

- 1997**, 109, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2097–2103.
- [19] T. Eguchi, T. Terachi, K. Kakinuma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 137–138.
- [20] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031–1069.
- [21] a) D. Enders, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, **1984**, S. 275–339; b) D. Enders, M. Klatt, *Synthesis* **1996**, 1403–1418; c) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933–2960; d) D. Enders, J. Tiebes, N. De Kimpe, M. Keppens, C. Stevens, G. Smaghe, O. Betz, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4881–4884; e) D. Enders, A. Plant, D. Backhaus, U. Reinhold, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10699–10714. Wir danken Prof. Enders für eine großzügige Spende an SAMP.
- [22] D. Enders, D. Backhaus, J. Runsink, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1503–1528.
- [23] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989; b) J. Mulzer, P. A. Mareski, J. Buschmann, P. Luger, *Synthesis* **1992**, 215–228; c) K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 847–868.
- [24] Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3887–3889.
- | Tabelle 1. | |
|------------|---------------------------|
| Nr. | |
| 1 | $n\text{Bu}_3\text{Sn}^+$ |
| 2 | $n\text{Bu}_3\text{Sn}^+$ |

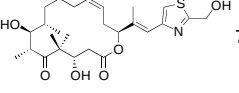
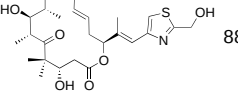
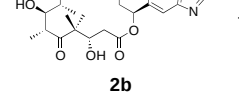
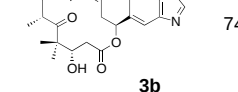
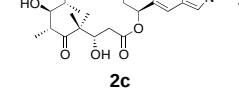
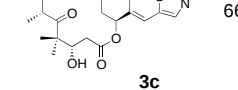
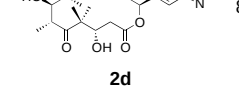
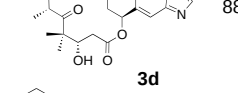
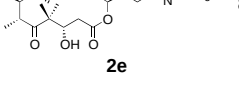
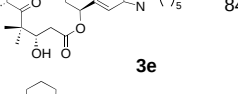
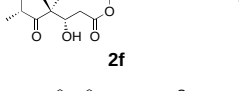
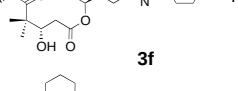
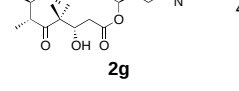
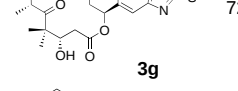
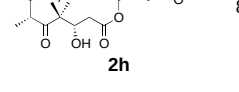
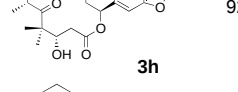
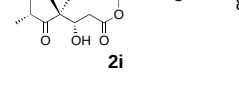
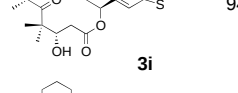
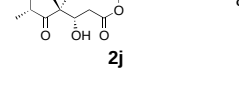
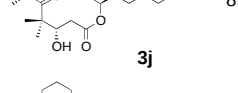
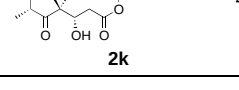
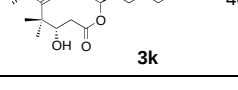
Totalsynthese von Epothilon E und seitenkettenmodifizierten Epothilon- Analoga durch Stille-Kupplung**

K. C. Nicolaou,* Yun He, Frank
Roschangar, N. Paul King, Dionisios
Vourloumis und Tianhu Li

Die Epothilone sind eine wachsende Klasse von natürlich vorkommenden Cytostatica,^[1–3] deren Bedeutung sich deutlich in der wachsenden Zahl der Publikationen widerspiegelt, in denen über ihre Totalsynthese,^[4–11] den Aufbau von Analoga^[4–16] und ihre biologischen Aktivität^[1, 3, 4, 5b, 8, 9, 12, 15–17] berichtet wird. Hier berichten wir über die erste Totalsynthese des natürlich vorkommenden Epothilons **1** (siehe Sche-

ma 1),^[16] bei der der Makrocyclus über eine Metathese-Reaktion^[4a, 5b, 6a, 7, 10, 13, 18, 19] und die Seitenkette durch eine Stille-Kupplung^[20] aufgebaut wird. Bei der entwickelten Strategie zur Synthese einer Bibliothek von Analoga wurden anstelle der 2-Methylthiazolgruppe des natürlichen Epothilons A unterschiedliche aromatische Einheiten verwendet (Tabelle 1). Schema 1 verdeutlicht, in retrosynthetischer

Tabelle 1. Epothilone synthetisiert gemäß Schema 2.

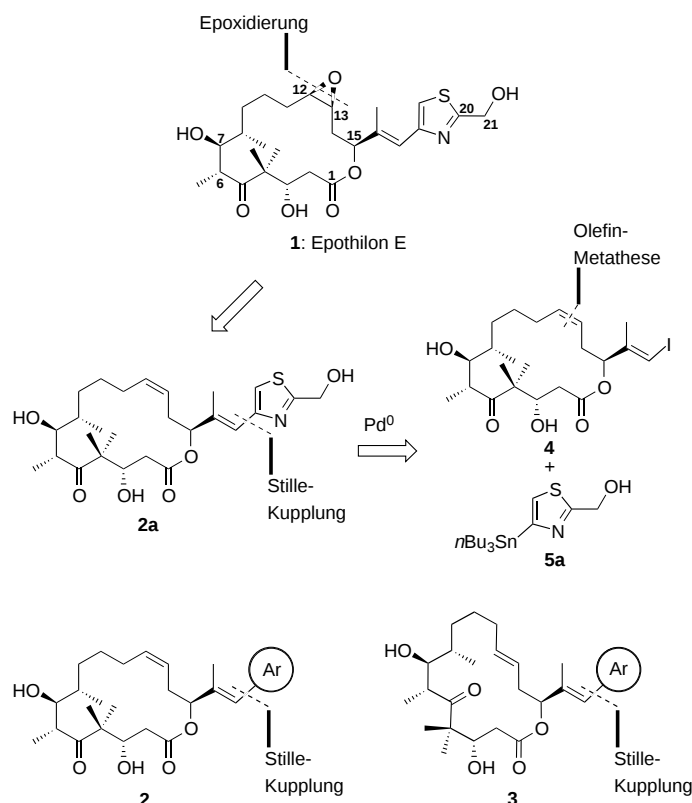
Nr.	5	Bedingungen ^[a]	2	Ausb.[%]	3	Ausb.[%]
1		A		76		88
	5a		2a		3a	
2		A		70		74
	5b		2b		3b	
3		A		73		66
	5c		2c		3c	
4		A		84		88
	5d		2d		3d	
5		A		82		84
	5e		2e		3e	
6		A		72		44
	5f		2f		3f	
7		A		44		72
	5g		2g		3g	
8		B		87		92
	5h		2h		3h	
9		B		88		94
	5i		2i		3i	
10		B		86		89
	5j		2j		3j	
11		A		42		46
	5k		2k		3k	

[a] Siehe Schema 2.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Y. He, Dr. F. Roschangar,
Dr. N. P. King, Dr. D. Vourloumis, Dr. T. Li
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road,
La Jolla, CA 92037 (USA)
and
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469

Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Unterstützung bei der Aufnahme der NMR- bzw. Massenspektren. Diese Arbeit wurde von Novartis, von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology und von der CaP CURE Foundation, durch Stipendien der George E. Hewitt Foundation (N. P. K.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (F. R.) und der Firma Novartis (D. V.) sowie von den Firmen Merck, DuPont-Merck, Schering Plough, Hoffmann La Roche und Amgen unterstützt.

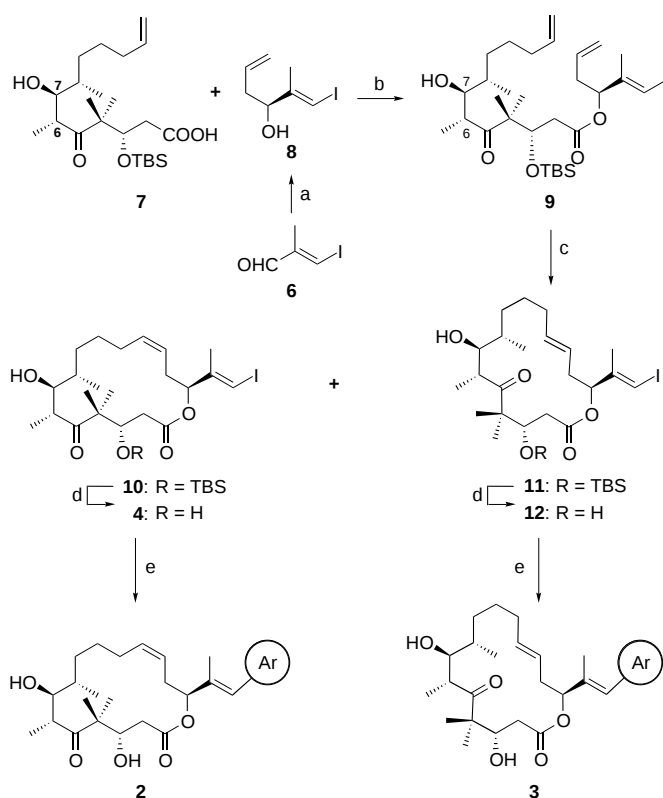
Form, die hochkonvergente Metathese/Stille-Kupplungs-Strategie zum Epothilon E **1** und zu den neuen Epothilonen **2** und **3**. Die Nutzung einer gemeinsamen, fortgeschrittenen Zwischenstufe (z. B. **4**) verleiht dieser Stille-Kupplung einen klaren Vorteil, da so eine Fülle von seitenkettenmodifizierten Epothilon-Analoga für das biologische Screening zugänglich wird.



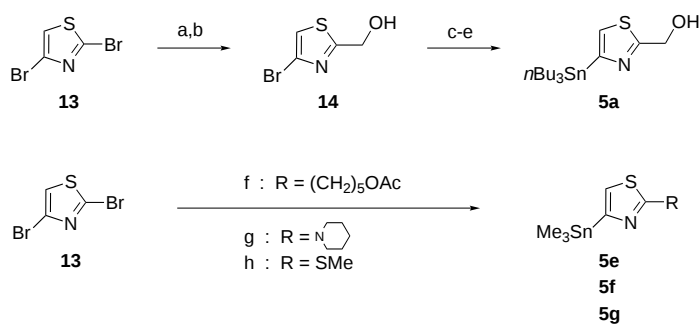
Schema 1. Retrosynthese und Strategie der Totalsynthese von Epothilon E **1** und seitenkettenmodifizierten Epothilon-Analoga. (Ar) = aromatische Einheit.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Epothilone wurden wie in Schema 2 gezeigt hergestellt. So wurde der Alkohol **8**, der in 91 % Ausbeute durch Addition von (+)-Allyldiisopinocampheylboran (Icp₂B(allyl)) an den bekannten Aldehyd **6**^[21] hergestellt wurde, mit der Carbonsäure **7**^[10] (3:2-Gemisch mit dem C6-C7-Diastereomer) in Gegenwart von DCC und 4-DMAP unter Bildung des Esters **9** (49 % nach chromatographischer Abtrennung des C6-C7-Diastereomers) gekuppelt. Dieser wurde mit [RuCl₂(=CHPh)(PCy₃)₂] in katalytischer Menge in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur zu einer Mischung aus dem (Z)- und dem (E)-Cycloolefin umgesetzt, die chromatographisch an Kieselgel getrennt wurden (Flash-Chromatographie, Hexan/Ethylacetat, 9/1): **10** (*R*_f = 0.47 (Hexan/Ethylacetat, 82/18), 35 %); **11** (*R*_f = 0.53 (Hexan/Ethylacetat, 82/18), 30 %). Desilylierung von **10** und **11** mit HF·Py in CH₂Cl₂ führte zu den Diolen **4** (84 %; Tabelle 2) bzw. **12** (85 %).

Die benötigten Stannane waren entweder kommerziell erhältlich (**5h**, **i**), nach bekannten Verfahren herstellbar (**5b–d**, **5j**, **k**)^[22] oder konnten über die in Schema 3 gezeigten Sequenzen synthetisiert werden. Für die Synthese von Epothilon E **1**, wurde das Dibromid **13**^[23] selektiv mit *n*BuLi



Schema 2. Synthese der Zwischenstufen **4** und **12** und der Desoxyepothilone **2** und **3**. a) 1.2 Äquiv. (+)-Icp₂B(allyl), Et₂O, –100 °C, 0.5 h, 91 %; b) 2.0 Äquiv. **8**, 1.5 Äquiv. DCC, 1.5 Äquiv. 4-DMAP, Toluol, 25 °C, 12 h, 49 % **9** und 33 % seines (6*S*,7*R*)-Diastereomers; c) 10 Mol-% [RuCl₂(=CHPh)(PCy₃)₂], CH₂Cl₂, 25 °C, 20 h, 35 % **10** und 30 % **11**; d) 10 Äquiv. HF·Py, THF, 25 °C, 30 h, **4** (84 %); **12** (85 %); e) Verfahren A: 1.5 Äquiv. **5**, 10 Mol-% [Pd(PPh₃)₄], Toluol, 100 °C, 20 min; Verfahren B: 1.5 Äquiv. **5**, 10 Mol-% [Pd(MeCN)₃Cl₂], DMF, 25 °C, 10 h, siehe Tabelle 1. – TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; Py = Pyridin.

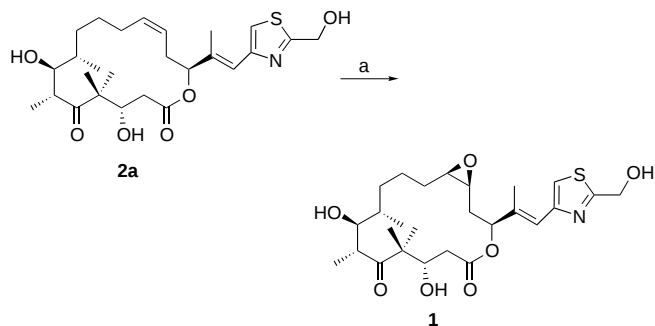


Schema 3. Synthese der Stannane **5a**, **5f**, **5g** und **5e**. a) 1.1 Äquiv. *n*BuLi, 1.2 Äquiv. DMF, 1.1 Äquiv. HMPA, –78 → 25 °C, 2 h, 72 %; b) 2.0 Äquiv. NaBH₄, MeOH, 25 °C, 20 min, 88 %; c) 1.5 Äquiv. TBSCl, 2.0 Äquiv. Imidazol, 25 °C, 0.5 h, 96 %; d) 1.2 Äquiv. *n*BuLi, 1.2 Äquiv. *n*Bu₃SnCl, –78 → 25 °C, 2 h, 85 %; e) 1.2 Äquiv. TBAF, THF, 25 °C, 20 min, 95 %; f) 1. 2.0 Äquiv. HCC(CH₂)₃OH, 0.05 Äquiv. [Pd(PPh₃)₄], 0.1 Äquiv. CuI, *i*Pr₂NH, 70 °C, 2 h, 83 %; 2. H₂, 0.1 Äquiv. PtO₂, EtOH, 25 °C, 4 h, 100 %; 3. Ac₂O, Pyridin, 25 °C, 83 %; 4. 10 Äquiv. Me₃SnSnMe₃, 0.1 Äquiv. [Pd(PPh₃)₄], Toluol, 100 °C, 3 h, 93 %; g) 1. 10 Äquiv. Piperidin, 60 °C, 6 h, 100 %; 2. 10 Äquiv. Me₃SnSnMe₃, 0.05 Äquiv. [Pd(PPh₃)₄], Toluol, 80 °C, 3 h, 100 %; h) 1. 3.0 Äquiv. NaSMe, EtOH, 25 °C, 2 h, 94 %; 2. 10 Äquiv. Me₃SnSnMe₃, 0.05 Äquiv. [Pd(PPh₃)₄], Toluol, 80 °C, 3 h, 100 %. – HMPA = Hexamethylphosphorsäureamid; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

metalliert und dann in Gegenwart von HMPA mit Dimethylformamid (DMF) umgesetzt. Nach anschließender Reduktion mit NaBH₄ wurde der Alkohol **14** in 63 % Gesamtausbeute erhalten. Nach dem Schützen von **14** als Silylether (TBSCl, Imidazol, 96 %) wurde nochmals metalliert (*n*BuLi) und mit *n*Bu₃SnCl umgesetzt (85 %). Das Stannan **5a** wurde nach Desilylierung (TBAF; 95 %) erhalten. Das Stannan **5e** wurde wie folgt synthetisiert: 1) Sonogashira-Kupplung des Dibromids **13** mit 4-Pentyn-1-ol ([Pd(PPh₃)₄]/CuI, *i*Pr₂NH, 70 °C, 83 %),^[24] 2) chemoselektive Hydrierung der Dreifachbindung (kat. PtO₂/H₂, 100 %), 3) Acetylierung (Ac₂O, Pyridin, 83 %) und 4) Reaktion mit Me₃SnSnMe₃, kat. [Pd(PPh₃)₃] (Toluol, 100 °C, 93 %). Die Stannane **5f** und **5g** wurden aus dem Dibromid **13** durch Reaktion mit Piperidin (60 °C, 100 %) bzw. NaSMe (EtOH, 25 °C, 94 %) und anschließende palladiumkatalysierte Kupplung mit Me₃SnSnMe₃ ([Pd(PPh₃)₄], Toluol, 80 °C, 100 %) hergestellt.

Die Anknüpfung der aromatischen Einheiten an das makrocyclische Gerüst der Vinylidide **4** und **12** wurde erreicht mit den in Tabelle 1 aufgeführten aromatischen Stannanen durch palladiumkatalysierte Stille-Kupplung unter den Bedingungen A ([Pd(PPh₃)₄], Toluol, 100 °C) oder B ([Pd(MeCN)₂Cl₂], DMF, 25 °C). In Tabelle 1 sind eine Auswahl der synthetisierten Epothilon-A-Analoga, die Kupplungsmethode und die erzielten Ausbeuten aufgeführt.

Epothilon E **1** (Tabelle 2) wurde aus seinem Desoxy-Analogon **2a** (Tabelle 2) durch Epoxidierung mit H₂O₂/KHCO₃/CH₃CN in Methanol^[13] synthetisiert (Schema 4; 65 %, bezogen auf 50 % Umsatz). Synthetisches **1** weist die glei-



Schema 4. Synthese von Epothilon E **1**. a) 33 Äquiv. H₂O₂, 60 Äquiv. CH₃CN, 9.0 Äquiv. KHCO₃, MeOH, 25 °C, 4 h, 65 % (bezogen auf 50 % Umsatz).

chen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren auf wie die natürliche Substanz.^[25] Epothilon E **1** weist im filtrationskolorimetrischen Tubulinpolymerisationsassay 52 % Aktivität auf im Vergleich zu 76 % für Epothilon A, 98 % für Epothilon B und 50 % für Taxol.^[3]

Die hier beschriebene Strategie eröffnet einen konvergenten und bequemen Zugang zu einer Bibliothek von Epothilonen mit unterschiedlichen Seitenketten für ein biologisches Screening.

Eingegangen am 7. August 1997 [Z10788]

Stichwörter: Epothilone • Naturstoffe • Stille-Kupplung • Totalsynthesen

Tabelle 2. Physikalische Daten von **4**, **2a** und **1**.

4: *R*_f = 0.21 (Kieselgel, EtOAc/Hexan, 1/3); [*α*]_D²⁵ = −53.1 (*c* = 1.37 in CHCl₃); IR (Film): *ν* = 3499 (br), 2930, 1732, 1688, 1469, 1379, 1259, 1149, 1093, 1048, 1006, 732 cm^{−1}; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.43 (s, 1H, CH=CHCH₂), 5.44 (ddd, *J* = 10.5, 10.5, 4.5 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 5.34 (dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz, 1H, CO₂CH), 5.32 (ddd, *J* = 10.5, 10.5, 5.5 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 4.07 (ddd, *J* = 11.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3.73 (ddd, *J* = 2.5, 2.5, 2.5 Hz, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3.10 (qd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1H, CH₂CH(C=O)), 2.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH(CH₃)CHOHCH(CH₃)), 2.66 (ddd, *J* = 15.0, 9.5, 9.5 Hz, 1H, =CHCH₂CHO), 2.51 (dd, *J* = 15.5, 11.0 Hz, 1H, CH₂COO), 2.42 (dd, *J* = 15.5, 3.0 Hz, 1H, CH₂COO), 2.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, (CH₃)₂CHOH), 2.21–2.12 (m, 2H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.88 (s, 3H, ArCH=CCH₃), 1.76–1.70 (m, 1H), 1.70–1.62 (m, 1H), 1.32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH(C=O)), 1.10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.35–1.05 (m, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CHCH₂); ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 219.9, 170.0, 145.3, 133.8, 124.0, 80.2, 77.3, 74.1, 72.8, 52.7, 42.0, 38.8, 38.4, 32.5, 31.2, 27.5, 27.4, 22.2, 20.8, 19.7, 15.5, 13.6; HR-MS (FAB): *m/z* ber. für C₂₂H₃₅CsIO₅ (*M*+Cs⁺): 639.0584, gef.: 639.0604

2a: *R*_f = 0.29 (Kieselgel, EtOAc/Hexan, 1/1); [*α*]_D²⁵ = −44.2 (*c* = 0.60 in CHCl₃); IR (Film): *ν* = 3387 (br), 2925, 2859, 1730, 1688, 1508, 1461, 1256, 1183, 1150, 1061, 980, 755 cm^{−1}; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 (s, 1H, ArH), 6.61 (s, 1H, ArCH=C(CH₃)), 5.45 (ddd, *J* = 10.5, 10.5, 4.5 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 5.38 (ddd, *J* = 10.5, 10.5, 5.0 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 5.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CO₂CH), 4.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, CH₂OH), 4.23 (ddd, *J* = 11.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3.75–3.71 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, C(CH₃)₂CHOH), 3.25 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.13 (qd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H, CH₂CH(C=O)), 3.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH₂CHCH(OH)CHCH₃), 2.68 (ddd, *J* = 15.0, 9.5, 9.5 Hz, 1H, =CHCH₂CHO), 2.50 (dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, 1H, CH₂COO), 2.35 (dd, *J* = 15.0, 2.5 Hz, 1H, CH₂COO), 2.31–2.24 (m, 1H, =CHCH₂CHO), 2.24–2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 3H, ArCH=CCH₃), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.82–1.73 (m, 1H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.39–1.17 (m, 3H), 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH(C=O)), 1.08 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CHCH₂); ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 220.5, 170.3, 169.9, 152.3, 139.0, 133.5, 124.9, 118.9, 116.5, 78.4, 74.2, 72.2, 61.8, 53.4, 41.7, 39.3, 38.6, 32.4, 31.7, 27.5, 27.4, 22.8, 18.4, 16.0, 15.5, 13.5; HR-MS (FAB): *m/z* ber. für C₂₆H₃₉CsNO₆S (*M*+Cs⁺): 626.1552, gef.: 626.1530

1: *R*_f = 0.56 (Kieselgel, EtOAc/Hexan, 2/1); [*α*]_D²⁵ = −27.5 (*c* = 0.20 in CHCl₃); IR (Film): *ν* = 3413 (br), 2928, 2867, 1731, 1689, 1462, 1375, 1257, 1152, 1061, 978, 756 cm^{−1}; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 (s, 1H, ArH), 6.61 (s, 1H, ArCH=CCH₃), 5.46 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.4 Hz, CO₂CH), 4.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂OH), 4.16–4.12 (m, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3.82–3.78 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3.66 (br. s, 1H, OH), 3.23 (qd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 1H, CH₂CH(C=O)), 3.04 (ddd, *J* = 8.1, 4.5, 4.5 Hz, 1H, CH₂CH-O(Epoxid)CH), 2.91 (ddd, *J* = 7.3, 4.5, 4.1 Hz, 1H, CH₂CH-O(Epoxid)CH), 2.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH₂OH), 2.55 (dd, *J* = 14.7, 10.4 Hz, 1H, CH₂COO), 2.48 (br. s, 1H, OH), 2.45 (dd, *J* = 14.7, 3.2 Hz, 1H, CH₂COO), 2.14–2.07 (m, 1H, CH₂CH-O(Epoxid)CH), 2.11 (s, 3H, ArCH=CCH₃), 1.91 (ddd, *J* = 15.1, 8.1, 8.1 Hz, 1H, CH₂CH-O(Epoxid)CH), 1.78–1.66 (m, 2H, CH₂CH-O(Epoxid)CH), 1.52–1.38 (m, 5H), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH(C=O)), 1.10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CHCH₂); ¹³C-NMR (150.9 MHz, CDCl₃): δ = 220.0, 170.6, 169.9, 152.3, 137.6, 119.8, 117.0, 76.7, 74.8, 73.6, 62.3, 57.5, 54.4, 52.7, 43.6, 38.9, 36.2, 31.4, 30.4, 27.0, 23.7, 21.3, 21.0, 17.2, 15.6, 14.3; HR-MS (FAB): *m/z* ber. für C₂₆H₄₀NO₇S (*M*+H⁺): 510.2525, gef.: 510.2539

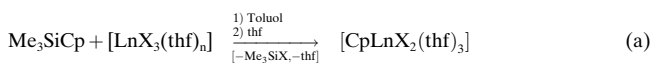
- [1] a) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-4138042, **1993** [Chem. Abstr. **1993**, 120, 52841]; b) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 560–563.
[2] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1567–1569.
[3] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325–2333.

- [4] a) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554–2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2399–2401; b) D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7998–7999; c) P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, S. J. Danishefsky, *ibid.* **1996**, *61*, 8000–8001; d) D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477–1482; e) J. Mulzer, A. Mantoulidis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9179–9182; f) E. Claus, A. Pahl, P. G. Jones, H. M. Meyer, M. Kalesse, *ibid.* **1997**, *38*, 1359–1362; g) T. Gabriel, L. Wessjohann, *ibid.* **1997**, *38*, 1363–1366; R. E. Taylor, J. D. Haley, *ibid.* **1997**, *38*, 2061–2064.
- [5] a) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2801–2803; b) D. Meng, D.-S. Su, A. Balog, P. Bertinato, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733–2734.
- [6] a) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166–168; b) K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *ibid.* **1997**, *109*, 539–540 bzw. **1997**, *36*, 525–526.
- [7] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543–544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 523–524.
- [8] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. A. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268–272.
- [9] D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775–777; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757–759.
- [10] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960–7973.
- [11] K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974–7991.
- [12] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097–2103.
- [13] K. C. Nicolaou, H. Vallberg, N. P. King, F. Roschangar, Y. He, D. Vourloumis, C. G. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1957–1970.
- [14] K. C. Nicolaou, F. Sarabia, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, N. P. King, D. Vourloumis, Y. He, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1971–1986.
- [15] A. Balog, P. Bertinato, D.-S. Su, D. Meng, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4529–4532.
- [16] G. Höfle, persönliche Mitteilung.
- [17] R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2534–2541.
- [18] Zur Entwicklung der Olefinmetathese zur Ringbildung siehe: a) W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634–6640; b) P. R. Schwab, H. Grubbs, J. W. Ziller, *ibid.* **1996**, *118*, 100–110; c) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452, zit. Lit.; d) J. Tsuji, S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2955–2959; frühere Pionierarbeiten zu dieser Reaktion: e) T. J. Katz, S. J. Lee, N. Acton, *ibid.* **1976**, *4247–4250*; f) T. J. Katz, N. Acton, *ibid.* **1976**, *4241–4254*; g) T. J. Katz, J. McGinnis, C. Altus, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 606–608; h) T. J. Katz, *Adv. in Organomet. Chem.* **1977**, *16*, 283–317.
- [19] Für Anwendungen der Olefinmetathesereaktion zur Synthese mittlerer und großer Ringe siehe: a) B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3191–3194; b) T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365; c) A. F. Houry, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *ibid.* **1995**, *117*, 2943–2944; d) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943; e) S. F. Martin, H.-J. Chen, A. K. Courtney, Y. Liao, M. Pätzelt, M. N. Ramser, A. S. Wagman, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251–7264; f) Z. Xu, C. W. Johannes, S. S. Salman, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10926–10927.
- [20] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [21] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1990**, 47–65.
- [22] A. Dondoni, A. R. Mastellari, A. Medici, E. Negrini, P. Pedrini, *Synthesis* **1986**, 757–760.
- [23] P. Reynaud, M. Robba, R. C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1735–1740.
- [24] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [25] Wir danken G. Höfle für die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des natürlichen Epithilons E **1**.

Neuartige, hochsymmetrische, halogenzentrierte Mehrkernkomplexe der Lanthanoide: $[\text{Cp}_6\text{Yb}_6\text{Cl}_{13}]^-$ und $[\text{Cp}_{12}\text{Sm}_{12}\text{Cl}_{24}]^{**}$

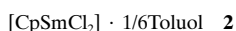
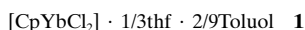
Winfried P. Kretschmer,* Jan H. Teuben und Sergei I. Troyanov*

Kürzlich haben wir gefunden, daß sich zahlreiche Monocyclopentadienyllanthanoiddihalogenide $[\text{CpLnX}_2(\text{thf})_3]$ ($\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) unter geringem Aufwand, hochrein und in guten Ausbeuten durch Verwendung von Trimethylsilylcyclopentadien als Alkylierungsmittel [Gl. (a)] darstellen lassen.^[1] Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Metathese- oder Synproportionierungsreaktionen kommt es dabei weder zur Koordinierung eines Salzes (LiCl , NaCl) noch zu den oft beobachteten Mehrfachalkylierungen.^[2,3]



$\text{Ln} = \text{La}$ ($\text{X} = \text{Br}$, $n = 4$), Ce (Br , 4), Sm (Cl , 3), Yb (Cl , 3)

Das Auftreten deutlicher Farbänderungen während der Synthese (z.B. farblos $\rightarrow$ violett $\rightarrow$ orange im Falle von Ytterbium) legt die Vermutung nahe, daß Intermediate auftreten. Ähnliche Farbänderungen wurden bereits bei der Synthese von $[\text{CpYbCl}_2(\text{thf})_3]$ beobachtet.^[4] Umkristallisation der nach der Alkylierung in Toluol schwerlöslichen Rückstände führte zu den Verbindungen **1** und **2**, die nur sehr



wenig bzw. kein thf enthalten. Einkristalle der Verbindungen **1** und **2** konnten reproduzierbar durch Behandlung der thf-Addukte $[\text{CpLnCl}_2(\text{thf})_3]$ ($\text{Ln} = \text{Sm}$, Yb) mit heißem Toluol

[*] Dr. W. P. Kretschmer, Prof. Dr. J. H. Teuben
Centre for Catalytic Olefin Polymerization, University of Groningen
Nijenborgh 4, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)
E-mail: teuben@chem.rug.nl
Dr. S. I. Troyanov
Chemistry Department
Moscow State University
119899 Moscow, Vorobyevy Gory (Rußland)
Telefax: Int. +095/9328846
E-mail: troyanov@thermo.chem.msu.ru

[**] W. P. K. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Postdoktoranden-Stipendium.