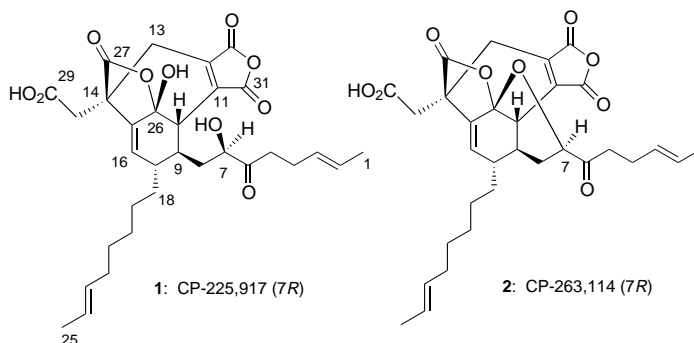


- [1] a) A. Grohmann, H. Schmidbaur in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 3 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 1–56; b) M. C. Gimeno, A. Laguna, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 511–522; c) R. J. Puddephatt, J. J. Vittal in *Encyclopaedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: R. B. King), Wiley, Chichester, **1994**, S. 1320–1360; d) P. Pyykkö, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 597; e) *Gold—Progress in Chemistry, Biochemistry and Technology* (Hrsg.: H. Schmidbaur), Wiley, New York, **1999**.
- [2] a) H. Huber, E. P. Kündig, M. Moskovits, G. A. Ozin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2097–2106; b) G. A. Ozin, *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 3070–3078; c) P. H. Kasai, D. McLeod, Jr., T. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 179–190; d) D. F. McIntosh, G. A. Ozin, R. P. Messmer, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 3321–3327.
- [3] a) D. F. McIntosh, G. A. Ozin, *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 51–59; b) D. F. McIntosh, G. A. Ozin, R. P. Messmer, *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 3640–3650.
- [4] Cluster mit Gold(0)-Zentren sind bekannt, und es wurde über die partielle Charakterisierung eines dimeren Gold(0)-Komplexes berichtet: D. M. P. Mingos, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 705–712.
- [5] N. Avarvari, N. Mézailles, L. Ricard, P. Le Floch, F. Mathey, *Science* **1998**, 280, 1587–1591.
- [6] N. Avarvari, N. Maigrot, L. Ricard, F. Mathey, P. Le Floch, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2109–2118.
- [7] R. Uson, A. Laguna in *Organometallic Syntheses*, Vol. 3 (Hrsg.: R. B. King, J. Eisch), Elsevier, Amsterdam, **1986**, S. 324–325.
- [8] Röntgenstrukturanalyse von **4** ($C_{77}H_{70}AuCl_6GaSi_4P_4$): Kristalle von **4** wurden aus einer Lösung in CH_2Cl_2 gezüchtet. Kristallgröße: $0.28 \times 0.24 \times 0.15$ mm. Die Daten wurden bei 123 ± 0.5 K mit einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer aufgenommen (graphitmonochromatisierte $Mo_{K\alpha}$ -Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å). Die Struktur wurde unter Verwendung des Programmpakets MOLEN (Enraf-Nonius) gelöst und verfeinert. Monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$ (Nr. 14), $a = 12.256(1)$, $b = 23.895(2)$, $c = 26.056(3)$ Å, $\beta = 95.76(2)^\circ$; $V = 7592.1(2.6)$ Å³; $Z = 4$; $\rho_{\text{ber}} = 1.497$ g cm⁻³; $\mu = 26.8$ cm⁻¹; $F(000) = 3440$. Es wurden im Bereich $2 \leq 2\theta \leq 51.8^\circ$ insgesamt 15785 unabhängige Reflexe gemessen, von denen 7450 nicht berücksichtigt wurden ($F^2 < 2\sigma(F^2)$), so daß für Strukturaufklärung und Verfeinerung 8335 verwendet wurden. Es wurde ein Gewichtungsschema angewandt, das nicht der Poisson-Statistik entsprach (p -Faktor = 0.08). Die abschließenden Gütefaktoren waren $R = 0.049$, $R_w = 0.069$, $GOF = 1.35$; max./min. Resteлектронendichte $2.10(13)/-0.19(13)$ e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-119267 (**3**) und -119268 (**4**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] a) C. Elschenbroich, S. Voss, O. Schiemann, A. Lippek, K. Harms, *Organometallics* **1998**, 17, 4417–4424; b) N. Mézailles, L. Ricard, F. Mathey, P. Le Floch, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, Heft 12, im Druck.
- [10] J. R. Morton, K. F. Preston, *J. Magn. Reson.* **1978**, 30, 577.
- [11] a) A. S. W. Li, L. Kevan, *J. Phys. Chem.* **1981**, 85, 2557; b) T. Ichikawa, H. Yoshida, A. S. W. Li, L. Kevan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4324.
- [12] A. J. Buck, B. Mile, J. A. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3381.

Eine Entdeckung während der Totalsynthese — Epimerisierung der CP-Verbindungen an C7: Ist (7S)-CP-263,114 ein Fermentationsprodukt?*

Dongfang Meng, Qiang Tan und Samuel J. Danishefsky*

Immer mehr Forschungsgruppen bemühen sich intensiv um einen präparativen Zugang zu CP-225,917 **1** und CP-263,114 **2**.^[1–3] Diese Verbindungen inhibieren die Farnesyltransferase und die Squalensynthese. Obwohl das biologische Potential von Substanzen, die beide Eigenschaften zusammen



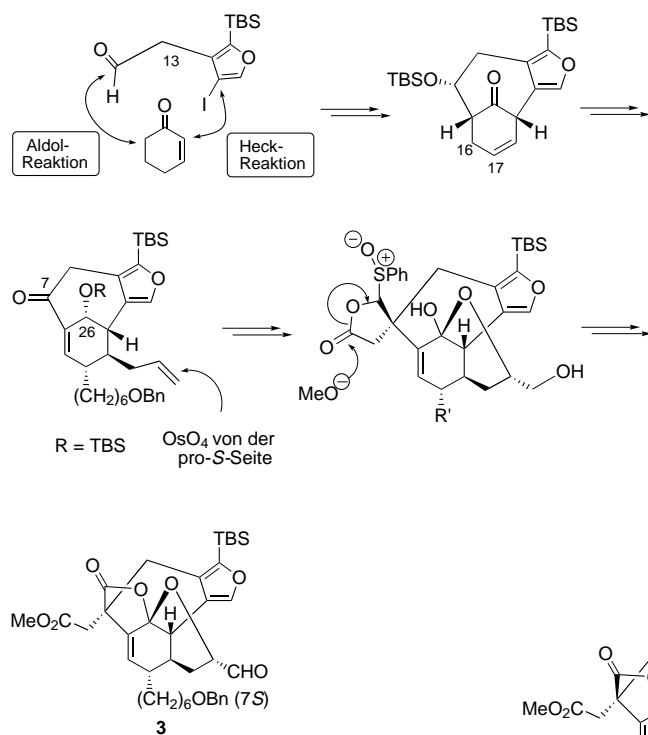
aufweisen, bisher noch nicht demonstriert worden ist, haben sich die Synthetiker sehr schnell für diese Verbindungen mit ihrer herausfordernden neuen Architektur begeistert. Unser erster Ansatz zur Synthese von Verbindungen der CP-Reihe führte zu **3**, einer Vorstufe mit bereits vollständigem Zielmolekülgerüst (Schema 1).^[3c]

Schon damals fiel auf,^[3c] daß die Konfiguration unseres Syntheseprodukts **3** an C7 (S)^[4] nicht mit der durch die Pfizer-Arbeitsgruppe^[5,6] getroffenen Zuordnung (7R) für CP-263,114 **2** übereinstimmte. Zu diesem Zeitpunkt konnte man sich allerdings noch nicht sicher sein, wie zuverlässig die für den Naturstoff **2** angegebene Zuordnung für das Stereozentrum C7 war. Erste Versuche von unserer Seite, den Aldehyd **3** zu epimerisieren, waren nicht erfolgreich; ausschließlich Zersetzungsreaktionen wurden beobachtet. In dieser Situation übergangen wir das „C7-Stereoproblem“ zunächst und begannen – in der Hoffnung auf eine spätere Klärung dieser Frage – direkt mit der Einführung noch fehlender Gruppen an

[*] Prof. S. J. Danishefsky,^[+] D. Meng,^[+] Dr. Q. Tan
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Fax: (+1) 212-772-8691
E-mail: s-danishefsky@ski.mskcc.org

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

[**] Wir danken der Firma Pfizer und besonders Dr. T. Kaneko und Dr. T. T. Dabrah für die Bereitstellung wertvoller Substanzproben aus Fermentationsansätzen. Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health unterstützt (CA 28824). D.M. und Q.T. danken der US Army für ein Doktoranden- bzw. ein Postdoktorandenstipendium.

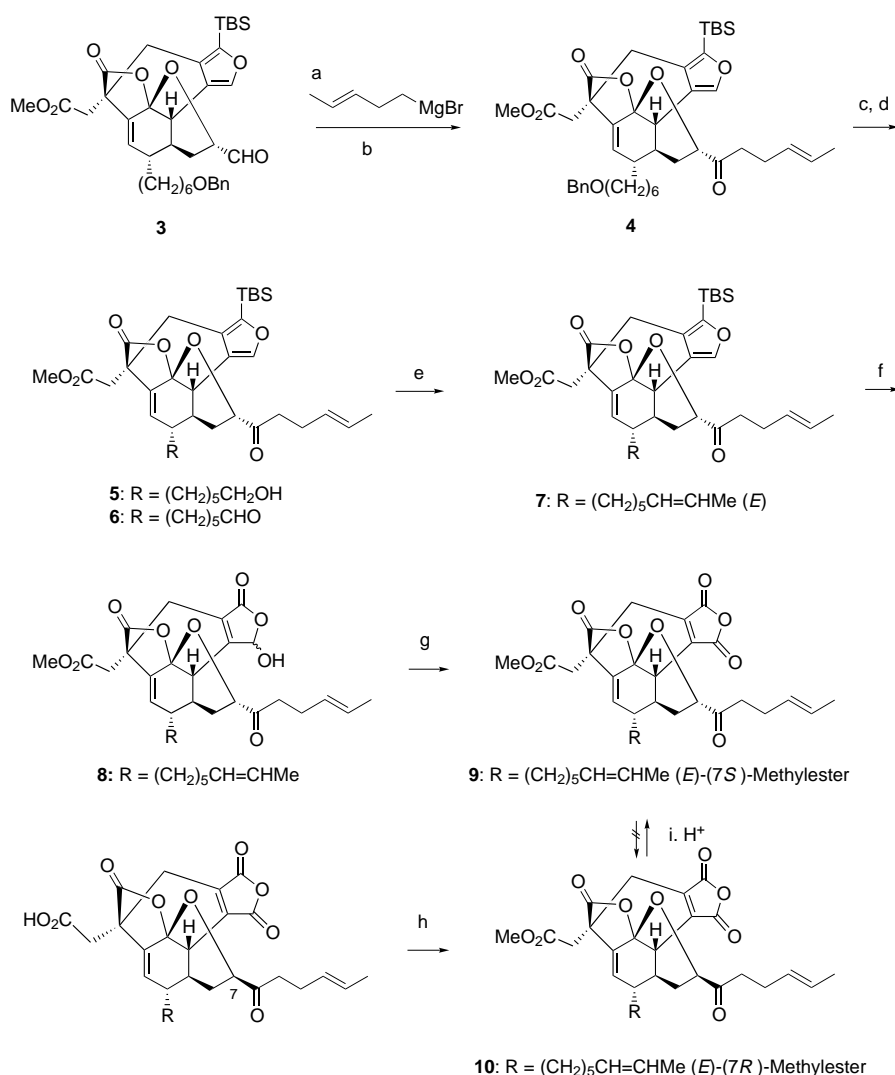
Schema 1. Synthese von **3**.^[3c]

3: Pentenylierung von **3** und anschließende Oxidation des erhaltenen Alkohols führten zum Keton **4** (Schema 2). Bemerkenswert war die oxidative Entschützung des primären Alkohols **5** mit Dichlordicyanbenzochinon (DDQ). Der folgende Oxidationsschritt lieferte den Aldehyd **6**, der mit 1,1-Diodethan^[7] zu **7** umgesetzt wurde. Nach wie vor wiesen die NMR-Spektren auf eine (7*S*)-Konfiguration unserer Verbindungen hin.^[4, 8] Nun waren wir in der Lage, die anellierte 2-(*tert*-Butyldimethylsilyl)furan-Einheit zu nutzen. Nach dem Verfahren, das bereits in unseren Modell-Studien^[3b] beschrieben ist, erhielten wir das Halbacetal **8** als Anomerengemisch.^[9] Oxidation mit Tetrapropylammoniumperruthenat/*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (TPAP/NMO) lieferte dann das innere Carbonsäureanhydrid **9**.

Um die Konfiguration der Naturstoffreihe an C7^[4] eindeutig aufzuklären, wäre ein Vergleich von **9** mit dem Methylester von CP-263,114 erforderlich gewesen, einer zu diesem Zeitpunkt nicht bekannten Verbindung. Selbstverständlich wurde versucht, **9** zu hydrolysieren. Die alkalische Verseifung führte jedoch nicht zur erwarteten Methylester-Spaltung, sondern zu anderen interessanten Reaktionen, die im folgenden besprochen werden.

Durch Fermentation^[10] erhaltene Mikroreferenzproben von **2** wurden unter genau kontrollierten Bedingungen mit Diazomethan umgesetzt, wodurch der entsprechende Methylester erhalten wurde.^[11] Es stellte sich schnell heraus, daß dieses Naturstoffderivat und das Syntheseprodukt **9**^[12] große Ähnlichkeit aufwiesen, aber *nicht identisch* waren. Daraus schlossen wir, daß der veresterte Naturstoff die Struktur **10**^[13] mit (7*R*)-Konfiguration^[4] hat, entsprechend der durch Kaneko und Mitarbeiter^[5, 6] getroffenen Zuordnung. Der durch Synthese erhaltene Methylester hat, wie bereits zuvor vermutet,^[3c] die Struktur **9** mit (7*S*)-Konfiguration.

Zu diesem Zeitpunkt machten wir eine überraschende Beobachtung: Im Anschluß an die Veresterung zahlreicher Fermentations-Mikroproben von **2**, die uns von Pfizer-Wissenschaftlern zur Verfügung gestellt worden waren, konnten wir – nun mit **9** als Vergleichsprobe – signifikante Mengen (5–30 %) des Syntheseprodukts **9** neben dem Hauptprodukt **10**^[14] nachweisen. Es erschien somit möglich, daß *auch* die (7*S*)-



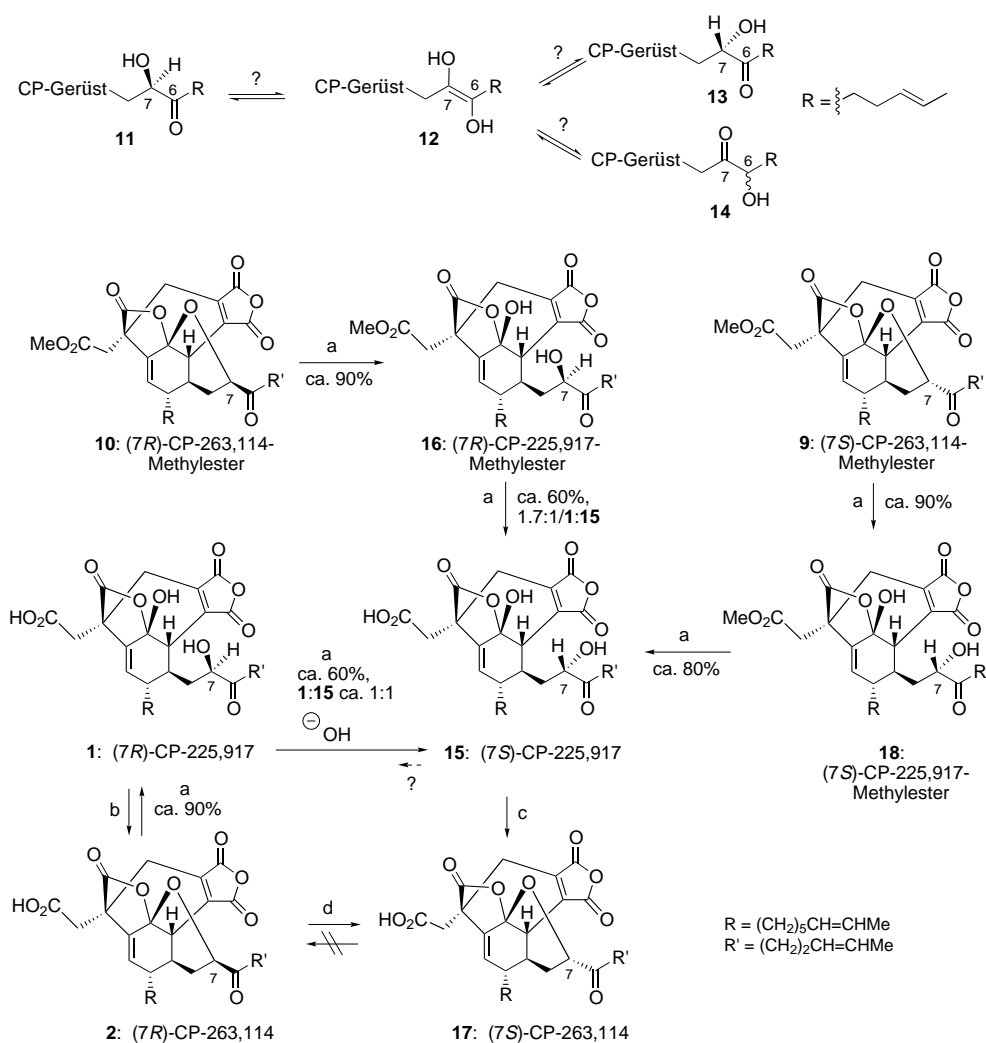
Schema 2. a) Diethylether, –78 °C (80–90 % Umsatz); b) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 60 % über zwei Stufen; c) DDQ, H₂O, CH₂Cl₂, 60 %; d) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 80 %; e) 1,1-Diodethan, CrCl₂, THF, 70 %; f) *hν*, O₂, Bengalrosa, *i*Pr₃EtN, CH₂Cl₂, 0 °C; g) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, ca. 50 % über zwei Stufen; h) CH₂N₂, Diethylether, >90 %; i) CF₃COOH oder MeSO₂OH, CDCl₃.^[17]

Verbindung natürlich vorkommt. Wir stellten dieses Problem zunächst zurück und versuchten, Verbindungen der Esterreihe an C7 zu epimerisieren: Die Einwirkung von starken Säuren wie Trifluoressigsäure (TFA) oder Methansulfonsäure (MSA) auf gereinigte Proben von **10** (durch Diazomethan-Methylierung aus **2** hergestellt) führte zur gewünschten Epimerisierung an C7 und somit zu Gemischen von **10** und **9**, die umso mehr **9** enthielten, je länger die Reaktionszeit war. Genaue Angaben über das Verhältnis von **10** zu **9** können nicht gemacht werden, da Nebenreaktionen auftreten, während sich das „Gleichgewicht“ einstellt. Läßt man Methansulfonsäure eine Woche einwirken, findet man **10** neben **9** in einem Verhältnis von ca. 3:1. Vollständige Gleichgewichtseinstellung wird nie erreicht.

Auch ausgehend von **9** wurde versucht, ein Gleichgewicht zwischen **10** und **9** zu erreichen. Die Behandlung von **9** mit TFA führte hauptsächlich zu Zersetzungsreaktionen, im Falle von MSA war keine Reaktion zu beobachten. Diese Beobachtungen zeigen, daß zumindest in der Esterreihe die (7*S*)-Verbindung **9** stabiler ist als die (7*R*)-Verbindung **10**.^[4] Eine genaue Untersuchung der CP-225,917-Reihe wird im folgenden beschrieben.

Obwohl wir zu diesem Zeitpunkt bei weitem noch nicht alle Möglichkeiten zur Epimerisierung in der Reihe der „geschlossenen“ 7-*epi*-Verbindungen ausgeschöpft hatten, wollten wir testen, ob auch eine basenkatalysierte Epimerisierung an C7 bei den „offenen“ CP-Verbindungen (siehe Struktur **1**; mit „geschlossen“ und „offen“ beziehen wir uns im folgenden auf das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der Etherbrücke zwischen C7 und C28) durchführbar ist (Schema 3). Da eine solche basenkatalysierte Epimerisierung möglicherweise über ein C7-C8-Endiol verläuft (siehe Teilstruktur **12**), war dieses Vorgehen mit dem Risiko einer Oxogruppen-Wanderung verbunden. Neben der gewünschten Protonierung von **12** an C7 mußte auch eine Protonierung an C6 unter Bildung des 6-Hydroxy-7-ketons (Teilstruktur **14**) in Betracht gezogen werden. Derartige 7-Oxo-CP-Kongeneren hätten sich im Sinne unserer Synthese sicherlich nur schwer „rehabilitieren“ lassen.

Mit einer Referenzprobe der CP-Säure **1** gingen wir dieses Problem zunächst indirekt an. Die Behandlung von **1** mit Lithiumhydroxid führte augenblicklich zu einem 1:1-Gemisch



Schema 3. a) LiOH (0.1M)/THF 1:4; b) MeSO₂OH (1 Äquiv.), CDCl₃, ca. 90%; c) MeSO₂OH (3 Äquiv.), CDCl₃, ca. 90%; d) MeSO₂OH (15 Äquiv.), CDCl₃, ca. 90%, **17:2** = 8:1.

von **1** und der neuen Säure **15**,^[15] die wir als das C7-Epimer von **1** ansahen. Bemerkenswert ist, daß sich unser Reaktionsgemisch hauptsächlich auf die C7-Epimere beschränkte.^[16] Ausgehend von **1** konnte die (7*R*)-(7*S*)-Grenze somit ohne „Ausflüge“ in das Gebiet der strukturisomeren Ketole (\rightarrow **14**) überschritten werden. Ein weiteres Experiment mit Lithiumhydroxid wurde mit dem (7*R*)-Naturstoffester **10** durchgeführt. HPLC- und ¹H-NMR-Messungen ergaben, daß der schnellste Reaktionsschritt die mit einer reversiblen – nicht sichtbaren – γ -Lacton-Ringöffnung verbundene Spaltung des δ -Lactol-Rings war. Hierbei bildete sich der Methylester **16**. Die Epimerisierung an C7 verlief langsamer und ging mit der Hydrolyse der Methylestergruppe einher. Nach 24 h war der Ester vollständig gespalten, und das Säuregemisch, das mehr **1** als **15**^[15] enthielt, konnte aufgetrennt werden. Da die schnelle, Hydroxid-induzierte Umwandlung **10** \rightarrow **16** mit der im wesentlichen noch intakten Methylestergruppe vonstatten geht, muß eine kritische Rolle der freien Carboxygruppe im Sinne einer „Kaskaden“- γ -Lacton-Ringöffnung, wie sie von Nicolaou et al.^[2] postuliert wurde, in Frage gestellt werden. In unserem Fall ist keine Beteiligung der freien Carboxygruppe für die

basische γ -Lacton-Ringöffnung und somit für die sichtbare δ -Lactol-Spaltung erforderlich.

Über das Gleichgewichtsverhältnis von **1** zu **15** können zu diesem Zeitpunkt wegen störender Zersetzungsreaktionen noch keine genauen Angaben gemacht werden. Dennoch gelang es uns, die offenen (CP-225,917) und die geschlossenen Verbindungen der (7*S*)-Reihe ineinander zu überführen. Hierzu nutzten wir die von Pfizer-Wissenschaftlern^[6,7] für das (7*R*)-Isomer beschriebene Cyclisierung mit Methansulfonsäure. Genau wie diese Autoren berichteten, überführten wir **1** in **2**. Entsprechend ließ sich **15** in **17** (das (7*S*)-Analogon von **2**) überführen. In allen Fällen konnte ohne bemerkenswerte Epimerisierung an C7 cyclisiert werden. Ausgehend von **2** wurde so nach einer Woche Reaktionszeit eine 8:1-Mischung von **17** und **2** erhalten.^[15,16] Somit ist klar, daß die (7*S*)-Säure **17** wesentlich stabiler ist als die (7*R*)-Säure **2**. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit unseren Beobachtungen hinsichtlich der entsprechenden Ester **9** und **10**.

Nun verfügten wir über saubere Proben der natürlichen offenen und der geschlossenen (7*R*)-Verbindungen (die Säuren **1** und **2** sowie die Methylester **10** und **16**) und Proben aus der entsprechenden (7*S*)-Reihe (die geschlossene Säure **17** und der Methylester **9** sowie die offene Säure **15** und der Methylester **18**). Zu diesem Zeitpunkt wurde klar, daß Referenzsubstanzen von **2**, die aus verschiedenen Fermentationsansätzen stammten, zwischen 5 und 30 % **17** enthielten. Es ist verständlich, daß der (7*S*)-Nebeninhaltsstoff **17** ohne eine Vergleichsprobe, wie wir sie durch Synthese gewannen, in Isolierungsprogrammen bisher übersehen wurde. Hinzu kommt, daß die HPLC-Trennung von **2** und seinem (7*S*)-Epimer **17** schwierig ist.^[15]

Ob die synthetischen (7*S*)-Epimere in Verbindungen der natürlichen (7*R*)-Serie überführt werden können, war unsere nächste Fragestellung. Die Behandlung von **15** mit Lithiumhydroxid und anschließendes Ansäuern führte neben zurückgewonnenem Edukt ausschließlich zu Zersetzungsprodukten; bestenfalls konnten Spuren (ca. 5 %) von **1** mit HPLC-Methoden detektiert werden. Da uns nur geringe Mengen von **15** zur Verfügung standen, gelang die „Sicherung“ von reinem CP-225,917 **1** durch Totalsynthese nicht.

Wir haben hiermit die Totalsynthese von (7*S*)-CP-Verbindungen beschrieben. Unser Arbeitsprogramm, das ursprünglich auf die Totalsynthese von **1** und **2** abzielte, hat dazu gedient, das Verständnis der Chemie der offenen CP-225,917- und der geschlossenen CP-263,114-Verbindungen zu erweitern. Es zeigte sich, daß auch das geschlossene (7*S*)-Isomer **17** höchstwahrscheinlich ein Fermentationsprodukt ist. Bei den geschlossenen Verbindungen begünstigt ein starker thermodynamischer Effekt die 7-Epi-Reihe (**9/10** und **17/2**). Diese auffällig höhere Stabilität der Epi-Reihe (**9** und **17**) führen wir darauf zurück, daß der Hexenoylrest in bezug auf die Bicyclo[3.3.1]nonan-Substruktur *exo*-ständig ist. Dagegen nimmt der Hexenoylrest bei der in der Natur überwiegend vorkommenden (7*R*)-Reihe eine *endo*-Position ein und ist sterisch somit stärker gehindert (Abbildung 1). Ein ähnliches Ergebnis liefert die Betrachtung der sterischen Situation am Tetrahydropyran-Ring: Liegt dieser in einer Sesselkonformation vor, so steht der Hexenoylrest in der (7*S*)-Reihe äquatorial, während er in der (7*R*)-Reihe axial steht (Abbil-

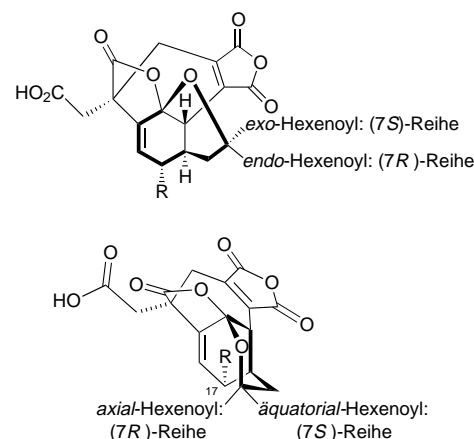


Abbildung 1. Positionierung des Hexenoylrests in der (7*R*)- und in der (7*S*)-Reihe (Näheres siehe Text).

dung 1). Alternativ könnte der Tetrahydropyran-Ring im (7*R*)-Fall eine energetisch ungünstigere Bootkonformation einnehmen, wobei die Positionierung des großen Hexenoylrests an C7 in Verbindung mit einer 1,3-diaxialen Beziehung zum C17-Rest verhindert werden würde. Dennoch führen Äquilibrierungsexperimente bei den geschlossenen Systemen nicht zu einer nachweisbaren Umwandlung des (7*S*)- in das (7*R*)-Diastereomer.

Die Bevorzugung der (7*S*)-Konfiguration gilt, wenn auch nicht so ausgeprägt, ebenso für die offenen CP-225,917-Stereoisomere (**15** und **1**). Da bei diesen Verbindungen freie Drehbarkeit besteht, gingen wir zunächst von einem geringeren Stabilitätsunterschied zwischen dem (7*R*)- und dem (7*S*)-Diastereomer aus. Tatsächlich fanden wir aber eine starke Bevorzugung der (7*S*)-Konfiguration; zumindest dann, wenn neben der freien CH_2CO_2^- -Gruppe das innere Anhydrid geöffnet ist und als Dinatriumsalz vorliegt. Offensichtlich gibt es sogar in der Reihe der offenen Verbindungen Effekte, die – im Zusammenhang mit intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen – die Rigidität erhöhen und so zu einer Bevorzugung des (7*S*)-Diastereomers führen. Inwieweit die (7*S*)-Konfiguration auch bei solchen offenen Systemen bevorzugt ist, die nicht über eine Lithiumcarboxylat-Anordnung verfügen, muß noch geklärt werden. Die biologische Aktivität der neuen (7*S*)-Verbindungen wird derzeit untersucht.

Eingegangen am 28. Juli 1999 [Z13791]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3197–3201

Stichwörter: Epimerisierung • Naturstoffe • Polycyclen

- [1] Repräsentative präparative Zugänge zu **1** und **2**: K. C. Nicolaou, M. W. Harter, L. Boulton, B. Jandeleit, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1194; K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, N. D. Miller, G. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2922; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2821; H. M. L. Davies, R. Calvo, G. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1737; P. W. M. Sgarbi, D. L. J. Clive, *Chem. Commun.* **1997**, 2157; A. Armstrong, T. J. Critchley, A. A. Mortlock, *Synlett* **1998**, 552; N. Waizumi, T. Ito, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6015; C. Chen, M. E. Layton, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10784; M. M. Bio, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 890; K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Jautelat, Y. He, K. C. Fong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y.-L. Zhong, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 549.

- [2] Die ersten Totalsynthesen von CP-225,917 und CP-263,114 wurden kürzlich von Nicolaou und Mitarbeitern beschrieben: a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H.-S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676.
- [3] a) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1877; b) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1880; c) D. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1485.
- [4] Synthetisches **3** ist ein Racemat. Da die absolute Konfiguration des Naturstoffs nicht bekannt ist, wird zur Vereinfachung der Diskussion willkürlich eine Konfiguration dargestellt. Somit sind die Deskriptoren (7*R*) und (7*S*) nur relativ zur übrigen Struktur des (willkürlich) gezeigten Enantiomers zu verstehen. Es soll ferner angemerkt werden, daß wir in unserer letzten Zuschrift^[5c] dieses Kohlenstoffatom (C7) als C12 angegeben haben – zu diesem Zeitpunkt war der Aufbau des gesamten CP-Gerüsts noch nicht abgeschlossen. In der vorliegenden Arbeit legen wir das von Kaneko et al.^[5,6] vorgeschlagene Nummerierungssystem zugrunde.
- [5] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594.
- [6] 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.
- [7] T. Okazoe, K. Takai, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951.
- [8] Das NOESY-Spektrum von **3** zeigte einen Kreuzpeak zwischen H-7 und H-17 anstelle des erwarteten zwischen H-7 und H-10. In den ¹H-NMR-Spektren aller geschlossenen Verbindungen mit (7*S*)-Konfiguration findet man ein Quartett bei $\delta = 4.1$ –4.2. Dagegen zeigen die ¹H-NMR-Spektren von natürlichem (7*R*)-CP-263,114 **2** und seinem Methylester **10** ein Triplett bei $\delta = 4.5$ –4.6.
- [9] Neuere Beispiele für eine Singulett-Sauerstoff-Oxidation von Furanen finden sich in der Synthese von Dysidioliden: a) E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425; b) S. R. Magnuson, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615.
- [10] Die Autoren danken Dr. T. Kaneko und Dr. T. T. Dabrah aus der zentralen Forschungsabteilung von Pfizer für eine Mikroprobe von natürlichem CP-225,917 sowie weitere Proben von CP-263,114 aus verschiedenen Fermentationsansätzen.
- [11] Verwendet man Trimethylsilyldiazomethan, so erhält man den Trimethylester als das Folgeprodukt einer Ringöffnung des inneren Säureanhydrids. Um Nebenreaktionen an den beiden Seitenketten-Doppelbindungen zu verhindern, wurde bei einigen Diazomethan-Methylierungen 2-Penten als Cosolvens eingesetzt.
- [12] **9**: IR (Film): $\tilde{\nu} = 2921, 1798, 1767, 1736\text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 5.81$ (s, 1H), 5.45–5.39 (m, 4H), 4.21 (dd, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.25 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 19.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.29–2.20 (m, 3H), 2.04–2.00 (m, 3H), 1.94–1.89 (m, 3H), 1.64–1.62 (m, 6H), 1.25–1.14 (m); HR-MS (FAB): ber. für C₃₂H₃₈O₉. Na [$M + Na$]⁺: 589.2413, gef.: 589.2391.
- [13] **10**: IR (Film): $\tilde{\nu} = 2927, 1792, 1768, 1740\text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 5.66$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.50–5.30 (m, 4H), 4.54 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.74–2.69 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.35–2.25 (m, 4H), 2.12 (dd, $J = 13.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.94–1.91 (m, 2H), 1.64–1.62 (m, 6H), 1.25–1.14 (m); HR-MS (FAB): ber. für C₃₂H₃₈O₉. Na [$M + Na$]⁺: 589.2413, gef.: 589.2415.
- [14] Die Mikroproben, die aus verschiedenen Fermentationsansätzen stammten, enthielten unterschiedliche Mengen der (7*S*)-Verbindung **17** (oder nach Derivatisierung des entsprechenden Methylesters **11**). Das Verhältnis von **2** zu **17** veränderte sich nicht während einer fünfmonatigen Lagerung in unserem Labor bei –78 °C.
- [15] Trennbedingungen für **1**, **2**, **15** und **17**: Umkehrphasen-HPLC; Säule: Metachem Inertsil 5 μ ODS2; Eluent: 0.002proz. H₃PO₄/CH₃CN 4:6; Retentionszeiten: **15** (16 min), **1** (17 min), **2** (32 min), **17** (34 min). Die Proben müssen in einer 1:1-Mischung von 0.1proz. H₃PO₄/CH₃CN

injiziert werden. Wir sind davon überzeugt, daß das detektierte (7*S*)-Isomer auch ursprünglich in den Proben enthalten ist, da deren Homogenität nicht per se durch die Chromatographie beeinflusst wird.

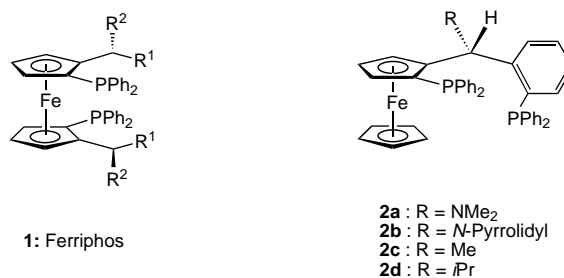
- [16] Alternativ wäre ein Reaktionspfad denkbar, der nicht über ein Endiol **12** verlaufen würde: Eine reversible C6-C7- α -Ketol-Verschiebung, verbunden mit einer Rotation um die C6-C7- σ -Bindung, hätte Epimerisierung an C7 ohne automatisches „Keton-Scrambling“ zur Folge. Dieser Weg wäre ebenso wie der Endiol-Weg aber nur dann plausibel, wenn sowohl in der (7*R*)- als auch in der (7*S*)-Reihe das entsprechende 7-Hydroxy-6-keton stabiler ist als das 6-Hydroxy-7-keton.
- [17] Dess-Martin-Periodinan: a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549; d) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899; Übersicht zur TPAP/NMO-Oxidation: S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.

Ferrocenylliganden mit zwei Phosphanyl-substituenten in α,ϵ -Position für die Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Doppelbindungen**

Tania Ireland, Gabriele Großheimann, Catherine Wieser-Jeunesse und Paul Knochel*

Professor Armin de Meijere zum 60. Geburtstag gewidmet

Chirale Ferrocenylliganden haben viele nützliche Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse gefunden.^[1] Kürzlich haben wir C₂-symmetrische Ferrocenylliganden vom Ferriphos-Typ **1** beschrieben, die sich bei der homogenkatalytischen Hydrierung von α -Acetamidoacrylsäurederivaten als sehr effizient erwiesen haben.^[2,3] Nun stellen wir die chiralen Diphosphanylferrocenyl-Derivate **2a–d** vor, mit denen sehr



[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Chem. T. Ireland, Dr. G. Großheimann, Dr. C. Wieser-Jeunesse
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
und
Institut für Organische Chemie der Universität
Butenandtstraße 5–13, D-81377 München
Fax: (+49)89-2180-7680
E-mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der DFG (SFB 260, Graduiertenkolleg, Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. Klaus Harms, Marburg, für die Kristallstrukturanalyse sowie der Degussa-Hüls AG und der Chemetall GmbH für die großzügigen Chemikalienspenden. C.W.-J. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.