

Die Cyclovoltammogramme von **1a** und **2a** sind mit dem Verhalten der Komplexe gegenüber den eingesetzten Startreagentien in Einklang. Bei der Reduktion zeigt sich für **2a** eine irreversible Reduktionswelle bei einem Peakpotential von -2185 mV vs. SCE, die für **1a** bis zur beginnenden Reduktion des Solvens bei einem Potential von -2570 mV nicht zu beobachten ist. Die Reduktion der Indenyl-Verbindung **2a** ist von einer schnellen Folgereaktion begleitet. Für die Oxidation der Komplexe **1a** und **2a** werden fast identische Cyclovoltammogramme erhalten. **2a** wird bei $+240$ mV oxidiert, **1a** bei $+235$ mV; in beiden Fällen handelt es sich um irreversible Oxidationsprozesse, an die sich schnelle Folgereaktionen anschließen^[16]. Alle beobachteten Oxidations- und Reduktionspotentiale liegen im Potentialbereich der zur Elektrokatalyse verwendeten Startreagentien.

Mit der oxidativ oder reduktiv gestarteten Epimerisierung von **1a** und **2a** haben wir erstmals eine durch Elektronentransfer induzierte Konfigurationsumwandlung nachgewiesen^[17], die im Vergleich zur thermischen Reaktion enorm beschleunigt ist.

Eingegangen am 21. Juni,
ergänzte Fassung am 2. August 1989 [Z 3405]

CAS-Registry-Nummern:

1a, 59727-90-1; **1b**, 59568-04-6; **2a**, 123075-70-7; **2b**, 123163-87-1.

- [1] H. Brunner, *Adv. Organomet. Chem.* **18** (1980) 183.
- [2] H. Brunner, H. Vogt, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2186.
- [3] H. Brunner, H. Vogt, *J. Organomet. Chem.* **191** (1980) 181.
- [4] H. Brunner, B. Hammer, *Organometallics* **2** (1983) 1595.
- [5] H. Brunner, H. Vogt, *J. Organomet. Chem.* **210** (1981) 223.
- [6] Der Indenyl-Komplex **2a**, **b** wurde analog dem Cp-Komplex **1a**, **b** [5] synthetisiert. **2a**, **b** wird an Al_2O_3 chromatographiert (Luftausschluß). Nach Abtrennung der Ausgangsstoffe mit Pentan wird **2a**, **b** mit Pentan/Diethylether 4/1 als braune Zone eluiert. Abziehen des Lösungsmittels führt zu **2a**, **b** in pulveriger Form.
- [7] Die Diastereomere **1a** und **1b** wurden wie beschrieben [5] getrennt. Zur Trennung von **2a** und **2b** wird 1 g des 1/1-Gemisches in 10 mL Pentan intensiv gerührt. Die Mutterlauge wird entfernt, und die Extraktion des Rückstands wird mit 5 mL Pentan wiederholt. Der Rückstand enthält 300 mg des Diastereomers **2a** in optisch reiner Form.
- [8] Kristallstrukturanalyse von **1a**: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FeNOP}$, $M_r = 483.1$, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 1238.5(2)$, $b = 1387.0(2)$, $c = 1395.5(2)$ pm, $Z = 4$. Strukturlösung mit direkten Methoden. Anisotrope Verfeinerung bis $R = 0.028$, $R_w = 0.029$ für 3967 absorptionskorrigierte Reflexe bis $2\theta \leq 50^\circ$ (MoK_α -Strahlung). Absolute Konfiguration durch η -Verfeinerung bestimmt; $\eta = +1.04(3)$ [4]. - Kristallstrukturanalyse von **2a**: $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{FeNOP}$, $M_r = 533.4$, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 1050.4(2)$, $b = 1152.0(1)$, $c = 2245.4(2)$ pm, $Z = 4$. Strukturlösung mit direkten Methoden. Anisotrope Verfeinerung bis $R = 0.051$, $R_w = 0.041$ für 3775 absorptionskorrigierte Reflexe bis $2\theta \leq 50^\circ$ (MoK_α -Strahlung). Absolute Konfiguration durch η -Verfeinerung bestimmt; $\eta = +0.99(4)$. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54028, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [9] Kinetische Daten der Epimerisierung von **1a**: $T = 70.0^\circ\text{C}$; $k(1a) = (1.66 \pm 0.03) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $RS/SS_{eq} = 62/38$; $K_{eq} = 0.61$. **1a** + **L**: $T = 70.0^\circ\text{C}$; $\epsilon(1a) = \epsilon(L) = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$; $k(1a + L) = (1.66 \pm 0.03) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. - **2a**: $T = 50.0^\circ\text{C}$; $k(2a) = (3.19 \pm 0.10) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $RS/SS_{eq} = 62/38$; $K_{eq} = 0.61$. **2a** + **L**: $T = 50.0^\circ\text{C}$; $\epsilon(2a) = \epsilon(L) = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$; $k(2a + L) = (3.10 \pm 0.10) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. **2a** + **L'**: $T = 50.0^\circ\text{C}$; $\epsilon(2a) = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$, $\epsilon(L') = 0.3 \text{ mol L}^{-1}$; $k(2a + L') = (1.81 \pm 0.06) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.
- [10] $^1\text{H-NMR}$: **1a** und **1b** siehe [4]. - **2a** (Werte für **2b** in Klammern) (C_6D_6 , TMS int., 250 MHz): $\delta = -0.71$ (-0.62) (d, 3H, $J = 5.5$ Hz, Fe-CH₃), 1.52 (1.27) (d, 3H, $J = 7$ Hz, C-CH₃), 2.05 (2.09) (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, N-CH₃), 4.50 (4.43) (d, 2H, H-41, H-43), 4.83 (4.73) (t, 1H, H-42), 5.86 (5.35) (m, 1H, H-2), 5.93–7.63 (6.13–7.63) (m, 19H, Phenyl- und Indenyl-H).
- [11] $\Delta S^\ddagger = + (75 \pm 5) \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; $\Delta H^\ddagger = (119 \pm 6) \text{ kJ mol}^{-1}$. Die Aktivierungsparameter wurden im Temperaturintervall zwischen 45.0°C und 55.0°C ermittelt.

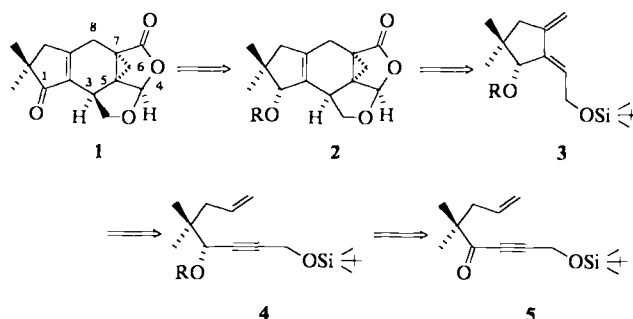
- [12] P. Hofmann, *Angew. Chem.* **89** (1977) 551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 536.
- [13] M. E. Rerek, F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 5908.
- [14] M. E. Rerek, F. Basolo, *Organometallics* **2** (1984) 740.
- [15] Dabei zersetzt sich **2a** in geringem Umfang, bemerkbar am Auftreten von freiem Phosphan. Der Grad der Zersetzung nimmt mit steigender Reaktionstemperatur und Reaktionszeit zu.
- [16] Bei **2a** tritt bei der Aufnahme des Cyclovoltammogramms in Gegenrichtung eine zweite Reduktionswelle auf; sie ist allerdings nur bei niedriger Vorschubgeschwindigkeit zu beobachten.
- [17] D. Astruc, *Angew. Chem.* **100** (1988) 662; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 643.

Der Einfluß von Substituenten einer Acetyleneinheit auf eine Pd^{II} -katalysierte Cycloisomerisierung; Totalsynthese von (–)-Stereopolid und Bestimmung der absoluten Konfiguration **

Von Barry M. Trost*, Philip A. Hipskind, John Y. L. Chung und Chuen Chan

Die Synthese von sesquiterpenoiden Pilzmetaboliten und die Bestimmung ihrer absoluten Konfiguration sind aufgrund der ungewöhnlichen biologischen und biochemischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse von besonderem Interesse. Wie die Biosynthese von Sesquiterpenen mit Cyclopentan-Teilstruktur zeigt, entstehen durch enantiomere Faltung von Farnesylpyrophosphat an den verschiedenen Sesquiterpen-Synthetasen unterschiedliche Klassen an Sesquiterpenen^[1]. Eine relativ seltene Klasse sind die Isolactarane^[2], als Beispiele seien Isolactarorufin^[3], Merulidial^[4] und Stereopolid **1**^[5] genannt. Die Isolactarane treten häufig zusammen mit den weiter verbreiteten Lactaranen auf. Wir berichten nun über eine asymmetrische Synthese von Stereopolid **1**^[6], die wir unternahmen, um eine einfache Strategie zur enantiomerenreinen Darstellung dieser Verbindungsklasse zu entwickeln – eine Strategie, die sich in abgeänderter Form auch zur Synthese anderer Sesquiterpen-Klassen wie Marasmane, Illudane und Sterpurane verwenden läßt und darüber hinaus die Bestimmung der absoluten Konfiguration ermöglicht.

Bei der Synthese über eine Enin-Cyclisierung nach Schema 1 ist ein Zwischenprodukt **2** in Betracht zu ziehen, das an

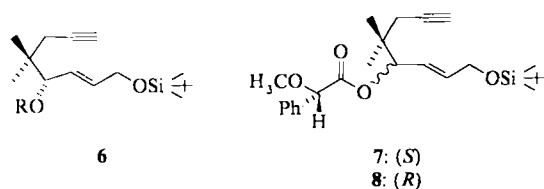


Schema 1. R = *p*-Methoxybenzyl.

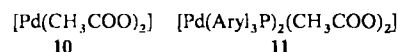
[*] Prof. Dr. B. M. Trost, P. A. Hipskind, J. Y. L. Chung, C. Chan
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305 (USA)
und
Department of Chemistry, University of Wisconsin
Madison, WI 53706 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, General Medical Sciences, gefördert. Unser besonderer Dank gilt Professor W. Aver für eine Probe von authentischem (–)-Stereopolid. Die Massenspektren wurden von der Mass Spectrometry Facility, University of California, San Francisco, aufgenommen, die von der NIH-Division of Research Resources finanziert wird.

Für die Synthese von racemischem **1** haben wir anstelle von **4** das Enin-Substrat **6** eingesetzt, da wir alkylsubstituierte Acetylene in früheren Arbeiten nicht cyclisieren konnten^[8]. Die Unannehmlichkeiten einer scalemischen^[9] Synthese über ein Enin-Substrat wie **6** – die Enantiomere sind dabei nicht durch asymmetrische Synthese, sondern nur durch Racematspaltung der *O*-Methylmandelsäureester **7** und **8** zugänglich – ließen uns erneut nach Möglichkeiten suchen, die Pd^{II}-katalysierte Enin-Cyclisierung auf disub-



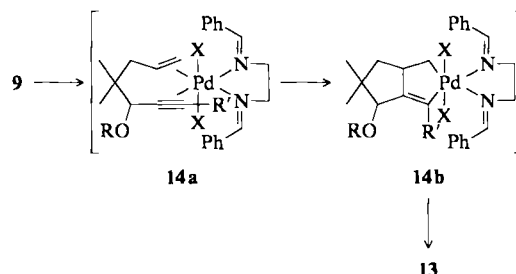
An Verbindungen vom Typ **9** lässt sich prüfen, wie Substituenten der Acetyleneinheit den Verlauf der Cyclisierung beeinflussen. Verwendet man Palladiumacetat **10** oder Bis(tri-



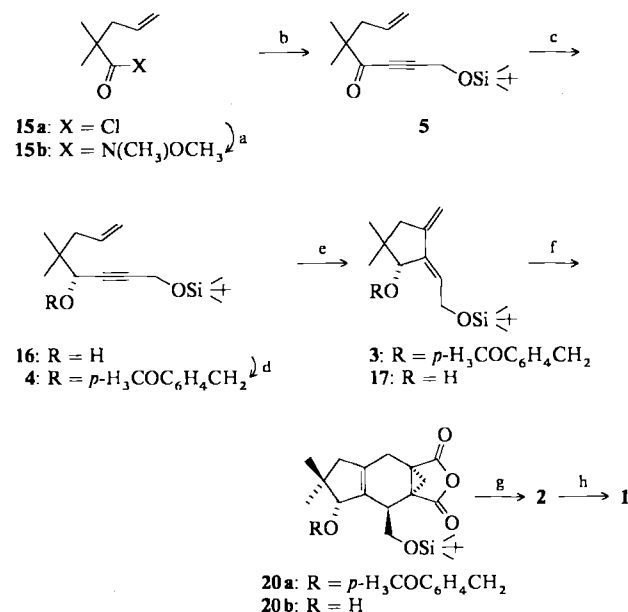
a: R' = COCH₃
b: R' = CH₂OCH₃
c: R' = CH₂CH₂OCH₃
d: R' = SiMe₃
e: R' = CH₃
f: R' = OC₂H₅

Eine drastische Veränderung im Verlauf dieser Cycloisomerisierung tritt dagegen auf, wenn man *N,N'*-Bis(benzyliden)ethyldiamin **12** als Ligand von **10** verwendet^[12]. Beim Acetylsubstrat **9a** steigt die Ausbeute an **13a**^[13] auf 67 % und – was noch wichtiger ist – die übrigen Substrate, die entweder nicht oder zu Isomergemischen reagierten, cycli-

sieren unter diesen Bedingungen problemlos (Substrat, Ausbeute: **9b**, 77%; **9c**, 96%; **9d**, 89%; **9e**, 88%; **9f**, 32%)^[13]. Bei einer typischen Reaktion wird eine 0.2 M Lösung von **9** in Benzol mit 5–15 mmol-% **12** und Palladiumacetat **10** auf 60 °C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung läßt sich das Reaktionsgemisch direkt chromatographisch reinigen und das Produkt **13** isolieren. Eine mögliche Erklärung für den bemerkenswerten Einfluß des Liganden **12** auf den Cyclisierungsverlauf liefert Schema 2. Dabei wird die Bildung einer Pd^{IV}-Spezies^[14] angenommen, die durch den Substituenten **12** besser stabilisiert werden kann als durch ein Triarylphosphin^[15].



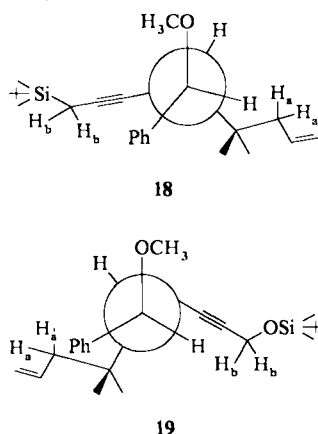
Die erfolgreiche Cyclisierung disubstituierter acetylenischer Substrate machte es möglich, das gewünschte Dien **3** in einer scalemischen Synthese aus dem bekannten Säurechlorid **15a** zu synthetisieren (Schema 3)^[16].



Schema 3. Synthese von (–)-Stereopolid 1. a) $\text{CH}_3\text{NHOCH}_3 \cdot \text{HCl}$, Pyridin, CHCl_3 , 0°C , RT, 96%. b) $\text{LiC}\equiv\text{CCH}_2\text{OSiMe}_2\text{tBu}$, THF, -78°C , 98%. c) LiAlH_4 /Darvonalkohol-Komplex, Ether, -100°C , 100%, $>98\%$ ee. d) NaH, *p*- $\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, kalt. Bu_4NI , THF, RT, 82%. e) 5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 10, 10% 12, Benzol, 70°C , 81%. f) 1) 2-Bromethylnalensäureanhydrid, Benzol, 80°C ; 2) DBU, Benzol, RT, 81%. g) Zwei Stufen (siehe [6]), 64%. h) Dichlordiäcyan-p-2-bromochinon, CH_2Cl_2 , H_2O , dann Pd/C , CH_2Cl_2 , 85%.

Tropft man eine 1.9 M Lösung des Ketons **5** mit einer Geschwindigkeit von 10 mL h⁻¹ zu einer 0.095 M Lösung des LiAlH₄-Darvonalkohol-Komplexes bei -100 °C, so erhält man in quantitativer Ausbeute den Alkohol **16**. Der Enantiomerenüberschuß dieser Reduktion ist > 98 % (NMR und VPC); nach den NMR-Daten der *O*-Methylmandelsäure-

ester **18** und **19** der geschützten enantiomeren Alkohole **4** (Schema 4) wird (*R*)-**16** erhalten (**18**: $\delta = 2.05$ (H_a), 4.23



Schema 4. Die Ester **18** und **19** in erweiterter Newman-Projektion.

(H_b); **19**: $\delta = 1.79$ (H_a), 4.34 (H_b))^[17]. Die *R*-Konfiguration ist auch in Einklang mit zahlreichen Befunden bei der Mosher-Reduktion acetylenischer Ketone^[7].

Erfreulicherweise führt die durch den **12**-Palladiumacetat-Komplex katalysierte Cycloisomerisierung von **4** problemlos zum enantiomerenreinen Dien **3**^[13]. Die Übertragung der stereochemischen Information des Carbinol-Kohlenstoffatoms in **3** auf die stereogenen Zentren von Sterepolid **1** hängt von der diastereofacialen Selektivität der Diels-Alder-Reaktion ab, von der wir vermuteten, daß sie durch die Art des *O*-Substituenten gesteuert werden kann. Die Möglichkeit, daß eine – allerdings umstrittene – „ π -stacking“-Wechselwirkung^[18] das Dienophil auf diejenige Seite des Diens lenkt, die am weitesten vom Sauerstoff entfernt ist, ließ uns die *p*-Methoxybenzylgruppe als *O*-Substituent wählen. In der Tat ergeben die Cycloaddition mit dem Dien **3** und der anschließende Cyclopropyl-Ringschluß nur ein einziges tetracyclisches Anhydrid **20a**. Bei einer vergleichbaren Reaktionssequenz des Diens **17** erhält man dagegen ein 5.4:1-Gemisch diastereomerer Tetracyclen. Die gleichen Schritte wie bei der racemischen Synthese^[6] führen schließlich zu (–)-Sterepolid **1** ($F_p = 226$ – 227°C , $[\alpha]_D^{28}$ ($c = 0.56$, CDCl_3): $x = \text{Na-D-Linie}$, -112.7° ; $x = 557\text{ nm}$, -113.2° ; $x = 546\text{ nm}$, -130.4° ; $x = 435\text{ nm}$, -234.3° ; $x = 405\text{ nm}$, -275.4°).

Da der Drehwert des Naturstoffs bisher nicht publiziert worden ist, bestimmten wir ihn an einer von W. Ayer freundlicherweise zur Verfügung gestellten Probe. Die ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen dem Drehwert des Naturstoffs ($[\alpha]_D^{28} -114^\circ$ ($c = 0.63$, CDCl_3)) und dem der synthetischen Probe sowie der scharfe Misch-Schmelzpunkt von 227 – 227.5°C bestätigen die Identität beider Proben und beweisen die in Schema 1 wiedergegebene absolute Konfiguration. Diese Konfiguration zeigt, daß die Isolactarane durch dieselbe enantiomere Faltung von Farnesylpyrophosphat entstehen wie die Sterpurane, Illudane und Marasmane.

Auf diesem einfachen Reaktionsweg ist (–)-Sterepolid **1** in elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 34 % zugänglich. Das steuernde stereochemische Zentrum, das letztendlich zerstört wird, ist bei dieser Strategie ein Carbinol-Kohlenstoffatom, dessen Konfiguration durch asymmetrische Carbonylreduktion zustandekommt. Besonders wichtig ist die Einführung des Liganden *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylendiamin **12**, durch den die Anwendungsbreite dieser neuen palladiumkatalysierten Cycloisomerisierung erheblich ver-

größert werden kann. Die auf diesem Weg zugänglichen 1-substituierten Diene **13**, speziell **13f** mit Ethoxy- oder **13d** mit Trimethylsilyl-Substituent, sind wertvolle Bausteine für die Konstruktion weiterer Ringsysteme durch Cycloaddition.

Eingegangen am 26. Juni 1989 [Z 3413]

- [1] Übersicht: D. E. Cane, *Acc. Chem. Res.* **18** (1985) 220; einige neue Veröffentlichungen: D. E. Cane, D. B. McIlwaine, P. H. M. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1152; C. Abell, A. P. Leach, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 4337.
- [2] W. A. Ayer, L. M. Browne, *Tetrahedron* **37** (1981) 2199; W. Steglich, *Pure Appl. Chem.* **53** (1981) 1233.
- [3] W. M. Daniewski, M. Kocor, S. Thoren, *Pol. J. Chem.* **52** (1978) 561.
- [4] a) B. Giannetti, B. Steffan, W. Steglich, W. Quack, T. Anke, *Tetrahedron* **42** (1986) 3579; b) die (8*S*)-Konfiguration von Merulidial ist unter Verwendung von Horeaus Methode vorgeschlagen worden.
- [5] W. A. Ayer, M. H. Sacedi-Ghomi, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2071.
- [6] Synthese von racemischen **1**: B. M. Trost, J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 4586. Zur Desilylierung von **20** verwenden wir nun Tetra-butylammoniumfluorid in THF bei Raumtemperatur; für die nachfolgende Reduktion mit Disiamylboran erwies sich Ether als bestes Lösungsmittel.
- [7] S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 1870; R. S. Brinkmeyer, V. M. Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 8339; siehe auch P. A. Wender, N. C. Ihle, C. R. D. Correia, *ibid.* **110** (1988) 5904.
- [8] a) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1781; b) M. Lautens, *Ph. D. Thesis*, University of Wisconsin 1985.
- [9] C. H. Heathcock, B. L. Finkelstein, E. T. Jarvi, P. A. Radcl, C. R. Hadley, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 1922. Wie von Heathcock et al. zitiert, steht der von Brewster vorgeschlagene Ausdruck „scalemisch“ für ein Gemisch, das ungleiche Anteile von Enantiomeren enthält.
- [10] Alternative Reaktionen siehe B. M. Trost, D. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 7255.
- [11] In Vorarbeiten wurde die Zugänglichkeit eines Substrats mit Methoxymethylgruppen gezeigt (siehe [8b]).
- [12] B. M. Trost, D. J. Jebaratnam, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 1611.
- [13] Alle neuen Verbindungen sind durch ihre spektroskopischen Daten und ihre Zusammensetzung (hochaufgelöste MS und/oder Elementaranalyse) vollständig charakterisiert worden.
- [14] Der Reaktionsmechanismus ist zwar nicht bewiesen, doch sind mindestens zwei Wege denkbar, von denen einer über ein Analogon von **14b** als Zwischenprodukt führt; siehe B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 4753; B. M. Trost, D. C. Lee, F. Rise, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 651.
- [15] Neuerer Hinweis, daß Stickstoff-Liganden die Bildung von Pd^{IV} erleichtern: P. K. Byers, A. J. Canty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 639.
- [16] D. J. Hart, T. Yang, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 235.
- [17] B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. McDougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2370.
- [18] Dieses Konzept war durchaus umstritten; siehe B. M. Trost, D. O'Krongly, J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7595; D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *ibid.* **110** (1988) 1238; C. Siegel, E. R. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 5225.

4,6-Dimethyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-on und 2,4,6-Trimethyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octan **

Von Rolf Gleiter*, Christoph Sigwart und Bernd Kissler

Die Methyl-substituierten Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-Derivate **1**–**4**^[1] sind nicht nur aufgrund ihrer Molekülsymmetrie und der elektronischen Wechselwirkung zwischen den Doppelbindungen von Interesse, sondern auch wegen der Möglichkeit von Umlagerungen, die auf das gespannte Ringgerüst zurückzuführen sind. Als wir kürzlich über Synthese und Eigenschaften von **1** und **2** berichteten^[2,3], waren

[*] Prof. Dr. R. Gleiter, Dipl.-Chem. C. Sigwart, Dr. B. Kissler
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG gefördert.