

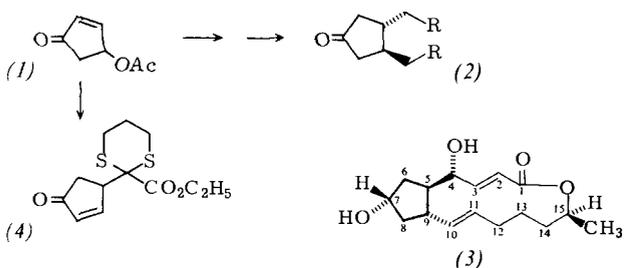
dierte man deren ^{13}C -NMR-Signalintensitäten durch die entsprechenden Intensitäten von nicht markiertem (1a). Die so erhaltenen reduzierten Intensitäten I, wurden mit dem Quotienten \bar{A}_m/\bar{I}_r multipliziert (\bar{A}_m = massenspektrometrisch bestimmte, durchschnittliche ^{13}C -Anreicherung an den Markierungspositionen in Vielfachen der natürlichen ^{13}C -Häufigkeit).

- [8] B. Franck, *Angew. Chem.* 91, 453 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 429 (1979).
 [9] F. Bohlmann, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 25, 1 (1967); E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* 239, 396 (1964).
 [10] O. W. Thiele: *Lipide, Isoprenoide mit Steroiden*. Thieme, Stuttgart 1979, S. 58.
 [11] Nach S. Gatenbeck, *Acta Chem. Scand.* 23, 3493 (1969).

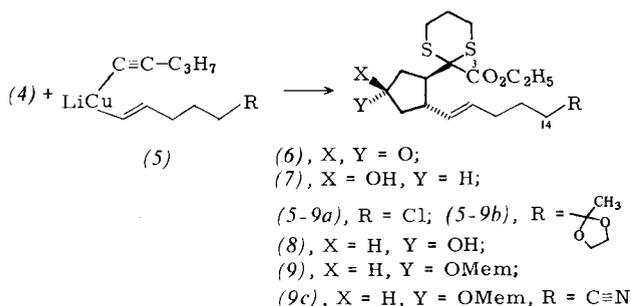
Ein neuer Weg zu Brefeldin A^[**]

Von Yetkin Köksal, Peter Raddatz und Ekkehard Winterfeldt^[*]

Um das synthetische Potential von 4-Oxo-2-cyclopentenylacetat (1) zum Aufbau *trans*-disubstituierter Cyclopentanone durch sukzessive Michael-Addition [(1) → (2)] auszunutzen, wählten wir das aus *Penicillium Brefeldianum* isolierte Makrolid-Antibioticum Brefeldin A (3)^[2] als Synthesziel. (3) hat antifungale und cytostatische Wirkung. Seine Konstitution wurde 1964 aufgeklärt^[3]; einige Totalsynthesen und spezielle Reaktionen sind bekannt^[4].



Da (1) als optisch aktive Verbindung zur Verfügung steht^[5], ist prinzipiell eine enantioselektive Synthese von (3) möglich, die bisher nur auf sehr vielstufigem Weg gelang^[4d]. Wir stellten zunächst die Zwischenprodukte (6a) und (6b) aus dem Oxoester (4)^[1b] durch Michael-Addition der Cuprate (5a) und (5b) her (siehe Tabelle 1).



Die Alkohole (7) erhielten wir mit hoher Stereoselektivität durch Selektiridreduktion^[6] von (6), die Epimere (8) durch Walden-Inversion^[7] von (7). Beide Alkohole lassen sich auf

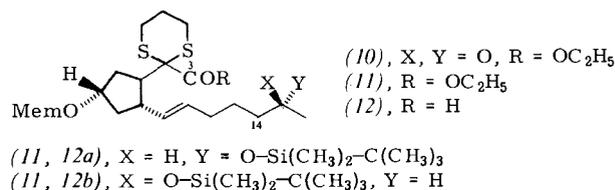
[*] Prof. Dr. E. Winterfeldt, Dipl.-Chem. Y. Köksal, Dipl.-Chem. P. Raddatz, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Schneiderberg 1B, D-3000 Hannover

[**] 3. Mitteilung über Cyclopentenone. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Dr. A. von Wartburg und Dr. H. Hauth, Sandoz AG, Basel, danken wir für natürliches Brefeldin A. – Als 1. und 2. Mitteilung gelten [1a] bzw. [1b].

Tabelle 1. Einige physikalische Daten der Verbindungen (6a), (6b), (15a) + (15b) und (16a) + (16b); M^{\ominus} massenspektrometrisch bestimmt.

(6a), IR (CHCl₃): 3040, 1600, 1740, 1720 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.4 (2) m, 4.32 (2) q (J = 7 Hz), 3.53 (2) t (J = 6 Hz), 2.33–3.8 (6) m, 1.5–2.3 (10) m, 1.35 (3) t (J = 7 Hz); MS (80 °C): m/e = 376 (15%, M[⊖]), 329 (5), 303 (43), 191 (58), 145 (100); M[⊖] (³⁵Cl bzw. ³⁷Cl): ber. 376.0934, gef. 376.0935 bzw. ber. 378.0904, gef. 378.0910
 (6b), IR (CCl₄): 1750, 1730, 1070 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.35 (2) m, 4.21 (2) q (J = 7 Hz), 3.97 (4) s, 2.35–3.6 (8) m, 1.44–2.3 (10) m, 1.23 (3) t (J = 7 Hz), 1.2 (3) s; MS (200 °C): m/e = 428 (5%, M[⊖]), 413 (5), 355 (19.5), 191 (73.5), 163 (23), 145 (100), 87 (96.5)
 (15a) + (15b): IR (CCl₄): 1712, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (CCl₄): δ = 6.96, 6.54 (1) d (J = 15.5 Hz), 5.99, 5.96 (1) d (J = 15.5 Hz), 5.2 (2) m, 4.9 (1) m (H-15), 4.6 (2) s (OCH₂O), 4.08 (1) m (H-7), 3.5 (4) m (OC₂H₄O), 3.3 (3) s (OCH₃), 2.5–3.2 (4) m, 1.2–2.5 (12) m, 1.26, 1.22 (3) d (J = 6 Hz, C—CH₃); MS (160 °C): m/e = 455 (4%, M[⊖]), 427 (2), 412 (1), 380 (7), 367 (14), 350 (11), 89 (100); M[⊖] ber. 456.2004, gef. 456.2004
 (16a) + (16b): IR (CCl₄): 1728, 1702, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.69, 7.32 (1) d (J = 16 Hz), 6.31, 6.30 (1) d, 5.5 (2) m, 5.2, 4.6 (1) m (H-15), 4.6 (2) s (OCH₂O), 4.1 (1) m (H-7), 3.5 (4) m (OC₂H₄O), 3.29 (3) s (OCH₃), 1.2–2.3 (12), 1.3, 1.21 (3) d (J = 6 Hz, C—CH₃); MS (380 °C): m/e = 366 (2%, M[⊖]), 290 (7.5), 261 (10), 89 (100); M[⊖] ber. 366.2042, gef. 366.2040

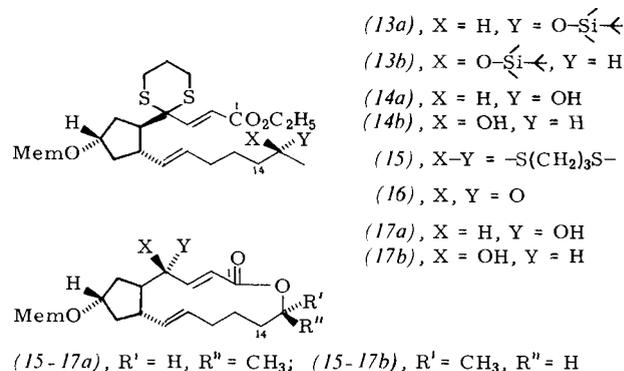
übliche Weise in die Mem-Ether (9)^[8] umwandeln. Durch Verlängerung der Seitenkette von (9a) entsteht (9c), das bei der Reaktion mit Methylolithium und anschließender Hydrolyse des Imins das Keton (10) ergibt. (10) kann auch durch Hydrolyse des Ketals (9b) erhalten werden.



Mit anderen Organometallverbindungen könnten andere Gruppen an C-15 eingeführt werden; prinzipiell besteht auch die Möglichkeit, über das Imin (direkte Reduktion!) zum Lactam zu gelangen. Reduktion der Carbonylgruppe in der Seitenkette von (10) liefert nach Schutz der Hydroxygruppen das Gemisch der epimeren Silylether (11a) und (11b).

Stereoselektivität wurde an dieser Stelle nicht angestrebt, da Corey^[4a] über eine deutlich höhere Bildungsgeschwindigkeit des Lacton-Derivats mit natürlicher Konfiguration an C-15 berichtet hatte, so daß es möglich schien, diesen Effekt zur Epimerentrennung zu nutzen.

Zur Vervollständigung der anderen Kette wird zunächst durch Reduktion von (11a) und (11b) mit LiAlH₄ und anschließende Reoxidation das Gemisch der Aldehyde (12a) und (12b) bereitet, das bei Wittig-Olefinierung die ungesättigten Ester vom Typ (13) ergibt.



Ohne Epimerentrennung spalteten wir die Silylethergruppen in (13) mit Fluorid-Ionen zum Gemisch der Alkohole (14). Die durch Verseifung erhaltenen Hydroxysäuren ließen sich nach Mukaiyama^[9] mit α -Chlor-*N*-methylpyridiniumiodid zum Gemisch der Lactone (15) cyclisieren, das durch Thioketalspaltung in die Ketone (16) umgewandelt wird (siehe Tabelle 1).

Bei unserer Lactonisierungstechnik wird kein Unterschied für die alternativen Konfigurationen an C-15 gefunden; die hohe Stereospezifität bei der Reduktion der Oxogruppe an C-4 in (16), die Bartlett^[4c] beschreibt, können wir jedoch bestätigen.

Das Gemisch der C-15-epimeren Ketone (16) ergibt bei der Reduktion mit NaBH₄ (–78 °C) nur zwei gut trennbare Alkohole, und zwar (17a) und (17b), von denen (17a) mit TiCl₄ in sterisch einheitliches Brefeldin A (3) gespalten wird, das im IR-, NMR- und Massenspektrum sowie im DC-Verhalten mit einer Probe des Naturstoffes übereinstimmt.

Arbeitsvorschriften

(6a): 6.5 g (28 mmol) 5-Chlor-1-iod-1-penten werden in 80 ml wasserfreiem Ether gelöst, bei –78 °C mit 17.5 ml (28 mmol) 1.6*N* Butyllithium, gelöst in Hexan, vermischt und 1 h bei –78 °C gerührt. In einem anderen Gefäß werden 3.67 g (28 mmol) Kupfer(1)-1-pentin-1-iod und 9.2 g P[N(CH₃)₂]₃ (56 mmol) in 50 ml wasserfreiem Ether gemischt und 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt (gelb-braune Lösung). Man läßt dieses Gemisch langsam bei –78 °C in die Lösung des Organolithiumreagens einfließen, rührt weitere 0.5 h und setzt 7 mmol (4) in 40 ml wasserfreiem Ether zu. Nach 1 h wird in 0.5*N* HCl gegossen, mit Ether extrahiert, mit 2*N* HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Entfernung des Ethers chromatographiert (Ether/Petrolether 7:4); Ausbeute 2 g (76%).

In ähnlicher Weise wurde (6b) gewonnen, Ausbeute 1.55 g (75%).

(15a) + (15b): 98 mg (0.2 mmol) des Secosäuregemischs (14a) + (14b), H statt C₂H₅, werden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst, mit 250 mg (2.5 mmol) Triethylamin versetzt und innerhalb von 6 h in eine unter Rückfluß siedende Lösung von 400 mg (1.5 mmol) α -Chlor-*N*-methylpyridiniumiodid in Acetonitril eingespritzt. Danach kocht man 1 h, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt das Rohprodukt mit Ether auf, wäscht mit 2*N* HCl und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄ und chromatographiert nach Eindampfen des Lösungsmittels mit Ether/Petrolether (7:4); Ausbeute 63 mg (68%).

(16a) + (16b): Man löst 70 mg AgNO₃ (0.4 mmol) und 70 mg *N*-Chlorsuccinimid (0.5 mmol) in 2 ml Acetonitril (20% H₂O), setzt 6 Tropfen Lutidin zu und gießt dieses Gemisch sofort in eine Lösung von 16 mg (0.035 mmol) des Gemischs (15a) + (15b) in 1 ml Acetonitril. Nach 1.5 min Rühren bei Raumtemperatur wird eine an NaHSO₃ und NaCl gesättigte Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wäscht man mit 2*N* HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung, trocknet über MgSO₄ und chromatographiert (Ether) nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum; Ausbeute 11 mg (83%).

Eingegangen am 10. Januar 1980 [Z 473]

- [1] a) V. Osterthun, E. Winterfeldt, Chem. Ber. 110, 146 (1977); b) Y. Köksal, V. Osterthun, E. Winterfeldt, Justus Liebig's Ann. Chem. 1979, 1300.
 [2] E. Harri, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 46, 1235 (1963).
 [3] H. P. Sigg, Helv. Chim. Acta 47, 1401 (1964).
 [4] a) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, Tetrahedron Lett. 1976, 4701; b) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, D. R. Williams, ibid. 1977, 2243; R. Baudony, P. Crabbe, A. E. Greene, C. LeDrian, A. F. Orr, ibid. 1977, 2973; D. P. Curran, D. Scholz, Monatsh. Chem. 108, 1401 (1977); c) P. A. Bartlett, F. R. Green, J.

Am. Chem. Soc. 100, 4858 (1978); d) T. Kitahara, K. Mori, M. Matsui, Tetrahedron Lett. 1979, 3021.

[5] M. Grill, R. W. Rickards, Tetrahedron Lett. 1979, 1539.

[6] Selektid ist Li [(*sec*-C₄H₉)₃BH].

[7] A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffman, M. S. Manhas, Tetrahedron Lett. 1973, 1619.

[8] E. J. Corey, J.-L. Gras, P. L. Ulrich, Tetrahedron Lett. 1975, 617; Mem = Methoxy-ethoxymethyl(CH₃OC₂H₄OCH₂–).

[9] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, Chem. Lett. 1976, 49.

Extreme ¹³C-NMR-Daten als Information über Organometallradikale^[**]

Von Frank H. Köhler, Karl-Heinz Doll und Wolfram Proßdorf^[*]

Professor Helmut Behrens zum 65. Geburtstag gewidmet

Der Mangel, daß viele Radikale keine ESR-Spektren ergeben, konnte in jüngerer Zeit besonders für Organometallradikale schrittweise behoben werden: zunächst durch *paramagnetische* ¹H-, später durch die weit überlegene ¹³C-NMR-Spektroskopie (vgl. frühere Mitteilungen dieser Reihe). Leider ist jedoch die Anwendbarkeit der ¹³C-NMR-Spektroskopie bisher stark eingengt. Signale, die breiter als ca. 500 Hz sind, gelten als routinemäßig nicht beobachtbar; die wenig befriedigenden Ergebnisse einer Spektrometer-Spezialkonstruktion von Kreilick et al.^[1] erhärteten diese Ansicht.

Von den teilweise substituierten Nickelocenen (1)–(6) haben wir jetzt ¹³C-NMR-Spektren erhalten^[2], deren Einzelsignale Halbwertsbreiten >5000 Hz (Signalgruppen >20000 Hz) haben und einen Bereich >2200 ppm einnehmen. Ein typisches Beispiel zeigt Abbildung 1. Nickelocene, für die

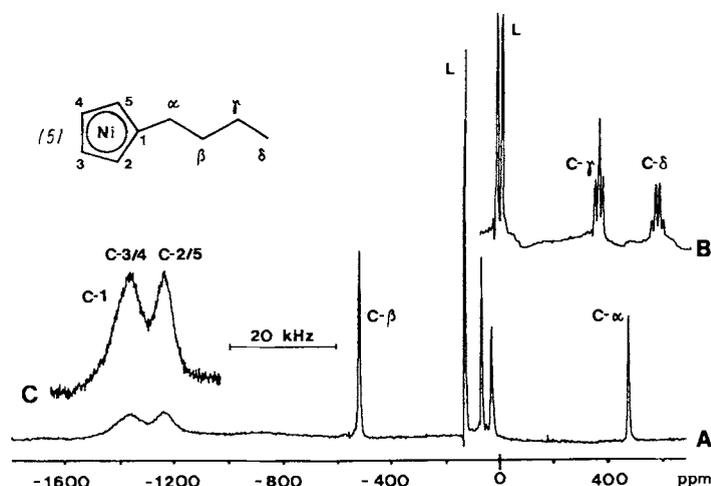


Abb. 1. ¹³C-NMR-Spektrum von (nBuC₅H₄)₂Ni (5) in C₆H₆ bei 77 °C. A) Übersicht; B) C-1 bis C-5 verstärkt; C) Lösungsmittel, C_α und C_β gedehnt.

wir sehr breite Signale vorausgesagt hatten^[3], sind ein besonderer Prüfstein für die Ausweitung auf andere Verbindungstypen, denn hier treten zugleich sehr schmale und breite Signale dicht benachbart auf. Wie die Abbildungen 1B und 1C zeigen, sind aus dem Spektrum von (nBuC₅H₄)₂Ni (5) C-H-Kopplungsinformationen^[4] und die Symmetrie der Fünfringe zu entnehmen. Die schlecht ausgebildete Schulter für C-1 ist im Spektrum von (tBuC₅H₄)₂Ni (6) (Abb. 2) deutlich

[*] Prof. Dr. F. H. Köhler, Dipl.-Chem. K.-H. Doll, Dr. W. Proßdorf
 Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
 Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

[**] NMR-Spektroskopie an paramagnetischen Komplexen. 21. Mitteilung. – 20. Mitteilung: F. H. Köhler, Z. Naturforsch. B 35, 187 (1980).