

Stichwörter: Antibiotika • Fluoreszenzspektroskopie • Glycolipide • Liposomen • Phospholipide

- [1] Übersichten: D. H. R. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172–1193; K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
- [2] Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus ist kürzlich neu aufgeworfen worden: M. Ge, Z. Chen, H. R. Onishi, J. Kohler, L. L. Silver, R. Kerns, S. Fukuzawa, C. Thompson, D. Kahne, *Science* **1999**, *284*, 507–511.
- [3] P. Welzel in *Antibiotics and Antiviral Compounds – Chemical Synthesis and Modifications* (Hrsg.: K. Krohn, H. Kirst, H. Maas), VCH, Weinheim, **1993**, S. 373–378, zit. Lit.
- [4] N. El-Abadla, M. Lampilas, L. Hennig, M. Findeisen, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 699–722.
- [5] O. Ritzeler, L. Hennig, M. Findeisen, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, G. Lemoine, M. Lampilas, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1675–1694.
- [6] S. Marzian, M. Happel, U. Wagner, D. Müller, P. Welzel, H.-W. Fehlhaber, A. Stärk, H.-J. Schütz, A. Markus, M. Limbert, Y. van Heijenoort, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5299–5308.
- [7] U. Kempin, L. Hennig, P. Welzel, S. Marzian, D. Müller, H.-W. Fehlhaber, A. Markus, Y. van Heijenoort, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8471–8482, zit. Lit.
- [8] H. Heerklotz, A. Donnerstag, G. Klose, P. Welzel, A. Markus, A. Giel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] U. Kempin, L. Hennig, D. Müller, A. Markus, P. Welzel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5087–5090; U. Kempin, L. Hennig, D. Knoll, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17669–17690.
- [10] **8** wurde wie folgt hergestellt: a) Reaktion von 7-Diethylamino-4-methyl-cumarin mit dem aus *N*-(4-Aminophenyl)-acetamid erhaltenen Diazoniumsalz, b) Hydrolyse des Amids, c) Reaktion mit Thionphosgen.
- [11] Siehe: J. R. Silvius, R. Leventis, P. M. Brown, M. Zuckermann, *Biochemistry* **1987**, *26*, 4279–4287.
- [12] G. Lantzsch, H. Binder, H. Heerklotz, P. Welzel, G. Klose, *Langmuir* **1998**, *14*, 4095–4104.
- [13] J. Silvius, R. Leventis, *Biochemistry* **1993**, *32*, 13318–13326.

Asymmetrische Synthese der Nakijichinone – selektive Inhibitoren des Her-2/Neu-Protoonkogens**

Petra Stahl und Herbert Waldmann*

Extrazelluläre Wachstumssignale werden in vielen Fällen von Transmembranrezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität erkannt. Diese Proteine lösen zahlreiche intrazelluläre Signalkaskaden aus, die Zellwachstum, Proliferation und andere genetische Programme regulieren.^[1] Eine Fehlregulierung dieser Signalketten kann zur Entwicklung von Krankheiten beitragen oder diese gar hervorrufen. Zum Beispiel steht eine erhöhte Rezeptor-Tyrosinkinase-Aktivität in en-

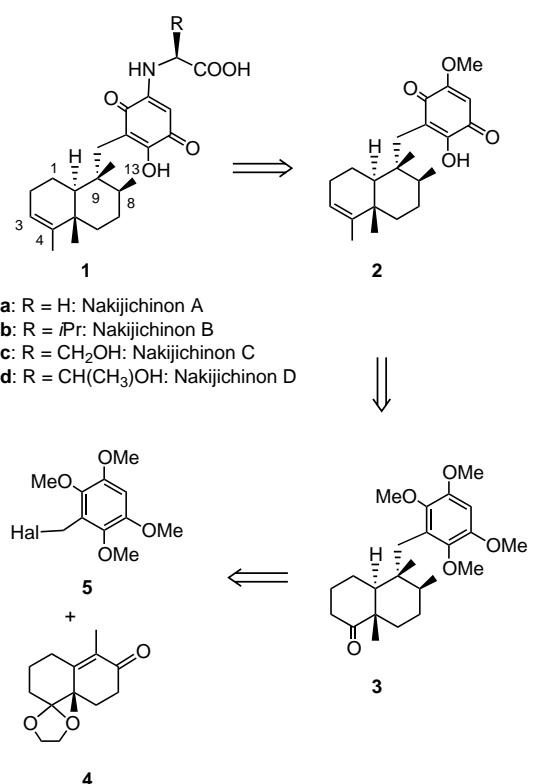
gem Zusammenhang mit der Carcinogenese und verstärktem Tumorwachstum.^[2] Ein besonders wichtiges Beispiel hierfür ist das Her-2/Neu-Protoonkogen (auch als erbB-2 bezeichnet). Dieser Rezeptor ist in ca. 30 % aller primären Brust-, Eierstock- und Magencarcinome sehr stark überexprimiert.^[1, 3, 4] Die verstärkte Expression korreliert eng mit dem klinischen Verhalten dieser Neoplasmen, so daß Tumoren mit Her-2-Amplifizierung aggressiver sind und mit einer niedrigeren Überlebensquote der Patienten einhergehen. Verbindungen, die selektiv die Her-2-Aktivität blockieren können, sind daher von größter Bedeutung für die Entwicklung neuer Cytostatika;^[1, 2, 5] ein monoklonaler Antikörper gegen Her-2 wurde von Genentech bereits für eine revolutionäre Behandlung von Brustkrebs in die Klinik eingeführt. Darüber hinaus können solche Wirkstoffe wahrscheinlich als wertvolle Sonden für die Analyse von Signalpfaden fungieren.^[2, 6, 7] Bisher sind nur wenige Naturstoffe mit intrinsischer Tyrosinkinase-inhibierender Aktivität isoliert worden, und insbesondere wurde noch kein Naturstoff, der Her-2 inhibiert, synthetisiert.^[2, 6] Die Nakijichinone **1a–d** (siehe Schema 1) wurden jedoch als selektive Inhibitoren der Her-2/Neu-Kinase identifiziert. Sie weisen eine ausgeprägte Cytotoxizität gegen L-1210-Leukämiezellen der Maus und menschliche KB-Epidermoid-Carcinomazellen auf.^[8] Hier beschreiben wir die erste enantioselektive Totalsynthese der Nakijichinone.

Die Nakijichinone enthalten drei grundlegende Strukturlemente: eine Aminosäure, eine zentrale *para*-chinoide Einheit und ein Diterpenoidsystem. Um ein hohes Maß an Konvergenz zu erreichen, wurden die Nakijichinone retrosynthetisch zunächst in Isospongiachinon **2**, einen an sich schon interessanten Naturstoff,^[9] und eine Aminosäure zerlegt, die im letzten Schritt der Synthese durch konjugierte Addition an den in **2** vorhandenen vinylogen Methylester eingeführt werden kann (Schema 1).^[8] Weiterhin war vorgesehen, das selektiv funktionalisierte chinoide System durch Oxidation einer Tetramethoxy-substituierten aromatischen Vorstufe **3** zu einer 1,4-Dicarbonylverbindung und nachfolgende selektive Verseifung einer der beiden dabei gebildeten vinylogen Esterfunktionen herzustellen. Für die Synthese der Diterpeneinheit und ihre Kupplung mit dem Alkoxy-substituierten Aren kam die reduktive Alkylierung des α, β -unge-sättigten Ketons **4** vom Wieland-Miescher-Typ mit einem Benzylhalogenid **5** zum Einsatz. Diese Strategie hatte sich bereits bei der Herstellung verwandter Naturstoffe bewährt.^[10] Schließlich beabsichtigten wir, die endocyclische 3,4-Doppelbindung durch Olefinierung eines Ketons an C-4 und nachfolgende Isomerisierung der entstandenen exocyclischen Doppelbindung einzuführen. Darüber hinaus war geplant, die C-13-Methylgruppe durch eine Olefinierungs-/Reduktions-Sequenz an einem intermediär gebildeten Keton einzubringen.

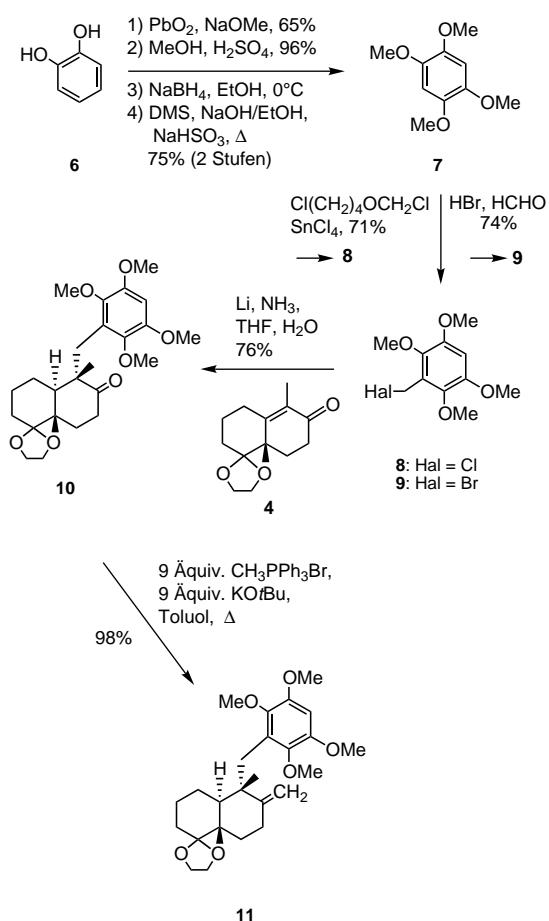
Die Synthese der Benzylhalogenide **8** und **9** aus Brenzca-technin **6** ist in Schema 2 dargestellt. Zunächst wurde **6** zum entsprechenden *ortho*-Chinon oxidiert, das rasch NaOME addierte. Die nachfolgende Reoxidation lieferte erneut ein *ortho*-Chinon, das unter sauren Bedingungen zur entsprechenden *para*-chinoide Verbindung umgelagert wurde.^[11] Die Ketogruppen wurden dann reduziert und das resultierende 1,4-Diphenol zum Tetramethoxybenzol **7** O-methyliert.

[*] Prof. H. Waldmann, Dipl.-Chem. P. Stahl
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, D-44227 Dortmund
Fax: (+49) 231-133-2499
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



Schema 1. Retrosynthetische Analyse der Nakijichinone 1.

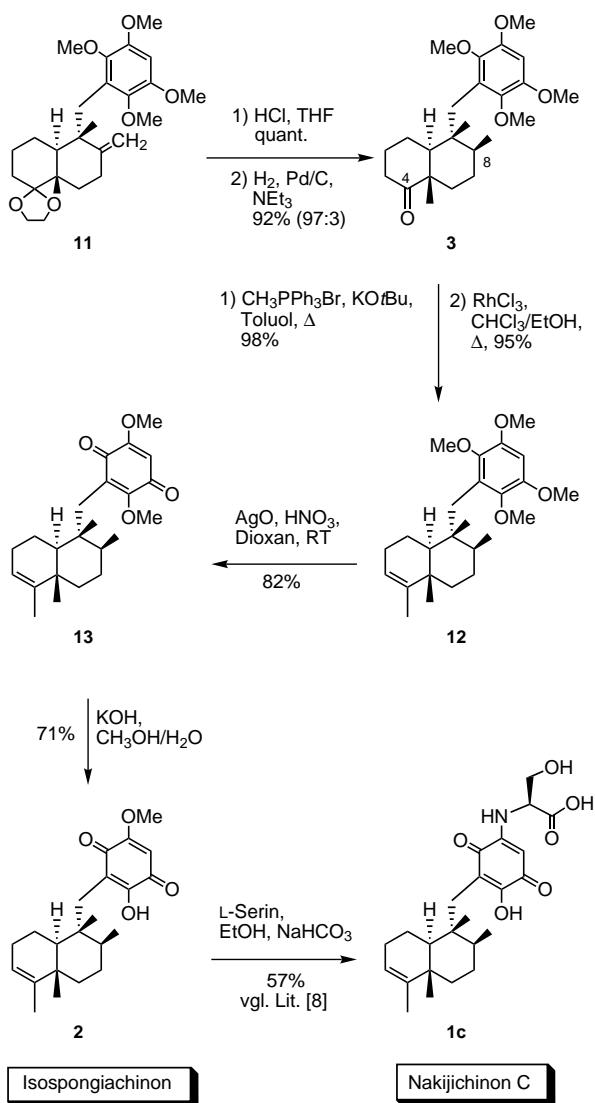


Schema 2. Synthese der Tetramethoxyaryl-Intermediate 8 und 9 und ihre Folgereaktionen zu 11.

Die Umwandlung von **7** in die Benzylhalogenide **8** und **9** gelang sehr effizient. Das für die kritische Kupplung benötigte Keton **4** vom Wieland-Miescher-Typ wurde durch Robinson-Anellierung und selektives Monoschützen durch Transacetalisierung synthetisiert.^[12] Auf die entscheidende Kupplung der Benzylhalogenide **8** und **9** mit dem Enon **4** konnten die für verwandte Strukturen beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich übertragen werden. Das Benzylchlorid **8** reagierte überhaupt nicht mit dem Radikal anion, das aus **4** durch Behandeln mit Lithium in Ammoniak gebildet wurde. Durch rasche Zugabe einer Lösung von 12 Äquiv. des Bromids **9** in THF bei -78°C zu einer vorgebildeten Lösung des Radikal anions in NH₃/THF (Endverhältnis NH₃:THF = 1.0:0.7) und nachfolgendes Erwärmen zum Rückfluß (2 h) bei -33°C konnte jedoch reproduzierbar eine Ausbeute von 76% erzielt werden. Zur Bildung des Radikal anions wurde eine Lösung des Enons **4** in THF/Wasser (1/0.018) bei -78°C zu 30 Äquiv. Li/NH₃ gegeben, das Reaktionsgemisch wurde dann 45 min zum Rückfluß erwärmt und erneut auf -78°C abgekühlt.

Die Umwandlung der Keto-Funktion von **10** in die entsprechende exo-Methylengruppe gestaltete sich unerwartet schwierig. Mehrere etablierte Methylenierungsreagentien wie das Tebbe-Reagens^[13] und [Cp₂TiMe₂]^[14] versagten vollständig, und die Wittig-Reaktion lieferte unter diversen Bedingungen entweder gar kein oder nur unbefriedigend wenig gewünschtes Olefin. Schließlich erwies sich die Verwendung von 9 Äquiv. H₃CPPh₃Br zusammen mit 9 Äquiv. KOtBu in siedendem Toluol^[15] als Methode der Wahl, wobei das exocyclische Olefin **11** nahezu quantitativ gebildet wurde. Leider verlief die Reduktion von **11** mit PtO₂ ohne detektierbare Stereoselektivität. Wir nahmen an, daß dies durch eine ungünstige Konformation des bicyclischen Systems bedingt sein könnte und daß die Abspaltung der Acetalschutzgruppe zu besseren Ergebnissen führen könnte. Tatsächlich stieg nach Acetalspaltung die Stereoselektivität der Reduktion mit PtO₂ in CH₂Cl₂ auf 80:20 an, und bei Verwendung von Pd/C als Katalysator in NEt₃ als Lösungsmittel entstand das gewünschte Keton **3** in 92% Ausbeute als 97:3-Gemisch der Epimere an C-8 (Schema 3). Wie geplant wurde das Keton an C-4 in sehr hoher Gesamtausbeute durch Olefinierung (für die sich die oben beschriebenen Bedingungen erneut als sehr effizient erwiesen) und Rhodium-katalysierte Isomerisierung der exocyclischen zur endocyclischen Doppelbindung in das Alken **12** überführt.

Die beiden nächsten Schritte in der Synthesesequenz, die Oxidation des Tetramethoxybenzolrings zum *para*-chinoiden System und die selektive Entfernung der richtigen *O*-Methylgruppe, verursachten die Hauptprobleme. Die Oxidation des aromatischen Systems wurde zunächst mit CrO₃ und Cerammoniumnitrat versucht, die sich bei ähnlichen Studien als brauchbare Reagentien erwiesen hatten.^[10c,d, 16] Das oxidierte Intermediat **13** entstand jedoch nur in niedriger Ausbeute oder gar nicht. Nach umfangreicher Variation der Reaktionsbedingungen erwies sich schließlich die Verwendung von AgO mit katalytischen Mengen HNO₃ bei Raumtemperatur (RT) in Dioxan als Methode der Wahl.^[17] Unter diesen Bedingungen wurden das *para*-Diketon und das regioisomere *ortho*-Diketon in einer Gesamtausbeute von 82% als Isome-

Schema 3. Synthese von Isospongiachinon **2** und Nakijichinon **1c**.

rengemischerhalten. Das unerwünschte *ortho*-Diketon wurde problemlos durch Behandeln mit Säure in **13** umgesetzt.

Die selektive Abspaltung der richtigen *O*-Methylgruppe wurde mit einer Vielzahl von Methoden versucht. Insbesondere blieb die Verwendung von Lewis-Säuren (BCl_3 , BBr_3 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{EtSH}$, HClO_4 und Me_3SiI) ohne Erfolg und führte zur Zersetzung der Ausgangsverbindung. Auch Versuche, einen Methylether vor der Oxidation zu spalten, schlugen fehl und resultierten nur in Lewis-Säure-vermittelten Umlagerungen des Terpengerüstes. Schließlich gelang mit KOH in wäßrigem Methanol die Verseifung der korrekten Methoxygruppe, und wir erhielten das gewünschte Produkt **2** in 71 % Ausbeute. Die Reaktion verläuft vermutlich über die konjugierte Addition eines Hydroxidions an einen der vinylogen Ester und die Eliminierung von Methanol. Die Verbindung **2** ist identisch mit Isospongiachinon, einem aus *Stelospongia conulata* isolierten Naturstoff.^[9] Der spezifische Drehwert und die IR- und NMR-spektroskopischen Daten von synthetischem **2** stimmen vollständig mit den für den

Naturstoff beschriebenen Werten überein und belegen somit die absolute Konfiguration der synthetisierten Verbindung.^[18]

Isospongiachinon **2** kann als zentrales Intermediat für die Synthese aller Nakijichinone verwendet werden. Beim Behandeln dieser Verbindung mit Aminosäuren in Ethanol in Gegenwart von NaHCO_3 wird die verbleibende vinylogen Esterfunktion in die entsprechende vinylogen Amidgruppe überführt.^[8] Wir haben diesen Befund verifiziert und Isospongiachinon **2** mit L-Serin zu Nakijichinon C **1c** umgesetzt (Schema 3). Die für die synthetische Verbindung ermittelten IR- und NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den für den Naturstoff veröffentlichten vollkommen überein.^[19] Für synthetisches **1c** wurde jedoch unerwartet ein positiver spezifischer Drehwert gemessen, während für die aus natürlichen Quellen isolierte Verbindung ein negativer Drehwert angegeben wurde.^[8] Doch, wie erwähnt, stimmen die IR- und NMR-Daten von **1c** vollkommen mit den für Nakijichinon C veröffentlichten Werten überein, und auch das aus Isospongiachinon und L-Serin gebildete Diastereomer hat einen deutlich verschiedenen spezifischen Drehwert.^[8] Bei der Umwandlung des Intermediats **2** in die Zielverbindung **1c** kann daher kein unerwünschtes Diastereomer gebildet worden sein. Darüber hinaus stimmen alle Daten (einschließlich des spezifischen Drehwertes) von Isospongiachinon, das nach Schema 3 synthetisiert wurde, vollständig mit den für den Naturstoff veröffentlichten überein. Wenn die absolute Konfiguration von synthetischem **2** richtig ist, muß Nakijichinon **1c** daher auch mit der richtigen absoluten Konfiguration gebildet worden sein.^[20]

Wir haben den ersten enantioselektiven Zugang zu den Nakijichinonen entwickelt, den einzigen bekannten Naturstoffen, die das Her-2/Neu-Protoonkogen selektiv inhibieren. Dieser Syntheseweg sollte vielfältige Analoga dieser interessanten und biologisch relevanten Kinase-Inhibitoren verfügbar machen und neue Möglichkeiten für die Entwicklung selektiver Inhibitoren der Her-2/Neu-Rezeptor-Tyrosinkinase sowie für das Studium der von diesem Enzym beeinflußten Signalwege eröffnen.

Ein eingegangen am 15. Juni 1999 [Z13571]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3710–3713

Stichwörter: Chinone • Protein-Kinase-Inhibitoren • Signaltransduktion • Terpenoide • Totalsynthesen

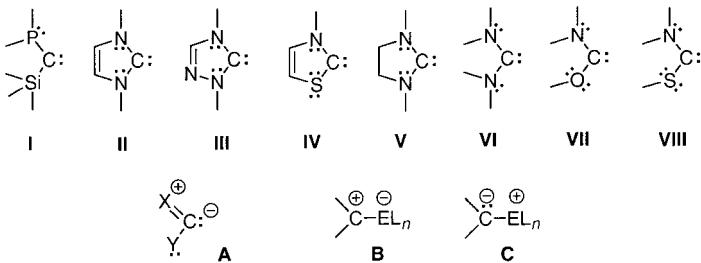
- [1] a) *Protein Phosphorylation* (Hrsg.: F. Marks), VCH, Weinheim, **1996**; b) *Protein Kinases* (Hrsg.: J. R. Woodgett), Oxford University Press, Oxford, **1994**; c) G. F. Cooper, *Oncogenes*, 2. Aufl., Jones and Bartlett, Boston, **1995**.
- [2] a) A. Levitzki, A. Gazit, *Science* **1995**, *267*, 1782–1788; b) A. Levitzki, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 1–13; c) D. W. Fry, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 151–160.
- [3] a) D. J. Shamon, W. Godolphin, L. A. Jones, J. A. Holt, S. G. Wong, D. E. Keith, W. J. Levin, S. G. Stuart, J. Udove, A. Ullrich, M. F. Press, *Science* **1989**, *244*, 707–712; b) R. M. Hudziak, A. Ullrich, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 24109–24115.
- [4] E. M. Dobrusin, D. W. Fry, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1992**, *27*, 169–178.
- [5] N. Osherov, A. Gazit, C. Gilou, A. Levitzki, *J. Biol. Chem.* **1992**, *268*, 11134–11142.
- [6] Für den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Analyse von Signalpfaden siehe: a) H. Daub, F. U. Weiss, C. Wallasch, A. Ullrich,

- Nature* **1996**, *379*, 557–560; b) A. Novogrodsky, A. Vanichin, M. Patya, A. Gazit, N. Osherov, A. Levitzki, *Science* **1994**, *264*, 1319–1322; c) N. Meydan, T. Grünberger, H. Dadi, M. Shahar, E. Arpaia, Z. Lapidot, J. S. Leeder, M. Freedman, A. Cohen, A. Gazit, A. Levitzki, C. M. Raiffman, *Nature* **1996**, *379*, 645–648; d) D. T. Dudley, L. Pong, S. J. Decker, A. J. Bridges, A. R. Saltiel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 7686–7689; e) R. A. Lepley, F. A. Kirkpatrick, *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *331*, 141–144; f) E. Buchdunger, J. Zimmermann, H. Mett, T. Meyer, M. Myller, U. Regenass, N. B. Lydon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 2558–2562.
- [7] Für eine Übersicht siehe: K. Hinterding, D. Alonso-Díaz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 716–780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 688–749.
- [8] J. Kobayashi, T. Madono, H. Shigumori, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10867–10874.
- [9] R. Kazulauskas, P. T. Murphy, R. G. Warren, R. J. Wells, J. B. Blount, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2685–2697.
- [10] Für Synthesen von Sesquiterpenen mit der in den Nakijinoninen auftretenden diterpenoiden Grundstruktur siehe: a) A. S. Sarma, P. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1727–1731; b) J. An, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8775–8779; c) S. D. Brunner, H. S. Radeke, J. A. Tallarico, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1114–1115; d) S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890–5894.
- [11] H.-W. Wantlick, U. Jahnke, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3744–3752.
- [12] J. B. P. Wijnberg, L. H. D. Jenniskens, G. A. Brunekreef, A. de Groot, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 941–948.
- [13] a) F. N. Tebbe, W. G. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613; b) S. H. Pine, G. S. Shen, H. Hoang, *Synthesis* **1991**, 165–166.
- [14] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394.
- [15] L. Fitjer, U. Quabeck, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855–864.
- [16] H. S. Rodeke, C. A. Digits, S. D. Brunner, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2823–2831.
- [17] a) C. O. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 227–231; b) C. B. de Koning, R. G. F. Giles, L. S. Knight, M. L. Nisen, S. C. Yorke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1988**, 2477–2483.
- [18] Analytische Daten von **2**: Schmp. 135°C (Hexan) [Lit. [9]: 135.5–136.0°C (Hexan)]; IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3337, 1645, 1609, 1460, 1380, 1320, 1234, 1209, 1043 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (br. s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.63 (dt, *J* = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.47–1.04 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.92–0.88 (m, 1H), 0.84 (s, 3H); ¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 182.4, 182.1, 161.8, 153.2, 144.0, 120.9, 117.6, 102.0, 56.8, 47.8, 43.1, 38.5, 37.8, 36.0, 32.3, 27.9, 27.0, 20.2, 19.8, 18.2, 17.7, 17.4; MS (EI, 70 eV, 85°C): *m/z*: 358 [M⁺], 281, 236, 191, 168; HR-MS (EI) ber. für C₂₂H₃₀O₄: 358.2144, gef.: 358.2131; $[\alpha]_D^{20}$ = +62.4 (c = 0.25, CHCl₃) [Lit. [9]: +64.8 (c = 1, CHCl₃)].
- [19] Analytische Daten von **1c**: IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3417, 1679, 1650, 1597, 1556, 1391, 1209 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.01–1.89 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.39–1.15 (m, 4H), 1.03–0.98 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H); MS: (–FAB, Diethanolamin-Matrix) *m/z*: 432 [M+H], $[\alpha]_D^{20}$ = +62 (c = 0.13, EtOH) [Lit. [8]: -73 (c = 0.03, EtOH)].
- [20] Das Vorzeichen des spezifischen Drehwerts, der für den Naturstoff angegeben wurde, ist tatsächlich falsch. Eine erneute Untersuchung der ursprünglich isolierten Probe ergab einen Wert $[\alpha]_D^{20}$ von +138 (c = 0.1, EtOH): Prof. Jun'ichi Kobayashi, Hokkaido University, Sapporo, persönliche Mitteilung.

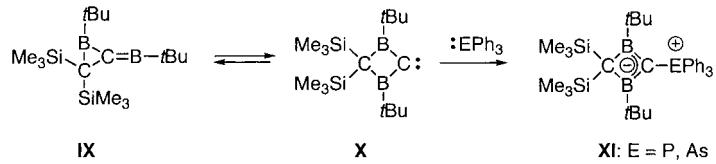
Das elektrophile Verhalten von stabilen Phosphanylcarbenen gegenüber den freien Elektronenpaaren des Phosphoratoms**

Stéphanie Goumri-Magnet, Orest Polishchuk, Heinz Gornitzka, Colin J. Marsden, Antoine Baceiredo und Guy Bertrand*

Alle der bekannten stabilen Carbene **I**–**VIII**^[1, 2] weisen zwei Heteroatomsubstituenten auf. Rechnungen zufolge^[3] werden alle diese Carbene durch Elektronenschub von den freien Elektronenpaaren der Stickstoff- oder Phosphoratome



in das formal „leere“ p_π-Orbital stabilisiert. Mit anderen Worten, die außergewöhnliche Stabilität dieser Verbindungen beruht auf dem entscheidenden Beitrag der Ylid-Form **A**. Deshalb sind die Carbene **I**–**VIII** ausgeprägt nucleophil und reagieren bereitwillig mit Lewis-Säuren zu den „inversen“ Yliden **B**^[1, 4]. Auf der anderen Seite ist bekannt, daß kurzlebige elektrophile Carbene mit Lewis-Basen zu den „normalen“ Yliden **C** reagieren. So wurden z.B. Carben-Pyridin-Addukte spektroskopisch charakterisiert und als Nachweis für die Bildung der Carbene gewertet.^[5] Die Reaktion von kurzlebigen Dihalogencarbenen mit Phosphanen dient sogar als präparative Methode zur Synthese von C-Dihalogen-Phosphoryliden.^[6] Schließlich führte die Zugabe von Triphenylphosphan oder Triphenylarsan zum Borandiylboriran **IX**, der „versteckten“ Form des elektrophilen Carbens **X**, zu den entsprechenden Yliden **XI**.^[7] Diese Reaktionen, die das freie Orbital der Singulett-Carbene einbeziehen, wurden bisher mit den stabilen Carbenen **I**–**VIII** noch nicht beobachtet.



[*] Dr. G. Bertrand, Dr. S. Goumri-Magnet, Dr. O. Polishchuk, Dr. H. Gornitzka, Dr. A. Baceiredo
Laboratoire d'Hétérochimie Fondamentale et Appliquée
Université Paul Sabatier
118, route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 04 (Frankreich)
Fax: (+33) 5-61-55-82-04
E-mail: gbertran@ramses.ups-tlse.fr

Prof. C. J. Marsden
Laboratoire de Physique Quantique, IRSAMC, UMR 5626-CNRS
Université Paul Sabatier, Toulouse (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde vom CNRS finanziell unterstützt. O.P. dankt dem Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche für ein Postdoktoranden-Stipendium.