

liegt also bei einem 1:1-Verhältnis die Hälfte des eingesetzten $(dA)_{12}$ in einem $(12)_2 \cdot (dA)_{12}$ -Komplex, die andere Hälfte in ungebundener Form vor. Die beim Abkühlen auftretende Hysterese läßt sich möglicherweise auf die Bildung des Duplex $12 \cdot (dA)_{12}$ zurückführen, was wiederum auf eine relativ langsame Geschwindigkeit der Tripelhelixbildung deuten würde.^[16]

Die hohe Schmelztemperatur von 62.6°C zeigt, daß die PHONA-PNA-Strukturübergänge nahezu störungsfrei verlaufen. Daß die Schmelztemperatur etwas niedriger ist als bei $(PNA)_2 \cdot DNA$ -Tripelhelices, läßt sich unschwer auf die Abstoßung der negativen Ladungen der Phosphonateinheiten zurückführen. Diese Ladungen bewirken auch, daß die bei den PNAs beobachtete Abhängigkeit der Schmelztemperatur von der Salzkonzentration weitgehend entfällt. Bei einem Pufferwechsel von 140mM KCl auf 500mM NaCl ändert sich die Schmelztemperatur nur unwesentlich ($T_m = 64.7^\circ\text{C}$).

Wir haben hier die Synthese neuer Nucleinsäure-Mimetic, der alternierenden PHONA-PNA-Cooligomere, vorgestellt. Ihr Verhalten beim Binden an komplementäre DNA kommt dem entsprechender PNAs sehr nahe, im Gegensatz zu diesen sind sie jedoch sehr gut wasserlöslich. Über die Synthese und das Bindungsverhalten gemischter Sequenzen sowie die Evaluierung von Zellgängigkeit und Stabilität unter biologischen Bedingungen werden wir getrennt berichten.

Eingegangen am 18. Juli 1997 [Z10698]

Stichwörter: Nucleinsäuren · Oligonucleotide · PNAs · Tripelhelices

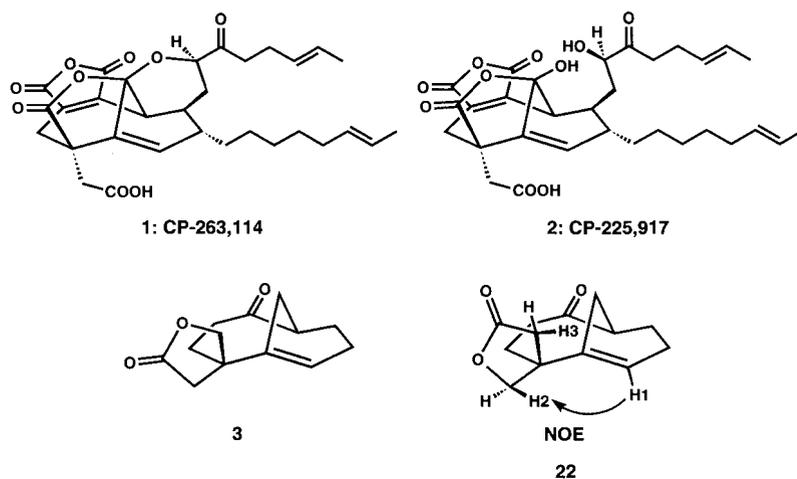
- [1] a) E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543–584; b) A. De Mesmaker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 366–374; c) *Methods in Molecular Medicine: Antisense Therapeutics* (Hrsg.: S. Agrawal), Humana Press, Totowa, NJ, USA, **1996**; d) E. Uhlmann, A. Peyman, D. W. Will in *Encyclopedia of Cancer* (Hrsg.: J. R. Bertino), Academic Press, New York, **1997**, S. 64–81.
- [2] a) U. Englisch, D. Gauss, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 629–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 613–630; b) H. Shikata, N. Utsumi, H. Kuivaniemi, G. Tromp, *J. Lab. Clin. Med.* **1995**, *125*, 421–432.
- [3] E. Uhlmann, A. Peyman in *Methods in Molecular Biology, Vol. 20: Protocols for Oligonucleotides and Analogs* (Hrsg.: S. Agrawal), Humana Press, Totowa, NJ, USA, **1993**, Kapitel 16, S. 355–389.
- [4] P. E. Nielsen, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1995**, *24*, 167–183.
- [5] B. Hryup, P. E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 5–23.
- [6] J. C. Hanvey, N. J. Pepper, J. E. Bisi, S. A. Thomson, R. Cadilla, J. A. Josey, D. J. Ricca, F. Hassman, M. A. Bonham, K. G. Au, S. G. Carter, D. A. Bruckenstein, A. L. Boyd, S. A. Noble, L. E. Babiss, *Science* **1992**, *258*, 1481–1485.
- [7] a) F. Bergmann, W. Bannwarth, S. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6823–6826; b) E. Uhlmann, D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, A. Rytte, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2793–2797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2632–2635; c) P. J. Finn, N. J. Gibson, R. Fallon, A. Hamilton, T. Brown, *Nucl. Acids Res.* **1996**, *24*, 3357–3363; d) K. H. Petersen, D. K. Jensen, M. Egholm, P. E. Nielsen, O. Buchardt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1119–1124; e) A. C. van der Laan, N. J. Meeuwenoord, E. Khyal-Yeheskiely, R. S. Oosting, R. Brands, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 295–297; f) D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, J. Knolle, E. Uhlmann, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12069–12082.
- [8] a) A. Peyman, E. Uhlmann, K. Wagner, S. Augustin, G. Breipohl, D. W. Will, A. Schäfer, H. Wallmeier, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2797–2800; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2636–2638; b) A. Peyman, E. Uhlmann, G. Breipohl, H. Wallmeier (Hoechst AG), EP 0739898 A2, **1996**; c) A. C. van der Laan, R. Strömberg, J. H. van Boom, E. Kuyil-Yeheskiely, V. A. Efimov, O. G. Chakhmakcheva, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7857–7860.

- [9] M. Eriksson, P. E. Nielsen, *Nature Structural Biol.* **1996**, *3*, 410–413.
- [10] E. Uhlmann, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1688–1703.
- [11] C. B. Reese, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3143–3179.
- [12] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 426–427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 436–437; Y. Hayakawa, M. Hirose, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5551–5555.
- [13] HATU: *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat: L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398.
- [14] M. Egholm, P. E. Nielsen, O. Buchardt, R. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9677–9678.
- [15] T. L. Trapane, R. I. Hogrefe, M. A. Reynolds, L.-S. Kan, P. O. P. Ts'o, *Biochemistry* **1996**, *35*, 5495–5508; P. Job, *Ann. Chim. (Paris)* **1928**, *9*, 113–134.
- [16] M. C. Griffith, L. M. Risen, M. J. Greig, E. A. Lesnik, K. G. Sprankle, R. H. Griffey, J. S. Kiley, S. M. Freier, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 831–832.

Ein neuartiger Zugang zum zentralen Gerüst von CP-225,917 und CP-263,114**

Kyriacos C. Nicolaou,* Maarten H. D. Postema, Neil D. Miller und Guang Yang

Die natürlich vorkommenden Verbindungen CP-263,114 **1** und CP-225,917 **2** zeichnen sich durch eine faszinierende molekulare Struktur,^[1] wichtige biologische Eigenschaften und einen interessanten Wirkmechanismus^[2] aus. Unter pharmazeutischen Gesichtspunkten sind diese Substanzen als Inhibitoren der Squalen-Synthese und der Farnesyl-Transferase bedeutsam, insbesondere in Hinblick auf eine Absenkung des Cholesterinspiegels und die Chemotherapie. Die Verbindungen wurden aus einer nichtidentifizierten Pilzspe-

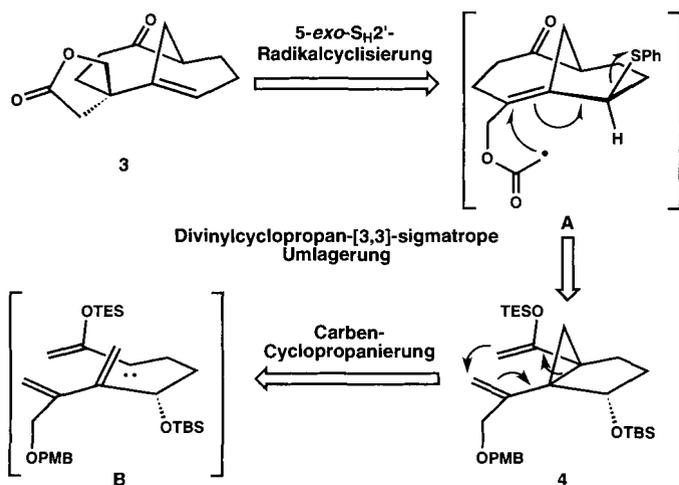


[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. M. H. D. Postema, Dr. N. D. Miller, Dr. G. Yang
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom The Skaggs Institute for Chemical Biology und von den National Institutes of Health (USA) gefördert. Wir danken Dr. Dee H. Huang und Dr. Gary Siuzdak für die Hilfe bei den NMR-spektroskopischen und den massenspektrometrischen Untersuchungen.

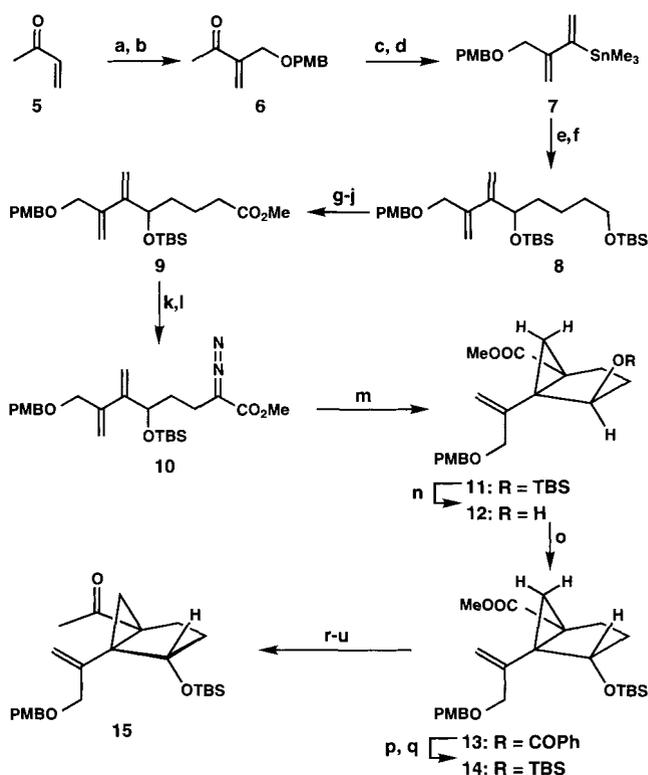
zies isoliert und weisen als Teil ihrer Struktur ein neuartiges Bicyclo[4.3.1]dec-1(9),4-dien-10-on-Gerüst auf, das eine Reihe von Substituenten trägt. Über eine Synthese des Kerngerüsts dieser Verbindungen durch eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion haben wir bereits berichtet.^[3]

Wir wählten das Modellsystem **3** des Kerngerüsts als Zielstruktur von Vorversuchen zur Durchführbarkeit einer neuen Strategie zur Totalsynthese der CP-Moleküle. Diese beinhaltet eine rhodiumkatalysierte Bildung eines Carbenoids, dessen intramolekulare Abfangreaktion mit anschließender Divinylcyclopropanumlagerung^[4] und eine radikalische Cyclisierung (Schema 1). Hier berichten wir über die Durchführung dieser Strategie, die in der Synthese von racemischem **22** gipfelte, das am quartären Zentrum entgegengesetzt konfiguriert ist.



Schema 1. Retrosynthese des CP-Kern-Modells **3**. – PMB = *p*-Methoxybenzyl; TES = Triethylsilyl; TBS = *tert*-Butyltrimethylsilyl.

Die Synthese des benötigten Ketocyclopropan **15** verlief wie in Schema 2 dargestellt. Methylvinylketon **5** wurde mit Formaldehyd unter Baylis-Hillman-Bedingungen^[5] umgesetzt und lieferte nach *p*-Methoxybenzylierung^[6] **6** in 25% Gesamtausbeute. Der Bildung des Enoltriflats aus **6** folgte eine palladiumkatalysierte Kupplung mit Me₃SnSnMe₃ unter Bildung der Vinylzinnverbindung **7** (73%). Ein Metallaustausch, die anschließende Reaktion mit TBSO(CH₂)₄CHO und Silylierung lieferten den Bis(silyl)ether **8** in 80% Gesamtausbeute. Sequentielle Abspaltung der Schutzgruppen, Swern- und NaClO₂-NaH₂PO₄-2-Methyl-2-buten-Oxidation sowie anschließende Umsetzung der gebildeten Säure mit Diazomethan führten zur Bildung des Methylesters **9** in 87% Gesamtausbeute. Der Diazoester **10** (Tabelle 1) wurde aus **9** unter modifizierten Taber-Bedingungen^[7] in 90% Gesamtausbeute synthetisiert. Die entscheidende Bildung des Carbens und dessen intramolekulare Abfangreaktion^[8] wurden durch die Umsetzung der Diazoverbindung **10** mit katalytischen Mengen an Rh₂(OAc)₄ in CH₂Cl₂ bei 0°C erreicht und führten zum Vinylcyclopropan **11** und dessen C-2-Diastereomer **14** im Verhältnis 6.7:1 (¹H-NMR).^[9] Die Konfiguration von **11** wurde durch die folgende Sequenz invertiert: 1. Desilylierung (95% Ausbeute an **12** und dessen C-2-Diastereomer) und 2. chromatographische Trennung, mit anschließender Mitsunobu-Inversion^[10] von **12** (95% Ausbeute), die zum Benzolat **13** führte. Die Inversion wurde wegen der bevorstehenden 5-*exo*-S_H2'-Radikalcyclisierung für notwendig er-



Schema 2. Synthese des Ketocyclopropan **15**. a) DABCO (0.3 Äquiv.), THF, 0–23°C, 48 h, 30%; b) PMBOC(NH)CCl₃ (2.0 Äquiv.), CSA (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 3 h, 78%; c) NaHMDS (2.0 Äquiv.), PhNTf₂ (2.0 Äquiv.), THF, –40°C, 1 h, 60%; d) Me₃SnSnMe₃ (1.1 Äquiv.), LiCl (10.0 Äquiv.), [(Ph₃P)₄Pd] (3 Mol-%), THF, 60°C, 8 h, 73%; e) *n*BuLi (1.1 Äquiv.), THF, –78°C, 20 min; dann TBSO(CH₂)₄CHO (1.5 Äquiv.), THF, –78–0°C, 1 h, 86% über beide Stufen; f) TBSCl (2.0 Äquiv.), Imidazol (3.0 Äquiv.), DMF, 50°C, 4 h, 94%; g) CSA (0.3 Äquiv.), MeOH/CH₂Cl₂, 0°C, 20 min, 91%; h) DMSO (2.0 Äquiv.), (COCl)₂ (1.8 Äquiv.), Et₃N (4.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78°C, 30 min; i) NaClO₂ (2.0 Äquiv.), NaH₂PO₄ (3.0 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (2.5 Äquiv.), THF, H₂O, *t*BuOH, 0°C, 1 h; j) CH₂N₂, Et₂O, 23°C, 5 min, 87% über drei Stufen; k) KHMDS (2.5 Äquiv.), PhCO₂Me (2.0 Äquiv.), DBU (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0–23°C, 1 h, 95%; l) 4-Nitrobenzolsulfonsäureazid (2.0 Äquiv.), DBU (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0–23°C, 1 h, 95%; m) Rh₂(OAc)₄ (3 Mol-%), CH₂Cl₂, 0°C, 3 min, 87% (**11**:**14** ≈ 6.7:1, ¹H-NMR); n) TBAF (1.5 Äquiv.), THF, 0–23°C, 2 h, 95%; o) DEAD (1.5 Äquiv.), Ph₃P (1.5 Äquiv.), PhCO₂H (1.5 Äquiv.), THF, –20–23°C, 95%; p) NaOMe (10.0 Äquiv.), MeOH, 23°C, 18 h, 93%; q) TBSOTf (1.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78–0°C, 2 h, 98%; r) DIBAL (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78–0°C, 2 h, 86%; s) TPAP (0.2 Äquiv.), NMO (1.2 Äquiv.), 4-Å-Molekularsieb, CH₂Cl₂, 23°C, 1 h, 93% über drei Stufen. – CSA = (+)-Camphersulfonsäure; DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DEAD = Diethylazodicarboxylat; DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid; DMSO = Dimethylsulfoxid; HMDS = Hexamethyldisilazanid; NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; Tf = Trifluormethansulfonyl; TPAP = Tetra-*n*-propylammoniumperthuthenat.

achtet, obwohl die exakten stereochemischen Bedingungen für diesen Prozeß noch nicht vollständig aufgeklärt wurden. Die Abspaltung der Benzolatgruppe aus **13** führte zum entsprechenden Alkohol, der mit TBSOTf/2,6-Lutidin zu **14** silyliert wurde (98% Ausbeute; das C-2-Unterschubdiastereomer wurde durch die Silylierung direkt in **14** überführt). Zuletzt wurde das gewünschte Ketocyclopropan **15** (Tabelle 1) aus **14** über die folgende Sequenz gebildet: 1. DIBAL-Reduktion (86% Ausbeute), 2. NMO-TPAP-Oxidation,^[11] 3. Addition von MeMgCl und 4. eine zweite NMO-TPAP-Oxidation (93% über drei Stufen).

15 wurde nach Ireland^[12] mit KHMDS und Et₃N/TESCl im Überschuß bei –78°C zum intermediären Silylenolethers **16**

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Eigenschaften von **4**, **10**, **15** und **22**.

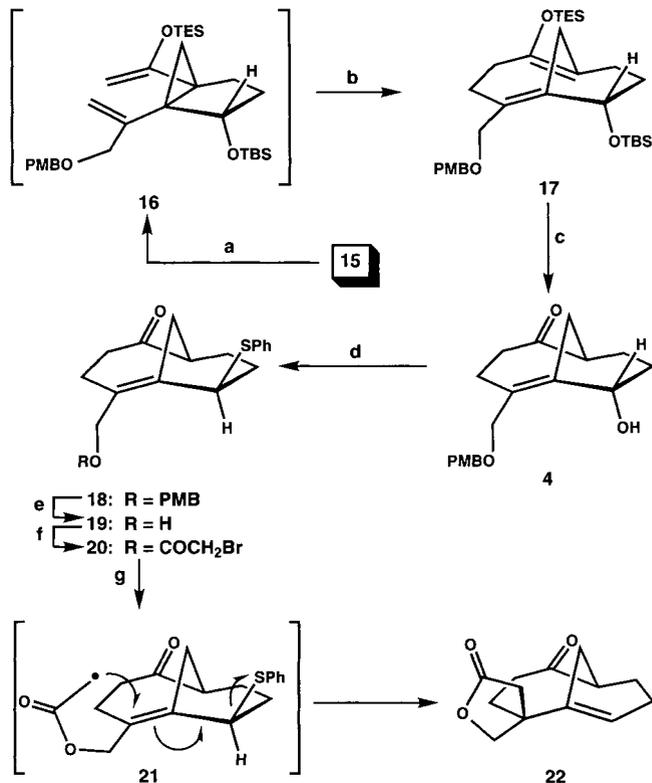
10: gelbes Öl; $R_f = 0.69$ (Ethylacetat/Benzol, 9/1); FT-IR (CH_2Cl_2): $\tilde{\nu} = 2953, 2359, 2081, 1696, 1612, 1514, 1438, 1249, 1188, 1085, 836, 777 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.23$ (m, 2H, ArH), 6.80 (m, 2H, ArH), 5.36 (s, 1H, C=CCHH), 5.28 (s, 1H, C=CCHH), 5.24 (s, 1H, C=CCHH), 5.23 (s, 1H, C=CCHH), 4.54 (dd, $J = 5.2, 5.2 \text{ Hz}$, 1H, TBSO-CH), 4.34 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H, ArCHH), 4.31 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H, ArCHH), 4.06 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1H, C=CCHH), 4.02 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1H, C=CCHH), 3.36 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.30 (s, 3H, ArOCH₃), 2.23–2.38 (m, 2H, CH₂), 1.74–1.84 (m, 2H, CH₂), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.06 (s, 3H, CH₃Si), 0.04 (s, 3H, CH₃Si); $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, C_6D_6): $\delta = 159.7, 148.7, 143.2, 130.8, 129.5, 114.1, 114.0, 112.9, 72.5, 71.9, 71.8, 54.7, 51.3, 35.1, 26.0, 19.4, 18.4, -4.5, -5.1$ (die Carbonyl- und Diazo-Kohlenstoffe erscheinen in diesem Spektrum nicht); HR-MS: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2\text{Si}$ [$M+H^+$]: 475.2628, gef.: 475.2644

15: farbloses Öl; $R_f = 0.20$ (Hexan/Diethylether, 6/4); FT-IR (CH_2Cl_2): $\tilde{\nu} = 2954, 2856, 1688, 1613, 1513, 1464, 1362, 1302, 1250, 1174, 1093, 1038, 890, 836, 776 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.25$ –7.22 (m, 2H, ArH), 6.86–6.83 (m, 2H, ArH), 5.38 (br. s, 1H, C=CCHH), 4.99 (br. s, 1H, C=CCHH), 4.41 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H, ArCHH), 4.38 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H, ArCHH), 4.14 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, TBSO-CH), 4.06 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, C=CCHH), 3.78 (s, 3H, ArOCH₃), 3.70 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H, C=CCHH), 2.61 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 8.2 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 2.10 (s, 3H, O=CCH₃), 1.78 (dd, $J = 12.5, 7.5 \text{ Hz}$, CHH), 1.61–1.55 (m, 3H, CHH, sowie d ($\delta = 1.58$), $J = 5.0 \text{ Hz}$, Cyclopropyl-H), 0.90 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, Cyclopropyl-H), 0.83 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), -0.01 (s, 3H, CH₃Si), -0.05 (s, 3H, CH₃Si); $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, C_6D_6): $\delta = 206.9, 159.1, 140.5, 130.7, 129.2, 118.4, 113.7, 76.9, 72.8, 72.0, 55.3, 50.0, 44.5, 31.4, 28.5, 26.8, 25.9, 20.0, 18.1, -4.6, -4.8$; HR-MS: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$ [$M+Na^+$]: 453.2437, gef.: 453.2446

4: farbloses Öl, $R_f = 0.26$ (Hexan/Diethylether, 2/8); FT-IR (CH_2Cl_2): $\tilde{\nu} = 3418$ (OH), 2924, 2820, 2360, 1696, 1612, 1513, 1453, 1248, 1174, 1034, 820 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.28$ –7.24 (m, 2H, ArH), 6.79–6.75 (m, 2H, ArH), 4.37 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, C=CCHH), 4.31 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, ArCHH), 4.26 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, ArCHH), 4.10 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, C=CCHH), 4.04 (ddd, $J = 10.6, 6.0, 6.3 \text{ Hz}$, 1H, HO-CH), 3.26 (s, 3H, ArOCH₃), 2.98 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, CHOH), 2.53 (ddd, $J = 16.0, 11.1, 6.4 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 2.42 (ddd, $J = 15.5, 2.9, 2.9 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 2.41–2.35 (m, 2H, CHH), 2.13 (ddd, $J = 13.7, 11.1, 2.2 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 2.08–2.07 (m, 1H, CHH), 2.00 (ddd, $J = 15.2, 10.7, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 1.94–1.87 (m, 1H, CHH), 1.58–1.51 (m, 1H, CHH), 1.30 (dd, $J = 12.7, 2.6 \text{ Hz}$, CHH), 1.17–1.10 (m, 1H, CHH); $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, C_6D_6): $\delta = 209.1, 159.7, 145.4, 130.8, 129.6, 127.3, 114.1, 76.4, 71.8, 70.0, 54.7, 51.2, 39.6, 39.2, 33.9, 28.2, 27.0$; HR-MS: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ [$M+Na^+$]: 339.1572, gef.: 339.1565

22: beigefarbenes Öl; $R_f = 0.20$ (Diethylether); FT-IR (CH_2Cl_2): $\tilde{\nu} = 2925, 2855, 1778, 1699, 1461, 1399, 1184, 1020 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.66$ (m, 1H, C=CH), 3.73 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, O=COCHH), 3.38 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, O=COCHH), 2.04–1.95 (m, 3H, CHH), 1.93 (dd, $J = 18.2, 1.3 \text{ Hz}$, CC(O)CHH), 1.86 (dd, $J = 18.2, 1.3 \text{ Hz}$, CC(O)CHH), 1.77 (ddd, $J = 12.0, 6.0, 2.5 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 1.72–1.64 (m, 1H, CHH), 1.62–1.58 (m, 1H, CHH), 1.45–1.26 (m, 3H, CHH), 1.16 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 0.95 (ddd, $J = 13.4, 3.9, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, CHH); $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, C_6D_6): $\delta = 212.5, 174.3, 144.9, 122.8, 75.4, 47.7, 46.4, 42.7, 38.6, 37.4, 28.6, 23.6, 21.0$; HR-MS: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ [$M+H^+$]: 221.1178, gef.: 221.1169

umgesetzt, der bei 45 °C eine Divinylcyclopropan-Umlagerung^[13] durchlief und nach Abspaltung der beiden Silylgruppen den Alkohol **4** in 95% Gesamtausbeute lieferte (Schema 3, Tabelle 1). Die Struktur von **4** wurde durch 2D-NMR-Experimente eindeutig zugeordnet. Der Alkohol **4** wurde dann über eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion^[14] zum Phenylsulfid **18** umgesetzt (65% unter Annahme von 50% Umsatz) und die PMB- gegen eine α -Bromacetatgruppe ausgetauscht, was über den Alkohol **19** den Ester **20** lieferte (69% über beide Stufen). Die photochemische Reaktion des Bromsulfids **20** mit $\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$ in entgastem Benzol führte über die Bildung eines Radikals (z. B. **21**) und dessen Ringschluss unter gleichzeitigem Verlust eines Sulfenylradikals zum Lacton **22** (61%; Schema 3, Tabelle 1).^[15] In diesem letzten Schritt wurde gleichzeitig das benötigte quartäre Zentrum (wenn auch mit der zu **3** entgegengesetzten Konfiguration) und die Doppelbindung zum Brückenkopfatom gebildet, zwei der herausforderndsten Strukturelemente von **1** und **2**. Die Struktur dieses Cyclisierungsproduktes wurde spektroskopisch gesichert. So zeigte das 1D-GOESY- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einen NOE-Effekt des H2-Signals nach



Schema 3. Synthese von **22**. a) KHMDS (3.1 Äquiv.), TESCl:Et₃N:THF (3:1:1) (5.1 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h; b) THF, -78–45 °C, 4 h; c) TBAF (3.5 Äquiv.), THF, 0–23 °C, 2 h, 95% über zwei Stufen; d) PhSSPh (2.0 Äquiv.), *n*Bu₃P (2.0 Äquiv.), C₆H₆, 23 °C, 30 min, dann **4**, 23 °C, 12 h, 65% (bezogen auf 50% Umsatz); e) DDQ (1.3 Äquiv.), CH₂Cl₂/H₂O (10/1), 23 °C, 6 h, 85%; f) BrCH₂CO₂H (1.5 Äquiv.), DCC (1.6 Äquiv.), 4-DMAP, (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23 °C, 1 h, 81%; g) Me₃SnSnMe₃ (5.0 Äquiv.), C₆H₆, hv, 35 °C, 8 h, 61%. – DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-dibenzochinon; 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

dem Einstrahlen bei der Frequenz des H1-Signals, und Kraftfeld- und Minimierungsrechnungen (CV Force Field)^[16] ergaben für den H1-H2- und den H2-H3-Abstand Werte von 2.5 bzw. 4.3 Å, was die Struktur **22** und nicht **3** stützt.

Durch die Kombination von drei flexiblen synthetischen Schritten (intramolekulare Cyclopropanierung, Divinylcyclopropan-Umlagerung und radikalische Cyclisierung) bei der Konstruktion des ungewöhnlichen Kohlenstoffgerüsts der CP-Verbindungen, konnte ein effizienter Zugang zum CP-Kerngerüst aufgezeigt werden. Obwohl noch weitere Modifikationen erforderlich sind, sollte diese Strategie die Synthese dieser beiden und verwandter Naturstoffe erleichtern, um sie für biochemische Untersuchungen besser verfügbar zu machen.

Eingegangen am 8. Juli 1997 [Z10653]

Stichwörter: Cyclisierungen · Cyclopropanierungen · Naturstoffe · Umlagerungen

- [1] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594.
- [2] T. T. Dabrah, H. J. Harwood, Jr., L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1.
- [3] K. C. Nicolaou, M. W. Härter, L. Boulton, B. Jandeleit, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1194.
- [4] Während dieser Arbeiten erschien ein erster Bericht über die Synthese des CP-Kerngerüsts unter Verwendung einer Divinylcyclopropan-Umlagerung: H. M. L. Davies, R. Calvo, G. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1737.

- [5] Bezüglich neuerer Entwicklungen auf diesem Gebiet siehe: a) L. J. Brzezinski, S. A. Rafel, J. W. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317; b) S. Rafel, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521, zit. Lit.
- [6] N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *62*, 4139.
- [7] D. F. Taber, K. You, Y. Song, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1093.
- [8] Zur Rhodium-Carben-Chemie siehe: a) D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6706; b) H. M. L. Davies in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, S. 1031.
- [9] Die Konfiguration von **1** wurde durch COSY-, NOESY-, ROESY- und HMQC-NMR-Experimente am entsprechenden, durch Reduktion (DIBAL, 2.2 Äquiv.) erhaltenen primären Alkohol ermittelt.
- [10] D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
- [11] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- [12] R. E. Ireland, M. D. Varney, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 635.
- [13] P. A. Wender, M. P. Filosa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3490; Übersicht: E. Piers, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, S. 971.
- [14] J. A. Marshall, D. G. Clearly, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 858.
- [15] a) Y. Ueno, S. Aoki, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5414; b) G. E. Keck, J. H. Byers, K. A. M. Walker, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5444; c) D. E. Ward, Y. Gai, B. F. Kaller, *ibid.* **1995**, *60*, 7830.
- [16] Die Rechnungen wurden auf einer SGI-Indigo-2-Workstation mit dem Programm Insight II (Biosym Technologies, Inc., San Diego, CA) durchgeführt.

Synthese und Struktur des ersten Samarium(II)-Komplexes mit σ -gebundenen Alkylgruppen und dessen Reaktion mit Benzophenon

William Clegg, Colin Eaborn, Keith Izod,*
Paul O'Shaughnessy und J. David Smith

Bis vor kurzem waren Komplexe mit Cyclopentadienyl-artigen Liganden die einzigen metallorganischen Verbindungen der drei in der Oxidationsstufe +2 stabilen Lanthanide (Sm, Eu, Yb).^[1] Obwohl bei der Synthese von Ytterbium(II)- und Europium(II)- σ -Alkylverbindungen große Fortschritte erzielt wurden,^[1b] etwa mit den Dialkylen $\text{Yb}\{\text{C}(\text{SiMe}_3)_2\}_2$ und $\text{Eu}\{\text{C}(\text{SiMe}_3)_2\}_2$,^[2,3] konnte bisher kein σ -gebundener Organosamarium(II)-Komplex isoliert werden. Wir berichten nun über die Synthese und Struktur der Verbindung **1**, die Sm-C- σ -Bindungen enthält, und deren Reaktion mit Benzophenon zum Ketylradikalanionkomplex **2**. **1** wurde in hoher Ausbeute durch Umsetzen von $[\text{SmI}_2(\text{thf})_2]$ mit zwei Äquivalenten $\text{K}[\text{C}(\text{SiMe}_3)_2(\text{SiMe}_2\text{OMe})]$ in THF erhalten und in Form luftempfindlicher, tief grünschwarzer Kristalle isoliert.



Einer Röntgenstrukturanalyse^[4] von **1** zufolge ist das Samariumzentrum verzerrt quadratisch-pyramidal umgeben. Jeder Alkyligand ist sowohl mit seinem carbanionischen Zentrum als auch über das Sauerstoffatom der Methoxygruppe so an das Samariumzentrum gebunden, daß ein viergliedriger Chelatring entsteht. Die Koordinationssphäre des

Samariumzentrums wird durch ein THF-Molekül an der Pyramidenspitze vervollständigt (Abb. 1). Die Abstände Sm-C1 und Sm-C2 sind mit 2.787(5) bzw. 2.845(5) Å die ersten jemals bestimmten Bindungslängen von Sm^{II}-C- σ -Bindungen

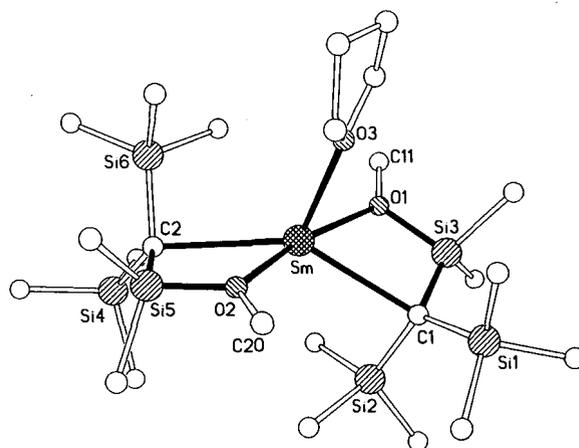


Abb. 1. Struktur von **1** im Kristall. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Sm-C1 2.787(5), Sm-C2 2.845(5), Sm-O1 2.570(3), Sm-O2 2.520(3), Sm-O3 2.545(4); C1-Sm-O1 62.11(12), C1-Sm-C2 144.67(12), C1-Sm-O3 101.06(13), O3-Sm-O1 90.40(13), C2-Sm-O3 110.43(13), O2-Sm-O3 84.55(12).

und etwa 0.3–0.5 Å länger als die Sm^{III}-C(sp³)-Bindungen in $\text{Sm}\{\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2\}_3$ (2.33(2) Å)^[5] und die zu der terminalen Alkylgruppe in $[(\text{thf})\text{Li}(\mu\text{-CH}_2\text{SiMe}_3)(\mu\text{-OAr})\text{Sm}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)(\mu\text{-OAr})_2\text{Li}(\text{thf})]$ (2.451(10) Å, Ar = 2,6-*i*Pr₂C₆H₃).^[6] Den Radien von Sm^{II}- und Sm^{III}-Ionen zufolge erwartet man einen geringeren Unterschied von 0.19 Å zwischen der Sm^{II}- und der Sm^{III}-C- σ -Bindungslänge.^[7] Die Sm-O1-, Sm-O2- und Sm-O(thf)-Abstände in **1** ähneln denen einiger früher beschriebener Sm^{II}-O(thf)-Verbindungen.^[8,9]

Samariumdiodid ist ein häufig eingesetztes Reagens in der organischen Synthese. Man nimmt an, daß bei SmI₂-vermittelten Barbier-artigen Additionen von Alkylhalogeniden an Ketone Organosamariumintermediate auftreten.^[10,11] Uns interessierte, ob Ketone mit **1** eine Grignard-artige Reaktion eingehen oder ob Ketylradikalanionkomplexe entstehen, die der kürzlich beschriebenen Verbindung $[\text{Sm}^{\text{III}}(\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2,6-}t\text{Bu-4-Me})_2(\text{OC}_{13}\text{H}_8)(\text{thf})_2]$ **3** ähneln, die als Intermediate bei der Pinakolkupplung von Fluorenol isoliert wurde.^[12]

Beim Umsetzen von **1** mit Benzophenon (1 Äquiv.) in Petrolether wurde die dunkelgrüne Lösung sofort dunkel-purpurfarben. Kristallisierte man die entstandene Verbindung **2** aus Methylcyclohexan, wurden dunkelpurpurfarbene Kristalle erhalten. ¹H-NMR-Spektren von Lösungen der Kristalle enthielten breite Signale, die den Alkylgruppen zugeordnet werden konnten; Benzophenon-Signale waren nicht vorhanden.

Die Struktur von **2** ähnelt einer Röntgenstrukturanalyse^[13] zufolge der von **1** stark. Allerdings koordiniert anstatt des Sauerstoffzentrums von THF in **2** das von Benzophenon (Abb. 2). Da **1** und **2** nahezu isostrukturell sind und gleiche Koordinationssphären aufweisen, sind Vergleiche der Bindungslängen und -winkel beider Moleküle möglich, so daß sich feststellen läßt, ob Benzophenon als neutrales Keton oder als Ketylradikalanion gebunden ist. Die Bindungslängen Sm-C1 und Sm-C2 betragen in **2** 2.625(5) bzw. 2.631(5) Å und sind um etwa 0.19 Å kürzer als die in **1**, was mit einer Änderung der Oxidationsstufe von Sm^{II} zu Sm^{III} in Einklang

[*] Dr. K. Izod, Prof. W. Clegg, P. O'Shaughnessy
Department of Chemistry, University of Newcastle upon Tyne
Newcastle upon Tyne, NE1 7RU (Großbritannien)
Telefax: Int. + 191/2226929
E-mail: k.j.izod@ncl.ac.uk
Prof. C. Eaborn, Dr. J. D. Smith
School of Chemistry, Physics and Environmental Science
University of Sussex
Falmer, Brighton, BN1 9QJ (Großbritannien)