

(1.00 mmol) frisch sublimiertem $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{CNH}]$ in ebenfalls 20 mL CH_2Cl_2 getropft. Anschließend wird mit ca. 30 mL Diethylether vorsichtig überschichtet und auf -78°C gekühlt. Es entsteht ein schwach gelber kristalliner Feststoff (0.45 g, 55% Ausbeute; $\text{Fp} = 103^\circ\text{C}$ (Zers.)), der auf einer Glasfritte gesammelt und im Argonstrom getrocknet wird.

6: Eine Lösung von 220 mg (1.00 mmol) $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{CNH}]$ und 545 mg (1.00 mmol) $[\text{Fe}(\text{CN})(\text{Cp})\text{diphos}]$ [18] in 20 mL CH_2Cl_2 wird mit Petrolether (40–60°C) überschichtet. Bei -20°C bilden sich orangefarbene Kristalle in etwa 80% Ausbeute. $\text{Fp} = 150^\circ\text{C}$ (Zers.).

Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen (C,H,N).

Eingegangen am 4. Oktober 1990 [Z 4114]

CAS-Registry-Nummern:

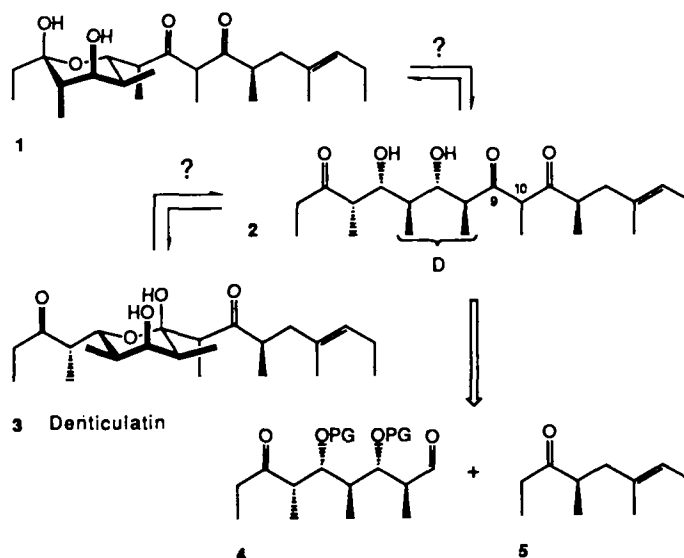
2, 131130-23-9; 3, 131105-42-5; 5a, 131105-43-6; 5b, 131105-45-8; 6, 131105-44-7; $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{CNH}]$, 15040-33-2; $\text{NEt}_4[\text{Cr}(\text{CN})(\text{CO})_5]$, 82675-16-9; $\text{AsPh}_4[\text{Cr}(\text{CN})(\text{CO})_5]$, 131105-46-9; $[\text{Fe}(\text{CN})(\text{Cp})\text{diphos}]$, 70460-15-0; [12]Krone-4, 294-93-9.

- [1] Vgl. z. B. a) J. Emsley, D. J. Jones, J. Lucas, *Rev. Inorg. Chem.* 3 (1981) 105; b) B. S. Ault, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 103; c) D. Mootz, K. Bartmann, *Angew. Chem.* 100 (1988) 424; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 391; d) H. J. Berthold, W. Preibsch, E. Vonholdt, *ibid.* 100 (1988) 1581 bzw. 27 (1988) 1527.
- [2] a) M. Meot-Ner, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4694; b) G. L. Johnson, L. Andrews, *ibid.* 105 (1983) 163; c) J. W. Larson, T. B. McMahon, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 2029.
- [3] F. Seel, M. von Blon, A. Dessauer, *Z. Naturforsch. B* 37 (1982) 820.
- [4] K. Dose, H. Rauchfuss: *Chemische Evolution und der Ursprung lebender Systeme*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1975, S. 105 ff.
- [5] J. P. Ferris, W. J. Hagan, Jr., *Tetrahedron* 40 (1984) 1093.
- [6] a) G. Winnewisser, *Top. Curr. Chem.* 99 (1981) 39; b) D. W. McPherson, M. L. McKee, P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6493.
- [7] Diverse $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{CNH}]$ -Addukte mit acyclischen Diethern sind in einer Patentschrift niedergelegt: R. E. Maginn, US Pat. 3136798 (1964), Ethyl Corporation, New York.
- [8] Kristallographische Daten von 2: STOE-Vierkreis-Diffraktometer, CuK_α -Strahlung, Nickel-Filter; monoklin; Raumgruppe $P2_1/n$; $a = 17.376(3)$, $b = 10.742(3)$, $c = 5.898(1)$ Å; $\beta = 94.54(2)^\circ$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.59$, $\rho_{\text{exp.}} = 1.58 \text{ g cm}^{-3}$; $Z = 2$. 1293 unabhängige Reflexe, davon 1134 beobachtet ($F > 2\sigma(F)$). Für die Verfeinerung wurden jedoch nur Reflexe mit ungeradem l sowie die (gesondert skalierten) Äquatorreflexe benutzt, da es sich bei dem Kristall um einen Zwilling handelt, bei dem für $l = 2n$ die Reflexe h,k,l des einen Individuums mit den Reflexen $h+1/2, -k, -l$ des anderen zusammenfallen. $R = 0.075$.
- [9] a) D. F. Evans, D. Jones, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* 1964, 3164; W. Beck, H. Smedal, *Z. Naturforsch. B* 20 (1965) 109; c) H. U. Güdel, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 4984.
- [10] a) R. Haser, B. Bonnet, J. Roziere, *J. Mol. Struct.* 40 (1977) 177; b) ähnlich kurze und sogar noch geringfügig kürzere $\text{N(H)} \cdots \text{N}$ -Abstände findet man in den Protonenschwämmen. Allerdings handelt es sich hierbei um intramolekulare H-Brücken: H. A. Staab, T. Saupe, *Angew. Chem.* 100 (1988) 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 865; vgl. auch R. W. Alder, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1215.
- [11] CNH ist ein wesentlich stärkerer Protonendonator als HCN: P. Kollman, J. McKelvey, A. Johansson, S. Rothenberg, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 955.
- [12] 5b(6): STOE-Vierkreis-Diffraktometer, $\text{CuK}_\alpha(\text{MoK}_\alpha)$ -Strahlung, $5^\circ \leq 2\theta \leq 120^\circ$ ($4^\circ < 2\theta \leq 50^\circ$); ω -Scan; Strukturlösungen mit direkten Methoden. Verwendete Programme: X-ray 76, Multan-77, ORTEP. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54867, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [13] Vgl. beispielsweise A. Novak, *Struct. Bonding (Berlin)* 18 (1974) 177.
- [14] Vgl. beispielsweise J. A. S. Smith, B. Wehrle, F. Aguilar-Parrilla, H.-H. Limbach, M. C. Foces-Foces, F. H. Cano, J. Elguero, A. Baldy, M. Pierrot, M. M. T. Khurshid, J. B. Larcombe-McDuell, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 7304, zit. Lit.
- [15] Die ^{15}N -CPMAS-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-CXP-100-Spektrometer (Protonenresonanzfrequenz 90.02 MHz) und einem CPMAS-Probenkopf der Fa. Doty-Scientific, Columbia, USA, aufgenommen. Die Rotationsfrequenzen der 7 mm-Rotoren lagen zwischen 2.5 und 3.5 kHz. Dadurch wurden rotationsseitenbandenfreie Spektren erhalten. Die chemischen Verschiebungen der ^{15}N -Kerne sind auf externes $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ bezogen.
- [16] Beispiele: H.-H. Limbach, B. Wehrle, H. Zimmermann, R. D. Kendrick, C. S. Yannoni, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 929; B. Wehrle, H. Zimmermann, H.-H. Limbach, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 91 (1987) 941; B. Wehrle, H. Zimmermann, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7014.
- [17] W. P. Fehlhammer, W. A. Herrmann, K. Öfele in G. Brauer (Hrsg.): *Handbuch der Präparativen Anorganischen Chemie, Band III*, 3. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1981.
- [18] G. J. Baird, S. G. Davies, *J. Organomet. Chem.* 262 (1984) 215.

Effiziente stereoselektive Totalsynthese der Denticulatine A und B**

Von Marc W. Andersen, Bernhard Hildebrandt und Reinhard W. Hoffmann*

Die stereoselektive Synthese von Naturstoffen polyketiden Ursprungs, speziell solcher, die die Stereotriade D enthalten, ist noch immer eine Herausforderung^[1]. Zu diesen Stoffen zählen die Denticulatine 3^[2], die aus Siphonarien isoliert werden können, deren biologische Bedeutung aber noch nicht geklärt ist. Denticulatin liegt als Polyhydroxypolyketo-Verbindung in Form eines Halbacetals vor. Für die Synthese des Denticulatins ist es von Interesse, ob offenkettige Vorstufen wie 2 zum richtigen Denticulatin-Isomer 3 cyclisieren oder ob andere Halbacetale, etwa 1, zum gewünschten Produkt isomerisieren (Schema 1).



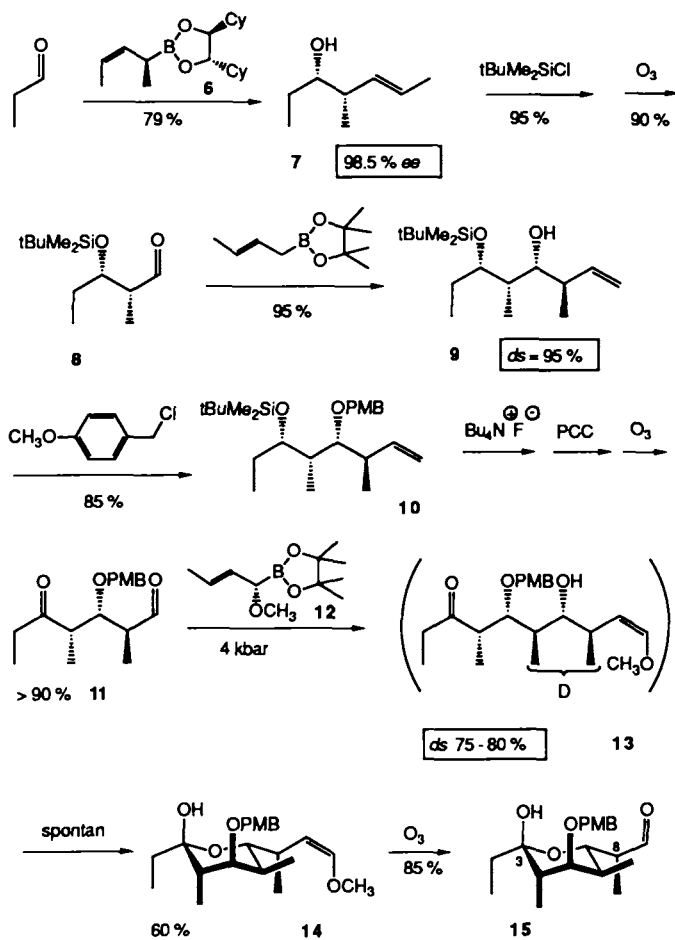
Schema 1. Mögliche Synthesewege zum Denticulatin. PG = Schutzgruppe.

Ziegler und Becker^[3] haben kürzlich erstmals 3 durch Cyclisierung offenkettiger Edukte synthetisiert. Wir beschreiben hier einen Zugang zu den Denticulatinen über das Halbacetal 1, der sich als kürzer erwies.

Das Synthesekonzept sieht wie das von Ziegler eine Verknüpfung zwischen C9 und C10 vor. Der eigentliche Fortschritt unserer Herstellungsmethode liegt im raschen Aufbau des Bausteins 4 über drei stereoselektive Allylborierungsreaktionen. Dabei wird die Kohlenstoffkette von C1 bis C9 ähnlich der Biogenese durch Verknüpfung von Propionaldehyd-Syntheseäquivalenten aufgebaut (Schema 2). Im ersten Schritt wurde entsprechend Propionaldehyd mit dem Reagens 6^[4] syn-diastereo- und enantioselektiv zum Alkohol 7 verlängert. Schutz der OH-Gruppe und anschließende Ozonolyse gab den früher auf längeren Wegen gewonnenen Aldehyd 8^[5]. Über die anti-diastereoselektive Kettenverlängerung durch Crotylborierung unter Substratkontrolle der

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, M. W. Andersen, MSc, Dr. B. Hildebrandt Fachbereich Chemie der Universität Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Prof. Dr. J. Faulkner, San Diego, USA, und Dr. M. Garson, Wollongong, Australien, für Spektren und Proben natürlichen Denticulatins. Unser Dank gilt ebenso Frau Sonja Wißner, Frau Sabine Gärtner und Herrn Georg Dahmann für ihre Hilfe bei den Experimenten.



Schema 2. Synthese des Bausteins 15, der als Syntheseäquivalent für 4 (Schema 1) dient. PMB = *para*-Methoxybenzyl.

Diastereoselektivität zu 9 und Weiterreaktion zu 10 hatten wir bereits berichtet^[5]. Danach kann C3 durch Desilylierung von 10 und Pyridiniumchlorochromat (PCC)-Oxidation auf die endgültige Oxidationsstufe gebracht werden. Die Ozonolyse ergab den Ketoaldehyd 11.

Nun stand der voraussichtlich schwierigste Schritt der Totalsynthese bevor: die Kettenverlängerung unter Aufbau der Stereotriade D, ein Schritt, der eine wirkungsvolle Reagenstechnik der Diastereoselektivität verlangt. Der in Vorversuchen^[6] getestete α -Methoxycrotylboronsäureester 12 bewährte sich auch hier. Angesichts der hohen vom Aldehyd 11 ausgehenden asymmetrischen Induktion, die die Bildung des unerwünschten Diastereomers begünstigt, ist eine Selektivität von 75–80% zugunsten des mismatched-pair-Produktes 13 noch akzeptabel. Das δ -Hydroxyketon 13 cyclisierte spontan zum Halbacetal 14, und dessen Ozonolyse führte zum Aldehyd 15. Dieser repräsentiert den Schlüsselbaustein 4, der in unserer Synthese mit 26% Ausbeute in zehn Schritten hergestellt werden kann.

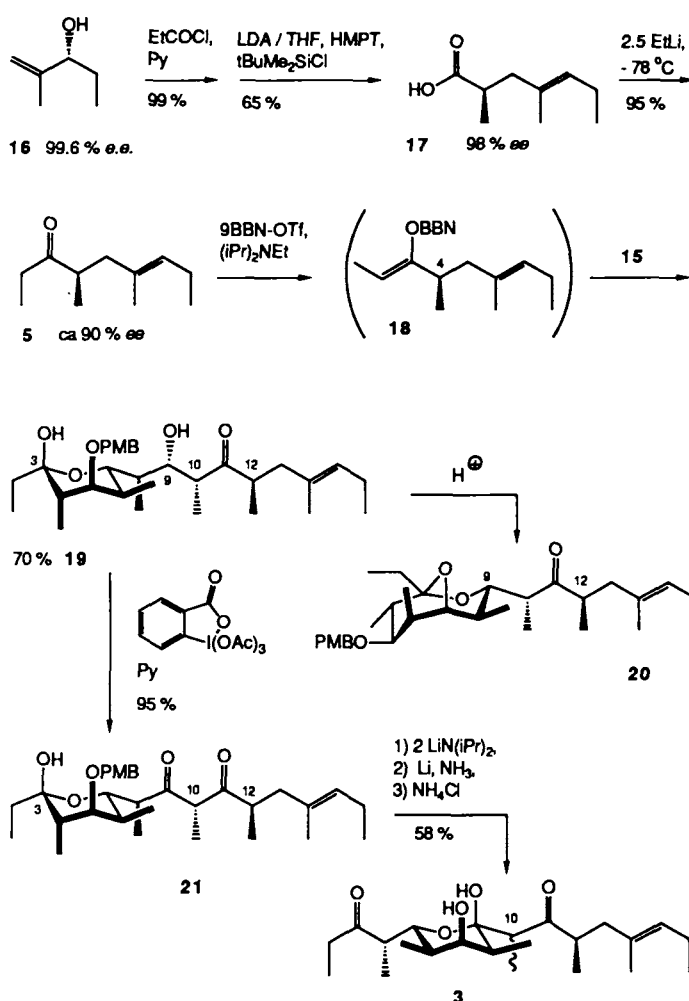
Der andere Baustein, das Keton 5, wurde aus dem Allylkohol 16^[7] durch Claisen-Umlagerung zur Säure 17 und anschließende Reaktion mit Ethyllithium erhalten (Schema 3). Die Konfiguration des Ketons 5 wurde durch Vergleich mit einer nach Enders et al. dargestellten Probe überprüft^[3, 8]. Danach wurde 5 mit Hünig-Basis/9BBN-OTf in das Enolborinat 18 überführt. Die (*Z*)-Konfiguration der Enol-Doppelbindung wurde durch Umwandlung^[9] von 18 in den entsprechenden Silylenolether gesichert, der im ¹³C-NMR-Spektrum das charakteristische C4-Signal bei $\delta = 37.6$ zeigt. Die Addition von 18 an den Aldehyd 15 ergab

neben dem Hauptprodukt 19 ca. 20% eines Stereoisomers. Dieses ist die Folge einer partiellen Racemisierung des Ketons 5 bei der Destillation oder der Bildung von 18. Denn die Kondensation von racemischem 5 mit dem Aldehyd 15 führte mit einer 4:1-Selektivität ebenfalls zum vorigen Nebenprodukt, das somit 12-*epi*-19 sein muß.

Bei der Addition von 18 an 15 entstand selektiv (>90%) das anti-Cram-Isomer 19 (und 12-*epi*-19). Dies zeigte sich nach der schon mit Säurespuren eintretenden Bicyclisierung von 19 zu 20. ¹H-NMR-Daten (NOE-Werte und Kopplungskonstanten) von 20 belegen die Sessel/Boot-Konformation des Bicyclus und seine relative Konfiguration an C9. Dies gilt ebenso für das aus 12-*epi*-19 abgeleitete Produkt.

Der Abschluß der Synthese mußte der Säureempfindlichkeit von 19 und den nachfolgenden Verbindungen Rechnung tragen. Die Oxidation der C9-Hydroxygruppe zum latenten Triketon 21 gelang mit dem Dess-Martin-Periodinan^[10] in Gegenwart von Pyridin. Dabei erhielt man diese Verbindung als einheitliches Stereoisomer an C10 (vgl. ^[3]).

Bis zu diesem Reaktionsschritt schien eine selektive Synthese des Denticulats A (mit α -Konfiguration an C10) möglich. Zahlreiche Versuche, die PMB-Gruppe an C5 oxidativ oder hydrierend abzuspalten, schlugen wegen der Labilität des Denticulats fehl. Deswegen mußten wir die Stereochemie an C10 preisgeben: Nach Deprotonierung an C10



Schema 3. Synthese des zweiten Bausteins 5 und anschließende Reaktionen zum Denticulatin. Auch natürliches Denticulatin liegt als C10-Epimerengemisch vor. LDA = Lithiumdiisopropylamid, HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriimid, 9BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, OTf = Trifluormethansulfonat.

