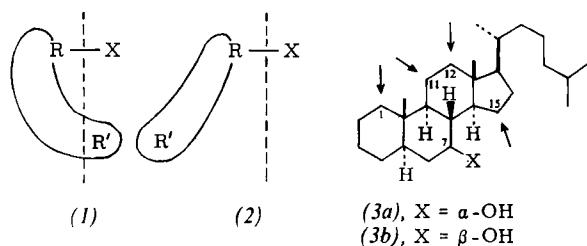


**Funktionelle Gruppen in konkaver Lage:
Asymmetrische Diels-Alder-Synthese mit nahezu
vollständiger (Lewis-Säure-katalysiert) und
hoher (unkatalysiert) Stereoselektivität^[**]**

Von Günter Helmchen und Roland Schmierer^[*]
Professor Gerhard Pfleiderer zum 60. Geburtstag gewidmet

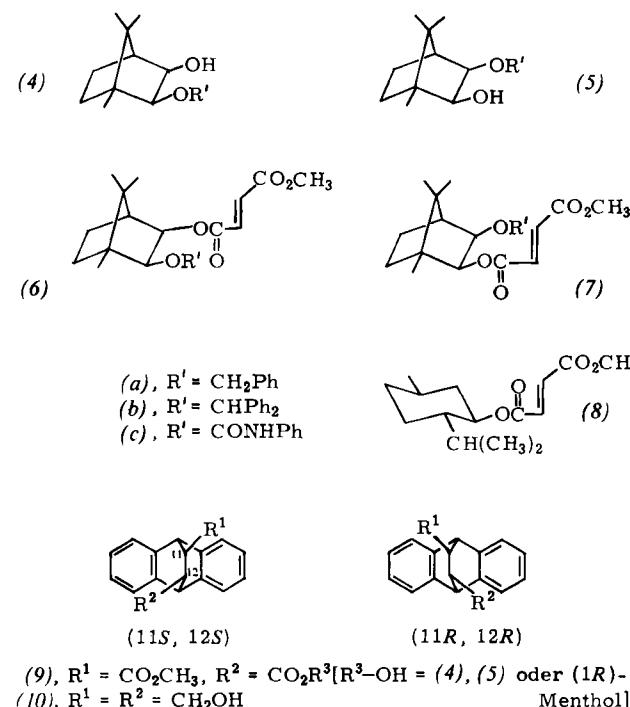
Das Begriffspaar konkav/konvex wurde gelegentlich in lockerer Weise zur Erörterung molekulärmorphologischer Aspekte von intermolekularen Wechselwirkungen herangezogen^[1]. Es ermöglicht auch eine nützliche Beschreibung intramolekularer räumlicher Beziehungen, z. B. eines Substituenten X relativ zum Restmolekül oder einer darin enthaltenen weiteren Gruppe R'. Veranschaulicht durch die zweidimensionalen „Moleküle“ (1) und (2), befindet sich X in konkaver bzw. konvexer Lage zum Molekülrest oder zu R', wenn X und ein oder mehrere Atome \neq H des Molekülrestes oder von R' im selben Halbraum bzw. in verschiedenen Halbräumen^[2] der Ebene (---) liegen, die senkrecht zur Bindung R—X steht und deren Mittelpunkt schneidet^[3].



Wir haben diese für starre und konformationell festlegbare Strukturen eindeutige Klassifizierung zum Ausgangspunkt der Entwicklung neuer Reagens-Alkohole (R—X = C—OH) zur diastereo-seitendifferenzierenden asymmetrischen Synthese^[4] mit Estern genommen (X = planare prochirale Acyloxygruppe); wir nahmen an, Alkohole vom Typ (1) seien hierfür besser geeignet als die bisher in der Regel verwendeten vom Typ (2) (z. B. Menthol, Borneol, 2-Octanol). So wurden für die Atrolactinsäure-Synthese nach der McKenzie-Prelog-Methode bei einer großen Zahl chiraler Alkohole^[5] (Konfigurationszuordnung) nur in wenigen Fällen Enantiomerausbeuten (EA)^[4] > 50% erreicht^[6]; dabei handelt es sich eindeutig oder potentiell (bei mehreren möglichen Konformeren) um Verbindungen des Typs (1). Besonders deutlich ist dies bei den epimeren 7-Cholestanolen (3), von denen (3a), EA = 13%, dem Typ (2) und (3b), EA = 69%, dem Typ (1) zugehört (R' = C¹³H₂). Analoge Verhältnisse sollten an den durch Pfeile bezeichneten Positionen des Steroidgerüstes bestehen^[7].

In dieser Arbeit werden die Alkohole (4) und (5) als neue Reagentien vom Typ (1) vorgestellt. Außer durch ihre Morphologie sind sie durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet: a) Die Gruppe R' kann leicht variiert werden. b) Ihre diastereomeren Ester können in der Regel flüssigkeitschromatographisch (LC) getrennt werden. Dies ermöglicht eine präzise Analytik und die präparative Reinigung von Gemischen der Diastereomeren. c) Die Alkohole sind enantiomerenrein aus (+)-Campher leicht zugänglich^[8]. d) Obwohl (4) und (5) Konstitutionsisomere sind, ergeben sie invers konfi-

gurierte Produkte, da die Wirkung der „konvexen“ Methylgruppe an C-1 auf R gering ist.



Wir berichten hier^[9] über die Cycloaddition der aus (4) und (5) erhaltenen Methylfumarate (6) bzw. (7) sowie (Vergleich mit Literaturangaben) des Mentheylesters (8) mit Anthracen (Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 1 und 2)^[10]. Die Konfiguration der Produkte (9) wurde über die optische Drehung der durch Reduktion mit LiAlH₄ hergestellten, nur LC-gereinigten Diole (10)^[11a] ermittelt. Hierdurch^[11b] oder noch günstiger durch HPLC- oder ¹H-NMR-Analyse (Signal der COOCH₃-Gruppe) des Rohprodukts (9) wurde die Diastereoselektivität bestimmt.

Tabelle 1. Unkatalysierte asymmetrische Cycloaddition von (6), (7) und (8) an Anthracen [Toluol, 110 °C, 5 d, c (Anthracen) = 0.1 mol/dm³, c (Dienophil) = 0.05 mol/dm³, c (Hydrochinon) = 0.005 mol/dm³]. DA = Diastereomerausbeute (Definition analog EA [4]).

Dienophil	Ausb. [%] (9) [a]	α [b]	DA [%] ¹ H-NMR/HPLC
(8)	47	1.08 (98:2)	/ < 10
(6a)	30	[c] (98:2)	< 10 /
(6b)	68	1.6 (95:5)	< 10 / < 10
(6c)	90	1.4 (9:1)	60/58 [d]
(7c)	68	1.07 (9:1)	34/ [e]

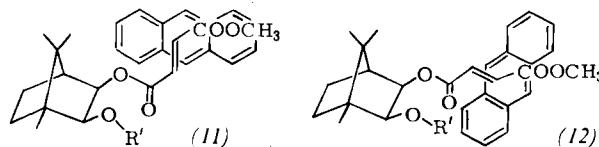
[a] Die Produkte wurden durch Mitteldruckchromatographie isoliert; Apparatur siehe G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi, W. Schüle, M. S. K. Youssef, Angew. Chem. 91, 64 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 62 (1979). [b] α : Chromatographischer Trennfaktor, bestimmt durch HPLC (Apparatur siehe [a]); Eluens: Petrolether (tiefsiedend)-Ethylacetat vom in Klammern angegebenen Mischungsverhältnis. [c] Keine Trennung der Diastereomere. [d] Absolute Konfiguration des bevorzugt gebildeten der Diastereomere: 11S, 12S. [e] Absolute Konfiguration des bevorzugt gebildeten der Diastereomere: 11R, 12R.

Mit einer Ausnahme^[12a], EA = 39%, wurde bei der unkatalysierten Diels-Alder-Reaktion bisher nur eine geringe EA erzielt (Normaldruck: < 13%, Hochdruck: < 21%)^[5, 12b]. Dies gilt (Tabelle 1) auch für (6a) und (6b) sowie erwartungsgemäß für (8). Anthracen ist also kein untypisches Dien. Bedeutsam erscheint, daß bei (6c) die gute Diastereoselektivität mit erhöhter Reaktivität einhergeht. Übergangszustände mit der Topographie (11) (bevorzugt) und (12)^[13] angenommen, deutet dies sowohl auf wirkungsvolle diastereo-seitendiffe-

[*] Priv.-Doz. Dr. G. Helmchen, Dr. R. Schmierer
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Firma Thomae, Biberach, unterstützt.

renzierende^[4] Abschirmung als auch auf elektronische und konformationelle Beeinflussung des Enon-Systems durch die *N*-Phenylcarbamoylgruppe hin (eine analoge Beobachtung siehe^[7a]). Mit (7c) erhält man wie erwartet das invers konfigurierte Produkt, jedoch mit etwas schlechterer Produktausbeute und Diastereoselektivität.



Die Lewis-Säure-katalysierte Reaktion von Fumaraten und Acrylaten mit Butadien oder Cyclopentadien ist bereits im Falle der Menthylester recht stereoselektiv, DA \approx 50–80%^[5], so daß auch hier die Umsetzung von (8) mit Anthracen (Tabelle 2) typisch ist. Mit (6a) und (6c) wird nun vollständige bzw. fast vollständige asymmetrische Induktion erreicht^[14], wobei (6c) wiederum besonders reaktiv ist. Die hier beobachtete Temperaturabhängigkeit der Diastereomerausbeute^[4] – sie ist bei -30°C größer als bei 0°C oder bei -78°C [der geringe Gang bei (6a) ist signifikant] – ist bisher unbekannt. Die konfigurativen Zusammenhänge sind für die unkatalysierte und katalysierte Reaktion gleich.

Tabelle 2. Lewis-Säure-katalysierte Cycloaddition von (6), (7) und (8) an Anthracen [CH_2Cl_2 , 1 d, 1 Äquivalent AlCl_3 (bezogen auf das Dienophil), Konzentrationen siehe Tabelle 1]; absolute Konfiguration des bevorzugt gebildeten der Diastereomere: 11S,12S.

Dienophil	T [$^{\circ}\text{C}$]	Ausb. [%] [9] [b]	DA [%] ¹ H-NMR/HPLC/OR [c]
(6a)	0	74	98 / – / –
	-30	96	>99 / – / 97
	-78	58	98 / – / –
	-78 [a]	[d]	
(6b)	0	[d]	
	0	0	
(6c)	0 [a]	100	86 / 86 / –
	-30 [a]	100	99 / – / –
	-78 [a]	96	66 / – / –
	0	0	
(7c)	0 [a]	100	92 / – / 94 [e]
	-30 [a]	<10	
(8)	$+25$	92	– / – / 62
	0	90	– / 76 / 82
	-30	21	– / – / 76

[a] 2 Äquivalente AlCl_3 . [b] Siehe Fußnote [a] in Tabelle 1. [c] DA von (9) = Optische Reinheit (OR) [4] des durch Reduktion der ungetrennten Diastereomere (9) erhaltenen Diols (10). Dieser Wert ist weniger genau als die beiden anderen, da die optische Drehung von (10) relativ klein ist [11b]. [d] Reaktionsprodukte: (9), R = H. [e] Absolute Konfiguration des bevorzugt gebildeten der Diastereomere: 11R,12R.

Eingegangen am 24. September 1980 [Z 695 a]

- [1] V. Prelog, zitiert in Nachr. Chem. Tech. 23, 461 (1975).
- [2] Zum Begriff „Halbraum“ siehe: V. Prelog, G. Helmchen, Helv. Chim. Acta 55, 2581 (1972).
- [3] Diese Definition läßt sich verallgemeinern oder modifizieren, z. B. indem statt der Ebene eine andere Fläche oder statt der Mitte der Bindung eine andere Schnittstelle gewählt wird.
- [4] Definition siehe: Y. Izumi, A. Tai: Stereo-differentiating Reactions. Academic Press, New York 1977.
- [5] J. D. Morrison, H. S. Mosher: Asymmetric Organic Reactions. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1971.
- [6] Vgl. [5], Tabelle 2–5, Nr. 28, 39, 41–44.
- [7] Weitere analog interpretierbare Beispiele siehe: a) E. J. Corey, K. B. Becker, R. K. Varma, J. Am. Chem. Soc. 94, 8616 (1972); b) J.-M. Vanest, R. H. Martin, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 98, 113 (1979); c) zum strukturellen Aspekt vgl. auch Abbildung 1 in H. Nozaki, A. Matsuo, Y. Kushi, M. Nakayama, S. Hayashi, D. Takaoka, N. Kamijo, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1980, 763.
- [8] R. Schmierer, Dissertation, Universität Stuttgart 1980.

- [9] Ein anderes Beispiel: R. Schmierer, G. Grotemeier, G. Helmchen, A. Selim, Angew. Chem. 93, 209 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, Nr. 2 (1981). In einer kinetischen Racematspaltung nach Horeau wurden aus (4c) ferner Diastereomere α -Phenylbuttersäureester mit der Selektivität 93:7 (HPLC) erhalten [8]. Phenylsulfenylchlorid addiert sich an den Acrylsäureester von (4c) mit der Diastereoselektivität 95:5; T. Beißwenger, F. Effenberger, noch unveröffentlicht.

[10] Alle neuen Verbindungen gaben richtige Analysenwerte und passende Spektren.

- [11] a) Absolute Konfiguration von (10): (+)-(11S,12S), M.-J. Brienne, J. Jacques, Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 2647; b) als Referenz zur OR-Bestimmung diente eine durch Reduktion von HPLC-reinem (11S,12S)-(9c) erhaltene Probe: $[\alpha]_{D}^{25} = +10.7$ ($c = 1.9$, Methanol). $\text{R}^3\text{—OH}$ in (11S,12S)-(9c) ist (4c). Ethanol (11a) ist kein geeignetes Lösungsmittel, da darin (\pm)-(10) erheblich schwerer löslich ist als (+)-(10).

- [12] a) H. Nitsch, G. Kresze, Angew. Chem. 88, 801 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 760 (1976); b) J. Jurczak, M. Tkacz, J. Org. Chem. 44, 3347 (1979), zit. Lit.

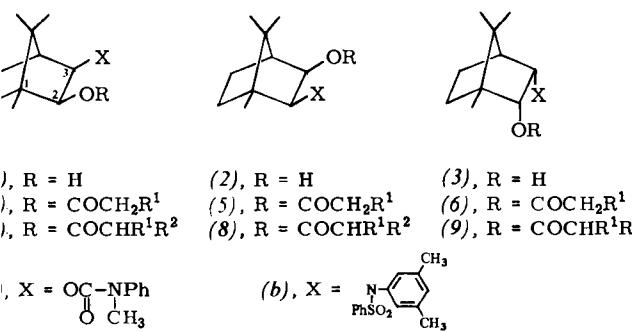
- [13] Dieser Vorschlag, der in [8] ausführlich begründet ist, unterscheidet sich hinsichtlich der Konformation der Estergruppe (vgl. [9]) von den bisher präsentierten [5], [12b].

- [14] Ähnlich gute Resultate (OA = 97 und 99%) wurden mit dem Acrylsäureester des 7-Phenylmenthols, ebenfalls einem Reagens vom Typ (1), erzielt: E. J. Corey, H. E. Ensley, J. Am. Chem. Soc. 97, 6908 (1975).

Funktionelle Gruppen in konkaver Lage: Asymmetrische Alkylierung von Estern mit sehr hoher Stereoselektivität und Konfigurationsumkehrung durch Solvensänderung^[**]

Von Roland Schmierer, Gregor Grotemeier,
Günter Helmchen und Adel Selim^[†]

Eine neue Konzeption zur Entwicklung von Reagentien für die asymmetrische Synthese erwies sich erstmals bei Diels-Alder-Reaktionen als erfolgreich^[1]. Hier berichten wir über die Erprobung der Reagentien (1)–(3), die mit den in^[1] angegebenen eng verwandt sind, bei der α -Alkylierung der Carbonsäureester (4)–(6) via Lithiumenolate zu Produkten (7)–(9). Eine asymmetrische Induktion gelang bei dieser wichtigen C–C-Verknüpfung bisher nur für die sehr speziellen Ester (10) mit Enantiomerausbeuten (EA) von 7 bis 50%^[2].



[†] Priv.-Doz. Dr. G. Helmchen [†], Dr. R. Schmierer, G. Grotemeier, A. Selim, MSc
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[‡] Korrespondenzautor.

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Projekt He 880/7) und die Firma Thomae, Biberach, unterstützt. A. S. erhielt ein Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes. Dipl.-Chem. G. Heiligenmann danken wir für die Beispiele Nr. 10, 11, 17, 18 (Tabelle 1). Teile dieser Arbeit wurden an den Universitäten Göttingen (2. Juni 1980), Freiburg (9. Juni 1980) und München (25. Juli 1980) vorgetragen.