

am niedrigsten ist. Mit **5** erhöht sie sich um den Faktor 4, mit **7** um den Faktor 77 und mit **8** gar um den Faktor 128. Der Grund für dieses Verhalten könnte in der mangelnden Bereitschaft von Fünfring-bildenden Liganden liegen, als sogenannte „dangling ligands“^[13] zu binden und so Koordinationsstellen am Metallatom freizumachen.

Arbeitsvorschrift

500 mg Substrat, 0,7 Mol-% [Rh(cod)Cl]₂ und 1,8 Mol-% Ligand werden unter N₂ in 3,75 mL wasserfreiem DMSO gelöst. Nach 30 min Rühren bei der angegebenen Reaktionstemperatur (Tabelle 1) gibt man soviel TEAF (Fa. Merck; über MgSO₄ getrocknet und unter N₂ destilliert) zu, daß das Verhältnis Substrat/Ameisensäure 1 : 5 entspricht. Kurze Zeit später ist in der orangenen Lösung kräftige Gasentwicklung bemerkbar. Man rührt 20 h, macht mit 10 mL 2 N NaOH alkalisch und filtriert. Das Filtrat wird mit 4 × 30 mL Ether gewaschen und mit 6 mL 10proz. HCl angesäuert. Das Produkt wird mit 4 × 50 mL Ether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt 5 h bei 40°C im Hochvakuum getrocknet. Die Ausbeuten sind quantitativ. Um die zur Entfernung von DMSO-Resten nötige, langwierige Trocknung zu vermeiden, kann man die Etherextrakte der sauren Lösung mit 3 × 5 mL 5proz. HCl waschen. Die Ausbeuten betragen dann etwa 75%.

Eingegangen am 11. Mai 1988 [Z 2756]

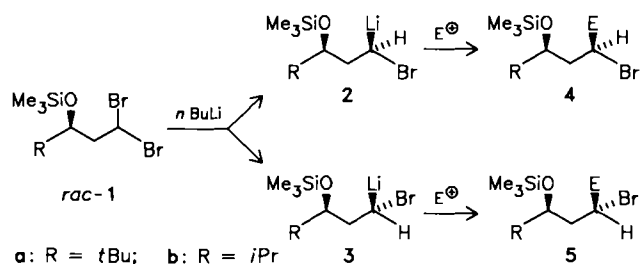
- [1] J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando 1985; H. Brunner, *Top. Stereochem.* 18 (1988) 129.
- [2] S. H. Strauss, K. H. Whitmire, D. F. Shriner, *J. Organomet. Chem.* 174 (1979) C 59.
- [3] L. F. Fieser, M. Fieser (Hrsg.): *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3, Wiley, New York 1972, S. 300.
- [4] K. Narita, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* 25 (1977) 135.
- [5] E. J. Eisenbrunn, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 3383.
- [6] R. Glaser, M. Twaik, S. Geresh, J. Blumenfeld, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4635.
- [7] T. P. Dang, J. C. Poulin, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* 91 (1975) 105.
- [8] S. Saito, Y. Nakamura, Y. Morita, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 5284.
- [9] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4728.
- [10] H. Brunner, M. Kunz, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2868.
- [11] H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal, J. Korp, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1137.
- [12] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5491.
- [13] B. R. James, D. Mahajan, *J. Organomet. Chem.* 279 (1985) 31.

Asymmetrische Induktion beim Austausch diastereotoper Brom- gegen Lithium-Atome**

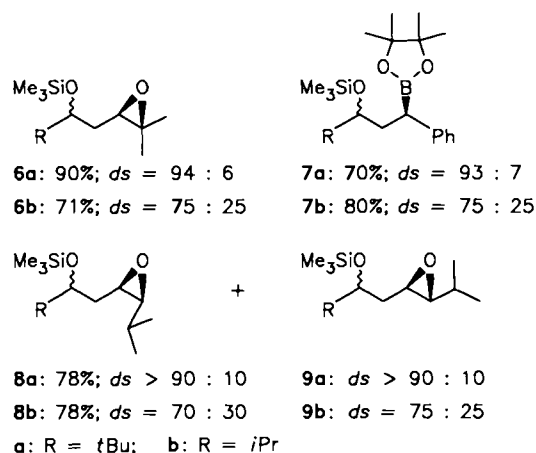
Von Reinhard W. Hoffmann*, Martin Bewersdorf, Klaus Dittrich, Michael Krüger und Rainer Stürmer
In memoriam Gert Köbrich 1929–1974

Für den Aufbau neuer Chiralitätszentren durch intramolekulare asymmetrische Induktion werden praktisch ausschließlich Reaktionen an den diastereotopen Seiten einer prochiralen C=C-, C=N- oder C=O-Gruppe durchgeführt^[1]. Die Nutzung diastereotoper Gruppen ist dagegen in der präparativen Chemie nur vereinzelt dokumentiert^[2]. An cyclischen Systemen kennt man seit langem^[3] einen selektiven Halogen-Metall-Austausch diastereotoper Brom-Atome. Wir berichten hier über einen diastereoselektiven Austausch der Brom-Atome offenkettiger chiraler 1,1-Dibromalkane **1**. Die Untersuchungen wurden an racemischen Verbindungen ausgeführt.

In einem typischen Experiment tropfte man zu einer Lösung von 3 mmol **1a**^[4] und 6 mmol Aceton (Elektrophil,

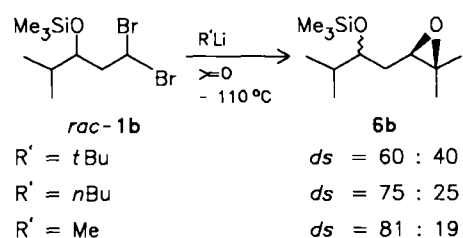


E⁺) in 25 mL Trapp-Mischung^[6] bei –120°C 3,3 mmol einer 1,55 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan. Nach 1 h bei < –90°C wurde aufgetaut und hydrolysiert, worauf in 90% Ausbeute ein 94:6-Gemisch zweier diastereomerer Epoxide **6a** erhalten wurde^[5]. Eine gleichartige Umsetzung mit Phenylboronsäure-pinacolester statt Aceton ergab ein 93:7-Gemisch der diastereomeren Boronsäureester **7a**^[7]. Bei der Addition der Carbenoide an Isobutyraldehyd resultierte eine 3:1-Mischung der *cis*- und *trans*-Epoxide **8a** und **9a**. Jedes dieser Epoxide hatte eine Diastereomerenreinheit von >90:10.



In der Serie **1b**^[4] mit R = Isopropyl waren die Resultate prinzipiell gleichartig, die Diastereoselektivität (von **6b**–**9b**) war jedoch niedriger^[8] als in der *tert*-Butyl-substituierten Serie **1a**.

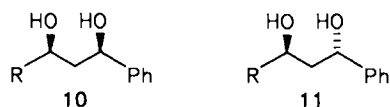
Diese Ergebnisse sprechen zunächst dafür, daß der Halogen-Metall-Austausch an **1a** mit einer Diastereoselektivität von ca. 93:7 abläuft (bei **1b**: 75:25), daß die Carbenoide **2/3** bei –120 bis –90°C konfiguratativ stabil sind und daß sie stereospezifisch von den Elektrophilen E⁺ zu **4/5** abgefangen werden. Diese Interpretation beruht darauf, daß das Isomerenverhältnis **4/5** bei den untersuchten Beispielen von der Natur des abfangenden Elektrophils unabhängig war. Bei einer raschen Epimerisierung von **2** und **3** sollte dagegen das Produktverhältnis **4/5** von der Natur des Elektrophils abhängen. Demnach müßte der Halogen-Metall-Austausch an **1** der produktbestimmende Schritt sein. Vorläufige Ergebnisse einer Variation der verwendeten Organolithium-Verbindungen legen dies nahe, wie die Umsetzung von *rac*-**1b** zu **6b** zeigt.



[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. M. Bewersdorf, Dr. K. Dittrich, Dipl.-Chem. M. Krüger, R. Stürmer
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260) gefördert.

Wenn somit die Konfiguration der Folgeprodukte während des Halogen-Metall-Austauschs festgelegt wird, dann interessiert, welches der diastereotopen Brom-Atome in **1** bevorzugt ausgetauscht wird. Um dies zu klären, wurde das Gemisch der Diastereomere **7a** sowie **7b** mit alkalischem H_2O_2 zu einem Gemisch der bekannten Diole^[9] **10/11** oxidiert. Das Hauptdiastereomer hatte jeweils die *threo*-



Konfiguration **11**. Daraus folgt, daß in **1** bevorzugt das *pro-ul*-Brom-Atom^[10] unter Bildung des Carbenoids **2** ausgetauscht wird. Die (nicht bewiesene) Vorstellung, daß dabei eine Koordination der Organolithium-Verbindungen über die Trimethylsiloxy-Gruppe eine Rolle spielt^[3], war für die Wahl von **1** als Testverbindung entscheidend.

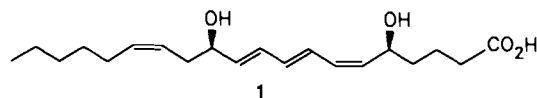
Eingegangen am 9. Mai 1988 [Z 2750]

- [1] Vgl. J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1-5, Academic Press, New York 1983-1985.
 [2] Zum Beispiel diastereotope Protonen in chiralen Sulfoxiden: R. Viau, T. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 1346; G. Solladié, R. G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 5769; diastereotope Chlor-Atome in chiralen Dichlormethanboronsäureestern: D. S. Matteson, K. M. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 810.
 [3] K. G. Taylor, W. E. Hobbs, M. S. Clark, J. Chaney, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 2436; T. Harada, Y. Yamaura, A. Oku, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987) 1715.
 [4] **1a** wurde durch Umsetzung von *tert*-Butyloxiran mit Dibrommethyl-lithium bei -100°C in Gegenwart von BF_3 -Ether und nachfolgende Silylierung hergestellt. **1b** wurde durch Umsetzung von Dibrommethyl-lithium bei -95°C mit Prenylbromid [5], gefolgt von Hydroborierung, Oxidation und Silylierung, gewonnen.
 [5] J. Villieras, B. Kirschleger, R. Tarhouni, M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 470, zit. Lit.
 [6] G. Köbrich, H. Trapp, *Chem. Ber.* **99** (1966) 670, 680.
 [7] Vgl. G. Köbrich, H. R. Merkle, *Chem. Ber.* **100** (1967) 3371.
 [8] Das **1b** entsprechende Bis(phenylseleno)acetal ergab nach Selen-Lithium-Austausch und nachfolgender Addition an Aceton ein Diastereomerenverhältnis von 91:9.
 [9] S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 3009.
 [10] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **94** (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 654.

Kurze, hoehenantioselektive Synthese einer Schlüsselverbindung zur Herstellung von Leukotrien B_4 und dessen 14,15-Didehydro-Derivat

Von Kurt Nunn, Paul Mosset, René Grée* und Rolf Saalfrank

Im 5-Lipoxygenaseweg der Arachidonsäurekaskade entsteht Leukotrien B_4 (LTB_4) **1**, eine stark entzündungsfördernde Verbindung, die an vielen Krankheiten beteiligt ist^[1]. Daher findet die Herstellung von **1** und verwandten

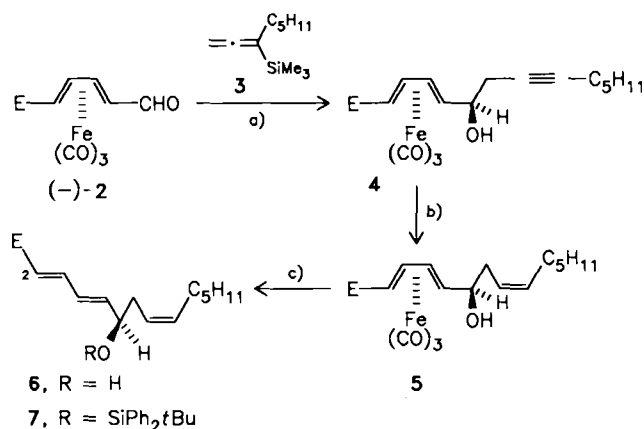


[*] Dr. R. Grée, K. Nunn, Dr. P. Mosset
 Laboratoire de Chimie Organique Biologique, CNRS UA 704,
 Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes
 Avenue du Général Leclerc, F-35700 Rennes-Beaulieu (Frankreich)
 Prof. Dr. R. W. Saalfrank
 Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
 Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

Verbindungen, besonders von isoto-penmarkierten Deriva-ten, großes Interesse, und zahlreiche elegante Verfahren wurden bereits veröffentlicht^[2,3]. Wir berichten hier über kurze, effiziente Synthesen der enantiomerenreinen Poly-ene **6** und **8**, Schlüsselverbindungen zur Herstellung von LTB_4 ^[3] und 14,15-Didehydro- LTB_4 ^[4]. Der neue Synthe-seweg, der vom leicht zugänglichen chiralen Komplex $(-)-2$ ^[5] ausgeht, demonstriert die wesentlichen Vorteile von Butadien(tricarbonyl)eisen-Komplexen in der Organi-schen Synthese.

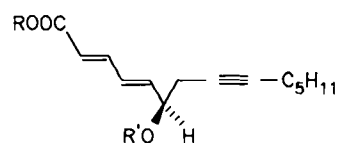
Bei der Reaktion von $(-)-2$ (mit bekannter 1*R*,4*S*-Kon-figuration^[5b]) mit dem Allenylsilan **3** (2 Äquiv.)^[6] in Ge-genwart von TiCl_4 (5 Äquiv.)^[7] bei -70°C entsteht der Ho-mopropargylalkohol **4** (65% Ausbeute nach Chromatogra-phon). Die Reaktion verläuft stereospezifisch (*de* $\geq 98\%$)^[8] und führt ausschließlich zum ψ -*endo*-Derivat mit *R*-Konfi-guration am C-Atom, das die OH-Gruppe trägt. Bemer-kenswert ist hier die Effizienz von $\text{Fe}(\text{CO})_3$ als Schutzgrup-pe. Unter ähnlichen Bedingungen erhält man mit dem freien Dien der Verbindung **2** höchstens 10% (\pm)-**8**.

4 läßt sich mit einem Ni/P_2 -Katalysator^[9,10] quantitativ zu **5** reduzieren, und die Dekomplexierung **5** \rightarrow **6** (Ce^{4+} , MeOH , -15°C) gelingt wie beschrieben^[11] ohne Racemi-sierung. Die Enantiomerenreinheit von **6** wurde ^1H -NMR-spektroskopisch in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ sicherge-stellt^[12]. Den Alkohol **6** wandelt man in den Silylether **7** um (2 Äquiv. $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, 4 Äquiv. Imidazol, DMF, 0°C , 15 h; 96%). Die physikalischen Daten der durch Umeste-rung aus **6** und **7** erhaltenen Ethylester^[13] stimmen gut mit Literaturdaten^[2a,3] überein und bestätigen die *R*-Konfigu-ration.



Schema 1. $\text{E} = \text{CO}_2\text{CH}_3$. a) siehe Arbeitsvorschrift; b) 0.315 mmol **4** in 3 mL EtOH ; 0.2 Äquiv. Katalysator; 0.25 Äquiv. Ethylendiamin; 2 atm H_2 ; 2 d Raumtemp.; c) 0.54 mmol **5** in 5 mL MeOH ; $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ (3.5 Äquiv.), -15°C , 25 min, 91% Ausbeute.

Durch Dekomplexierung von **4** (gleiche Bedingungen wie für **5**, 90% Ausbeute) erhält man den Alkohol **8**, der zum Silylether **9** umgesetzt wird (gleiche Bedingungen wie für **6**). Beide Verbindungen sind den Derivaten **10** und **11** nahe verwandt, die kürzlich für die Synthese von 14,15-Didehydro- LTB_4 und markiertem LTB_4 eingesetzt wurden^[4].



8, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$ **10**, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{H}$
9, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{SiPh}_2t\text{Bu}$ **11**, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{SiMe}_2t\text{Bu}$