

MS(70 eV): Zersetzung; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 27°C): $\delta = 0.27$ (s, 36H, SiMe_3), 0.05 (s, 2H, CH), 1.68 (s, 15H, Me_3C_3), 2.46 (br. d, $\nu_{1/2} = 20$ Hz, 2H, C_2H_4), 2.06 (br. d, $\nu_{1/2} = 20$ Hz, 2H, C_2H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 27°C): $\delta = 4.67$ (SiMe_3), 1.43 (CH), 11.07 (Me_3C_3), 29.85 (C_2H_4), 90.1 (Me_3C_3).

5 (6): Eine aus jeweils 2.8 mmol **1a** und 1.23 mmol festem **2** hergestellte Lösung von **3a** in Toluol wird nach 12 h Rühren bei 40°C mit 1 Äquiv. Se-Metall (2 Äquiv. Te-Metall) versetzt und 2 d bei 20°C gerührt. Wiederholte Kristallisation des festen Rückstandes aus Ether bei -30°C ergibt 0.15 g (0.14 mmol) **7a** bzw. 0.2 g (0.18 mmol) **7b**, und aus Ether/ CH_3CN (5/1) werden anschließend 1.1 g (1 mmol) **5** sowie 1.21 g (1.1 mmol) **6** erhalten (ebenfalls bei -30°C).

5: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 27°C): $\delta = 0.32$, 0.38, 0.42, 0.44 (jeweils: s, 18H, SiMe_3), 0.94 (s, $^1\text{J}(\text{Sn,H}) = 74$ Hz, 2H, CH), -0.06 (s, $^1\text{J}(\text{Sn,H}) = 60$ Hz, 2H, CH), 4.78 (s, 5H, Cp); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 27°C): $\delta = 4.78$, 4.96, 5.25, 5.61 (alle SiMe_3), 13.8, 17.5 (beide CH), 75.9 (Cp); MS (70 eV): Zersetzung.

6: MS (70 eV, 150°C): m/z : 942 (6) [$\text{M}^+ - \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$], 783 (4) [$942 - \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$], 624 (28) [$783 - \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$], 189 (100) [Cp_2Co]; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 27°C): $\delta = 0.42$ (br. s, 36H, SiMe_3), 0.38, 0.34 (jeweils s, 36H, jeweils SiMe_3), 0.03 (s, $^1\text{J}(\text{Sn,H}) = 58$ Hz, 2H, CH), 1.07 (s, $^1\text{J}(\text{Sn,H}) = 74$ Hz, 2H, CH), 4.79 (s, 5H, Cp); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 27°C): $\delta = 4.96$, 5.12, 5.33, 5.73 (jeweils: s, 18H, SiMe_3), 17.25 (s, $^1\text{J}(\text{Si,C}) = 40$ Hz, 2H, CH), 18.75 (s, $^1\text{J}(\text{Si,C}) = 40$ Hz, 2H, CH), 75.70 (s, Cp). Alle Verbindungen lieferten korrekte C,H-Elementaranalysen.

Eingegangen am 11. Oktober 1996 [Z 9646]

Stichworte: Cluster • Cobalt • Metall-Metall-Bindungen • Zinn

- [1] a) D. W. Stephan, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 95, 41; b) S. Friedrich, H. Memmler, L. H. Gade, W.-S. Li, M. McPartlin, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 705; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 676; c) S. Friedrich, L. H. Gade, I. J. Scowen, M. McPartlin, *ibid.* **1996**, 108, 1440 bzw. **1996**, 35, 1338; d) *Organometallics* **1995**, 14, 5344; e) D. Selent, R. Beckhaus, R. Pickardt, *ibid.* **1993**, 12, 2857; f) L. H. Gade, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2225; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2089.
- [2] a) A. M. Glass, *Science* **1987**, 235, 1003; b) E. Oh, A. K. Ramdas, J. K. Furdyna, *J. Lumin.* **1992**, 52, 183; H. Ehrenreich, *Science* **1987**, 235, 1029; c) M. Illegems, R. Dingle, L. W. Rupp, Jr., *J. Appl. Phys.* **1975**, 46, 305; d) S. von Molnar in *Diluted Magnetic Semiconductors* (Hrsg.: R. L. Agarwal, J. K. Furdyna, S. von Molnar), **1987**, 39.
- [3] a) P. Boudjouk, D. J. Seidler, D. Grier, G. J. McCarthy, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 1189; b) J. Arnold, J. M. Walker, K. M. Yu, P. J. Bonasia, A. L. Seligson, E. D. Bourret, *J. Cryst. Growth* **1992**, 124, 647; c) J. Arnold, P. J. Bonasia (Univ. of California, Berkeley), US-A 5157136, **1992**; d) A. L. Seligson, J. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8214; e) U. Siemeling, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 70; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 67.
- [4] a) M. L. Steigerwald, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.* **1989**, 131, 37; b) K. M. Mc Gregor, G. B. Deacon, R. S. Dickson, G. D. Fallon, R. S. Rowe, B. O. West, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1293; c) M. L. Steigerwald, T. Siegrist, E. M. Gyorgy, B. Hessen, Y.-U. Kwon, S. M. Tazler, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 3389.
- [5] a) D. R. Carey, J. Arnold, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1791; b) A. R. Strezelicki, P. A. Timinski, B. A. Hebel, P. A. Bianconi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3159; c) M. Breuer, Khasnis, M. Buretea, M. Berardini, T. J. Emge, J. G. Brennan, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 2743; d) M. Berardini, T. Emge, J. G. Brennan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6941; e) D. V. Khasnis, M. Brewer, J. S. Lee, T. J. Emge, J. G. Brennan, *ibid.* **1994**, 116, 7129.
- [6] K. Jonas, E. Deffense, D. Habermann, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 729; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 716; *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 1005.
- [7] R. G. Beevor, S. A. Frith, J. L. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 221, C 25.
- [8] P. J. Davidson, D. H. Harris, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 2268.
- [9] K. Angermund, K. Jonas, C. Krüger, J. L. Latten, Y.-H. Tsay, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 353, 17.
- [10] Kristallstrukturanalysen: **3a**: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{CoSi}_4\text{Sn}$, $M = 595.64$ g mol $^{-1}$, $T = 190$ K, Kristalldimensionen: $0.34 \times 0.27 \times 0.13$ mm 3 , R3m/V-Nicolet-Vierkreisdiffraktometer (MoK_α -Strahlung, Graphitmonochromator), triklin, Zeldimensionen (aus 40 Reflexen, 2θ -Bereich $20\text{--}25^\circ$): $a = 9.061(2)$, $b = 11.056(3)$, $c = 16.132(4)$ Å, $\alpha = 75.70(3)$, $\beta = 85.86(3)$, $\gamma = 67.67(3)^\circ$, $V = 1447.1(3)$ Å 3 ; Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr.2), $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.353$ Mg m $^{-3}$, $\mu = 1.685$ mm $^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur mit psi-Scan-Daten, max/min Transmission 1.00/0.761, R_{merg} vor/nach Korrektur 0.0538/0.0360, $2\theta_{\text{max}} = 45^\circ$, 5143 gemessene, 3770 unabhängige, 3236 beobachtete Intensitäten [$I > 2\sigma(I)$] ($R_{\text{merg}} = 0.0858$). Strukturlösung mit SHELXS und Verfeinerung nach F^2 (SHELXTL-Plus Ver. 5.03/Iris), 249 Parameter, Wasserstoffatome reitend mit einem gemeinsamen isotropen Versetzungsfaktor; $R1 = 0.0425$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR2 = 0.0919$, $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + 0.0033P$, wobei $P = [(\max F_o^2, 0) + 2F_o^2]/3$ ist. **5**: $\text{C}_{33}\text{H}_{81}\text{CoSi}_6\text{Sn}_2$, $M = 1079.0$ g mol $^{-1}$, Kristalldimensionen: $0.12 \times 0.41 \times 0.36$ mm 3 , $a = 9.3161(2)$, $b = 15.216(4)$, $c = 36.6880(9)$ Å, $V = 5200.5(14)$ Å 3 , $T = 173$ K, $\rho_{\text{ber.}} = 1.38$ g cm $^{-3}$, $\mu = 2.166$ mm $^{-1}$, $Z = 4$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr.19), Siemens-SMART-CCD-System, $\lambda = 0.71069$ Å, 19195 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), $[(\sin\theta)/\lambda]_{\text{max.}} = 0.83$ Å $^{-1}$, 19195 unabhängige und 12680 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 406 verfeinerte Parameter; Schweratommethode, H-Atom-Positionen berechnet und nicht verfeinert, $R = 0.0629$, $R_w = 0.1051$ [$w = 1/(\sigma^2(F_o^2) + (0.0395P)^2 + 10.1396P)$], wobei $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, max. Restelektrodenichte 1.573 e Å $^{-3}$, **6**: $\text{C}_{33}\text{H}_{81}\text{CoSi}_6\text{Sn}_2$, $M = 1127.64$ g mol $^{-1}$, $T = 295$ K, Kristalldimensionen: $0.37 \times 0.24 \times 0.19$ mm 3 , Siemens-SMART-CCD-Flächenzähler auf Dreiachsplattform (MoK_α -Strahlung, Graphitmonochromator) orthorhombisch, Zeldimensionen aus den Positionen von 7479 Reflexen: $a = 9.3582(5)$, $b = 15.4363(9)$, $c = 36.924(2)$ Å, $V = 5333.9(5)$ Å 3 ; Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr.19), $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.399$ Mg m $^{-3}$, $\mu = 1.972$ mm $^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur mit redundanten Daten, max./min. Transmission 0.740/0.523, R_{merg} vor/nach Korrektur 0.0531/0.0373, $\theta_{\text{max.}} = 25.8^\circ$, Detektorabstand 5.891 cm, Hemisphärenscan in ω mit 0.3° , Schrittweite und drei Datensätze von 606, 435 und 230 Frames mit $\Phi = 0, 88$ und 180° , wobei nominell mehr als 97% der Daten erfaßt wurden, 22934 gemessene, 9058 unabhängige, 8307 beobachtete Intensitäten [$I > 2\sigma(I)$] ($R_{\text{merg}} = 0.0361$); Strukturlösung mit SHELXS und Verfeinerung nach F^2 (SHELXTL-Plus Ver. 5.03/Iris), 421 Parameter, Wasserstoffatome reitend mit einem 1.2/1.5fachen (für Methylgruppen) isotropen Versetzungsfaktor des zugehörigen Kohlenstoffatoms; $R1 = 0.0488$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR2 = 0.1114$, $\text{GOOF}(F^2) = 1.047$, $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0531P)^2 + 18.47P$, wobei $P = [(\max F_o^2, 0) + 2F_o^2]/3$ ist, absoluter Strukturparameter $-0.01(3)$. Die anisotropen Versetzungsfaktoren an einigen Methylgruppen, besonders an C25, deuten auf Fehlordnunganteile hin, die jedoch nicht aufgelöst werden konnten. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter den Hinterlegungsnummern CSD-100065, -406237 und -406281 angefordert werden.
- [11] a) C. J. Cardin, D. J. Cardin, G. A. Lawless, J. M. Power, M. B. Power, M. B. Hursthouse, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 325, 203; b) C. J. Cardin, D. J. Cardin, H. E. Parge, J. M. Power, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 609; c) C. J. Cardin, D. J. Cardin, J. M. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 505; d) S. M. Hawkins, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1592.
- [12] Ein Ni-Sn-Abstand in $[(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)_2\text{Ni-Sn}\{\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2\}_2]$, der mit 2.387(1) Å dem in **3a** ähnelt, wird interessanterweise als Ni-Sn-Bindung gedeutet: C. Pluta, K. R. Pörschke, R. Mynott, P. Betz, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1321.
- [13] Der zu **4** analoge Ni-/Sn-Komplex wurde kürzlich von uns hergestellt: J. J. Schneider, J. Hagen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [14] R. A. Zingaro, B. H. Stevens, K. Irgolic, *J. Organomet. Chem.* **1965**, 4, 320.
- [15] J. J. Schneider, J. Hagen, O. Heinemann, J. Bruckmann, C. Krüger, *Thin Film Solids* **1997**, im Druck.

Asymmetrische Dihydroxylierung mit Polyethylenglycolmonomethylether-gebundenen Liganden**

Carsten Bolm* und Arne Gerlach

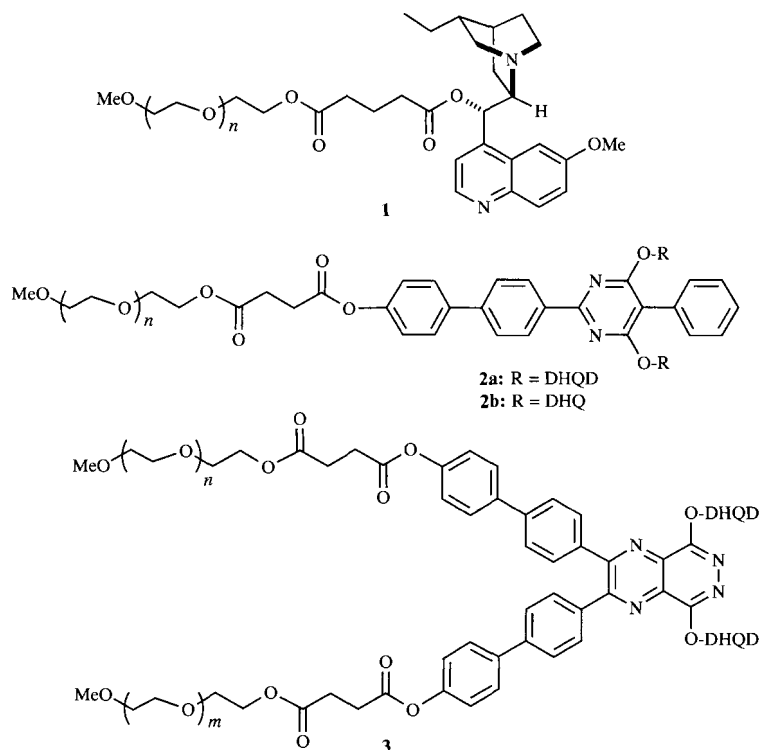
Die osmiumkatalysierte asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless ist eine effiziente Methode zur Oxidation nichtfunktionalisierter Olefine.^[1] Nach ihrer Entdeckung im Jahr 1988^[2] wurden die Alkaloidliganden so weit optimiert, daß nun für nahezu alle Olefinklassen hochenantioselektive Katalysatorsysteme zur Verfügung stehen.^[3] Obwohl die Rückgewinnung der Liganden in der Regel kein Problem ist, gab es immer wieder Bestrebungen, sie durch Polymeranbindung zu heterogenisieren, um sie nach beendeter Reaktion durch einfache Filtration vom Produktgemisch abtrennen zu können.^[4] Verglichen

[*] Prof. Dr. C. Bolm, Dipl.-Chem. A. Gerlach
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Prof.-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen
Telefax: Int. + 241/8888-391
E-mail: Carsten.Bolm@RWTH-Aachen.de

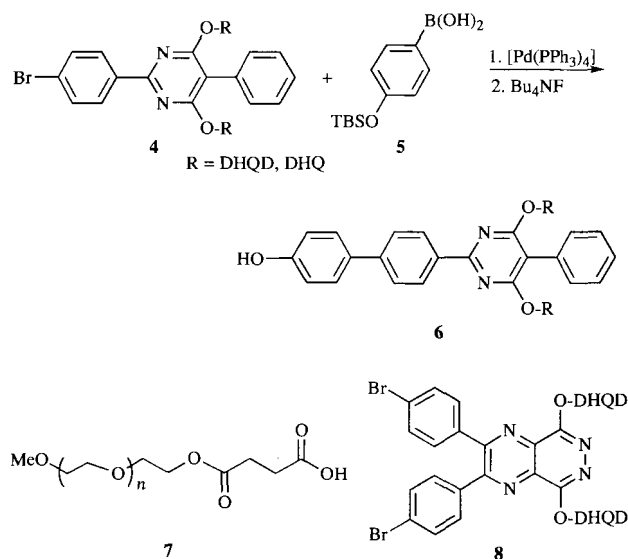
[**] Diese Arbeit wurde vom BMBF gefördert. Wir danken unseren Verbundpartnern für hilfreiche Diskussionen.

mit den Katalysen in Lösung führten die Umsetzungen mit diesen unlöslichen Liganden zu niedrigeren Enantioselektivitäten und längeren Reaktionszeiten.^[14, 51] Um die Vorteile der homogenen Katalyse mit der leichten Isolierung eines festphasengebundenen Liganden zu kombinieren, beschrieben Han und Janda kürzlich die Verwendung eines an Polyethylenglycolmonomethylether (MeO-PEG) gebundenen Alkaloidliganden.^[16] Hierdurch veranlaßt, stellen wir nun unsere Ergebnisse auf diesem Gebiet vor.

MeO-PEGs werden schon seit langer Zeit zur Modifizierung von Enzymen eingesetzt.^[17, 8] Man erreicht dadurch eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und oft eine Aktivitätserhöhung sowie eine Selektivitätssteigerung. Für die asymmetrische Metallkatalyse besteht der Vorteil der MeO-PEG-Modifizierung darin, daß die Reaktion selbst in homogener Phase abläuft, der um das Polymer vergrößerte Ligand dann aber durch einfachen Lösungsmittelzusatz quantitativ gefällt werden kann.^[16c-e] Wichtige Katalyseeigenschaften, z. B. die Ligandenbeschleunigung,^[9] bleiben bei dieser Reaktionsführung unbeeinträchtigt. Han und Janda wählten für die Anbindung des MeO-PEGs die sekundäre Hydroxygruppe des Dihydrochinidins (siehe Ligand 1).^[6a, b] Diese Verknüpfung führt dazu, daß das Katalysatorsystem an Effizienz verliert und selbst bei der AD von Stilben nur 88% *ee* erreicht werden.^[10] Nach unserem Konzept sollte die hohe Symmetrie der ursprünglich von Sharpless eingeführten DHQ- und DHQD-Liganden^[1, 11] weitestgehend erhalten bleiben. Wir synthetisierten deshalb die Verbindungen 2 und 3 und testeten sie in der osmiumkatalysierten AD.



Zur Synthese der Pyrimidin-Liganden 2 wurden die nach üblichen Verfahren^[12] in guten Ausbeuten zugänglichen Arylbromide 4 mit Arylboronsäure 5 palladiumkatalysiert gekuppelt. Nach dem Abspalten der Silylgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid ließen sich 6 mit Bernsteinsäureanhydrid-acyliertem MeO-PEG 7^[13] zu 2 verestern. Über eine analoge Reaktionssequenz wurde ausgehend vom Dibromid 8 der Py-



ridazin-Ligand 3 synthetisiert.^[14] Die Strukturbestimmung und Bestätigung der Ligandanbindung gelang NMR-spektroskopisch.

Die Eigenschaften der neuen Alkaloidliganden und ihre Fähigkeiten zum Chiralitätstransfer in der AD wurden in Reaktionen mit repräsentativ ausgewählten Olefinen untersucht (Tabelle 1). Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Im Reaktionsgemisch sind die MeO-PEG-modifizierten Liganden vollständig löslich. 2. Die Katalyse

Tabelle 1. Enantioselektivitäten bei der AD mit 2 und 3^[17].

Nr.	Olefin	Ligand	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] [a]	abs. Konfig.
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=CHC}_6\text{H}_5$	3	91	99 (99) [b]	(R,R)
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=CH}_2$	3	92	98 (99)	(R)
3	$\text{MeCH=C(C}_6\text{H}_5)_2$	3	89	95 (96)	(R)
4	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CH=CH}_2$	2a 2b	86 88	87 (89) 74 (76)	(R) (S)
5	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{CCH=CH}_2$	2a	84	90 (92)	(R)

[a] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase^[18]. In Klammern sind die *ee*-Werte der Produkte aus Katalysen mit den entsprechenden nichtpolymermodifizierten DHQ- und DHQD-Liganden [3 b, 11] angegeben. [b] Referenzwert aus einer Reaktion mit dem strukturell ähnlichen (DHQD)₂PHAL-Liganden [3 c] (PHAL = 1,3-Phthalazindiyol).

ist schnell, und es wurden nach kurzer Reaktionsdauer (maximal 5 h) gute Ausbeuten erzielt. 3. Die Enantioselektivitäten sind sehr hoch, und die Dirole werden mit bis zu 99% *ee* erhalten. Mit $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ als Oxidationsmittel^[15] entsprechen die *ee*-Werte denen, die auch mit den Originalkatalysatorsystemen von Sharpless^[1, 3] erreicht werden. Die MeO-PEG-Anbindung über die „Arylspace“ hat folglich keinen störenden Einfluß auf die Chiralitätsübertragung in der AD. 4. Nach der Zugabe von Methyl-*tert*-butylether nach beendeter Reaktion fällt der Ligand aus, und das einheitliche Produkt (HPLC- und NMR-Analyse) verbleibt in Lösung.

Durch einfache Filtration kann der Ligand zurückgewonnen werden (>98%). Sein wiederholter Einsatz in der Katalyse führt zum Produkt mit nahezu unverändert hohem *ee*-Wert bei gleichbleibender chemischer Ausbeute (85–92%).^[16] 5. Wie bei den Katalysatorsystemen von Sharpless^[1–3] geben die DHQ- und DHQD-Liganden **2a** bzw. **2b** Produkte mit gegensätzlicher Konfiguration.

Das Konzept, polymeregebundene lösliche Liganden, die nach beendeter Reaktion durch Ausfällen leicht wiedergewonnen werden können, in der asymmetrischen Metallkatalyse einzusetzen, hat sich bewährt. Mit der hier vorgestellten Polymeranbindung werden in der AD erstmals sehr hohe Enantioselektivitäten erzielt, die den mit den Originalkatalysatorsystemen von Sharpless^[1–3] erreichten ähneln.

Eingegangen am 4. November 1996 [Z9729]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Dihydroxylierungen · Homogene Katalyse

- [1] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *116*, 2483.
- [2] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
- [3] a) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448; b) H. Becker, S. B. King, M. Taniguchi, K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3940; c) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. -S. Jeong, H. -L. Kwong, K. Morikawa, Z. -M. Wang, D. Xu, X. -L. Zhang, *ibid.* **1992**, *57*, 2768; d) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805.
- [4] a) B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3003; b) D. Pini, A. Petri, A. Nardi, C. Rosini, P. Salvadori, *ibid.* **1991**, *32*, 5175; c) B. B. Lohray, E. Nandanan, V. Bhushan, *ibid.* **1994**, *35*, 6559; d) C. E. Song, E. J. Roth, S. -G. Lee, I. O. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2687; e) D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11321; f) A. Petri, D. Pini, S. Rapaccini, P. Salvadori, *Chirality* **1995**, *7*, 580; g) B. B. Lohray, E. Nandanan, V. Bhushan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2805, zit. Lit.
- [5] Mit dem kürzlich beschriebenen polymeregebundenen Phthalazinalkaloid wurden in der AD von Stilben und Zimtsäuremethylester exzellente Enantioselektivitäten (>99% *ee*) erreicht: C. E. Song, J. W. Yang, H. J. Ha, S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 645.
- [6] a) H. Han, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7632; b) siehe auch: S. Borman, *Chem. Eng. News* **1996**, August 26, S. 36. Dieses Konzept wurde auch schon bei anderen Metallkatalysen erfolgreich verfolgt: c) E. Bayer, V. Schurig, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 493; d) *Chemtech* **1976**, *6*, 212; e) M. P. Doyle, M. Y. Eismont, D. E. Bergbreiter, H. N. Gray, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6103, zit. Lit.
- [7] a) J. M. Harris, *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry*, Plenum, New York, **1992**; b) C. Delgado, G. E. Francis, D. Fisher, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **1992**, *9*, 249; c) M. L. Nucci, R. Shorr, A. Abuchowski, *Adv. Drug Del. Rev.* **1991**, *6*, 133; d) N. V. Katre, *ibid.* **1993**, *10*, 91.
- [8] Janda und Mitarbeiter haben MeO-PEG zur kombinatorischen Synthese von niedermolekularen Verbindungen und Substanzbibliotheken genutzt: a) H. Han, M. M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6419; b) H. Han, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2539.
- [9] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
- [10] In einer Fußnote in Lit. [6a] wird ein nicht näher beschriebener MeO-PEG-gebundener (DHQD)₂PHAL-Ligand erwähnt, mit dem höhere Enantioselektivitäten erhalten werden sollen.
- [11] DHQ = Dihydrochinin; DHQD = Dihydrochinidin.
- [12] Die Arylbromide **4** wurde ausgehend von 4-Brombenzonitril analog zur Synthese von (DHQD)₂PYR (PYR = 2,5-diphenyl-4,6-pyrimidindyl) hergestellt. Siehe auch: G. A. Crispino, K. -S. Jeong, H. C. Kolb, Z. -M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785.
- [13] MeO-PEG der Firma Fluka (*M_n* = 5000; Hydroxylzahl OHZ = 0.2 Maßäquiv. pro Gramm Polymer).
- [14] Das Aryldibromid **8** wurde ausgehend von Pyrazin-2,3-dicarbonsäure analog zur Synthese der entsprechenden nichthalogenierten Verbindung [3b] hergestellt.
- [15] Mit *N*-Methylmorpholinoxid sind die *ee*-Werte vergleichsweise niedriger: Stilben 99% *ee*, Styrol 81% *ee*, 1-Methylstyrol 78% *ee*.
- [16] Der sechsmalige sequentielle Einsatz von **3** in der AD von Styrol lieferte die folgenden Enantioselektivitäten: 98, 98, 98, 98, 97, 96% *ee*. Das leichte Absinken der *ee*-Werte kann mit einem Alkaloidverlust durch geringfügige Esterhydrolyse unter den basischen Reaktionsbedingungen (K₃[Fe(CN)₆]/K₂CO₃) erklärt werden. Andere MeO-PEG-Anbindungen werden derzeit untersucht.

[17] Für experimentelle Detail siehe Lit. [12].

[18] Säulenmaterial: Daicel, Chiralcel; Eintrag Nr. 1: Bis- α -methoxy- α -trifluormethyl phenylacetat (OD); 2: Diol (OB); 3: Bisbenzoat (OD); 4: Bis-*p*-methoxybenzoat (OD); 5: *tert*-Butyldiphenylsilylmonoether (OD).

Totalsynthese von (–)-Epothilon B: eine Erweiterung der Suzuki-Kupplung und Erkenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Epothilone

Dai-Shi Su, Dongfang Meng, Peter Bertinato, Aaron Balog, Erik J. Sorensen, Samuel J. Danishefsky,* Yu-Huang Zheng, Ting-Chao Chou, Lifeng He und Susan B. Horwitz

Vor kurzem konnten wir^[3,4] die erste Totalsynthese von Epothilon A **3**^[1–5] erfolgreich beenden. Unsere Synthese verlief über die (Z)-Desoxyverbindung **4**, die nach einer unter definierten Bedingungen durchgeführten, hochstereoselektiven Epoxidierung mit Dimethyldioxiran das β -Epoxid ergab. Die gleichen Myxobakterien des Stammes *Sorangium*, die **3** liefern, produzieren auch Epothilon B **1**, das sowohl in antifungalen als auch in Cytotoxizitätstests in einigen Zelllinien^[6,7] ein höheres Wirkungspotential als **3** aufweist, so daß unser Interesse an der Synthese von Epothilon B **1** geweckt wurde. Zwischenziel unserer Totalsynthese war Desoxyepothilon B **2** oder ein geeignetes Derivat. Mit einer dieser Verbindungen sollte die Regio- und Stereoselektivität der Epoxidierung an der C12-C13-Doppelbindung untersucht werden. Ein weiterer interessanter Aspekt war die Synthese der (Z)-trisubstituierten, ungesättigten Vorläuferverbindung von **2** mit hoher Stereoselektivität. In der Synthese von Epothilon A **3**^[3] nutzten wir eine Palladium-vermittelte B-Alkyl-Suzuki-Kupplung^[8,9] von (Z)-Vinylodid **5** mit dem Boran **7**, das durch Hydroborierung von **6** mit 9-BBN erhalten wurde (Schema 1).

Unsere erste Strategie war daher, auf gleichem Weg das (Z)-trisubstituierte Olefin **13** als Zwischenverbindung in der Synthese von **2** herzustellen. Hierbei würde es notwendig sein, eine Methode zur Synthese des Vinylodids **8** zu entwickeln, eines Analogons von **5** mit trisubstituierter Doppelbindung. Selbst

[*] Prof. S. J. Danishefsky,^[†] Dr. D.-S. Su, D. Meng,^[†] Dr. P. Bertinato, Dr. A. Balog, Dr. E. J. Sorensen
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Telefax: Int. + 212/772-8691

Dr. Yu-H. Zheng, Dr. T.-C. Chou
Laboratory for Biochemical Pharmacology, Sloan-Kettering Institute
L. He, S. B. Horwitz
Department of Molecular Pharmacology
The Albert Einstein College of Medicine
Bronx, NY 10461 (USA)

[†] Weitere Adresse:
Columbia University, Department of Chemistry, Havemeyer Hall
New York, NY 10027 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert [CA-28824 (S.J.D.) und CA-39821 (S.B.H.)]. Ein Postdoktorandenstipendium erhielten E. J. S. (NSF, CHE-9504805), A. B. (NIH, CA-GM 72231) und P. B. (NIH, CA 62948). Wir danken Dr. George Sukenick (NMR Core Facility, Sloan-Kettering Institute) für die NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Analysen. Professor Dr. G. Höfle von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, danken wir für die für Vergleichsanalysen zur Verfügung gestellten natürlichen Epothilone A und B sowie Professor G. I. Georg von der University of Kansas für wertvolle Anregungen zu diesem Thema.