

und C wegen seiner höheren Ladungsdelokalisation eine entscheidend stärker ausgeprägte symmetrische Struktur auf: Beispielsweise unterscheiden sich die C-C-Bindungslängen an den terminalen Methyl- und Methylengruppen nur um 0.029 Å im Vergleich zu 0.126 und 0.161 Å bei A bzw. C. Dieser Befund scheint auf die Solvatation der koordinierten Li⁺-Ionen zurückzuführen zu sein: Die O-Atome von B wechselwirken nur mit solvatisierten Li⁺-Ionen, die von A und C aber sowohl mit solvatisierten als auch mit nichtsolvatisierten. Daß eine zweifache Fehlordnung des Dianions B die offensichtliche fast ideale Symmetrie als Artefakt verursacht, konnten wir ausschließen, da alle sechs H-Atome jedes Anions durch Differenzsynthesen eindeutig lokalisiert und die terminalen CH₃- und CH₂-Gruppen so unterschieden werden konnten. Ebenfalls bemerkenswert ist die Unempfindlichkeit der C-O-Bindungslängen (C-O5 1.342, C-O6 1.341 Å) gegenüber dem elektronischen Ungleichgewicht, das von den Li-C(terminal)-Bindungen in C verursacht wird. Da diese O-Atome unterschiedliche Koordinationszahlen aufweisen (vier bzw. fünf), mag dies angesichts deutlich unterschiedlicher Bindungswinkel C14-C11-O5 und C15-C13-O6 (115.1 bzw. 122.6°) Zufall sein.

Wir haben hier gezeigt, daß die Dilithierung einer 1,3-Dicarbonylverbindung zu einem außergewöhnlich komplexen Aggregat aus Kontakt-Ionenpaaren führen kann. Zur Ermittlung von Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen wird unser nächstes Ziel die Aufklärung der Struktur eines gemischten Li-Na-Analogons sein, da sich dieses chemisch anders verhält^[8]. Ein weiteres Ziel ist die Untersuchung der Strukturen beider Synthesebausteine in Lösung.

Experimentelles

1: Die Synthese wurde in einem Schlenkrohr unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit durchgeführt. Acetylaceton (20 mmol) wurde mit LDA (40 mmol; aus nBuLi und Diisopropylamin in Hexan/THF *in situ* hergestellt) zweifach deprotoniert. Die anfangs gekühlte Lösung wurde zur Vervollständigung der Reaktion zwei Stunden bei Raumtemperatur gerüht. Blaugelbe Kristalle von 1 wurden durch Kristallisation aus Hexan/THF (5/1) bei Raumtemperatur erhalten. Ausbeute (unge reinigt): 41 %. Schmp. 106–108 °C. Korrekte C, H, Li, N-Elementaranalyse. Für die Kristallstrukturanalyse geeignete Einkristalle wurden in einem inerten Öl untersucht und montiert.

Eingegangen am 13. Dezember 1995 [Z 7543]

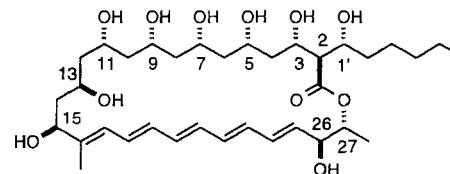
Stichworte: Enolate · Käfigverbindungen · Lithiumverbindungen · Strukturaufklärung

- [1] Für typische Beispiele siehe E. M. Kaiser, J. D. Petty, P. L. A. Knutson, *Synthesis* 1977, 509; T. M. Harris, C. M. Harris, *Org. React.* 1969, 17, 155; J. S. Hubbard, T. M. Harris, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2566; R. M. Sandifer, A. K. Bhattacharya, T. M. Harris, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2260.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chem.* 1988, 100, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1624.
- [3] Kristallstrukturanalyse von 1: $M_r = 1248.7$, monoklin, $C2/c$, $a = 17.846(6)$, $b = 19.945(8)$, $c = 20.167(6)$ Å, $\beta = 94.56(4)^\circ$, $V = 7155(5)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.159 \text{ g cm}^{-3}$, $F(000) = 2672$, Mo_{Kα}-Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $\mu = 0.081 \text{ mm}^{-1}$. Stoe-Siemens-Diffraktometer, 4686 unabhängige Reflexe ($2\theta_{\text{max.}} = 45^\circ$), 160 K, Strukturlösung mit Direkten Methoden, Verfeinerung gegen F^2 (alle unabhängigen Reflexe), anisotrope Verschiebungsparameter, H-Atome isotrop einbezogen: $R' = [\sum \{w(F_o^2 - F_c^2)^2\} / \sum \{w(F_o^2)\}]^{0.5} = 0.002$, konventioneller R -Wert = 0.0645 (gegen F -Werte für 3254 Reflexe mit $F_o^2 > 2\sigma(F_c^2)$), $S = 1.033$ (gegen F^2 , alle Daten, 434 Parameter). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [4] P. G. Williard, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3345; *ibid.* 1986, 108, 462.
- [5] R. Amstutz, J. D. Dunitz, T. Laube, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Chem. Ber.* 1986, 119, 434.
- [6] H. Dietrich, W. Mahdi, D. Wilhelm, T. Clark, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* 1984, 96, 623; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 621.
- [7] A. J. Kos, T. Clark, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* 1984, 96, 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 620.
- [8] K. G. Hampton, J. J. Christie, *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3887.

Relative und absolute Konfiguration von Filipin III**

Scott D. Rychnovsky* und Timothy T. Richardson

Filipin gehört zu den natürlich vorkommenden Polyenmakrolid-Antibiotica. Über 200 Verbindungen dieser Art sind bekannt, wobei die meisten von ihnen durch Actinomyceten (Strahlpilze), die zur Gattung *Streptomyces* gehören, gebildet werden^[1]. Obwohl die Strukturformeln vieler Polyenmakrolide ermittelt wurden, sind vollständige stereochemische Zuordnungen nur in wenigen Fällen erfolgt^[2]. In der Zellbiologie ist Filipin zu einem gängigen Indikator für Cholesterin geworden, und es wurde sogar schon genutzt, um dieses in Zellmembranen quantitativ zu bestimmen^[3]. Der Filipin-Komplex wird auch bei der Erforschung und der klinischen Diagnose der Niemann-Pick-Krankheit Typ C verwendet^[4]. Neuerdings wurde der Nutzen von Filipin zum Nachweis von Cholesterin in Frage gestellt^[5]. Da die Konfiguration von Filipin III bislang unbekannt war, konnte kein genaues Modell für die Wechselwirkung zwischen Cholesterin und Filipin entwickelt werden. Wir berichten hier über die absolute Konfiguration von Filipin III 1 (Schema 1).



Schema 1. Konfiguration von natürlichem Filipin III 1.

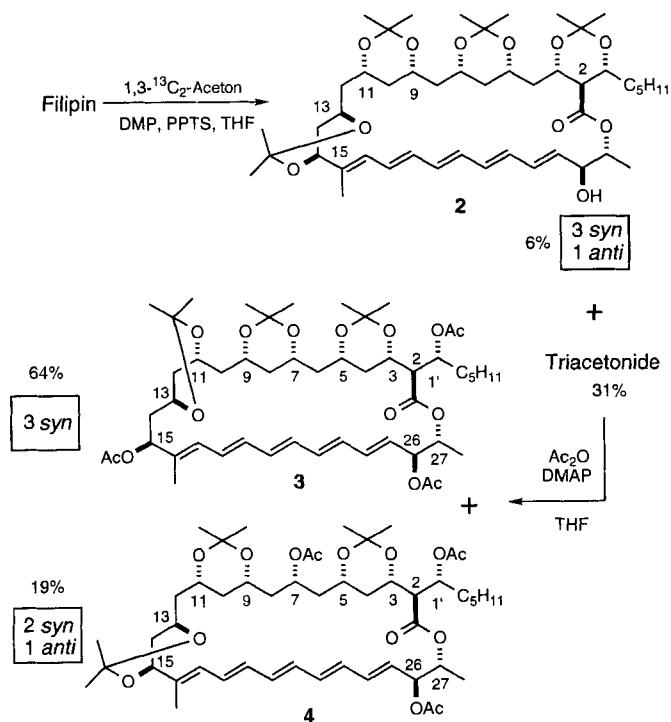
Filipin wurde 1955 aus *Streptomyces filipinensis* aus einer Probe philippinischer Erde isoliert^[6]. Viel später erkannte man, daß Filipin aus vier Komponenten besteht, nämlich Filipin I (4%), Filipin II (25%), Filipin III (53%) und Filipin IV (18%)^[7]. Die Strukturformel von Filipin III, dem Hauptbestandteil des Filipin-Komplexes, wurde durch eine Reihe von Abbauversuchen ermittelt^[8]. Filipin I, das schwierig zu charakterisieren war, ist wahrscheinlich ein Gemisch mehrerer Komponenten, die zwei Hydroxygruppen weniger haben als Filipin III^[9]. Filipin II entspricht 1'-Desoxyfilipin III^[9, 10], Filipin IV ist ein Isomer von Filipin III und wahrscheinlich ein Epimer bezüglich den Zentren C1' oder C3^[11].

Wir haben gezeigt, daß *syn*- und *anti*-1,3-Diole leicht ¹³C-NMR-spektroskopisch mit Hilfe der entsprechenden Acetonide unterschieden werden können, wobei die *syn*-Isomere Methylechoresonanzsignale bei $\delta \approx 19$ und 30, die *anti*-Isomere dagegen bei $\delta \approx 25$ aufweisen^[12]. Auf diese Weise konnte die relative Konfiguration von Filipin III ermittelt werden. Anfängliche Versuche, ein Acetonidderivat von Filipin III mit *p*-Toluolsulfonsäure herzustellen, zeigten, daß die Verbindung säureempfindlich ist. Wurde der Filipin-Komplex^[13] (Sigma) mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), einem schwach sauren Katalysator, in

[*] Prof. S. D. Rychnovsky, T. T. Richardson
Department of Chemistry, University of Minnesota
207 Pleasant Street SE, Minneapolis, MN 55455 (USA)
Telefax: Int. + 612/626-7541

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, der Camille und Henry Dreyfus Foundation (Teacher-Scholar-Award), der Alfred P. Sloan Foundation und den Firmen American Cyanamid, Bristol-Myers Squibb, Pfizer und Zeneca gefördert. Der Firma Upjohn danken wir für eine großzügige Spende des Filipin-Komplexes.

Aceton/2,2-Dimethoxypropan (DMP) (2:1) behandelt, erhielt man nach Chromatographie an Kieselgel das Tetraacetonid **2** in 6% Ausbeute und ein Gemisch von Triacetoniden in 31% Ausbeute (Schema 2, Tabelle 1). Hochgereinigtes Filipin III lieferte unter diesen Bedingungen dasselbe Produktgemisch, d.h. diese Derivate stammen von der Hauptkomponente des Komplexes. Das Triacetonidgemisch wurde acetyliert, aufgetrennt, wobei das Triacetonid **3** in 64% sowie das Triacetonid **4** in 19% Ausbeute entstehen. Die Strukturen von **3** und **4** einschließlich der Positionen ihrer Acetylgruppen wurden durch ¹H-NMR- und COSY-Daten ermittelt^[14]. Die Acetalisierung der Hydroxygruppen wurde mit zu 50% angereichertem 1,3-¹³C₂-Aceton durchgeführt, um die Methylsignale der Acetonidgruppen in den ¹³C-NMR-Spektren leichter zuordnen zu können.



Schema 2. Herstellung der Filipin-III-Acetonidderivate **2–4**. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Die Signale bei $\delta = 31.00, 30.65, 30.50, 30.13, 24.82, 19.97$ und $19.54 (\times 2)$ im ¹³C-NMR-Spektrum des Tetraacetonids **2** können den Methylgruppen von drei *syn*-Acetonidfunktionen und einer weiteren mit Methylpeaks bei $\delta \approx 30$ und 24.82 zugeordnet werden. Die entsprechenden Resonanzsignale im ¹³C-NMR-Spektrum des Triacetonids **3** werden bei $\delta = 30.76, 30.70, 30.02, 19.93, 19.82$ und 19.41 registriert und gehören zu drei *syn*-Acetonidgruppen. Das ¹³C-NMR-Spektrum des Triacetonids **4** weist Signale dieser Methylkohlenstoffatome bei $\delta = 30.05, 30.46, 30.15, 24.74, 19.03$ und 18.97 auf. Diese Signale entsprechen zwei *syn*-Acetonid- und einer zusätzlichen Acetonidgruppe mit Methylsignalen bei $\delta = 30$ und 24.74. Alle stereochemischen Anordnungen der Acetonidringe in den Verbindungen **2**, **3** und **4** entsprechen den relativen 1,3-Diolanordnungen im C1'-C15-Segment von Filipin III.

Sowohl Verbindung **2** als auch **4** weisen einen sehr ungewöhnlichen Signalsatz für die Methylkohlenstoffatome eines Acetonidrings auf. In einer früheren Arbeit haben wir die Signale von mehr als 200 Acetonidringen analysiert und keiner wies ein Signalpaar bei diesen δ -Werten auf^[12a]. Eine Verbindung mit ähnlichen ¹³C-Methylverschiebungen ist 2,2,4,4,6-Pentamethyl-

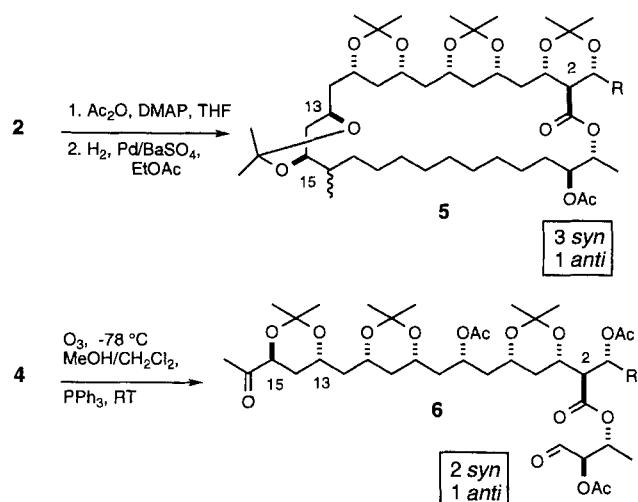
Tabelle 1. Physikalische Daten der Verbindungen **2–4** [a].

- 2:** ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): $\delta = 6.78$ –6.67 (m, 2H), 6.57–6.51 (m, 2H), 6.48–6.42 (m, 2H), 6.37–6.25 (m, 2H), 5.87 (dd, $J = 5.0, 15.3$ Hz, C25), 4.89 (dq, $J = 6.0, 6.4$ Hz, C27), 4.48 (dt, $J = 2.6, 10.0$ Hz, C1'), 4.42–4.36 (m, 2H), 4.28–4.22 (m, 2H), 4.06–4.01 (m, 2H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, $J = 4.1, 6.0, 7.4$ Hz, C26), 2.49 (t, 1H, $J = 10.1$ Hz, C2), 2.26 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 2.12–1.20 (m, 19H), 1.85 (s, 3H), 1.543 (s, 3H), 1.538 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.212 (s, 3H), 1.206 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.869 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz); HR-MS(FAB): gef.: 814.5239, ber. (C₄₇H₇₄O₁₁): 814.5233
- 3:** ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): $\delta = 6.51$ (dd, 1H, $J = 10.4, 13.6$ Hz), 6.45–6.30 (m, 4H), 6.27–6.21 (m, 2H), 6.13 (dd, 1H, $J = 10.6, 15.1$ Hz), 5.81 (dd, 1H, $J = 5.8, 15.6$ Hz, C25), 5.69 (ddd, 1H, 3.0, 6.25, 10.0 Hz, C1'), 5.62 (dd, 1H, $J = 4.6, 10.6$ Hz, C15), 5.37 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.3$ Hz, C26), 5.31 (dq, 1H, $J = 6.0, 6.1$ Hz, C27), 4.29 (ddd, 1H, $J = 2.1, 8.6, 10.8$ Hz), 4.12–4.07 (m, 1H), 4.06–3.99 (m, 1H), 3.90–3.81 (m, 2H), 3.77–3.70 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, $J = 6.1, 8.0$ Hz, C2), 2.25 (ddd, 1H, $J = 3.4, 10.1, 13.5$ Hz), 2.10–2.16 (m, 19H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.861 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz); HR-MS(FAB): gef.: 900.5226, ber. (C₅₀H₇₆O₁₄): 900.5227
- 4:** ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): $\delta = 6.91$ (dd, 1H, $J = 11.5, 14.3$ Hz), 6.74 (dd, 1H, $J = 11.1, 14.5$ Hz), 6.66–6.55 (m, 2H), 6.50–6.34 (m, 3H), 6.28 (dd, 1H, $J = 11.3, 14.1$ Hz), 6.09 (dd, 1H, $J = 4.9, 14.6$ Hz, C25), 5.70 (ddd, 1H, $J = 2.8, 4.9, 10.1$ Hz, C1'), 5.49 (dd, 1H, $J = 5.0, 9.6$ Hz, C26), 5.33 (dq, 1H, $J = 5.0, 6.3$ Hz, C27), 5.33–5.27 (m, 1H, C7), 4.54–4.51 (m, 1H), 4.39 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 4.28 (ddd, 1H, $J = 2.4, 7.3, 11.4$ Hz), 3.91–3.84 (m, 2H), 3.76–3.72 (m, 1H), 3.16 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, C2), 2.63 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 2.04–2.11 (m, 19H), 1.87 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.840 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); HR-MS(FAB): gef.: 900.5150, ber. (C₅₀H₇₆O₁₄): 900.5237

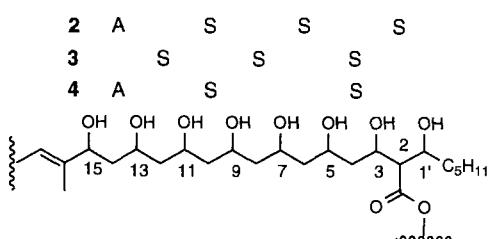
[a] NMR- und MS-Daten sind an Verbindungen mit natürlicher ¹³C-Häufigkeit bestimmt worden.

1,3-dioxan. Bekanntermaßen liegt dieser Heterocyclus wegen des quarternären C4-Zentrums in der Sesselkonformation vor, wobei die axiale Methylgruppe am C2-Aтом ein Signal bei $\delta = 24.93$, die äquatoriale eines bei $\delta = 32.04$ ergibt^[15]. Diese Werte kommen den beobachteten Signalen der Methylgruppen in **2** ($\delta = 30$ und 24.82) und **4** ($\delta \approx 30$ und 24.74) schon sehr nahe. Das Signal bei $\delta \approx 24$ ist charakteristisch für eine axiale Methylgruppe eines Acetonids, das am C4- oder C6-Atom einen weiteren axialen Substituenten trägt. Am besten werden diese Signallagen durch einen *anti*-Acetonidring mit Sesselkonformation beschrieben. Offenbar erzwingt der makrocyclische Ring von **2** und **4**, daß die 1,3-Diolacetonidgruppe die Sesselkonformation anstelle der stabileren, verdrillten Bootkonformation (twist boat) einnimmt. Da eher ein alkensubstituiertes Acetonid als ein alkylsubstituiertes in der energetisch ungünstigeren Sesselkonformation vorliegt^[16], ist die wahrscheinlichste Position für die *anti*-Acetonidgruppe in **2** und **4** an C13–C15.

Um diese Hypothese zu prüfen, bauten wir die Verbindungen **2** und **4**, wie in Schema 3 gezeigt, ab. Acetyliert und hydriert man **2**, so entsteht der gesättigte Makrocyclus **5**, dessen Methylacetonidgruppen bei $\delta = 30.75, 30.69, 30.14, 25.69, 24.78, 19.95 (\times 2)$ und 19.45 in Resonanz treten. Die Signale bei $\delta = 25.69$ und 24.78 sind im erwarteten Signalbereich eines gesättigten *anti*-Acetonids. Das Triacetonid **4** wurde ozonisiert und mit Triphenylphosphoran reduziert, wobei das Triacetonid **6** in 43% Ausbeute gebildet wurde. Dessen Methylsignale werden bei $\delta = 30.50, 30.30, 25.94, 24.32, 19.57$ und 19.29 im ¹³C-NMR-Spektrum registriert. Die Methylpeaks bei $\delta = 25.94$ und 24.32 zeigen klar, daß ein *anti*-1,3-Diolacetonid vorliegt. Auffallender noch ist die Differenz $\Delta\delta = 1.62$ zwischen den beiden Methylsignalen. Diese ist größer als bei einem gesättigten *anti*-1,3-Diolacetonid zu erwarten wäre, aber in Einklang mit einem acylsubstituierten *anti*-Acetonid^[12a]. Diese Ergebnisse belegen, daß der *anti*-Acetonidring an C13–C15 in **2** und **4** lokalisiert ist. Die relativen Konfigurationen an den alkoholischen Stereozentren im Bereich C1' bis C15 sind in Schema 4 gezeigt.



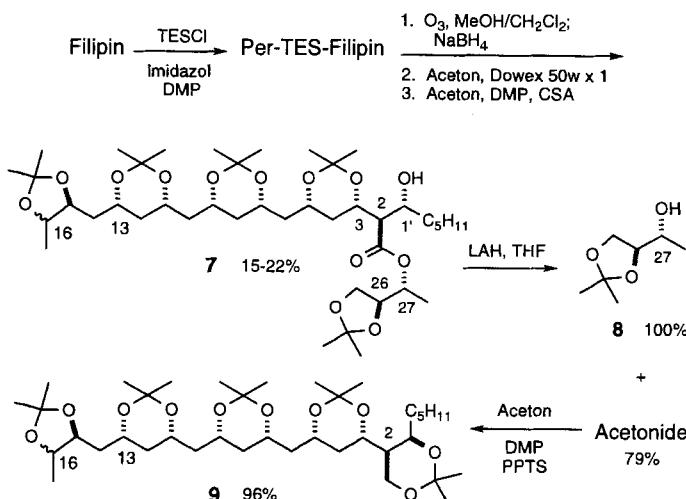
Schema 3. Herstellung der Verbindungen 5 und 6. Durch diese Verbindungen wird die Lage des *anti*-Acetonidrings an C13–C15 in den Derivaten 2 und 4 bestätigt.
RT = Raumtemperatur.



Schema 4. Relative Konfiguration von Filipin III im C1'-C15-Bereich. In den Verbindungen 2–4 ist die relative Stereochemie jeder Acetonidposition entweder als S (*syn*) oder A (*anti*) angegeben.

Der Acetonidring an C1'-C3 nimmt im Tetraacetonid 2 eine Sesselkonformation ein. Das Proton am C2-Atom ergibt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2 ein Triplet mit einer Kopplungskonstante von 10.1 Hz. Dieser Wert entspricht einer äquatorialen Estergruppe, so daß die Konfiguration am C2-Zentrum *anti* in bezug auf C1' und C3 ist.

Die Konfiguration von Filipin III an den Stereozentren C26 und C27 wurde durch eine Abbausequenz ermittelt (Schema 5).



Schema 5. Abbau von Filipin zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Filipin III. Detaillierte Mosher-Analyse von 7 ergab für C1' die absolute Konfiguration R. Verbindung 8 wurde als Enantiomer einer aus D-Mannitol hergestellten authentischen Probe identifiziert.

Das aus dem Filipin-Komplex (Upjohn oder Sigma) hergestellte Per-TES-Filipin wurde ozonisiert und anschließend mit NaBH_4 reduziert. Die Triethylsilyl(TES)-Schutzgruppen wurden durch Acetonidgruppen ersetzt und so das Pentaacetonid 7 als ein Diastereomerengemisch an C16 in einer Ausbeute von 15–22% erhalten. Die Position der einzelnen, ungeschützten Hydroxygruppe wurde durch COSY-Analyse von acetyliertem 7 bestimmt. Die Reduktion von 7 mit LiAlH_4 (LAH) ergab quantitativ *anti*-1,2-Di-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol 8. Diese Verbindung wurde durch direkten Vergleich ($^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, GC) mit einer authentischen Probe von (2*R*,3*S*)-Di-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol^[17] identifiziert. Durch Vergleiche der (*R*)- und (*S*)-Mosher-Ester von 8 mit denen einer authentischen Probe von (2*R*,3*S*)-Di-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol^[17] konnte die absolute Konfiguration von 8 zu (2*S*,3*R*) bestimmt werden. Bei der Reduktion von 7 entstand darüber hinaus ein Gemisch von Acetoniden, das mit Aceton und Säure zum Pentaacetonid 9 in 76% Ausbeute abreagierte. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 9 zeigt vier *syn*-1,3-Diolacetonefunktionen und ein Gemisch von *syn*- und *anti*-1,2-Diolacetoneiden, ein weiterer Hinweis für die in Schema 4 vorgeschlagene relative Konfiguration von Filipin III^[18].

Schließlich muß noch die Frage nach der absoluten Konfiguration des C1'-C15-Fragments gelöst werden. Eine detaillierte Mosher-Esteranalyse^[19] des C1'-Alkohols 7 führte zu $\Delta\delta_H$ ($= \delta_S - \delta_R$)-Werten von -58 (H3), -8.5 (H2), -10 (H1'), $+5$ (H2') und $+25$ (H3') Hz (bei 500 MHz in CHCl_3 gemessen). Diese Werte weisen auf eine (*R*)-Konfiguration am C1'-Zentrum hin und vervollständigen damit die Strukturbestimmung von Filipin III. Die Stereozentren von Filipin III haben folgende absolute Konfigurationen: 1'*R*, 2*R*, 3*S*, 5*S*, 7*S*, 9*R*, 11*R*, 13*R*, 15*S*, 26*S* und 27*R*. Es muß betont werden, daß die relativen Konfigurationen der neun Stereozentren in der oberen Molekülhälfte von Filipin (Schema 1) anfänglich gerade mit Hilfe dreier Acetonide (2, 3 und 4), die durch eine Zweistufen-Schutzgruppenreaktion erhalten wurden, ermittelt wurden. Die anschließenden Experimente bestätigten diesen Befund. Die stereochemische Anordnung in der Struktur von Filipin III wird ein Modell für die Wechselwirkung zwischen Filipin und Cholesterin liefern.

Eingegangen am 11. Januar 1995 [Z 7619]

Stichworte: Antibiotica · Filipin · Makrolide · Polyene · Strukturaufklärung

- [1] S. Omura, H. Tanaka in *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice* (Hrsg.: S. Omura), Academic Press, New York, 1984, S. 351.
- [2] Bestimmung der Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse: a) Amphotericin B: W. Mechlisinski, C. P. Schaffner, P. Ganis, G. Avitable, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3873; b) Roxatinic: H. Maehr, R. Yang, L.-N. Hong, C.-M. Liu, M. H. Hatada, L. J. Todaro, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3816; Bestimmung der Konfiguration durch Abbau, NMR-Spektroskopie und Synthese einzelner Bausteine: Mycoticin: c) S. L. Schreiber, M. T. Goulet, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6001; d) S. L. Schreiber, M. T. Goulet, T. Sammaki, *ibid.* **1987**, 28, 6005; e) *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8120; Nystatin: f) J.-M. Lancein, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4521; g) Prandi, J.-M. Beau, *ibid.* **1989**, 30, 4517; h) K. C. Nicolaou, K. H. Ahn, *ibid.* **1989**, 30, 1217; Teilstruktur von Lienomycin: i) J. Pawlak, K. Nakanishi, T. Iwashita, E. Borowski, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2896; Roflamycin: j) S. D. Rychnovsky, G. Grieshaber, R. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2623; Pentamycin: k) T. Oishi, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 427; l) T. Nakata, N. Hata, T. Suenaga, T. Oishi, *Tennen Yuki Kagobuton Tokonai Koen Yoshishu 30th 1988 (Symp. Chem. Nat. Prod. Symp. Pap.)*, Fukuoka, 1988, 540; Bestimmung der Konfiguration durch NMR-Spektroskopie: Pimaricin: m) J.-M. Lancein, J.-M. Beau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4060; Candidin: n) J. Pawlak, P. Sowinski, E. Borowski, P. Gariboldi, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1598.
- [3] a) J. Bolard, *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, 865, 257; b) O. Behnke, J. Tranum-Jensen, B. Van Deurs, *Eur. J. Cell Biol.* **1984**, 35, 189.
- [4] R. A. Coxey, P. G. Pentchev, G. Campbell, E. J. Blanchette-Mackie, *J. Lipid Res.* **1993**, 34, 1165.

- [5] a) J. Milhaud, J. Mazerki, E. J. Dufourc, *Eur. Biophys. J.* **1989**, *17*, 151; b) M. A. R. B. Castanho, M. J. E. Prieto, *Eur. J. Biochem.* **1992**, *207*, 125.
- [6] a) G. B. Whitefield, T. D. Brock, A. Ammann, D. Gottlieb, H. E. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4799; b) A. Ammann, D. Gottlieb, H. E. Carter, *Plant Dis. Rep.* **1955**, *39*, 219.
- [7] M. E. Bergy, T. E. Eble, *Biochemistry* **1968**, *7*, 653.
- [8] a) B. Berkooz, C. Djerassi, *Proc. Chem. Soc. London* **1959**, 316; b) C. Djerassi, M. Ishikawa, H. Budzikiewicz, J. N. Shoolery, L. F. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 383; c) B. T. Golding, R. W. Rickards, M. Barber, *ibid.* **1964**, 2615; d) O. Ceder, R. Ryhage, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 558.
- [9] R. C. Pandey, K. L. Rinehart, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 414.
- [10] D. M. F. Edwards, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 322.
- [11] R. C. Pandey, N. Narasimhachari, K. L. Rinehart, D. S. Millington, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4306.
- [12] a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945; b) D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *ibid.* **1990**, *31*, 7099; c) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- [13] Der Filipin-Komplex wurde entweder von der Firma Sigma (F-9765) als Rohgemisch, das ca. 50% Filipin III enthält, oder von der Firma Upjohn (Charge Nr. 2923-DEV-39), deren Produkt ca. 8% Filipin III enthält, bezogen. Durch präparative Umkehrphasen-Hochdruckflüssigkeitschromatographie kann Filipin III gereinigt werden.
- [14] Die Position der C1'-Acetatkunst in **3** und **4** wurde durch deren Kreuzpeak in den COSY-Spektren bestimmt, der leicht zu identifizieren war. Die Position der C15-Acetatgruppe in **3** konnte durch deren einfaches Kopplungsmuster ermittelt werden. Die Lage der C7-Acetatkunst in **4** ist weniger sicher und wurde mit Hilfe des COSY-Spektrums zugeordnet. Die zweite Acetatgruppe in **4** muß sich an C7 oder C11 befinden, wobei deren Position die stereochemische Analyse nicht beeinflußt. In Tabelle 1 sind die Zuordnungen für diese Protonen aufgelistet.
- [15] K. Pihlaja, M. Kivimaki, A.-M. Myllyniemi, T. Nurmi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4688.
- [16] S. D. Rychnovsky, G. Yang, J. P. Powers, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5251.
- [17] J. Mulzer, A. Angermann, W. Münch, G. Schlichthörl, A. Hentzschel, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *7*.
- [18] 9: ^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6). 1,2-Diolacetonidgemisch: $\delta = 29.03, 27.76, 27.61, 26.10$; 1,3-Diolacetone: $\delta = 30.81, 30.69, 30.66, 30.22, 20.04, 19.92, 19.83, 19.00$.
- [19] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.

Synthese eines 2*H*-Azirins durch [1 + 2]-Cycloaddition eines Phosphinocarbens an ein Nitril und anschließende Ringerweiterung zu einem 1,2*λ*⁵-Azaphosphet**

Gilles Alcaraz, Ulrich Wecker, Antoine Baceiredo, Françoise Dahan und Guy Bertrand*

Ob die Bezeichnungen Carben, Germylen und Silylen für stabilisierte Derivate^[1–4] der reaktiven Spezies gerechtfertigt sind, ist fraglich^[5]. Wie Rechnungen^[6] und eine Röntgenstrukturuntersuchung^[1d] gezeigt haben, werden Phosphinocarbene am besten als Phosphorvinyl-Ylide formuliert. Die wichtigste Frage für synthetisch arbeitende Chemiker ist dabei jedoch, ob diese stabilen Spezies die Reaktivität von kurzelbigen Carbenen zeigen. Schöne Beispiele für den Carbencharakter von Phosphinocarbene sind die Bildung von Azaphospholidinen durch Thermolyse (intramolekularer Carbeneinschub in eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung)^[1a], Cyclopropanierungen^[1b] und die [1 + 1]-Addition an Isocyanide unter Bildung von Ketiminen^[1b, e]. Wir berichten hier von einer weiteren, präzedenzlosen,

[*] Dr. G. Bertrand, G. Alcaraz, Dr. U. Wecker, Dr. A. Baceiredo, Dr. F. Dahan Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS 205, route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cédex (Frankreich) Telefax: Int. + 61 55 30 03

[**] Diese Arbeit wurde von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung mit einem Feodor-Lynen-Stipendium (U. W.) und vom Centre National de la Recherche Scientifique gefördert.

Carben-typischen Reaktion, der Bildung eines 2*H*-Azirins durch eine [1 + 2]-Cycloaddition. Ferner beschreiben wir das erste Beispiel für eine Ringerweiterung eines Azirins zu einem viergliedrigen Ringsystem mit vier π -Elektronen.

Das Phosphinocarben **1**^[1e] reagiert mit Benzonitril in großem Überschuß in Toluol bei Raumtemperatur zu Verbindung **2** (Schema 1), die in einer Ausbeute von 85% isoliert wurde. Wie aus der ^{31}P -NMR-spektroskopischen Untersuchung folgte, war



Schema 1.

die Reaktion nach 18 h abgeschlossen; ein Zwischenprodukt trat nicht auf. Multikern-NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse ergaben, daß die Verbindung **2** ein 1,1-Addukt von **1** mit Benzonitril war^[7]; eine Röntgenstrukturanalyse^[8] zeigte, daß es sich bei **2** um ein 2*H*-Azirin handelte. Die Struktur von **2** im Kristall ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

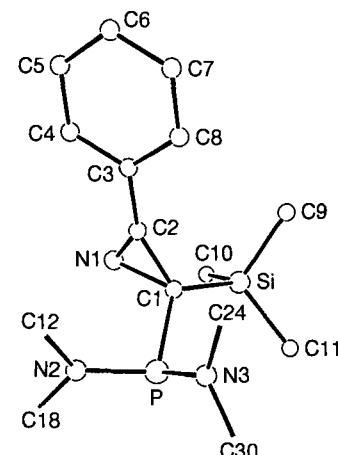


Abb. 1. Struktur von **2** im Kristall (ORTEP-Darstellung). Die Cyclohexylgruppen an N2 und N3 wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$]: P-C1 1.870(3), P-N2 1.692(2), P-N3 1.705(2), C1-C2 1.468(3), C1-N1 1.630(3), C1-Si 1.899(2), C2-N1 1.254(4), C2-C3 1.452(4); P-C1-Si 118.1(1), P-C1-C2 125.9(2), P-C1-N1 111.5(2), N1-C1-C2 47.4(2), C1-N1-C2 59.5(2), N1-C2-C1 73.1(2), N1-C2-C3 137.6(3), C1-C2-C3 149.2(3).

ben. Man beachte die typische^[9], sehr lange C1-N1-Bindung [1.629(4) Å]; zum Vergleich: bei Diazirinen beträgt die C-N-Bindungslänge etwa 1.46 Å^[10].

Formal ist das Azirin **2** das Ergebnis einer [1 + 2]-Cycloaddition des Carbens **1** an das Nitril. Elektrophile Carbene reagieren mit Nitrilen zu kurzelbigen^[11] oder sogar stabilen Nitril-Yilden^[12]. Phosphinocarbene haben noch niemals elektrophilen Charakter gezeigt; auch der Ringschluß von Nitril-Yilden zu 2*H*-Azirinen ist recht unwahrscheinlich^[11–13]. Das Nitril-Ylid **3** kann daher kein Zwischenprodukt in der zu **2** führenden Reaktion sein. Eine schrittweise Reaktionsfolge, die mit dem nucleophilen Angriff des Carbens am Kohlenstoffatom des Nitrils beginnt, würde zum 1,3-Dipol **4** führen. Es sollte jedoch beachtet werden, daß **4** auch als Azabetain **4'** oder als Vinylnitren **4''** aufgefaßt werden kann. Für den Ringschluß Vinylnitren → Azirin gibt es Beispiele^[14], doch haben Padwa et al.^[15a] und Nishiwaki et al.^[15b, c] gezeigt, daß Vinylnitrene, die durch Thermolyse von Azirinen erzeugt wurden, intermolekular durch Phosphine abgefangen werden, wobei Phosphazhen-Addukte gebildet werden. Im Fall des Vinylnitrens **4''** sollte daher eine intramolekulare Reaktion dieses Typs zum 1,2*λ*⁵-Azaphosphet **5** führen (Schema 2).