

# ANGEWANDTE CHEMIE

94. Jahrgang 1982  
Heft 8  
Seite 565-654

## Diastereogene Addition von Crotyl-Metall-Verbindungen an Aldehyde\*\*

Von Reinhard W. Hoffmann\*

Professor Georg Wittig zum 85. Geburtstag gewidmet

In einer idealen Synthesesequenz sind CC-Verknüpfungen, Aufbau der Chiralitätszentren und Schaffung der endgültigen Funktionalität in jeweils einem Schritt vereint. Um statt einem Paar diastereomerer Verbindungen gezielt nur das eine oder nur das andere Diastereomer zu erzeugen, braucht man stereoselektive CC-Verknüpfungsreaktionen. Diese Selektivität wird bei der Addition von Crotyl-Bor-, -Aluminium-, -Zinn-, -Titan- und -Chrom-Verbindungen an Aldehyde häufig erreicht. Abhängig davon, ob man von der E- oder Z-Crotyl-Verbindung ausgeht, bildet sich bevorzugt eines der diastereomeren Addukte. Diese Addukte enthalten an der CC-Verknüpfungsstelle eine Methyl-Verzweigung. Synthesenziele sind häufig aber auch Verbindungen, die an der Verknüpfungsstelle Sauerstoff-Funktionen aufweisen. Zu derartigen Strukturen gelangt man durch Addition von heterosubstituierten Allylboronsäureestern oder analogen Reagentien an Aldehyde.

### 1. Einleitung

Die stereoselektive Synthese war über Jahrzehnte hinweg eine Domäne der alicyclischen und heterocyclischen Chemie, wenn es galt, an Zuckern, Steroiden oder Alkaloiden Reaktionen so zu steuern, daß neugebildete Chiralitätszentren selektiv mit der gewünschten Konfiguration entstanden. Die stereoselektive Synthese in offenkettigen Systemen hat man dagegen erst in den letzten Jahren intensiv mit dem Bestreben bearbeitet, Synthesewege zu den Makrolid- und Polyether-Antibiotika wie auch zu einigen Pheromonen zu erschließen, die Alkohole mit  $\beta$ -Methyl-Verzweigung oder *vic*-Diol-Funktionen enthalten. In kürzester Zeit wurden dabei zahlreiche Verbesserungen erzielt, und die verfügbare Methodik wurde wesentlich erweitert<sup>[1]</sup>.

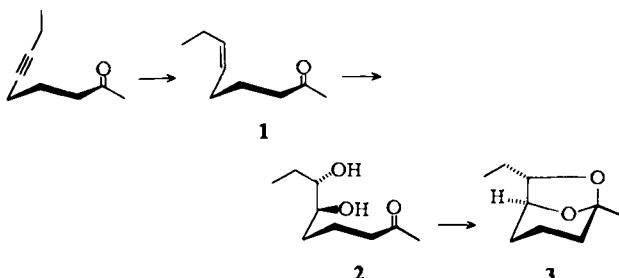
[\*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[\*\*] Nach einem Hauptvortrag bei der GDCh-Hauptversammlung in Hamburg am 19. September 1981.

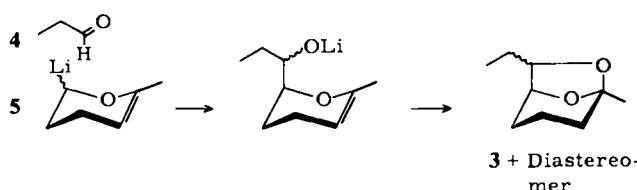
Ein Beispiel bietet ein Vergleich einiger Synthesen des *exo*-Brevicomin 3, eines Lockstoffs des Borkenkäfers *dendroctonus brevicomis*. Als bicyclisches Acetal ist Brevicomin aus dem Ketodiol 2 zugänglich. Um diastereomerenreines 3 zu gewinnen, braucht man diastereomerenreines 2<sup>[2]</sup>!. Nach der herkömmlichen Synthesestrategie<sup>[2]</sup> baut man erst das Kohlenstoff-Skelett auf, das z. B. in 1 in der stereochemisch einheitlichen *cis*-substituierten Doppelbindung zwei benachbarte Prochiralitätszentren aufweist. Weitere Schritte – Epoxidierung mit *m*-Chlorperbenzoësäure und Öffnung zum *trans*-Diol 2 – ergeben die beiden benachbarten Chiralitätszentren mit der gewünschten relativen Konfiguration unter „interner asymmetrischer Induktion“<sup>[1]</sup>.

Typisch ist die Sequenz einzelner Schritte, die zunächst den Aufbau des Kohlenstoff-Skeletts, dann die Erzeugung einheitlicher Prochiralität und schließlich die Bildung der Chiralitätszentren bewirken. Es wäre prinzipiell günstiger,

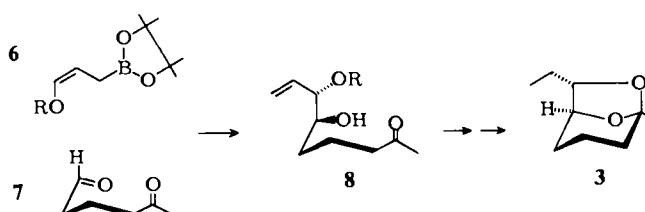
[\*\*\*] Von den Diastereomeren ist in diesem Beitrag jeweils nur ein Enantiomer gezeichnet.



wenn sich das Kohlenstoff-Skelett und die Chiralitätszentren in einem Schritt herstellen ließen. Dazu müßte man zwei prochirale C-Atome, z. B. das negativ geladene C-Atom in der Organolithium-Verbindung 5 und das Carbonyl-C-Atom des Aldehyds 4, miteinander verknüpfen. Diese Reaktionsfolge ergab jedoch nicht nur das gesuchte Diastereomer, sondern beide möglichen Diastereomere im Verhältnis 1 : 1.3<sup>[3]</sup>.



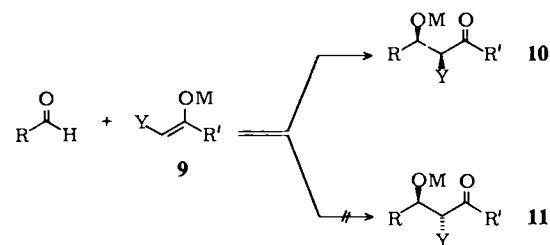
Man braucht also CC-Verknüpfungsreaktionen, die mit deutlich höherer Diastereoselektivität verlaufen. Dies ist z. B. bei der Addition des Allylborationäureesters 6 an den Aldehyd 7 der Fall, bei der wir eine Diastereoselektivität von 15:1 zugunsten des gesuchten Adduktes 8 erreichten<sup>[4]</sup>, das sich problemlos in *exo*-Brevicomin 3 umwandeln ließ.



Dieses Beispiel illustriert den Trend, durch eine stereoselektive Synthese in ein und demselben Schritt die CC-Verknüpfung *und* den Aufbau der relativen (und nach Möglichkeit auch absoluten) Konfiguration der neu entstehenden Chiralitätszentren zu erreichen. Man nähert sich damit der „idealen Synthese“<sup>[5]</sup>, bei der in jedem Schritt die Teile des Molekülskelettes so verknüpft werden, daß gleichzeitig die endgültige Funktionalität und Stereostruktur entstehen, so daß keine Umfunktionalisierungsschritte mehr benötigt werden.

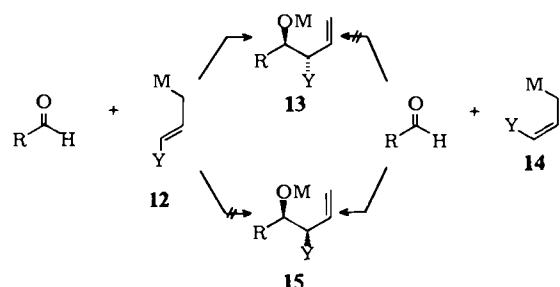
Von den diastereogenen CC-Verknüpfungsreaktionen<sup>[6,7]</sup> findet die Aldol-Addition von Metallenolaten 9 an Aldehyde derzeit große Aufmerksamkeit<sup>[1,7-9]</sup>, weil dabei Selektivitäten von > 100:1 erzielt wurden<sup>[10,11]</sup>. Es bedurfte allerdings eines langen Weges, bis man ausgehend von den ersten Beobachtungen von Dubois et al.<sup>[12]</sup> und House et al.<sup>[13]</sup> lernte, die Aldol-Additionen so zu führen, daß von den beiden möglichen diastereomeren Addukten 10 und 11 weit überwiegend nur eins – z. B. 10 und nicht 11 – entsteht (Schema 1).

Die Addition von Allylmetall-Verbindungen an Aldehyde (Schema 2) ist der Aldol-Addition (Schema 1) struk-



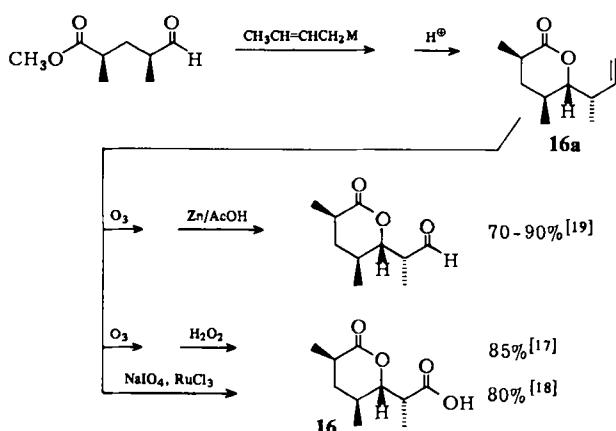
Schema 1. Y = Alkyl oder eine über ein Heteroatom gebundene Gruppe, M = Metall.

turell und vermutlich auch mechanistisch analog. Entsprechend wurden bei der Reaktion von Aldehyden mit den Allylmetall-Derivaten 12 oder 14 häufig hohe Diastereoselektivitäten erzielt. Da dieser Reaktionstyp in den Zusammenfassungen über die Aldol-Addition<sup>[1,7-9]</sup> nur am Rande erwähnt wird, soll hier eine Übersicht<sup>[14]</sup> gegeben werden.



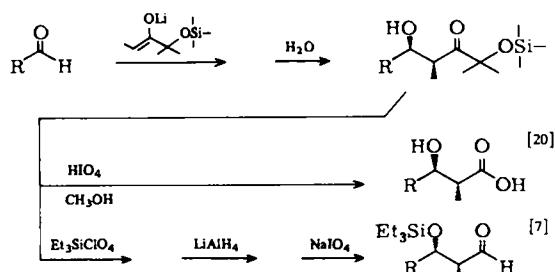
Schema 2. Y = Alkyl oder eine über ein Heteroatom gebundene Gruppe, M = Metall.

Diese Umsetzungen sind nicht nur im strukturellen, sondern auch im synthetischen Sinn der Aldol-Addition äquivalent, da die Addukte 13 und 15 als Derivate von Homoenolaten in Aldol-Derivate umgewandelt werden können. Dabei wird die Alkohol-Funktion meistens durch Veresterung geschützt. Ozonolytische Spaltung der Doppelbindung und reduktive Aufarbeitung ergeben Aldehyde oder Alkohole<sup>[15]</sup>, oxidative Aufarbeitung führt zu Carbonsäuren<sup>[16]</sup>. Repräsentativ sind die Gewinnung und Umwandlungen des Lacton-Olefins 16a, die u. a. zum Prelog-Djerassi-Lacton 16 führten (Schema 3)<sup>[17-19]</sup>.



Schema 3.

Diese Umfunktionalisierungen erwiesen sich nicht als aufwendiger als die entsprechenden Reaktionen, die nach der Aldol-Addition spezieller Enolat-Reagenzien an Aldehyde erforderlich sind (Schema 4).



Schema 4.

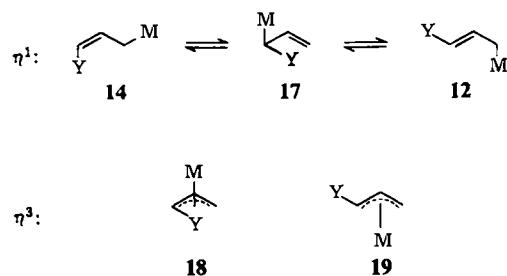
An dieser Stelle ist ein Wort zur Stereonomikatur von Diastereomeren-Paaren wie **10/11** angebracht. Wer von den Zusammenfassungen<sup>[1, 7-9]</sup> über die Aldol-Addition in die Originalliteratur vordringt, stößt auf eine babylonische Verwirrung: Die eindeutige *R\*,S\**-Nomenklatur ist für das rasche Lesen von Formelbildern und für die mündliche Kommunikation zu schwerfällig. Arbeitsgruppen, die sich mit der Aldol-Addition befassen, benutzen überwiegend die Bezeichnung *threo* für **11** und *erythro* für **10**<sup>[7, 20]</sup>. Unglücklicherweise ist diese Bezeichnungsweise aber gerade entgegengesetzt zu der, die regulär aus der Fischer-Projektion abzuleiten ist. So muß man sich bei Anwendung der Begriffe *erythro* und *threo* erst einmal vergewissern, in welchem Kreise man sich unterhält. Wegen dieses Dilemmas wurden andere Bezeichnungsweisen vorgeschlagen, die entweder von den Produktstrukturen – *u, l*<sup>[21]</sup>, *syn/anti*<sup>[22]</sup>, *p/n*<sup>[23]</sup> – oder, die Reaktion beschreibend, von den Eduktsstrukturen – *lk, ul*<sup>[21]</sup>, *rere/lesi*<sup>[7, 24, 25]</sup>, heterofacial/homofacial<sup>[24]</sup> – abgeleitet sind. Wenn gleich keine dieser Bezeichnungsweisen ideal ist, sollen hier für die rasche Kommunikation die Begriffe *syn/anti* bevorzugt werden, weil diese es in den häufig vorkommenden einfachen Fällen ermöglichen, Strukturen auf einen Blick zu erkennen oder zuzuordnen. **10** wäre also als *syn* zu bezeichnen, da bei Zick-zack-Anordnung der (durch die CC-Verknüpfung gebildeten) Hauptkette die interessierenden Gruppen, hier OM und Y, sich auf derselben Seite der Kette befinden.

## 2. Konfigurationsstabilität von Allyl-Metall-Verbindungen

Grundgedanke bei den Additionsreaktionen in Schema 2 war, daß eine einheitliche Prochiralität der Allylmetall-Verbindung, z. B. *E* in **12** oder *Z* in **14**, über eine stereoselektive Reaktion in eine einheitliche Produktkonfiguration übertragen wird. Damit wird eine präparative Anwendung in der Regel erst dann sinnvoll, wenn jedes der *E/Z*-Stereoisomere der  $\gamma$ -substituierten Allylmetall-Verbindungen getrennt zugänglich ist und wenn diese mindestens unter den Reaktionsbedingungen und nach Möglichkeit auch bei der Lagerung konfigurationsstabil sind.

Allylmetall-Verbindungen können *monohapto*-( $\eta^1$ -) oder *trihapto*-( $\eta^3$ -)gebunden vorliegen. Jede Form dürfte für sich konfigurationsstabil sein. Eine *E/Z*-Isomerisierung der *monohapto*-Verbindungen **12** und **14** ist aber über eine metallotrope Umlagerung zu **17** möglich. Typische Beispiele hierfür sind die fluktuiierenden Dialkyl(allyl)bor-Verbindungen<sup>[26, 27]</sup>. Die Übergangszustände dieser Umlagerungen dürften den *trihapto*-Strukturen **18** und **19** ähneln ( $M = BR_2$ ). Auch die *trihapto*-Verbindungen **18** und

**19** können *E/Z*-isomerisieren, wenn aus ihnen die *monohapto*-Struktur **17** zugänglich ist. Dies trifft etwa für die leicht *E/Z*-isomerisierenden Allyllithium-Verbindungen zu<sup>[28-31]</sup>.



Bei dieser vereinfachten Diskussion ist es nicht notwendig, den Ionenpaarcharakter vieler Allylmetall-Verbindungen gesondert zu berücksichtigen, vielmehr kann man feststellen, daß für diastereoselektive CC-Verknüpfungen nur solche Allylmetall-Verbindungen infrage kommen, bei denen die Schwelle für eine gegenseitige Umwandlung von *monohapto*- und *trihapto*-Struktur genügend groß, d. h. > 20 kcal/mol, ist. Von den *trihapto*-Verbindungen wären dies z. B. die Dicarbonyl(cyclopentadienyl)eisen-Derivate<sup>[32]</sup>, eine breite Palette an Nickel-Komplexen<sup>[33]</sup> oder die Dicyclopentadienyltitan-Verbindungen<sup>[34]</sup>. Zu erwähnen wären hier auch die Allylkalium-Verbindungen<sup>[29, 35]</sup>. Von den *monohapto*-Allylmetall-Verbindungen dürften die Allylsilane die geringste Tendenz zur metallotropen Isomerisierung haben<sup>[36]</sup>. Die Konfigurationsstabilität nimmt über die Germanium- zu den Zinn-Verbindungen ab<sup>[37, 38]</sup>, die oft bereits unterhalb 100 °C oder in Gegenwart von Lewis-Basen *E/Z*-isomerisieren.

Aus der dritten Gruppe des Periodensystems sind die Allylbor-Verbindungen am besten untersucht. Bei diesen läßt sich die Neigung zur metallotropen Umlagerung durch Wahl der weiteren Substituenten am Bor genau einstellen: Dialkyl(allyl)bor-Verbindungen lagern sich bei Raumtemperatur sehr rasch um<sup>[26, 27]</sup> und können allenfalls unterhalb von –78 °C ohne Isomerisierung gehandhabt werden<sup>[39]</sup>. Durch  $\pi$ -Donorsubstituenten am Bor wird dort das vakante p-Orbital soweit angehoben, daß der Übergang zur *trihapto*-Struktur erschwert ist oder unterbleibt. Eine Hydroxygruppe am Bor reicht zwar noch nicht aus, um die borotrope Verschiebung bei –20 °C zu unterdrücken<sup>[40]</sup>, doch genügt ein Amin-Substituent, damit die borotrope Verschiebung bis 150 °C ausbleibt<sup>[41]</sup>. Allylbor-Derivate mit zwei Sauerstoff-Substituenten am Bor, z. B. die Crotylborsäureester **25** und **26**, sind thermisch so stabil, daß sich *E*- und *Z*-Derivate bei Raumtemperatur getrennt handhaben lassen<sup>[42-44]</sup>. Folgerichtig sind Allylbor-Verbindungen mit einem Sauerstoff- und einem Stickstoff-Substituenten, oder gar mit zwei Stickstoff-Substituenten, besonders resistent gegen eine borotrope Umlagerung<sup>[44, 45]</sup>. Andererseits zeichnet sich bei diesen Verbindungen – und auch schon bei den Allylborsäureestern – die Tendenz ab, als Organometall-Verbindungen unter dem Einfluß von Lewis-Säuren zu isomerisieren<sup>[44-46]</sup>; dies schränkt die Herstellungsmöglichkeiten ein.

Bei den Allylmagnesium-Verbindungen und ähnlich bei den Organozink- und wohl auch Organocadmium-Verbindungen läuft die metallotrope Verschiebung **12** ⇌ **14** auch

bei tiefen Temperaturen rasch ab<sup>[30, 47]</sup>. Sie kommen deswegen als Reagentien für eine diastereoselektive Addition an Aldehyde, abgesehen von Sonderfällen<sup>[48, 49]</sup>, kaum infrage<sup>[50, 51]</sup>. Entsprechendes gilt<sup>[52]</sup> für die Allyllithium-Verbindungen<sup>[30, 53]</sup>, vor allem dann, wenn nicht nur eines der Stereoisomere **12** oder **14** angewendet werden soll.

Die weitere Diskussion beschränkt sich auf solche Allylmetall-Verbindungen, die bei Raumtemperatur und unter den Bedingungen der Umsetzung mit Aldehyden konfigurationsstabil sind. Zu diesen Verbindungen gehören auch die *monohapto*-gebundenen Allylchrom-<sup>[54, 55]</sup>, Allylzirconi-um-<sup>[56]</sup> und Allyltitan-Verbindungen<sup>[57, 58]</sup>.

### 3. Stereochemie der Additionsreaktion

Bei der Umsetzung von Allylmetall-Verbindungen wie **12** oder **14** mit Aldehyden beobachtet man unter kinetisch gelenkten Bedingungen stets eine Allylumkehr, wie dies in Schema 2 dargestellt ist. Man hat also guten Grund, einen Reaktionsablauf über einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand anzunehmen, vor allem dann, wenn sich das Metall wegen seiner niedrig liegenden vakanten Orbitale als Lewis-Säure an die Carbonylgruppe des Aldehyds koordinieren kann, d. h., wenn es die Fähigkeit zur Bildung von *at*-Komplexen hat<sup>[59]</sup>. Um das Auftreten und die Grenzen einer Diastereoselektivität zu verstehen, kann man die gleichen Vorstellungen wie für die Deutung der Aldol-Reaktionen benutzen<sup>[8, 9]</sup>. Wesentlich ist dabei, daß die cyclische Anordnung der reagierenden Atome im Übergangszustand den Cyclohexan-Konformationen – Sessel oder Boot – ähnlich ist und daß die relative Energie der Übergangszustände durch ähnliche Konformationseinflüsse bestimmt wird, wie man sie von Cyclohexan-Derivaten her kennt. Dies sei in Anlehnung an<sup>[8]</sup> für die Addition eines *Z*-Allylmetall-Derivates an Aldehyde diskutiert. Dabei werden die Sessel-Übergangszustände **S1** und **S2** sowie die Boot-Übergangszustände **B1** und **B2** betrachtet (Schema 5).

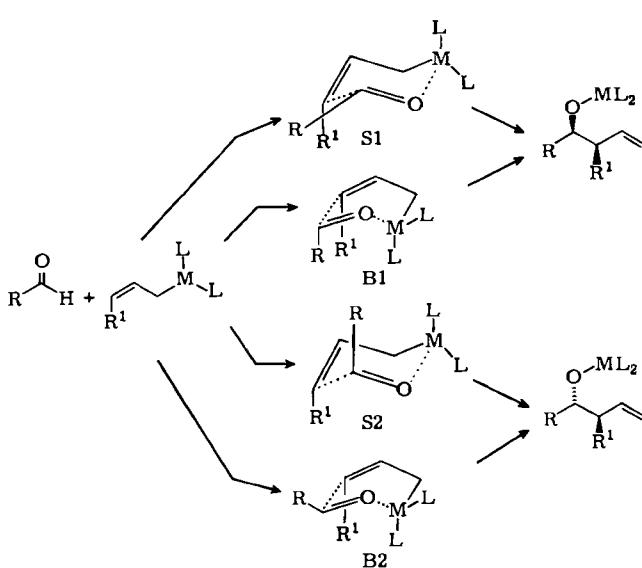
Die Addition ist im einfachsten Falle dann diastereoselektiv, wenn einer der Übergangszustände um > 2 kcal/mol stabiler als die anderen Übergangszustände ist. Zur Diskussion der Faktoren, die die relative Energie der Übergangszustände bestimmen, muß man annehmen, daß am Metall mindestens zwei weitere Liganden L gebunden sind. Die Raumerfüllung von R und L ist für die Diastereoselektivität entscheidend, denn im Sessel-Übergangszustand **S2** existiert eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen R und L. Sofern diese Wechselwirkung größer ist als die *gauche*-Wechselwirkung zwischen R und R<sup>1</sup> im Übergangszustand **S1**, ist **S1** der bevorzugte Übergangszustand. Von den jeweils drei denkbaren Boot-Konformationen wird diejenige am günstigsten sein, bei der der Aldehyd-Sauerstoff und die Allyl-CH-Gruppe Bug- und Heck-Position einnehmen. Nur diese Übergangszustände (**B1** und **B2**) werden hier berücksichtigt. Sie sind aber gegenüber den Sessel-Übergangszuständen von vornherein wegen der ekliptischen Anordnung von Gruppen benachteiligt. Die Energiedifferenz zwischen Boot- und Sessel-Übergangszuständen dürfte jedoch nicht sehr groß sein, denn genaue Untersuchungen an den über ähnliche Übergangszustände verlaufenden Claisen-Umlagerungen zeigten, daß die Boot-Übergangszustände nur um 2 bis 3 kcal/mol weniger stabil als die Sessel-Übergangszustände sind<sup>[60]</sup>. Insofern können Boot-Übergangszustände als Folge von Substituenten-Wechselwirkungen durchaus den Hauptweg von Claisen-Umlagerungen bilden<sup>[11]</sup>. Deswegen sollte man auch für die hier betrachtete Addition von Allylmetall-Verbindungen Boot-Übergangszustände stets in die Überlegungen einbeziehen. Dabei sollte wegen der 1,3-diaxialen R/L- und der R/R<sup>1</sup>-Wechselwirkung in **B1** der Übergangszustand **B2** deutlich stabiler als **B1** sein.

Diese Überlegungen wurden für die Reaktionen *Z*-konfigurierter Allylmetall-Verbindungen vom Typ **14** abgeleitet. Für die Reaktionen *E*-konfigurierter Allylmetall-Verbindungen vom Typ **12** kann man komplementäre Überlegungen anstellen.

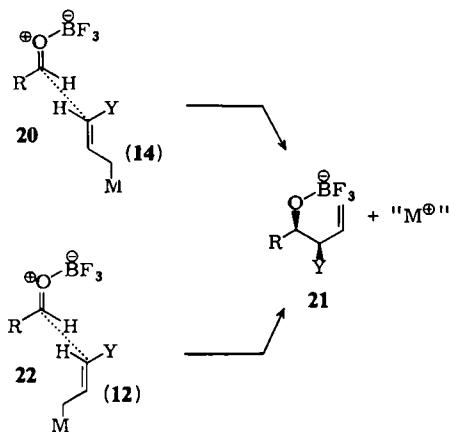
Weitere Aspekte werden deutlich: Eine hohe Diastereoselektivität ist bei der Addition an Aldehyde, aber kaum an Ketone zu erwarten, denn die Diastereoselektivität röhrt von der unterschiedlichen sterischen Wechselwirkung von R und Aldehyd-H mit den Liganden am Metall her. Deswegen sollte der Größe von L erhebliche Bedeutung für das Ausmaß der Diastereoselektivität zukommen. Glücklicherweise ist die Größe von L unabhängig wählbar (siehe z. B. <sup>[61]</sup>).

Die für die Diastereoselektivität maßgebliche R/L-Wechselwirkung ist dann am stärksten, wenn die Sauerstoff-Metall-Bindung im Übergangszustand kurz ist. Dies ist bei schwach exothermen oder endothermen Reaktionen der Fall, bei denen der Übergangszustand spät auf der Reaktionskoordinate liegt<sup>[62]</sup>. Noch entscheidender ist aber der überhaupt erreichbare Metall-Sauerstoff-Abstand. Nach diesem von *Evans* et al.<sup>[8]</sup> erkannten Kriterium sollte die Diastereoselektivität in der Reihe Metall = B (B—O ≈ 1.4 Å), Si (Si—O ≈ 1.6 Å), Ti (Ti—O ≈ 1.7 Å), Sn (Sn—O ≈ 2.1 Å), Zr (Zr—O ≈ 2.1 Å) abnehmen.

Diese Überlegungen gelten für Metalle, die sich als Lewis-Säure an die Aldehyd-Carbonylgruppe koordinieren können. Es ist fraglich, ob M = R<sub>3</sub>B<sup>⊖</sup> in dieser Art reagieren kann<sup>[63]</sup>. Dies würde einer nucleophilen Substitution mit Retention an einem gesättigten Atom (Bor) der ersten Periode entsprechen.



Schema 5. S1, S2 = Sessel-, B1, B2 = Boot-Übergangszustände.



Die Addition von Allylmetall-Verbindungen an Aldehyde tritt je nach der Natur des Metalls bereits bei tiefen Temperaturen oder – z. B. bei den Trialkylzinn-Derivaten – erst oberhalb von 100 °C ein<sup>[64]</sup>. Sie läßt sich durch Lewis-Säuren wie Borotrifluorid-Ether katalysieren<sup>[65]</sup>. Bei den Trialkyl(allyl)silanen ist im wesentlichen nur die Lewis-Säure-katalysierte Addition bekannt<sup>[66]</sup>. Möglicherweise besteht die Katalyse in einer Aktivierung der Carbonylgruppe durch Koordination der Lewis-Säure am Sauerstoff. In diesen Fällen ist es nicht sicher, ob die Reaktion noch über cyclische Übergangszustände verläuft, da die Aldehydgruppe bereits vom Katalysator komplexiert ist. Hier dürften offenkettige Übergangszustände wie bei S<sub>E2'</sub>-Reaktionen günstiger<sup>[67]</sup> als cyclische Übergangszustände sein. Dafür spricht, daß bei der katalysierten Addition von Crotylzinn-Verbindungen an Chinone Allylumkehr nicht mehr die Regel ist<sup>[68]</sup>, denn bei offenkettigen Übergangszuständen sind sowohl S<sub>E2'</sub>- als auch S<sub>E2</sub>-Reaktion möglich<sup>[68]</sup>. Von derartigen offenkettigen Übergangszuständen (siehe 20 und 22) werden diejenigen als günstigste angesehen, bei denen die geringsten sterischen Wechselwirkungen längs der neu zu knüpfenden Bindung auftreten. Dabei kann es zu Stereokonvergenz kommen, so daß ausgehend von den stereoisomeren Allylmetall-Verbindungen 12 und 14 überwiegend nur ein und dasselbe diastereomere Produkt, hier 21, entsteht.

#### 4. Diastereogene CC-Verknüpfungen

In diesem Abschnitt werden die präparativen Aspekte der Addition von Crotylmetall-Verbindungen an Aldehyde beschrieben, und zwar sowohl die Herstellung der sterisch einheitlichen Reagentien als auch die Diastereoselektivität bei deren Umsetzung mit Aldehyden.

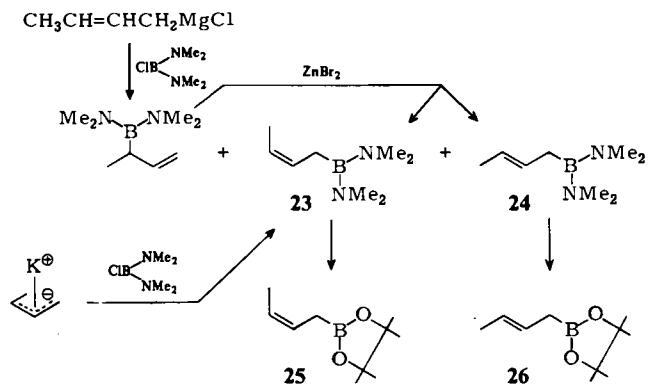
##### 4.1. Bor als Schlüsselatom

###### 4.1.1. Crotylboronsäureester

Zur Herstellung der Crotylboronsäureester 25 und 26 kann man Crotylmagnesiumchlorid mit Chlorbis(dimethylamino)boran zu einem Isomerengemisch der 1-Methylallylboronsäureamide umsetzen<sup>[45]</sup>. Deren Isomerisierung mit ZnBr<sub>2</sub> ergibt bei 120 °C ein Gemisch von 23 und 24,

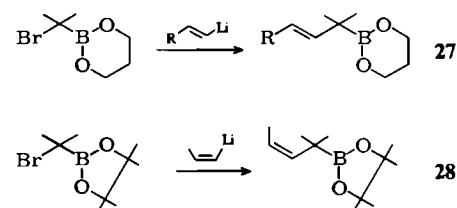
das sich bei 100 Torr durch Destillation an der Drehbandkolonne trennen läßt.

Zum reinen Z-Crotylbis(dimethylamino)boran 23 gelangte man auch ausgehend von Z-Crotylkalium; die Ausbeuten lagen bei 40%<sup>[44]</sup>. Die Boronsäureamide 23 und 24



ließen sich in situ mit einem 1,2-Diol zu den reaktiven, aber thermisch nur bedingt stabilen Boronsäureestern 25 und 26 umsetzen<sup>[44]</sup>. Bei Verwendung optisch aktiver 1,2-Diole kann man chiral modifizierte Crotylboronsäureester gewinnen (z. B. 67 und 69)<sup>[69]</sup>. – Der Dimethylester der Z-Crotylboronsäure ist vorteilhaft in situ aus Z-Crotylkalium zugänglich<sup>[70]</sup>.

E- und Z-Boronsäureester 27 und 28, die in  $\alpha$ -Stellung zweifach Alkyl-, z. B. Methyl-substituiert sind, können in guten Ausbeuten aus den  $\alpha$ -Bromisopropyl-boronsäureestern hergestellt werden<sup>[42, 44]</sup>.



Die Crotylboronsäureester addieren sich unterhalb von 0 °C nahezu quantitativ an Aldehyde<sup>[71]</sup>. Bei der Spaltung der entstehenden Borsäureester durch Nitritoltriethanol (Triethanolamin) resultieren die Homoallylalkohole 29 und 30 sowie Boratran 31 und das 1,2-Diol. In günstigen Fällen lassen sich der Homoallylalkohol und das Diol destillativ trennen, andernfalls gas- oder säulenchromatographisch.

Bei der Addition des Z-Crotylboronsäureesters 25 an Aldehyde entsprach die erzielbare Diastereoselektivität<sup>[44, 70]</sup> (siehe Tabelle 1) der Isomerenreinheit von 25. Dabei überwog in jedem Fall das Diastereomer vom Typ 29, das über den Sessel-Übergangszustand S1 entsteht.

Diese stereoselektive CC-Verknüpfung ließ sich zur Herstellung des Pheromons 33 des Brotkäfers ausnutzen. Das syn-Isomer 32, die Vorstufe von 33, wurde durch Verwendung des chiral modifizierten Crotylboronesters 69 mit 70% e.e.<sup>[16]</sup> gewonnen<sup>[16]</sup> (Schema 6).

[\*] e.e., Enantiomerenüberschuß („enantiomeric excess“), ist ein Maß für die Anreicherung eines Enantiomers gegenüber einer racemischen Mischung. 70% e.e. entsprechen einem Gehalt des betreffenden Enantiomers von 85%. – Unter Diastereomerenreinheit wird hier der Gehalt des betreffenden Diastereomers im isolierten Isomerengemisch verstanden.

Die Addition der *E*-Crotylboronsäureester **26** an Aldehyde verlief ebenfalls diastereoselektiv über den Übergangszustand S1 (siehe Tabelle 1). Sie führte mit komplementärer Diastereoselektivität zu Homoallylalkoholen mit

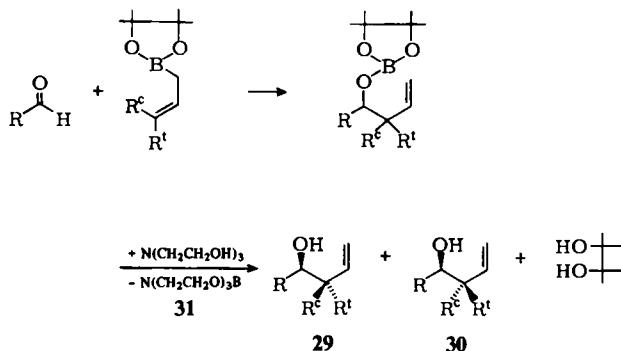
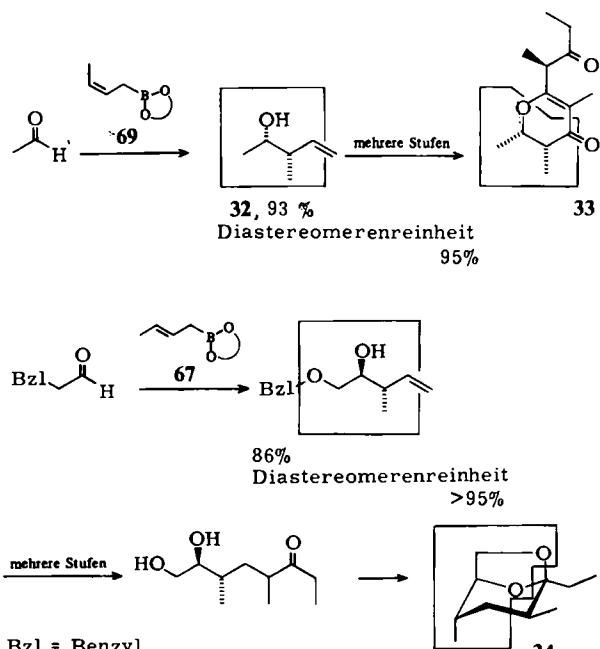


Tabelle 1. Diastereoselektivität bei der Bildung der Homoallylalkohole **29** und **30**.

| Aldehyd<br>R                                       | Boronsäureester<br>R <sup>c</sup> | R <sup>i</sup>                     | Ausb.<br>[%]                       | <b>29</b> : <b>30</b> | Lit.            |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>25</b>                         | CH <sub>3</sub>                    | H                                  | 80                    | 96 : 4 [44]     |
| CH <sub>3</sub>                                    |                                   |                                    |                                    | 40                    | 97 : 3 [44]     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      |                                   |                                    |                                    | 62                    | 97 : 3 [44, 70] |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 |                                   |                                    |                                    | 59                    | 94 : 6 [44]     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )CH |                                   |                                    |                                    | 98                    | >95 : <5 [69]   |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>26</b>                         | H                                  | CH <sub>3</sub>                    | 22                    | 94 : 6 [44]     |
| CH <sub>3</sub>                                    |                                   |                                    |                                    | 20                    | 93 : 7 [44]     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      |                                   |                                    |                                    | 26                    | 93 : 7 [44]     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 |                                   |                                    |                                    | 51                    | 96 : 4 [44]     |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>6a</b>                         | CH <sub>3</sub> O                  | H                                  | 86                    | >95 : <5 [72]   |
| CH <sub>3</sub>                                    |                                   |                                    |                                    | 85                    | 93 : 7 [72]     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      |                                   |                                    |                                    | 94                    | 92 : 8 [72]     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 |                                   |                                    |                                    | 94                    | 89 : 11 [72]    |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>6b</b>                         | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O | H                                  | 82                    | >95 : <5 [4]    |
| CH <sub>3</sub>                                    |                                   |                                    |                                    | 89                    | 92 : 8 [4]      |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      |                                   |                                    |                                    | 88                    | 89 : 11 [4]     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 |                                   |                                    |                                    | 90                    | 80 : 20 [4]     |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>6c</b>                         | CH <sub>3</sub>                    | H                                  | 93                    | 94 : 6 [4]      |
| CH <sub>3</sub>                                    |                                   |                                    |                                    | 86                    | 88 : 12 [4]     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      |                                   | CH <sub>3</sub> OCO                |                                    | 88                    | 80 : 20 [4]     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 |                                   |                                    |                                    | 57                    | 68 : 32 [4]     |
| CH <sub>3</sub>                                    |                                   |                                    |                                    |                       |                 |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>36</b>                         | H                                  | OCH <sub>3</sub>                   | 87                    | 95 : 5 [72]     |
| CH <sub>3</sub>                                    |                                   |                                    |                                    | 76                    | 95 : 5 [72]     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      |                                   |                                    |                                    | 68                    | 95 : 5 [72]     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 |                                   |                                    |                                    | 77                    | >98 : <2 [72]   |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>37</b>                         | CH <sub>3</sub> S                  | H                                  | 95                    | 98 : 2 [73]     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 |                                   |                                    |                                    | 90                    | 95 : 5 [73]     |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | <b>39</b>                         | H                                  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si | 89                    | >98 : <2 [74]   |
| n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>                   |                                   |                                    |                                    | 78                    | >98 : <2 [74]   |
| AcO(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>                 |                                   |                                    |                                    | 92                    | >98 : <2 [74]   |

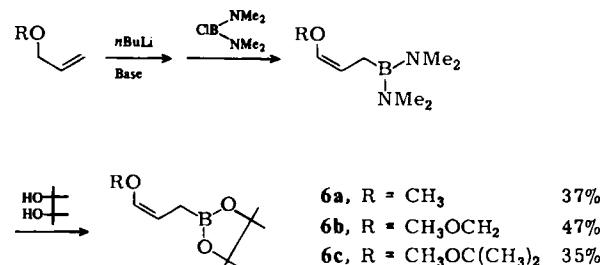
*anti*-Konfiguration. Diese CC-Verknüpfung ermöglichte eine Synthese des  $\delta$ -Multistriatins **34**, wobei die Anwendung des chiralen modifizierten Crotylboronsäureesters **67** ein Produkt mit 52% e.e. (= 76% des entsprechenden Enantiomers) ergab<sup>[15]</sup> (Schema 6). – Der  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Boronsäureester **28** addierte sich mit 97% Diastereoselektivität an Benzaldehyd<sup>[44]</sup>.



Schema 6.

#### 4.1.2. Substituierte Boronsäureester

Erfreulicherweise ließ sich die diastereoselektive CC-Verknüpfung auch auf  $\gamma$ -Alkoxy-substituierte Allylboronsäureester ausdehnen: Die nach Schema 7 erhältlichen Z-konfigurierten Allylboronsäureester **6** addieren sich bei Raumtemperatur an Aldehyde (vgl. Tabelle 1)<sup>[4, 72, 75]</sup>. Eine

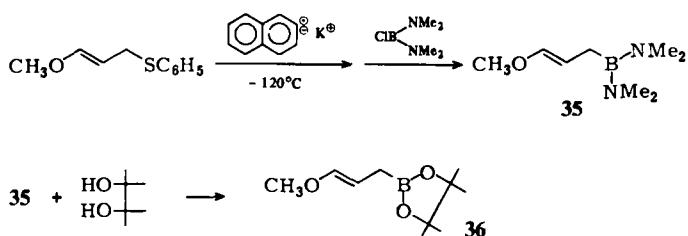


Schema 7. Als Base dient Tetramethylethyldiamin oder Kalium-*tert*-butylalkoholat.

Anwendung der Reaktion wurde bereits in Abschnitt 1 (Synthese von *exo*-Brevicomin **3**) vorgestellt.

Bei der Umsetzung von **6a** mit Isobutyraldehyd ist die Diastereoselektivität etwas geringer als bei den Reaktionen mit Benz-, Acet- und Propionaldehyd. Diese Abnahme der Diastereoselektivität ist bei der Addition der Allylboronsäureester **6b** und **6c** mit größeren  $\gamma$ -Substituenten an sterisch anspruchsvolle Aldehyde noch deutlicher ausgeprägt. Die so erkennbaren Grenzen der Diastereoselektivität lassen sich bei der Betrachtung der Übergangszustände S1 und S2 verstehen: Raumerfüllende Reste R und R<sup>i</sup> destabilisieren vor allem S1 und weniger S2, in dem die Reste R und R<sup>i</sup> weiter voneinander entfernt sind. Die Folge ist, daß bei sterischer Hinderung merkliche Anteile der Reaktion über den Übergangszustand S2 verlaufen. Die Ergebnisse schließen nicht aus, daß auch der Boot-Übergangszustand B2 an der Umsetzung beteiligt ist.

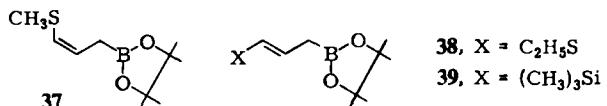
Dieselben sterischen Faktoren, welche die Diastereoselektivität bei der Reaktion von **6** mit raumerfüllenden Aldehyden verringern, sollten die Selektivität bei der Addition der *E*-konfigurierten Boronsäureester, z. B. **36**, erhöhen. Schema 8 zeigt die Synthese von **36**.



Schema 8.

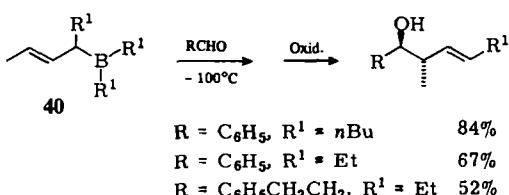
Das bei  $-120^{\circ}\text{C}$  erzeugte *E*-Methoxyallylkalium ließ sich *in situ* zu **35** abfangen, wobei die Isomerisierung zur *Z*-Serie weitgehend unterdrückt werden konnte: Das in 60% Gesamtausbeute entstehende **36** war zu 90% *E*-konfiguriert. Da **36** deutlich rascher mit Aldehyden reagiert als das *Z*-Isomer **6a**, wurde rohes **36** mit 0.9 Äquivalenten Aldehyd umgesetzt, wobei praktisch nur **36** reagierte. Die Daten in Tabelle 1 belegen die so erzielbare hohe Diastereoselektivität, die bei der Addition an Isobutyraldehyd besonders augenfällig ist.

Die analog hergestellten  $\gamma$ -Alkylthioallylboronsäureester **37** und **38** konnten ebenso mit hoher Diastereoselektivität<sup>[73]</sup> an Aldehyde addiert werden. Bei Verwendung eines Gemisches von **38** und seinem *Z*-Isomer ließ sich das rascher reagierende *E*-Isomer **38** selektiv mit Aldehyd, der im Unterschub vorlag, umsetzen<sup>[73]</sup>. Auch der Silyl-substituierte Boronsäureester **39** addiert sich diastereoselektiv an Aldehyde<sup>[74]</sup>.



Von den Reaktionen anderer Crotylboration-Verbindungen sei die Addition von **40** an Aldehyde erwähnt, die bei  $-100^{\circ}\text{C}$  ausgeführt wurde, um eine borotrope Isomerisierung zu vermeiden<sup>[39]</sup>.

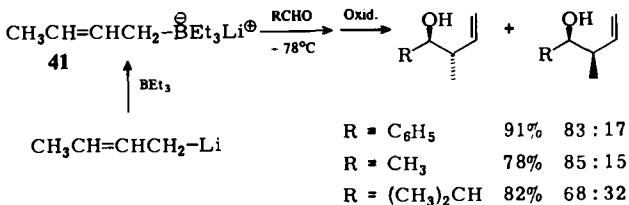
Die Addition eines bei Raumtemperatur äquilibrierten Dialkyl(crotyl)borans an Aldehyde führte erwartungsgemäß zu Diastereomerengemischen<sup>[76]</sup>.



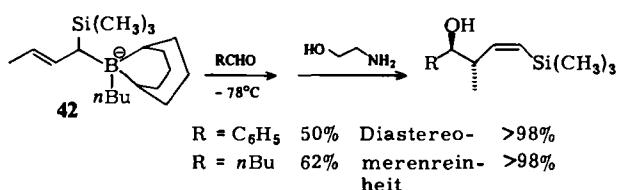
#### 4.1.3. Crotyl-Borat-Komplexe

Eine andere Situation findet sich bei der Umsetzung der Trialkyl(crotyl)-borat-Komplexe **41**. Herstellungsbedingt liegt der Gehalt an *E*-Crotyl-Resten in **41** bei ca. 80%. Die

erzielbare Diastereoselektivität entsprach günstigstenfalls diesem Wert<sup>[63, 77]</sup>.



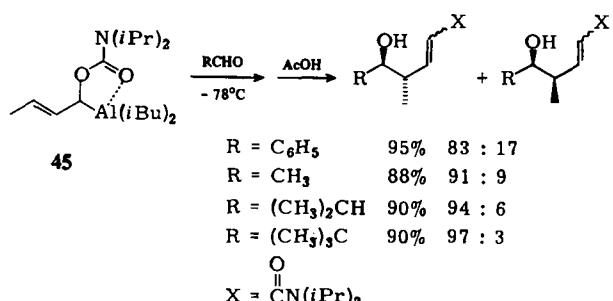
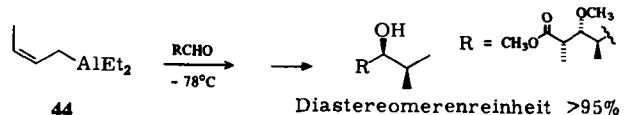
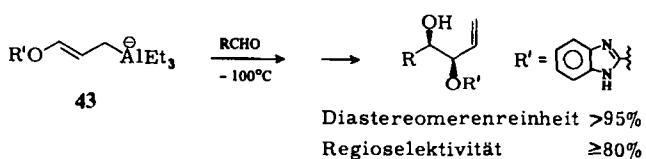
Die höheren Isomerenreinheiten im Edukt **42** (und dessen Stannyln-Analoga) führten zu sehr hohen Diastereoselektivitäten bei der Addition an Aldehyde; allerdings lagen die chemischen Ausbeuten infolge von Nebenreaktionen



nur bei 50–70%. Andererseits waren mit **42**, Pyridinium statt Butyl, die chemischen Ausbeuten sehr hoch, während die Diastereomerenreinheiten zwischen 85 und 90% schwankten<sup>[78]</sup>.

#### 4.2. Crotyl-Aluminium-Verbindungen

Analog zur **41** kann man Aluminat-Komplexe erhalten, deren Umsetzung mit Aldehyden jedoch zu keiner hohen Diastereoselektivität führte<sup>[63, 77]</sup>. Möglicherweise liegt das daran, daß bei den Crotyl- wie auch bei den heterosubstituierten Allylaluminaten<sup>[79]</sup> die Doppelbindung keine einheitliche Konfiguration aufweist. Allerdings sind mit einigen heterosubstituierten Allylaluminaten, z. B. **43**, diastereoselektive Additionen an Aldehyde gelungen<sup>[14, 80]</sup>.



Crotylalane mit einheitlicher Konfiguration der Doppelbindung, z. B. **44**<sup>[81]</sup>, ließen sich bei tiefen Temperaturen aus stereochemisch einheitlichen Crotylalkalimetall-Verbindungen erzeugen und in situ mit Aldehyden unter hoher Diastereoselektivität umsetzen. Mit dieser Reaktion wurde eine der CC-Verknüpfungen bei der spektakulären Synthese von Monensin erreicht<sup>[81]</sup>.

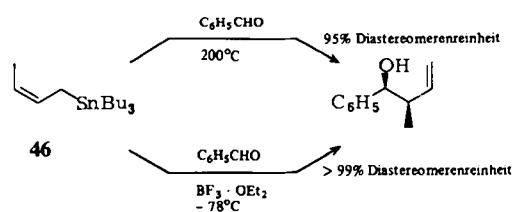
Auch heterosubstituierte Allylaluminate und -alane wurden untersucht: Die Reagentien **43**<sup>[80]</sup> und **45**<sup>[82]</sup> zeigten unterschiedliche Regioselektivität bei der Addition an Aldehyde. Möglicherweise beruht das darauf, daß im metalloptopen Gleichgewicht das Aluminat wegen Ladungsabstoßung gestreckt und das Alan intramolekular komplexiert vorliegt.

#### 4.3. Crotyl-Silicium-Verbindungen

Z-Crotyl(trimethyl)silan ist aus Butadien zugänglich<sup>[83]</sup>, E- und Z-Crotyl(triphenyl)silan wurden aus den isomeren Crotylchloriden gewonnen<sup>[38]</sup> (weitere Synthesen von Trialkyl(crotyl)silanen siehe<sup>[84,85]</sup>). Derartige Trialkyl(allyl)silane addieren sich nur unter Lewis-Säure-Katalyse ( $TiCl_4$ ) in guten Ausbeuten an Aldehyde<sup>[66]</sup>. In schlechten Ausbeuten gelingt auch die Fluorid-katalysierte Addition<sup>[86]</sup>. Die Angaben zur (niedrigen) Diastereoselektivität sind für beide Varianten nur fragmentarisch<sup>[67]</sup>.

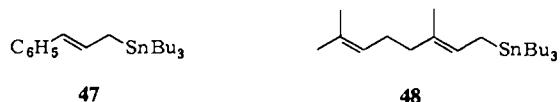
#### 4.4. Crotyl-Zinn-Verbindungen

Sterisch einheitliche Crotylzinn-Verbindungen lassen sich aus den entsprechenden Crotylchloriden durch Umsetzung mit Trialkyl-<sup>[87]</sup> oder Triaryl-Zinn-Lithium-Verbindungen<sup>[38]</sup> gewinnen. Die Addition z. B. von **46** an Benzaldehyd verlief bei  $200^\circ\text{C}$  diastereoselektiv<sup>[88]</sup>. Chloral reagierte bereits bei  $20^\circ\text{C}$ <sup>[85,88]</sup>.



Eine Möglichkeit zur Senkung der Reaktionstemperatur bietet die Verwendung der reaktiveren Trihalogenzinn-Verbindungen<sup>[89,90]</sup>. Die Diastereoselektivität soll dabei in einigen Fällen erhalten bleiben<sup>[91]</sup>. In anderen Fällen addierten sich Dibutyl(crotyl)zinnchloride so an Aldehyde, daß das *syn/anti*-Produkt-Verhältnis nicht das *E/Z*-Verhältnis der Crotyl-Reste im Edukt widerspiegelte<sup>[92]</sup>.

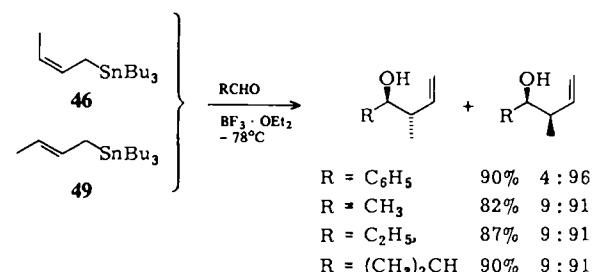
Auch durch Lewis-Säure-Katalyse kann man die Addition der Trialkyl(crotyl)zinn-Verbindungen an Aldehyde erleichtern: Unter Einwirkung von  $BF_3 \cdot OEt_2$  reagiert **46** diastereospezifisch mit Benzaldehyd<sup>[85]</sup>. Eine hohe Diastereoselektivität wurde weiterhin für die Lewis-Säure-katalysierte Addition anderer  $\gamma$ -substituierter Allylzinn-Verbindungen wie **47** oder **48** an Aldehyde angegeben<sup>[93]</sup>.



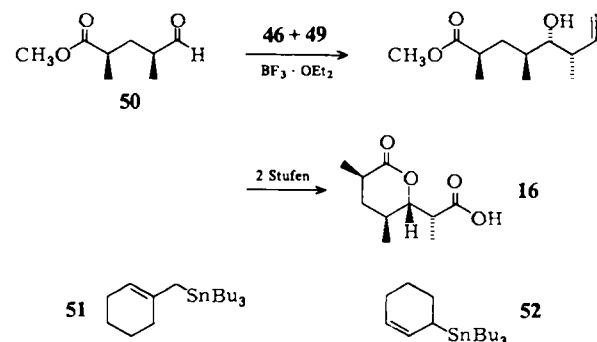
47

48

Überraschend war die *Stereokonvergenz* der  $BF_3$ -katalysierten Reaktion: Sowohl **46** als auch das *E*-Isomer **49** addierten sich unter überwiegender Bildung ein und desselben diastereomeren Addukts<sup>[17,67]</sup>. Der präparative Vorteil der Stereokonvergenz besteht darin, daß anstelle einheitlich konfigurierter Ausgangsmaterialien **46** oder **49** das viel leichter zugängliche Isomerengemisch verwendet werden kann. Die Stereokonvergenz basiert nicht auf einer vorgelagerten Umwandlung von **49** in **46**, vielmehr wird als Ursache ein Reaktionsablauf über offene Übergangszustände diskutiert.

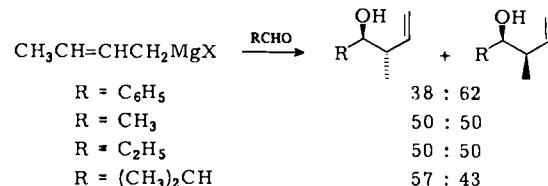


Die stereokonvergente Reaktion von **46 + 49** mit **50** ließ sich zur stereoselektiven Synthese des Prelog-Djerassi-Lactons **16** ausnutzen<sup>[17]</sup>. Allerdings reagieren nicht alle Crotylzinn-Verbindungen diastereoselektiv mit Aldehyden; so führten **51** oder **52** zu Gemischen diastereomerer Addukte<sup>[93]</sup>.



#### 4.5. Crotyl-Magnesium- und Crotyl-Cadmium-Verbindungen

Die Diastereoselektivität bei der Addition von Crotyl-Grignard-Verbindungen war zu niedrig<sup>[50,51,94]</sup>, um präparativ interessant zu sein. Immerhin weisen Einzelbeobachtungen an heterosubstituierten Allylcadmium-Verbindungen<sup>[48,49]</sup> auf die Möglichkeit einer diastereoselektiven CC-Verknüpfung hin.

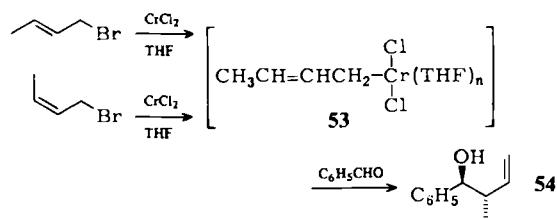


#### 4.6. Crotyl-Lithium-Verbindungen

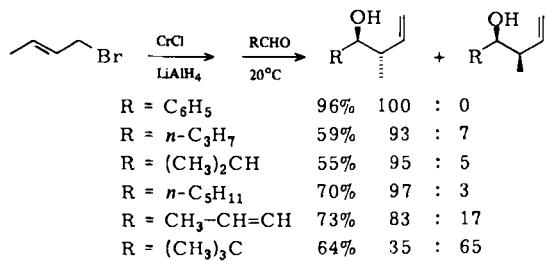
Bei der Addition von Crotyllithium an Aldehyde ließ sich keine nennenswerte Diastereoselektivität erzielen<sup>[52]</sup>. Dies beruht wohl darauf, daß die Lithium- wie die Magnesium-Verbindungen als äquilibrierende *E/Z*-Isomere vorliegen. Bei der Addition  $\gamma$ -substituierter Allyllithium-Verbindungen an Aldehyde fand man gelegentlich hohe Diastereoselektivität<sup>[95, 96]</sup>, und zwar vermutlich dann, wenn sich das *E/Z*-Gleichgewicht weit auf der Seite eines der geometrischen Isomeren befindet.

#### 4.7. Crotyl-Chrom-Verbindungen

Die Addition von Allylbromiden an Aldehyde unter Einwirkung von  $\text{CrCl}_2$  ist schon länger bekannt. Bei Verwendung von *E*-Crotylbromid resultiert nur das Diastereomer **54**<sup>[55]</sup>.

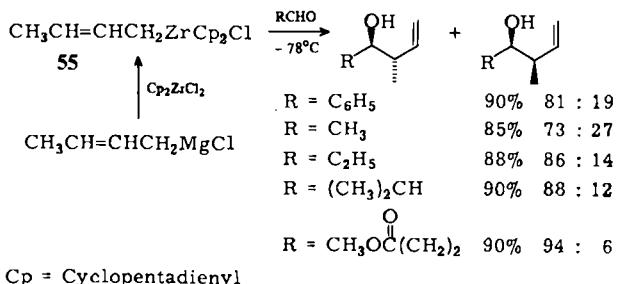


Überraschenderweise ist auch diese Reaktion stereokonvergent<sup>[54]</sup>. Es ist unbekannt, ob die Stereokonvergenz darauf beruht, daß die intermediären Crotylchrom-Verbindungen **53** zum *E*-Isomer äquilibrieren. Die erzielbare Diastereoselektivität ist vom Lösungsmittel – am besten Tetrahydrofuran – wie vom Rest R des Aldehyds abhängig<sup>[54]</sup>.



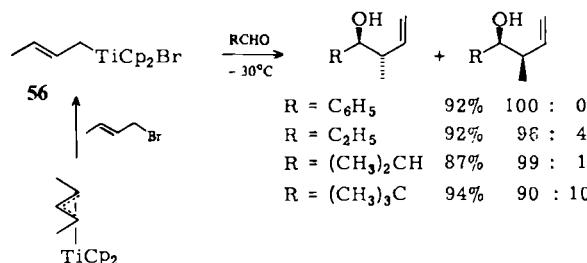
#### 4.8. Monohapto-Crotyl-Zirconium-Verbindungen

Die Addition der Crotylzirconium-Verbindung **55** an Aldehyde zeigte mäßige Diastereoselektivität<sup>[56]</sup>. Möglicherweise liegt das daran, daß das Reagens herstellungsbedingt ein *E/Z*-Gemisch ist.

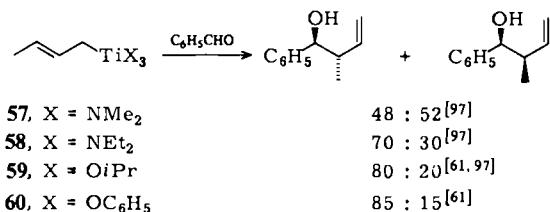


#### 4.9. Monohapto-Crotyl-Titan-Verbindungen

Die **55** entsprechende Titan-Verbindung **56** dürfte *E*-konfiguriert sein. Die Addition von **56** und dem Iod-Analogon, nicht aber der entsprechenden Chlor-Verbindung, an Aldehyde verlief mit hervorragender Diastereoselektivität<sup>[58]</sup>.

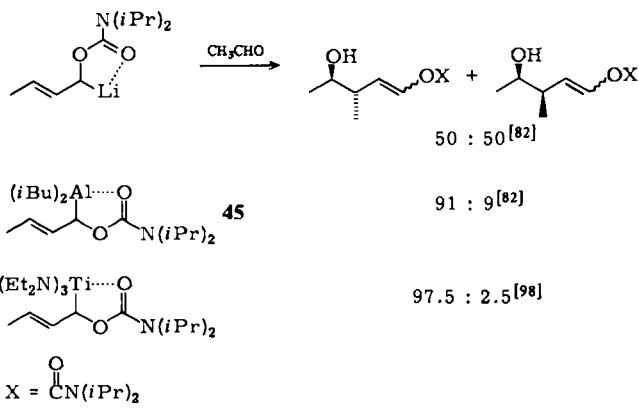


Sehr gute Ausbeuten wurden bei der Addition der Triamino(crotyl)- oder Trialkoxy(crotyl)titan-Verbindungen **57–60** gefunden<sup>[61, 97]</sup>. Hier scheint die Diastereoselektivität sowohl von der Raumerfüllung als auch von der Elektronegativität der Reste am Titan abzuhängen.



Die Amino-Verbindung **58** ist einheitlich *E*-konfiguriert<sup>[97]</sup>, wahrscheinlich auch die Alkoxy-Verbindung **60**, die bei der Umsetzung mit  $\alpha$ -verzweigten aliphatischen Aldehyden durchweg Selektivitäten von >90% zugunsten des *anti*-Adduktes ergab<sup>[61]</sup>.

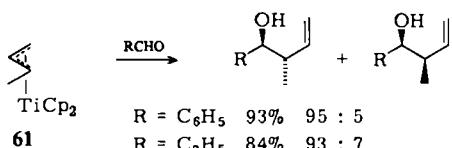
Daß auch bei den heterosubstituierten Allyl-Derivaten die Titan-Verbindungen die überlegeneren Reagentien sind, zeigt Schema 9.



Schema 9.

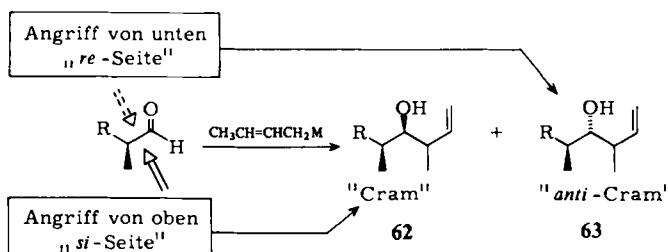
#### 4.10. Trihapto-Crotyl-Titan-Verbindungen

Obwohl stereoisomere *trihapto*-Crotylmetall-Derivate bekannt sind<sup>[32, 99]</sup>, wurden bisher nur die *E*-konfigurierten Titan-Verbindungen **61** mit Aldehyden umgesetzt<sup>[34]</sup>. Die Addition verlief mit guter Diastereoselektivität und Ausbeute.



## 5. Cram/anti-Cram-Selektivität

Bisher wurden nur diastereogene Reaktionen diskutiert, bei denen eine prochirale Allyl- oder Crotylmetall-Verbindung an die prochirale Carbonyl-Gruppe eines Aldehyds addiert wurde, wobei die *relative* Konfiguration der beiden neu entstehenden Chiralitätszentren interessierte. Ist der verwendete Aldehyd nicht achiral, sondern z. B. durch eine  $\alpha$ -ständige Methylgruppe chiral, so sind Ober- und Unterseite der Carbonylgruppe nicht mehr enantiotop, sondern diastereotop. Die CC-Verknüpfung von der *re*- und von der *si*-Seite führt zu diastereomeren Addukten, z. B. dem Isomerenpaar **62/63** (Schema 10); mit drei Chiralitätszentren. Die Isomere unterscheiden sich nun hinsichtlich der Konfiguration des neu entstandenen Chiralitätszentrums (mit der Hydroxygruppe) relativ zu dem Chiralitätszentrum, das aus dem Aldehyd eingebracht wurde.

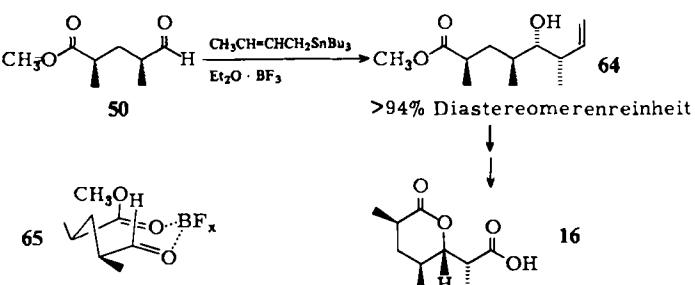
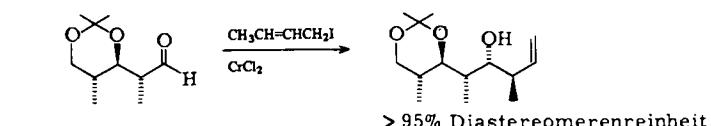


Schema 10. Die Konfiguration des zweiten neu entstehenden Chiralitätszentrums ist nicht berücksichtigt.

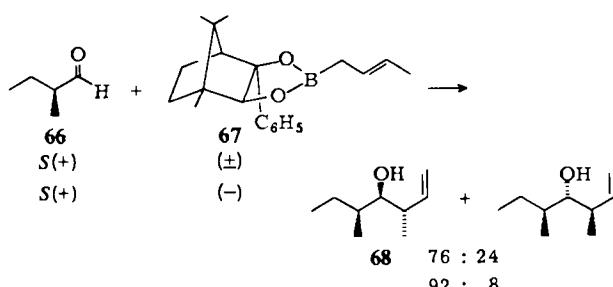
Wegen der vom  $\alpha$ -ständigen Chiralitätszentrum des Aldehyds ausgehenden 1,2-asymmetrischen Induktion entstehen die Diastereomere in unterschiedlichen Mengen. Natürlich sucht man Reaktionen, die mit hoher Selektivität zu nur einem der Diastereomere führen. Das Ausmaß der 1,2-asymmetrischen Induktion bei der Addition an  $\alpha$ -chirale Carbonyl-Verbindungen haben vor allem Cram et al.<sup>[100]</sup> untersucht. Nach den Cram-Regeln sollte das Isomer **62** bevorzugt entstehen. Man nennt deswegen **62** auch das Cram-Produkt und entsprechend **63** das anti-Cram-Produkt.

Das Problem der Cram/anti-Cram-Selektivität stellt sich damit auch bei der Addition von Crotyl- oder Allyl-Metall-Verbindungen an  $\alpha$ -chirale Aldehyde. Beispiele überraschend hoher Diastereoselektivität finden sich bei der Synthese des Rifamycins von Kishi et al.<sup>[89]</sup> und des Prelog-Djerassi-Lactons **16** von Maruyama et al.<sup>[101]</sup>.

Im letzteren Fall wurde der *re*-Seitenangriff auf den Aldehyd **50** und **64** vermutlich durch Komplexierung (vgl. **65**) erzwungen. Leider liegen die Cram/anti-Cram-Selektivitäten bei der Addition von Crotylmetall-Verbindungen<sup>[54-56, 69, 81, 104]</sup> oder substituierten Allylmetall-Verbindungen<sup>[101, 102]</sup> an  $\alpha$ -chirale Aldehyde häufig nur bei 2-5:1, denn die asymmetrische Induktion geht dabei nur von einem der beiden Partner, hier dem Aldehyd, aus. Eine höhere Selektivität ist erzielbar, wenn man auch die Ober-

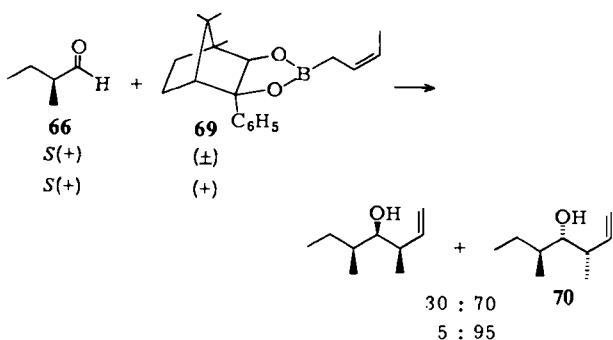


und Unterseite der Crotylmetall-Verbindungen diastereotop macht. Dies gelingt z. B. durch eine chirale Modifizierung des Reagens **26** zu **67**.



Bei günstiger Kombination der Chiralität im Aldehyd (*+*)-**66** mit der im Reagens (*-*)-**67** verstärken sich die von jedem Partner ausgehenden Stereodifferenzierungen gegenseitig: durch diese „doppelte Stereodifferenzierung“<sup>[6]</sup>, die sich bereits bei Aldol-Additionen bewährt hat<sup>[8, 9, 22, 103]</sup>, ließ sich die Selektivität zugunsten des Diastereomers **68** auf 92:8 erhöhen<sup>[69]</sup>. Zum Vergleich: Die Addition von *rac*-**67** an (*+*)-**66** unter einfacher Stereodifferenzierung verläuft mit einer Selektivität von 76:24.

Bei der Addition des *Z*-konfigurierten Crotylboronsäureesters *rac*-**69** an den Aldehyd (*+*)-**66** überwog überraschenderweise das *anti*-Cram-Isomer **70**. In diesem Fall hat (*+*)-**69** die „richtige“ Chiralität, um die Selektivität zugunsten von **70** durch doppelte Stereodifferenzierung zu erhöhen.



**50** setzte sich mit (*+*)-**69** unter doppelter Stereodifferenzierung mit einer Diastereoselektivität von  $\geq 81 : \leq 19$  um<sup>[69]</sup>. Aus dem Addukt konnte leicht das Prelog-Djerassi-Lacton **16** erhalten werden, doch war die Stereoselektivität

dieser Reaktionsfolge nicht so hoch wie bei der Addition chiraler Enolate<sup>[10,22]</sup> an **50**.

## 6. Facit

Von den zahlreichen Varianten zur diastereoselektiven Addition von Crotyl-Resten an Aldehyde dürften die Reaktionen der *monohapto*-Chrom- **53** oder -Titan-Verbindungen **56–60** die Methoden der Wahl sein, wenn man zum *anti*-Addukt **13** gelangen will. Für die Gewinnung des anderen Diastereomers **15** ist die Verwendung der Crotylzinn-Verbindungen **46** oder der Z-Crotylboronsäureester **25** am günstigsten. Will man an der CC-Verknüpfungsstelle andere Alkyl-Verzweigungen als eine Methylgruppe einbringen, lassen sich die entsprechenden Tributylstannylyl- oder die Chrom(II)-Derivate wohl am leichtesten gewinnen. Für eine diastereoselektive Plazierung von Heteroatomen wie Sauerstoff, Schwefel oder Silicium an der Verzweigungsstelle stehen bisher vor allem substituierte Allylboronsäureester zur Verfügung.

Damit wird deutlich, daß Crotylmétall-Verbindungen wie **12** oder **14** sowohl hinsichtlich der strukturellen Variationsbreite als auch hinsichtlich der Diastereoselektivität bei der Addition an Aldehyde (Schema 2) den Aldol-Additionen der Enolat-Reagentien **9** (Schema 1) durchaus ebenbürtig, ja teilweise überlegen sind.

Ein Vorteil ist auch die hohe Chemoselektivität der Allylboronsäureester und der Allylchrom-Reagentien<sup>[54,55]</sup>, die mit einem Ketoaldehyd selektiv an der Aldehydfunktion umgesetzt werden können (vgl. 7→8). Die Chemoselektivität der Allylsilicium-<sup>[66]</sup>, Allylzinn-<sup>[65]</sup> und *trihapto*-Crotyltitan-Verbindungen<sup>[34]</sup> ist weniger ausgeprägt; sie reagieren mit Aldehyden und Ketonen unter ähnlichen Bedingungen. Allylboronsäureester kommen auch dann bevorzugt infrage, wenn durch chirale Modifizierung eine asymmetrische Induktion erreicht werden soll<sup>[15,16,69]</sup>. Diese hat jedoch noch nicht den Standard erreicht, der bei den Enolat-Reagentien durch die chiral modifizierten Enolborinate gesetzt wurde<sup>[8–10]</sup>.

An den hier ausgeführten Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe waren vor allem die Herren Dr. H.-J. Zeiß, W. Ladner und Dr. B. Kemper beteiligt. Ihnen sei auch an dieser Stelle für ihren Einsatz und für ihre Hartnäckigkeit gedankt. Mein Dank gilt weiterhin der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die stetig gewährte Unterstützung.

Eingegangen am 28. Dezember 1981 [A 420]

- [1] P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **36** (1980) 3.
- [2] H. H. Wasserman, E. H. Barber, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 3674; P. J. Kocienski, R. W. Ostrow, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 398; J. L. Coke, H. J. Williams, S. Natarajan, *ibid.* **42** (1977) 2380; G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 1433.
- [3] T. Cohen, J. R. Matz, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 6900.
- [4] R. W. Hoffmann, B. Kemper, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 845.
- [5] J. B. Hendrickson, Vortrag, Louvain-La-Neuve 1975.
- [6] Y. Izumi, A. Tai: *Stereoindifferentiating Reactions*, Academic Press, New York 1977, S. 247; D. Seebach, J. Goliński, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 1413.
- [7] C. H. Heathcock, *Science* **214** (1981) 395.
- [8] D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **13** (1982) 1.
- [9] C. H. Heathcock in T. Durst, E. Buncel: *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Vol. 2, Elsevier, Amsterdam, im Druck.
- [10] S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1568.
- [11] D. A. Evans, J. Bartroli, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 807.
- [12] J. E. Dubois, M. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4215; *Chem. Commun.* **1968**, 1567; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3120, 3553.
- [13] H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 3310.
- [14] Vgl. auch Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles* **18** (1982) 357.
- [15] R. W. Hoffmann, W. Helbig, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2802.
- [16] R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Steinbach, W. Massa, R. Schmidt, G. Snatzke, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2786.
- [17] K. Maruyama, Y. Ishihara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 4235.
- [18] D. J. Morgans, Jr., *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3721.
- [19] R. W. Hoffmann, W. Ladner, unveröffentlicht.
- [20] C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 1066; K. Maskens, N. Polgar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 109.
- [21] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem. und Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, im Druck.
- [22] S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem.* **92** (1980) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 557.
- [23] I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* **20** (1965) 405.
- [24] W. Kreiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **29** (1981) 555.
- [25] R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 2106.
- [26] B. M. Mikhailov, *Usp. Khim.* **45** (1976) 1102; Engl. Übers. S. 557; *Organomet. Chem. Rev.* **A8** (1972) 1.
- [27] G. W. Kramer, H. C. Brown, *J. Organomet. Chem.* **132** (1977) 9.
- [28] W. Neugebauer, P. von R. Schleyer, *J. Organomet. Chem.* **198** (1980) C1.
- [29] M. Schlosser, M. Stähle, *J. Organomet. Chem.* **220** (1981) 277.
- [30] M. Schlosser, J. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 4674.
- [31] T. B. Thompson, W. T. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 5459; dort weitere Lit.
- [32] A. Cutler, D. Ehnholt, W. P. Giering, P. Lennon, S. Raghu, A. Rosan, M. Rosenblum, J. Tancrede, D. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 3495; dort weitere Lit.
- [33] L. S. Hegedus, *J. Organomet. Chem. Libr.* **1** (1976) 329; P. Heimbach, P. W. Jolly, G. Wilke, *Adv. Organomet. Chem.* **8** (1970) 29.
- [34] F. Sato, S. Iijima, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 243; vgl. H. Lehmkühl, S. Fustero, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1371.
- [35] M. Stähle, J. Hartmann, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 1730; dort weitere Lit.
- [36] J. Slutsky, H. Kwart, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 8678; T. H. Chan, I. Fleming, *Synthesis* **1979**, 761.
- [37] J. A. Verdone, J. A. Mangravite, N. M. Scarpa, H. G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 843.
- [38] E. Matarasso-Tchiroukhine, P. Cadiot, *J. Organomet. Chem.* **121** (1976) 155.
- [39] M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1980**, 993.
- [40] M. M. Midland, S. B. Preston, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 747.
- [41] K. G. Hancock, J. D. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 6463.
- [42] H. C. Brown, N. R. DeLuc, Y. Yamamoto, K. Maruyama, T. Kasahara, S. I. Murahashi, A. Sonoda, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 4088.
- [43] M. Schlosser, G. Rauchschwalbe, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3258.
- [44] R. W. Hoffmann, H. J. Zeiß, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 1309.
- [45] K. G. Hancock, J. D. Kramer, *J. Organomet. Chem.* **64** (1974) C29.
- [46] J. Blais, A. L'Honore, J. Soulié, P. Cadiot, *J. Organomet. Chem.* **78** (1974) 323.
- [47] G. M. Whitesides, J. E. Nordlander, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 2010.
- [48] M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1979**, 1279; **1981**, 1005.
- [49] P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 1131, 2272.
- [50] G. Courtois, L. Miginac, *J. Organomet. Chem.* **69** (1974) 1.
- [51] H. Felkin, Y. Gault, G. Roussi, *Tetrahedron* **26** (1970) 3761.
- [52] V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* **57** (1974) 496.
- [53] P. West, J. I. Purmort, S. V. McKinley, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 797.
- [54] T. Hiyama, K. Kimura, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1037; T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55** (1982) 561.
- [55] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 3179; C. T. Buse, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1685.
- [56] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2895.
- [57] M. T. Reetz, persönliche Mitteilung 1981.
- [58] F. Sato, K. Iida, S. Iijima, H. Moriya, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140.
- [59] G. Wittig, *Angew. Chem.* **70** (1958) 65; W. Tochtermann, *Angew. Chem.* **78** (1966) 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 351.
- [60] P. Vittorelli, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **58** (1975) 1293.
- [61] L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982), im Druck.
- [62] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 334.

- [63] Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1969.
- [64] K. König, W. P. Neumann, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 495; C. Servens, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.* **26** (1971) C 4.
- [65] Y. Naruta, S. Ushida, S. Maruyama, *Chem. Lett.* **1979**, 919; A. Hosomi, H. Iguchi, M. Endo, H. Sakurai, *ibid.* **1979**, 977.
- [66] G. Deleris, J. Dunoguès, R. Calas, *J. Organomet. Chem.* **93** (1975) 43; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2449; A. Hosomi, H. Sakurai, *ibid.* **1976**, 1295; **1978**, 2589; I. Ojima, M. Kumagai, Y. Miyazawa, *ibid.* **1977**, 1385.
- [67] Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7107.
- [68] Y. Naruta, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 3774; Y. Naruta, H. Uno, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 5221.
- [69] R. W. Hoffmann, H. J. Zeiß, W. Ladner, S. Tabche, *Chem. Ber.* **115** (1982) 2357.
- [70] M. Schlosser, K. Fujita, *Angew. Chem.* **94** (1982) 320; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 309.
- [71] E. Favre, M. Gaudemar, *C. R. Acad. Sci. C* **263** (1966) 1543.
- [72] R. W. Hoffmann, B. Kemper, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 5263.
- [73] R. W. Hoffmann, B. Kemper, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 4883.
- [74] D. J. S. Tsai, D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2751.
- [75] P. G. M. Wuts, *Abstr. ORGN 313, 180. Meeting, Am. Chem. Soc.*, San Francisco/Las Vegas 1980.
- [76] G. W. Kramer, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2292.
- [77] Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1072.
- [78] Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3229.
- [79] Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 195.
- [80] M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 237.
- [81] D. B. Collum, J. H. McDonald, III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 2118.
- [82] D. Hoppe, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* **94** (1982) 378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 372.
- [83] V. P. Yurev, I. M. Salimgareeva, O. Zh. Zhebarov, G. A. Tolstikov, *J. Gen. Chem. USSR* **46** (1976) 372.
- [84] H. Sakurai, Y. Kudo, H. Miyoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **49** (1976) 1433; A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1978**, 901; dort weitere Lit.
- [85] H. Yatagai, Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 4548.
- [86] A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3043.
- [87] C. Tamborski, F. E. Ford, E. J. Soloski, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 237; siehe auch R. W. Hoffmann, G. Feussner, H.-J. Zeiß, S. Schulz, *J. Organomet. Chem.* **187** (1980) 321.
- [88] C. Servens, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.* **35** (1972) C 20.
- [89] H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **37** (1981) 3873.
- [90] A. Gambaro, V. Peruzzo, G. Plazzogna, G. Tagliavini, *J. Organomet. Chem.* **197** (1980) 45; T. Mukaiyama, T. Harada, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1980**, 1507.
- [91] T. Mukaiyama, zitiert nach N. Andersen et al., *Tetrahedron* **37** (1981) 4069.
- [92] A. Gambaro, D. Marton, V. Peruzzo, G. Tagliavini, *J. Organomet. Chem.* **226** (1982) 149.
- [93] M. Koreeda, Y. Tanaka, *Abstr. ORGN 300, 180. Meeting, Am. Chem. Soc.*, San Francisco/Las Vegas 1980.
- [94] J. M. Coxon, G. S. C. Hii, *Aust. J. Chem.* **30** (1977) 835.
- [95] F. Bourelle-Wargnier, M. Vincent, J. Chuche, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 428; T. Hayashi, N. Fujitaka, T. Oishi, T. Takeshima, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 303; M. Pohmakotr, K. H. Geiss, D. Seebach, *Chem. Ber.* **112** (1979) 1420; P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 1131, 2272.
- [96] M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1979**, 1279; D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönnke, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* **93** (1981) 1106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 1024.
- [97] M. T. Reetz, B. Wenderoth, unveröffentlicht.
- [98] R. Hanko, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **94** (1982) 378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 372.
- [99] J. A. Bertrand, H. B. Jonassen, D. W. Moore, *Inorg. Chem.* **2** (1963) 601.
- [100] D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 5828; J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*. Am. Chem. Soc., Washington, DC 1976, S. 87; N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1** (1977) 61.
- [101] H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Ito, M. R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7962.
- [102] L. Hough, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3066; C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirrung, C. T. White, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3846; M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1981**, 1005; T. Harada, T. Mukaiyama, *ibid.* **1981**, 1109.
- [103] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse, S. D. Young, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2290.
- [104] M. D. Lewis, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 2343.