

- Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 659. Kürzlich ist auch die Verwendung chiraler Amide in *anti*-selektiven Aldol-additionen beschrieben worden: A. G. Myers, K. L. Widdowson, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 9672; C. H. Heathcock, H. Danda, M. M. Hansen, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 173.

[3] M. Braun, *Angew. Chem.* 99 (1987) 24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 24 sowie [1d] und dort zit. Lit.; K. Prasad, K.-M. Chen, O. Repic, G. E. Hardtmann, *Tetrahedron Asymmetry* 1 (1990) 703; T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungerbühler, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 7301.

[4] Dabei bildet sich zunächst das Silylketenacetal **3** ($M = \text{SiMe}_3$), das im Zuge der Aufarbeitung ($1 + \text{NalSäure}$) in den Propionsäureester **4b** übergeht. Unterbleibt die Säurebehandlung, so läßt sich das Silylketenacetal isolieren.

[5] C. Gennari, L. Colombo, G. Bertolini, G. Schimperna, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2754.

[6] $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$: *Tris*[(2,2,3,3,4,4-heptafluor-1-hydroxybutyriden)-d-camphoratoeuropium (Aldrich).

[7] Formale Konfigurationsumkehr an C-Atom 3, da die *tert*-Butylgruppe in **11b**, anders als der Isopropylrest in **11a**, eine höhere Priorität hat als das Kohlenstoffatom 2.

[8] I. Taufer-Knöpfel, *Dissertation*, Universität Würzburg 1986; W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 6339.

[9] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2543.

[10] Vgl. T. Mukaiyama, *Org. React. (N.Y.)* 28 (1982) 203.

[11] Auch bei Reaktion von **5b** mit Acetaldehyd liegt der Anteil des *anti*-konfigurierten Hauptdiastereomers im Rohproduktgemisch bei ca. 95%.

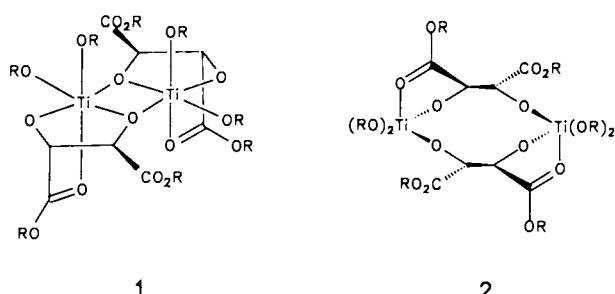
[12] Vgl. [1a] und zit. Lit.; T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5807; G. Iwasaki, M. Shibasaki, *ibid.* 28 (1987) 3257. Lediglich im Fall α -disubstituierter Zirconiumenolate von Ketonen ist kürzlich *anti*-Selektivität beobachtet worden: S. Yamago, D. Machii, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 2098.

[13] R. Devant, U. Mähler, M. Braun, *Chem. Ber.* 121 (1988) 397.

Konkurrierendes Auftreten von isomeren (Dialkyltartrato)zirconocen-Dimeren mit Dimetallatricyclus- und zehngliedrigen Dimetallamonocyclus-Gerüsten **

Von Gerhard Erker*, Stefan Dehnicke, Mathias Rump,
Carl Krüger, Stefan Werner und Matthias Nolte

Zweikernige (Dialkyltartrato)titanalkoholate sind Ausgangsstoffe für wichtige enantioselektive Katalysatoren^[1]. Dabei ist offen, ob die katalytisch aktiven Spezies sich nur von dem im Festkörper vorliegenden dimetallatricyclischen Strukturtyp **1** ableiten^[2, 3] oder ob sie mit den isomeren zehngliedrigen Dimetallammonocyclen **2**^[4] im Gleichgewicht stehen. Wir haben Struktur und dynamisches Verhal-

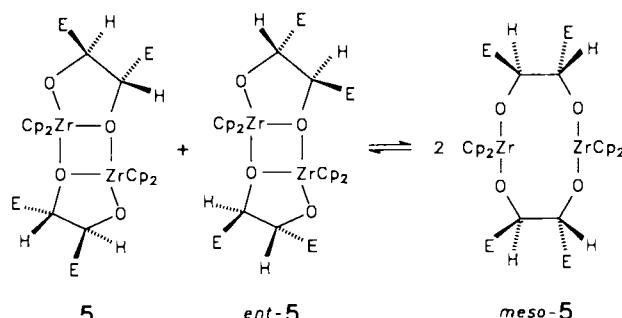
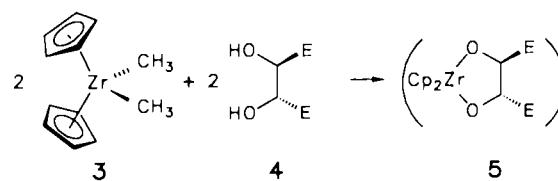


[*] Prof. Dr. G. Erker, Dipl.-Chem. M. Rump
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, W 4400 Münster

Corrensstraße 40, D-4400 Münster
Dr. S. Dehncke
Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg
Prof. Dr. C. Krüger, Dipl.-Chem. S. Werner, Dipl.-Chem. M. Nolte
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, D-4330 Mülheim a.d. Ruhr
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, der Alfried Krupp-von-Bohlen-und-Halbach-Stiftung und dem Bundesminister für Forschung und Technologie gefördert.

ten von (Dialkyltartrato)zirconocenen als katalytisch inaktive Modellsysteme von $1/2$ untersucht und dabei eine überraschende Beobachtung gemacht.

(2*R*,3*R*)-(+)-Diiisopropyltartrat **4a** reagiert mit Dimethylzirconocen **3** unter Methanabspaltung und Dimerisierung zum Dimetallatricyclus **5a**. Die dimetallatricyclische Struktur wird im Festkörper durch die Kristallstrukturanalyse (Abb. 1) und in Lösung durch Symmetrieeigenschaften



4.5: E = $-\text{CO}_2\text{CHMe}_2$ (g) ; $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (b)

belegt, die sich aus den Tieftemperatur-NMR-Spektren ableiten lassen. So treten beispielsweise im ^1H -NMR-Spektrum (4.7 T) von **5a** bei 233 K in CD_2Cl_2 zwei Signalsätze der Methinprotonen der Isopropoxygruppen bei $\delta = 5.2$ und 4.9 im Verhältnis 1:1 auf; die Gerüst-Methinprotonen (Protonen der $\text{CH}(\text{E})\text{CH}(\text{E})$ -Einheit, E = CO_2CHMe_2) erscheinen als AX-System bei $\delta = 4.67$ und 4.17 ($^3J = 8.3$ Hz). Bei Erhöhung der Meßtemperatur wird paarweise Koaleszenz der Signale der Estergruppe sowie der Gerüst-Methinprotonen beobachtet. Oberhalb der Koaleszenztemperatur von 255 K erscheinen die Gerüst-Methinprotonen als Singulett. Für den zugrundeliegenden Austauschprozeß läßt sich aus den

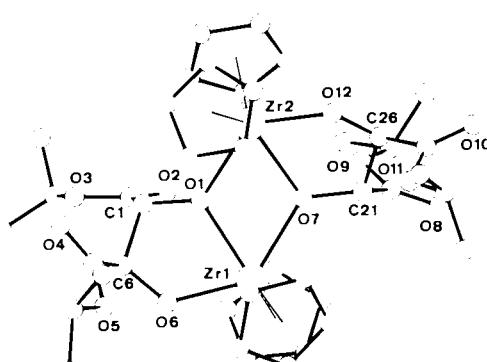


Abb. 1. Struktur des Dimetallatricyclus **5a** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$]: Zr1-O1 2.239(5), Zr1-O6 2.066(6), Zr1-O7 2.268(5), Zr2-O1 2.244(6), Zr2-O7 2.258(5), Zr2-O12 2.032(6); C1-O1-Zr2 127.8(5), Zr1-O1-Zr2 113.7(2), Zr1-O1-C1 118.2(5), C21-O7-Zr1 127.2(5), Zr1-O7-Zr2 112.1(2), Zr2-O7-C21 116.8(5). Faltung des zentralen Zr_1O_2 -Vierlings: 157 = Winkel der Cp-Schwerpunkte mit Zr1 und Zr2; 122.5 bzw. 121.2

temperaturabhängigen ^1H -NMR-Spektren ($\text{CH}(\text{E})$ -Koaleszenz) eine Aktivierungsbarriere ΔG^* bei 255 K von $12 \pm 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ abschätzen.

Ein ganz analoges dynamisches Verhalten in Lösung ist für die „Sharpless-Systeme“ **1** seit langem bekannt ($\Delta G^* \approx 15 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[2a, b]. Wie bei unseren Zirconocenen ist es auch dort noch offen, ob es sich um eine inter- oder intramolekulare Äquilibrierungsreaktion handelt. Deshalb haben wir Dimethylzirconocen mit (2S,3S)-(-)-Diisopropyltartrat zu *ent*-**5a** umgesetzt. Die intermolekulare Austauschreaktion der monomeren fünfgliedrigen Metallacylen *trans*- $[\text{Cp}_2\text{ZrOCH}(\text{E})\text{CH}(\text{E})\text{O}]$ kann, ausgehend von dem aus den Komponenten **5a** und *ent*-**5a** hergestellten Racemat, ^1H -NMR-spektroskopisch am Auftreten z. B. des Singulets der Gerüst-Methinprotonen des Komplexes *meso*-**5a** bei 268 K in CD_2Cl_2 beobachtet und kinetisch untersucht werden (Gleichgewicht *rac*-**5a**/*meso*-**5a** $\approx 1:1$, $\Delta G^* = 21 \pm 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 268 K)^[5].

Die Produkte der Reaktion von Dimethyltartrat **4b** mit Dimethylzirconocen verhalten sich analog. Das ^1H -NMR-Spektrum des optisch aktiven (Dimethyltartrato)zirconocen-Dimers **5b** zeigt bei 233 K ein AX-Spinsystem ($\delta = 4.81, 4.11, ^3J = 9.5 \text{ Hz}$) der Gerüst-Methinprotonen, das oberhalb 255 K zu einem Singulett koalesziert ($\Delta G_{\text{intra}}^* = 12 \pm 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 262 K). Die intermolekulare Austauschreaktion **5b** + *ent*-**5b** \rightleftharpoons *meso*-**5b** verläuft etwa sieben Zehnerpotenzen langsamer ($\Delta G_{\text{inter}}^* = 20 \pm 2 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 268 K).

Die chiralen (*rac*-**5a**, *rac*-**5b**) und achiralen (*meso*-**5a**, *meso*-**5b**) diastereomeren (Tartrato)zirconocen-Dimere zeigen sehr unterschiedliches dynamisches Verhalten. Während im Falle der racemischen Verbindungen (siehe oben) das Singulett der Gerüst-Methinprotonen ($\delta = 4.45$, *rac*-**5a**; $\delta = 4.56$, *rac*-**5b**) beim Abkühlen zum AX-Spinsystem aufspaltet, kann weder im Falle von *meso*-**5a** noch von *meso*-**5b** ein entsprechender, auf der NMR-Zeitskala langsamer intramolekularer Austauschprozeß beobachtet werden. Bis zur tiefsten erreichten Temperatur bleiben die Signale der Gerüst-Methinprotonen der *meso*-Diastereomere unverändert ($\delta = 4.39$ (202 K), *meso*-**5a**; $\delta = 4.49$ (213 K), *meso*-**5b**). Diese einfache stereochemische Variation hat bei den dimeren (Dialkyltartrato)zirconocenen zumindest eine drastische Änderung der Aktivierungsbarriere des intramolekularen Äquilibrierungsprozesses zur Folge; möglicherweise sind die Diastereomere *rac*-**5** und *meso*-**5** sogar völlig unterschiedlich aufgebaut. Die NMR-Spektren dieser *meso*-Verbindungen sind durchaus mit einem zehngliedrigen Dimetallacyclus vereinbar.

Am Beispiel der chiralen Verbindung **5b**, erhalten durch die Reaktion von Dimethylzirconocen mit (2*R*,3*R*)-(+)-Di-

methyltartrat, konnten wir einen allein durch äußere Effekte bewirkten Wechsel der bevorzugten dimeren Struktur nachweisen. Nach den NMR-Spektren (siehe oben) hat **5b** in Lösung (CD_2Cl_2) die C_2 -symmetrische dimetallatricyclische Struktur. Im festen Zustand ist dagegen der zehngliedrige Dimetallacyclus begünstigt, wie die Kristallstrukturanalyse von **5b** (Abb. 2, Kristalle aus CH_2Cl_2) zeigt.

Im Kristall weist **5b** eine gewelltes Zehnring-Gerüst auf. Die Estergruppierungen sind angenähert paarweise C_2 -symmetrisch angeordnet. Bei beiden Paaren sind die $\text{Zr}-\text{O}(\text{Carbonyl})$ -Abstände zu groß für eine Wechselwirkung ($\text{Zr1}-\text{O}5$ 3.88, $\text{Zr2}-\text{O}3$ 4.48, $\text{Zr1}-\text{O}15$ 4.18, $\text{Zr2}-\text{O}13$ 4.00 Å). Auffällig sind die kurzen Bindungen der Zirconiumatome zu den Ringsauerstoffatomen ($\text{Zr1}-\text{O}2$ 1.952(3), $\text{Zr1}-\text{O}12$ 1.952(8), $\text{Zr2}-\text{O}11$ 1.941(3), $\text{Zr2}-\text{O}1$ 1.974(6) Å) und die deutlich aufgeweiteten $\text{Zr}-\text{O}-\text{C}$ -Winkel im Metallacyclus ($\text{Zr1}-\text{O}2-\text{C}2$ 152.9(2), $\text{Zr1}-\text{O}12-\text{C}12$ 158.8(3), $\text{Zr2}-\text{O}1-\text{C}1$ 148.2(2) $\text{Zr2}-\text{O}11-\text{C}11$ 169.9(4)°). Demnach kann die Bildung energetisch günstiger Metall-Sauerstoff- π -Wechselwirkungen die Energieunterschiede zwischen einem zehngliedrigen Dimetallacyclus und der üblichen, an sich sehr vorteilhaften dimetallatricyclischen Struktur kompensieren^[6].

Wenn es bei zweikernigen (Dialkyltartrato)titan-Katalysatoren^[2, 3] auch so leicht ist, durch äußere Einflüsse oder Substituentenänderungen zwischen zehngliedrigem Dimetallacyclus und Dimetallatricyclus zu wechseln, dann ist die Frage nach der genauen Struktur der aktiven Spezies bei diesen wichtigen enantioselektiven Katalysatorsystemen wieder offen. Da in einem solchen Fall Schlussfolgerungen über Strukturparameter aus direkter Beobachtung problematisch sind, versuchen wir diese Information an abgewandelten Katalysatorsystemen mit eingebauten stereochemischen Sonden zu erhalten.

Experimentelles

5a: Die Reaktion von 1.52 g (6.04 mmol) **3** mit 1.39 g (5.92 mmol) **4a** ($[\alpha]_D^{25} + 17.0$) in 80 mL CH_2Cl_2 ergab, nach Entfernen des Lösungsmittels und zweimaligem Umkristallisieren des Rückstands aus Toluol, 2.50 g (93%) **5a**; $\text{Fp} = 146-153^\circ\text{C}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{25} + 28.0$ ($c = 0.82, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); korrekte C,H-Analyse. ^1H -NMR (200 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): $\delta = 6.25$ (s, 20 H; Cp), 5.09 (sept, 4 H; CHMe_2), 4.45 (s, 4 H; CH (Metallacyclus)), 1.36 (d, 12 H; CH_3), 1.34 (d, 12 H; CH_3). Kristallstrukturanalyse von **5a**: $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_{12}\text{Zr}_2$, Kristallgröße: $0.25 \times 0.36 \times 0.29$ mm, $M = 907.3$, $a = 9.692(1)$, $b = 9.784(1)$, $c = 21.105(2)$ Å, $\beta = 93.88(1)^\circ$, $V = 1996.9 \text{ Å}^3$, $\rho_{\text{ber}} = 1.51 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 5.71 \text{ cm}^{-1}$, $Z = 2$, Raumgruppe $P2_1$, $\lambda = 0.71069$ Å, Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer, 4933 gemessene Reflexe ($\pm h, +k, +l$), $[(\sin\theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.65 \text{ Å}^{-1}$, 4803 unabhängige und 4439 beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma(I)$), 487 verfeinerte Parameter, $R = 0.053$, $R_s = 0.062$, Restelektronendichte 1.82 eÅ $^{-3}$.

ent-**5a**: Aus 1.72 g (6.84 mmol) **3** und 1.60 g (6.84 mmol) **ent**-**4a** ($[\alpha]_D^{25} - 16.5$) wurden 2.72 g (88%) **ent**-**5a** erhalten; $\text{Fp} = 149-151^\circ\text{C}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{25} - 28.2$ ($c = 0.93, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); korrekte C,H-Analyse.

5b: Aus 2.14 g (8.51 mmol) **3** und 1.52 g (8.51 mmol) **4b** ($[\alpha]_D^{25} + 21$) wurden 3.08 g (91%) **5b** erhalten; $\text{Fp} = 149^\circ\text{C}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{25} + 6.5$ ($c = 1.11, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); korrekte C,H-Analyse. ^1H -NMR (200 MHz, 300 K, CD_2Cl_2): $\delta = 6.24$ (s, 20 H; Cp), 4.56 (s, 4 H; CH), 3.71 (s, 12 H; CH_3); ^{13}C -NMR (50 MHz, 300 K, CD_2Cl_2): $\delta = 173.9$ ($\text{C}=\text{O}$), 112.9 (Cp), 84.8 (CH), 52.0 (OCH_3). Kristallstrukturanalyse von **5b**: $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{Zr}_2$, Kristallgröße: $0.39 \times 0.49 \times 0.49$ mm, $M = 795.1$, $a = 8.222(1)$, $b = 18.842(2)$, $c = 11.240(1)$ Å, $\beta = 107.85(1)^\circ$, $V = 1657.4 \text{ Å}^3$, $\rho_{\text{ber}} = 1.59 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 6.76 \text{ cm}^{-1}$, $Z = 2$, Raumgruppe $P2_1$, $\lambda = 0.71069$ Å, Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer, 4092 gemessene Reflexe ($\pm h, +k, +l$), $[(\sin\theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.65 \text{ Å}^{-1}$, 3892 unabhängige und 3805 beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma(I)$), 416 verfeinerte Parameter, $R = 0.022$, $R_s = 0.029$, Restelektronendichte 0.22 eÅ $^{-3}$. 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-55411, der Autoren und des Zeitschriftenzitals angefordert werden.

ent-**5b**: Aus 1.34 g (5.34 mmol) **3** und 0.95 g (5.34 mmol) **ent**-**4b** ($[\alpha]_D^{25} - 21$) wurden 2.12 g (quant.) **ent**-**5b** erhalten; korrekte C,H-Analyse; $\text{Fp} = 149^\circ\text{C}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{25} - 6.1$ ($c = 0.95, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

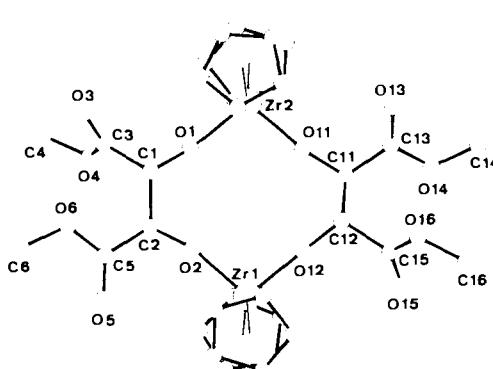


Abb. 2. Struktur des zehngliedrigen Dimetallacyclus **5b** im Kristall. Ausgewählte Bindungswinkel [$^\circ$]: O2-Zr1-O12 99.4(2), O1-Zr2-O11 100.8(2); Winkel der Cp-Schwerpunkte mit Zr1 und Zr2: 126.7 bzw. 127.4°.

Ein eingegangen am 21. Mai 1991 [Z 4637]

- [1] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5974; b) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1364.
- [2] Vorschläge zu zweikernigen, katalytisch aktiven Spezies: a) M. G. Finn, K. B. Sharpless, in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis, Vol. 5*, Academic Press, New York 1985, S. 247; b) S. S. Woodard, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 106; M. G. Finn, K. B. Sharpless, *ibid.* **113** (1991) 113; c) I. D. Williams, S. F. Pedersen, K. B. Sharpless, S. J. Lippard, *ibid.* **106** (1984) 6430; S. F. Pedersen, J. C. Dewan, R. R. Eckman, K. B. Sharpless, *ibid.* **109** (1987) 1279; d) K. A. Jorgensen, R. Wheeler, R. Hoffmann, *ibid.* **109** (1987) 3240; e) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *ibid.* **108** (1986) 2353.
- [3] Ein gegenteiliger Vorschlag findet sich bei: E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1693. Siehe auch: S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 2786.
- [4] K. B. Sharpless, S. S. Woodard, M. G. Finn, *Pure Appl. Chem.* **55** (1983) 1823. Siehe auch: R. B. Ortega, R. E. Tapscott, C. F. Campana, *Inorg. Chem.* **21** (1982) 672; P. G. Potvin, P. C. C. Kwong, M. A. Brook, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 773; P. G. Potvin, P. C. C. Kwong, R. Gau, S. Blanchet, *Can. J. Chem.* **67** (1989) 1523.
- [5] Ein ähnliches Austauschexperiment mit markierten („zweidimensional-chiralen“) metallacyclischen (Brenzcatechinato)zirconocen: G. Erker, R. Noe, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 685.
- [6] D. W. Stephan, *Organometallics* **9** (1990) 2718; T. T. Nadisdi, D. W. Stephan, *Can. J. Chem.* **69** (1991) 167. Vgl. auch: J. C. Huffman, K. G. Moloy, K. G. Caulton, *Inorg. Chem.* **27** (1988) 2190; B. Bachand, J. D. Wuest, *Organometallics* **10** (1991) 2015.

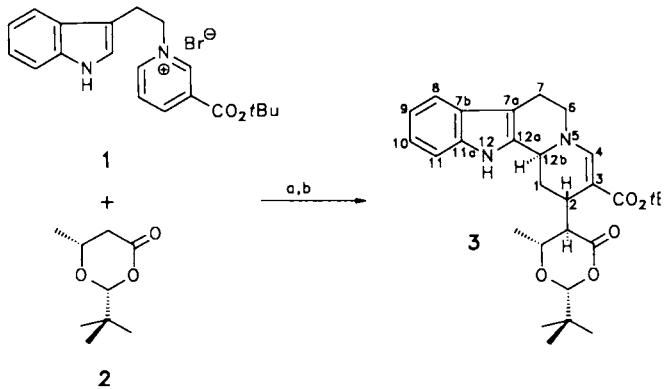
Addition von chiralen Nucleophilen an Pyridiniumverbindungen; Totalsynthese von (–)-Isovallesiachotamin und (+)-Vallesiachotamin**

Von Robert Amann und Dietrich Spitzner*

Für die Synthese von Indolalkaloiden vom Yohimban-, Heteroyohimban- oder Corynanthe-Typ^[1] hat sich das Verfahren von Wenkert (Addition eines Nucleophils – vorzugsweise Malonat – an eine *N*-Tryptophylpyridiniumverbindung, Protonierung des intermediären 1,4-Dihydropyridins und Pictet-Spengler-Ringschluß) bewährt. Bei dieser Reaktionsfolge entstehen im prochiralen Pyridiniumteil zwei Chiralitätszentren. Durch stereoelektronische Effekte wird die relative Konfiguration dieser Zentren kontrolliert.

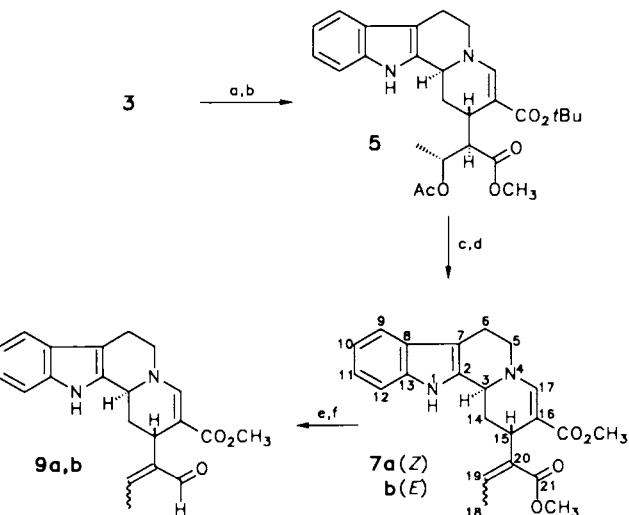
Wir können nun zeigen, daß es möglich ist, mit dieser Reaktionskaskade das Grundgerüst von Indolalkaloiden enantiomerenrein aufzubauen, wenn man chirale Nucleophile an die Pyridiniumverbindung **1** addiert und den Pictet-Spengler-Ringschluß nach Wenkert im Eintopfverfahren mit wasserfreiem Bromwasserstoff in Benzol durchführt^[2]. Dazu ist das aus Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäure nach Seebach et al.^[3] leicht zu erhaltende (–)-(2*R*,6*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-on **2** als chirales Nucleophil besonders geeignet. Die Reaktionsführung zum Hexahydroindolo-[2,3-*a*]chinolizin **3** ist sehr einfach, wobei auch in diesem Fall keine Schutzgruppe am Indolstickstoff nötig ist. Allerdings ist **2**-Li im Überschuß einzusetzen, um auch das Indol zu deprotonieren. Mit fortschreitender Addition wird das bei –78 °C zunächst heterogene Reaktionsgemisch homogen^[4].

Nicht umgesetztes Pyridiniumsalz **1** wird größtenteils zurückgewonnen. Nach der chromatographischen Analyse (DC, Kieselgel 60, Petrolether:Ethylacetat, 4:1) und dem 250 MHz-¹H-NMR-Spektrum der chromatographierbaren Anteile des Rohproduktes entsteht nur ein Diastereomer



Schema 1. Synthese von **3**. Reagenzien und Bedingungen: a) 2.2 Äquiv. Lithiumdiisopropylamid (LDA) und **2**, THF, –78 °C bis 0 °C, 3.0 h; b) HBr(g), Benzol, pH 6.5, 0 °C, 0.5 h, 27%.

(> 95%). Bemerkenswert ist, daß das chirale Nucleophil ausschließlich an C-4 von **1** gelenkt wird. Diese Addition kann sowohl ionisch als auch durch radikalische Schritte („Single Electron Transfer“, SET) beschrieben werden. Um den stereochemischen Verlauf (*lk*- oder *ul*-Addition) zu überprüfen, wurden ausgehend vom Hexahydrochinolizin **3** in wenigen Schritten die biogenetisch „frühen“ Indolalkaloide (–)-Isovallesiachotamin **9a** und (+)-Vallesiachotamin **9b** synthetisiert, die man aus *Vallesia*-, *Rhazia*- und *Strychnos*-Spezies isolieren oder durch milde Hydrolyse des Alkaloids Strictosidin erhalten kann^[5]. Diese Naturstoffe entstehen auf bekannten Biosynthesewegen aus Tryptamin und Secologanin^[6].



Schema 2. Synthese von **9a, b**. Reagenzien und Bedingungen: a) 4.0 Äquiv. NaOCH₃, CH₃OH, 20 °C, 0.5 h, 98%; **4**; b) 1.5 Äquiv. Ac₂O, Pyridin, 120 °C, 30 h, Argon, 88%; **5**; c) 6 Äquiv. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Toluol, 115 °C, 1.5 h, Argon, 88%; **6a, b**; d) 1 n HCl, CH₃OH, 20 °C, 2.5 h, 100%; **7a, b**; e) 4 Äquiv. LiAlH₄, THF, 0 °C, 2.0 h, 78%; **8a, b**; f) 4 Äquiv. MnO₂, CH₂Cl₂, 20 °C, 6.0 h, 60%; **9a, b**.

Verbindung **3** reagiert mit Natriummethoxid in Methanol unter Abspaltung von Pivalaldehyd zum Hydroxyester **4**, der zu **5** acetyliert wird. Aus dem Acetat **5** entsteht durch β -Eliminierung in Toluol ein 3:1-(*Z/E*)-Gemisch der Crotonester **6a, b**. Umesterung (MeOH/Salzsäure) zu **7a, b**^[7] und selektive Reduktion ergeben die Alkohole **8a, b**, die mit MnO₂ zu den Naturstoffen **9a, b** oxidiert werden. Das Hauptisomer wird durch fraktionierende Kristallisation angereichert^[8]. Bei der chromatographischen Trennung an Kieselgel isomerisieren diese chemisch sehr labilen Verbindungen.

[*] Prof. Dr. D. Spitzner, Dipl.-Chem. R. Amann

Institut für Chemie der Universität Hohenheim
Garbenstraße 30, W-7000 Stuttgart 70

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie den Firmen Marlborough Biopolymers Ltd, Billingham, Großbritannien, und Chemetall GmbH, Frankfurt am Main, (Chemikalienspenden) gefördert.