

1 H), 6.80 (dd,  $J=6.7, 1.8$  Hz, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.32 (t,  $J=6.4$  Hz, 1 H), 4.25 (dt,  $J=8.6, 3.3$  Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.67 (m, 2 H), 3.34 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 2.72 (m, 3 H), 2.47 (dd,  $J=11.9, 3.0$  Hz, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.18 (m, 8 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.79 (s, 9 H), 0.64 (s, 9 H), 0.16 (2s, 6 H),  $-0.03$  (s, 3 H),  $-0.07$  (s, 3 H),  $-0.09$  (s, 3 H),  $-0.13$  (s, 3 H); FT-IR (Film): 1714, 1512, 1470, 1250, 1104  $\text{cm}^{-1}$ ; MS: ber. für  $\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{O}_7\text{Si}_4\text{Na}$ : 1089.6, gef.: 1089.6  $[M+\text{Na}]$ .

- [23] O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 1981–1983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, Nr. 1880–1882.

## Eine stereospezifische geminale Alkylierung auf dem Weg zu CP-225,917 und CP-263,114\*\*

Ohyun Kwon, Dai-Shi Su, Dongfang Meng, Wei Deng, Derin C. D'Amico und Samuel J. Danishefsky\*

Professor Barry M. Trost gewidmet

Im vorangegangenen Beitrag<sup>[1]</sup> stellten wir ein allgemeines Konzept und ermutigende Ergebnisse für den Aufbau des Ringsystems von CP-225,917 **1** und CP-263,114 **2** [2, 3] vor (Abb. 1). Das zentrale Element unserer Strategie ist die

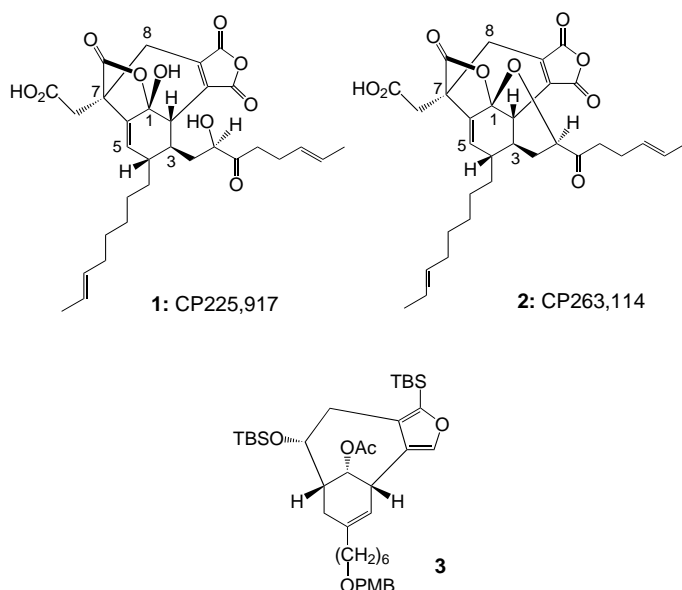


Abb. 1. Strukturen von **1** und **2** und der zentralen Ausgangsverbindung **3**.<sup>[1]</sup>

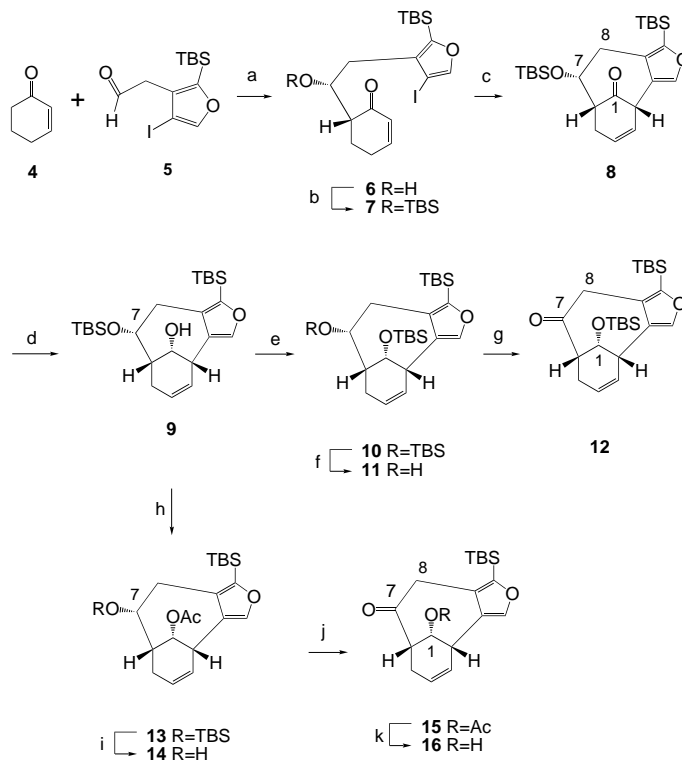
[\*] Prof. S. J. Danishefsky, O. Kwon, D. Meng, Dr. D. C. D'Amico  
Department of Chemistry, Columbia University  
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)  
Fax: (+1) 212-772-8691

D.-S. Su, W. Deng (sowie weitere Adresse von Prof. S. J. Danishefsky, D. Meng)  
Laboratory for Bioorganic Chemistry  
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research  
1275 York Ave., New York, NY 10021 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (CA 28824 und HL 25848). O.K. (K.A.S.T.) und D.M. (U.S. Army) bedanken sich für Doktoranden- sowie W.D. (NIH, CA-67743) und D.D. (NIH, F32 GM 17353) für Postdoktorandenstipendien.

rasche Synthese eines Intermediats (**3**), dem die Brückenkopfdoppelbindung fehlt. Dabei bedienten wir uns einer Sequenz aus Aldol- und Heck-Reaktion und setzten ein 2,3,4-trisubstituiertes Furan als „Verbindungsstück“ ein. Wir zeigten, daß das Produkt dieser Sequenz funktionelle Gruppen enthält, durch die entsprechenden Gruppen des sechsgliedrigen Rings eingeführt werden können.<sup>[1]</sup>

Wir berichten hier über unsere Ergebnisse zu dem komplexer substituierten Siebenring von **1** und **2**. Dabei verwendeten wir das zuvor beschriebene **3**<sup>[1]</sup> sowie die Verbindung **8**, der der Substituent an C4 des Cyclohexanonrings fehlt, als Ausgangsverbindungen (Schema 1). Die Synthese von **8**



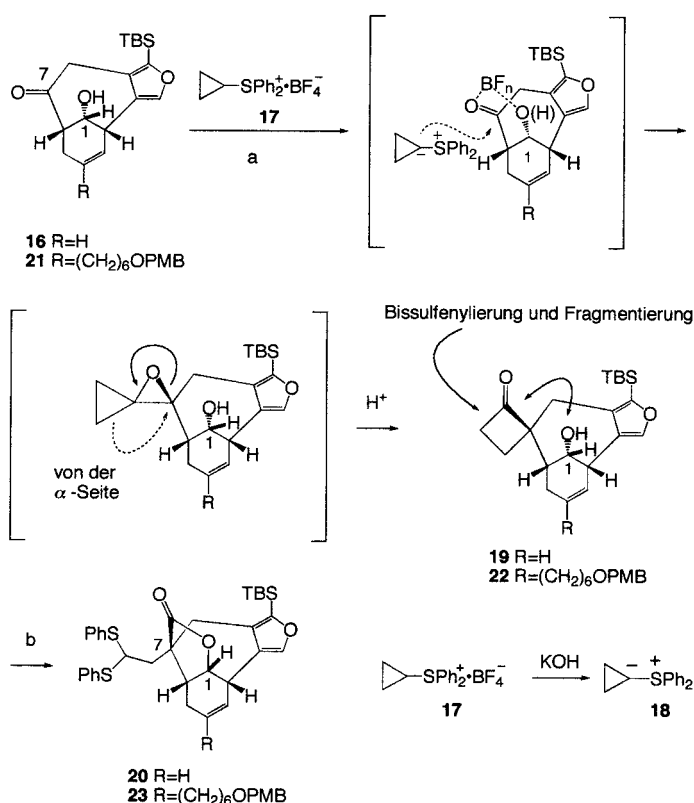
Schema 1. Synthese der Ketone **12** und **16**. a) **4**, LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h, dann **5**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 79 %, +10 % Diastereomer; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 1 h, 85 %; c)  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $\text{NEt}_3$ , THF,  $\Delta$ , 4 d, 92 %; d) DIBALH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow -30^\circ\text{C}$ ; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 16 h, 61 % über 2 Stufen; f)  $\text{EtOH}/10\% \text{H}_2\text{SO}_4$  (10/1),  $20^\circ\text{C}$ , 31 h; g) Dess-Martin-Periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 85 % über 2 Stufen; h)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, DMAP; i) TBAF, AcOH, THF,  $20^\circ\text{C}$ ; j) Dess-Martin-Periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93 % über 3 Stufen; k)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $20^\circ\text{C}$ , 88 %. DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

begann mit einer Aldol-Reaktion von Cyclohexenon **4** mit dem ebenfalls im vorherigen Beitrag beschriebenen Aldehyd **5**.<sup>[1]</sup> Dabei war die Stereoselektivität jedoch geringer als bei **3**, und **6** wurde in 79 % (und ein Diastereomer in 10 %) erhalten.<sup>[4]</sup> Nachdem die sekundäre Alkoholgruppe geschützt worden war ( $\rightarrow$ **7**), führte eine intramolekulare Heck-Reaktion unter den beschriebenen Bedingungen<sup>[1]</sup> schließlich zu **8** in 92 % Ausbeute.

Als nächstes sollte eine Ketogruppe an C7 generiert werden, um den Aufbau des quartären Zentrums an diesem Kohlenstoffatom zu untersuchen. Dazu wurde **8** mit Diisobu-

tylaluminiumhydrid reduziert und der resultierende Alkohol **9** silyliert ( $\rightarrow$ **10**). Die selektive Abspaltung der TBS-Gruppe vom Sauerstoffatom an C7 ( $\rightarrow$ **11**) gelang aufgrund der hohen Stabilität der Siloxygruppe an C1. Die Oxidation von **11** lieferte schließlich das Keton **12**.<sup>[5]</sup> Parallel dazu wurde **9** in das Acetat **13** überführt, dessen Desilylierung **14** ergab. Durch Oxidation ( $\rightarrow$ **15**) und Hydrolyse der Acetatfunktion wurde das Hydroxyketon **16** erhalten. Wir führten zahlreiche Versuche durch, um diverse Kohlenstoffnucleophile an die C7-Ketogruppe von **12** zu addieren,<sup>[6]</sup> waren dabei jedoch weitgehend erfolglos. Offenbar störte die leichte Enolisierbarkeit des Ketons durch Deprotonierung an C8.

Angesichts dieser Ergebnisse setzten wir als nächstes das Trost-Sulfoniumsalz **17**<sup>[7,8]</sup> ein, wobei wir hofften, daß das durch Deprotonierung von **17** mit KOH zugängliche Ylid **18** wegen seiner geringen Basizität eher unter Bildung einer C-C-Bindung (zu C7) als unter Enolisierung (an C8) reagieren würde (Schema 2). In der Praxis erwies sich das Keton **12**

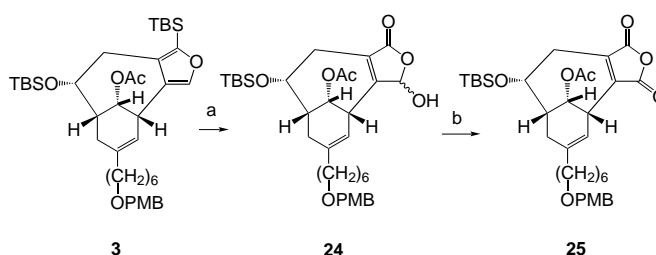


Schema 2. Synthese der Lactone **20** und **23**. a) **17**, KOH, DMSO, 20°C, 2.5 h, dann wäßrige HBF<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 20°C, 56 % für **19**, 46 % für **22**; b) PhSPh, NaOMe, MeOH,  $\Delta$ , 5 d für **20**, 65 h für **23**, 81 % für **20** basierend auf 23 % wiedergewonnenem **19**, 35 % für **23**. PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

jedoch als ziemlich stabil gegenüber dem Angriff von **18**.<sup>[8]</sup> Mit dem Hydroxyketon **16** verlief die Reaktion mit **18** dagegen hoch stereoselektiv und lieferte nach saurer Aufarbeitung ein Spirocyclobutanon, dessen NMR-Spektren bereits vermuten ließen, daß es sich dabei um die Verbindung **19** handelt, in der sich das Spiroketon auf der  $\beta$ -Seite befindet (d.h. *syn* zur C1-Brücke). Die Bildung dieses Produkts ist plausibel, wenn die C-C-Bindung zwischen **16** und **18** in der Trost-Reaktion – wie erwartet – aus der  $\alpha$ -Richtung (mögli-

cherweise als Konsequenz einer Verbrückung der Sauerstoffatome an C1 und C7 durch das Metall) geknüpft wird. Unsere Vermutungen zur Struktur von **19** wurden auf eine Art bestätigt, die auch ein gutes Zeichen für die Synthese von **1** und **2** ist: Unter den Bedingungen zur Bissulfonylierung des Cyclobutanons nach Trost<sup>[9]</sup> erhielten wir das Lacton **20** als Produkt der Cyclobutanon-Spaltung in 62 % Ausbeute.<sup>[10]</sup> Die Reaktion des aus **3** erhaltenen Hydroxyketons **21**<sup>[1]</sup> mit **18** lieferte nach saurer Aufarbeitung **22**. Dieses wurde ebenfalls den Bedingungen zur Bissulfonylierung und Fragmentierung unterworfen, was **23** ergab.

Als nächstes untersuchten wir die Eignung der Silylfuran-einheit als Maleinsäureanhydrid-Vorläufer. Die Photooxidation von **3** unter den in Schema 3 gezeigten Bedingungen



Schema 3. Synthese des Anhydrids **25**. a) O<sub>2</sub>, Bengalrosa, NEt(*i*Pr)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *h* $\nu$ , 0°C, 3.5 h, 93 %; b) PCC, Molekularsieb (4 Å), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 50 min, 83 %. PCC = Pyridiniumchlorochromat, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

lieferte die Verbindung **24** als Diastereomerenmischung.<sup>[11,12]</sup> Eine weitere Oxidation mit PCC ergab schließlich das Anhydrid **25**.<sup>[13]</sup>

Mehrere Probleme müssen für die Totalsynthese von **1** und **2** noch gelöst werden. Das wichtigste davon ist, festzulegen, wann die C5-C6-Brückenkopfdoppelbindung eingeführt werden soll.<sup>[14]</sup> Auf jeden Fall ermutigen die bisher mit relativ wenigen Stufen erzielten Ergebnisse dazu, weitere Anstrengungen in dieser Richtung zu unternehmen.

Eingegangen am 4. März 1998 [Z11554]

**Stichwörter:** Alkylierungen • Naturstoffe • Photooxidationen • Synthesemethoden • Ylide

- [1] O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1978–1981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, Nr. 1877–1880.
- [2] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594.
- [3] T. T. Dabrah, H. J. Harwood, Jr., L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1.
- [4] Das Verhältnis variierte zwischen 8:1 und 10:1 zugunsten von **6**. Der Heck-Ringschluß von ungeschütztem **6** gelang ebenfalls, allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute und mit schlechter Reproduzierbarkeit.
- [5] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [6] Die Verbindung **12** wurde unter den Bedingungen der Wittig- oder Wadsworth-Emmons-Horner-Reaktion wiedergewonnen. Ebenso unreaktiv war sie gegenüber dem entsprechenden Antimon-Ylid (SbBu<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CuI (Kat), PhH, 50°C). Die Addition von Lithiumethoxyacetylid lieferte nur 21 % eines tertiären Alkohols (+43 % wiedergewonnenes Edukt). Die Umwandlung dieses Produkts in den

entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester gelang nicht. Eine Peterson-Olefinierung mit lithiiertem Trimethylsilylessigsäureethylester ergab nur 28% des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters (+34% wiedergewonnenes Edukt). Dagegen führte die Reformatzky-Reaktion fast vollständig zum  $\beta$ -Hydroxyester, dessen Dehydratisierung bisher jedoch noch nicht gelang. Eine modifizierte Reformatzky-Reaktion (mit Dichloressigsäuremethylester und Zn in Gegenwart von Diethylaluminiumchlorid: K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1698) lieferte den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester in 73% Ausbeute. Erste Versuche, ein Ein-Kohlenstoff-Fragment an das Enolat zu addieren, verliefen erfolglos. Diese Studien wurden angesichts unseres Erfolgs mit dem Spirobutanon nicht weiter vorangetrieben.

- [7] B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5311.  
 [8] B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5321.  
 [9] B. M. Trost, J. H. Rigby, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3217.  
 [10] Zur Zeit können wir nicht sicher sagen, ob die Lactonbildung bei der sauren Aufarbeitung des Produkts der Vierringöffnung erfolgt, oder – was interessanter wäre – durch nucleophilen Angriff der C1-Hydroxygruppe im Zuge der Spaltung nach der Bissulfonylierung.  
 [11] M. R. Kernan, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2773.  
 [12] S. R. Magnuson, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1615.  
 [13] Ausgewählte spektroskopische Daten von **25**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.22 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 5.34 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (dt,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 3.40 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.69 (dd,  $J$  = 5.6, 0.9 Hz, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.31 (dd,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.28 (m, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.039 (s, 3H), 0.007 (s, 3H); FT-IR (Film): 1771, 1698, 1558, 1508, 1248, 1091  $\text{cm}^{-1}$ ; LR-MS: ber. für  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{SiNa}$ : 635.3, gef.: 635.3 [ $M+\text{Na}$ ].  
 [14] Die Einführung der C5-C6-Brückenkopf-Doppelbindung gelang kürzlich: D. Meng, Columbia Universität, unveröffentlichte Ergebnisse.

in der Flüssigchromatographie<sup>[1,2]</sup> oder der Katalyse<sup>[3]</sup> auftreten, die aber auch mit dem Transport von Verunreinigungen im Grundwasser<sup>[4]</sup> oder aber der Ölextraktion<sup>[5]</sup> eng verbunden sind. Die Porengrößenverteilungen der meisten porösen Materialien zeichnen sich durch das Auftreten von zwei oder gar mehr separaten Peaks aus. In Chromatographiesäulen, die üblicherweise mit porösen Teilchen gepackt sind, werden sie durch die Poren im Zwischenkornraum und die viel kleineren Poren in den Teilchen verursacht.<sup>[1,6]</sup> Obwohl die Kinetik des diffusionskontrollierten Massentransfers zwischen den Flüssigkeitsmolekülen der mobilen Phase, die das Säulenbett im Zwischenkornraum durchströmen, und denjenigen, die sich in den Poren der Teilchen befinden, als limitierender Schritt einer Vielzahl dynamischer Prozesse wirkt, die beispielsweise die Effizienz von Chromatographiesäulen<sup>[2]</sup> oder die ökonomische Ölförderung aus einem Reservoir einschließen, ist bisher keine direkte und quantitative Messung dieser Massentransferkinetik möglich gewesen. Hier zeigen wir, wie mit der Pulsed-Field-Gradient(PFG)-NMR-Methode<sup>[7]</sup> diese Kinetik bestimmt werden kann. Die Durchführung einer einzigen Meßreihe gestattet dabei nicht nur die direkte Verfolgung des Flüssigkeitsanteils in den Teilchen, der auf einer wohldefinierten Zeitskala mit der durch den Zwischenkornraum fließenden mobilen Phase austauscht, sondern ermöglicht auch die Bestimmung der totalen Porosität des Materials und der Tortuosität des Porennetzwerkes im Innern der Teilchen.

Abbildung 1 veranschaulicht die Struktur eines Säulenbettes aus porösen Teilchen, wie man es in der Chromatographie oder aber bei Anwendungen in der heterogenen

## NMR-spektroskopische direkte Verfolgung des Massentransfers in porösen Materialien\*\*

Ulrich Tallarek, Dagmar van Dusschoten, Henk Van As, Georges Guiochon und Ernst Bayer\*

In memoriam John Calvin Giddings

Der dispersive Stofftransport durch heterogene poröse Materialien, eine Kombination aus Konvektion und gehinderter Diffusion, ist von fundamentaler Bedeutung für eine Reihe dynamischer Prozesse, wie sie beispielsweise inhärent

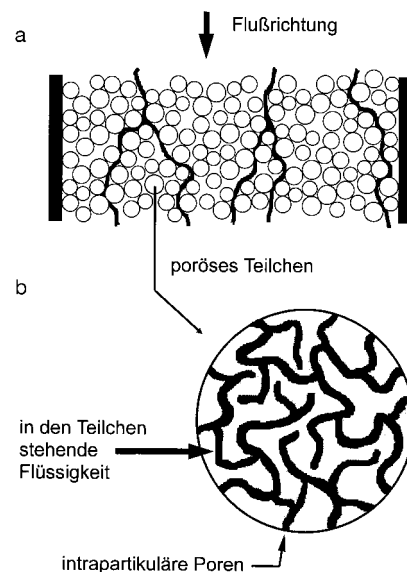


Abb. 1. Schematische Darstellung der Struktur eines mit porösen Teilchen erhaltenen Säulenbettes und der Verteilung der flüssigen Phase. a) Strömungslinien, denen die in den groben Poren des Zwischenkornraumes strömenden Flüssigkeitsmoleküle folgen. b) Stehende Flüssigkeit in den feinen Poren einzelner Teilchen. Der Austausch mit der interpartikulären Flüssigkeit erfolgt durch Diffusion.

Katalyse antrifft. Poröse Gesteine zeigen eine weitaus komplexere Struktur (mit gewöhnlich multimodaler Porengrößenverteilung) und Porenverknüpfung,<sup>[8]</sup> jedoch können Öl

[\*] Prof. Dr. E. Bayer, Dr. U. Tallarek  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen  
 Fax: (+49) 7071-29-5034  
 E-mail: ernst.bayer@uni-tuebingen.de

Dr. D. van Dusschoten, Dr. H. Van As  
 Department of Molecular Physics & Wageningen NMR Centre  
 Wageningen Agricultural University  
 Dreijenlaan 3, NL-6703 HA Wageningen (Niederlande)

Prof. Dr. G. Guiochon  
 Department of Chemistry, University of Tennessee at Knoxville  
 Knoxville, TN, 37996–1600 (USA)  
 und  
 Chemical and Analytical Sciences Division, Oak Ridge National  
 Laboratory  
 Oak Ridge, TN, 37831 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch einen Human Capital and Mobility Grant von der Europäischen Union, vom U.S. Department of Energy sowie von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.