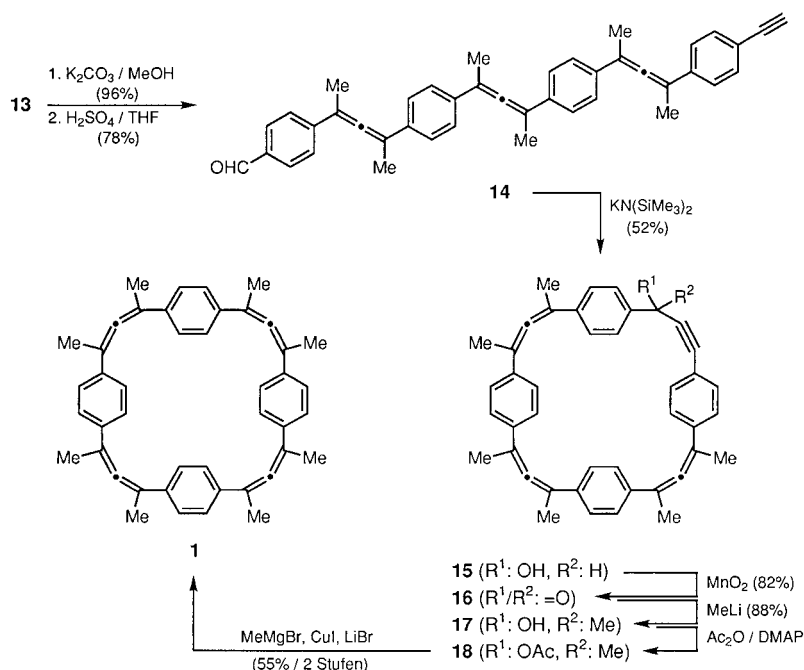
Da die hier vorgestellte Synthesefolge nicht stereoselektiv ist, wurde **13** als Gemisch von vier Diastereomeren erhalten, was sich in sehr komplexen NMR-Spektren dieser Verbindung sowie der Folgeprodukte **14**–**18** äußerte. Dagegen wurde beim Allenophan **1** jeweils nur ein Signalsatz im ¹H- (δ = 7.33, 2.26) und ¹³C-NMR-Spektrum (δ = 207.0, 134.8, 125.5, 102.5, 15.8) beobachtet; auch durch Zusatz der Verschiebungsreagentien [Eu(fod)₃]/[Ag(fod)]^[12] konnte keine Aufspaltung der Signale erreicht werden (fod = 6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandion). Versuche, die Existenz der vier in Abbildung 1 gezeigten Diastereomere durch HPLC nachzuweisen, scheiterten bisher an der geringen Löslichkeit der Verbindung. Für die diastereo- und enantioselektive Synthese der Isomere von **1**, die wir zur Zeit untersuchen, bietet die hohe *anti*-Stereoselektivität der S_N2'-Substitution chiraler Propargylalkohole^[1, 13] einen hervorragenden Ansatzpunkt. Darüber hinaus soll die Eignung der acyclischen oligomeren Aryllallene des Typs **13/14** als Vorstufe für helical-chirale Polymere untersucht werden, die als Modelle für biologisch relevante Rezeptorsysteme und Katalysatoren von hohem aktuellem Interesse sind.^[14] Schließlich könnten sich makrocyclische Kohlenwasserstoffe des Typs **1** auch als Reifen für Rotaxane eignen.

Experimentelles

Cyclisierung von **14**: 50 mg (0.25 mmol) KN(SiMe₃)₂ wurden in 40 mL THF gelöst, und die Lösung wurde auf -80 °C gekühlt. Anschließend gab man eine Lösung von 70 mg (0.125 mmol) **14** in 10 mL THF innerhalb von 20 min tropfenweise zu. Nach beendeter Zugabe ließ man weitere 40 min bei -80 °C rühren. Dann wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert und dreimal mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das



Schema 1. Synthese des Trisallens **13**. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.



Schema 2. Abschluß der Synthese von **1**: Cyclisierung und letzte Reaktionen am Makrocyclengerüst.

Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Chromatographie (SiO_2 , Toluol). Man erhielt 36 mg (52 %) **15** als farblosen Feststoff.

Spektroskopische Daten von **1**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.33$ (s, 16 H, Aryl-H), 2.26 (s, 24 H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 207.0$ (\times), 134.8 (\times), 125.5 (+), 102.5 (\times), 15.8 (+); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2982\text{--}2852$, 1928, 1602, 1502, 833 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 568 (100, M^+), 553 (50); HR-MS: ber.: 568.3129; gef.: 568.3123. (\times) und (+) bezeichnen die Phasen im DEPT-Spektrum.)

Eingegangen am 19. April,
ergänzte Fassung am 13. September 1999 [Z13288]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3721–3723

Stichwörter: Allene • Cyclophane • Kohlenwasserstoffe • Makrocyclen

- Baharfar, R. Hekmat-Shoar, H. Norouzi-Arasi, *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 376–377.
[9] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551–8553.
[10] N. Krause, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1845–1851.
[11] T. L. Macdonald, D. R. Reagan, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4740–4747.
[12] a) T. J. Wenzel, T. C. Bettles, J. E. Sadlowski, R. E. Sievers, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5903–5904; b) T. J. Wenzel, R. E. Sievers, *Anal. Chem.* **1981**, 53, 393–399.
[13] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 194–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 186–204.
[14] R. B. Prince, T. Okada, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 245–249; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 236–239, zit. Lit.

Membranverankerung und Intervesikel-Transfer eines Derivats des Antibiotikums Moenomycin A**

Alexej Anikin, Andrij Buchynskyy,
Uwe Kempin, Katka Stembera,
Peter Welzel* und Gabriela Lantzsch*

Die Glycopeptidantibiotika, von denen Vancomycin das bekannteste ist, haben aufgrund des Resistenzproblems bei klassischen Antibiotika zunehmende Bedeutung bei der Behandlung bakterieller Infektionen.^[1] Ihre Wirkung beruht auf einer Bindung (als Dimere oder begünstigt durch Membranverankerung) an membrangebundene Peptidoglycancorstufen, die endständig D-Ala-D-Ala tragen; sie unterbinden dadurch den Transglycosylierungsschritt (und/oder die Transpeptidierung^[2]) in der Endphase der Peptidoglycansynthese. Nun gibt es eine andere Klasse von Antibiotika, die Moenomycine (z. B. Moenomycin A **1**), die ebenfalls den Transglycosylierungsschritt inhibieren, jedoch mit einem völlig anderen Wirkungsmechanismus: Sie sind reversible

- [1] H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**.
[2] a) F. Diederich, *Cyclophanes*, Monographs in *Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; b) F. Vögtle, *Cyclophane Chemistry*, Wiley, New York, **1993**.
[3] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1989**.
[4] Es wurde bereits über die Synthese von Cyclophanen berichtet, die ausschließlich acetylenische Brücken aufweisen: a) T. Kawase, N. Ueda, H. R. Darabi, M. Oda, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1658–1660; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1556–1558; b) T. Kawase, H. R. Darabi, M. Oda, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2803–2805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2664–2666.
[5] S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491–1509.
[6] a) K.-L. Noble, H. Hopf, L. Ernst, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 474–488; b) D. Cao, H. Kolshorn, H. Meier, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7069–7072.
[7] M. S. Brody, R. M. Williams, M. G. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3429–3433.
[8] Berechnungen zur Struktur von 1,2,4,5,7,8,10,11-Cyclododecaoctaen und dessen Octamethyl-Derivat: I. Yavari, D. Nori-Shargh, R.

[*] Prof. Dr. P. Welzel, Dr. A. Anikin, Dipl.-Chem. A. Buchynskyy, Dr. U. Kempin, Dipl.-Biochem. K. Stembera
Institut für Organische Chemie der Universität
Talstraße 25, D-04103 Leipzig
Fax: (+49) 341-973-6599
E-mail: welzel@organik.orgchem.uni-leipzig.de
Dr. G. Lantzsch
Institut für Experimentelle Physik I der Universität
Vor dem Hospitaltore 1, D-04103 Leipzig
Fax: (+49) 341-973-2599
E-mail: lantzsch@rz.uni-leipzig.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Innovationskolleg „Chemisches Signal und biologische Antwort“), vom Fonds der Chemischen Industrie und von Hoechst Marion Roussel gefördert. Wir danken Professor Dr. A. Blume (Institut für Physikalische Chemie, Halle) für die Möglichkeit, die Stopped-flow-Experimente in seinem Institut ausführen zu können, Prof. Dr. A. C. Rodloff und Frau B. Pless (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Leipzig) für ihre Unterstützung bei der Bestimmung der MHK-Werte sowie Dr. D. Müller (Ruhr-Universität Bochum) und Dr. T. Staroske (University of Cambridge) für die Massenspektren.