

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<sub>1,2N</sub> 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<sub>1,2N</sub> 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<sub>1,2N</sub> 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<sup>[11]</sup>, zeigt eine bedeutende Multi-Drug-Resistance(MDR)-Umkehraktivität<sup>[21]</sup>. 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<sup>[31]</sup>, 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<sup>[11]</sup>.

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<sup>[41]</sup>. Die Konstitution und die Konfiguration von Hapalosin wurde von Moore et al. mit spektroskopischen Methoden und durch chemischen Abbau ermittelt<sup>[11]</sup>. Neben der MDR-Umkehraktivität ist hervorzuheben, daß Hapalosin aus einer Mischung zweier Konformere besteht, wie durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-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.

Die Synthese der (*3R,4S*)-4-(*N*-Benzylloxycarbonyl-*N*-methylamino)-3-methoxymethoxy-5-phenylpentansäure **5** wurde stereoselektiv ausgehend vom Weinreb-Amid **2** durchgeführt<sup>[5]</sup> (Abb. 1). Die Umsetzung von **2** mit Allylmagnesiumbromid (2.2 Äquiv.) in THF bei -20 °C ergab das entsprechende Keton, welches anschließend mit Natriumborhydrid in Propanol bei 0 °C zum Alkohol **3** reduziert wurde. **3** entstand als Diastereomerenmischung (5:1) in 73 % Ausbeute<sup>[6]</sup>. Die Isomere wurden chromatographisch getrennt (Silicagel, 15% Ethylacetat/Hexan). Das Isomer von **3**, das in größerer Menge entstanden war, wurde geschützt (Methoxymethyl(MOM)-Ether) und mit einer Mischung aus Natriumhydrid (2 Äquiv.) und Methyliodid (3 Äquiv.) in einer THF-DMF-Lösung (10:1) bei 23 °C methyliert, wobei der geschützte Aminoalkohol **4** in 68 % Ausbeute (nach Chromatographie an Silicagel) isoliert werden konnte<sup>[7]</sup>. Die Spaltung der Doppelbindung in **4** gelang mit Ruthenium(II)-chlorid und einem Überschuß Natriumiodat in einer Mischung aus Acetonitril, Tetrachlorkohlenstoff und Wasser bei 23 °C, wobei die Säure **5** in 84% Ausbeute erhalten wurde<sup>[8]</sup>.

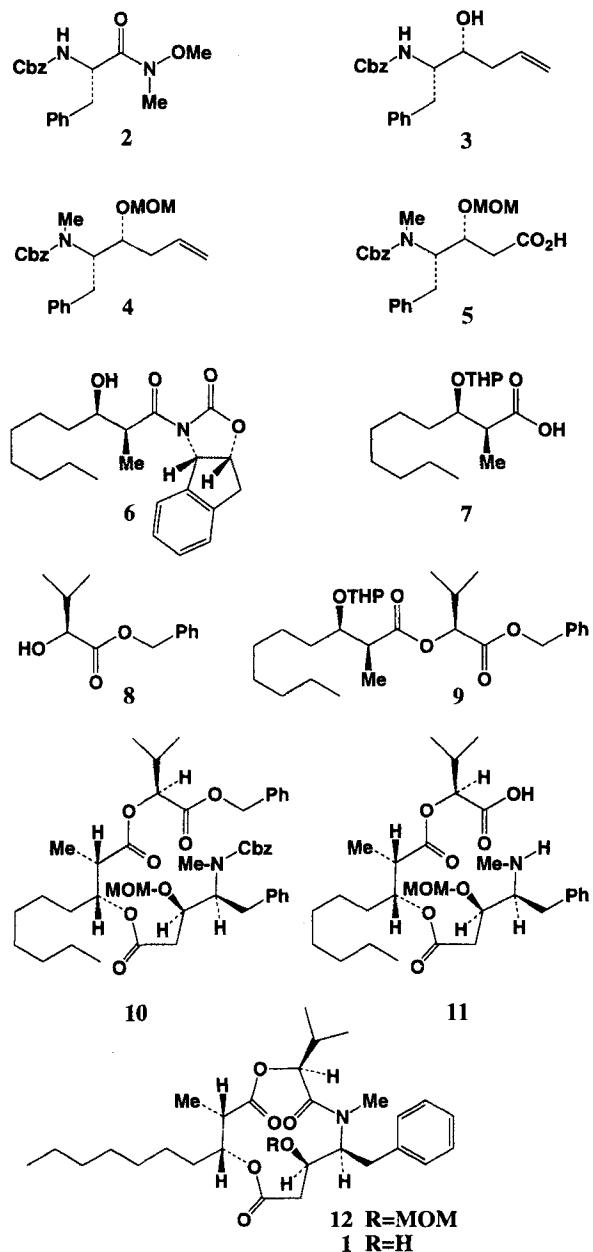


Abb. 1. In dieser Arbeit verwendete und synthetisierte Verbindungen.

Die geschützte β-Hydroxsäure **7** ließ sich bequem durch eine asymmetrische Aldolreaktion unter Verwendung eines von (1*S*,2*R*)-Aminoindan-2-ol abstammenden chiralen Auxiliars synthetisieren<sup>[9]</sup>. Durch Reaktion von *n*-Octanaldehyd und dem korrespondierenden chiralen Propionimid konnte das Aldolprodukt **6** unter Verwendung von Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat und Triethylamin bei -78 °C hergestellt werden (90% Ausbeute nach Chromatographie an Silicagel)<sup>[10,11]</sup>. Die Hydroxygruppe wurde durch Umsetzung mit Dihydropyran (2 Äquiv., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 6 h) in Anwesenheit einer katalytischen Menge Pyridinium-*p*-toluolsulfonat als Tetrahydropyranyl-(THP)-Ether geschützt. Das chirale Auxiliar ließ sich mit Lithiumhydroperoxid unter Standardbedingungen<sup>[12]</sup> entfernen, was die Säure **7** in 84% Ausbeute lieferte. Eine Diazotierung<sup>[13]</sup> von L-Valin und anschließende Veresterung (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mit Benzylalkohol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (2 Äquiv.) und Dimethylaminopyridin (DMAP) (3 Äquiv.) ergab den Alkohol **8**<sup>[14]</sup>. Die Säure **7** wurde durch Reaktion mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (1.0 Äquiv.), Triethylamin (1.2 Äquiv.) und dem Alkohol **8** (1.2 Äquiv.) zum Diester **9** umgesetzt (Ausbeute 91%)<sup>[15]</sup>. Nach dem Entfernen der THP-Schutzgruppe von **9** mit *p*-Toluolsulfinsäure in Methanol, wurde der entstandene Alkohol mit der Säure **5** analog wie bei der Umsetzung von **7** zu **9** verestert, wonach das Triesterderivat **10** in 76% Ausbeute isoliert werden konnte<sup>[16]</sup>. Die katalytische Hydrierung von **10** in Anwesenheit des Pearlman-Katalysators lieferte nach 5 Stunden Reaktionszeit die Verbindung **11** (Ethylacetat, Wasserstoffballon), die zur Makrocyclisierung verwendet wurde<sup>[17]</sup>. Die Aminosäure **11** wurde der Makrocyclisierung ohne weitere Reinigung unterworfen. Die gewünschte Cyclisierung zu **12** wurde durch langsame Zugabe einer Lösung von **11** in DMF über eine Spritzenpumpe zu einer auf 60 °C erwärmten Mischung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propylcarbodiimid (EDC) (1.5 Äquiv.) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) (1.5 Äquiv.) in Gegenwart von Triethylamin (3 Äquiv.) in DMF (0.01 molare Lösung) erzielt,  $[\alpha]_D^{23} = -80.8$ ,  $c = 0.7$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30–37% Ausbeute, nach Chromatographie an Silicagel). Alle bisher durchgeführten Versuche zur Erhöhung der Ausbeute des bei diesem Cyclisierungsschritt erhaltenen Produktes, z.B. durch Verwendung einer Reihe verschiedener Reagentien und Reaktionsbedingungen, waren nicht erfolgreich. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung zeigte interessanterweise, daß das Macrolactam **12** bei 23 °C aus einer Mischung zweier Konformere im Verhältnis 2:1 besteht. Die Entfernung der MOM-Schutzgruppe<sup>[18]</sup> von **12** durch Reaktion mit Tetra-*n*-butylammoniumbromid (5 Äquiv.) und Trimethylsilylchlorid (5 Äquiv.) in Methylenchlorid bei 23 °C während 24 Stunden lieferte das synthetische (–)-Hapalosin **1** ( $[\alpha]_D^{23} = -40.9$ ,  $c = 0.11$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, vgl. Lit. [1]:  $[\alpha]_D^{23} = -49.2$ ,  $c = 0.35$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) als Mischung zweier Konformere bei 23 °C. Die spektroskopischen Daten des Konformers, das in größerer Menge entstand, stimmen mit denen des natürlichen Produktes<sup>[1]</sup> überein. Der  $R_f$ -Wert (0.3 in MeOH : H<sub>2</sub>O (9:1)) stimmt ebenso mit dem Literaturwert überein. Die Synthese von Hapalosin hat die Zuordnung der absoluten Konfigurationen bestätigt. Um Näheres über die biologisch aktive Konformation von Hapalosin zu erfahren, bemühen wir uns derzeit um Design und Synthese von Hapalosin-Varianten, deren Konformationen strukturell eingeschränkt sind.

Eingegangen am 10. Juli 1995 [Z8186]

**Stichworte:** Chemotherapie · Hapalosin · Naturstoffe · Totalsynthesen

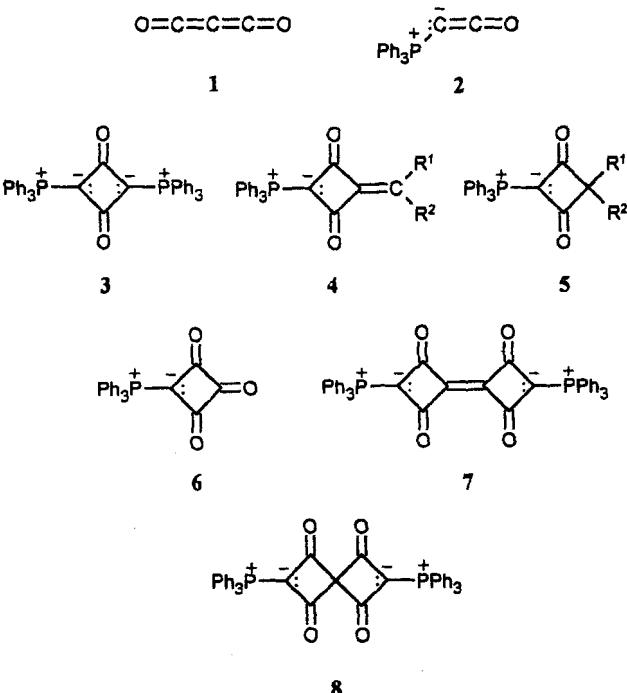
- [1] K. Stratmann, D. L. Burgoyne, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7219.  
[2] J. A. Endicott, V. Ling, *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 137.  
[3] a) I. Pastan, M. M. Gottesman, *Annu. Rev. Med.* **1991**, *42*, 277; b) N. Kartner, J. R. Riordan, V. Ling, *Science* **1983**, *221*, 1285.  
[4] R. F. Ozols, R. E. Cunnion, R. W. Klecker, T. C. Hamilton, Y. Ostchega, J. E. Parrillo, R. C. Young, *J. Clin. Oncol.* **1987**, *5*, 641.  
[5] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *32*, 3815.  
[6] Die Bestimmung der Konfiguration des Hauptisomers basierte auf dem Vergleich des entsprechenden BOC-Derivates von **3** mit der Verbindung, die durch Öffnung des bekannten Epoxids [7] (*3S*)-Azido-(*1R*,*2R*)-epoxy-4-phenylbutan mit Vinylmagnesiumbromid (2 Äquiv.) und Kupferscyanid (katalytische Mengen) bei Temperaturen zwischen -20 und 0 °C und nachfolgender Hydrierung des Azids mit 10 % Pd/C in Ethylacetat und in Gegenwart von (BOC)<sub>2</sub>O erhalten worden war (Gesamtausbeute 20–22%). Die Konfiguration des erhaltenen 4(*R*)-Hydroxy-5(*S*)-*tert*-butyloxycarbonyl-amino-phenylhexan ist mit der des hydrierten BOC-Derivates von **3** identisch.  
[7] A. K. Ghosh, W. J. Thompson, M. K. Holloway, S. P. McKee, T. T. Duong, H. Y. Lee, P. M. Munson, A. M. Smith, J. M. Wai, P. L. Darke, J. A. Zugay, E. A. Emini, W. A. Schleif, J. R. Huff, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2300.  
[8] P. J. Carlsen, T. Katsuki, V. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.  
[9] Erhältlich bei Sepracor Inc., Marlborough, MA 01752 (USA). Informationen zur Synthese und zur Reinigung vgl. a) A. K. Ghosh, S. P. McKee, W. M. Sanders, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 711; b) W. J. Thompson, P. M. D. Fitzgerald, M. K. Holloway, E. A. Emini, P. L. Darke, B. M. McKeever, W. A. Schleif, J. C. Quintero, J. A. Zugay, T. J. Tucker, J. E. Schwering, C. F. Homnick, J. Nunberg, J. P. Springer, J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1685.  
[10] A. K. Ghosh, T. T. Duong, S. P. McKee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1673. Andere asymmetrische Aldolreaktionen mit geeigneten chiralen Auxiliaren sind in Lit. [11] genannt.  
[11] a) D. A. Evans, *Asymmetric Synth.* **1984**, *3*, 1; b) C. H. Heathcock, *ibid.* **1984**, *3*, 111; c) W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767; c) H. Roder, G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnerring, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 898; d) G. Gardillo, M. Orena, M. Romero, S. Sandri, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1501; e) W. Sankhavasi, M. Yamamoto, S. Kohimoto, K. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1425; f) S. E. Drewes, D. S. Malissar, G. P. Roos, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2913, zit. Lit.  
[12] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.  
[13] K. Mori, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1101.  
[14] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.  
[15] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.  
[16] Allen neuen Verbindungen sind vollständig spektroskopisch und analytisch charakterisiert worden.  
[17] Eine reine Probe von Verbindung **11** wurde nach Chromatographie an Silicagel (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) erhalten:  $[\alpha]_D^{23} = -5.1$  ( $c = 0.93$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 0.88$  (t, 3 H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, 3 H,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.02 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.18 (d, 3 H,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.17–1.31 (m, 10 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.51 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.72 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.47 (dd, 1 H,  $J = 4.0$ , 16.2 Hz, CH<sub>2</sub>-C=O), 2.66 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 2.71–2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-C=O, MeCHC=O), 3.00 (dd, 1 H,  $J = 5.2$ , 14.2 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.18 (dd, 1 H,  $J = 8.8$ , 14.2 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3.55 (br s, 1 H, CH-NHMe), 3.66 (br, 1 H, NHMe), 4.43 (m, 1 H, CH-OMOM), 4.73 (ABq, 2 H,  $J = 6.4$ , 9.5 Hz, O-CH<sub>2</sub>-OMe), 4.79 (d, 1 H,  $J = 4.1$  Hz, O-CH-CHMe<sub>2</sub>), 5.34 (dt, 1 H,  $J = 3.1$ , 7.6 Hz, CH-O-CO-CH<sub>2</sub>), 7.20–7.38 (m, 5 H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz):  $\delta = 9.81$  (CH<sub>3</sub>), 14.04 (CH<sub>3</sub>), 17.29 (CH<sub>3</sub>), 19.28 (CH<sub>3</sub>), 22.58 (CH<sub>2</sub>), 25.65 (CH<sub>2</sub>), 29.11 (CH<sub>2</sub>), 29.31 (CH<sub>2</sub>), 29.74 (CHMe<sub>2</sub>), 30.42 (CH<sub>2</sub>), 30.98 (CH<sub>2</sub>), 31.73 (CH<sub>2</sub>Ph), 39.22 (CH<sub>2</sub>), 40.43 (CHMeCO), 41.04 (NCH<sub>3</sub>), 56.20 (OCH<sub>3</sub>), 68.46 (CHNMe), 75.27 (CHOMOM), 77.17 (OCHCHMe<sub>2</sub>), 78.66 (CH<sub>2</sub>CHOC=O), 96.50 (OCH<sub>2</sub>OMe), 126.82 (CH), 128.77 (CH), 128.72 (CH), 129.18 (CH), 129.37 (CH), 137.2 (C=CH), 169.7 (C=O), 170.0 (C=O), 173.5 (C=O); IR (in Substanz):  $\tilde{\nu} = 3660$ , 3621, 3020, 2975, 1730, 1716, 1527 cm<sup>-1</sup>; MS (70 eV): *m/z*: 551 (M<sup>+</sup>).  
[18] S. Hanessian, D. Delorme, Y. Dufresne, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2515.

## Heterocumulene – Reaktion von C<sub>3</sub>O<sub>2</sub> mit Ketenylidentriphenylphosphoran sowie Synthese und Struktur eines Spirobis(cyclobutandions) \*\*

Luciano Pandolfo\*, Giacomo Facchin\*, Roberta Bertani, Paolo Ganis\* und Giovanni Valle

Das Interesse an Acylketenen ( $\alpha$ -Oxoketene), die in großem Umfang als Synthesebausteine für viele interessante Verbindungen eingesetzt werden<sup>[1]</sup>, nimmt zu. Kürzlich teilten wir mit<sup>[2]</sup>, daß das einfachste stabile Bisketen, Kohlenstoffsuboxid **1**<sup>[3]</sup>, mit jenen stabilisierten Phosphonium- und Arsonium-Yliden<sup>[4]</sup> reagiert, die am Ylid-C-Atom ein H-Atom tragen. Dabei entstehen, je nach Ylid, bisylydische Malonilderivate oder zwitterionische pyronartige Verbindungen. Wittig-Reaktionen konnten nie beobachtet werden.

Ketenylidentriphenylphosphoran **2**<sup>[5]</sup> ist eine leicht zugängliche Verbindung, die sowohl eine Ylid- als auch eine Keteneinheit enthält. Im Gegensatz zu Ketenen zeigt **2** keine Neigung zu dimerisieren; wird **2** jedoch zum entsprechenden Phosphonium-Ion protoniert, weist dieses das typische Ketenverhalten auf<sup>[6]</sup>.



[\*] Dr. L. Pandolfo

Dipartimento di Chimica Inorganica, Metallorganica e Analitica  
Università di Padova, Via Marzolo 1, I-35131 Padova (Italien)  
Telefax: Int. +49/8275161  
E-mail: pandolfo@chim02.chin.unipd.it

Dr. G. Facchin, Dr. R. Bertani

Centro di Studio per la Chimica e Tecnologia dei Composti  
Metallorganici degli Elementi di Transizione del CNR  
Istituto di Chimica Industriale

Università di Padova, Via Marzolo 9, I-35131 Padova (Italien)  
Telefax: Int. code +49/8275525

Prof. P. Ganis

Dipartimento di Chimica  
Università di Napoli, Via Mezzocannone 4, I-80134 Napoli (Italien)

Dr. G. Valle

Centro di Studio sui Biopolimeri, Padova (Italien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Ministero dell'Università della Ricerca Scientifica e Tecnologica (MURST) und dem Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) unterstützt.