

- 1996, 35, 1725–1728. b) ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren der Lösung weisen ein sehr kompliziertes Muster auf. Die festgestellte chirale Verstärkung stützte die Bildung von Dimeren und stärker aggregierten Substanzen: Der Enantiomerenüberschüß des Produkts betrug 97.5 %, 94.4 % und 79.6 %, wenn Pyrrolidinylnorphephrin mit jeweils 100 %, 80 % und 50 % ee (1R,2S)-N- für die Reaktionen bei Raumtemperatur eingesetzt wurde.
- [9] Der Enantiomerenüberschüß wurde mit einer Chiralcel-AD-Säule (Hexan/Isopropylalkohol, 3/1) durch HPLC-Analyse ermittelt.
- [10] 2,2,2-Trifluorethanol wird Neopentylalkohol vorgezogen, weil damit die Reaktion schneller abläuft.
- [11] ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68 (br. s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.06 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 143.18, 130.37, 130.28, 130.21, 125.60(q), 122.16, 121.09, 88.49, 76.65 (q), 74.74, 43.42, 30.62, 16.18; CHN-Analyse: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NOCl}_2\text{F}_3$: C 47.88, H 3.71, N 4.29; gef.: C 48.14, H 3.339, N 4.15.
- [12] ^1H -NMR (CD_3CN , 300 MHz): δ = 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.48 (m, 2H), 5.00 (br. s, 3H), 1.95 (m, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3CN , 75.5 MHz): δ = 147.19, 131.09, 130.39, 126.32, 125.54, 125.40(q), 121.27, 120.04, 119.06, 90.75, 84.02, 75.08 (q), 22.94; CHN-Analyse: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOClF}_3$: C 53.80, H 3.77, N 4.72; gef.: C 53.67, H 3.80, N 4.67.
- [13] ^1H -NMR (CD_3CN , 400 MHz): δ = 9.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (br. s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 9.0 Hz, 1H), 6.35 (br. s, 2H), 3.40 (br. s, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.90 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 179.0 (q), 150.4, 138.9, 133.5, 130.5, 126.5, 126.4, 125.3 (q), 123.2, 122.5 (q), 120.8, 113.5, 108.3, 95.4, 76.5 (q), 70.1, 8.5, 8.4, –0.8; CHN-Analyse: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_2$: C 56.87, H 3.27, N 3.49; gef.: C 56.99, H 2.98, N 3.42.

Eine neuartige Methode zur Demetallierung von Tricarbonyleisen-Dien-Komplexen durch photochemisch induzierten Ligandenaustausch mit Acetonitril**

Hans-Joachim Knölker,* Helmut Goesmann und Rüdiger Klauss

Tricarbonyl(η^4 -1,3-dien)eisen-Komplexe sind nützliche Organometallverbindungen, die in der organischen Synthese vielseitige Anwendungen gefunden haben.^[1] Die Koordination des konjuguierten Dienes an das Metallfragment führt zu einer signifikanten Reaktivitätsveränderung. Daher wird das Tricarbonyleisenfragment zur Stabilisierung labiler Kohlenwasserstoffe und als Schutzgruppe für Diene eingesetzt.^[1] Nach Durchführung gewünschter Transformationen am Liganden des Tricarbonyl(η^4 -1,3-dien)eisen-Komplexes wird eine Demetallierung zum freien Dien angestrebt. Die De-

komplexierung von Tricarbonyleisen-Komplexen wird normalerweise durch eine Oxidation unter drastischen Reaktionsbedingungen erreicht, z. B. mit Eisen(III)-chlorid,^[2] Cerammoniumnitrat,^[3] Trimethylamin-N-oxid (TMANO),^[4] Kupfer(II)-chlorid^[5] oder Wasserstoffperoxid/Natriumhydroxid.^[6] Für Untersuchungen der Eisen-vermittelten [2+2+1]-Cycloaddition^[7,8] und unsere Studien zur Nutzung von Tricarbonyleisen-Komplexen für die Synthese von Alkaloiden^[9] benötigten wir eine Methode zur Demetallierung von Eisentricarbonyl-Komplexen, die unter extrem milden Reaktionsbedingungen verläuft. Wir beschreiben hier ein neuartiges Verfahren zur Demetallierung von Tricarbonyleisen-Dien-Komplexen durch einen photochemisch induzierten Austausch der Carbonyl-Liganden mit Acetonitril bei tiefer Temperatur und anschließende Demetallierung an der Luft.

Obwohl die Eisen-vermittelte [2+2+1]-Cycloaddition bereits seit vier Jahrzehnten bekannt ist,^[10] wurden wegen der Schwierigkeiten bei der Demetallierung der entstehenden Tricarbonyl(η^4 -cyclopentadienon)eisen-Komplexe nur sehr wenige Anwendungen beschrieben. Wir konnten vor kurzem zeigen, daß durch den Einsatz von Trimethylamin-N-oxid unter genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen eine selektive Demetallierung möglich ist.^[7a,b] Die Ausbeuten waren jedoch in einigen Fällen nur mäßig. Deshalb strebten wir die Entwicklung einer neuen Demetallierungsmethode an, bei der die Bindung des Metallfragments an das Dien durch den Austausch der Kohlenmonoxid-Liganden geschwächt werden sollte. Acetonitril schien für eine solche Transformation in der Koordinationssphäre des Metallatoms ein vielversprechender Ligand zu sein, da es nur ein schwacher Acceptor ist. Die Einführung von Acetonitril sollte zu einer verminderten Rückbindung zu den Liganden führen, und die entstehenden Komplexe sollten leichter zu oxidieren sein.

Der Tricarbonyleisen-Komplex **1a**^[7a] ist bei Raumtemperatur luftstabil. Beim Erhitzen einer Lösung von **1a** in Acetonitril zum Rückfluß unter Lichtausschluß können auch nach 29 h keine Acetonitril-Komplexe nachgewiesen werden. Setzt man jedoch diese Lösung bei Raumtemperatur dem Tageslicht aus, so bildet sich sehr langsam der Monoacetonitril-Komplex **2a** zusammen mit dem demetallierten Cyclopentadienon **5a**. Durch Bestrahlen der Lösung des Komplexes **1a** in Acetonitril unter Argon mit einer Mitteldruck-Quecksilberlampe wird der Ligandenaustausch erheblich beschleunigt und führt schließlich zu einem sukzessiven Austausch aller drei Carbonyl-Liganden (Tabelle 1, Schema 1).

Die Photolyse von **1a** in Acetonitril bei –30 °C liefert nach 1 h in 76 % Ausbeute den Diacetonitril-Komplex **3a** in Form

[*] Prof. Dr. H.-J. Knölker, Dr. R. Klauss
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee, D-76131 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-698-529
E-mail: knoc@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

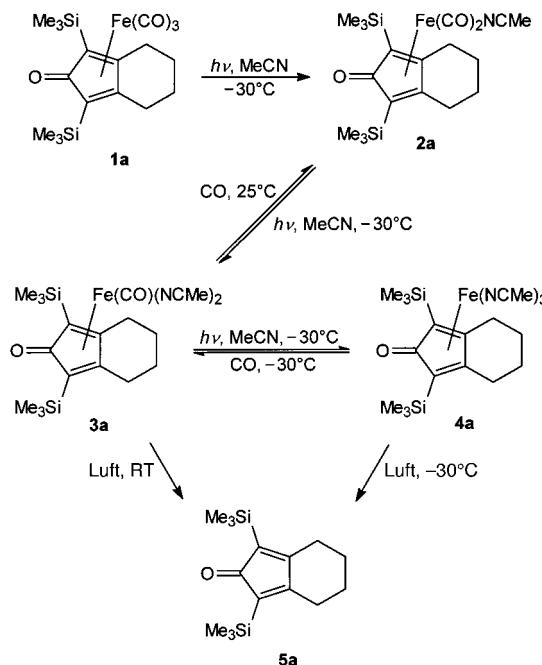
Dr. H. Goesmann
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Engesserstraße, D-76128 Karlsruhe

[**] Übergangsmetall-Komplexe in der organischen Synthese, 48. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gerhard-Hess-Förderpreis) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der BASF AG, Ludwigshafen, für die großzügige Spende an Pentacarbonyleisen. 47. Mitteilung: Lit. [9c].

Tabelle 1. Demetallierung der (Cyclopentadienon)eisen-Komplexe **1a**–**4a** durch Röhren in Acetonitril an der Luft.

Komplex	$\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{O}}$ [cm ^{–1}]	Reaktionsbed.	1a , Ausb. [%]	2a , Ausb. [%]	5a , Ausb. [%]
1a	1606	25 °C, 3 h	96	1	2
1a	1606	25 °C, 70 h	87	5	5
2a	1589	25 °C, 24 h	–	60	39
3a	1544	25 °C, 1 h	–	–	100
4a	1510	–30 °C, 1–2 min ^[a]	–	–	(quant.)

[a] Demetallierung durch Einleiten von Luft in die Lösung von in situ generiertem **4a** (ohne Isolierung des Produkts).



Schema 1. Photochemisch induzierte Ligandenaustauschreaktionen am Komplex **1a** mit Acetonitril und Demetallierung der entstehenden Acetonitrileisen-Komplexe **3a** und **4a**.

dunkelroter Kristalle. Leitet man während der Photolyse einen Argonstrom durch die Lösung, so entsteht eine purpurrote Lösung des Triacetonitril-Komplexes **4a**. Die Addition des dritten Acetonitril-Liganden ist auch bei -30°C noch reversibel. Daher können die Komplexe **3a** oder **4a** selektiv hergestellt werden. Um die Reversibilität des Ligandenaustauschs zu überprüfen, wurde in die purpurrote Lösung des Komplexes **4a** in Acetonitril bei -30°C Kohlenmonoxid eingeleitet. Innerhalb von 30 min schlug die Farbe nach Rot um, und der Diacetonitril-Komplex **3a** konnte in einer Ausbeute von 65% bezogen auf **1a** isoliert werden. Beim Erwärmen wird der Austausch des zweiten Acetonitril-Liganden ebenfalls reversibel. Durch Einleiten von Kohlenmonoxid in die Reaktionslösung bei Raumtemperatur schlug die Farbe der roten Lösung nach Orange um, und der Monoacetonitril-Komplex **2a** konnte in 61% Ausbeute bezogen auf **1a** erhalten werden. Ähnliche Ligandenaustauschreaktionen beobachteten Astruc et al. beim kationischen Komplex $[\eta^5\text{-CpFe}(\text{CO})_3]^+\text{PF}_6^-$.^[11] Die von ihnen beschriebenen kationischen CpFe-Komplexe mit Acetonitril-Liganden sind aber ziemlich stabil im Vergleich zu denen der Cyclopentadienone.

Die Strukturzuordnungen der Komplexe **2a** und **3a** basieren auf ihren spektroskopischen Daten^[12] und einer Röntgenstrukturanalyse von **3a** (Abbildung 1).^[13] Die Struktur des Diacetonitril-Komplexes **3a** zeichnet sich durch den Verlust der C_5 -Symmetrie aus, der durch den Austausch des zweiten Carbonyl-Liganden bedingt ist; dagegen sind die Komplexe **1a**^[7a] und **2a** symmetrisch. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren lassen die unsymmetrische Anordnung der Coliganden von **3a** in Lösung erkennen. Die Röntgenstrukturanalyse bestätigt die Konformation des Metallfragments im festen Zustand mit tetragonal-pyramidaler Konformation des Eisen-

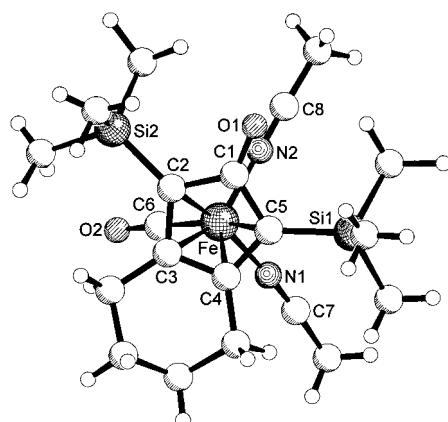


Abbildung 1. Molekülstruktur von **3a** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [Å]: Fe-C2 2.114(9), Fe-C3 2.057(9), Fe-C4 2.053(9), Fe-C5 2.131(9), Fe-C6 1.758(11), Fe-N1 1.942(9), Fe-N2 1.940(8), Cl1-O1 1.237(10), C6-O2 1.155(10), N1-C7 1.147(12), N2-C8 1.145(12).

atoms und einem Acetonitril-Liganden in der apicalen Position (Abbildung 1). Das ^{13}C -NMR-Spektrum in $[\text{D}_8]\text{Dioxan}$ bei Raumtemperatur weist für alle Kohlenstoffatome scharfe Signale auf, was zeigt, daß die bevorzugte Konfiguration unter diesen Bedingungen „eingefroren“ ist. Die schrittweise Erhöhung der Temperatur führt im 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum in $[\text{D}_{10}]p\text{-Xylol}$ zu einer Koaleszenz der beiden Signale der TMS-Gruppen (TMS = Trimethylsilyl). Die Aktivierungsbarriere für diesen Fluktuationsprozeß, der sich durch einen Austausch basaler und apicaler Liganden auszeichnet, konnte bestimmt werden (Abbildung 2).^[14]

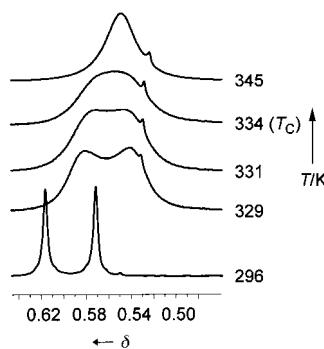


Abbildung 2. ^1H -NMR-Teilspektren (400 MHz, $[\text{D}_{10}]p\text{-Xylol}$, Bereich der TMS-Gruppen) von **3a** bei unterschiedlichen Temperaturen.

Die Gibbs-Aktivierungsenthalpien für ähnliche Turnstile-Rotationen verschiedener Tricarbonyleisen-Dien-Komplexe sind bereits bekannt.^[15] Die Aktivierungsbarriere für den intramolekularen Ligandenaustrausch am hier diskutierten (Diacetonitril)carbonyleisen-Fragment von **3a** beträgt $\Delta G^\ddagger = 17.0 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($T_C = 334 \pm 5 \text{ K}$, $\Delta\nu = 18 \text{ Hz}$). Dieser Wert ist signifikant höher als der der Tricarbonyleisen-Komplexe von Cyclohexa-1,3-dien ($\Delta G^\ddagger = 8.7 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$),^[15e] Buta-1,3-dien ($\Delta G^\ddagger = 10.5 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[15c] und 1-Azabuta-1,3-dienen ($\Delta G^\ddagger = 13.5 - 14.7 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[15e] und weist auf eine verminderte Rückbindung vom Eisenatom zu den Acetonitril-Coliganden hin. Die Frequenz der $\text{C}\equiv\text{O}$ -Streckschwingung des Kohlenmonoxid-Liganden im Komplex **3a** ist

mit 1926 cm^{-1} andererseits viel niedriger als beim entsprechenden Tricarbonyleisen-Komplex **1a**,^[7a] was für eine verstärkte Rückbindung der besetzten Eisen-d-Orbitale zum LUMO des Carbonyl-Liganden spricht. Aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit konnte der Triacetonitril-Komplex **4a** nur durch FT-IR-Spektroskopie nachgewiesen werden.^[12] Die IR-Spektren lassen niedrigere Frequenzen für die $\text{C}=\text{O}$ -Streckschwingungen des Cyclopentadienons bei Erhöhung der Donorsubstitution am Metall erkennen (Tabelle 1). Eine ähnliche Verschiebung ist für die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Banden der Komplexe **3a** und **4a** zu beobachten.

Anschließend untersuchten wir das Demetallierungsverhalten der Komplexe **1a**–**4a**. Der gelborangefarbene Komplex **2a** ist bei Raumtemperatur stabil, und die Kristalle können sogar an der Luft gehandhabt werden. Eine Lösung von **2a** wird an der Luft selektiv zum freien Liganden **5a** demetalliert, doch sind selbst nach 24 h 60 % des Komplexes **2a** immer noch nicht umgesetzt (siehe Tabelle 1). Der Diacetonitril-Komplex **3a** kann bei Raumtemperatur in einer Schutzgasatmosphäre aufbewahrt werden. Einleiten von Luft bei -30°C in eine Lösung von **3a** in Acetonitril führt nicht zur Demetallierung. Röhrt man hingegen die Lösung des Komplexes **3a** an der Luft bei Raumtemperatur, verschwindet innerhalb von 1 h die rote Farbe völlig, und das Cyclopentadienon **5a** kann quantitativ isoliert werden. Der Triacetonitril-Komplex **4a** ist extrem luftempfindlich. Lösungen des Komplexes **4a** in Acetonitril sind nur in einer Argonatmosphäre unterhalb von -20°C stabil. Eine Erwärmung der kalten Lösung von **4a** in Acetonitril führt zur Zersetzung. Der Feststoff kann jedoch über einen kurzen Zeitraum bei Raumtemperatur unter Argon gehandhabt werden. Leitet man Luft in eine -30°C kalte Lösung von **4a** in Acetonitril ein, verschwindet die purpurrote Farbe des Triacetonitril-Komplexes sofort, und der freie Ligand **5a** kann in exzellenter Ausbeute erhalten werden.

Der Unterschied der Komplexe **3a** und **4a** bezüglich ihrer Stabilität an der Luft kann für eine chemoselektive Demetallierung genutzt werden, die durch FT-IR-Spektroskopie verfolgt wurde (Abbildung 3). Die Photolyse von **1a** in Acetonitril bei -30°C unter Einleiten von Argon in die Lösung sowie

anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels bei -20°C und Waschen des Rückstands mit Hexan lieferten den Triacetonitril-Komplex **4a** zusammen mit dem Diacetonitril-Komplex **3a** als Nebenprodukt. Ein kurzer Kontakt dieses Feststoffes mit der Luft führte zur sofortigen Demetallierung von **4a** zum freien Liganden **5a** (IR-Bande bei 1678 cm^{-1}), während **3a** unter diesen Bedingungen stabil ist.

Die Möglichkeit, die Reaktion bezüglich der selektiven Bildung von **3a** oder **4a** zu steuern, eröffnet zwei alternative Wege zur Demetallierung durch photochemisch induzier-

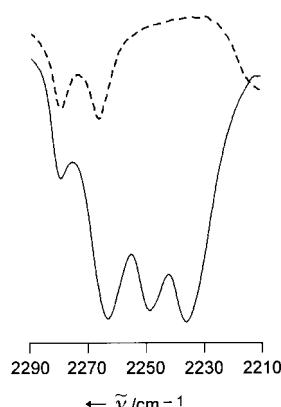
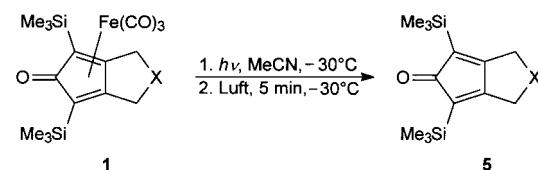


Abbildung 3. IR-Spektrum des Gemisches aus **4a** und dem Nebenprodukt **3a** (durchgezogene Linie); IR-Spektrum nach 3 s Luftkontakt (gestrichelte Linie).

ten Ligandenaustausch. Methode A: Photolyse von **1a** in Acetonitril bei -30°C unter Einleiten von Argon in die Lösung über 45 min und anschließende Demetallierung des intermediären Triacetonitril-Komplexes **4a** durch Einleiten von Luft bei -30°C . Methode B: Photolyse von **1a** in Acetonitril bei -30°C in einer Argonatmosphäre (aber ohne Einleiten von Argon in die Lösung!) über 60 min und anschließende Demetallierung des intermediären Diacetonitril-Komplexes **3a** durch Einleiten von Luft bei gleichzeitigem Erwärmen auf Raumtemperatur. Man erhält das Cyclopentadienon **5a** in 89 % Ausbeute bei Anwendung von Methode A und in 88 % Ausbeute nach Methode B. Eine Reihe von bicyclischen Tricarbonyl(η^4 -cyclopentadienon)eisen-Komplexen **5** wurde nach Methode A demetalliert, wobei in einigen Fällen die Bestrahlungszeit optimiert wurde (Schema 2, Tabelle 2). Die Ausbeuten der freien Liganden **5a**–**d**, die zuvor



Schema 2. Photolyse der Tricarbonyleisen-Komplexe **1** in Acetonitril mit anschließender Demetallierung der intermediär entstehenden Triacetonitrileisen-Komplexe durch Einleiten von Luft.

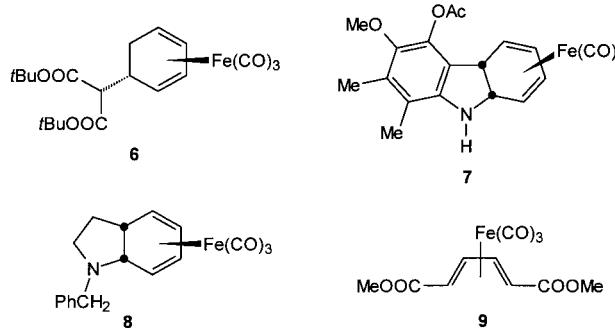
Tabelle 2. Demetallierung der bicyclischen Tricarbonyl(η^4 -cyclopentadienon)eisen-Komplexe **1** über die intermediär entstehenden Triacetonitrileisen-Komplexe **4** (Methode A).

1	X	Bestrahlungszeit [min]	5, Ausb. [%]
a	$(\text{CH}_2)_2$	45	89
a	$(\text{CH}_2)_2$	60	88 ^[a]
b	CH_2	45	91
c	$\text{C}(\text{COOMe})_2$	45	86
d	O	60	83
e	S	30	56

[a] Methode B: Demetallierung über den Diacetonitrileisen-Komplex **3a**.

durch Oxidation mit TMANO hergestellt worden waren,^[7b] wurden beträchtlich verbessert (83–91 %). Das Cyclopentadienon **5e** konnte durch die hier beschriebene Methode erstmals erhalten werden.^[16] Die Reaktion von **5e** mit TMANO führt durch zweifache Doppelbindungsomerisierung und Protodesilylierung zum bereits bekannten Thiophen-Derivat. Dieses Resultat belegt daher die Reaktionssequenz während der Demetallierung von **1e** mit TMANO.^[7b]

Diese neue Demetallierungsmethode wurde außerdem bei den Tricarbonyl(η^4 -cyclohexa-1,3-dien)eisen-Komplexen **6**–**8**^[17] und dem (η^4 -Buta-1,3-dien)tricarbonyleisen-Komplex **9** angewendet. Die Bestrahlungszeit wurde hierfür auf 90 min erhöht, um einen vollständigen Ligandenaustausch zu gewährleisten. Die Demetallierung nach Methode B über die intermediären Diacetonitril-Komplexe lieferte die freien Diene **6a**–**9a** in hohen Ausbeuten (80–85 %). Die Reaktionssequenz für die Demetallierung der Tricarbonyleisen-Komplexe von Cyclohexa-1,3-dienen und Buta-1,3-dienen ist sehr wahrscheinlich die gleiche wie für die Cyclopentadienon-



Komplexe; allerdings sind die Acetonitrileisen-Komplexe von einfachen Dienen noch sehr viel instabiler als die ihrer Cyclopentadienon-Analoga. Die Photolyse von **6** in Acetonitril bei -30°C führt zum Austausch von zwei Carbonyl-Liganden. Der entstandene Diacetonitril-Komplex wurde IR-spektroskopisch durch die beiden charakteristischen Banden im Bereich der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Banden (2310 und 2282 cm^{-1}) nachgewiesen und an der Luft innerhalb weniger Minuten demetalliert. Bei der Demetallierung des Cyclohexadien-Komplexes **6** führte die Methode A über den intermediären Triacetonitril-Komplex zu einem besseren Ergebnis (Ausbeute an **6a**: 87%). Die Dekomplexierung von **7** zu **7a**^[18] durch photochemisch induzierten Ligandenaustausch nach Methode B lieferte das erste am Stickstoffatom unsubstituierte 4a,9a-Dihydro-9H-carbazol, das nicht an ein Metallatom koordiniert ist.^[19]

Wir haben eine neuartige Methode zur Demetallierung von Tricarbonyl(η^4 -1,3-dien)eisen-Komplexen entwickelt, die unter sehr milden Reaktionsbedingungen verläuft. Das hier beschriebene Verfahren ermöglicht einen Zugang zu freien Liganden, die durch bisher beschriebene Methoden nicht erhalten werden konnten.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift zur Demetallierung der Komplexe **1** durch photochemisch induzierten Ligandenaustausch (Methode A): Eine Lösung von **1** (0.239 mmol) in Acetonitril (120 mL) wird mit einer 150-W-Mitteldruck-Quecksilberlampe (Heraeus TQ 150, Pyrexfilter) bei -30°C über 30–60 min (siehe Tabelle 2) bestrahlt, während Argon durch die Lösung geleitet wird. Danach wird 5 min Luft in die kalte, purpurrote Lösung geleitet. Man filtriert über eine kurze Kieselgursäule und entfernt das Lösungsmittel. Die Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel liefert den freien Liganden **5**.

Eingegangen am 28. September 1998 [Z 12459]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 702–705

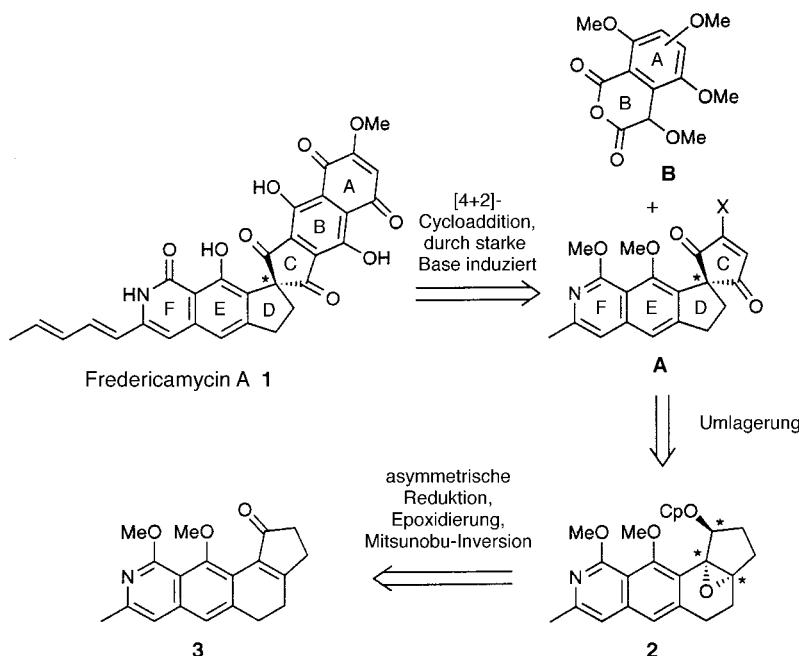
Stichwörter: Dienkomplexe • Eisen • Photochemie • Synthesemethoden

- [1] A. J. Pearson, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 463; R. Grée, *Synthesis* **1989**, 341; A. J. Pearson, *Iron Compounds in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**, Kap. 4 und 5; C. Iwata, Y. Takemoto, *Chem. Commun.* **1996**, 2497; H.-J. Knölker in *Transition Metals for Fine Chemicals and Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: C. Bolm, M. Beller), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 3.13, S. 534.
- [2] R. Pettit, G. Emerson, J. Mahler, *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 175; G. F. Emerson, J. E. Mahler, R. Kochhar, R. Pettit, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3620.
- [3] J. D. Holmes, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2531; L. Watts, J. D. Fitzpatrick, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3253.

- [4] Y. Shvo, E. Hazum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 336; H.-J. Knölker, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 190.
- [5] D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *108*, 381.
- [6] M. Franck-Neumann, M. P. Heitz, D. Martina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1615; M. Franck-Neumann in *Organometallics in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. de Meijere, H. tom Dieck), Springer, Berlin, **1988**, S. 247.
- [7] a) H.-J. Knölker, J. Heber, C. H. Mahler, *Synlett* **1992**, 1002; b) H.-J. Knölker, J. Heber, *Synlett* **1993**, 924; c) H.-J. Knölker, E. Baum, J. Heber, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7647.
- [8] A. J. Pearson, R. J. Shively, R. A. Dubbert, *Organometallics* **1992**, *11*, 4096; A. J. Pearson, R. J. Shively, *Organometallics* **1994**, *13*, 578; A. J. Pearson, X. Yao, *Synlett* **1997**, 1281.
- [9] Übersichten: a) H.-J. Knölker, *Synlett* **1992**, 517; b) H.-J. Knölker in *Advances in Nitrogen Heterocycles*, Vol. 1 (Hrsg.: C. J. Moody), JAI, Greenwich, CT, **1995**, S. 173; c) H.-J. Knölker, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, im Druck.
- [10] E. Weiss, W. Hübel, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1959**, *11*, 42; E. Weiss, R. Merényi, W. Hübel, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1170.
- [11] D. Catheline, D. Astruc, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *248*, C9; D. Catheline, D. Astruc, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *272*, 417; siehe auch: T. P. Gill, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 1986.
- [12] Spektroskopische Daten der Mono-, Di- und Triacetonitrileisen-Komplexe **2a**, **3a**, und **4a**. **2a**: DRIFT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2944, 2899, 2865, 1987, 1932, 1589, 1441, 1394, 1374, 1367, 1342, 1261, 1244 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.45 (s, 18 H), 0.86 (s, 3 H), 1.26 (m, 4 H), 2.09 (m, 2 H), 2.35 (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT (100 MHz, CDCl_3): δ = -0.12 (6 CH_3), 4.46 (CH_3), 22.30 (2 CH_2), 24.82 (2 CH_2), 69.92 (2 C), 106.57 (2 C), 126.07 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 180.09 ($\text{C}=\text{O}$), 212.83 (2 $\text{C}\equiv\text{O}$); C,H,N-Analyse für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{FeNO}_3\text{Si}_2$: ber.: C 52.89, H 6.77, N 3.25; gef.: C 52.86, H 6.67, N 2.90. **3a**: DRIFT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3823, 2950, 2279, 2266, 1926, 1544, 1443, 1406, 1370, 1300, 1267, 1239, 1071 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.53 (s, 9 H), 0.55 (s, 9 H), 0.69 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.52 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H), 1.74 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 2.12–2.27 (m, 2 H), 2.67 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT (125 MHz, $[\text{D}_8]\text{Dioxan}$): δ = 0.19 (3 CH_3), 0.65 (3 CH_3), 3.46 (CH_3), 3.75 (CH_3), 23.41 (CH_2), 23.65 (CH_2), 25.20 (CH_2), 25.80 (CH_2), 46.29 (C), 70.47 (C), 98.16 (C), 102.53 (C), 127.05 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 129.15 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 178.41 ($\text{C}=\text{O}$), 218.74 ($\text{C}=\text{O}$); C,H,N-Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{Si}_2$: ber.: C 54.04, H 7.26, N 6.30; gef.: C 53.83, H 7.20, N 6.15. **4a**: DRIFT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2263, 2249, 2236, 1510 cm^{-1} . DRIFT = diffuse reflectance infrared Fourier transform.
- [13] Kristallstrukturanalyse von **3a**: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{Si}_2$, orthorhombisch, Raumgruppe $Pbca$, a = 9.583(6), b = 18.102(14), c = 27.40(2) \AA , V = 4753(6) \AA^3 , Z = 8, T = 200(2) K, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.242 g cm^{-3} , μ = 0.751 mm^{-1} , λ = 0.71073 \AA , θ -Bereich: 2.25–20.00°; 2205 unabhängige Reflexe; Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Verfeinerung; R -Werte ($I > 2\sigma(I)$): R_1 = 0.0674, wR_2 = 0.0960, maximale Restelektronendichte: 0.378 $e\text{\AA}^{-3}$. Programme: G. M. Sheldrick, SHELXS-86 (Göttingen 1986), SHELXL-93 (Göttingen 1993); E. Keller, SCHAKAL-97 (Freiburg 1997). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-103176“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [14] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1992**, S. 310.
- [15] a) J.-Y. Lallemand, P. Laszlo, C. Muzette, A. Stockis, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, 71; b) D. Leibfritz, H. tom Dieck, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *105*, 255; c) L. Kruczynski, J. Takats, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 3140; d) O. González-Blanco, V. Branchadell, *Organometallics* **1997**, *16*, 475; e) H.-J. Knölker, G. Baum, N. Foitzik, H. Goesmann, P. Gonser, P. G. Jones, H. Röttelé, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 993.
- [16] **5e**: Schmp. 89–90 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.18 (s, 18 H), 3.71 (s, 4 H); $^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = -0.83 (6 CH_3), 30.40 (2 CH_2), 125.21 (2 C), 173.32 (2 C), 211.96 ($\text{C}=\text{O}$); C,H-Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OSSi}_2$: ber.: C 55.26, H 7.85; gef.: C 55.21, H 7.84.
- [17] Die Tricarbonyleisen-Cyclohexadien-Komplexe stammen aus laufenden Forschungsprojekten unserer Arbeitsgruppe und wurden nach Standardmethoden hergestellt. **6**: A. J. Pearson, M. Chandler, J.

Chem. Soc. Perkin Trans. I **1982**, 2641; H.-J. Knölker, M. Graf, U. Mangei, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 530; H.-J. Knölker, D. Herzberg, unveröffentlichte Ergebnisse. **7**: H.-J. Knölker, M. Bauermeister, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2500; H.-J. Knölker, W. Fröhner, unveröffentlichte Ergebnisse. **8**: H.-J. Knölker, A.-A. El-Ahl, G. Weingärtner, *Synlett* **1994**, 194.

- [18] **7a**: Schmp. 113 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.59 (br. s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.12 (br. d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1 H), 5.70 (ddt, J = 9.7, 3.3, 0.9 Hz, 1 H), 5.81 (ddd, J = 9.7, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 6.00 (ddd, J = 9.7, 5.2, 0.4 Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.38 (CH_3), 13.90 (CH_3), 20.62 (CH_3), 40.25 (CH), 55.16 (CH), 61.00 (CH₃), 117.16 (C), 120.85 (C), 121.66 (CH), 124.07 (CH), 124.36 (CH), 125.98 (CH), 129.74 (C), 138.78 (C), 143.42 (C), 145.32 (C), 169.05 (C=O); C,H,N-Analyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: ber.: C 71.56, H 6.71, N 4.91; gef.: C 71.47, H 6.80, N 4.87.
- [19] D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2091; H.-J. Knölker, P. G. Jones, J.-B. Pannek, A. Weinkauf, *Synlett* **1991**, 147; H.-J. Knölker, G. Baum, J.-B. Pannek, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7345.



Schema 1. Retrosynthese von Fredericamycin A **1**.

Asymmetrische Totalsynthese von Fredericamycin A**

Yasuyuki Kita,* Kazuhiro Higuchi, Yutaka Yoshida, Kiyosei Iio, Shinji Kitagaki, Shuji Akai und Hiromichi Fujioka

Fredericamycin A **1** wurde 1981 aus *Streptomyces griseus* isoliert und weist in vivo eine potente Antitumoraktivität in einer Reihe von Tumormodellen auf, darunter P388-Leukämie, B16-Melanom und CD8F-Brustkrebs; im Ames-Test ist es nicht mutagen.^[1, 2] Die Verbindung setzt sich zusammen aus zwei tricyclischen aromatischen *peri*-Hydroxyfragmenten, die über ein Spirokohlenstoffatom verknüpft sind (Schema 1). Dieses ist wegen einer Methoxygruppe in der entferntesten Position des A-Rings ein Stereozentrum. Das vielversprechende biologische Wirkungsprofil, aber auch seine einmalige, bislang unbekannte Struktur machen **1** recht interessant als Leitverbindung für neuartige Chemotherapeutika für Tumore am Menschen. Daher widmet man sich verstärkt

[*] Prof. Dr. Y. Kita, K. Higuchi, Y. Yoshida, K. Iio, Dr. S. Kitagaki, Dr. S. Akai, Dr. H. Fujioka
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871 (Japan)
Fax: (+81) 6-6879-8229
E-mail: kita@phs.osaka-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur, von der Science and Technology Agency, Japan (Special Coordination Funds), und von der Japan Research Foundation for Optically Active Compounds gefördert. Wir danken Keita Matsumoto, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen und Dr. Hiroshi Hasegawa (SS Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) für die großzügige Überlassung einer Probe von natürlichem Fredericamycin A.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

seiner Totalsynthese. Es gab große Anstrengungen, um dieses Ziel zu erreichen – einschließlich der von fünf Arbeitsgruppen beschriebenen Totalsynthesen von racemischem **1**^[3-7] und der Synthese von optisch reinem **1** durch HPLC-Reinigung eines racemischen Intermediats an einer chiralen Säule.^[8] Die asymmetrische Totalsynthese von **1** ist bislang nicht gelungen, und die absolute Konfiguration des Naturstoffs blieb daher noch unbekannt. Die meisten Totalsynthesen und die entsprechenden Modellstudien umfassen in ihrer Endphase den Aufbau des Spiro-CD-Ringsystems. Als größte Hürde bei diesen asymmetrischen Ansätzen stellte sich heraus, daß brauchbare Methoden zur Enantiodifferenzierung der hochsymmetrischen AB-Ebene fehlen. Wir berichten hier über die erste asymmetrische Totalsynthese von **1** mit definierter absoluter Konfiguration am Spirozentrum. Dies ermöglicht es 17 Jahre nach der Isolierung erstmals, die absolute Konfiguration von natürlichem **1** aufzuklären.^[9, 10]

Unsere in Schema 1 skizzierte Synthesestrategie beruht auf einer durch eine starke Base induzierten [4+2]-Cycloaddition des entsprechend funktionalisierten Homophthalsäureanhydrids **B** an ein optisch reines Dienophil **A**, das dem CDEF-Fragment entspricht und bei dem der regiochemische Verlauf der Cycloaddition bekannterweise durch den Substituenten X am Dienophil kontrolliert wird.^[11, 12] Wir stellten uns vor, daß die Cycloaddition von **A** mit eindeutiger absoluter Konfiguration unter Retention der Konfiguration **1** liefern würde. Angesichts der noch unbekannten absoluten Konfiguration von **1** sollte jede Synthesestrategie so geplant werden, daß beide Enantiomere leicht erhältlich sind. Das Dienophil **A** wurde aus dem optisch reinen *trans*-Epoxycamphanat **2** durch die von uns beschriebene stereospezifische Umlagerung^[13] hergestellt. Wie schon in unserer damaligen Untersuchung wurde **2** aus dem Enon **3** durch asymmetrische Reduktion der Carbonylgruppe und anschließende Epoxidierung des Olefins sowie Mitsunobu-Inversion der Hydroxygruppe erhalten.