

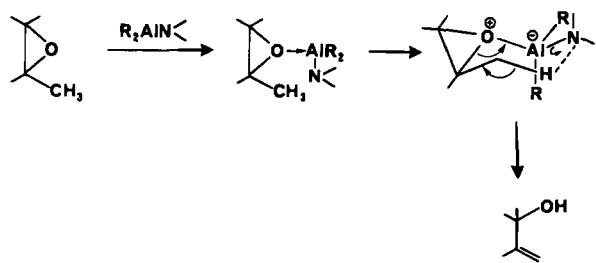
Von Keiji Maruoka und Hisashi Yamamoto*

Neue synthetische
Methoden (54)

Neben ihrer hohen Affinität für Sauerstoff haben Organoaluminium-Verbindungen ambiphilen Charakter (elektrophil und nucleophil). Diese Eigenschaften wurden zur Entwicklung neuer Synthesemethoden mit einzigartigen Selektivitäten genutzt. Zu nennen sind hier insbesondere die durch Organoaluminium-Verbindungen induzierte Beckmann-Umlagerung von Oximsulfonaten, neue Synthesen von Polyamin-Makrocyclen durch reduktive Spaltung von Aminalen und Amidinen mit Diisobutylaluminiumhydrid, die diastereoselektive Spaltung chiraler Acetale durch Organoaluminium-Verbindungen unter Bildung von optisch aktiven sekundären Alkoholen, Allylalkoholen und β -substituierten Carbonylverbindungen sowie biogeneseähnliche Terpensynthesen. An diesen und weiteren für die Organoaluminium-Chemie charakteristischen Beispielen werden die Vorteile derartiger Reagentien erläutert.

1. Einführung

In den sieben Jahren seit Erscheinen unserer ersten Übersicht^[1] über Organoaluminium-Reagentien haben diese zunehmend in der organischen Synthese Anwendung gefunden^[2]. Ihre Chemie wurde bisher meist vereinfacht mit der hohen Lewis-Acidität ihrer Monomere und der ausgeprägten Tendenz von Aluminium, ein Elektronenoktett zu erreichen, erklärt. Organoaluminium-Verbindungen können mit verschiedenen Heteroatomen eines organischen Moleküls, insbesondere Sauerstoff, eine starke Wechselwirkung eingehen und 1:1-Koordinationskomplexe bilden. Jedoch sind sie im Gegensatz zu typischen Lewis-Säuren wie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, AlCl_3 , SnCl_4 und TiCl_4 auch latent nucleophil; dies kann nach Koordination mit einer sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppe eines organischen Moleküls deutlich in Erscheinung treten. Das Aluminium-atom dient als Koordinationszentrum für das Substrat; das an Aluminium gebundene nucleophile Zentrum kann durch Bildung des Koordinationskomplexes aktiviert werden, so daß der nucleophile Angriff auf das Substrat erleichtert wird; ein Beispiel ist die Isomerisierung von Oxiranen zu Allylalkoholen durch Organoaluminiumamide^[1].

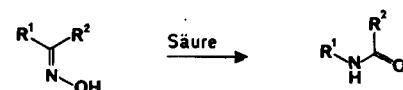


Organoaluminium-Verbindungen sind also sowohl elektrophil als auch nucleophil und können daher eher als „ambiphile“ Reagentien und weniger als gewöhnliche Lewis-Säuren angesehen werden^[3]. Diese Eigenschaften sind bei selektiven Reaktionen von großem Wert. Unsere jüngsten Arbeiten zur Entwicklung neuer Synthesemethoden

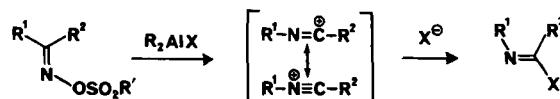
mit Organoaluminium-Reagentien werden in diesem Fortschrittsbericht beschrieben.

2. Beckmann-Umlagerungen mit Organoaluminium-Verbindungen

Die Beckmann-Umlagerung ist eine Gerüstumlagerung von Ketoximen in Gegenwart bestimmter Säuren zu Amiden oder Lactamen^[4]. Ihr Mechanismus beruht im wesentlichen auf der Bildung eines elektronenarmen Stickstoffatoms durch Polarisierung der Sauerstoff-Stickstoff-Bindung und gleichzeitige intramolekulare Wanderung derjenigen Gruppe, die sich in „anti“-Stellung zu abgehenden Hydroxygruppe befindet. Das entstandene Iminocarbokation reagiert schließlich mit Wasser zum entsprechenden Amid.



Die Untersuchung dieser Reaktion führte uns zu der Vermutung, daß Organoaluminium-Verbindungen als ambiphile Reagentien sowohl die Beckmann-Umlagerung von Oximderivaten auslösen als auch das intermediär entstehende Iminocarbokation oder Methylidinammonium-Ion^[5] durch den nucleophilen Teil des Moleküls abfangen könnten. Das war in der Tat der Fall.



Die Verwirklichung des Konzepts eröffnete der klassischen Beckmann-Umlagerung neue Anwendungen^[6]. Ferner ermöglicht es die hochstereoselektive Synthese natürlich vorkommender Alkaloide.

Als Oximderivate wurden bevorzugt Sulfonate aus den folgenden Gründen ausgewählt: 1) leichte Zugänglichkeit

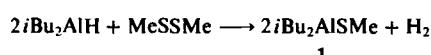
[*] Prof. Dr. H. Yamamoto, Dr. K. Maruoka
Department of Applied Chemistry, Nagoya University
Chikusa, Nagoya 464 (Japan)

aus Oximen in fast quantitativen Ausbeuten durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (TsCl) oder Methansulfonsäurechlorid (MsCl) in Gegenwart von Base; 2) gute Kristallisationseigenschaften; 3) genügend hohe Reaktivität gegenüber Organoaluminium-Reagentien.

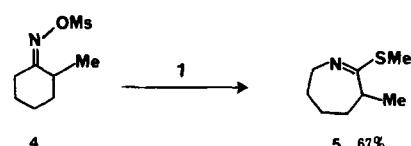
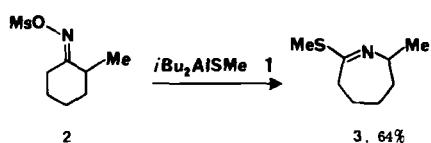
2.1. Synthese von Thio- und Selenoimidsäureestern

Das im vorhergehenden Abschnitt erwähnte Konzept wurde zuerst an Organoaluminium-Reagentien vom Typ R_2AlX ($X=SR'$, SeR') mit dem Ziel getestet, einen neuen allgemeinen Zugang zu Thio- und Selenoimidsäureestern zu entwickeln^[6], die in der Alkaloidsynthese als aktivierte Form von Amiden Verwendung finden^[7].

Eine Reihe von Dialkylaluminiumthiolaten wurde *in situ* aus Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) und Dimethyldisulfid oder aus Trimethylaluminium und Thiolen hergestellt^[8].

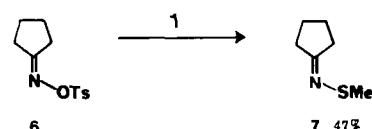


Reaktion des 2-Methylcyclohexanoxim-methansulfonats 2 mit Diisobutylaluminiummethanthiolat 1 in Dichlormethan verlief glatt innerhalb einer Stunde bei 0°C und lieferte den Thioimidsäureester 3 in guter Ausbeute. Es konnte kein Produkt mit Substitution am Stickstoffatom nachgewiesen werden.



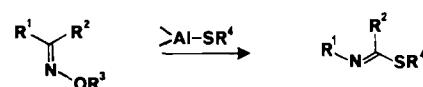
Das isomere Oxim 4^[9] ergab unter den gleichen Bedingungen ausschließlich den Thioimidsäureester 5. Offensichtlich folgt die Regioselektivität der allgemeinen Regel für die Beckmann-Umlagerung, daß bevorzugt die zum Oximsulfonat „anti“-ständige Gruppe wandert.

Die meisten Oximsulfonate reagieren bereitwillig mit 1–2 Äquivalenten Organoaluminiumthiolat bei 0°C oder darüber zu Thioimidsäureestern (Tabelle 1); eine Ausnahme ist Cyclopentanoxim-*p*-toluolsulfonat 6, das unter den



üblichen Bedingungen zum nicht umgelagerten Substitutionsprodukt 7 umgesetzt wird.

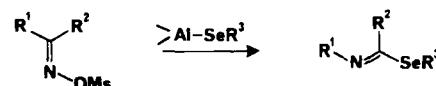
Tabelle 1. Synthese von Thioimidsäureestern aus Oximsulfonaten mit Dialkylaluminiumthiolaten in CH_2Cl_2 .



R^1	R^2	R^3	R^4	Ausbeute [%]
$-(CH_2)_5-$		Ms	Me	58
			Et	62
$-CHCH_2(CH_2)_4-$		Ts	Me	66
$-(CH_2)_{11}-$		Ts	Me	97
Ph	Me	Ms	Allyl	80
			Ph	82
			Me	90
			<i>t</i> Bu	85
			Ph	88

Auf ähnliche Weise können Selenoimidsäureester in brauchbaren Ausbeuten durch Umsetzung von Oximsulfonaten mit Dialkylaluminiumselenolaten ($Me_2AlSeMe$ und $iBu_2AlSePh$)^[10] hergestellt werden (Tabelle 2).

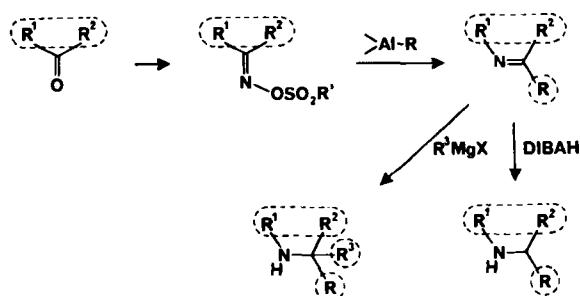
Tabelle 2. Synthese von Selenoimidsäureestern.



R^1	R^2	R^3	Ausbeute [%]
$-(CH_2)_{11}-$		Me	71
Ph	Me	Ph	57
		Me	49
		Ph	61

2.2. Synthese α -alkylierter Amine

Trialkylaluminium-Verbindungen wurden untersucht, um eine optimale Methode zur regio- und stereoselektiven α -Akylierung von Aminen in der Alkaloidsynthese zu finden. Oximsulfonate bilden in Dichlormethan mit mehreren Äquivalenten Alkylaluminium-Reagens Imine, die mit DIBAH im Überschuß direkt zu den Aminen reduziert werden^[11]. Weiterhin wurden die intermediately auftretenden Imine direkt mit Grignard-Reagentien zu α,α -dialkylierten Aminen umgesetzt^[12]. Das Kohlenstoffgerüst einer Verbindung kann auf unterschiedliche Weise unter regiospezifischer Eingliederung einer stickstoffhaltigen funktionellen Gruppe aufgebaut werden.



Diese Reaktionsfolge hat eine große Anwendungsbreite (Tabelle 3 und 4). Lineare und cyclische Oximsulfonate sind gleichermaßen verwendbar. Diethylaluminiumalkide können unter Erhalt der Ethylgruppe zur Einführung der Alkingruppe in ein Substrat verwendet werden. Auf diese Weise ergibt sich ein neuer, einfacher Zugang zu Propargylaminoderivaten. Halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan, Chloroform oder 1,2-Dichlorethan) sind geeignete Lösungsmittel; in Tetrahydrofuran (THF), das stark am Aluminium koordiniert, entstanden wenig oder keine α -alkylierten Amine. Wie bei der Synthese der Thio- oder Selenoimidsäureester wird auch hier hohe Regioselektivität beobachtet.

Tabelle 3. Synthese von α -Alkylaminen aus Oximmethansulfonaten $R^1R^2C=NOMs$ mit Trialkylaluminium-Verbindungen und DIBAH.

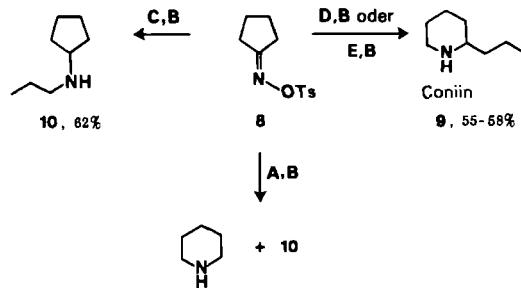
R^1	R^2	Aluminiumreagens	Ausbeute [%]
Ph	Me	$-(CH_2)_5-$	70
		nPr_3Al	64
		iBu_3Al	52
		$Et_2AlC\equiv CBu$	67
		nPr_3Al	48
		$Et_2AlC\equiv CMe$	60
		$Et_2AlC\equiv CBu$	83
		$Et_2AlC\equiv CPh$	67

Tabelle 4. Synthese von α,α -Dialkylaminen aus Oximmethansulfonaten $R^1R^2C=NOMs$ mit Trialkylaluminium-Verbindungen und Grignard-Reagentien R^3MgBr .

R^1	R^2	Aluminium-reagens	R^3	Ausbeute [%]
Ph	Me	$-(CH_2)_5-$	Allyl	60
		Me_3Al	Propargyl	43
		$Et_2AlC\equiv CBu$	Allyl	74
$-(CH_2)_{11}-$	Me_3Al	Propargyl		61

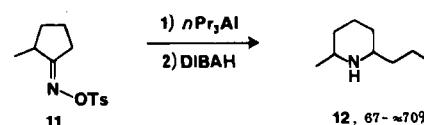
Seit der Entdeckung der Sequenz Beckmann-Umlagerung/Alkylierung hatten wir gehofft, diese zur Synthese physiologisch aktiver Alkaloide wie Pumiliotoxin C und Solenopsin A einsetzen zu können. Zu Beginn untersuchten wir die Bildung des Piperidinrings durch Beckmann-Umlagerung in aprotischen Medien und versuchten Cyclopentanonoxim-*p*-toluolsulfonat 8 mit nPr_3Al zum einfachen Piperidinalkaloid Coniin 9 umzusetzen^[12]. Dies gelang nicht. 8 ergab mit nPr_3Al bei -78 bis $0^\circ C$ und nach Reduktion mit DIBAH nur ein Gemisch aus nicht umgelagertem Amin 10 (23%) und Piperidin neben 4% des gewünschten Produkts 9. In Hexan wurde das Amin 10 sogar ausschließlich gebildet. Erstaunlicherweise begünstigte die Erhöhung der Anfangstemperatur von -78 auf 40 – $80^\circ C$ das Umlagerungsprodukt 9 auf Kosten von 10. Der ausgeprägte Einfluß der Temperatur auf den Verlauf der Reaktion sollte der schnellen Dissoziation des dimeren nPr_3Al bei hohen Temperaturen zugeschrieben werden, wodurch seine Lewis-Acidität zur Umlagerung von 8 ebenso erhöht wird wie die Nucleophilie der *n*-Propylgruppe gegenüber dem intermediär gebildeten Iminocarbocation.

Im Gegensatz zu 8 lagern sich 2-Alkyl-cyclopentanonoximsulfonate bei hohen Anfangstemperaturen (25–40°C) selbst in Hexan sauber um, wie es die Synthese des Dihy-

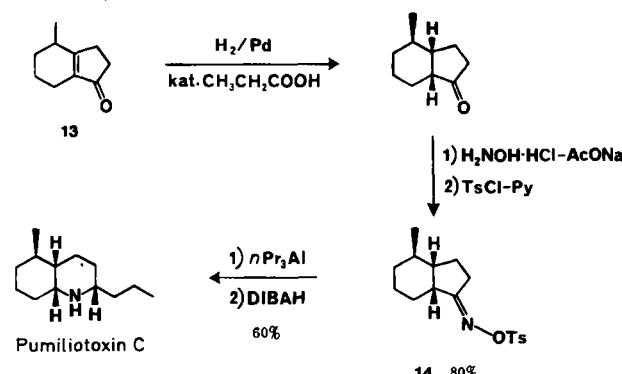


Schema 1. A: nPr_3Al (2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 ($-78^\circ C$, 5 min; $0^\circ C$, 1 h); B: DIBAH (1.5 Äquiv.) ($0^\circ C$, 1 h); C: nPr_3Al (2 Äquiv.) in Hexan ($0^\circ C$, 1 h); D: nPr_3Al (3 Äquiv.) in CH_2Cl_2 ($40^\circ C$, 30 min); E: nPr_3Al (2 Äquiv.) in $CHCl_2CH_2Cl$ ($80^\circ C$, 15 min).

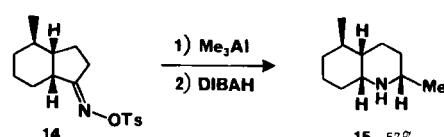
dropinidins 12 aus 2-Methylcyclopentanonoxim-*p*-toluolsulfonat 11 belegt. Die Umlagerung fünfgliedriger Kohlenstoffringe hängt somit stark von der Natur der Organoaluminium-Reagentien in Lösung und von den Substraten ab.



Mit der abgewandelten Vorschrift zur Herstellung α -alkylierter Piperidinsysteme gelang aus dem Keton 13 mit dem Oximsulfonat 14 als Zwischenstufe eine einfache und hochstereoselektive Synthese von Pumiliotoxin C^[12], einem physiologisch aktiven Alkaloid aus der Haut der amerikanischen Tropenfrösche *Dendrobates pumilio* und *Dendrobates auratus*.

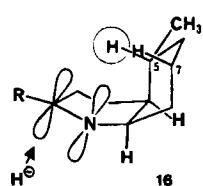


Weiterhin können Pumiliotoxin-analoge Verbindungen hergestellt werden. Reaktion von 14 mit Me_3Al und nachfolgend mit DIBAH ergab stereoselektiv das 2-Methyl-*cis*-decahydrochinolin 15.



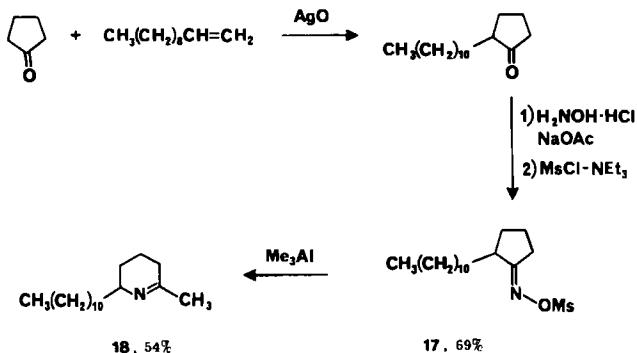
Die bemerkenswert hohe Stereoselektivität bei der DIBAH-Reduktion des Imins 16, die Vorstufe von 15, läßt

sich auf sterische Effekte zurückführen (Schema 2). **16** liegt in einer Konformation vor, in der der Kohlenstoffring und insbesondere die axialen Wasserstoffatome an C5 und C7 die Iminogruppe von einer Seite abschirmen, so daß der *exo*-Angriff des Hydrid-Ions bevorzugt ist.

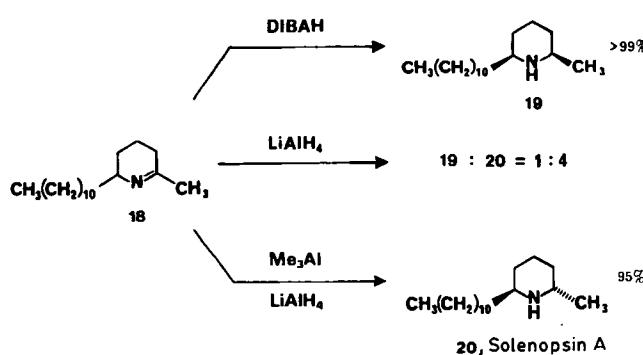


Schema 2. Bevorzugter *exo*-Angriff von H^\ominus an **16**.

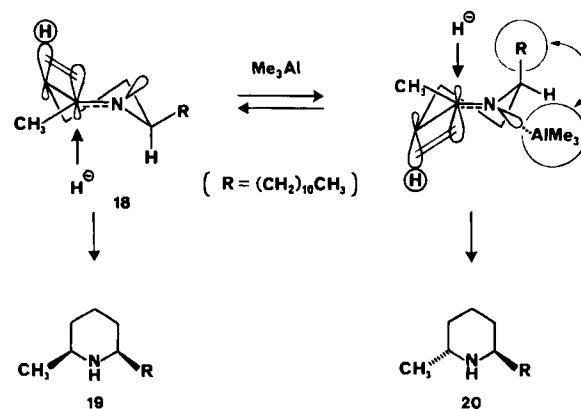
Außer *cis*-2,6-disubstituierten Piperidinen (Pumiliotoxin C) gibt es noch eine beträchtliche Reihe *trans*-2,6-disubstituierter Piperidine als physiologisch aktive Alkaloide, z. B. Solenopsin A. Jedoch ist keine Methode zur Synthese der *trans*-2-Alkyl-6-methylpiperidinstruktur von Solenopsin A allgemein anwendbar, weil eine spezifische Einführung einer Alkylgruppe in die *trans*-Position nicht einfach ist. Zum Beispiel führte die Reduktion des Imins **18**, das sich in einer mehrstufigen Synthese aus Cyclopentanon und 1-Undecen über das Oximesylat **17** erhalten läßt, mit



DIBAH ausschließlich zum *cis*-Isomer **19**; Umsetzung mit LiAlH_4 in Ether ergab ein 1:4-Gemisch von **19** und **20**. Koordination des Stickstoffatoms von **18** an Lewis-acides Me_3Al und nachfolgende Reduktion des gebildeten 1:1-Komplexes mit LiAlH_4 in THF führte jedoch in 90–95% Ausbeute und ausgezeichneter Stereoselektivität zum Solenopsin A **20**^[13].



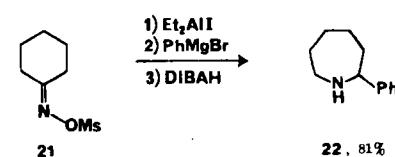
Die hohe Stereoselektivität bei der Reduktion des Imins mit dem Me_3Al -DIBAH-System kann sowohl durch die Theorie von *Houk* et al.^[14] erklärt werden als auch durch die Theorie einer Charge-Transfer-Stabilisierung des Übergangszustandes, die für die nucleophile Addition an eine Carbonylgruppe entwickelt wurde^[15]. Beide Theorien sagen die starke Bevorzugung eines Angriffs durch das Hydrid-Ion voraus, der antiperiplanar zur vicinalen $\sigma_{\text{C}-\text{H}}$ -Bindung an der Iminogruppe stattfindet (Schema 3).



Schema 3. Stereoselektive Reduktion von **18** mit DIBAH oder Me_3Al und LiAlH_4 .

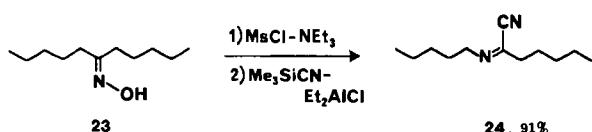
So findet bei der Hydrid-Reduktion von **18** der Angriff des H^\ominus -Ions auf die π -Bindung bevorzugt von „unten“ statt, weil das σ^* -Orbital (niedrigliegendes, unbesetztes Orbital des Imins) durch Elektronendelokalisierung aus der $\sigma_{\text{C}-\text{H}}$ -Bindung heraus stabilisiert wird (stereoelektronische Kontrolle); es entsteht das *cis*-Isomer **19**. In Gegenwart von Me_3Al als Lewis-Säure muß die Alkylgruppe R von **18** eine axiale Position einnehmen, weil sich sonst R und das an das freie Elektronenpaar des Stickstoffs koordinierte Me_3Al sterisch behindern ($\text{A}^{(1,2)}$ -strain)^[16]. Eine derartige Konformationsänderung sollte den stereoelektronisch begünstigten Angriff des Hydrid-Ions auf die π -Bindung von „oben“ erleichtern, so daß das gewünschte *trans*-Isomer **20** entsteht.

Die Sequenz Beckmann-Umlagerung/Alkylierung kann zur Einführung der weniger reaktiven Nucleophile mit sp^2 -hybridisiertem Kohlenstoff wie Aryl- und Vinylgruppen nicht verwendet werden. Ein Weg zu α -arylierten Aminen über Imidsäureiodide erwies sich als erfolgversprechend^[17], da diese extrem leicht nucleophil angegriffen werden^[18]. So ergaben Diethylaluminiumiodid (2 Äquivalente) und Cyclohexanoxonoximethansulfonat **21** in Dichlormethan das Imidsäureiodid, das direkt mit Phenylmagnesiumbromid (3 Äquivalente) aryliert und anschließend mit DIBAH (4 Äquivalente) in hohen Ausbeuten zum α -phenylierten Amin **22** reduziert wurde. Andere Oximderivate wie Cyclohexanoxonoximcarbonat und -acetat lieferten geringere Ausbeuten (maximal 17%).

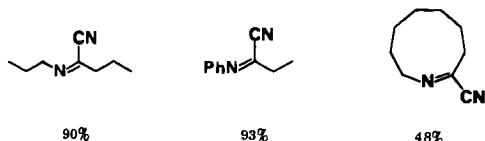


2.3. Synthese von Schiff-Basen mit α -CN-Gruppe

Umfangreiche Untersuchungen zur Einführung weiterer Nucleophile via Beckmann-Umlagerung mit Organoaluminium-Verbindungen ergaben, daß die Kombination aus Diethylaluminiumchlorid und Trimethylsilylcyanid (*Utimotos* Reagens für Diethylaluminiumcyanid)^[19] einen neuen Weg zu Schiff-Basen mit α -CN-Gruppe aus Oximsulfonaten eröffnet^[6]. Solche Schiff-Basen gelten als maskierte α -Aminosäuren; durch enantioselektive Additionen an die C=N-Bindung könnten optisch aktive Aminosäuren hergestellt werden^[20]. 6-Undecanonoxim **23** wurde in der üblichen Weise in das Methansulfonat überführt, das dann nacheinander mit Et_2AlCl und Me_3SiCN bei -78°C umgesetzt wurde, wobei die Schiff-Base **24** in hoher Ausbeute entstand.



Auf ähnliche Weise wurden mehrere andere Oximsulfonate in die entsprechenden Schiff-Basen umgewandelt (Schema 4). Andere Lewis-Säuren wie SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (Me_3SiOTf) ergaben in Gegenwart von Me_3SiCN die gewünschten Schiff-Basen nicht.

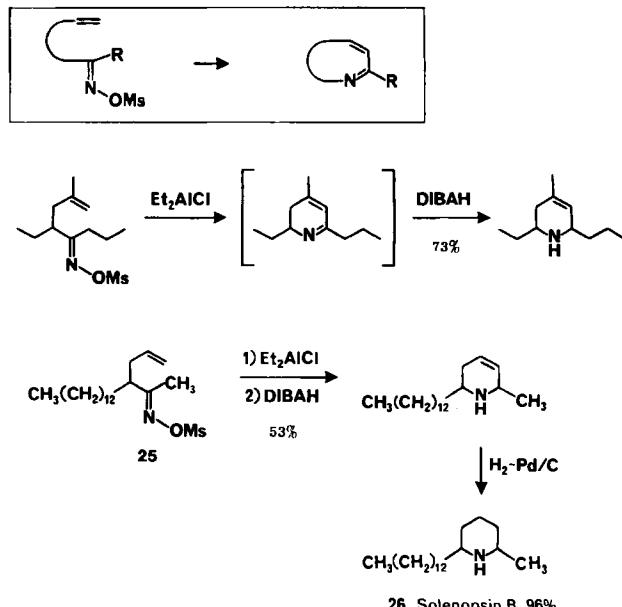


Schema 4. Schiff-Basen mit α -CN-Gruppe, die analog zur Reaktion 23 \rightarrow 24 erhalten wurden.

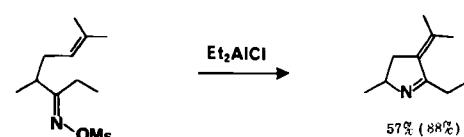
2.4. Olefincyclisierung durch Beckmann-Umlagerung von Oximsulfonaten

Die effiziente Aktivierung von Oximsulfonaten durch Organoaluminium-Reagentien^[21] bot Gelegenheit, nach einer intramolekularen Cyclisierung von olefinischen Oxim-methansulfonaten zu suchen, die durch die elektrophile Addition des intermediär gebildeten Iminocarbokations an die Doppelbindung zustande kommt^[22]. Dies würde direkt zu einer Vielzahl strukturell unterschiedlicher carbocycli-scher und heterocyclischer Systeme führen. A priori sind in olefinischen Oximmesylaten vier Arten des Ringschlus-ses möglich. Da bei der Beckmann-Umlagerung der in „anti“-Stellung zur abgehenden Sulfonatgruppe befindli-che Rest in Bezug auf den neugebildeten Ring entweder endocyclisch oder exocyclisch wandern kann, sprechen wir von einer *endo*(B)- bzw. *exo*(B)-Umlagerung. Die addie-rende Doppelbindung kann sich *endo*- bzw. *exo*-ständig

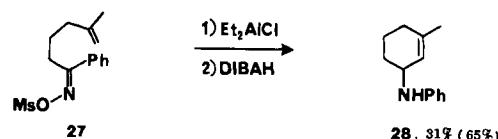
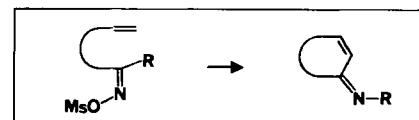
zum neugebildeten Ring befinden, was einfach mit *endo* bzw. *exo* bezeichnet wird. Die möglichen Cyclisierungsarten *endo*(B)-*endo*, *endo*(B)-*exo*, *exo*(B)-*endo* und *exo*(B)-*exo* sind zusammen mit repräsentativen Beispielen in den Schemata 5-8 aufgeführt. Die Ausbeuten in Klammern beziehen sich auf die Reaktionen mit SnCl_4 anstatt mit Et_2AlCl .



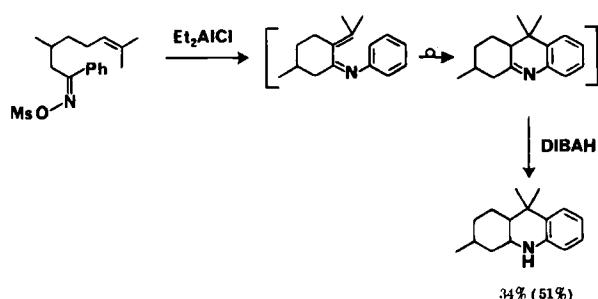
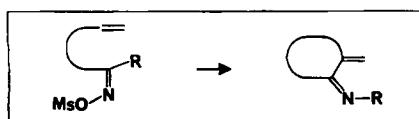
Schema 5. *endo*(B)-*endo*-Cyclisierung.



Schema 6. *endo*(B)-*exo*-Cyclisierung.

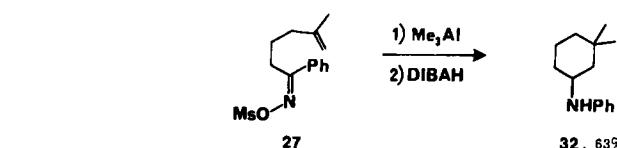


Schema 7. *exo*(B)-*endo*-Cyclisierung.



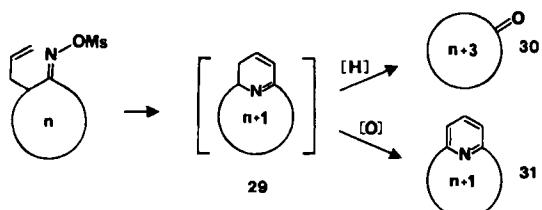
Schema 8. *exo*(B)-*exo*-Cyclisierung.

Solenopsin B **26** kann aus dem einfachen acyclischen Vorgänger **25** in zwei Schritten durch eine *endo*(B)-*endo*-Umlagerung hergestellt werden (Schema 5). Ähnliche *endo*(B)-Cyclisierungen dienen als Schlüsselschritte in wichtigen Ringumwandlungen^[23]. So könnte das durch eine solche Reaktion hergestellte Enimin **29** zum ringer-

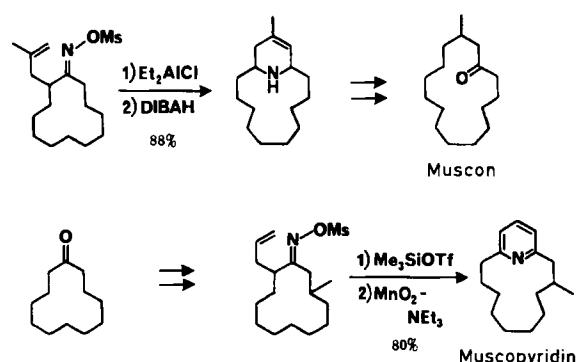


2.5. Synthese von Enaminonen

Bei der Reaktion von Oximmethansulfonaten mit olefinischen Gruppen sind Silylenolether **34** ausgezeichnete Abfangreagentien für die Iminocarbokation-Zwischenstufe; sie können auch die Reaktion beenden. Dies erschloß einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl von Enaminoketonen ($N-C=C-C=O$)^[26], die als Bausteine für anellierte Kohlenstoffringe und Polyheterocyclen^[27] nützlich sind. So reagierte das Oximmethansulfonat **33** in Dichlormethan bei -78 bis $25^\circ C$ mit 2-Trimethylsiloxy-1-octen **34** in Gegenwart von Et_2AlCl in hohen Ausbeuten zum Enaminon **35**. Als Lewis-Säuren waren Et_2AlCl und $EtAlCl_2$ (2-3 Äquivalente) am wirksamsten; mit anderen ($AlCl_3$, $SnCl_4$, $FeCl_3$, $TiCl_4$, Me_3SiOTf , Me_3SiI usw.) lagen die Ausbeuten zwischen 0 und 34%.

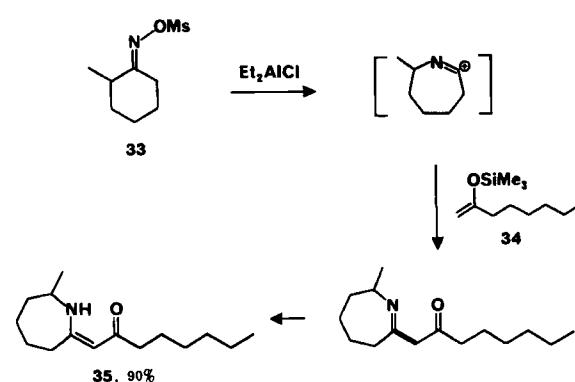


weiteren Produkt **30** reduktiv gespalten oder zum Heterocyclo **31** oxidiert werden, wie die einfachen Synthesen von Muscon bzw. Muscopyridin belegen.

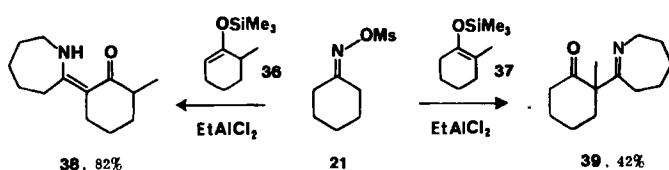


Für eine neue Pyridinophansynthese war Me_3SiOTf das Reagens der Wahl^[24], und Et_2AlCl konnte im anschließenden Oxidationsschritt weniger zufriedenstellen.

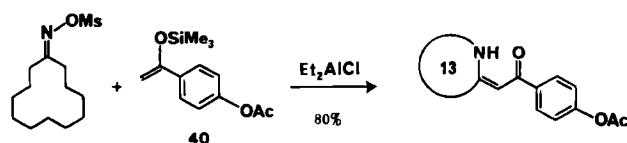
Die Cyclisierung wurde bei allen bisher beschriebenen Reaktionen durch Deprotonierung beendet und führte zu α,β -ungesättigten Iminen. Die zwischenzeitlich auftretenden Kationen können aber auch mit Kohlenstoff-Nucleophilen unter Bildung einfacher Imine abgefangen werden^[25]. Umsetzung des Oximmethansulfonats **27** mit Me_3Al und anschließende Reduktion mit DIBAH ergaben bevorzugt das methylierte Produkt **32** (63%); daneben entstand als „Deprotonierungsprodukt“ das Amin **28** (8%).



Auffällig ist, daß diese Kondensation unter vollständiger Erhaltung der Regiochemie in beiden Substraten stattfindet. Reaktion von 6-Methyl-1-(trimethylsiloxy)-1-cyclohexen **36** oder 1-Methyl-2-(trimethylsiloxy)-1-cyclohexen **37** mit **21** lieferte **38** bzw. **39** als einziges isolierbares Produkt.



Weiter fällt die hohe Chemoselektivität der Reaktion auf. Die Kondensation des von *p*-Acetoxyacetophenon abgeleiteten Silylenolethers **40** verläuft mit Oximmethansulfonaten spezifisch unter Erhalt der Acetoxygruppe.



Oximsulfonate aus aromatischen Ketonen und aus Cyclopentanonsystemen können nicht verwendet werden; es bilden sich lediglich komplexe Produktgemische.

2.6. Reduktive Arylierung von Enolestern

In Analogie zur elektrophilen Addition der bei der Beckmann-Umlagerung von Oximsulfonaten entstehenden Kationen an Doppelbindungen ist auch eine reduktive Arylierung von Enolestern in Art einer neuen Friedel-Crafts-Reaktion möglich^[28]. Umsetzung des Enolphosphats 41 in einem aromatischen Lösungsmittel mit EtAlCl₂ im Überschuß (10 Äquivalente) ergab Produkte der reduktiven Arylierung 42 in hohen Ausbeuten (Tabelle 5).

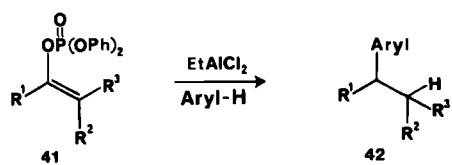
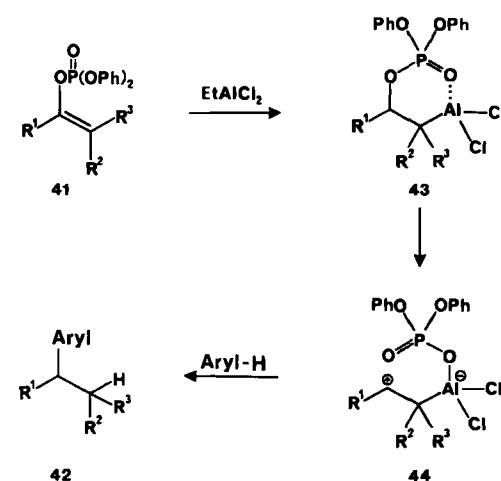


Tabelle 5. Ausgewählte reduktive Arylierungsreaktionen von Enolphosphaten 41 in einem aromatischen Lösungsmittel in Gegenwart von EtAlCl₂ im Überschuß bei Raumtemperatur.

R ¹	R ²	R ³	Solvans	Ausbeute [%]
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ tBuCH ₂ -		H	Benzol	82
			Toluol	97
-CHCH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	Toluol	86
Ph		H	Benzol	54
			Toluol	90

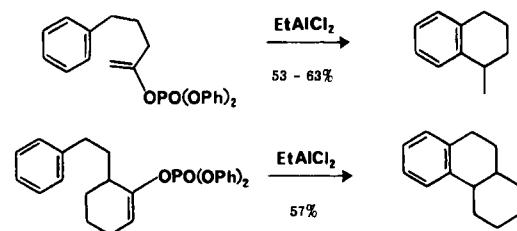
Diese Methode hat gegenüber typischen elektrophilen aromatischen Substitutionen den Vorteil, daß keine Polyalkylierung stattfindet. Die Reaktion ist außerdem hochselektiv: Arylierung findet ausschließlich am O-substituierten Kohlenstoffatom statt.

Einen möglichen Mechanismus zeigt Schema 9. Der erste Schritt ist wahrscheinlich eine Hydroaluminierung der Doppelbindung zum Addukt 43, das sich zur Zwischenstufe 44 umwandelt. Anschließend könnte eine nucleophile Substitution am Carbokation in 44 stattfinden und so das Produkt 42 ergeben.



Schema 9. Mechanismus der reduktiven Arylierung von Enolestern.

Enolphosphate aliphatischer Ketone, die in γ -oder δ -Position eine Phenylgruppe enthielten, ließen sich intramolekular reduktiv arylieren.



2.7. Reduktion von Oximen

Bisher wurden als aktivierte Oxime Sulfonate eingesetzt. Die hohe Reaktivität von DIBAH ermöglichte jedoch auch die glatte elektrophile Spaltung der N–O-Bindung im Ausgangsoxim und so einen einfachen, aber äußerst vorteilhaften Weg zu umgelagerten sekundären Aminen aus Oximen (Tabelle 6)^[29].

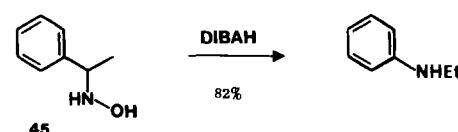


Tabelle 6. Reduktion der Oxime R¹R²C=NOH mit DIBAH in CH₂Cl₂ von 0°C bis Raumtemperatur.

R ¹	R ²	Ausbeute [%]
Ph	Me	92
CH ₃ (CH ₂) ₄ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	85
-(CH ₂) ₁₁ -		70
PhCH ₃	PhCH ₃	71

Dichlormethan ist das Lösungsmittel der Wahl für die ausschließliche Bildung der sekundären Amine: Ether als Lösungsmittel führte zu einem Gemisch aus primären und isomeren sekundären Aminen^[30].

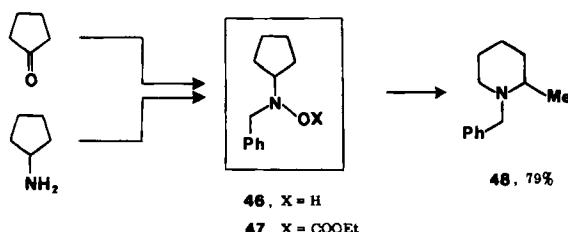
Zwei Mechanismen lassen sich zunächst für diese reduktive Umlagerung vorschlagen: 1) Reduktion der C=N-Gruppe und anschließend Umlagerung des gebildeten Hydroxylamins; 2) Beckmann-Umlagerung durch Spaltung der N–O-Bindung und nachfolgend Reduktion des Imins. Um die richtige Alternative zu finden, haben wir das vom Acetophenonoxim abgeleitete Hydroxylamin 45 herge-



stellt und es mit DIBAH unter ausschließlicher Bildung von N-Ethylanilin reduziert. Darüber hinaus führt die Reaktion des Oxims mit Trialkylaluminium zu keinem der umgelagerten Produkte. Diese Ergebnisse lassen den ersten Mechanismus plausibler erscheinen als den zweiten^[31].

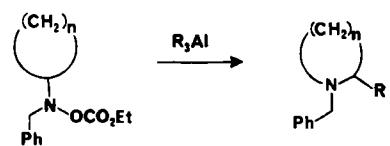
2.8. Umlagerung von Hydroxylaminderivaten

Da das Hydroxylamin **45** mit DIBAH zu *N*-Ethylanilin reagiert, war zu prüfen, ob diese Umsetzung auf andere Hydroxylamine übertragbar ist^[32]. Die Hydroxylamine als Schlüsselverbindungen sind leicht aus carbocyclischen Ketonen und Aminen oder deren Vorstufen herzustellen. Das



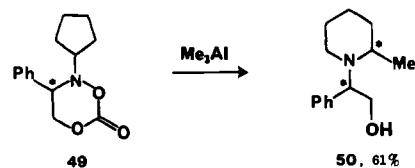
Ethylcarbonat **47** des Benzylcyclopentylhydroxylamins **46** reagiert mit Me_3Al in Dichlormethan zum α -methylisierten Piperidin **48** in guter Ausbeute. Die Reaktion lässt sich auf eine Vielzahl carbocyclischer Hydroxylamine anwenden (Tabelle 7).

Tabelle 7. Umlagerung von Hydroxylamincarbonaten durch Trialkylaluminium-Verbindungen in CH_2Cl_2 .



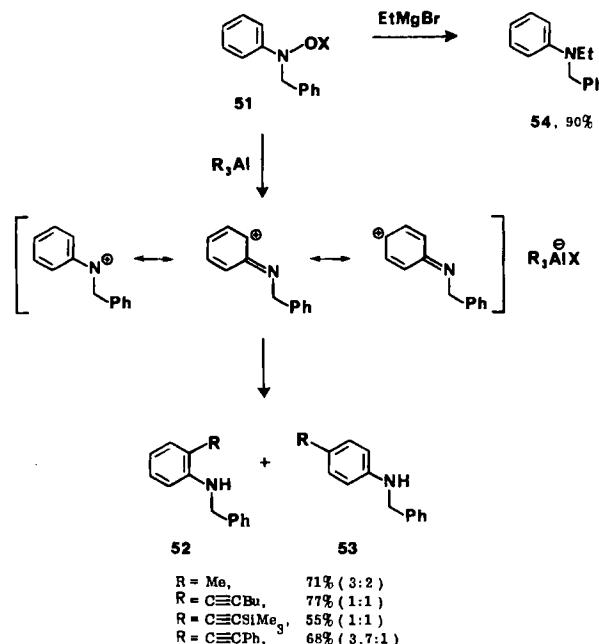
n	R	Ausbeute [%]
3	Me	71
	$\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$	98
4	Me	74
	$\text{C}\equiv\text{CBu}$	89
	$\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$	71
7	Me	62

Im Gegensatz zur Beckmann-Umlagerung von Oximsulfonaten birgt diese Methode die Möglichkeit, eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung diastereoselektiv in α -Position von Aminen zu knüpfen und damit auch α -alkylierte Amine enantioselektiv zu synthetisieren. Ein einfaches Beispiel für das Synthesepotential der Reaktion bietet die Sequenz Umlagerung/Alkylierung des cyclischen Carbonats **49**, dessen konformativ Beweglichkeit eingeschränkt ist; die diastereomeren Übergangszustände unterscheiden sich deshalb in ihrer freien Energie deutlich. Reaktion von **49** mit Me_3Al (6 Äquivalente in Dichlormethan, 0°C, 10 h) führte zum gewünschten Amin **50** mit einem Diastereomerenüberschuss von 22%.

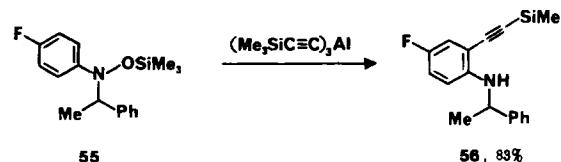


2.9. Nucleophile aromatische Substitution

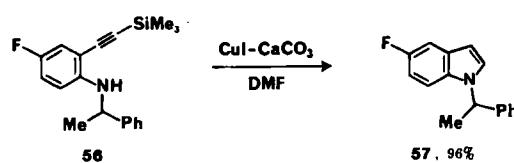
Arylhydroxylamine verhalten sich unter dem Einfluß von Organoaluminium-Verbindungen völlig anders als Alkylhydroxylamine^[33]. So reagieren die Phenylhydroxylaminderivate **51** ($\text{X}=\text{Ac}$, SiMe_3) mit Trialkylaluminium in Dichlormethan in guten Ausbeuten zu einem Gemisch aus *ortho*- und *para*-substituierten Anilinen **52** bzw. **53**. Mit dem stärker nucleophilen Grignard-Reagens EtMgBr entsteht bevorzugt das *N*-alkylierte Produkt **54**.



Demzufolge vermag das Organoaluminium-Reagens wegen seiner hohen Affinität zu Sauerstoff die N–O-Bindung heterolytisch zu spalten und das Aminyl-Kation^[34] zu bilden, das sofort vom Trialkylaluminium nucleophil in *ortho*- oder *para*-Position angegriffen wird. Doppelt alkylierte Produkte entstanden nicht, ein deutlicher Vorteil gegenüber der klassischen Friedel-Crafts-Reaktion. Das *para*-substituierte Arylhydroxylamin **55** ergab nur das gewünschte *ortho*-Alkylierungsprodukt **56** in guter Ausbeute.



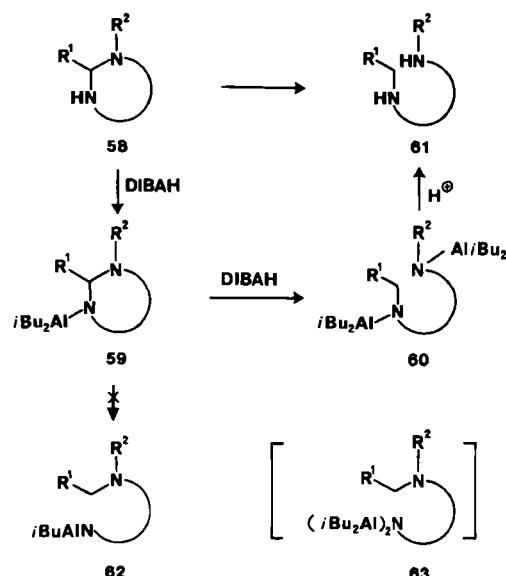
Durch die Verfügbarkeit aromatischer Amine mit einem *ortho*-Alkinrest bot sich ein einfacher Zugang zum Indolgerüst. Behandlung von **56** mit Kupfer(I)iodid und Calcium



umcarbonat (0.5 bzw. 1 Äquivalent, Dimethylformamid (DMF), 120°C 2 h)^[35] wirkte einen problemlosen Ringschluß unter Eliminierung der Trimethylsilylgruppe und führte in ausgezeichneter Ausbeute zum Indolderivat **57**.

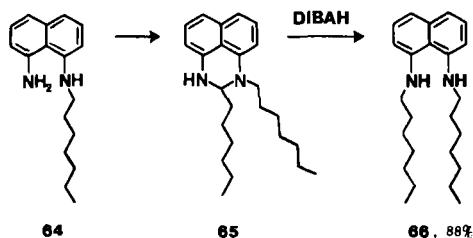
3. Reduktive Aminierung durch DIBAH

Das hohe Reduktionspotential von DIBAH, das schon bei der reduktiven Umlagerung von Oximen zu sekundären Aminen (Abschnitt 2.7), zum Tragen kam, zeigte sich erneut bei der reduktiven Spaltung cyclischer Amine; damit eröffnete sich ein neuer Weg zur milden und selektiven *N*-Alkylierung von Polyaminen^[36]. Den allgemeinen Reaktionsverlauf zeigt Schema 10^[37].

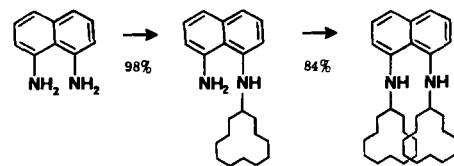


Schema 10. Reduktive Spaltung cyclischer Amine.

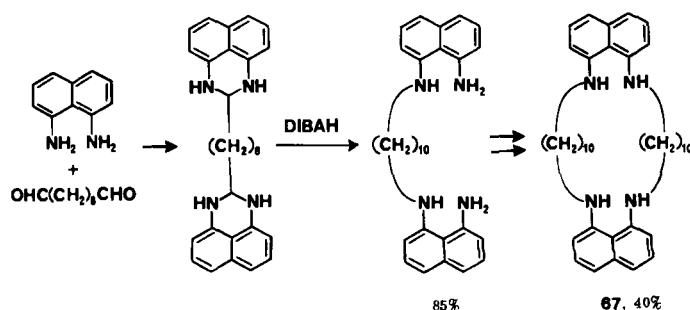
Das Amin **58** reagiert mit einem Äquivalent DIBAH primär zur Diisobutylaluminioverbindung **59**, die mit einem zweiten Äquivalent DIBAH selektiv die Bis(diisobutylaluminio)spezies **60** ergibt; diese hydrolysiert zur *N,N'*-Dialkylverbindung **61**. Die Bildung von **62** und **63** wäre energetisch wesentlich ungünstiger.



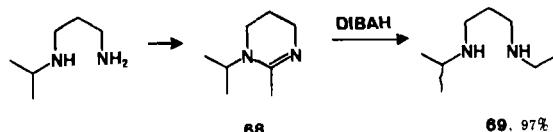
Die Umsetzung von 8-Heptylamino-1-naphthylamin **64** zu 1,8-Bis(heptylamino)naphthalin **66** ist ein typisches Beispiel für diesen Prozeß. Reaktion von **64** in Benzol mit Heptaldehyd (1 Äquivalent) gab das 1-Heptyl-2-hexyl-2,3-dihydropyrimidin **65** in quantitativer Ausbeute^[38]. Reduktion von **65** mit DIBAH (6 Äquivalente, siedendes Hexan, 1 h) lieferte in hoher Ausbeute das Diamin **66**. Selbst stark raumerfüllende Cyclododecylreste lassen sich glatt und re-



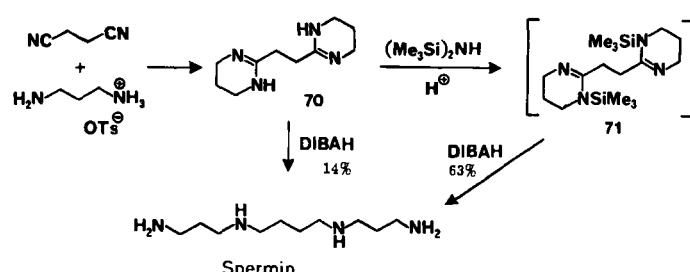
gioselektiv einführen. Ein weiteres Beispiel ist die regioselektive Synthese des makrocyclischen Polyamins **67**.



Da DIBAH auch Imine zu Aminen reduziert, lässt sich das neue Verfahren problemlos auf die reduktive Spaltung von Amidinen ausweiten^[37]. Umsetzung von 1-Isopropyl-2-methyltetrahydropyrimidin **68** mit DIBAH (Hexan, 25°C, 24 h, danach 30 min Rückfluß) führte zu *N*-Ethyl-*N'*-isopropyl-1,3-diaminopropan **69** in fast quantitativer Ausbeute.



Diese Methode wurde für eine einfache Synthese von Spermin verwendet, das im Tierreich und in Mikroorganismen weit verbreitet ist und das Grundgerüst für pflanzliche Spermin-Alkaloide bildet^[39]. Die direkte Umwandlung von 1,2-Bis(tetrahydro-2-pyrimidinyl)ethan **70**^[40] in Spermin unter drastischen Reaktionsbedingungen (DIBAH, ohne Solvens, 150°C, 11 h) ergab nur geringe Aus-



beuten. Der Umweg über die disilylierte Spezies **71** erwies sich als vorteilhaft^[41]. Nach dem Abdampfen von überschüssigem Silylierungsreagens Hexamethyldisilazan wurde **71** direkt mit DIBAH (20 Äquivalente, siedendes Xylool, 3 d) zu Spermin reduziert.

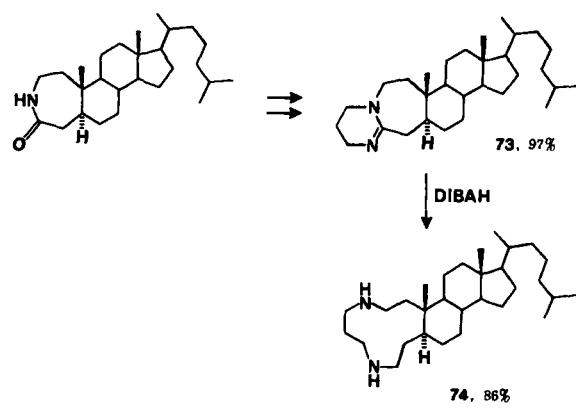


Bei bicyclischen Amidinsystemen sollten unter Ringerweiterung cyclische Polyamine entstehen^[37]. Ein Beispiel ist die Umwandlung des kommerziell erhältlichen 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-ens (DBU) zum elfgliedrigen cyclischen Diamin **72** (6 Äquivalente DIBAH, siedendes Toluol, 7 h). Weitere in Tabelle 8 aufgeführte Beispiele veran-

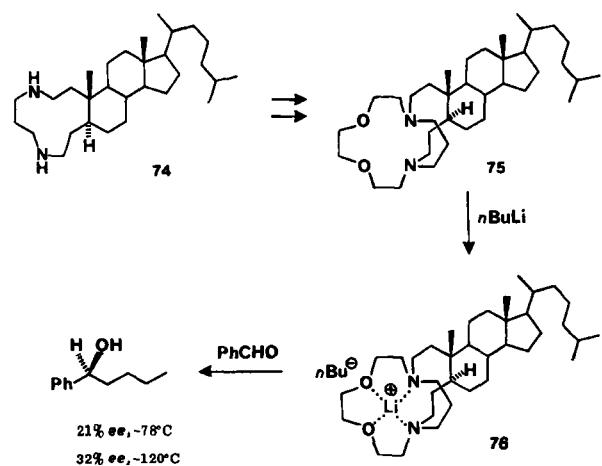
Tabelle 8. Synthese cyclischer Polyamine aus bicyclischen Amidinen mit DIBAH.

m	n	Ausbeute [%]
4	2	79
7	2	90
7	3	74
11	2	92
11	3	83

schaulichen die breite Anwendbarkeit dieser neuen Methode. Sie diente zum Aufbau mittelgroßer bicyclischer Brückenkopf-Diamine^[42] und zur Strukturbestätigung des Produkts der chemischen oder enzymatischen Oxidation von Spermin^[43].



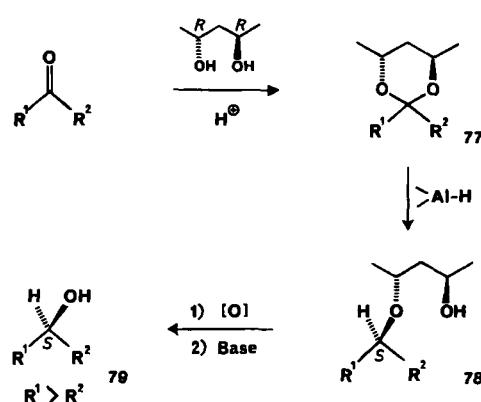
Das steroidale, optisch aktive, cyclische Diamin **74** ist aus dem Tetrahydropyrimidin-Derivat **73** einfach zugänglich. Obwohl es interessante Gastverbindungen in Hülle und Fülle gibt^[44], ist die Synthese neuer Wirtstrukturen



(z. B. makrocyclischer Polyether und Polyamine)^[45] noch immer ein Problem. Aus diesem Grund haben wir damit begonnen, die Synthese des chiralen Liganden **75** und die Chemie seiner Metallkationen-Einschlußkomplexe zu untersuchen^[46]. Zugabe von *n*-Butyllithium zu einer Lösung von **75** in *n*-Pentan bei niedrigen Temperaturen führte zum 1:1-Komplex **76**, dessen Umsetzung mit Benzaldehyd in mäßiger optischer Ausbeute (S)-1-Phenyl-1-pentanol ergab^[47].

4. Spaltung chiraler Acetale

Die im vorigen Abschnitt beschriebene reduktive Spaltung von Aminalen und Amidinen ließ vermuten, daß auch optisch aktive Acetale regio- und stereoselektiv durch Organoaluminium-Reagentien gespalten werden könnten^[48]. Wäre dieses der Fall, könnte sich daraus eine neue Methode zur asymmetrischen Reduktion prochiraler Ketone ergeben. Reduktion des von (−)-(2*R*,4*R*)-2,4-Pentandiol abgeleiteten chiralen Acetals **77** mit DIBAH (5 Äquivalente) ergab diastereoselektiv den Hydroxyether **78**. Nach Entfernen der chiralen Hilfsgruppe durch Swern-Oxidation^[50] und nachfolgender β -Eliminierung mit methanolischem K_2CO_3 ließ sich der optisch aktive Alkohol **79** erhalten^[49].



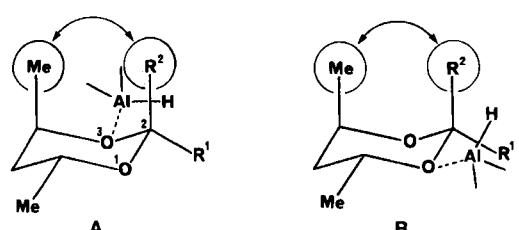
Unter den leicht zugänglichen Aluminiumhydriden liefern nur DIBAH, Cl_2AlH ^[51] und Br_2AlH zufriedenstellende Ergebnisse. Als Solvens eignen sich Dichlormethan, Benzol, Toluol und Ether, nicht jedoch Tetrahydrofuran und andere basische Lösungsmittel. Niedrigere Reaktionstemperaturen ergeben höhere Diastereoselektivitäten. Tabelle 9 faßt die Ergebnisse der Versuche mit vier Ketonen zusammen. Die vorhandenen Methoden zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen funktionieren nur bei aromatischen und α,β -ungesättigten Ketonen gut^[52]. Unsere Methode eignet sich auch zur asymmetrischen Reduktion gesättigter Ketone. Der Einsatz chiraler 1,3-Dioxane als Acetalsubstrat ist zur Erzielung ausgezeichneter Diastereoselektivitäten wesentlich. Reduktion von 1,3-Dioxolansystemen mit $LiAlH_4/AlCl_3$ ergab den entsprechenden Hydroxyether mit geringer Diastereoselektivität^[53].

Ein Acetal wie **77** und ein Aluminiumhydrid können zwei Komplexe, A und B (Schema 11), bilden. Die abstoßende Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe an C4

Tabelle 9. Selektive Reduktion chiraler Acetale 77 mit Aluminiumhydriden.

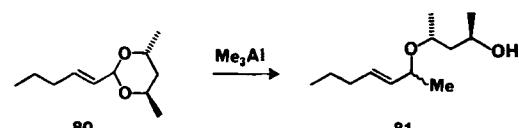
R ¹	R ²	Aluminium-reagens	Ausbeute [%]	Diastereomeren-verhältnis
c-Hexyl	Me	DIBAH	88	13 : 1
		Et ₂ AlH	81	8 : 1
		Cl ₂ AlH	98	19 : 1
		Br ₂ AlH	99	23 : 1
n-Hexyl	Me	DIBAH	58	3.5 : 1
		Cl ₂ AlH	73	2 : 1
		Br ₂ AlH	64	8 : 1
Ph	Me	DIBAH	88	28 : 1
Ph	nPr	DIBAH	72	20 : 1

und R² und der anomere Effekt in 1,3-Dioxanen^[54] führen zu einer Dehnung der C2–O3-Bindung; die C2–O1-Bindung sollte partiellen Doppelbindungscharakter haben und entsprechend kurz sein. Demzufolge ist die Koordinationstendenz von O3 stärker als die von O1 und Komplex A stabiler als Komplex B. Die C2–O3-Bindung wird also via A durch syn-Angriff des Hydrids an C2 gespalten, und es entsteht das (S)-konfigurierte Produkt.



Schema 11. Komplexe A und B aus dem Acetal 77 und einem Aluminiumreagens.

In Analogie zur diastereoselektiven Hydrierung von Acetalen versuchten wir anschließend eine entsprechende Alkylierung. Die Reaktion des chiralen α,β -ungesättigten Acetals 80 mit Me₃Al führte jedoch nicht-diastereoselektiv zum 1,2-Addukt.



Optisch aktives Weinsäurediamid^[55] als chirales Hilfsreagens brachte den Erfolg: Die Addition von Organoaluminium-Reagentien an 82 verlief hochregio- und -stereoselektiv^[56]. Dies eröffnete einen einfachen Zugang zu optisch aktiven β -substituierten Aldehyden oder Allylalkoholen. So führte zwölfstündige Reaktion von 82 (R¹=nPr) in 1,2-Dichlorethan mit Me₃Al (5 Äquivalente) bei Raumtemperatur nach Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin in 84% Ausbeute (88% Enantiomerenüberschuss ee) bevorzugt zum 1,4-Addukt 83 (R¹=nPr, R²=Me, X=Ac) neben 13% 1,2-Addukt 84. Dagegen entstand in Chloroform unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen ausschließlich das 1,2-Addukt 84 (R¹=nPr, R²=Me, X=H) in 85% Ausbeute (88% ee). Der Verlauf der Reaktion hängt stark von Substrat, Lösungsmittel und Temperatur ab (Tabelle 10).

(R,R)- und (S,S)-Weinsäurediamide sind leicht in optisch reiner Form verfügbar^[55]; diese Methode ermöglicht

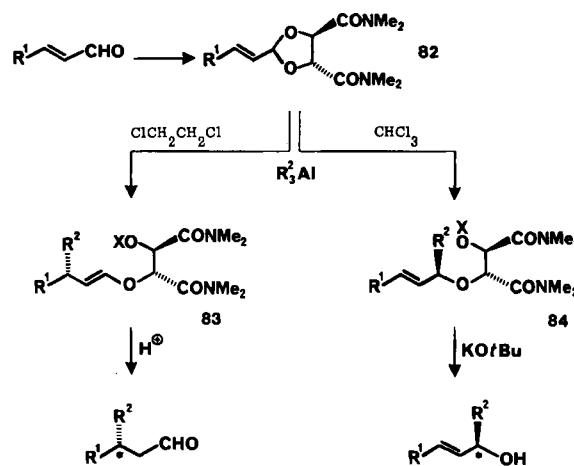
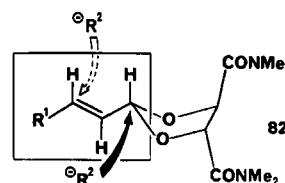


Tabelle 10. Asymmetrische 1,4- und 1,2-Additionen von Aluminiumreagentien an α,β -ungesättigte Acetale 82.

R ¹	R ²	Lösungs-mittel	T [°C]	Ausbeute [%] [a]	ee [%]
nPr	Me	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-15	92 (2.8 : 1)	94
		nPrCl	RT	96 (6.5 : 1)	91
		CH ₂ Cl ₂	RT	91 (3.3 : 1)	95
		Toluol	5	81 (1.7 : 1)	96
Me	nPr	CH ₂ Cl ₂	5	96 (2.1 : 1)	87
		Toluol	5	83 (1 : 1)	93
Ph	Me	CH ₂ Cl ₂	5	62 (1 : 0)	94
		Toluol	5	91 (5.7 : 1)	98

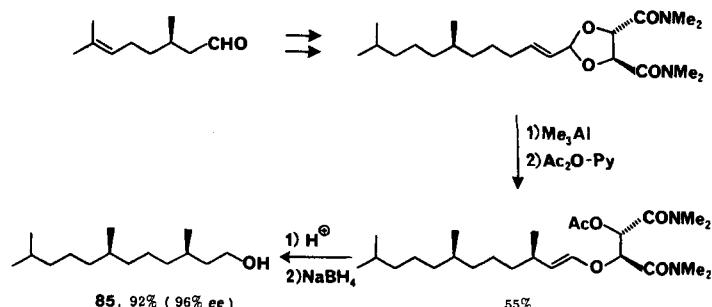
[a] In Klammern: Verhältnis von 1,4- zu 1,2-Addukt.

die Synthese beider Enantiomere β -substituierter Aldehyde und Allylalkohole aus α,β -ungesättigten Aldehyden auf vorhersagbare Weise (Schema 12).

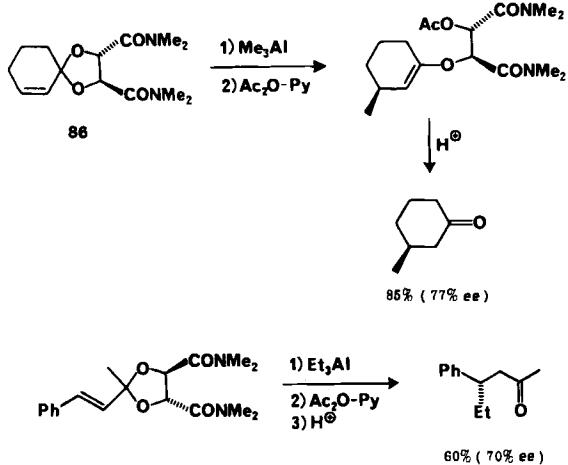


Schema 12. Addition der Alkylgruppe R² an chirale, α,β -ungesättigte Acetale 82.

Die Reaktion hat ein großes Potential für Naturstoffsynthesen, wie die einfache Herstellung des verzweigten Alkohols 85 vor Augen führt, der in den Vitaminen E und K vorkommt^[56].

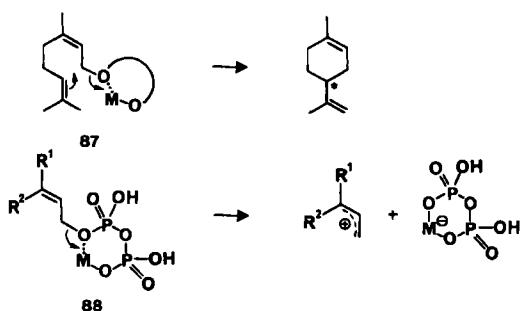


Acetale aus α,β -ungesättigten Ketonen ergeben ausschließlich 1,4-Addition mit nur mäßiger Diastereoselektivität^[57]. Erstaunlicherweise scheint sich im Fall des Acetals 86 die optische Ausbeute mit abnehmender Temperatur zu verringern (77% ee bei 5°C, 65% ee bei -15°C).



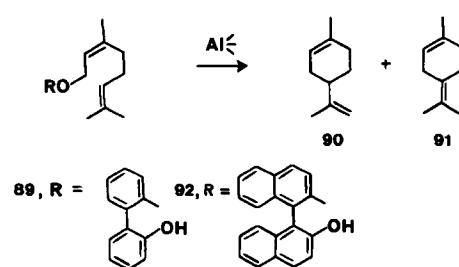
5. Biogeneseähnliche Terpensynthese

Da Organoaluminium-Verbindungen eine große Tendenz zur Bildung von 1:1-Komplexen selbst mit Neutralbasen wie Ethern aufweisen, haben wir versucht, diese Eigenschaft („Oxygenophilie“) in der biogeneseähnlichen Terpensynthese zu nutzen. Unsere Strategie demonstriert die durch das Metallatom anchimer beschleunigte Cyclisierung des Alkoholats **87** zu Limonen^[58]. Die Umwandlung erinnert an die metallunterstützte C–O-Heterolyse von allylischen Pyrophosphaten wie **88**.

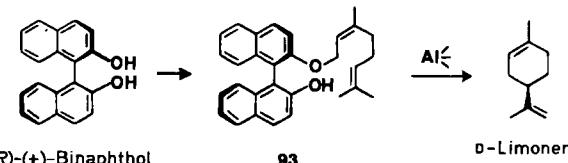


Das Konzept wurde zunächst am Ether **89** verfolgt. Aluminiumverbindungen können als Reagenzien für derartige allylkationeninduzierte Ringschlußreaktionen verwendet werden. Durch Umsetzung von **89** mit DIBAH (Dichlormethan, 30 min, -78°C und 10 h, 20°C) ließ sich ein Gemisch aus Limonen **90** und Terpinolen **91** im Verhältnis 8:1 und 81% Gesamtausbeute herstellen. Reaktion von **92** mit Aluminiumreagenzien [DIBAH, 77% (9:1); Me_3Al , 72% (7.5:1)] ergibt ebenfalls die Verbindungen **90** und **91**.

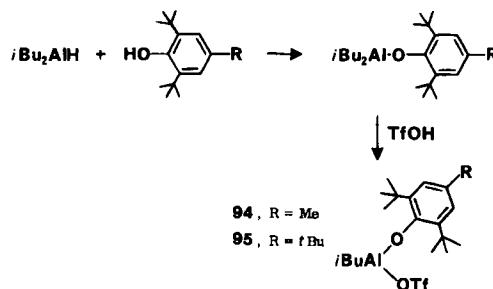
Der Ringschluß von Nerylphenylethern verläuft unter ähnlichen Bedingungen erheblich langsamer als der von



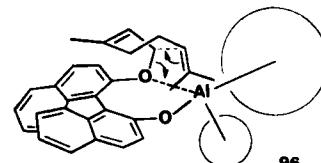
89 und **92**. Folglich muß die hier beobachtete ungewöhnliche Reaktionsbeschleunigung auf eine neuartige anchimere Unterstützung durch das Aluminiumreagens zurückgeführt werden, das durch seine Bindung an die benachbarte Hydroxygruppe die Ionisation der allylischen Substrate begünstigt.



Die enantioselektive Cyclisierung von Nerolderivaten sollte den Zugang zu einer Vielzahl von Terpenen in enantiomerenreiner Form ermöglichen. Die Reaktion von *(R)*-(+)-Binaphtholmononerylether **93** mit DIBAH ergab unter ähnlichen Bedingungen das natürlich vorkommende D-Limonen und **91** (Verhältnis 5:1) in 58% Ausbeute bei geringer Enantioselektivität (ca. 12% ee). Da diese durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur erhöht wird, mußten Aluminiumreagentien mit größerer Oxygenophilie als DIBAH entwickelt werden, um die Reaktion bei tiefen Temperaturen durchführen zu können. Als geeignet erwiesen sich die mit einer Trifluormethansulfonylgruppe sowie einer sperrigen Phenoxygruppe substituierten monomeren Aluminiumspezies **94** und **95**^[60].



Umsetzung von **93** mit modifizierten Organoaluminium-Reagenzien in CFCl_3 bei niedrigen Temperaturen (-130 bis -78°C) führte zu D-Limonen in hoher optischer Ausbeute (Tabelle 11)^[59]. Die Stereochemie läßt sich durch eine Zwischenstufe **96** erklären, in der das Nerylkation aus einer bevorzugten *anti-endo*-Konformation heraus cyclisiert (Schema 13)^[61].



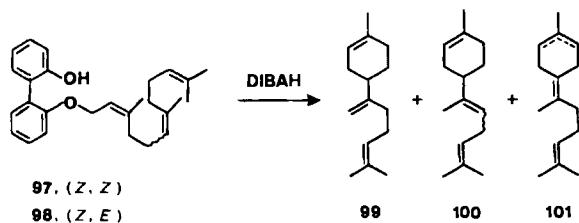
Schema 13. Postulierte Zwischenstufe der asymmetrischen Cyclisierung von **93** in Gegenwart einer Organoaluminium-Verbindung.

Tabelle 11. Asymmetrische Synthese von D-Limonen aus **93** mit Aluminiumreagentien.

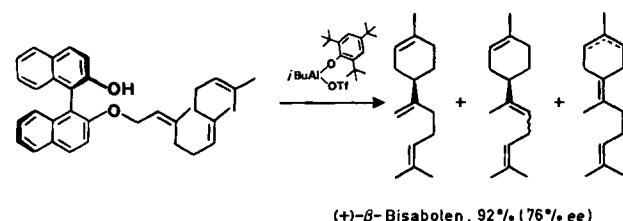
Aluminiumreagens	Ausbeute [%] [a]	ee [%] [b]
<i>i</i> Bu ₂ AlOTf	36 (3:1)	39
<i>i</i> BuAl(OTf) ₂	27 (4:1)	40
94	29 (5.2:1)	64
95	58 (14:1)	77

[a] In Klammern: Verhältnis von Limonen und Terpinolen. [b] Enantiomerenüberschuß von D-Limonen.

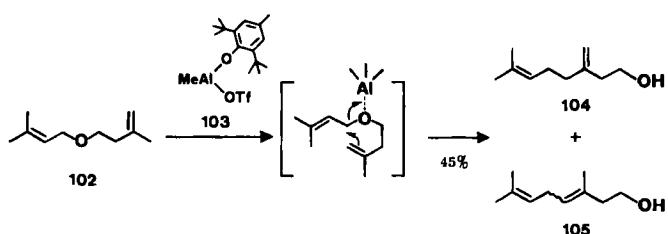
Analog gelang die Synthese von Bisabolenen aus Biphenyldiol-(*Z,Z*)-monofarnesylether **97** und seinem *Z,E*-Isomer **98**. Reaktion des *Z,Z*-Isomers **97** mit DIBAH (-78°C , 30 min; 20°C , 4.5 h) ergab vorzugsweise das β -Bisabolen **99** in 60% Ausbeute, neben 16% α -Bisabolen **100** und 9% γ -Bisabolen **101**. Das *Z,E*-Isomer **98** wandelte sich unter ähnlichen Bedingungen in ein Gemisch aus **99** (34%), **100** (30%) und **101** (7%) um.



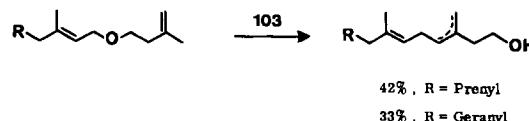
Wird die Biphenylgruppe durch eine chirale Hilfsgruppe ersetzt und wird **95** als Organoaluminium-Reagens verwendet, lässt sich Bisabolen in hohen chemischen und optischen Ausbeuten erhalten.



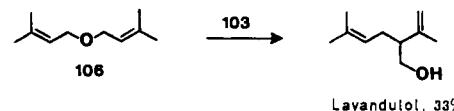
Nachdem Aluminiumreagentien für Terpencyclisierungen zur Verfügung standen, haben wir die Untersuchungen auf eine intramolekulare Version der Prenyltransferreaktion^[62,63] ausgedehnt^[64]. Der Isopentenylprenylether **102** ergibt mit dem Aluminiumreagens **103** in Dichlormethan bei 25°C ein Gemisch der erwarteten C_{10} -Alkohole **104** und **105** in mäßigen Ausbeuten. Die Wahl des Katalysators ist für das Gelingen der Umlagerung entscheidend. Zum Beispiel greifen gebräuchliche starke Lewis-Säuren (TiCl_4 , SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ usw.) das Ether-Sauerstoffatom und die Doppelbindungen in **102** gleichermaßen an, was zu erheblichen Nebenreaktionen führt. Mit schwächeren Säuren wäre die C–O-Bindung von **102** dagegen schwer zu spalten. Offensichtlich koordiniert das Aluminiumreagens **103** das Ethersauerstoffatom, nicht aber die Doppelbindungen; deswegen kann es in einem Prozeß C–O-Bindungsspaltung/Umlagerung eine Schlüsselrolle einnehmen. Außerdem dürfte die stark raumerfüllende 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxygruppe von **103** die Wechselwirkung des π -Orbitals der Isopentenylgruppe mit dem entstehenden leeren Orbital des Prenylkations (sechsgliedriger Übergangszustand) begünstigen.



Die gleichartigen Umlagerungen von Isopentenylgeranyl- und -farnesylethern verliefen ebenfalls erfolgreich und ergaben die C_{15} - bzw. C_{20} -Alkohole.



Neben der Kopf-Schwanz-Verknüpfung gelang auch die Kopf-Kopf-Terpensynthese mit Hilfe der organoaluminium-induzierten intramolekularen Umlagerung; so reagierte der Diprenylether **106** mit dem Reagens **103** (0°C , 1.5 h) ausschließlich zu Lavandulol^[63].



6. Abschließende Bemerkungen

Anhand ausgewählter Beispiele verdeutlicht diese Übersicht die besonderen Eigenschaften von Organoaluminium-Verbindungen, vor allen Dingen ihren ambiphilen Charakter und ihre hohe Sauerstoffaffinität, die für Anwendungen in der organischen Synthese besonders wichtig sind. Auch von anderen Elementen (Mg, B, Ti etc.) sollten sich ambiphile Organoelement-Verbindungen als Reagenzien in der organischen Synthese verwenden lassen^[65]. Trotz der vielen Erfolge dürfte das Synthesepotential der Organoaluminium-Verbindungen noch lange nicht erschöpft sein, so daß dieses Gebiet auch für die Zukunft noch interessante Entwicklungen erwarten läßt.

Wir möchten allen unseren Studenten herzlich danken, die bedeutende Beiträge zu den hier geschilderten Entwicklungen der Organoaluminium-Chemie geleistet haben: Kazunobu Hattori, Kensuke Umeyama, Soichi Sakane, Yasushi Matsumura, Mamoru Ando, Tohru Miyazaki, Atsunori Mori, Yoshihiro Yamamura, Yasuko Ishida, Satoru Sasatani, Junya Fujiwara, Yoshimi Fukutani, Hiromi Sano, Masachi Hasegawa und Terence L. Schull. Für finanzielle Unterstützung danken wir dem Erziehungsministerium der Japanischen Regierung, der Naito Science Foundation, der Yamada Science Foundation, der Kuraray Co., Ltd., der Toyo Stauffer Chemical Co., Ltd. und dem Petroleum Research Fund der American Chemical Society.

Eingegangen am 3. Dezember 1984 [A 540]
Übersetzt von Dr. Manfred Lauer, Ludwigshafen

- [1] H. Yamamoto, H. Nozaki, *Angew. Chem.* **90** (1978) 180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 169.
- [2] Ältere Übersichten: a) T. Mole, E. A. Jeffery: *Organoauminum Compounds*, Elsevier, Amsterdam 1972; b) G. Bruno: *The Use of Aluminum Alkyls in Organic Synthesis*, Ethyl Corporation, Baton Rouge LA, USA 1970, 1973 und 1980; c) E. Negishi: *Organometallics in Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York 1980, S. 286.
- [3] Zum Konzept von ambiphilen Reagentien in der Organoaluminium-Chemie siehe: K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki in Z. Yoshida (Hrsg.): *New Synthetic Methodology and Biologically Active Substances*, Kodansha-Elsevier 1981, S. 19.

- [4] Übersichten: a) A. H. Blatt, *Chem. Rev.* 12 (1933) 215; b) B. Jones, *ibid.* 35 (1944) 335; c) F. Moller in *Houben, Weyl, Müller: Methoden der Organischen Chemie, Bd. IX, Teil 1*, Thieme, Stuttgart 1957, S. 892; d) I. G. Donaruma, W. Z. Heldt, *Org. React.* 11 (1960) 1; e) A. L. J. Beckwith in J. Zabicky (Hrsg.): *The Chemistry of Amides*, Wiley-Interscience, New York 1970, S. 131; f) C. G. McCarty in S. Patai (Hrsg.): *Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley-Interscience, New York 1970, S. 408.
- [5] Die beschriebene Reaktion könnte über die Zwischenstufe des Methylidammonium-Ions verlaufen, das auch durch die Ritter-Reaktion hergestellt werden kann. Für Übersichten zur Ritter-Reaktion siehe: a) F. Johnson, R. Madronero in A. R. Katritzky, A. J. Boulton (Hrsg.): *Adv. Heterocycl. Chem.* 6 (1966) 95; b) L. I. Krimen, D. J. Cota, *Org. React.* 17 (1969) 213; c) A. I. Meyers, J. C. Sircar in Z. Rappoport (Hrsg.): *The Chemistry of Cyano Group*, Wiley-Interscience, New York 1970, S. 341.
- [6] K. Maruoka, T. Miyazaki, M. Ando, Y. Matsumura, S. Sakane, K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2831.
- [7] Neuere Anwendungen von Thioimidäureestern in der Alkaloidsynthese: a) M. Aratani, L. V. Dunkerton, T. Fukuyama, Y. Kishi, H. Kakoi, S. Sugiura, S. Inoue, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 2009; b) T. Fukuyama, L. V. Dunkerton, M. Aratani, Y. Kishi, *ibid.* 40 (1975) 2011.
- [8] N. Davidson, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 64 (1942) 316.
- [9] M. E. Jung, P. A. Blair, J. A. Lowe, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1439.
- [10] A. P. Kozikowski, A. Ames, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2735.
- [11] Frühere α -Alkylierungen von Aminen: a) D. Seebach, D. Enders, B. Renger, *Chem. Ber.* 110 (1977) 1852; b) B. Renger, H.-O. Kalinowski, D. Seebach, *ibid.* 110 (1977) 1866; c) D. Seebach, D. Enders, R. Dach, R. Pieter, *ibid.* 110 (1977) 1879; d) A. I. Meyers, W. T. Hoeve, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7125; e) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *ibid.* 103 (1981) 1172; f) A. I. Meyers, S. Hellring, W. T. Hoeve, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5115; g) A. I. Meyers, S. Hellring, *ibid.* 22 (1981) 5119; h) *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2229; i) A. I. Meyers, L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 117.
- [12] K. Hattori, Y. Matsumura, T. Miyazaki, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7368.
- [13] Y. Matsumura, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1929.
- [14] P. Caramella, N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2438.
- [15] A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4540.
- [16] A. S. Nalura, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2017.
- [17] Y. Ishida, S. Sasatani, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3255.
- [18] Zur Chemie von Imidsäureiodiden siehe: a) R. Bonnett in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley-Interscience, New York 1970, S. 597; b) H. Ulrich: *The Chemistry of Imidoxy Halide*, Plenum, New York 1968.
- [19] K. Utimoto, M. Obayashi, Y. Shishiyama, M. Inoue, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3389.
- [20] Für neuere Synthesen von Schiff-Basen mit α -CN-Gruppe: a) N. De Kimpe, R. Verhé, L. D. Buyck, J. Chys, N. Schamp, *Synthesis* 1978, 895; b) *Bull. Soc. Chim. Belg.* 88 (1979) 695.
- [21] Zur P_2O_5 -katalysierten kationischen Cyclisierung von nicht aktivierten olefinischen Oximen siehe: a) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 319 (1901) 77; b) T. Wagner-Jauregg, M. Roth, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 771; c) R. E. Gawley, E. J. Termino, K. D. Onan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 568; d) R. E. Gawley, E. J. Termino, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 307; e) *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1946.
- [22] S. Sakane, Y. Matsumura, Y. Yamamura, Y. Ishida, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 672.
- [23] S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 943.
- [24] Zu einer ähnlichen Methode, die nicht aktivierte olefinische Oxime verwendet, siehe: P. Dubs, R. Stüssi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 1021.
- [25] Für analoge Verhaltensweisen von Trialkylaluminium-Verbindungen siehe: Y. Kitagawa, S. Hashimoto, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5030.
- [26] Y. Matsumura, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6312.
- [27] Übersichten: a) T. Nishino, C. Kajima, Y. Omote, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 34 (1976) 526; b) J. V. Greenhill, *Chem. Soc. Rev.* 16 (1977) 277; siehe auch: N. R. Natale, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5009.
- [28] T. L. Schull, H. Yamamoto, unveröffentlicht.
- [29] S. Sasatani, T. Miyazaki, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4711.
- [30] Y. Girault, M. Decouzon, M. Azzaro, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 385.
- [31] M. N. Rerick, C. H. Trottier, R. A. Daignault, J. D. DeFoe, *Tetrahedron Lett.* 1963, 629.
- [32] J. Fujiwara, H. Sano, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2367.
- [33] J. Fujiwara, Y. Fukutani, H. Sano, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7177.
- [34] Zur Chemie von Phenylaminyl-Kationen siehe: a) P. G. Gassman, G. A. Campbell, R. C. Frederick, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 3884; b) P. G. Gassman, G. A. Campbell, *ibid.* 94 (1972) 3891, zit. Lit.
- [35] C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 4071.
- [36] Selektive Alkylierung von Polyaminen: a) M. J. Humora, J. Wuick, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1166; b) M. J. Humora, D. E. Seitz, J. Quick, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3971; c) R.-J. Bergeron, K. A. McGovern, M. A. Channing, P. S. Burton, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1589; d) K. Chantapromma, J. S. McManis, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2475; e) 2605.
- [37] H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4186.
- [38] N. Vinot, C. R. Acad. Sci. 252 (1961) 899.
- [39] Allgemeine Übersicht: M. M. Badawi, K. Bernauer, P. Van Den Broek, D. Groger, A. Guggisberg, S. Johnne, I. Kompis, F. Schneider, J.-J. Veith, H. Hesse, H. Schmid, *Pure Appl. Chem.* 33 (1973) 81.
- [40] P. Oxley, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* 1947, 497.
- [41] E. Duranti, C. Balsamini, *Synthesis* 1974, 815.
- [42] R. W. Alder, P. Eastment, R. E. Moss, R. B. Sessions, M. A. Stringfellow, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4181.
- [43] S. J. Croker, R. S. T. Loeffler, T. A. Smith, R. B. Sessions, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1559.
- [44] Übersichten über Wirt-Gast-Chemie: a) D. J. Cram in J. B. Jones, C. J. Sih, D. Perlman (Hrsg.): *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry, Part II*, Wiley, New York 1976; b) G. W. Gokel, H. D. Durst, *Aldrichimica Acta* 9 (1976) 3; c) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 8; d) J.-M. Lehn, *ibid.* 11 (1978) 49.
- [45] Polyamine als nützliche Werte siehe: a) S. A. G. Höglberg, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 151; b) J.-M. Lehn, S. H. Pine, E. Watanabe, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6766; c) E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* 1978, 155.
- [46] Neuere Übersicht: G. Solladié in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis, Vol. 2, Part A*, Academic Press, New York 1983, S. 157.
- [47] K. Maruoka, H. Yamamoto, unveröffentlicht.
- [48] Zu anderen neueren Ergebnissen auf diesem Gebiet siehe: a) J. M. McNamara, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7371; b) P. A. Bartlett, W. S. Johnson, J. D. Elliot, *ibid.* 105 (1983) 2088; c) W. S. Johnson, R. Elliot, J. D. Elliot, *ibid.* 105 (1983) 2904; d) J. D. Elliot, V. M. F. Choi, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2294; e) V. M. F. Choi, J. D. Elliot, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 591; f) A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *ibid.* 25 (1984) 3083.
- [49] A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4581.
- [50] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* 1981, 165.
- [51] a) E. L. Eliel, *Rec. Chem. Prog.* 22 (1961) 129; b) E. L. Eliel, R. J. L. Martin, D. Nasipuri, *Org. Synth. Coll. Vol.* 5 (1973) 175; c) R. A. Daigleau, E. L. Eliel, *ibid.* 5 (1973) 303.
- [52] Eine Übersicht über asymmetrische Reduktionen siehe: J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis, Vol. 2, Part A*, Academic Press, New York 1983, S. 45–124.
- [53] W. J. Richter, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5119.
- [54] P. Deslongchamps: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford 1983.
- [55] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, W. Langer, G. Crass, E.-M. Wilka, *Org. Synth.* 61 (1983) 24.
- [56] J. Fujiwara, Y. Fukutani, M. Hasegawa, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5004.
- [57] Y. Fukutani, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5911.
- [58] Weitere biogenesähnliche Limonensynthesen: a) R. C. Haley, J. A. Miller, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc. C* 1969, 264; b) W. Rittersdorf, F. Kramer, *Tetrahedron* 23 (1967) 3015, 3023; *ibid.* 24 (1968) 43; c) P. Valenzuela, O. Cori, *Tetrahedron Lett.* 1967, 3089; d) Y. Kitagawa, S. Hashimoto, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5030; e) S. Kobayashi, M. Tsutsui, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 1137.
- [59] S. Sakane, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6154.
- [60] K. B. Starowieyski, S. Pasynkiewicz, M. Skowrońska-Ptasińska, *J. Organomet. Chem.* 90 (1975) C43.
- [61] C. D. Poulter, C.-H. R. King, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1420, 1422.
- [62] G. Popjak, *Annu. Rev. Biochem.* 27 (1958) 533.
- [63] M. Julia in B. M. Trost, C. R. Hutchinson (Hrsg.): *Organic Synthesis. Today and Tomorrow*, Pergamon, New York 1981, S. 231.
- [64] Y. Yamamura, K. Umeyama, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1933.
- [65] Siehe zum Beispiel: Magnesium: a) E. Osawa, Z. Majerski, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 205; b) D. A. Holt, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2243, zit. Lit.; Bor: c) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3240; d) M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *ibid.* 106 (1984) 3693; e) M. Wada, Y. Sakurai, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1079, 1083; Titan: f) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 1; g) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 31.