

und **13** einen erheblichen Beitrag zur elektronischen Struktur des Radikalkations bzw. -anions des nichtalterierenden, benzoiden Kohlenwasserstoffs **11** leisten.^[16]

Um die Radikalionen von [7]Circulen **11** besser zu verstehen, sind ab-initio-MO-Berechnungen mit dem GAUSSIAN-92-Programm^[17] durchgeführt worden. Die HOMO-Energie von **11** liegt auf dem 3-21G-SCF-Niveau bei -7.1 eV , die von Coronen dagegen bei -7.3 eV ^[18]. Die Berechnungen sagen somit voraus, daß das Ionisierungspotential von [7]Circulen kleiner ist als das von Coronen, was mit den beobachteten Redoxpotentialen übereinstimmt. Geometrieeoptimierungen für das Radikal-kation und -anion von **11** wurden auf dem STO-3G-UHF-Niveau durchgeführt. Für beide Ionen wurde ein Dublett-Spinzustand angenommen. Beide berechneten Geometrien sind sattelförmig, C_2 -symmetrisch und einander bemerkenswert ähnlich. Darüber hinaus ähneln sie auch der Struktur des neutralen Moleküls sehr. Die wesentlichen Unterschiede sind eine etwas stärkere Out-of-plane-Verzerrung und etwa 0.05 \AA längere Bindungen *a* und *b* in den Radikalionen. Dies könnte auf eine gewisse Beteiligung der lokalisierten Kekulé-Strukturen **12** bzw. **13** oder anderer nicht identifizierter lokalizierter Formen hinweisen. Einzelheiten zu den Berechnungen werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Derzeit befassen wir uns mit der Chemie von **11** einschließlich der Energiebarriere für die Inversion der verdrillten Sattelstruktur in monosubstituierten Derivaten und der Synthese von Metallkomplexen.

Eingegangen am 10. April,
ergänzte Fassung am 18. Oktober 1995 [Z 7878]

Stichworte:

Arene · Circulene · Polycyclen

- [1] J. H. Dopper, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1957–1966.
- [2] K. Yamamoto, T. Harada, Y. Okamoto, H. Chikamatsu, M. Nakazaki, Y. Kai, T. Takano, M. Tanaka, S. Harada, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3578–3584; K. Yamamoto, Y. Saitoh, D. Iwaki, T. Ooka, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1202–1203; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1173–1174; K. Yamamoto, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 157–163.
- [3] J. S. Siegel, T. J. Seiders, *Chem. Br.* **1995**, 313–316.
- [4] S. Iijima, P. M. Ajayan, T. Ichihashi, *Phys. Rev. Lett.* **1992**, *69*, 3100–3104; V. Ivanov, J. B. Nagy, P. Lambin, A. Lucas, X. B. Zhang, X. F. Zhang, D. Bernaerts, G. van Tendeloo, S. Amelinckx, J. van Landuyt, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *223*, 329–335.
- [5] 1 wurde durch Lithierung von 2,7-Dibromnaphthalin und anschließende Formylierung mit Dimethylformamid hergestellt.
- [6] Halos, ET-500, Eikosha Co., Osaka (Japan).
- [7] J. H. Borkent, W. H. Laarhoven, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2565–2567.
- [8] Alle neuen Verbindungen lieferten zufriedenstellende analytische und spektroskopische Daten.
- [9] K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, H. Chikamatsu, M. Nakazaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 271–276.
- [10] J. E. McMurry, K. L. Kess, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2655–2656; A. L. Baumstark, C. J. Closkey, K. E. Witt, *ibid.* **1978**, *43*, 3609–3611.
- [11] 7: MS (EI, 75 eV): m/z 386 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 2.55$ (d, $J = 12.82\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.74 (d, $J = 12.82\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 7.40 (s, 2H, ArH), 7.93–8.13 (m, 12H, ArH).
- [12] 10: MS: m/z : 352 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 2.70$ (s, 4H, CH_2), 7.50 (d, $J = 7.63\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.59 (d, $J = 8.55\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.62 (d, $J = 7.63\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.68 (d, $J = 8.24\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.69 (d, $J = 8.55\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.80 (d, $J = 8.24\text{ Hz}$, 2H, ArH); UV/Vis (Cyclohexan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 251$ (46080), 273 (30590), 383sh (28430), 296sh (21180), 312 (20400), 333 (9800) nm.
- [13] J. H. Dopper, D. Oudman, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3398–3401.
- [14] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J.-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551–8566; J. C. Tai, L. Yang, N. L. Allinger, *ibid.* **1993**, *115*, 11906–11917.
- [15] B. S. Jensen, V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5211–5217.

- [16] J. Janata, J. Gendell, C.-Y. Ling, W. Barth, L. Backer, H. B. Mark, R. D. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3056–3058.
- [17] M. J. Frisch, G. W. Trucks, M. Head-Gordon, P. M. W. Gill, M. W. Wong, J. B. Foresman, B. G. Johnson, H. B. Schlegel, M. A. Robb, E. S. Replogle, R. Gomperts, J. L. Andres, K. Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, R. L. Martin, D. J. Fox, D. J. DeFrees, D. J. Baker, J. J. Stewart, J. A. Pople, GAUSSIAN 92, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, USA, 1992.
- [18] Es wurden in der Literatur beschriebene STO-3G-SCF-optimierte Geometrien verwendet: [7]Circulen: M. Shen, I. S. Ignatyev, Y. Xie, H. F. Schaefer III, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 3212–3216; Coronen: J. M. Schulman, R. C. Peck, R. L. Disch, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5675–5680.

Design von Liganden für katalytische Outer-sphere-Reaktionen: eine einfache asymmetrische Synthese von Vinylglycinol**

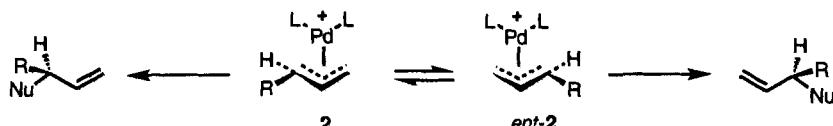
Barry M. Trost* und Richard C. Bunt

Die Bedeutung von enantiomerenreinem Vinylglycinol als Synthesebaustein hat die Bemühungen, die unternommen wurden um diese Verbindung herstellen zu können, verstärkt^[1]. Vinylglycinol ist sowohl eine Vorstufe von Vinylglycin als auch Ausgangspunkt vieler biologisch wichtiger Zielmoleküle. Verbindungen wie das Tuberkulostaticum (+)-Ethambutol^[2], Acivicin (ein antimetabolisches Antibioticum)^[3a, b], das Antibioticum Phosphinotricin^[3c], Vigabatrin (ein selektiver enzymaktivierter GABA-T-Inhibitor)^[4], Pseudodistomin B (ein Inhibitor der Calmodulin-aktivierten Hirn-Phosphodiesterase)^[5], Pentostatin (ein Adenosindeaminase-Inhibitor)^[6], Aspergillo-marasamin A (eine metallchelatisierende Polyaminosäure)^[7] und Galatinsäure (eine Untereinheit in Antibiotika)^[8] verdeutlichen das. Heutzutage gehen die meisten effektiven Synthesen von Vinylglycin von Aminosäuren aus, von denen üblicherweise nur ein Enantiomer preisgünstig erhältlich ist^[11]. Daher erscheint eine einfache asymmetrische Synthese, die beide Enantiomere zugänglich macht, äußerst erstrebenswert.

Unter den denkbaren Ausgangsverbindungen ist 3,4-Epoxy-1-butnen (Butadienmonoepoxid) **1** besonders interessant, da man es leicht durch selektive, katalytische Oxidation von Butadien mit Sauerstoff^[9] erhält. Bevor sich das racemische Epoxid **1** zu Vinylglycinol umsetzen läßt, müssen jedoch zwei Hürden überwunden werden, die in unserem Projekt zur asymmetrischen allylischen Alkylierung bisher noch nicht bearbeitet wurden: 1) Kontrolle der Regioselektivität, um bei der Alkylierung zum 1,2-Addukt zu gelangen und 2) Verwirklichung eines Racemisierungsschritts (Schema 1, **2** zu *ent*-**2**), der schneller als die Alkylierung abläuft, so daß einer der beiden Komplexe **2** (Diastereomere für chirale Liganden L) schneller als der andere reagiert^[10]. Amine addieren wie die meisten Nucleophile in 1,4-Position an **1**^[11], so daß man das Problem der Regioselektivität am leichtesten dadurch in den Griff bekommt, daß man das Stick-

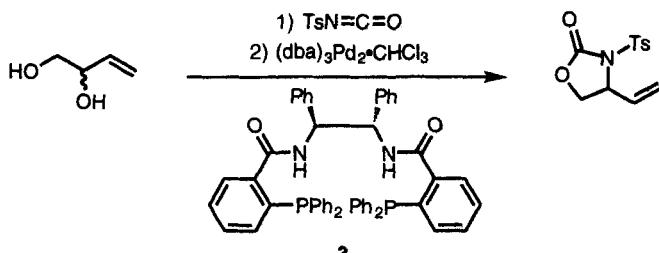
[*] Prof. B. M. Trost, R. C. Bunt
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
Telefax: Int. + 415/725-0259

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und durch das General Medical Sciences Institute der National Institutes of Health (NIH) gefördert. R. C. B. dankt der National Science Foundation für ein Promotionsstipendium. Johnson Matthey Alfa Aesar danken wir für eine großzügige Spende an Palladiumsalzen, Herrn Stephen A. Godleski von Kodak für eine großzügige Substanzprobe von 3,4-Epoxy-1-butnen. Die Massenspektren wurden an der von der NIH Division of Research Resources geförderten Massenspektrometrie-Abteilung der University of California in San Francisco aufgenommen.



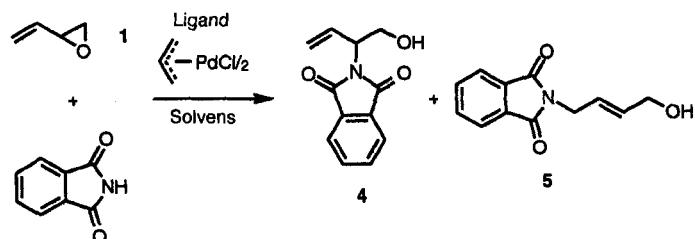
Schema 1.

stoffnucleophil an das Sauerstoffatom bindet^[12]. Das Bisiscyan von chiralem 1-Buten-3,4-diol setzt sich mit (*S,S*)-3 zu Vinyloxazolidin-2-on um (Schema 2). Bisher erreichten wir dabei *ee*-Werte von nur 2%, da die Racemisierung anscheinend nicht mit der Cyclisierung konkurrierte^[13]. Daher haben wir uns einer bimolekularen Reaktionsführung zugewandt, in der Hoffnung, daß der langsamere Angriff des Nucleophils die Racemisierung begünstigt.



Schema 2.

Die Erhöhung der Säurenstärke der N-H-Gruppe im Pronucleophil sollte die Bildung des 1,2-Addukts als Folge einer Wasserstoffbrücke zum Sauerstoffatom der Abgangsgruppe fördern^[14]. Tatsächlich reagierte Phthalimid mit dem Epoxid 1 (Ligand = Triphenylphosphan, Solvens = THF) zu einem 9:1-Produktgemisch aus dem proximalen 1,2-Addukt 4 und dem distalen 1,4-Addukt 5, wobei die Ausbeute jedoch nur 30 bis 40% betrug (Schema 3). Wir setzten nun unseren chiralen

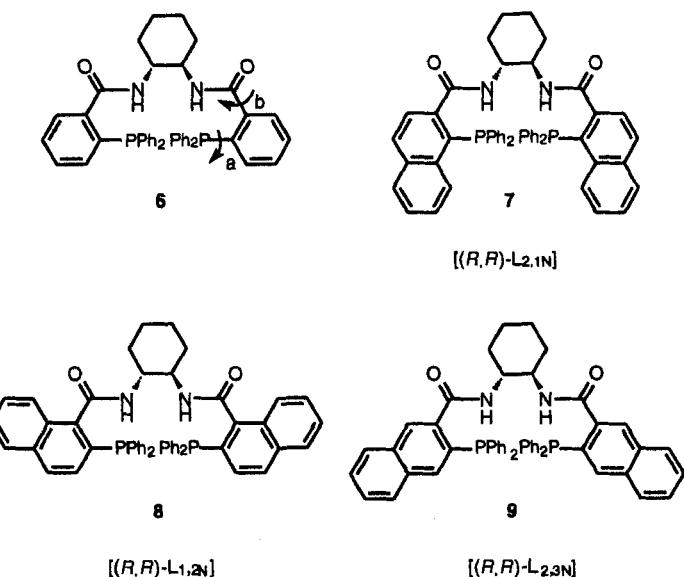


Schema 3.

Standardliganden **6**^[15] in THF ein, wodurch sich erstens die Ausbeute an **4** auf 87% steigern ließ^[16], und wir zweitens ein (*S*-4):(*R*-4)-Verhältnis von 88:12 in THF erhielten. Der Einsatz von Dichlormethan, der bei anderen Alkylierungen die Enantioselektivität erhöhte^[17], führte zu einer geringfügigen Erniedrigung des Verhältnisses auf 83:17 bei einer isolierten Ausbeute von 83% für **4**.

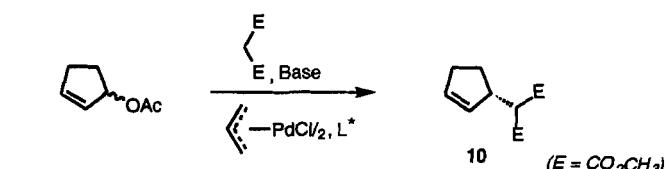
Da weitere Veränderungen der Reaktionsbedingungen das Enantiomerenverhältnis (er) nicht verbessern konnten, modifizierten wir den chiralen Liganden. Zu diesem Zweck verstießen wir die Bindungen *a* und *b* in **6** durch die Einführung einer *peri*-Wechselwirkung und gelangten zu den vom Naphthalin abgeleiteten Liganden **7**^[16] und **8**^[16]. Die eingeschränkte Dreh-

barkeit um die Bindungen *a* und *b* sollte die Übertragung der chiralen Information vom chiralen Gerüst der Diaminocyclohexaneinheit zur chiralen Tasche an der Diphenylphosphinoeinheit beeinflussen. Die Übertragung der Chiralität ist entscheidend, da die asymmetrische Bildung der entsprechenden Bindung außerhalb der unmittelbaren Koordinationssphäre des Metallatoms abläuft. Durch einen steiferen Liganden mit einer genau definierten chiralen Tasche hofften wir, die asym-



metrische Induktion zu erhöhen. Wir synthetisierten ebenfalls den Liganden **9**^[16], dem diese Eigenschaften fehlen und der sich daher ähnlich wie **6** verhalten sollte. Alle drei Diphenylphosphinonaphthalincarbonsäuren sind leicht aus den entsprechenden Hydroxynaphthalincarbonsäuren durch Kreuzkupplung erhältlich^[18].

Aufgrund unserer Erfahrungen mit 3-Acetoxy-cyclopenten als Substrat^[17] wählten wir dessen Alkylierung für einen Vergleich der neuen Liganden (Schema 4). Die als entscheidend angesehe-



Schema 4.

nen Reaktionsbedingungen wurden nun variiert; dabei wurde jeder Ligand mit Natriumhydrid und Caesiumcarbonat als Base sowohl in THF als auch in Dichlormethan getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Es fällt auf, daß (*R,R*)-L_{2,3N} **9** und (*R,R*)-**6** sich ähnlich verhalten und hohe er-Werte mit Caesiumcarbonat als Base in Dichlormethan erzielen (Nr. 4 und 8). Eine konformative Einschränkung der Diphenylphosphinoeinheit wie in (*R,R*)-L_{2,1N} **7** zerstört die chirale Erkennung (Nr. 9–12). Eine konformative Einschränkung der Carboxylatgruppe wie in (*R,R*)-L_{1,2N} **8** hält die chirale Erkennung auf einem vernünftigen Niveau, wenn auch geringer als in (*R,R*)-**6** oder (*R,R*)-L_{2,3N} **9**. Im Gegensatz zu (*R,R*)-**6** und (*R,R*)-L_{2,3N} **9**.

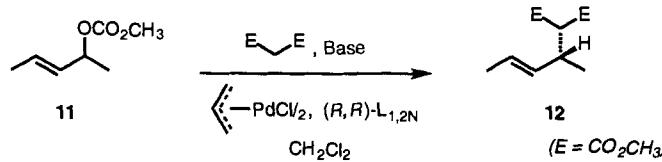
Tabelle 1. Ligandenvergleich für die Alkylierung von Dimethylmalonat mit 3-Acetoxyoctopenten. Spektroskopische Daten siehe Tabelle 2.

Nr.	Ligand	Base	Solvans	Ausb. [a]	er (S:R) 10
1	(R,R)-6	NaH	THF	73	67:33 [b]
2	(R,R)-6	NaH	CH ₂ Cl ₂	91	74:26 [c]
3	(R,R)-6	Cs ₂ CO ₃	THF	89	83:17 [b]
4	(R,R)-6	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	82	99:1 [c]
5	(R,R)-L _{2,3N} 9 [d]	NaH	THF	65	63:37 [b]
6	(R,R)-L _{2,3N} 9 [d]	NaH	CH ₂ Cl ₂	85	64:36 [c]
7	(R,R)-L _{2,3N} 9 [d]	Cs ₂ CO ₃	THF	47	76:24 [c]
8	(R,R)-L _{2,3N} 9 [d]	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	91	98:2 [c]
9	(R,R)-L _{2,1N} 7 [e]	NaH	THF	63	53:47 [b]
10	(R,R)-L _{2,1N} 7 [e]	NaH	CH ₂ Cl ₂	88	58:42 [b]
11	(R,R)-L _{2,1N} 7 [e]	Cs ₂ CO ₃	THF	79	53:47 [b]
12	(R,R)-L _{2,1N} 7 [e]	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	87	62:38 [c]
13	(R,R)-L _{1,2N} 8 [f]	NaH	THF	99	84:16 [b]
14	(R,R)-L _{1,2N} 8 [f]	NaH	CH ₂ Cl ₂	96	94:6 [c]
15	(R,R)-L _{1,2N} 8 [f]	Cs ₂ CO ₃	THF	76	70:30 [b]
16	(R,R)-L _{1,2N} 8 [f]	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	90	90:10 [c]

[a] Isolierte Ausbeute. [b] er-Werte durch optische Drehung ermittelt; $[\alpha]_D^{25} = -85.2$ für die enantiomerenreine Verbindung. [c] er-Werte aus dem NMR-Spektrum in Gegenwart von chiralem $[\text{Eu}((+)-\text{hfc})_3]$ als Verschiebungssreagens in C₆D₆; der er-Wert entspricht dem Mittelwert der Integralverhältnisse für die Signale der enantiotopen Methoxygruppen (0.2–0.5 Äquiv.). Verschiebungssreagens, Steigerung um jeweils 0.1 Äquiv.). [d] Gemeint ist die absolute Konfiguration; die Naphthalineinheit des Liganden ist 2-Carboxy-3-phosphino-substituiert. [e] Ligand mit 2-Carboxy-1-phosphino-substituierter Naphthalineinheit. [f] Ligand mit 1-Carboxy-2-phosphino-substituierter Naphthalineinheit.

Im Gegensatz zu (R,R)-6 und (R,R)-L_{2,3N} 9 erhielten wir mit dem Natriumsalz des Malonesters einen höheren er-Wert als mit dem Caesiumsalz (Nr. 14 und 16). Aus dieser Umkehr des Verhaltens schließen wir, daß die Abänderung der Konformations-eigenschaften der chiralen Tasche wie geplant gelungen ist.

Wir setzten nun unseren neu entwickelten Liganden (R,R)-L_{1,2N} 8 in der Reaktion des acyclischen Substrats 11 mit Dimethylmalonat ein (Schema 5), für die bisher als maximaler er-



Scheme 5.

Wert 85:15 angegeben wird^[19]. Das Produkt 12 erhielten wir mit einem er-Wert von 70:30 für das Natriumsalz und beachtlichen 97:3 für das Caesiumsalz, was dem bisher höchsten bekannten er-Wert entspricht.

Überaus überzeugende Ergebnisse lieferte unser neuer Ligand, wenn chirale Erkennung wie im Fall des Epoxids 1 ge-

fragt war (Schema 2). Nach der Zugabe von reinem Epoxid 1 zu einer Mischung aus Phthalimid (110 Mol-%), Natriumcarbonat (5 Mol-%), $[\{\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Cl}\}_2]$ (2.5 Mol-%) und (R,R)-L_{1,2N} 8 (7.5 Mol-%) in Dichlormethan bei Raumtemperatur konnten wir 4 und 5 in einem Verhältnis von größer 75:1 und einer Ausbeute von 99% isolieren. Nach Überführung in den O-Methylmandelsäureester 13^[20] und anschließende HPLC-Analyse wurde der er-Wert zu 99:1 bestimmt (Schema 6). Die Abspaltung der Phthalsäureeinheit^[21] und die Bildung des bekannten CBZ-Derivats 14^[17] bestätigten den er-Wert und ermöglichen die Bestimmung der absoluten Konfiguration (Schema 6). Die gemessene optische Drehung von $[\alpha]_D^{25} = -32.2$ ($c = 1.47$, CHCl₃) für 14 stimmt hervorragend mit dem Literaturwert von $[\alpha]_D^{25} = -32.1$ ($c = 3.1$, CHCl₃) für die Verbindung mit absoluter S-Konfiguration überein. Im Gegensatz zu 6, mit dem in THF ein höherer er-Wert als in Dichlormethan erzielt wurde, sank der er-Wert mit (R,R)-L_{1,2N} 8 in THF auf 84:16.

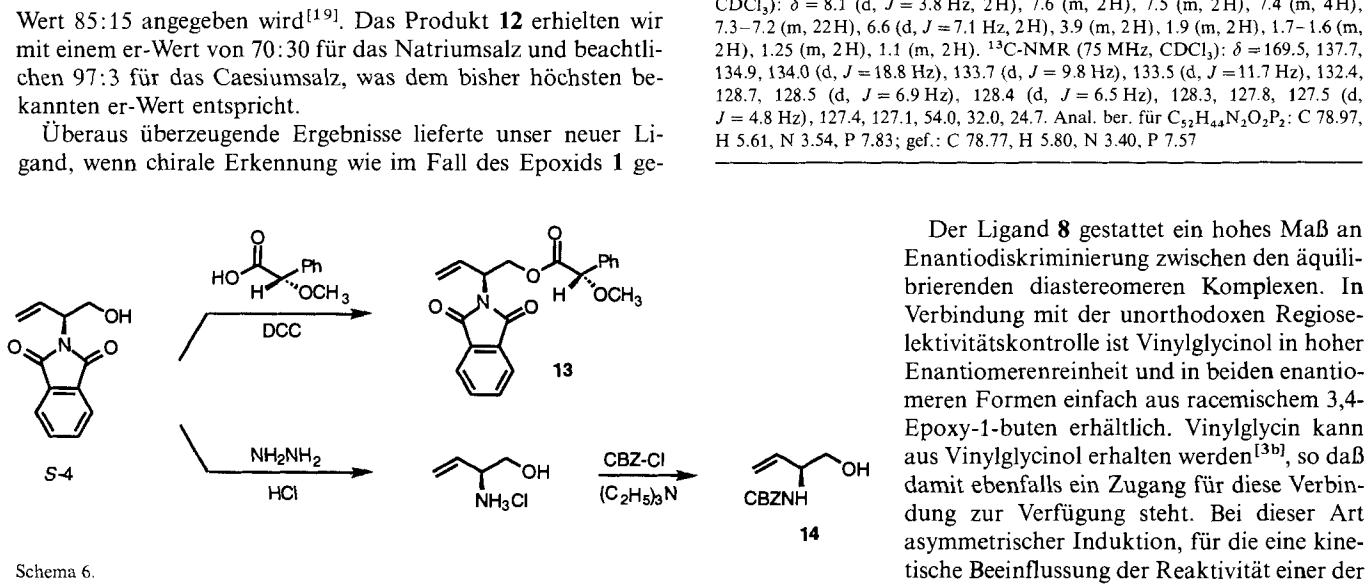
Tabelle 2. Spektroskopische Daten von (S)-4 und 7–9.

(S)-4: Schmp. 61–62 °C $[\alpha]_D^{25} = -71.1$ ($c = 3.06$ in CH₂Cl₂). IR (rein): $\tilde{\nu}$ = 3450, 1767, 1704, 1644, 1614, 1469, 1386 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 6.1 (ddd, J = 17.3, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.3 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 4.2–4.1 (m, 1H), 4.0–3.9 (m, 1H), 2.9 (bs, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.4, 133.9, 132.0, 131.4, 123.0, 118.6, 61.7, 55.5. Anal. ber. für C₁₂H₁₁NO₃: C 66.35, H 5.11, N 6.45; gef.: C 66.60, H 5.33, N 6.65

(R,R)-L_{2,1N} 7: $[\alpha]_D^{25} = -81.9$ ($c = 0.4$ in CH₂Cl₂). IR (C₆D₆): $\tilde{\nu}$ = 3398, 3304, 1659, 1585, 1515, 1503, 1481, 1434 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 8.4, 3.4 Hz, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (m, 14H), 6.73 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 1.03 (m, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 171.2 (d, J = 6.7 Hz), 148.4 (d, J = 41.5 Hz), 138.1 (d, J = 16.4 Hz), 137.2 (d, J = 15.5 Hz), 135.3, 135.2, 132.7 (d, J = 21.8 Hz), 132.5 (d, J = 21.8 Hz), 132.4, 131.0 (d, J = 26.3 Hz), 130.1 (b), 129.8, 129.0 (d, J = 10.5 Hz), 128.99, 128.2, 126.7 (d, J = 11.8 Hz), 125.3 (d, J = 10.6 Hz), 54.5, 32.1, 25.1. HRMS: ber. für C₂₂H₂₄N₂O₂P₂: 790.2878; gef.: 790.2872

(R,R)-L_{1,2N} 8: Schmp. 148–150 °C; $[\alpha]_D^{25} = +13.9$ ($c = 1.19$ in CH₂Cl₂). IR (CDCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3412, 1648, 1602, 1510, 1435, 1313 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.8 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.7 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.4–7.2 (m, 22H), 7.0 (m, 4H), 6.6 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.8 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.3–1.2 (m, 4H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.2 (d, J = 4.2 Hz), 142.0 (d, J = 34.2 Hz), 136.9 (d, J = 11.3 Hz), 136.8 (d, J = 11.3 Hz), 133.5 (d, J = 19.6 Hz), 133.4 (d, J = 19.3 Hz), 133.3, 131.3 (d, J = 18.1 Hz), 129.9 (d, J = 7.9 Hz), 129.4, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4 (d, J = 6.7 Hz), 127.7, 127.2, 126.9, 125.6, 54.7, 31.5, 24.4. Anal. ber. für C₅₂H₄₄N₂O₂P₂: C 78.97, H 5.61, N 3.54, P 7.83; gef.: C 78.76, H 5.86, N 3.38, P 7.67

(R,R)-L_{2,3N} 9: Schmp. 154–158 °C; $[\alpha]_D^{25} = -53.9$ ($c = 2.14$ in CH₂Cl₂). IR (CDCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3426, 1651, 1626, 1519, 1435, 1324 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.3–7.2 (m, 22H), 6.6 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.9 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7–1.6 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.1 (m, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.5, 137.7, 134.9, 134.0 (d, J = 18.8 Hz), 133.7 (d, J = 9.8 Hz), 133.5 (d, J = 11.7 Hz), 132.4, 128.7, 128.5 (d, J = 6.9 Hz), 128.4 (d, J = 6.5 Hz), 128.3, 127.8, 127.5 (d, J = 4.8 Hz), 127.4, 127.1, 54.0, 32.0, 24.7. Anal. ber. für C₅₂H₄₄N₂O₂P₂: C 78.97, H 5.61, N 3.54, P 7.83; gef.: C 78.77, H 5.80, N 3.40, P 7.57



Scheme 6.

Der Ligand 8 gestattet ein hohes Maß an Enantiodiskriminierung zwischen den äquilibrierenden diastereomeren Komplexen. In Verbindung mit der unorthodoxen Regioselektivitätskontrolle ist Vinylglycinol in hoher Enantiomerenreinheit und in beiden enantiomeren Formen einfach aus racemischem 3,4-Epoxy-1-butene erhältlich. Vinylglycin kann aus Vinylglycinol erhalten werden^[3b], so daß damit ebenfalls ein Zugang für diese Verbindung zur Verfügung steht. Bei dieser Art asymmetrischer Induktion, für die eine kinetische Beeinflussung der Reaktivität einer der

beiden diastereomeren und rasch äquilibrierenden (Allyl)Pd-Komplexe nötig ist (vgl. Schema 1), wirkt sich die Versteifung der Carboxylatgruppe drastisch auf die Steigerung der Selektivität aus. Der gleiche Ligand unterscheidet wirkungsvoll die enantiotopen Enden des 1,3-Dimethylallylsystems (vgl. Schema 5). In (*R,R*)-L_{1,2N} 8 scheint sich die Art der chiralen Tasche deutlich von der der anderen Liganden 6, 7 und 9 zu unterscheiden. Mit 6 beispielsweise stiegen die er-Werte beim Wechsel von Natriummalonat zu Caesiummalonat als Nucleophil an, während man bei (*R,R*)-L_{1,2N} 8 mit cyclischen Substraten einen umgekehrten Trend und mit acyclischen Substraten denselben Trend beobachtet. Mit dem größeren cyclischen Substrat kann das größere Caesium-Gegenion weniger selektiv in der engeren Tasche untergebracht werden. Mit dem schmäleren acyclischen Substrat 11 liefert jedoch das größere Caesium-Gegenion wieder einen höheren er-Wert als das Natrium-Gegenion. Diese Unterschiede zwischen achiralen und chiralen Liganden sind nicht auf die asymmetrische Induktion begrenzt. Bemerkenswerterweise stieg die Regioselektivität beim Wechsel von Triphenylphosphoran zu (*R,R*)-L_{1,2N} 8 von ca. 9:1 auf größer 75:1 an und die Ausbeute an 4 verdreifachte sich nahezu. Die systematische Versteifung der Bindungen, die bei der Übertragung der chiralen Information durch den Ligand-Metall-Komplex beteiligt sind, lieferte uns einen neuen Liganden mit vielen wünschenswerten Eigenschaften für Anwendungen in der Synthese.

Eingegangen am 3. August 1995 [Z 8277]

Stichworte: Allylische Alkylierung · Asymmetrische Induktion · Deracemisierung · Katalyse · Übergangsmetallverbindungen

- [1] Vinylglycinol: A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis, *Synthesis* **1994**, 31; T. Moriwake, S. Hamano, S. Saito, S. Torii, *Chem. Lett.* **1987**, 2085; Y. Ohfune, N. Kurokawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1071; Vinylglycin: T. Itaya, S. Shimizu, S. Nakagawa, M. Morisue, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1927; M. Carrasio, R. J. Jones, S. Kamel, H. Rapoport, T. Truong, *Org. Synth.* **1991**, 70, 29; D. H. R. Barton, D. Crich, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4347; S. Hanessian, S. P. Sahoo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1425; A. Afzali-Ardakanian, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4817.
- [2] R. G. Wilkinson, R. G. Shepherd, J. P. Thomas, C. Baughn, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2212; C. S. Lee, L. Z. Benet, *Anal. Profiles Drug Subst.* **1978**, 7, 231.
- [3] a) D. G. Martin, D. J. Duchamp, C. G. Chidester, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2549; b) D. M. Vygas, Y. Chiang, T. W. Doyle, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2037; c) G. M. Ramos Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1193.
- [4] Eine neuere, wegweisende Arbeit: Z.-Y. Wei, E. E. Knaus, *Tetrahedron* **1994**, 50, 5569.
- [5] T. Naito, M. Ikai, M. Shirakawa, K. Fiyimoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 773.
- [6] T. V. Truong, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6090.
- [7] Y. Ohfune, N. Kurokawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1071.
- [8] Y. Ohfune, N. Kurokawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1587.
- [9] J. R. Monnier, P. J. Muehlbauer, US-A 5081096, 1992 [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 114395b]; US-A 5138077, 1992 [*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 212303k].
- [10] 1,3-Diphenylallyl-System: G. J. Dawson, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 461; P. R. Auburn, P. B. MacKenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2033; P. B. MacKenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *ibid.* **1985**, 107, 2046.
- [11] B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5969; B. M. Trost, J. Cossy, *ibid.* **1982**, 104, 6881; S. A. Godleski, Y. Hung, *PCT Int. Appl. WO 93/25516, 1993* [*Chem. Abstr.* **1994**, 120, 298062c].
- [12] Mit einem chiralen Ferrocenylkomplex konnten Vinyloxazolidin-2-one mit er-Werten bis zu 86:14 erhalten werden: T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 99; chirale Derivate von 3,4-Epoxy-1-butene: N. W. Boaz, R. L. Zimmerman, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 153; N. W. Boaz, *ibid.* **1995**, 6, 15.
- [13] J. Trauger, unveröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe. Vgl. B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 444.
- [14] Vgl. B. M. Trost, P. D. Greenspan, H. Geissler, J. H. Kim, N. Greeves, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2296; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2182; B. M. Trost, N. Ito, P. D. Greenspan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1421, zit. Lit.

- [15] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327.
- [16] Die Verbindung wurde befriedigend spektroskopisch charakterisiert und die elementare Zusammensetzung durch Verbrennungsanalyse und/oder hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt.
- [17] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4089.
- [18] In Analogie zu Kreuzkupplungen bei Arylhalogeniden: S. E. Tunney, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 748.
- [19] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566.
- [20] B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2370.
- [21] H. R. Ing, R. H. F. Manske, *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348.

Eine konvergente, enantioselektive Totalsynthese von Hapalosin: ein Wirkstoff zur Vermeidung resisterenter Tumorzellen in der Chemotherapie**

Arun K. Ghosh*, Wenming Liu, Yibo Xu und Zhidong Chen

Hapalosin 1, ein Cyclodepsipeptid, das erst kürzlich aus der Blaugrünlalge *Hapalosiphon welwitschii* isoliert wurde^[11], zeigt eine bedeutende Multi-Drug-Resistance(MDR)-Umkehraktivität^[21]. Mit MDR wird die Fähigkeit von Tumorzellen bezeichnet, in Gegenwart eines Wirkstoffs gegen andere, anscheinend nicht verwandte Wirkstoffe resistent zu werden. Dieses Phänomen wird offenbar durch eine Überexpression des P-Glycoproteins, einem Transmembranprotein mit einem Molekulargewicht von 170-200 kDa, verursacht, daß als ATP-abhängige Pumpe arbeitet^[31], die die therapeutisch wirksamen Verbindungen aus der Zelle herausschleust. Dies kann dazu führen, daß eine Chemotherapie wirkungslos wird. Daher könnten Wirkstoffe, die diesen durch das P-Glycoprotein induzierten MDR-Effekt umkehren, therapeutisches Potential für Patienten haben, die eine Chemotherapie durchlaufen. Vorläufige biologische Untersuchungen wiesen darauf hin, daß Hapalosin eine derartige Wirkung hat^[11].

Es konnte auch schon gezeigt werden, daß Hapalosin eine bessere MDR-Umkehraktivität aufweist als Verapamil, das gegenwärtig in klinischen Untersuchungen intensiv auf MDR-Umkehraktivität hin getestet wird^[41]. Die Konstitution und die Konfiguration von Hapalosin wurde von Moore et al. mit spektroskopischen Methoden und durch chemischen Abbau ermittelt^[11]. Neben der MDR-Umkehraktivität ist hervorzuheben, daß Hapalosin aus einer Mischung zweier Konformere besteht, wie durch ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen gezeigt werden konnte. Möglicherweise weist nur eines der beiden Konformere MDR-Umkehraktivität auf. Um Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersuchen zu können und über die biologisch aktive Konformation des Moleküls Informationen zu erhalten, suchten wir nach einer flexiblen, enantioselektiven Synthese von Hapalosin. Wir berichten hier über die erste konvergente und stereochemisch kontrollierte Totalsynthese von Hapalosin.

[*] Prof. A. K. Ghosh, W. Liu, Y. Xu, Z. Chen
Department of Chemistry, University of Illinois at Chicago
845 West Taylor Street, Chicago, IL 60607 (USA)
Telefax: Int. +312/996-0431

[**] Wir danken Professor Robert Moriarty für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde von der University of Illinois at Chicago und den Merck-Research-Laboratorien unterstützt.