

als **32**. Deshalb sagten wir voraus, daß bei der Cycloaddition eher das Perhydroindol **31** als **33** entstehen würde.^[21] Wir suchen derzeit nach einer Erklärung für das erhaltene überraschende Ergebnis.

Eingegangen am 9. Dezember 1997 [Z11245]

Stichwörter: Alkaloide • Cycloadditionen • Stickstoffheterocyclen • Synthesemethoden • Totalsynthesen

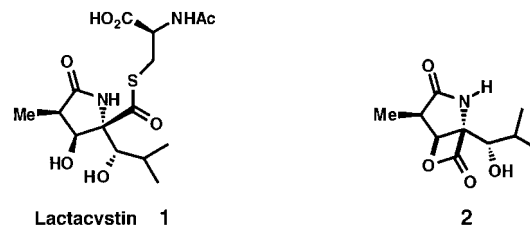
- [1] S. F. Martin in *The Alkaloids*, Vol. 30 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, S. 251–376.
- [2] F. Viladomat, J. Bastida, C. Codina, W. E. Campbell, S. Mathee, *Phytochemistry* **1995**, 40, 307–311.
- [3] a) L. E. Overman, J. Shim, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5005–5007; b) *ibid.* **1993**, 58, 4662–4672.
- [4] a) M. Ishizaki, O. Hoshino, Y. Iitaka, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7079–7082; b) *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7285–7295; c) M. Ishizaki, K. Kurihara, E. Tanazawa, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 101–110.
- [5] a) J. Jin, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2050–2051; b) *ibid.* **1997**, 119, 5773–5784.
- [6] a) W. H. Pearson, D. P. Szura, W. G. Harter, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 761–764; b) W. H. Pearson, D. P. Szura, M. J. Postich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1329–1345; c) W. H. Pearson, M. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6354–6357.
- [7] Für eine Übersicht über die frühen Arbeiten auf diesem Gebiet siehe: T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 715–727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 627–639.
- [8] Zu verwandten Reaktionen von α -metallierten Vinylsulfiden mit Epoxiden siehe: a) K. Oshima, K. Shimoji, H. Takahishi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2694–2695; b) I. Vlattas, L. D. Vecchia, A. O. Lee, *ibid.* **1976**, 98, 2008–2010.
- [9] a) W. H. Pearson, M. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5662–5671; b) W. H. Pearson, F. E. Lovering, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9173–9176; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12336–12337.
- [10] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.
- [11] M. J. Postich, Dissertation, University of Michigan (USA), **1994**.
- [12] P. A. Magriotis, J. T. Brown, M. E. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5047–5050.
- [13] Obwohl die Sequenz aus Zinn-Lithium-Austausch und Protonierung über die Vinylolithiumverbindung abläuft, die für die Epoxidöffnung in Schema 2 benötigt wird, ist es besser, die Vinylolithiumverbindung durch Deprotonierung von gereinigtem **17** zu generieren.
- [14] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768–2771.
- [15] a) N. Adje, P. Breuilles, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4631–4634. Die verwendete Methode ist die von Takano et al.; b) S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1983**, 1593–1596.
- [16] Es wurde die durch Overman et al. modifizierte Methode von Meyers et al. verwendet: a) F. W. Collington, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3044–3045; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairadeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776–5788.
- [17] Zur asymmetrischen Dihydroxylierung von Allylbromiden mit $\leq 72\%$ ee siehe: H. C. Kolb, Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 133–141.
- [18] M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3693–3694.
- [19] Der Erfolg der Epoxidöffnung hing stark von den Reaktionsbedingungen und der Art der Schutzgruppen ab. Eine Diskussion wird in einer ausführlicheren Veröffentlichung erscheinen.
- [20] Wir danken Dr. Henry Fales von den National Institutes of Health für Proben von (–)-Montanin und (–)-Coccinin und Professor Osamu Hoshino von der Science University von Tokyo für Spektren von Montanin.
- [21] Übergangszustände, die zu *trans*-Ringverknüpfungen führen, werden aufgrund früherer Erfahrung außer acht gelassen.^[6b, 9] Die alternative sesselartige Konformation, die zu **33** führen kann, ist nicht gezeigt, da sie starke 1,3-diaxiale Wechselwirkungen aufweist.

Eine effiziente und kurze enantioselektive Totalsynthese von Lactacystin**

E. J. Corey,* Weidong Li und Tohru Nagamitsu

Professor Satoshi Ōmura gewidmet

Lactacystin **1**, ein mikrobielles Produkt, das von Ōmura et al. erstmals beschrieben wurde,^[1, 2] ist ein bemerkenswert



selektiver und potenter Inhibitor für den Abbau von Ubiquitin-markierten Proteinen in den Proteasomen.^[3, 4] Die Wirkung von Lactacystin und dem gleichermaßen wirksamen β -Lacton **2**^[5] beruht auf der Acylierung eines katalytisch entscheidenden N-terminalen Threoninrestes in einer der 28 Proteinuntereinheiten, aus denen das zylindrische 20S-Proteasom aufgebaut ist (Abb. 1).^[3, 4] Dies wurde durch Röntgenstrukturanalysen an einem durch Lactacystin inaktivierten 20S-Proteasom bei einer Auflösung von 2.4 Å bestätigt.^[6, 7] Dabei ergab sich außerdem, daß die Isopropylgruppe des Lactacystins in einer hydrophoben Tasche der Lactacystin-markierten Proteasom-Untereinheit gebunden wird.^[6] Der Proteasom-Komplex ist am Abbau zahlreicher Proteine beteiligt, zu denen nicht nur fehlgefaltete und denaturierte Proteine gehören,^[8] sondern auch Proteine, die am Verlauf des Zellzyklus^[9] und an der Regulierung der Gentranskription^[10] beteiligt sind. Lactacystin ist deshalb ein sehr wichtiges Werkzeug proteinbiochemischer und zellbiologischer Untersuchungen geworden. Nach dem ersten totalsynthetischen Verfahren^[5, 11] hergestelltes Lactacystin wurde in hunderten biologischer Laboratorien verwendet; darüber hinaus stehen für die Herstellung von synthetischem **1** drei weitere vielstufige Synthesen zur Verfügung.^[12–14]

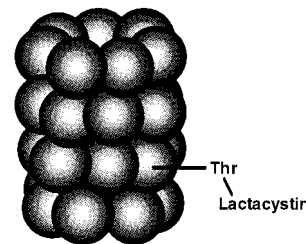


Abb. 1. Schematische Darstellung des 20S-Proteasoms nach irreversibler Inhibierung durch **1** (oder **2**).

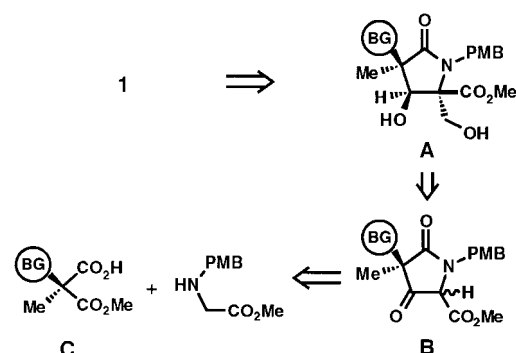
Der anhaltende Bedarf an synthetischem Lactacystin veranlaßte uns, eine kürzere Syntheseroute für **1** zu entwickeln,

[*] Prof. E. J. Corey, W. Li, T. Nagamitsu
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-0376
E-mail: corey@chemistry.harvard.edu

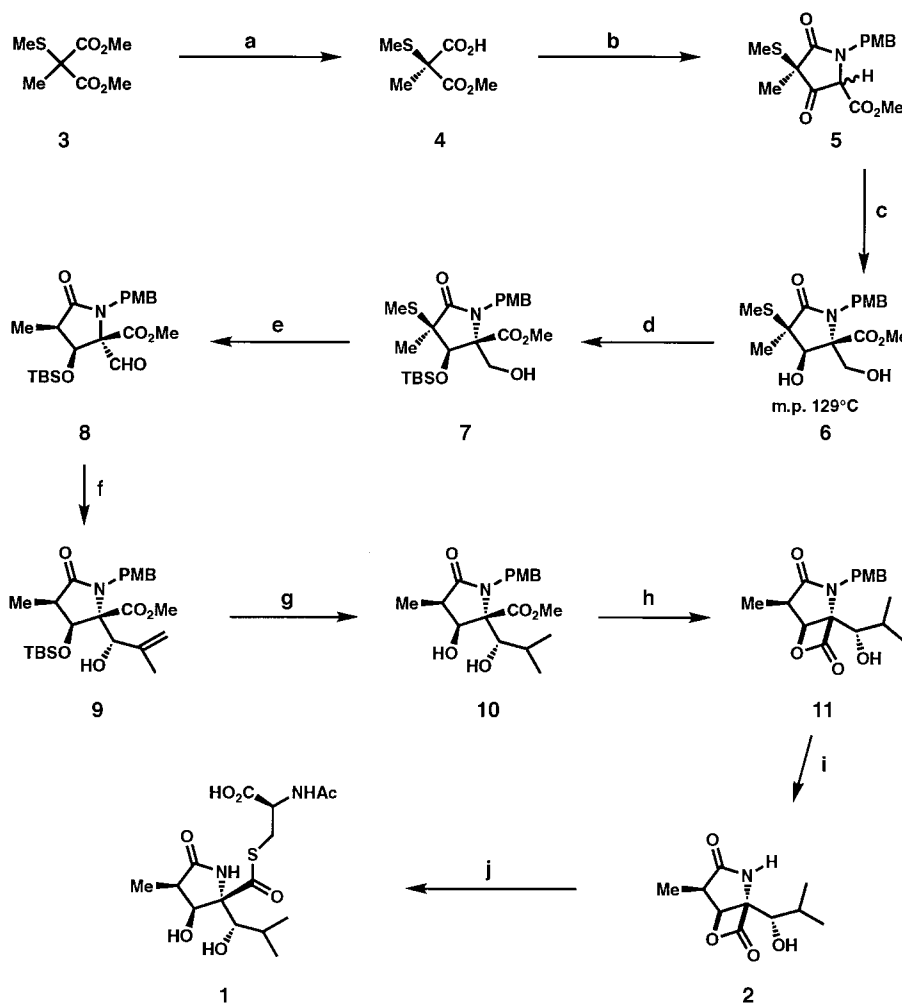
[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health sowie der japanischen Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaft (T. N.) unterstützt.

die sich auch für die effiziente Synthese von Strukturanaloga eignet, bei denen die Isopropylgruppe von **1** durch andere lipophile Gruppen ersetzt ist. Dies verlangt die Einführung der Isopropylgruppe von **1** auf einer späten Stufe der Synthese; außerdem sollte das α -Kohlenstoffatom des γ -Lactams als Schlüssel-Stereozentrum für die Steuerung der nachfolgenden stereochemischen Manipulationen dienen. Beide Anforderungen erfüllt die in Schema 1 gezeigte Retrosynthese-Strategie. BG steht dabei für eine Schutzgruppe mit folgenden Eigenschaften: 1. Sie läßt sich im Zwischenprodukt **A** leicht durch Wasserstoff ersetzen. 2. Sie ist ausreichend voluminös, um die Steuerung des stereochemischen Verlaufs bei der Hydroxymethylierung des β -Ketoesters **B** zu ermöglichen (d. h. die Diastereoselektivität zu beeinflussen). 3. Sie eignet sich für die enantioselektive Synthese des Malonsäuremonoesters **C** in großem Maßstab.

Die ausgearbeitete Synthese ist in Schema 2 dargestellt. Methylmalonsäuredimethylester wurde in das achirale α -Methylsulfanylderivat **3** umgewandelt (NaH, dann MeSCl^[15] in THF, RT (23 °C), 12 h). Durch enantioselektive Hydrolyse mit Schweineleberesterase (PLE) erhielt man den chiralen Malonsäuremonomethylester **4** (siehe *Experimentelles*). Das Rohprodukt (97 % Ausbeute) wurde durch einmaliges Umkristallisieren des Chininsalzes aus wäßrigem Ethanol gereinigt. Nach Ansäuern und Extrahieren fiel **4** in Form eines farblosen Öls und mit einem Enantiomerenüberschuß (*ee*) von 95 % an.^[16, 17] Das Säurechlorid von **4** wurde mit *N*-*p*-Methoxybenzylglycinmethylester (PMB-



Schema 1. Retrosyntheseplan für die Synthese von **1**. PMB = *p*-Methoxybenzyl.



Schema 2. Synthese von **1**. a) 1. PLE, H₂O, pH 7.3, RT, 24 h, 97 %; 2. Umkrist. des Chininsalzes, 64 %, 95 % *ee*. b) 1. (COCl)₂, kat. DMF, RT, 1 h; 2. PMB-NHCH₂CO₂Me, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 99 %; 3. LDA, THF, –78 °C, 2 h, 93 %. c) 1. DBU, THF, –78 °C; wäbr. HCHO, –78 °C, 0.5 h, 90 %; 2. NaBH(OAc)₃, HOAc, RT, 1 h, 95 % nach Umkrist., 99 % *ee*. d) 1. PivCl, Pyridin, RT, 10 h, 85 %; 2. TBSOTf, 2,6-Lutidin, RT, 12 h, 98 %; 3. NaOMe, MeOH, RT, 5 h, 92 %. e) 1. Raney-Nickel, EtOH, 0 °C, 1 h, 82 %; 2. Dess-Martin-Reagens, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 95 %. f) H₂C=C(Me)MgBr, TMSCl, THF, –40 °C, 0.5 h, 97 %. g) 1. H₂/Pd-C, EtOH, 12 h, RT, 99 %; 2. CF₃CO₂H/H₂O 4/1, 50 °C, 4 h, 87 %. h) 1. LiOH, THF/H₂O 1/1, RT, 0.5 h; 2. BOPCl, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 0.5 h, 90 %. i) Ce^{IV}, CH₃CN/H₂O 3/1, RT, 1 h, 62 %. j) *N*-Acetyl-L-Cystein, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 99 %. LDA = Lithiumdiisopropylamid, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

NHCH₂COOMe) verknüpft. Bei der Dieckmann-Cyclisierung des resultierenden Amidesters entstand das Ketolactam **5** als 1:1-Mischung der Diastereomere (bezüglich des α -Kohlenstoffatoms der β -Ketoestereinheit).

Nach der stereoselektiven (9:1) α -Hydroxymethylierung von **5** und der stereospezifischen Reduktion^[18] der Keto-Carbonylgruppe wurde das kristalline Dihydroxylactam **6**, Schmp. 129 °C, [α]_D²³ = –41.8 (*c* = 0.1, CHCl₃), in einer Ausbeute von 86 % bezogen auf **5** erhalten. Die absolute Konfiguration von **6** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt.^[19] Ausgehend von **6** wurde der Mono-*tert*-butyldimethylsilyl(TBS)-Ether **7** als Öl durch die folgende Reaktionssequenz hergestellt: 1. selektive Veresterung der primären Hydroxygruppe mit Pivaloylchlorid (PivCl), 2. Silylierung der sekundären Hydroxygruppe und 3. Spaltung des Pivalinsäureesters. Die Entschwefelung von **7** mit Raney-Nickel verlief mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (10:1) und

lieferte den Aldehyd **8** nach säulenchromatographischer Reinigung und Dess-Martin-Oxidation als farbloses Öl in 78 % Ausbeute.^[20]

Die Addition von Organolithium- oder Grignard-Reagentien an den Aldehyd **8** erwies sich als problematisch: Zum einen reagierte die Formylgruppe nur träge (möglicherweise infolge sterischer Abschirmung), zum anderen folgte der Carbonyladdition eine rasche Retro-Aldolreaktion. Bei Zugabe des 2-Propenyl-Grignard-Reagens zu einer Mischung aus **8** und Trimethylchlorsilan (TMSCl) wurde jedoch das gewünschte Additionsprodukt **9** stereospezifisch und – nach wäßriger Aufarbeitung und Isolierung – in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Mehrere Faktoren tragen zum Erfolg dieser Reaktion bei: 1. TMSCl fängt das Alkoxid-Ion, das bei der Addition des 2-Propenyl-Grignard-Reagens an die Formylgruppe entsteht, schneller ab, als die Retro-Aldolreaktion stattfindet. 2. Bei -40°C reagiert das Grignard-Reagens mit TMSCl langsamer als mit dem Aldehyd **8**. 3. Der TMS-Ether von **9** ist unter den Reaktionsbedingungen stabil, wird aber bei der wäßrigen Aufarbeitung rasch gespalten. 4. Die Steuerung des stereochemischen Verlaufs der Grignard-Addition an die Formylgruppe von **8** ist wahrscheinlich auf sterische Abschirmung innerhalb eines zweizähligen Komplexes von Mg^{II} mit den Ester- und Aldehyd-Carbonylgruppen zurückzuführen. Bei der Reaktion von Isopropylmagnesiumbromid mit dem Aldehyd **8** wird die Formylgruppe zur Hydroxymethylgruppe reduziert (95 % Ausbeute).

Aus isomerenreinem **9** wurde durch Hydrierung und Desilylierung **10** erhalten, Schmp. $91-92^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.7$ ($c = 0.06$, CHCl_3). Die Esterverseifung und nachfolgende Behandlung mit 1.5 Äquiv. Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid (BOPCl) und 3 Äquiv. Triethylamin lieferten das β -Lacton **11**, Schmp. 164°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84$ ($c = 0.05$, CHCl_3), dessen Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte.^[19b, 21] Nach Abspaltung der PMB-Schutzgruppe von **11** mit Cerammoniumnitrat wurde das literaturbekannte β -Lacton **2** erhalten,^[5] das identisch mit einer authentischen Probe war. Die abschließende Behandlung von **2** mit 1 Äquiv. *N*-Acetylcystein und 1.5 Äquiv. Triethylamin lieferte reines **1** in 99 % Ausbeute, das sich in jeder Hinsicht als identisch mit einer authentischen Probe von Lactacystin erwies.

Die hier beschriebene Synthese von Lactacystin ist aus mehreren Gründen bemerkenswert: Die Synthese ist direkt und – im Hinblick auf die Reaktionsdurchführung und die Isolierung der reinen Produkte – einfach. Sie verläuft stereochemisch kontrolliert und ist hinsichtlich der Reagentien ökonomisch. Das Schlüsselintermediat **8** ermöglicht den Zugang zu vielen Analoga von Lactacystin, bei denen die Isopropylgruppe durch andere lipophile Reste ersetzt ist. So liefert z.B. die Umsetzung von **8** mit Vinyl-, Allyl- und Phenylmagnesiumhalogeniden unter den Bedingungen, die für die Umwandlung von **8** in **9** beschrieben wurden, die entsprechenden Analoga von **9** in guter Ausbeute. Diese Verbindungen sind von besonderem Interesse im Hinblick auf die Suche nach Spezies-selektiven Lactacystin-Analoga. Ferner ist der chirale Säureester **4** ein vielseitiges Zwischenprodukt, das als Syntheseäquivalent für die konfiguratativ instabilen chiralen Methylmalonsäure-Derivate dient.

Experimentelles

Synthese von 4: Zu einer Suspension von **3** (19.0 g, 0.10 mol) in 0.1 M Phosphatpuffer (pH 7.30, 25 mL) und 300 mL dest. Wasser gab man unter Rühren PLE (2.0 g; unbearbeitetes Pulver von Sigma, L8251). Der pH-Wert der resultierenden Mischung wurde durch regelmäßige Zugabe von 2 N wäßriger NaOH (mit Hilfe einer mit einem pH-Meter gekoppelten Dosierpumpe) auf 7.30 gehalten; nach 15–20 h bei RT unter fortgesetztem Rühren war ein Äquiv. NaOH verbraucht worden. Die Reaktionsmischung wurde mit Celite (20 g) behandelt und filtriert, das Filtrat mit 6 N HCl auf pH 2–3 gebracht und mit Diethylether (3×300 mL) extrahiert; die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte **4** (17.30 g, 98 %, 67 % ee) in Form eines farblosen Öls, das ohne weitere Reinigung für die Enantiomerenanreicherung mit Chinin nach folgendem Verfahren eingesetzt wurde: Eine Mischung von **4** (15.0 g, 0.08 mol) und Chinin (27.3 g, 0.08 mol) in 50proz. wäßrigem Ethanol (556 mL) wurde 20 min bei $70-80^{\circ}\text{C}$ gerührt; es entstand eine klare, homogene Lösung, die nach Abkühlen auf RT 2 d zur Kristallisation aufbewahrt wurde. Die gebildeten Kristalle wurden gesammelt, mit eiskaltem 50proz. wäßrigem Ethanol gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet; der erhaltene Feststoff, Schmp. $173-174^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -155$ ($c = 0.35$, 50proz. EtOH/ H_2O), wurde in 3 N HCl (35 mL) gelöst und die Lösung mit Diethylether (3×300 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt; das enantiomerenangereicherte **4** (7.80 g, 52 %, 95 % ee) fiel als farbloses Öl an. Der ee-Wert der Monosäure wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt in Anwesenheit von 1 Äquiv. (*S*)- α -Methylbenzylamin in CDCl_3 . Die Mutterlauge wurde mit 6 N HCl auf pH 2–3 angesäuert und mit Diethylether extrahiert (3×300 mL). Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die zurückerhaltene Monosäure (3.75 g, <10 % ee) wurde wieder zu **3** verestert ($(\text{COCl})_2/\text{Benzol}$, DMF (kat.), RT, dann MeOH), das erneut mit PLE umgesetzt wurde; durch Reinigung der resultierenden Monosäure mit Chinin wurden weitere 1.80 g **4** erhalten (insgesamt 9.60 g, 64 % Gesamtausbeute). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.2$ ($c = 2.64$, CHCl_3); FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3134$ (br, OH), 1731, 1713, 1260, 1110 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.73$ (s, 3H; CH_3C), 2.24 (s, 3H; CH_3S), 3.83 (s, 3H; CH_2O); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 21.4, 53.4, 55.6, 169.7, 174.8$; HR-MS (CI, NH_3): m/z ber. für $[\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}]^+$ 196.0644, gef. für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 196.0640.

Hydroxymethylierung von 5: Unter Rühren wurde eine Lösung von **5** (6.75 g, 20.0 mmol) in THF (30 mL) bei 0°C 15 min mit DBU (0.60 mL, 4 mmol) behandelt und dann zur Umsetzung mit einer Lösung von Formalin (12 mL, 16.7 mL, 0.20 mol) in THF (10 mL) auf -78°C gekühlt. Nach 0.5 h Rühren wurde die Reaktionsmischung mit 10proz. wäßriger CuSO_4 -Lösung versetzt und mit Diethylether (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt; man erhielt das Hydroxymethylierungsprodukt als farbloses Öl (6.60 g, 90 %), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +94$ ($c = 0.40$, EtOAc); FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3430$ (br, OH), 1740, 1697, 1513, 1246 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (dd, 1H, $J = 4.9, 9.1$ Hz; OH), 1.55 (s, 3H; CH_3C), 2.13 (s, 3H; CH_3S), 3.72 (s, 3H; CH_2O), 3.79 (s, 3H; CH_3O), 3.76 (dd, 1H, $J = 4.9, 12.5$ Hz; CH_2OH), 4.18 (dd, 1H, $J = 9.1, 12.5$ Hz; CH_2OH), 4.26 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz; CH_2Ar), 5.20 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz; CH_2Ar), 6.87 und 7.34 (jeweils d, 2H, $J = 8.6$ Hz; ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.3, 16.8, 44.3, 53.0, 55.4, 61.9, 114.7, 126.1, 129.8, 130.5, 159.3, 165.7, 204.2$; HR-MS (Fast atom bombardment (FAB), Nitrobenzylalkohol (NBA) + NaI): m/z ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{SNa}]^+$ 390.0987, gef. für $[\text{MNa}]^+$ 390.0974.

Synthese von 9: Unter Rühren gab man zu einer Lösung von **8** (100 mg, 0.230 mmol) in THF (11 mL) bei -40°C zuerst TMSCl (0.15 mL, 1.15 mmol), dann 2-Propenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 1.38 mL, 0.69 mmol). Nach 0.5 h Rühren bei -40°C wurde die Reaktion durch Zugabe gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung beendet und der Ansatz weitere 0.5 h gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Aus dem Rückstand wurde nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel das Produkt **9** (106 mg, 97 %) in Form farbloser Kristalle erhalten. Schmp. $153-154^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +65.7$ ($c = 0.035$, CHCl_3);

FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3389, 1698, 1683, 1514, 1247 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.07 (s, 3H; CH_3Si), 0.09 (s, 3H; CH_3Si), 0.82 (s, 9H; $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.20 (d, 3H, J = 8.6 Hz; 7- CH_3), 1.59 (br.s, 1H; OH), 1.75 (s, 3H; $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 2.64 (m, 1H; 7-H), 3.11 (s, 3H; CO_2CH_3), 3.78 (s, 3H; ArOCH_3), 3.85 (d, 1H, J = 15.0 Hz; CH_2Ar), 4.85 (d, 1H, J = 9.2 Hz; 6-H), 4.91 (br.s, 1H; CHOH), 4.92 (d, 1H, J = 15.0 Hz; CH_2Ar), 5.12 (br.s, 1H; $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.20 (br.s, 1H; $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.81 (d, 2H, J = 8.6 Hz; ArH), 7.21 (d, 2H, J = 8.6 Hz; ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 178.0, 173.2, 158.9, 141.8, 130.5, 130.4, 128.9, 117.4, 113.7, 113.6, 75.2, 73.9, 69.0, 55.3, 51.7, 45.4, 40.8, 25.8, 21.2, 18.0, 11.8, -4.2, -4.6; HR-MS (FAB, $\text{NBA} + \text{NaI}$): m/z ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{Si}]$ 478.2625, gef. für $[\text{MH}]^+$ 478.2638.

Eingegangen am 2. Februar 1998 [Z11423]

Stichwörter: Enzyminhibitoren • Lactacystin • Lactone • Stereoselektive Synthesen • Totalsynthesen

- [1] S. Ōmura, T. Fujimoto, K. Otoguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113–116.
- [2] S. Ōmura, K. Matsuzaki, T. Fujimoto, K. Kosuge, T. Furuya, S. Fujita, A. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117–118.
- [3] G. Fenteany, R. F. Standaert, W. S. Lane, S. Choi, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Science* **1995**, *268*, 726–731.
- [4] a) G. Fenteany, R. F. Standaert, G. A. Reichard, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 3358–3362; b) Siehe auch: L. R. Dick, A. A. Cruikshank, L. Grenier, F. D. Melandri, S. L. Nunes, R. L. Stein, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 7273–7276.
- [5] E. J. Corey, G. A. Reichard, R. Kania, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6977–6980.
- [6] M. Groll, L. Ditzel, J. Löwe, D. Stock, M. Bochtler, H. D. Bartunik, R. Huber, *Nature* **1997**, *386*, 463–471.
- [7] Siehe auch: M. Bogoy, J. S. McMaster, M. Gaczynska, D. Tortorella, A. L. Goldberg, H. Ploegh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 6629–6634.
- [8] K. L. Rock, C. Gramm, L. Rothstein, K. Clark, R. Stein, L. Dick, D. Hwang, A. L. Goldberg, *Cell* **1994**, *78*, 761–771.
- [9] R. W. King, R. J. Deshaies, J.-M. Peters, M. W. Kirschner, *Science* **1996**, *274*, 1652–1659.
- [10] H. L. Pahl, P. A. Baueerle, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1996**, *8*, 340–347.
- [11] a) E. J. Corey, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677–10678. Siehe auch: E. J. Corey, W. Li, G. A. Reichard, *ibid.* **1998**, *120*, 2330–2336.
- [12] a) T. Sunazuka, T. Nagamitsu, K. Matsuzaki, H. Tanaka, S. Ōmura, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5302; b) T. Nagamitsu, T. Sunazuka, H. Tanaka, S. Ōmura, P. A. Sprengeler, A. B. Smith III, *ibid.* **1996**, *118*, 3584–3590.
- [13] H. Uno, J. E. Baldwin, A. T. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2139–2140.
- [14] a) N. Chida, J. Takeoka, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 793–794; b) N. Chida, J. Takeoka, K. Ando, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16287–16298.
- [15] H. Brintzinger, K. Pfansteil, H. Koddebusch, E.-E. Kling, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 87–90.
- [16] Die Spaltung prochiraler Diester über PLE-katalysierte Monohydrolyse beschreiben: M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React. (N.Y.)* **1989**, *37*, 1–55.
- [17] Obwohl es die einmalige Umkristallisation des Chininsalzes von **4** ermöglicht, den Großteil der 16% Verunreinigung durch *ent-4* aus dem PLE-Hydrolyseprodukt zu entfernen, gelang es nicht, das Racemat durch Umkristallisation des Chininsalzes zu spalten. Das kristalline Chininsalz von **4** hat einen Schmelzpunkt von 173–174 °C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -155$ ($c = 0.35$, CHCl_3). Die Enantiomerenreinheit von **4** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch anhand des Mono-(*S*)- α -methylbenzylammoniumsalzes in CDCl_3 bestimmt; siehe J. L. Cavet, A. Fadel, J. Salaun, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3463–3473.
- [18] G. W. Gribble, C. F. Nutaitis, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 317–384.
- [19] Kristallstrukturanalyse von **4**:^[22] $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$, orthorhombisch, $P2_12_12_1$, $a = 8.107(2)$, $b = 12.627(4)$, $c = 17.653(4)$ Å, $Z = 4$; $R_1[I > 2\sigma(I)] = 0.0310$.

[20] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

[21] Kristallstrukturanalyse von **11**:^[22] $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, monoklin, $P2_1$, $a = 8.0927(4)$, $b = 13.4179(3)$, $c = 8.1986(4)$ Å, $\beta = 94.850(2)^\circ$, $Z = 2$, $R_1[I > 2\sigma(I)] = 0.0505$.

[22] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101170“ 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).

Ein Strukturmodell für reine [Fe]-Hydrogenasen**

Vincent E. Kaasjager, Richard K. Henderson, Elisabeth Bouwman,* Martin Lutz, Anthony L. Spek und Jan Reedijk

Hydrogenasen sind Enzyme, die die reversible Oxidation von Wasserstoff katalysieren. Nach den im Enzym vorliegenden Metallen werden zwei Gruppen unterschieden: reine [Fe]-Hydrogenasen und [NiFe]-Hydrogenasen.^[1] Für [NiFe]-Hydrogenasen konnte durch FTIR-Spektroskopie und eine Kristallstrukturanalyse des aus *Desulfovibrio gigas* isolierten Enzyms die zweikernige $[(\text{Cys-S})_2\text{Ni}(\mu_2\text{-S-Cys})_2\text{Fe}(\text{CO})(\text{CN})_2]$ -Einheit im aktiven Zentrum nachgewiesen werden.^[2, 3] Die Veröffentlichung der Struktur dieses heterozweikernigen aktiven Zentrums mit den für biologische Systeme ungewöhnlichen Liganden CO und CN^[2, 3] war ein Anstoß für die Synthese neuer Verbindungen als Strukturmodelle für Hydrogenasen.^[4] Die [Fe]-Hydrogenasen enthalten als metallischen Bestandteil ausschließlich Eisen. Leider konnte bis heute keine Struktur einer reinen [Fe]-Hydrogenase aufgeklärt werden, und auch der Aufbau des H_2 -aktivierenden Zentrums ist bislang unbekannt; die Angaben des Eisengehalts in den bisherigen Arbeiten schwanken zwischen 3–6 Fe-Atomen pro Molekül.^[5] Es wird aber ein ähnlicher Aufbau

[*] Dr. E. Bouwman, V. E. Kaasjager, Dr. R. K. Henderson, Prof. Dr. J. Reedijk
Leiden Institute of Chemistry, Gorlaeus Laboratories
Leiden University
P.O. Box 9502, NL-2300 RA Leiden (Niederlande)
Fax: (+31) 71-5274451
E-mail: bouwman@chem.leidenuniv.nl

Dr. M. Lutz, Dr. A. L. Spek
Laboratory of Crystal and Structural Chemistry
Bijvoet Centre for Biomolecular Research
Utrecht University (Niederlande)

[**] Dieses Projekt wurde finanziell durch das BIOTECH-Programm (Nr. BIO2-CT94–2041) der Europäischen Union unterstützt. Die Forschung von E. B. wurde durch ein Stipendium der Königlichen Niederländischen Akademie der Wissenschaften ermöglicht. Zum Teil wurde diese Arbeit auch von der niederländischen Stiftung für chemische Forschung (SON) mit finanzieller Hilfe von der niederländischen Organisation für wissenschaftliche Forschung (NWO) gefördert. Wir danken Dr. A. M. van der Kraan für die Aufnahme der Mößbauer-Spektren und G. A. van Albada für die Suszeptibilitätsmessungen.