

# Asymmetrisch 1,6-induzierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion chiraler Oxabutadiene zur De-novo-Synthese enantiomerenreiner Kohlenhydrate: Umkehr der Seitendifferenzierung durch Variation des Lewis-Säure-Initiators\*\*

Lutz F. Tietze\*, Christoph Schneider und Andrea Montenbruck

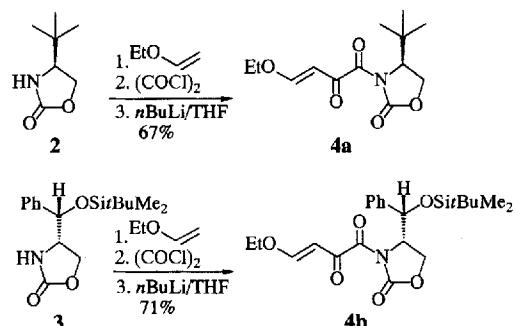
Professor Christoph Rüchardt zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf<sup>[1]</sup> von 1-Oxa-1,3-butadienen mit Enolethern ist eine leistungsfähige Synthesemethode zum Aufbau substituierter Dihydropyrane, aus denen in einer kurzen Reaktionssequenz Kohlenhydrate zugänglich sind<sup>[2]</sup>. Elektronenziehende Substituenten im Dien<sup>[1]</sup>, Lewis-Säure-Katalyse<sup>[1]</sup> und hoher Druck<sup>[3]</sup> beschleunigen die Diels-Alder-Reaktion beträchtlich.

Als problematisch erwies sich die häufig geringe *endo/exo*-Selektivität der Reaktion, außerdem konnte eine befriedigende asymmetrische Induktion bisher nicht erzielt werden<sup>[2h, 4]</sup>. Aus diesem Grund ließ sich diese an sich hochkonvergente Synthesestrategie bis heute nicht für eine effiziente De-novo-Synthese enantiomerenreiner Kohlenhydrate nutzen.

Kürzlich berichteten wir über das neue Heterodiens 1, das in Lewis-Säure- und Trimethylsilyl triflat (TMS-OTf)-initiierten Hetero-Diels-Alder-Reaktionen in Abhängigkeit vom verwendeten Initiator selektiv *endo*- oder *exo*-Produkte bildet<sup>[5]</sup>.

Wir zeigen nun, daß bei Diels-Alder-Reaktionen der chiralen Oxabutadiene **4a** und **4b**, die analog zur Synthese von **1** sehr einfach in zwei Stufen aus Ethylvinylether, Oxalylchlorid und den Oxazolidinonen **2**<sup>[6]</sup> bzw. **3** zugänglich sind, eine hohe asymmetrische Induktion erzielt werden kann. Das bisher nicht beschriebene **3** läßt sich in sechs Stufen aus (1S,2S)-1-Amino-2-phenylpropan-1,3-diol herstellen<sup>[7]</sup>.



Ein Äquivalent des Heterodiens **4a** oder **4b**, 1.5 Äquivalente Lewis-Säure oder TMS-OTf und zwei Äquivalente des Enol-

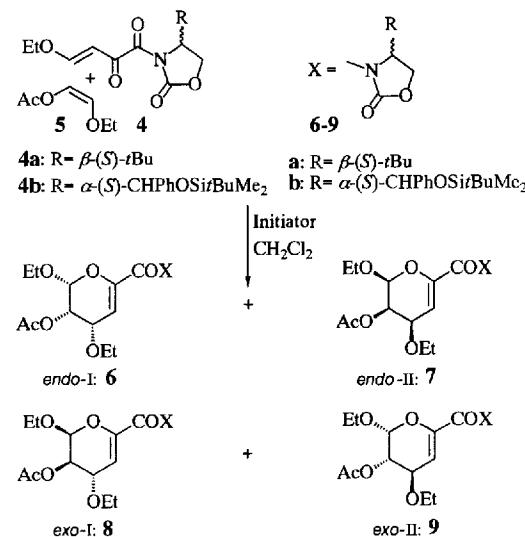
ethers **5** als Dienophil wurden bei -30 °C bis -78 °C in Dichlormethan (0.1 M) zur Reaktion gebracht (Tabelle 1). Getrennte Experimente mit Lewis-Säuren und TMS-OTf zeigten, daß die Edukte unter den Reaktionsbedingungen konfigurativ stabil sind<sup>[8]</sup>.

Tabelle 1. Ergebnisse der Hetero-Diels-Alder-Reaktionen der chiralen Heterodiene **4a** und **4b** mit dem Enolether **5** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu den Cycloaddukten **6a–9a** bzw. **6b–9b**.

Dien	Initiator	T [°C]	$\Sigma_{\text{endo}}/\Sigma_{\text{exo}}$ [a] 6 + 7/8 + 9	<i>endo</i> -I/ <i>endo</i> -II [a] 6/7	Ausb. [b] 6/7 [%]
<b>4a</b>	Me <sub>2</sub> AlCl	-40	> 50:1	60:1	84
<b>4a</b>	TMS-OTf	-78	> 50:1	1:7.9	90
<b>4a</b>	SnCl <sub>4</sub>	-78	1:1	50:1 (12:1) [c]	41 (37) [c]
<b>4b</b>	Me <sub>2</sub> AlCl	-30	16:1 [d]	1:3.2 [d]	73
<b>4b</b>	TMS-OTf	-78	30:1 [d]	17:1 [d]	88
<b>4b</b>	TBDMS-OTf [e]	-78	17:1 [d]	23:1 [d]	81

[a] Durch Kapillargaschromatographie des Rohproduktes bestimmt. [b] Isolierte Ausbeute von **6** und **7**. [c] In Klammern **8a/9a**; eine Trennung der *endo*-Produkte **6a/7a** von den *exo*-Produkten **8a/9a** gelingt durch Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether = 1:2). [d] Durch <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes bestimmt. [e] TBDMS = SiBuMe<sub>2</sub>.

Die Me<sub>2</sub>AlCl- und TMS-OTf-initiierten Reaktionen des Dien **4a** mit **5** zeichnen sich durch eine vollständige *endo*-Selektivität ( $\Sigma_{\text{endo}}/\Sigma_{\text{exo}} = (\mathbf{6a} + \mathbf{7a})/(\mathbf{8a} + \mathbf{9a}) = > 50:1$ ) und eine hohe Ausbeute aus. Die asymmetrische Induktion mit Me<sub>2</sub>AlCl als Initia-



tor ist hervorragend, besonders wenn man berücksichtigt, wie weit das induzierende stereogene Zentrum von den neu gebildeten stereogenen Zentren (1,6-Induktion) entfernt ist (*endo*-I/*endo*-II = **6a/7a** = 60:1; 97% de)<sup>[9]</sup>. In 84 % chemischer Ausbeute gelingt also der nahezu vollständig stereoselektive Aufbau dreier neuer stereogener Zentren. Bei Verwendung von TMS-OTf tritt eine Selektivitätsumkehr ein, und das bei Reaktion von **4a** und **5** mit Me<sub>2</sub>AlCl in sehr geringem Maße gebildete *endo*-II-Isomer **7a** wird zum Hauptprodukt, wenngleich bei verminderter Selektivität (*endo*-I/*endo*-II = **6a/7a** = 1:7.9)<sup>[10]</sup>. Die Seitendifferenzierung läßt sich also in diesen Reaktionen bei identischem Auxiliar nur durch Variation des Initiators steuern<sup>[11]</sup>. Bei Verwendung von SnCl<sub>4</sub> als Initiator für die Cycloaddition von **4a** mit **5** nimmt die *endo/exo*-Selektivität ab

[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. C. Schneider, Dipl.-Chem. A. Montenbruck  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/39-9476

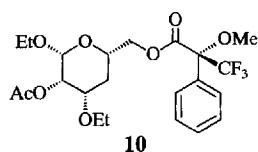
[\*\*] Inter- und intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, 47. Mitteilung.  
Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Degussa AG danken wir für die Bereitstellung von L-*tert*-Leucin. C. S. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium. – 46. Mitteilung: L. F. Tietze, H. Geissler, J. Fennen, T. Brumby, S. Brand, G. Schulz, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 182.

(1:1); die induzierte Diastereoselektivität ist allerdings sehr gut (50:1 und 12:1, Tabelle 1).<sup>[12]</sup>

Erwartungsgemäß bildet sich bei Umsetzung des chiralen Oxabutadiens **4b** mit **5** und dem Initiator  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  bevorzugt **7b**, mit TMS-OTf als Initiator dagegen bevorzugt **6b**. Während die *endo*-Selektivität wiederum sehr gut ist, ist die induzierte Diastereoselektivität bei der Umsetzung mit  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  geringer als beim Oxabutadien **4a**, bei Umsetzung mit TMS-OTf dagegen höher. Durch Verwendung von TBDMS-OTf verbessert sich die induzierte Diastereoselektivität geringfügig (Tabelle 1).

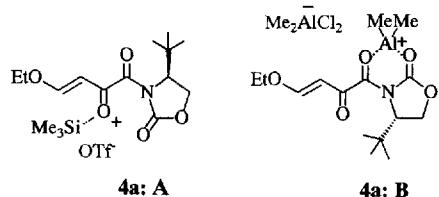
Die klassischen Oxazolidinone aus L-Valin und L-Phenylalanin wurden ebenfalls eingesetzt; sie erwiesen sich aber in den Hetero-Diels-Alder-Reaktionen als nahezu unselektiv.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der erhaltenen Cycloaddukte **6–9** wurde **6a** mit Pd/C stereoselektiv hydriert, die



Carboximid-Gruppe zur Hydroxymethyl-Gruppe reduziert und diese anschließend zum kristallinen Mosher-Ester **10** acyliert, von dem eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden konnte.<sup>[13]</sup> Zum Verständnis des Reaktionsablaufes, insbe-

sondere zur Erklärung der Selektivitätsumkehr bei Verwendung von  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  und TMS-OTf, haben wir folgendes Modell entworfen:<sup>[14]</sup>  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen des achiralen Heterodiens **1** mit zwei Äquivalenten TMS-OTf in Dichlormethan bei  $-78^\circ\text{C}$  zeigen deutlich, daß TMS-OTf am Sauerstoffatom des Oxabutadiens und nicht an den Imidsauerstoffatomen bindet [ $\Delta\delta(2'\text{-CO}) = 0$ ,  $\Delta\delta(1\text{-CO}) = 0$ ,  $\Delta\delta(2\text{-CO}) = 20$ ]. Semiempirische Berechnungen (AM1 und PM3)<sup>[15]</sup> der Grundzustandskonformationen von **1** und der an der 2-CO-Gruppe silylierten Formen zeigen, daß die *anti*-Anordnungen der Imidcarbonyl-Gruppen in beiden Fällen stabiler ist ( $\Delta H_f$  *anti*/*syn-1*:  $-7.53/-9.20 \text{ kJ mol}^{-1}$ ; *anti/syn*- $\text{Me}_3\text{Si-1}^+$ :  $-30.96/-35.98 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Die bevorzugte Konformation des Heterodiens **4a** im Übergangszustand unter TMS-OTf-Initierung sollte daher **A** sein (Nicht-Chelat-Kontrolle).



Für Diels-Alder-Reaktionen von *N*-Acryloyloxazolidinonen mit  $\text{R}_2\text{AlCl}$ -Initierung haben Evans et al.<sup>[6a, b]</sup> und später Castellino et al.<sup>[16]</sup> zeigen können, daß offensichtlich ein reaktiver Metall-Chelatkplex im Übergangszustand der Reaktion gebildet wird. Tieftemperatur- $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen von **1** mit  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  ergeben in diesem Fall allerdings keinen Aufschluß über die bevorzugte Koordinationsstelle der Lewis-Säure am Dien. Aus Analogiegründen nehmen wir jedoch an, daß bei Initiierung mit  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  Konformation **B** im Übergangszustand vorliegt (Chelat-Kontrolle). Die Seitendifferenzierung in den beiden Konformationen **A** und **B** ist entgegengesetzt, so daß der Angriff des Enolethers **5** jeweils auf einer anderen Dien-Seite favorisiert wird und somit in der Dihydropyran-Einheit der Cycloaddukte die entgegengesetzte absolute Konfiguration induziert wird.

Eingegangen am 26. November 1993 [Z 6513]

[1] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; b) D. L. Boger, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Pergamon Press, New York, **1991**, S. 451; c) L. F. Tietze, *J. Heterocycl. Chem.*

**1990**, *27*, 47; d) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero-Diels-Alder-Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, CA, USA, **1987**; e) S. J. Danishefsky, M. P. De Ninno, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15; f) T. Kametani, S. Hibino, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 42, Academic Press, Orlando, FL, USA, **1987**, S. 245; g) G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman, *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4, Springer, Berlin, **1986**, S. 261; h) R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 250; i) L. F. Tietze in *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency* (Hrsg.: W. Bartmann, B. M. Trost), Verlag Chemie, Weinheim, **1984**, S. 299; j) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779; k) G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 651; l) B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 426.

[2] a) Übersicht: D. J. Ager, M. B. East, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5683; b) L. F. Tietze, U. Hartfiel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1697; c) D. L. Boger, K. D. Robarge, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3373; d) R. R. Schmidt, B. Haag-Zeino, M. Hoch, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 885; e) R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 415; f) L. F. Tietze, E. Voß, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6181; g) L. F. Tietze, E. Voß, K. Harms, G. M. Sheldrick, *ibid.* **1985**, *26*, 5273; h) M. Maier, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2261.

[3] a) L. F. Tietze, T. Hübsch, J. Ott, W. Tost, G. Wörner, M. Buback, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2249; b) L. F. Tietze, T. Hübsch, E. Voß, M. Buback, W. Tost, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4065.

[4] a) G. H. Posner, D. G. Wetzlaufer, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 667; b) L. F. Tietze, K.-H. Glüsenkamp, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 887; siehe aber auch: c) L. F. Tietze, P. Saling, *Chirality* **1993**, *5*, 329; d) Kaneko in *Organic Synthesis in Japan* (Hrsg.: R. Noyori), Tokyo Kagaku Dozin, **1992**, S. 175; e) L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281; f) L. F. Tietze, S. Brand, T. Pfeiffer, J. Antel, K. Harms, G. M. Sheldrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 921.

[5] L. F. Tietze, C. Schneider, *Synlett* **1992**, 755.

[6] a) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238; b) D. A. Evans, K. T. Chapman, D. Tai Hung, A. T. Kawaguchi, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *26*, 1184; c) J. Viret, H. Patzelt, A. Collet, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5865.

[7] L. F. Tietze, C. Schneider, unveröffentlicht.

[8] Die Verwendung von (*E*)-1-Acetoxy-2-ethoxyethen ist nicht möglich, da diese Verbindung unter den Reaktionsbedingungen isomerisiert.

[9]  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **6a/7a** (60:1):  $\delta = 0.60$  (s, 9 H, *i*Bu), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 1.72 (s, 3 H; OAc), 3.17 (dq,  $J = 8.5$ , 7.0 Hz, 1 H; OCH), 3.19 (dd,  $J = 9.0$ , 8.5 Hz, 1 H;  $\text{S}^{\bullet}\text{H}$ ), 3.46 (dd,  $J = 9.0$ , 2.2 Hz, 1 H;  $\text{S}^{\bullet}\text{H}$ ), 3.54 (dq,  $J = 8.5$ , 7.0 Hz, 1 H; OCH), 3.69 (dq,  $J = 9.5$ , 7.0 Hz, 1 H; OCH), 3.86 (ddd,  $J = 4.5$ , 2.5, 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.00 (dq,  $J = 9.5$ , 7.0 Hz, 1 H; OCH), 4.06 (dd,  $J = 8.5$ , 2.2 Hz, 1 H, 4'-H), 5.28 (dd,  $J = 1.0$ , 0.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.58 (ddd,  $J = 4.5$ , 1.7, 0.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.76 (dd,  $J = 2.5$ , 1.7 Hz, 1 H; 5-H). Eine chromatographische Trennung der als Öl anfallenden Cycloaddukte **6a/7a** war nicht möglich. Eine Trennung gelingt jedoch nach Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  zu (*2R,3S,4S*)-2,4-Diethoxy-3,4-dihydro-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-2*H*-pyran, das durch einmalige Kristallisation enantiomerenrein erhalten wurde. Schmp.  $118^\circ\text{C}$  (Ether/Petrolether);  $[\alpha]_D^{20} = -46.5$  ( $c = 0.45$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

[10] Bei Verwendung von zwei Äquivalenten Enolether **5** kann sich das Imid der 5,7-Diacetoxy-6,8,8-triethoxy-2-oxo-3-octensäure als Nebenprodukt bilden (bis 25%). Verwendung von 1.1 Äquivalenten Enolether bei verlängerter Reaktionszeit (5 d) führt dagegen ohne Bildung des Nebenproduktes in 81% Ausbeute zu **6a/7a** = 1:9 und einem *endo/exo*-Verhältnis von 15:1.

[11] Beispiele zur Steuerung der Seitendifferenzierung durch Variation der Lewis-Säure: a) T.-H. Yan, C.-W. Tan, H.-C. Lee, H.-C. Lo, T.-Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2613; b) R. Amoroso, G. Cardillo, P. Sabatino, C. Tomasin, A. Trerè, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5615; c) S. E. Denmark, M. E. Schnute, *ibid.* **1991**, *56*, 6738; d) H. J. Waldmann, *ibid.* **1988**, *53*, 6133; e) H. Hartmann, A. F. A. Hady, K. Sartor, J. Weetman, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1143; f) T. Poll, J. O. Metter, G. Helmchen, *ibid.* **1985**, *97*, 116 bzw. **1985**, *24*, 112; g) T. Poll, G. Helmchen, B. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2191.

[12] Zusätzlich wurden die Lewis-Säuren  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Initiatoren verwendet; die Ergebnisse waren jedoch unbefriedigend.

[13] Kristalldaten für **10**:  $C_{22}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{F}_3$ ,  $M = 478.24$ , farblose, plättchenförmige Kristalle ( $0.3 \times 0.8 \times 1.0 \text{ mm}^3$ ), monoklin, Raumgruppe  $P2_1$  mit  $a = 8.430(3)$ ,  $b = 13.788(5)$ ,  $c = 11.174(4)$  Å,  $\beta = 108.64(2)$ °,  $V = 1230.6(6)$  Å $^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.29 \text{ Mg m}^{-3}$ ,  $\rho(\text{FO}) = 504$ ,  $\mu = 0.111 \text{ mm}^{-1}$ , 2697 Reflexe mit  $F > 3.0 \sigma(F)$ ,  $R = 0.072$ ,  $R_w = 0.088$ , Siemens-Stoe-AED2-Diffraktometer. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturer untersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58097 angefordert werden.

[14] Untersuchungen zur Struktur von Lewis-Säure-Carbonyl-Komplexen: a) S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133; b) M. A. McCorkick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3330; c) S. Shamayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 256.

[15] L. F. Tietze, G. Schulz, unveröffentlicht.

[16] S. Castellino, W. J. Dwight, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2986.