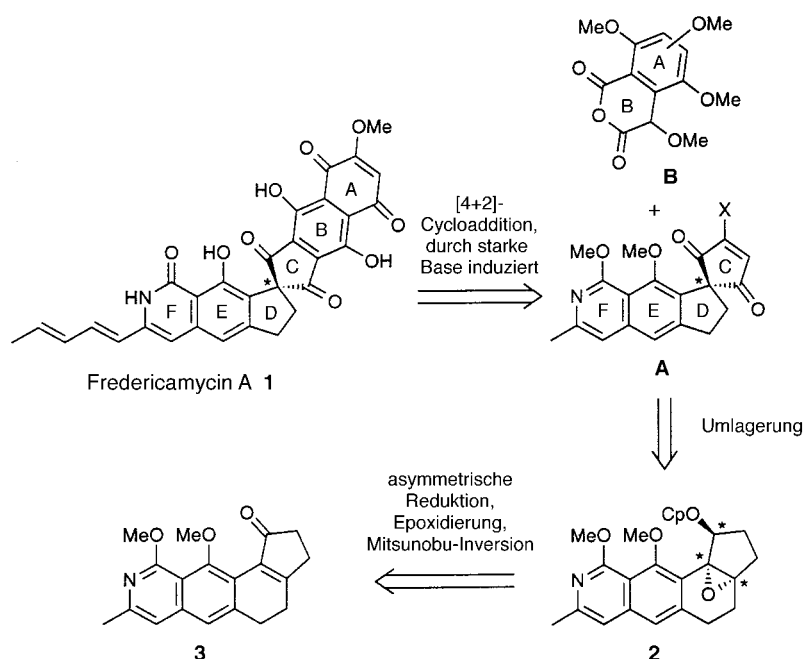


*Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2641; H.-J. Knölker, M. Graf, U. Mangei, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 530; H.-J. Knölker, D. Herzberg, unveröffentlichte Ergebnisse. 7: H.-J. Knölker, M. Bauermeister, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2500; H.-J. Knölker, W. Fröhner, unveröffentlichte Ergebnisse. 8: H.-J. Knölker, A.-A. El-Ahl, G. Weingärtner, *Synlett* **1994**, 194.

- [18] **7a**: Schmp. 113 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.59 (br.s, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.12 (br.d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J$  = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 5.70 (ddt,  $J$  = 9.7, 3.3, 0.9 Hz, 1H), 5.81 (ddd,  $J$  = 9.7, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.00 (ddd,  $J$  = 9.7, 5.2, 0.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  und DEPT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.38 ( $\text{CH}_3$ ), 13.90 ( $\text{CH}_3$ ), 20.62 ( $\text{CH}_3$ ), 40.25 (CH), 55.16 (CH), 61.00 ( $\text{CH}_3$ ), 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. Weinkauff, *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.<sup>[1, 2]</sup> 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

seiner Totalsynthese. Es gab große Anstrengungen, um dieses Ziel zu erreichen – einschließlich der von fünf Arbeitsgruppen beschriebenen Totalsynthesen von racemischem **1**<sup>[3–7]</sup> und der Synthese von optisch reinem **1** durch HPLC-Reinigung eines racemischen Intermediats an einer chiralen Säule.<sup>[8]</sup> 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.<sup>[9, 10]</sup>

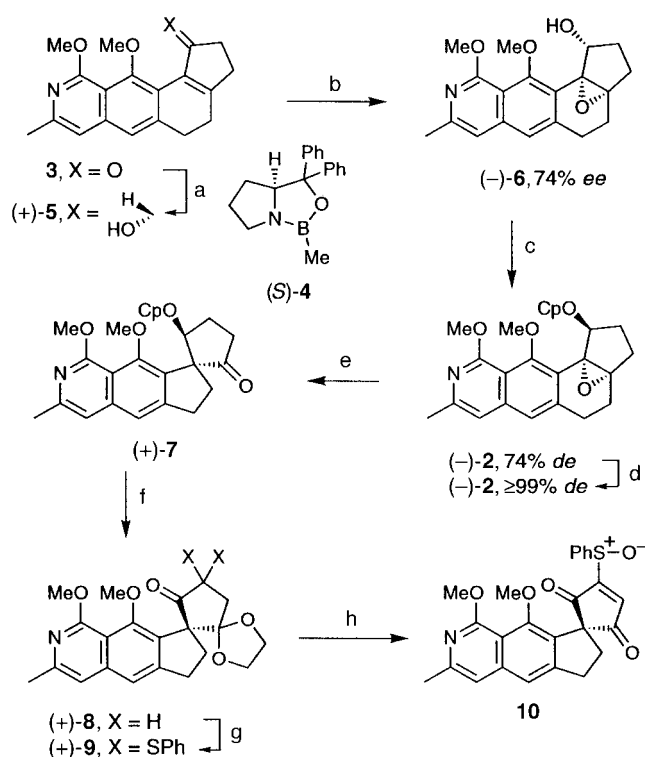
Unsere in Schema 1 skizzierte Synthesestrategie beruht auf einer durch eine starke Base induzierten [4+2]-Cycloaddition des entsprechend funktionalisierten Homophthalsäureanhydrids **B** an ein optisch reines Dienophil **A**, das dem CDEF-Fragment entspricht und bei dem der regiochemische Verlauf der Cycloaddition bekannterweise durch die Substituenten X am Dienophil kontrolliert wird.<sup>[11, 12]</sup> 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<sup>[13]</sup> 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.

[\*] 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.

Ausgehend von dieser Retrosynthese wurde zunächst die Umwandlung von **3**<sup>[14]</sup> in **2** untersucht. Die asymmetrische Reduktion von **3** mit dem chiralen Boran (*S*)-**4** und  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  nach Corey et al.<sup>[15]</sup> lieferte den (*R*)-Alkohol (+)-**5** quantitativ mit 74% *ee* (Schema 2).<sup>[16]</sup> Dessen Sharpless-Oxidation lieferte stereoselektiv den *cis*-Epoxyalkohol (–)-**6** (81%, 74% *ee*), der durch Umsetzung mit (–)-Camphansäure (>98% *ee*) unter Mitsunobu-Bedingungen ein Diastereomergemisch (74% *de*) des *trans*-Epoxycamphanats (–)-**2** ergab, aus dem optisch reines (–)-**2** ( $\geq 99\%$  *de*,  $\geq 99\%$  *ee*) durch Säulenchromatographie an Kieselgel erhalten wurde.<sup>[16]</sup> Die absolute Konfiguration von (–)-**2** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestimmt.<sup>[17]</sup>

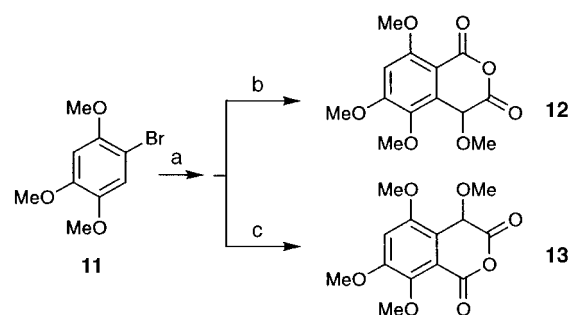


Schema 2. Synthese des Dienophils **10**. a) (*S*)-**4**,  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 98%; b)  $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ ,  $t\text{BuO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 81%; c)  $\text{CpOH}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , Diethylazodicarboxylat, Toluol,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; d) SC an  $\text{SiO}_2$ , 59% von (–)-**6**; e)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 94%; f) 1.  $(\text{CH}_3\text{OTMS})_2$ ,  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 93%, 2. 10proz.  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{RT}$ , 97%, 3. Dess-Martin-Periodinan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{RT}$ , 98%; g)  $\text{PhSSO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 98%; h) 1. 85proz.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 92%, 2. *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 93%. – *acac* = Acetylacetonat, Cp = (–)-Camphanol, *m*-CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, SC = Säulenchromatographie, Tf = Trifluormethylsulfonyl, TMS = Trimethylsilyl.

Die Umlagerung von (–)-**2** ( $\geq 99\%$  *de*,  $\geq 99\%$  *ee*) mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  verlief bei  $0^\circ\text{C}$  vollständig stereoselektiv und lieferte die Spiroverbindung (+)-**7** in 94% Ausbeute ( $\geq 99\%$  *ee*).<sup>[16]</sup> Auf Grundlage unserer früheren Ergebnisse<sup>[13]</sup> wurde die Konfiguration von (+)-**7** wie in Schema 2 gezeigt abgeleitet und durch eine Kristallstrukturanalyse abgesichert.<sup>[17]</sup> Die Umwandlung von (+)-**7** in das Dienophil **10** wurde unter Erhaltung der Konfiguration erreicht, indem folgende Punkte berücksichtigt wurden: 1) Um eine leichte Racemisierung des Spirooxocamphanats (+)-**7** durch Retroaldolreaktion unter

alkalischen Bedingungen ( $\text{NaOH}/\text{MeOH}$ ) zu verhindern, wurde die Acetalisierung vor der alkalischen Hydrolyse von (+)-**7** durchgeführt. 2) Wie in unserer früheren Untersuchung<sup>[18]</sup> wurde eine Sulfinylgruppe als dirigierender und aktivierender Substituent in das Dienophil eingeführt. Nach  $\alpha,\alpha$ -Disulfonylierung von (+)-**8**, Eliminierung von  $\text{PhSH}$  unter sauren Bedingungen und Oxidation des Sulfids erhielt man **10** als Diastereomergemisch (ca. 1:1).

Die regioisomeren Dienkomponenten **12** und **13** wurden aus **11**<sup>[19]</sup> nach einer leicht modifizierten Methode<sup>[12g]</sup> hergestellt (Schema 3). Durch Reaktion von **11** mit Dimethylmalonat (2.0 Äquiv.),  $n\text{BuLi}$  (3.0 Äquiv.) und Tetramethylpiperidin (1.5 Äquiv.) entstand durch nichtregioselektive Addition

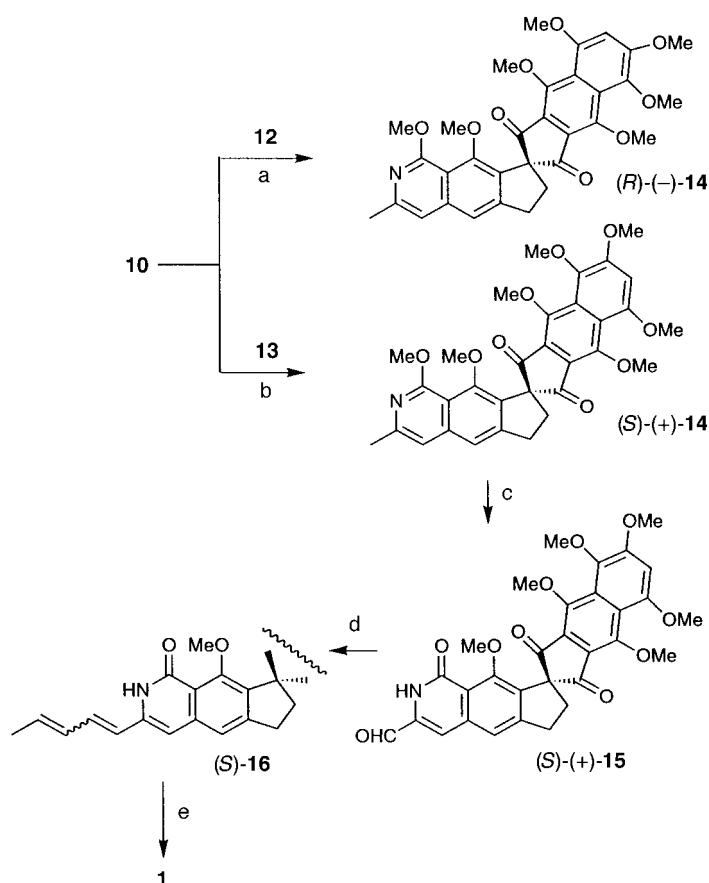


Schema 3. Synthese der Dienvorstufen **12** und **13**. a) Malonsäuredimethylester,  $n\text{BuLi}$ , 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 3:2-Regioisomergemisch, 58% Gesamtausbeute; b) 1.  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ , NBS, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 54%, 2.  $\text{AgOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 87%, 3.  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , Rückfluß, dann 10proz.  $\text{HCl}$ , 98%, 4. Trimethylsilyl(ethoxy)acetylen,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{RT}$ , 80%; c) 1.  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ , NBS, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2.  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 60% (2 Stufen), 3.  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , Rückfluß, dann  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 71%, 4. Trimethylsilyl(ethoxy)acetylen,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{RT}$ , 91%. – NBS = *N*-Bromsuccinimid.

des Lithiummalonats an das intermediäre Arin ein Regioisomergemisch (3:2) aus den Homophthalaten. Jedes der Regioisomere konnte leicht abgetrennt werden und wurde durch Bromierung, Methanolyse, alkalische Hydrolyse der Diesterfunktion und Dehydratisierung der Dicarbonsäure mit Trimethylsilyl(ethoxy)acetylen<sup>[20]</sup> zum Anhydrid **12** bzw. **13** umgesetzt. Die Regiochemie der Produkte wurde durch Kern-Overhauser-Effekt (NOE)-NMR-Spektroskopie bestimmt und durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt.<sup>[17]</sup>

Damit waren beide Komponenten für die intermolekulare [4+2]-Cycloaddition verfügbar: Durch Umsetzung von **12** mit 1.15 Äquivalenten  $\text{NaH}$  bildete sich das Anion, zu dem **10** bei  $0^\circ\text{C}$  gegeben wurde (Schema 4). Die Reaktionsmischung wurde dann 7 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  mit  $\text{MeI}$  versetzt, wobei die hexacyclische Verbindung (*R*)-**14** entstand (71%, 90% *ee*). Analog wurde aus **13** und **10** das Enantiomer (*S*)-**14** erhalten (76%, 97% *ee*).<sup>[16]</sup>

Die CD-Spektren beider Enantiomere von **14** sind zueinander symmetrisch (Abbildung 1), wobei die Kurve des (*S*)-Isomers sehr stark der des vollständig geschützten Fredericamycins A ähnelt, die von Boger et al. veröffentlicht wurde.<sup>[8a]</sup> Daher wurde folgende Reaktionssequenz mit (*S*)-**14** durchgeführt, um **1** zu erhalten: Der F-Ring wurde mit Trimethylsilyliodid ( $\text{TMSI}$ )<sup>[4b]</sup> selektiv demethyliert, und die erhal-



Schema 4. Synthese von Fredericamycin A **1**. a) 1. NaH, THF, 0 °C, 83 %, 2. MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, RT, 85 %; b) wie a), 76 % ( 2 Stufen); c) 1. TMSI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 74 %, 2. SeO<sub>2</sub>, 1,4-Dioxan, Rückfluß, 76 %; d) 2-Butenyl(triphenyl)phosphoniumbromid, *n*BuLi, THF, –78 °C → RT, 46 %; e) 1. BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 2. Luft, THF/H<sub>2</sub>O, RT, 3. HPLC-Reinigung (siehe Text), 40 % ausgehend von (S)-**16**.

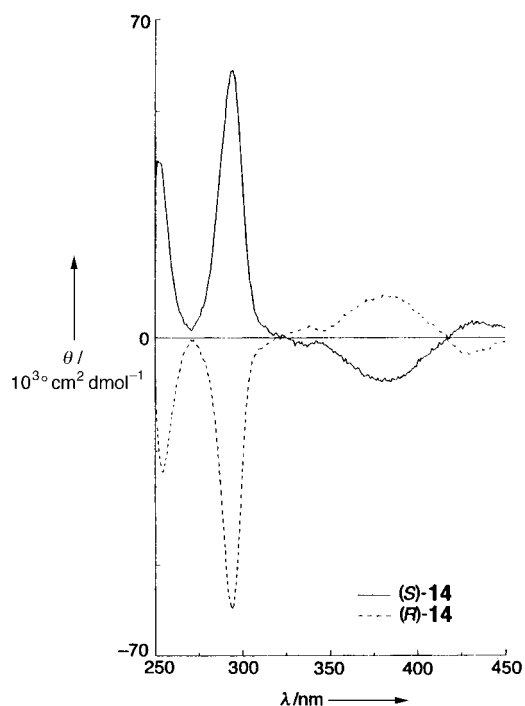


Abbildung 1. CD-Spektren der beiden Enantiomere von **14** in *i*PrOH.

tene Verbindung wurde mit SeO<sub>2</sub> zum Aldehyd (S)-**15** oxidiert.<sup>[21]</sup> Die Pentadienylseitenkette wurde durch eine Standard-Wittig-Reaktion eingeführt, wobei man ein 5:1-Gemisch aus (E,E)- und (E,Z)-(S)-**16** in 46 % Gesamtausbeute erhielt. Die Abspaltung der Schutzgruppe mit BBr<sub>3</sub> (12.5 Äquiv.) und die anschließende Autoxidation lieferte ein 5:1-Gemisch aus dem gewünschten (E,E)-Isomer **1** und seinem (E,Z)-Isomer in 74 % Gesamtausbeute, aus dem reines **1** HPLC-chromatographisch (Jasco Megapak SIL NH2-10, 1 × 25 cm, CHCl<sub>3</sub>/*n*-Hexan/Essigsäure, 800/200/1, Fließgeschwindigkeit: 5 mL min<sup>-1</sup>) isoliert wurde.<sup>[22]</sup> Die physikalischen Eigenschaften des synthetischen **1** (<sup>1</sup>H-NMR, IR, UV, CD und HPLC) waren identisch mit denen des natürlichen. Somit wurde die absolute Konfiguration von natürlichem **1** zu *S* bestimmt.

Damit ist uns die erste asymmetrische Totalsynthese von Fredericamycin A **1** gelungen, wodurch wir auch die absolute Konfiguration des Stereozentrums aufklären konnten. Dieser Erfolg unterstreicht die Effizienz unserer Methoden, 1) der stereospezifischen Umlagerung des Epoxyacylats und 2) der regiokontrollierten intermolekularen [4+2]-Cycloaddition von Homophthalsäureanhydriden an Dienophile zum Aufbau einzigartiger Strukturen wie **1**, auf die die bekannten Synthesemethoden nicht anwendbar waren.

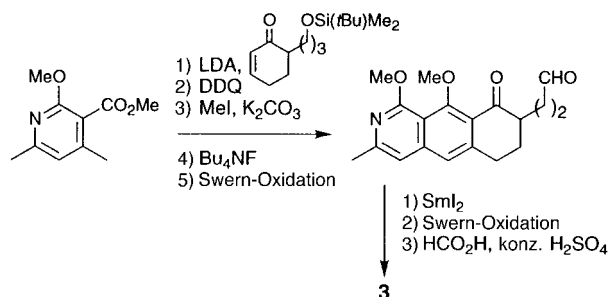
Eingegangen am 31. August 1998 [Z12357]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 683–686

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Cyclisierungen • Cytostatika • Naturstoffe • Umlagerungen

- [1] Isolierung und Strukturaufklärung: a) R. C. Pandey, M. W. Toussaint, R. M. Strohane, C. C. Kalita, A. A. Aszalos, A. L. Garretson, T. T. Wei, K. M. Byrne, R. F. Geoghegan, Jr., R. J. White, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1389–1401; b) R. Misra, R. C. Pandey, J. V. Silverton, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4478–4479; c) R. Misra, R. C. Pandey, B. D. Hilton, P. P. Roller, J. V. Silverton, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 786–802.
- [2] Untersuchungen zur biologischen Aktivität: a) D. J. Warnick-Pickle, K. M. Byrne, R. C. Pandey, R. J. White, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1402–1407; b) B. D. Hilton, R. Misra, J. L. Zweier, *Biochemistry* **1986**, 25, 5533–5539; c) R. Misra, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 976–981; d) M. D. Latham, C. K. King, P. Gorycki, T. L. Macdonald, W. E. Ross, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1989**, 24, 167–171; e) N. S. Dalal, X. Shi, *Biochemistry* **1989**, 28, 748–750.
- [3] a) T. R. Kelly, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, S. H. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7100–7101; b) T. R. Kelly, S. H. Bell, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6471–6480.
- [4] a) D. L. J. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y.-J. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennett, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middleton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Vernon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1489–1490; b) D. L. J. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y.-J. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennett, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middleton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Vernon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11275–11286.
- [5] a) A. V. Rama Rao, A. K. Singh, B. V. Rao, K. M. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2665–2668; b) A. V. Rama Rao, A. K. Singh, B. V. Rao, K. M. Reddy, *Heterocycles* **1994**, 37, 1893–1912.
- [6] L. Saint-Jalmes, C. Lila, J. Z. Xu, L. Moreau, B. Pfeiffer, G. Eck, L. Pelsez, C. Rolando, M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 447–449.
- [7] J. A. Wendt, P. J. Gauvreau, R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9921–9926.
- [8] a) D. L. Boger, O. Hüter, K. Mbiya, M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11839–11849; b) D. L. Boger, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1519–1531.

- [9] Wir untersuchen noch einen alternativen Weg zur Totalsynthese von **1** auf der Grundlage einer [4+2]-Cycloaddition: a) Y. Kita, R. Okunaka, T. Honda, M. Shindo, O. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3995–3998; b) Y. Kita, R. Okunaka, T. Honda, M. Kondo, O. Tamura, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2106–2114; c) S. Akai, K. Iio, Y. Takeda, H. Ueno, Y. Kita, *Synlett* **1997**, 310–312; d) Y. Kita, S. Akai, H. Fujioka, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1998**, 56, 963–974. Eine ähnliche intramolekulare Strategie wurde unabhängig davon beschrieben: e) M. Toyota, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 829–832.
- [10] Untersuchungen zum Aufbau optisch aktiver quartärer Kohlenstoffzentren im Hinblick auf Verbindung **1**: W. Trypke, A. Steigel, M. Braun, *Synlett* **1992**, 827–829.
- [11] a) Y. Tamura, M. Sasho, K. Nakagawa, T. Tsugoshi, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 473–478; b) Y. Tamura, F. Fukata, M. Sasho, T. Tsugoshi, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2273–2277; c) Y. Kita, K. Iio, A. Okajima, Y. Takeda, K. Kawaguchi, B. A. Whelan, S. Akai, *Synlett* **1998**, 292–294.
- [12] Zur Anwendung dieser Methode auf die Totalsynthese von *peri*-Hydroxy-polyaromatischen Verbindungen siehe folgende Übersichten: a) Y. Tamura, Y. Kita, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1988**, 46, 205–217 [*Chem. Abstr.* **1988**, 109, 129465d]; b) Y. Kita, Y. Takeda, *Kagaku to Kogyo (Osaka)* **1997**, 71, 298–309 [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 190540n]; c) M. Kirihara, Y. Kita, *Heterocycles* **1997**, 46, 705–726. Siehe auch Beispiele aus anderen Arbeitsgruppen: d) F. Matsuda, M. Kawasaki, M. Ohsaki, K. Yamada, S. Terashima, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5745–5759; e) J.-F. Lavallée, R. Rej, M. Courchesne, D. Nguyen, G. Attardo, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3519–3522; f) T. Matsumoto, H. Yamaguchi, K. Suzuki, *Synlett* **1996**, 433–434; g) M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9509–9525.
- [13] Y. Kita, S. Kitagaki, R. Imai, S. Okamoto, S. Mihara, Y. Yoshida, S. Akai, H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1817–1820. Siehe auch: Y. Kita, S. Kitagaki, Y. Yoshida, S. Mihara, D.-F. Fang, M. Kondo, S. Okamoto, R. Imai, S. Akai, H. Fujioka, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4991–4997; Y. Kita, S. Kitagaki, Y. Yoshida, S. Mihara, D.-F. Fang, H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1061–1064.
- [14] Das Enon **3** wurde aus 2-Methoxy-4,6-dimethylpyridin-3-carbonsäuremethylester nach Schema 5 erhalten. Die Einzelheiten werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Schema 5. Synthese von **3**.

- [15] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926.
- [16] Die optischen Reinheiten der Intermediate **5**, **6** und **9** wurden durch HPLC mit einer Daicel-CHIRACEL -OD-Säule (*n*-Hexan/*i*PrOH) und die von **2**, **7**, **8**, (*R*)- und (*S*)-**14** sowie (*S*)-**15** mit einer Daicel-CHIRALPAK-AD-Säule (*n*-Hexan/*i*PrOH) ermittelt.
- [17] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-102892, -102893 and -102894“ (für (–)-**2**, (+)-**7**) bzw. 2-Methoxy-2-[3,4,6-trimethoxy-2-(methoxycarbonyl)phenyl]essigsäuremethylester, einer Vorstufe für **13** 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).

- [18] Wie wir kürzlich entdeckten, sind Dienophile mit Sulfinylsubstituenten (X = S(O)Ph) in anionischen [4+2]-Cycloadditionen an Homophthalsäureanhydride sehr viel reaktiver als die wohl bekannten Halogendienophile.<sup>[11c]</sup>
- [19] J. M. Blatchly, J. F. W. McOmie, J. B. Searle, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1350–1353.
- [20] Y. Kita, S. Akai, N. Ajimura, M. Yoshigi, T. Tsugoshi, H. Yasuda, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4150–4158.
- [21] Y. Kita, H. Ueno, S. Kitagaki, K. Kobayashi, K. Iio, S. Akai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 701–702.
- [22] Versuche zur vollständigen Isomerisierung von (*E,Z*)-**16** zum (*E,E*)-Isomer mit I<sub>2</sub> in katalytischer Menge unter Lichtausschluss unter verschiedenen Bedingungen (in CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur, für 2 bis 14 d) sowie zur direkten Demethylierung/Isomerisierung mit I<sub>2</sub>/BBr<sub>3</sub> gaben nicht das erwünschte Ergebnis oder führten in einigen Fällen zu teilweiser Zersetzung. Da **16** auf sichtbares Licht mit Zersetzung und Dienisomerisierung reagiert, wurden die auf die Kettenverlängerung folgenden Schritte, Demethylierung, Autoxidation und HPLC-Reinigung, unmittelbar nacheinander durchgeführt. Eine gereinigte Probe von **1** isomerisiert in Gegenwart starker Säuren wie CF<sub>3</sub>COOH in organischen Lösungsmitteln sofort.

## Zweiphasensynthese von Wasserstoffperoxid aus Kohlenmonoxid, Wasser und Sauerstoff, katalysiert durch Palladiumkomplexe mit zweizähligen Stickstoffliganden

Daniele Bianchi,\* Rossella Bortolo, Rino D'Aloisio und Marco Ricci\*

Wasserstoffperoxid ist eine kommerziell bedeutende Chemikalie, die in großen Mengen zum Bleichen und für viele andere chemische Oxidationen genutzt wird. In den letzten Jahren ist Wasserstoffperoxid zudem als umweltfreundliches Oxidationsmittel populär geworden, weil bei seiner Verwendung nur Wasser als Begleitprodukt entsteht.<sup>[1]</sup> Industriell wird Wasserstoffperoxid im wesentlichen durch alternierendes Oxidieren und Reduzieren von Alkylanthrachinonderivaten hergestellt.<sup>[2]</sup> Da diese Methode recht kompliziert ist, wurde intensiv nach einer Direktsynthese geforscht, wie etwa der Synthese aus Kohlenmonoxid, Sauerstoff und Wasser in Gegenwart eines Triphenylphosphanpalladiumkatalysators, die 1979 von Yermakov et al. beschrieben wurde [Gl. (1)].<sup>[3]</sup>



Trotz der guten thermodynamischen Eigenschaften dieser Reaktion ( $\Delta G^0 = -134 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) war der Katalysator nicht effizient; die Wechselzahl (TON, turn over number; Mol Wasserstoffperoxid pro Mol Palladium) betrug nur 5. Die schnelle Desaktivierung des Katalysators wurde hauptsächlich durch die Oxidation des Phosphanliganden und die

[\*] Dr. D. Bianchi, Dr. R. Bortolo, R. D'Aloisio, Dr. M. Ricci  
EniChem S.p.A. – Centro Ricerche Novara „Istituto G. Donegani“  
Via Fauser 4, I-28100 Novara (Italien)  
Fax: (+390) 321-447378  
E-mail: Daniele\_Bianchi@hq.enichem.geis.com