

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

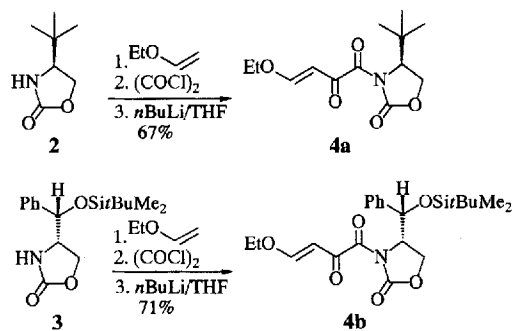
Professor Christoph Rüchardt zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf^[1] 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^[2]. Elektronenziehende Substituenten im Dien^[1], Lewis-Säure-Katalyse^[1] und hoher Druck^[3] 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^[2h, 4]. 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 Heterodien **1**, das in Lewis-Säure- und Trimethylsilyltriflat (TMS-OTf)-initiierten Hetero-Diels-Alder-Reaktionen in Abhängigkeit vom verwendeten Initiator selektiv *endo*- oder *exo*-Produkte bildet^[5].

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**^[6] bzw. **3** zugänglich sind, eine hohe asymmetrische Induktion erzielt werden kann. Das bisher nicht beschriebene **3** läßt sich in sechs Stufen aus (1*S*,2*S*)-1-Amino-2-phenylpropan-1,3-diol herstellen^[7].



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

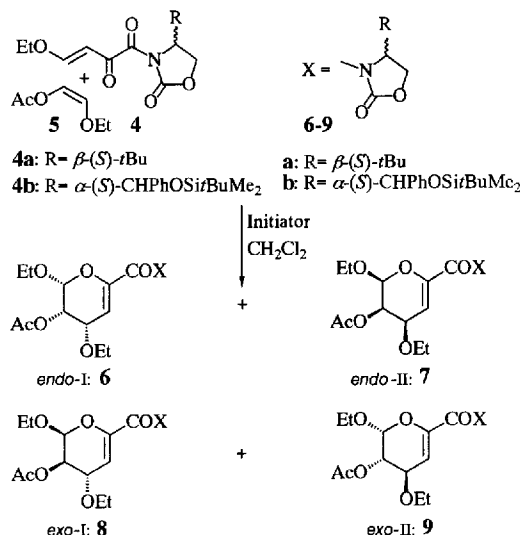
ethers **5** als Dienophil wurden bei -30°C bis -78°C in Dichlormethan (0.1 M) zur Reaktion gebracht (Tabelle 1). Getrennte Experimente mit Lewis-Säuren und TMS-OTf zeigten, daß die Edukte unter den Reaktionsbedingungen konfiguratativ stabil sind^[8].

Tabelle 1. Ergebnisse der Hetero-Diels-Alder-Reaktionen der chiralen Heterodiene **4a** und **4b** mit dem Enolether **5** in CH_2Cl_2 zu den Cycloaddukten **6a–9a** bzw. **6b–9b**.

Dien	Initiator	$T [^{\circ}\text{C}]$	Produkte		
			$\Sigma_{endo}/\Sigma_{exo}$ [a]	<i>endo</i> -I/ <i>endo</i> -II [a]	Ausb. [b]
			6 + 7/8 + 9	6/7	6/7 [%]
4a	Me_2AlCl	-40	$> 50:1$	$60:1$	84
4a	TMS-OTf	-78	$> 50:1$	$1:7.9$	90
4a	SnCl_4	-78	$1:1$	$50:1$ (12:1) [c]	41 (37) [c]
4b	Me_2AlCl	-30	$16:1$ [d]	$1:3.2$ [d]	73
4b	TMS-OTf	-78	$30:1$ [d]	$17:1$ [d]	88
4b	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 ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes bestimmt. [e] TBDMS = $\text{Si}(\text{tBu})_2$.

Die Me_2AlCl - und TMS-OTf-initiierten Reaktionen des Diens **4a** mit **5** zeichnen sich durch eine vollständige *endo*-Selektivität ($\Sigma_{endo}/\Sigma_{exo} = (\mathbf{6a} + \mathbf{7a})/(\mathbf{8a} + \mathbf{9a}) = > 50:1$) und eine hohe Ausbeute aus. Die asymmetrische Induktion mit Me_2AlCl 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*)^[9]. 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_2AlCl in sehr geringem Maße gebildete *endo*-II-Isomer **7a** wird zum Hauptprodukt, wenngleich bei verminderter Selektivität (*endo*-I/*endo*-II = **6a/7a** = $1:7.9$)^[10]. Die Seitendifferenzierung läßt sich also in diesen Reaktionen bei identischem Auxiliar nur durch Variation des Initiators steuern^[11]. Bei Verwendung von SnCl_4 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

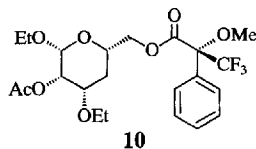
[**] Inter- und intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, 47. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Degussa AG danken wir für die Bereitstellung von L-*tert*-Leucin. C. S. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für 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)^[12].

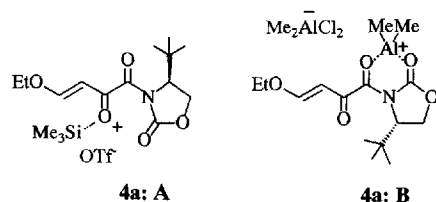
Erwartungsgemäß bildet sich bei Umsetzung des chiralen Oxabutadiens **4b** mit **5** und dem Initiator Me_2AlCl bevorzugt **7b**, mit TMS-OTf als Initiator dagegen bevorzugt **6b**. Während die *endo*-Selektivität wiederum sehr gut ist, ist die induzierte Diastereoselektivität bei der Umsetzung mit Me_2AlCl 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^[13]. Zum Verständnis des Reaktionsablaufes, insbesondere zur Erklärung der Selektivitätsumkehr bei Verwendung von Me_2AlCl und TMS-OTf, haben wir folgendes Modell entworfen^[14]: ^{13}C -NMR-Messungen des achiralen Heterodiens **1** mit zwei Äquivalenten TMS-OTf in Dichlormethan bei -78°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)^[15] 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 (ΔH_f *anti*/*syn*-**1**: $-7.53/-9.20 \text{ kJ mol}^{-1}$; *anti*/*syn*- Me_3Si^+1 : $-30.96/-35.98 \text{ kJ mol}^{-1}$). Die bevorzugte Konformation des Heterodiens **4a** im Übergangszustand unter TMS-OTf-Initiierung sollte daher **A** sein (Nicht-Chelat-Kontrolle).



10



4a: A

4a: B

Für Diels-Alder-Reaktionen von *N*-Acryloyloxazolidinonen mit R_2AlCl -Initiierung haben Evans et al.^[6a, b] und später Castellino et al.^[16] zeigen können, daß offensichtlich ein reaktiver Metall-Chelatkomplex im Übergangszustand der Reaktion gebildet wird. Tieftemperatur- ^{13}C -NMR-Messungen von **1** mit Me_2AlCl 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 Me_2AlCl 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 Nino, *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, 5793; 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. Oelze, C. 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. Wettlaufer, *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) C. 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. Tan 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] ^1H -NMR (200 MHz, C_6D_6) von **6a/7a** (60:1): $\delta = 0.60$ (s, 9 H, tBu), 1.07 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.13 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.72 (s, 3 H; OAc), 3.17 (dq, $J = 8.5, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H; OCH), 3.19 (dd, $J = 9.0, 8.5 \text{ Hz}$, 1 H; 5'-H), 3.46 (dd, $J = 9.0, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H; 5'-H), 3.54 (dq, $J = 8.5, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H; OCH), 3.69 (dq, $J = 9.5, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H; OCH), 3.86 (ddd, $J = 4.5, 2.5, 1.0 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.00 (dq, $J = 9.5, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H; OCH), 4.06 (dd, $J = 8.5, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 5.28 (dd, $J = 1.0, 0.5 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 5.58 (ddd, $J = 4.5, 1.7, 0.5 \text{ Hz}$, 1 H; 3-H), 5.76 (dd, $J = 2.5, 1.7 \text{ Hz}$, 1 H; 5-H). Eine chromatographische Trennung der als Öl anfallenden Cycloaddukte **6a/7a** war nicht möglich. Eine Trennung gelingt jedoch nach Reduktion mit LiAlH_4 zu (2*R*,3*S*,4*S*)-2,4-Diethoxy-3,4-dihydro-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-2H-pyran, das durch einmalige Kristallisation enantiomerenrein erhalten wurde. Schmp. 118°C (Ether/Petrolether); $[\alpha]_D^{20} = -46.5$ ($c = 0.45$, 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. Tomasini, 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 EtAlCl_2 , TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Initiatoren verwendet; die Ergebnisse waren jedoch unbefriedigend.
- [13] Kristalldaten für **10**: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{F}_3$, $M = 478.24$, farblose, plättchenförmige Kristalle ($0.3 \times 0.8 \times 1.0 \text{ mm}^3$), monoklin, Raumgruppe $P2_1$ mit $a = 8.430(3)$, $b = 13.788(5)$, $c = 11.174(4) \text{ \AA}$, $\beta = 108.64(2)^\circ$, $V = 1230.6(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.29 \text{ Mg m}^{-3}$, $F(000) = 504$, $\mu = 0.111 \text{ mm}^{-1}$, 2697 Reflexe mit $F > 3.0 \sigma(F)$, $R = 0.072$, $R_w = 0.088$, Siemens-Stoe-AED2-Diffraktometer. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung 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. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3330; c) S. Shambayati, 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.