

selwirkungen zwischen Substrat und Silicat-Sauerstoffatomen des Trägers sowie auf die räumlichen Anforderungen des Substrat-Pd^{II}-Addukts zurückzuführen sein. Der Montmorillonit-Pd^{II}-Katalysator könnte sich aufgrund seiner Stereoselektivität insbesondere bei der Synthese von biologisch aktiven Substanzen wie Kohlenhydraten, Leukotrienen, Prostaglandinen und Pheromonen als nützlich erweisen.

Experimentelles

Alle Arbeiten wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter Inertgas ausgeführt.

Herstellung des Katalysators: H-Montmorillonit wurde aus käuflichem Montmorillonit K 10 (Fluka, Oberfläche: 232 m² g⁻¹, Oberflächenacidität (in absorbiertem NH₃): 0.85 mmol g⁻¹, Korngröße < 200 mesh) durch Behandeln mit gesättigter NaCl-Lösung und 0.1 N HCl hergestellt. Umsetzung mit SOCl₂ im Überschuß unter Rückfluß in wasserfreiem Benzol (24 h) lieferte Chlormontmorillonit. Eine Suspension von 5 g Chlormontmorillonit in wasserfreiem THF wurde unter Rühren bei -80 °C mit 6.25 mL (10 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt, 4 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 3 g (19 mmol) Bipyridin versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt (Purpurfärbung). Durch das auf Raumtemperatur abgekühlte Gemisch wurde bis zur vollständigen Gelbfärbung Luft geleitet, das entstandene Montmorillonit-Bipyridin-Addukt sorgfältig mit THF, Essigsäureethylester sowie Benzol gewaschen und 24 h mit THF im Soxhlet extrahiert, um letzte Reste von anhaftendem Bipyridin zu entfernen. Reaktion mit 0.11 g (0.5 mmol) Pd(OAc)₂ in Benzol (6 h, 30 °C) und sorgfältiges Waschen mit Benzol und THF ergaben den Katalysator. (Stickstoffgehalt: 0.4 mmol g⁻¹, Pd: 0.2 mmol g⁻¹, Oberfläche: 10.7 m² g⁻¹, Oberflächenacidität (in absorbiertem NH₃): 0.445 mmol g⁻¹, Korngröße < 200 mesh.)

Hydrierungen: Die Hydrierungen wurden unter sehr milden Bedingungen (Raumtemperatur, Atmosphärendruck) in 100 mL-Kolben durchgeführt. Nach Vorbehandlung von 0.048 mmol des Katalysators in 6 mL THF mit Wasserstoff in einer klassischen Hydrierapparatur gab man 4.8 mmol des jeweiligen Edukts zu (siehe Tabelle 1) und hydrierte bis zum Verbrauch der berechneten Menge Wasserstoff. Der Katalysator wurde durch einfache Filtration abgetrennt und das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt und spektroskopisch charakterisiert.

Eingegangen am 19. Oktober 1988 [Z3015]

[1] B. M. Choudary, K. Ravi Kumar, Zafar Jamil, G. Thyagarajan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 931.

[2] T. J. Pinnavia, *Science (Washington)* 220 (1983) 365.

[3] B. M. Choudary, P. Bharathi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1505.

[4] R. J. Card, C. E. Liesner, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1095; R. J. Card, D. C. Neckers, *Inorg. Chem.* 17 (1978) 2345.

[5] J. G. Ulan, W. F. Maier, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3132.

[6] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2143.

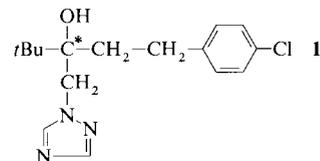
Die Enantiomere des Azolfungizids HWG-1608 – asymmetrische Synthese eines 2-Hydroxyethyl-Azolfungizids**

Von Johannes Kaulen*

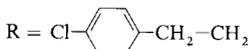
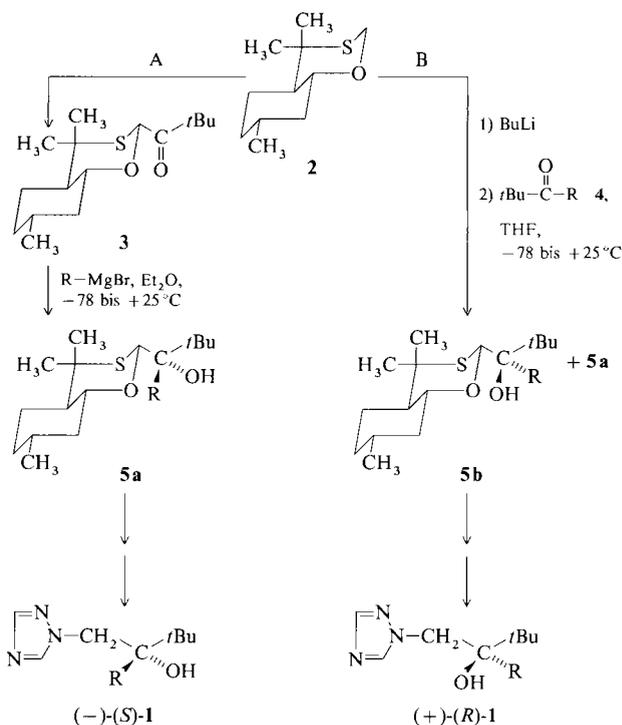
Professor Hans Rudolph zum 60. Geburtstag gewidmet

Das erstmals von Holmwood et al. synthetisierte Azolfungizid HWG-1608 **1** (Handelsnamen Folicur®, Raxil®) ist ein neues, hochwirksames Fungizid aus der Klasse der Ergosterol-Biosynthese-Inhibitoren^[1]. **1** hat ein Asymmetriezentrum und fällt daher bei der technischen Synthese als Racemat an. Für vertiefte biologische und biochemische Un-

tersuchungen wurden aber die reinen Enantiomere benötigt. Wir berichten im folgenden über die Herstellung von **1** durch eine Reaktionssequenz, in der beide Enantiomere – durch asymmetrische Synthese oder durch Diastereomerentrennung – aus demselben chiralen Hilfsreagens erhalten werden können.



Die Synthese der Enantiomere gelang durch Übertragung der von Eliel et al. entwickelten Oxathian-Methode auf die Azol-Chemie ausgehend von den aus (+)-Pulegon leicht zugänglichen chiralen Oxathian-Derivaten **2** und **3** (Schema 1)^[2].



Schema 1.

Die Grignard-Addition von *p*-Chlorphenethylmagnesiumbromid an **3** (Weg A) führt mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (*de* > 95%) zu **5a**^[3] als Vorläufer von (-)-(S)-**1**. Durch Addition von lithiiertem **2** an das *tert*-Butylketon **4**, ein Zwischenprodukt bei der technischen Synthese von racemischem **1**, erhält man überwiegend **5b** (*de* = 48%^[4]; Weg B), das durch einfache Säulenchromatographie unerwartet leicht von **5a** abtrennbar ist (SiO₂, Petrolether:Diethylether 5:1; *R_f*-Werte: **5b**: 0.43, **5a**: 0.31). Auf diesem Weg können problemlos auch größere Mengen an reinem **5b**, dem Vorläufer von (+)-(R)-**1**, gewonnen werden^[5].

Die bei Weg B beobachtete Diastereoselektivität ist deutlich höher als bei der Addition von **2** an Ketone üblich^[2,4]. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß der *tert*-

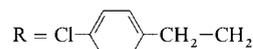
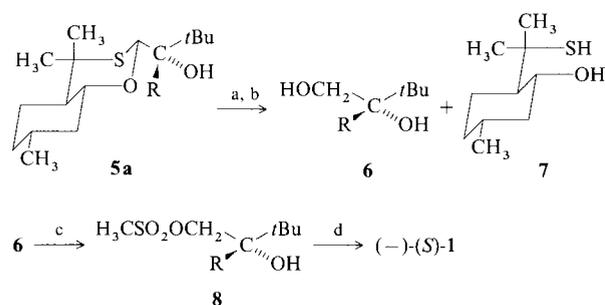
[*] Dr. J. Kaulen

Bayer AG, Zentrale Forschung ZF-FGf
D-5090 Leverkusen

[**] Den Herren Dr. L. Born (Röntgenstrukturanalyse), Dr. R. Grosser (Enantiomeren-Analytik) und Dr. T. Werner (Strukturaufklärung), Bayer AG, Zentrale Forschung, danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Butylrest mehr Raum beansprucht als der Phenethylrest.

Milde Abspaltung des Oxathian-Restes von **5a** mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS)/Silbernitrat^[2, 6] und in-situ-Reduktion des freigesetzten Aldehyds mit LiAlH₄^[7] liefern das Diol **6**. Das als chirales Hilfsreagens eingesetzte Oxathian wird dabei in Form des Mercaptoalkohols **7** zurückgewonnen^[2]. Selektive Mesylierung von **6** zu **8** und nucleophiler Ersatz der Mesyloxy- durch eine Triazolylgruppe führen zum gewünschten (–)-(S)-**1** (95% ee, Schema 2). **5b** reagiert entsprechend zu (+)-(R)-**1**. Die Gesamtausbeute der ausgehend von **3** fünfstufigen Synthese von (–)-(S)-**1** beträgt 37%. Die absoluten Konfigurationen der Zwischen- und Endprodukte wurden durch eine Röntgenstrukturanalyse von (–)-(S)-**1** abgesichert^[1 b] und stützen die bereits früher von *Elie*l et al. aufgestellten Regeln^[2 a].



Schema 2. a) NCS, AgNO₃, CH₃CN, 15 min 40–50 °C [2, 6]. b) LiAlH₄, Et₂O, 3 h 35 °C [7] (85% Rohausbeute über beide Stufen). c) CH₃SO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 4 h 25 °C (89% Rohausbeute). d) Triazol-Natriumsalz, DMF, 6 h 120 °C; 37% Gesamtausbeute bezogen auf **3**.

Durch die neuartige Kombination der zueinander komplementären Wege A und B können beide Enantiomere von HWG-1608 **1** aus demselben chiralen Hilfsreagens **2** hergestellt werden, wobei das wirksamere (–)-(S)-Enantiomer durch eine asymmetrische Synthese, das weniger wirksame (+)-(R)-Enantiomer über eine intermediäre Diastereomerenreinigung erhalten wird. Am Beispiel von (–)-(S)-**1** ist uns damit die asymmetrische Totalsynthese eines 2-Hydroxyethyl-Azolfungizids gelungen^[8].

Experimentelles

Die Strukturen aller neuen Verbindungen wurden durch ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren (Tabelle 1) sowie durch C-H-Analysen bestätigt. Die Bestimmung des Diastereomeren-Überschusses *de* erfolgte durch Kapillargaschromatographie, HPLC und ¹H-NMR-Spektroskopie. Die Enantiomerenreinheit der

Tabelle 1. Charakteristische spektroskopische Daten der Diastereomere **5a** und **5b**; ¹H-NMR: 360 MHz (CDCl₃); MS: 70 eV; IR: Film (NaCl).

5a: ¹H-NMR: δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₃–CH); 1.02 (s, 9 H, *t*Bu); 1.29 und 1.42 (je s, je 3 H, CH₃–C–CH₃); 2.75 und 3.05 (je d von t, *J* = 4.9, 12.8 Hz, je 1 H, HO–C–CH₂–); 2.06 (s, 1 H, OH), 3.36 (d von t, *J* = 4.0, 10.7 Hz, 1 H, >CH–OR), 5.29 (s, 1 H, –S–CH–O), 7.15–7.28 (m, 4 H, arom. H)

5b: ¹H-NMR: δ = 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH₃–CH); 1.03 (s, 9 H, *t*Bu); 1.29 und 1.44 (je s, je 3 H, CH₃–C–CH₃); 2.59 und 3.09 (je d von t, *J* = 5.0, 13.1 Hz, je 1 H, HO–C–CH₂–); 3.37 (s, 1 H, OH); 3.41 (d von t, *J* = 4.3, 10.7 Hz, 1 H, >CH–OR); 5.05 (s, 1 H, –S–CH–O); 7.17–7.30 (m, 4 H, arom. H)

MS (für **5a** und **5b** gleich, M⁺ fehlt): *m/z* 367 (M⁺ – *t*Bu, 4%); 199 (C₁₁H₁₉SO, Oxathian-Fragment, 100%)

IR (für **5a** und **5b** gleich): ν̄ = 3550 cm^{–1} (OH)

Endprodukte wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie an chiralen Trennphasen ermittelt.

5a: Zu einer Lösung des Grignard-Reagens aus 48.3 g (0.22 mol) 4-Chlorphenethylbromid in 100 mL wasserfreiem Diethylether tropft man bei –78 °C eine Lösung von 31.3 g (0.11 mol) **3** [2a] in 200 mL wasserfreiem Ether. Man läßt im Bad langsam auf Raumtemperatur erwärmen und hält dann noch 3 h unter Rückfluß. Zur Aufarbeitung gießt man in 200 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung, trennt die Etherphase ab, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, engt im Rotationsverdampfer ein und entfernt niedrigsiedende Verunreinigungen im Vakuum (0.1 mbar, Badtemperatur 140 °C). Man erhält 40.2 g (86%) **5**, Verhältnis **5a**:**5b** = 97.7:2.3 (95.4% *de*), das roh weiter umgesetzt wird (spektroskopische Daten siehe Tabelle 1).

5b: Zu einer Lösung von 18.0 g (90 mmol) **2** [2c, d] in 100 mL wasserfreiem THF gibt man bei –78 °C unter N₂ 45.5 mL (90 mmol) einer 1.98 M Lösung von Butyllithium in Hexan, erwärmt kurz auf 0 °C und kühlt dann erneut auf –78 °C. Bei dieser Temperatur tropft man 20.2 g (90 mmol) **4** [1a] in 50 mL wasserfreiem THF zu, erwärmt langsam im Bad auf Raumtemperatur und rührt noch 30 min bei 25 °C. Aufarbeitung wie für **5a** beschrieben ergibt 37.6 g (98%) Rohprodukt, Verhältnis **5a**:**5b** = 26:74 (48% *de*). Durch Chromatographie an 1 kg Kieselgel (Laufmittel Petrolether:Ether 5:1) erhält man als erste Fraktion 20.5 g (54%) **5b**, als zweite Fraktion 4.04 g (18%) **5a** in Form farbloser Öle (spektroskopische Daten siehe Tabelle 1).

(–)-(S)-**1**: 27.3 g (81.5 mmol) rohes **8** werden in 100 mL wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) unter N₂ mit 22.3 g (0.24 mol, 3 Äquiv.) Triazol-Natriumsalz 6 h bei 120 °C gerührt. Man entfernt das DMF im Rotationsverdampfer, gießt den Rückstand in Wasser/Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, extrahiert noch zweimal mit CH₂Cl₂, trocknet über Na₂SO₄ und engt im Rotationsverdampfer ein. Das gesamte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 1 kg Kieselgel (Laufmittel CH₂Cl₂:MeOH 95:5) gereinigt. Man erhält 12.4 g (49%); 37% Gesamtausbeute ausgehend von **3** (–)-(S)-**1**; [α]_D²⁰ = –34.0 (*c* = 1, CHCl₃); Enantiomeren-Reinheit nach HPLC ≥ 95%; spektroskopische Daten identisch mit denen der racemischen Referenzsubstanz.

Eingegangen am 28. September 1988 [Z 2981]

CAS-Registry-Nummern:

(S)-**1**: 119364-85-1/2; 79618-03-4/3; 92572-79-7/4; 66346-01-8/5a; 119298-82-7/5b; 11964-84-0/6; 119298-83-8/8; 119298-84-9/4-Chlorphenethylbromid: 6529-53-9/Triazol-natriumsalz: 41253-21-8.

- [1] a) G. Holmwood, K. H. Büchel, K. Lürssen, P. E. Fröhberger, W. Brandes, Eur. Pat. 40345 (1981), Bayer AG; b) D. Berg, L. Born, K. H. Büchel, G. Holmwood, J. Kaulen, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer Ger. Ed.* 40 (1987) 111; *Pflanzenschutz-Nachr.* 40 (1987) 111; c) Übersicht über Ergosterol-Biosynthesehemmer: W. Krämer in W. S. Bowers (Hrsg.): *Chemistry of Plant Protection, Vol. 1*, Springer, Berlin 1986, S. 26–64; d) während (–)-(S)-**1** in in-vitro-Untersuchungen deutlich wirksamer ist als sein Enantiomer, sind die Wirkungsunterschiede im Gewächshaus – besonders bei Azol-resistenten Pilzstämmen – weniger eindeutig [1 b].
- [2] a) E. L. Elie, S. Morris-Natschke, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2937; b) *ibid.* 106 (1984) 2943; c) *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2855; d) E. L. Elie, J. E. Lynch, F. Kunze, S. V. Freye, *Org. Synth.* 65 (1987) 215; e) Übersichten: E. L. Elie, *Phosphorus Sulfur* 24 (1985) 453; E. L. Elie, J. K. Koskimies, B. Lohri, W. J. Frazee, S. Morris-Natschke, J. E. Lynch, K. Soai in E. L. Elie (Hrsg.): *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry, ACS Symp. Ser.* 185 (1982) 37–53.
- [3] Der durch Kapillargaschromatographie bestimmte Diastereomeren-Überschuß war praktisch unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel (Diethylether oder THF) und von der Natur des Grignard-Reagens (Bromid oder Iodid).
- [4] Versuche, die Diastereoselektivität durch Ummetallierung (Umsetzung von lithiertem **2** mit ClTi(O*i*Pr)₃, MgBr₂ oder ZnCl₂) zu erhöhen, waren nicht erfolgreich, da die so metallierten Oxathiane sich nicht mehr an **4** addierten.
- [5] Der in der asymmetrischen Synthese häufig benutzte „Trick“ der Vertauschung von Reagens und Substrat, d. h. die Addition von *tert*-Butylmagnesiumbromid an **3** mit 4-Chlorphenethyl statt *t*Bu führte nicht zu **5b**; neben unverändertem Ausgangsmaterial wurde der sekundäre Alkohol (Grignard-Reduktion des Ketons) gefunden.
- [6] E. J. Corey, B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 3553.
- [7] Reduktion mit NaBH₄ ergab neben **6** (20% Ausbeute) als Hauptprodukt (40%) einen sehr stabilen, zwei Einheiten von **6** enthaltenden Borchelat-Komplex, der chromatographisch isoliert werden konnte und sich unter milden Bedingungen nicht in **6** überführen ließ.
- [8] Azol-Fungizide mit sekundären Hydroxygruppen am stereogenen Zentrum sind in Einzelfällen durch asymmetrische Reduktion von Ketonen erhalten worden, vgl. U. Kraatz, P. Feyen, Eur. Pat. 196 504 (1986), Bayer AG; Y. Yoneyoshi, G. Gonfu, K. Hamada, T. Nishioka, Eur. Pat. 170 350 (1986), Sumitomo; Y. Funaki, Y. Yoneyoshi, Y. Ishiguri, K. Izumi, Eur. Pat. 175 278 (1986), Sumitomo.