

menden Chromophor-Protein-Wechselwirkung. Neben der richtigen Wiedergabe der absorptionspektroskopischen Änderungen berücksichtigt das Modell aber auch die für biologische Regelsysteme verbindliche Möglichkeit zur Rückreaktion: Die Hydrolyse des Iminoesters **3** zum Lactam **2** verläuft säurekatalysiert innerhalb weniger Minuten.

Im Reaktionsschema des Phytochroms wäre einem Ser(320)-Iminoester aufgrund seiner Absorptionseigenschaften und seines chemischen Potentials der Platz eines Intermediats in der Nähe der  $P_{fr}$ -Form zuzuweisen. Grundsätzlich spricht auch nichts gegen die Annahme, daß das Strukturelement des Iminoesters in der  $P_{fr}$ -Form selbst erhalten bleibt; vor allem auch, weil **3**, ebenso wie **2**, an der zu Ring D exocyclisch liegenden Doppelbindung photoisomerisierbar ist<sup>[11]</sup> und damit die von einem tauglichen Phytochrom-Modell geforderte Photoreversibilität gewährleistet.

Eingegangen am 7. April 1995 [Z 7876]

**Stichworte:** Enzymmodelle · Phycocyanobilin · Phytochrom

- [1] a) L. C. Sage, *Pigment of the Imagination. A History of Phytochrome Research*, Academic Press, San Diego, **1992**; b) W. Rüdiger, F. Thümmeler, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1242–1254; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1216–1228; c) K. Schaffner, S. E. Braslavsky, A. R. Holzwarth, *Adv. Photochem.* **1990**, 15, 229–277.
- [2] W. Rüdiger, F. Thümmeler, E. Cmiel, S. Schneider, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1983**, 80, 6244–6248.
- [3] a) Y. Inoue, W. Rüdiger, R. Grimm, M. Furuya, *Photochem. Photobiol.* **1990**, 52, 1077–1083; b) C.-F. Zhang, D. L. Farrens, S. C. Björling, P.-S. Song, D. S. Kliger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4569–4580; c) R. D. Scurlock, S. E. Braslavsky, K. Schaffner, *Photochem. Photobiol.* **1993**, 57, 690–695.
- [4] a) W. Rüdiger, *Photochem. Photobiol.* **1992**, 56, 803–809; b) H. Kandori, K. Yoshihara, S. Tokutomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10958–10959.
- [5] Die Synthese von **2** gelang durch Addition von Cbz-Ser-Cys-OME an racemischen Phycocyanobilindimethylester und anschließende chromatographische Abtrennung aus dem Gemisch der vier 2,3-trans-konfigurierten Diastereomere: H. Stumpe, N. Müller, K. Grubmayr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4165–4168.
- [6] Die Konfigurationszuordnung von **2** basiert auf der durch H,H-NOESY-Technik festgelegten (*1,1*)-Relativkonfiguration der Zentren 2, 3 und 3' (siehe Lit. [9]) sowie der chemischen Korrelation mit enantiomerenreinem (2*R*)-Phycocyanobilindimethylester. Dieser wurde durch chromatographische Enantiomerentrennung seines Ring-D-Methyliminoesters (siehe Lit. [8 b]) an Triacetylcellulose und nachfolgende Hydrolyse erhalten. Die (2*R*)-Konfiguration wurde über den Vergleich der CD-Spektren festgelegt: J. E. Bishop, J. O. Nagy, J. F. O'Connell, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8024–8035.
- [7] a) J.-H. Fuhrhop, P. Krüger, W. S. Sheldrick, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 339–359; b) J.-H. Fuhrhop, P. Krüger, *ibid.* **1977**, 360–370.
- [8] a) J. Iturraspe, A. Gossauer, *Photochem. Photobiol.* **1991**, 54, 43–49; b) R. Micura, K. Grubmayr, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 21, 2517–2522.
- [9] Konfigurationsrelevante Kreuzsignale in den H,H-NOESY-Spektren von **2** und **3**: 3 ↔ 5 ↔ 3'; 2' ↔ 3 ↔ 3'; 5 ↔ 7'; 8' ↔ 10 ↔ 12'; 13' ↔ 15 ↔ 17'.
- [10] a) G. Wagnière, G. Blauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1949–1954; b) *ibid.* **1976**, 98, 7806–7810; c) H. Falk, *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*, Springer, Wien – New York, **1989**, S. 426.
- [11] Die (15*Z* → 15*E*)-Photoisomerisierung bedarf der Thiolkatalyse: a) F. Thümmeler, W. Rüdiger, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1943–1951; b) H. Falk, N. Müller, T. Schleder, *Monatsh. Chem.* **1980**, 111, 159–175. Die (15*E* → 15*Z*)-Photoisomerisierung erfordert keinen Thiolzusatz.

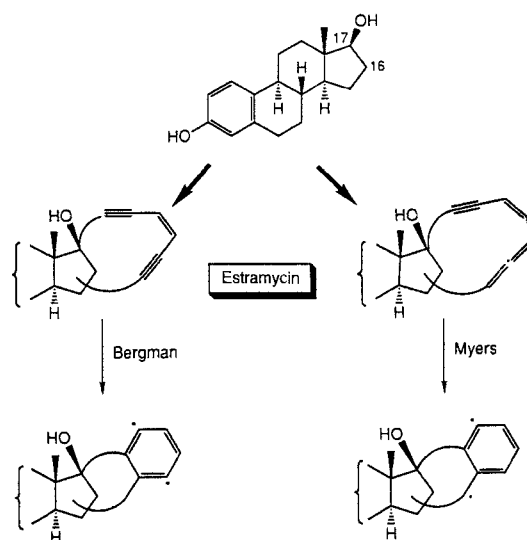
## Estramycine: eine neue Familie von Diradikalvorläufern ausgehend von Östradiol\*\*

Jing Wang und Pierre J. De Clercq\*

Vor kurzem wurde eine neue Klasse von Cytostatica/Antibiotica bakterieller Herkunft entdeckt. Diese besteht aus Neocarzinostatin, den Esperamicin- und Calicheamicin-Familien, Dynemicin, Kedarcidin und C-1027 und eröffnet neue Perspektiven in der Chemotherapie von Krebserkrankungen<sup>[1]</sup>. Die biologische Aktivität dieser Verbindungen besteht in der Spaltung der DNA durch Diradikale, die bei der Aktivierung mehrfach ungesättigter cyclischer Strukturelemente entstehen. Erst kürzlich wurde über DNA-spaltende Verbindungen berichtet, in denen die Einheit, die das Diradikal bildet, an bekannte DNA-Intercalatoren oder an Verbindungen, die sich an die kleine Furche der DNA anlagern, gebunden war<sup>[2]</sup>. Ferner wurde mit den Taxamycinen eine neue Familie synthetischer Endiine beschrieben, in der die ungesättigte Einheit in eine Verbindung mit bekannter Antitumorwirkung wie Taxol eingebettet ist<sup>[3]</sup>.

Wir untersuchen die chemotherapeutische Wirkung von Estramycinen, Verbindungen, in denen das potentielle Diradikal in Östradiol eingebaut wurde, da durch die Anbindung von Cytostatica an Hormone deren chemotherapeutische Aktivität gegen die auf Hormone ansprechenden Tumoren verstärkt werden kann<sup>[4]</sup>. Da Mammakarzinome beim Menschen gewöhnlich reich an Östrogenrezeptoren sind, erscheinen gerade Östrogene – und insbesondere Östradiol – als geeignete Träger (Vektoren) für cytotoxische Verbindungen, um diese in die Zellkerne von rezeptorreichen Zellen zu transportieren<sup>[5]</sup>. Die in Schema 1 gezeigten cyclischen Endiine und Alkeninallene sind potentielle Vorläufer, aus denen durch Bergman- bzw. Myers-Cyclisierungen die Diradikalzwischenstufen entstehen sollten<sup>[6, 7]</sup>.

Beim Entwerfen solcher Hybridmoleküle sollten sowohl die Reaktivität des ungesättigten Systems als auch die Affinität des modifizierten Östradiols zum Östrogenrezeptor berücksichtigt werden. Ganz entscheidend für die Auswahl einer erfolgversprechenden Zielverbindung ist die Kenntnis der strukturellen



Schema 1. Mögliche Reaktionswege von Estramycinen zu Diradikalen.

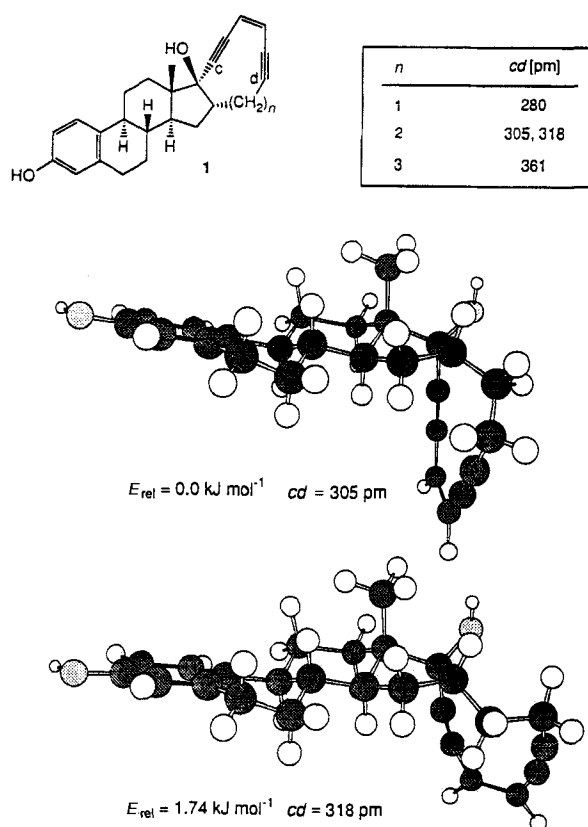
[\*] Prof. Dr. P. J. De Clercq, Dr. J. Wang  
Department of Organic Chemistry, University of Gent  
Krijgslaan, 281 (S.4), B-9000 Gent (Belgien)  
Telefax: Int. + 9/264-4998

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom National Fund for Scientific Research gefördert.

Merkmale, die für die Aktivität des Östradiols notwendig sind. Eine Struktur wie **1** wurde aus folgenden Gründen vorgeschlagen<sup>[8]</sup>: Sowohl die Phenol-OH-Gruppe an C3 als auch die  $\beta$ -ständige OH-Gruppe an C17 sind direkt am Erkennungsprozeß beteiligt. Zudem erhöht eine  $\alpha$ -ständige Ethinylgruppierung an C17 die Bindungsaffinität. An C16  $\alpha$ -substituierte Östradiol-derivate binden gut an den Östrogenrezeptor<sup>[9]</sup>.

Bei der Wahl einer geeigneten Endiineinheit kann die von Nicolaou eingeführte kritische Distanz ( $cd$ )<sup>[10]</sup> eine erste Hilfestellung leisten. Darunter versteht man den Abstand zwischen den beiden endständigen Alkin-C-Atomen des Endiins, der ein Maß für die Bereitschaft ist, mit der eine Cyclisierung stattfindet. Der kritische Punkt für den Übergang von Stabilität zu spontanem Ringschluß liegt etwa bei 320–331 pm.

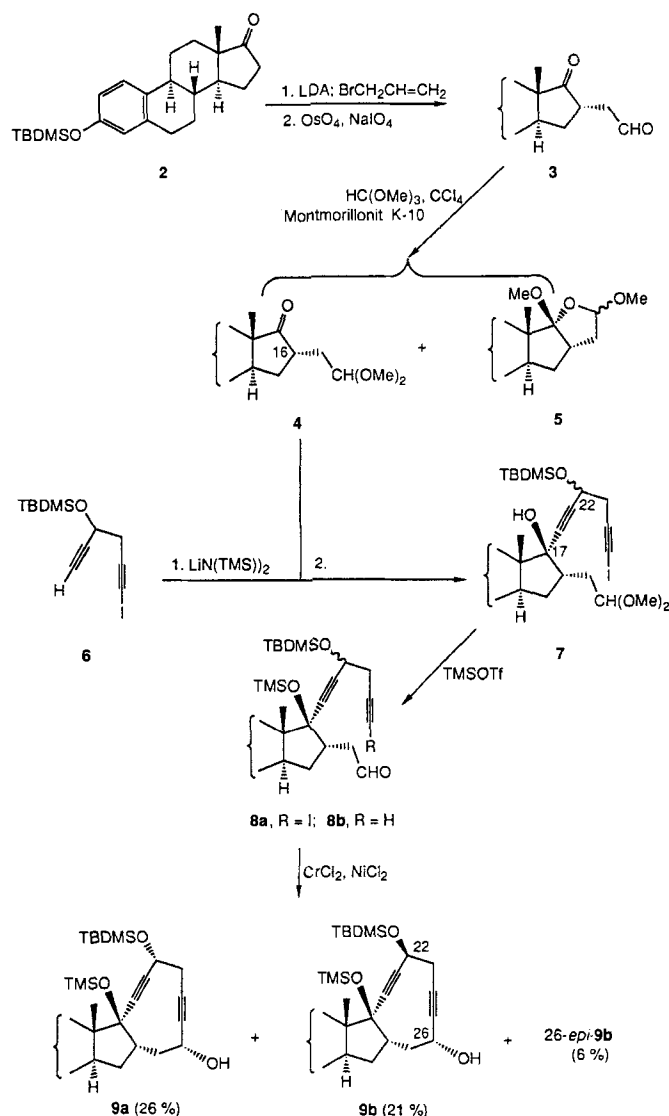
Wie in Schema 2 gezeigt, variieren die  $cd$ -Werte von Strukturvorschlag **1** je nach Größe des Rings<sup>[11]</sup>, wobei nur der zehngliedrige Ring (**1**,  $n = 2$ ) von potentielltem Nutzen ist. Aus dem



Schema 2. Berechnete  $cd$ -Werte in Estramycin **1**.

geringen Abstand von 305 pm für die energetisch niedrigste Konformation dieses Moleküls kann man auf eine gewisse Instabilität schließen, was die Einführung des Endiinbausteins auf einer sehr späten Synthesestufe nahelegt<sup>[12]</sup>. Wir beschreiben nun die Darstellung einiger Derivate von **1** und deren Cyclisierungsverhalten.

Schema 3 zeigt zunächst die stereoselektive Einführung einer 2,2-Dimethoxyethyl-Seitenkette in  $\alpha$ -Position an C16 in Ausgangsverbindung **4**. Das als TBDMS-Ether (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl) geschützte Östron **2**<sup>[13]</sup> wurde zunächst enolisiert (0.95 Äquiv. Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF) und anschließend mit 3-Brom-1-propen zum entsprechenden 16 $\alpha$ -(2-Propenyl)-Derivat umgesetzt (83% Ausbeute)<sup>[13, 14]</sup>. Oxidative Spaltung der Doppelbindung mit Osmiumtetroxid/



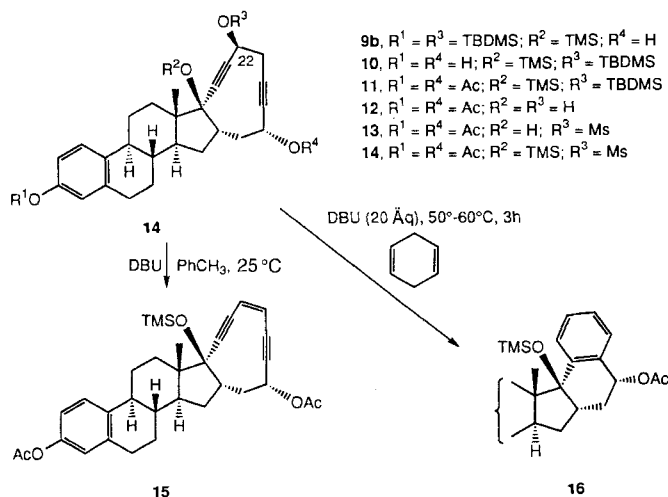
Schema 3. Synthese des zehngliedrigen Östradiolderivats **9**. TMSOTf = Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester.

Natriumperiodat führte zum Aldehyd **3** (71%). Selektives Schützen der Aldehydfunktion mit Trimethylorthoformiat in Tetrachlormethan unter Katalyse von Montmorillonit K-10 lieferte neben der gewünschten Verbindung **4** (57% Ausbeute) ein Isomerengemisch der gemischt-doppelten cyclischen Acetale **5** (30%)<sup>[15]</sup>. NOE-Experimente bestätigten die aus sterischen Gründen erwartete Konfiguration an C16. Einstrahlung in die anguläre Methylgruppe führte zu einer Verstärkung des NMR-Signals des H-Atoms an C16.

Erst kürzlich konnte die intramolekulare Variante von Nozakis Chrom(II)/Nickel(II)-Salz vermittelter Kupplung von Halogenalkinen mit Aldehyden für die Darstellung von cyclischen Endiinen eingesetzt werden<sup>[16, 17]</sup>. Die Methode erweist sich für die Cyclisierung von den in unserem Fall vorliegenden enolisierbaren Aldehyden als besonders nützlich. Der Cyclisierungsvorläufer **8a** wurde wie folgt erhalten: Umsetzung von **4** mit dem Alkinyllanion von **6**<sup>[18]</sup> lieferte **7** als Gemisch (67%) von zwei Diastereomeren (bezogen auf die Substituenten an C22) im Verhältnis von ca. 1:1. Beim Schützen der OH-Gruppe an C17 mit Trimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan wurde gleichzeitig der Aldehyd entschützt. Man erhielt **8a** in 86% Ausbeute, jedoch zu ca. 30% verunreinigt mit **8b**, das kein Iod

mehr enthielt und das sich auf dieser Stufe nicht abtrennen ließ<sup>[19]</sup>. Die gezeigte  $\beta$ -Konfiguration an C17 konnte anhand der Verschiebung des  $^1\text{H-NMR}$ -Signals der angulären Methylgruppe von **7** (aufgenommen in  $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$  und  $\text{CDCl}_3$ ,  $\Delta(\delta(\text{CDCl}_3) - \delta(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})) = -0.22$ ) sowie durch Vergleiche mit bekannten Werten bestimmt werden<sup>[20, 21]</sup>. Die intramolekulare Cyclisierung des Iodalkinaldehyds **8a** gelang in Gegenwart von sieben Äquivalenten Chrom(II)-chlorid und zehn Mol.-% Nickel(II)-chlorid in THF bei Raumtemperatur. Man erhielt den cyclisierten Alkohol **9** (54% Gesamtausbeute basierend auf 80% Iodgehalt der Ausgangsverbindung) als Gemisch dreier Diastereomere, die chromatographisch getrennt werden konnten und isolierte so **9a** (26%), **9b** (21%) und 26-*epi*-**9b** (6%). Die stereochemischen Verhältnisse an C22 und C26 konnten folgendermaßen ermittelt werden: Die Konfiguration an C26 in **9b** folgt aus  $^1\text{H-NMR}$ -Experimenten auf einer späteren Stufe (**16**). Ein Vergleich der berechneten vicinalen Kopplungskonstanten für H22<sup>[11, 22]</sup> mit den experimentell bestimmten Werten ergab für **9a** exp. 5.4/5.4 Hz (ber. 5.3/2.7 Hz), für **9b** exp. 8.4/6.7 Hz (ber. 9.0/6.9 Hz) und für 26-*epi*-**9b** exp. 8.2/6.7 Hz. Oxidation von 26-*epi*-**9b** mit dem Dess-Martin-Periodinan führt zu einem Alkinon, welches identisch mit dem aus **9b** erhaltenen ist, sich aber von dem aus **9a** unterscheidet.

Zur Überführung von **9** in eine Cycloaromatisierungsvorstufe muß zunächst noch an C22 selektiv desoxygeniert werden<sup>[12]</sup>. Schema 4 faßt die Reaktionssequenz, ausgehend von **9b**, zusammen. Zunächst wurde der Phenolsilylether selektiv entschützt (81%). Das durch Acetylierung von **10** entstandene Diacetat **11**



Schema 4. Synthese und Cycloaromatisierung von Estramycin **15**. Ms = Methansulfonyl.

(95%) wurde mit HF in Acetonitril weiter zu **12** (95%) desilyliert. Die freie OH-Gruppe an C22 wurde anschließend in das Methansulfonat **13** (86%) überführt. Die Eliminierung des Methansulfonats wurde zunächst mit der ungeschützten 17-Hydroxy-Verbindung **13** versucht<sup>[23]</sup>. Doch auch nach 6 h Umsetzung mit zehn Äquivalenten 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) bei Raumtemperatur war noch der größte Teil der Ausgangsverbindung vorhanden. Wurde die Reaktion  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt (25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ), so erschien ein isoliertes AB-Spinsystem ( $\delta = 6.01, 5.93, J = 9.4$  Hz, laut Integration < 10% der Startverbindung), wie man es für die Wasserstoffatome eines (Z)-Endiins erwarten würde, doch verschwand das Signal mit der Zeit, vermutlich infolge einer Bergman-Cyclisierung.

Im Verlauf der Synthese zeigte sich auf mehreren Stufen, daß C17-alkinlierte Verbindungen mit einer freien OH-Gruppe am selben C-Atom vergleichsweise instabil sind. Daher wurde die Reaktion nun mit der Trimethylsilylether-geschützten Verbindung **14** (TMSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 45 min; 90%) wiederholt. Ließ man **14** eine Stunde lang mit DBU in Toluol bei Raumtemperatur reagieren, so erhielt man nach rascher Aufarbeitung und Chromatographie das erwartete Endiin **15** in etwa 50% Ausbeute neben 31% nicht umgesetztem Methansulfonat **14**. Die Geschwindigkeit des Abbaus von **15**, vermutlich durch Bergman-Cyclisierung, konnte anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C) abgeschätzt werden;  $t_{1/2}$  betrug 108 min (25 °C). Setzte man **14** mit 20 Äquivalenten DBU in Gegenwart von 1,4-Cyclohexadien um (50°-60 °C, 3 h), konnte man wie erwartet das Cycloaromatisierungsprodukt **16** in 33% Ausbeute isolieren. Durch Vergleich der berechneten vicinalen Kopplungskonstanten für H26<sup>[11]</sup>, die 3.2/3.0 Hz für das Modell von **16** und 11.1/4.3 Hz für das Modell von 26-*epi*-**16** betrugen<sup>[24]</sup>, mit dem experimentell gemessenen Wert von 3.0/3.0 Hz, konnte die Konfiguration an C26 bestimmt werden.

Anhand des synthetisierten Estramycins konnten wir zeigen, daß die Cycloaromatisierung in einer für die chemotherapeutische Anwendung brauchbaren Geschwindigkeit abläuft. Obwohl dieses Derivat noch eine geschützte Hydroxyfunktion an C17 hat, sollte der Nachweis, daß ein solcher zehngliedriger Ring – insbesondere mit einer *cis*-Ringverknüpfung – cyclisierbar ist, wegweisend sein für die Entwicklung weiterer Estramycine.

Eingegangen am 11. März,  
 veränderte Fassung am 3. Mai 1995 [Z 7790]

**Stichworte:** Antibiotica · Cytostatica · Diradikale · Endiine · Östrogene

- [1] Übersicht: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387–1416; neuere Fortschritte in der Chemie der Endiin-Antibiotica: *Tetrahedron* **1994**, *50*, *Tetrahedron Symposia*-in-print No. 53.
- [2] a) K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7247–7248; b) M. Tokuda, K. Fujiwara, T. Gomibuchi, M. Hirama, M. Uesugi, Y. Sugiyama, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 669–672; c) D. Boger, J. Zhou, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3018–3024; d) M. F. Semmelhack, J. J. Callaghes, W.-D. Ding, G. Krishnamurthy, R. Babine, G. A. Ellestad, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4357–4359; e) K. Toshima, K. Ohta, A. Ohashi, T. Nakamura, M. Nakata, S. Matsumura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1525–1527; Übersichts: K. Nicolaou, A. Smith, E. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881–5888.
- [3] Y.-F. Lu, C. W. Harwig, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4202–4204.
- [4] *Cytotoxic Estrogens in Hormone Receptive Tumors* (Hrsg.: J. Raus, H. Martens, G. Leclercq), Academic Press, London, **1980**.
- [5] Beispielsweise Estramustin (Östradiol mit gebundenem Bis(2-chlorethyl)-sulfid (Senfgas)): H. Hamacher, *Arzneim. Forsch.* **1979**, *29*, 463; siehe auch: S. Top, A. Vessières, G. Jaouen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 453–454, zit. Lit.
- [6] R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25–31.
- [7] A. G. Myers, F. Y. Kuo, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8057–8059.
- [8] T. Ojasoo, J.-P. Raynaud, J.-P. Mornon in *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor), Pergamon, New York, **1990**, S. 1175–1226.
- [9] a) D. F. Heiman, S. G. Senderoff, J. A. Katzenellenbogen, R. L. Neeley, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 994–999; b) D. O. Kiesewetter, J. A. Katzenellenbogen, M. R. Kilbourn, M. J. Welch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4900–4905.
- [10] K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866–4868; aber siehe auch: J. P. Snyder, *ibid.* **1990**, *112*, 5367–5369; P. Magnus, P. Carter, J. Elliot, R. Lewis, J. Harling, T. Pittner, W. E. Bauta, S. Fortt, *ibid.* **1992**, *114*, 2544–2559.
- [11] Die Rechnungen wurden mit MacroModel (MM2) durchgeführt: W. C. Still, F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, M. Lipton, R. Liskamp, G. Chang, T. Hendrickson, F. De Gunst, W. Hasel, *MacroModel V3.0*, Department of Chemistry, Columbia University, New York.
- [12] Ein neuerer, ausgezeichnete Bericht über die Strategien zur Erzeugung von reaktiven Endiinen aus stabilen Vorstufen: M. E. Maier, *Kontakte* **1994** (2), 3–17.

- [13] T. L. Fevig, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 247–251.  
 [14] K. M. Sam, R. P. Boivin, S. Auger, D. Poirier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2129–2131.  
 [15] E. C. Taylor, C.-S. Chiang, *Synthesis* **1977**, 467.  
 [16] K. Takai, T. Kuroda, S. Nakatsukasa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5585–5588.  
 [17] a) C. Crevisy, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3171–3174; b) M. E. Maier, T. Brandstetter, *ibid.* **1992**, 33, 7511–7514; c) siehe auch: P. A. Wender, J. A. McKinney, C. Mukai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5369–5370.  
 [18] Die vollständigen experimentellen Details einschließlich der kompletten Synthese und aller spektroskopischen Daten werden in einer ausführlichen Originalmitteilung beschrieben werden.  
 [19] H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis* **1982**, 1.  
 [20] G. Neef, U. Eder, R. Wiechert, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4679–4680.  
 [21] P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. Mylari, E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5480–5486.  
 [22] Die Rechnungen wurden an einer ungeschützten Modellverbindung ohne den Substituenten an C26 durchgeführt.  
 [23] Ein Beispiel für die Erzeugung eines Endiins durch Eliminierung eines Methansulfonats (vier Äquiv. DBU in THF: 1,4-Cyclohexadien, 3:1): a) H. Audrain, T. Skrydstrup, G. Ulibarri, D. S. Grierson, *Synlett* **1993**, 20–22; b) H. Audrain, T. Skrydstrup, G. Ulibarri, C. Riche, A. Chiaroni, D. S. Grierson, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1469–1502.  
 [24] Die Rechnungen wurden am ungeschützten Triol durchgeführt.

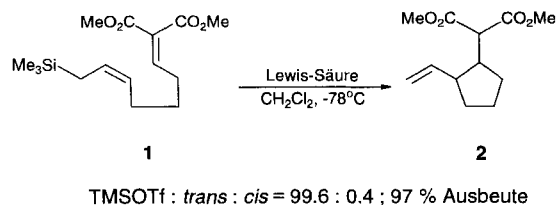
## Intramolekulare Allylsilan-Addition an chirale Alkyliden-1,3-dicarbonylverbindungen zur Synthese enantiomerenreiner *trans*-1,2-disubstituierter Cyclopentane und Cyclohexane\*\*

Lutz F. Tietze\* und Christian Schünke

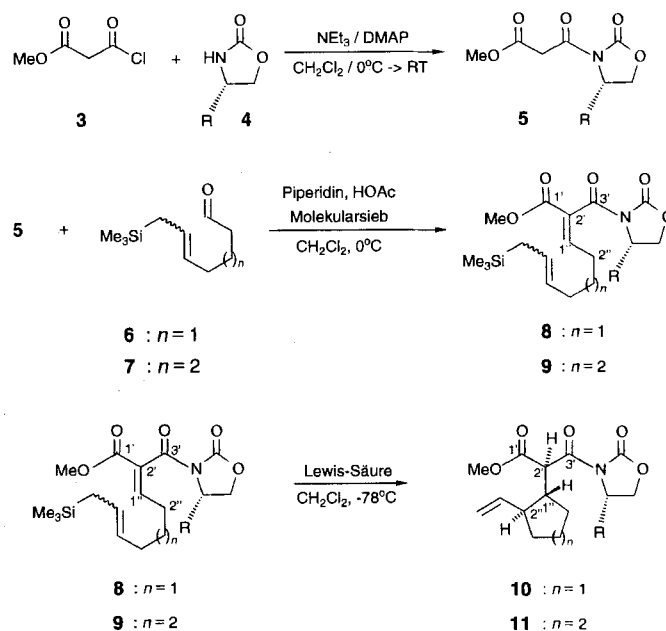
Professor Herbert W. Roesky zum 60. Geburtstag gewidmet

Durch Cyclisierung von Verbindungen, die eine Allylsilan- und eine Carbonylgruppe enthalten, lassen sich einfach und elegant Fünf- und Sechsringverbindungen synthetisieren<sup>[1]</sup>. In vergleichbarer Weise lassen sich auch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone und Aldehyde in Art einer intramolekularen Sakurai-Reaktion umsetzen<sup>[2]</sup>. Die einfache und die induzierte Diastereoselektivität dieser Transformationen sind jedoch häufig unbefriedigend<sup>[3]</sup>. So gelang insbesondere der stereoselektive Aufbau enantiomerenreiner 1,2-*trans*-disubstituierter Cyclopentane mit dieser Methode bisher nicht. Derartige Verbindungen sind jedoch von großem Interesse für Naturstoffsynthesen<sup>[4]</sup>.

Wir haben kürzlich zeigen können, daß racemische 1,2-*trans*-disubstituierte Cyclopentane und Cyclohexane mit sehr guter einfacher Diastereoselektivität durch intramolekulare Allylsilan-Addition aus Alkylidenmalonaten erhalten werden können, z.B. **2** aus **1**; Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat (TMSOTf) als



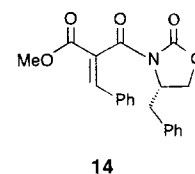
Promotor gab die besten Ergebnisse<sup>[5]</sup>. Hier beschreiben wir die Synthese enantiomerenreiner *trans*-1,2-disubstituierter Cyclopentane und Cyclohexane mit drei stereogenen Zentren unter Verwendung der chiralen Malonsäurederivate **5b–d**, die durch Knoevenagel-Kondensation mit den Aldehyden **6** und **7** in die für die Cyclisierung erforderlichen Alkyliden-1,3-dicarbonylverbindungen **8b–d** bzw. **9d** überführt wurden. Die chiralen Malonsäurederivate **5b–d** wurden durch Acylierung der Oxazolidinone **4b–d**<sup>[6]</sup> mit Malonsäuremethylesterchlorid **3** in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Triethylamin mit 60–64% Ausbeute synthetisiert. Auch das achirale Oxazolidinon **4a** wurde mit 90% Ausbeute zu **5a** umgesetzt. Das üblicherweise verwendete Verfahren zur Acylierung mit deprotonierten Oxazolidinonen<sup>[7]</sup> führte bei Verwendung des Säurechlorids **3** nicht zu den Produkten **5**, da hier vermutlich eine Deprotonierung des Malonsäurechlorids **3** als Primärschritt auftritt.



**4, 5, 8–11** : a, R = H; b, R = *i*Pr; c, R = *t*Bu; d, R = Bn

Die Knoevenagel-Kondensation von **5a–d** mit dem Aldehyd **6**, der aus 2-Trimethylsilylmethylcyclohexanon durch eine photochemische Norrish-Typ-I-Spaltung leicht zugänglich ist<sup>[8]</sup>, ergab in Gegenwart von Piperidin und Essigsäure nahezu ausschließlich die (*E*)-Isomere **8a–d** (*E*:*Z* > 95:5) in Ausbeuten von 54–75%. Die Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung in **8a–d** wurde durch NOE-SY-Messungen an **8d** sowie durch Vergleich mit **14** bestimmt, das durch Kondensation von **5d** und Benzaldehyd als Hauptprodukt (*E*:*Z* > 95:5) erhalten und durch eine Röntgenstrukturanalyse charakterisiert wurde<sup>[9]</sup>.

Zur Umsetzung von **8a–d** wurden die Lewis-Säuren  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  und  $\text{SnCl}_4$  sowie TMSOTf (je 1.0 Äquiv.) als Promotoren verwendet. Bei Cyclisierung von **8b–d** werden drei neue stereogene Zentren zusätzlich zu dem im Auxiliar aufgebaut. Es können somit acht enantiomerenreine Diastereomere gebildet werden. Bei Umsetzung der achiralen Verbindung



[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. C. Schünke  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
 Telefax: Int. +551/39-9476

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.