

Rechnungen^[20] ist die *trans*-Form um 9 kcal mol⁻¹ weniger gespannt als die alternative, *cis*-überbrückte Form^[21]. In Lösung liegt das Metatheseprodukt **6** bei Raumtemperatur in einem schnellen Gleichgewicht mit etwa 5–10% eines Isomers oder Konformers vor, das sich über HPLC (Kieselgel Grom-Sil, Si 100, 5 µ, Säule 250 × 20, Petrolether:Dichlormethan 2:1) vollständig abtrennen lässt. Bereits nach wenigen Minuten stellt sich wieder das ursprüngliche Gleichgewicht ein. Das in geringerer Konzentration vorliegende Isomer konnte wegen der gerin- gen Menge und wegen seiner Instabilität nicht charakterisiert werden.

In Verbindung **6** liegt ein vollständig konjugiertes π-System mit 14 Elektronen im Perimeter vor, das formal für weitere Cycloadditionen geeignet ist. Die p-Orbitale stehen hier nicht (wie in „normalen“ Arenen) senkrecht zu einer gemeinsamen π-Knotenebene, sondern näherungsweise senkrecht auf der Oberfläche eines Zylinders („bandförmige“ Konjugation). Die Addition von **1** an **6** sowie die Dimerisierung oder cyclische Oligomerisierung von **1** sind weitere lohnenswerte Aufgaben, an denen wir momentan arbeiten. Dies führt zu gürtelförmigen Molekülen, die im Zusammenhang mit Hohlräumen in Molekülen und graphitischen Röhren als aktuelles und expandierendes Forschungsgebiet von Bedeutung sind.

Eingegangen am 27. April,
veränderte Fassung am 29. November 1995 [Z 7936]

Stichworte: Aromatizität · Brückenkopfolefine · Cycloadditionen · Metathese · Polycyclen

- [1] a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1990, S. 332–367; b) J. Ninomiya, T. Naito, *Photochemical Synthesis*, Academic Press, New York, 1989, S. 59–109; c) N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1991, S. 414–472.
- [2] a) G. Mehta, *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 313–316; b) W. Oppolzer, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 135–141; c) K. B. Wiberg, M. Matturro, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1600–1602; d) P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, X. Solans, S. Vásquez, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1011–1012; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 912–914; e) B. A. R. C. Murty, P. Spurr, R. Pinkos, C. Grund, W.-D. Fessner, D. Hunkler, H. Fritz, W. R. Roth, H. Prinzbach, *Chimia* **1987**, *41*, 32–36; f) W.-D. Fessner, B. A. R. C. Murty, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 482–484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 451–452.
- [3] R. L. Viavattene, F. D. Greene, L. D. Cheung, R. Majeste, L. M. Trefonas, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342–4343.
- [4] Zur Namensgebung siehe R. Gleiter, D. Kratz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 311–318.
- [5] a) W. T. Borden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095–1109; b) W. Luef, R. Keese, *Top. Stereochem.* **1991**, *20*, 231–318.
- [6] W. V. Volland, E. R. Davidson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 533–537.
- [7] R. Herges, H. Neumann, *Liebigs Ann.* **1995**, 1283–1289.
- [8] R. Herges, H. Neumann, F. Hampel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1024–1026; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 993–995.
- [9] E. Schaumann, R. Ketcham, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 231–253; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 225–247.
- [10] Derivate des Bianthrachinodimethans sind bereits beschrieben: a) S. Yamaguchi, T. Hanafusa, T. Tanaka, M. Sawada, K. Kondo, M. Irie, H. Tatemitsu, Y. Sakata, S. Misumi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2411–2414; b) A. J. Moore, M. R. Bryce, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 157–168.
- [11] Das Anthracenanalogen von **3a**, 9,10-Anthrachinodimethan, ist wegen seiner ausgeprägten Neigung zur Selbstaddition nur bei tiefer Temperatur und in hoher Verdünnung handhabbar: J. H. Golden, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3741–3748. Stabil hingegen ist (wegen sterischer Hinderung) das 1,4-Dimethyl-substituierte Derivat: B. F. Bowden, D. W. Cameron, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 383–384.
- [12] a) E. Harnik, G. M. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3295–3302; b) R. Korenstein, K. A. Muszkat, S. Sharafy-Ozeni, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6177–6181; c) G. Kortüm, W. Zoller, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 280–292.
- [13] a) Gaussian 92: M. J. Frisch, G. W. Trucks, M. Head-Gordon, P. M. W. Gill, M. W. Wong, J. B. Foresman, B. G. Johnson, H. B. Schlegel, M. A. Robb, E. S. Replogle, R. Gomperts, J. L. Andres, K. Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, R. L. Martin, D. J. Fox, D. J. DeFrees, J. Baker, J. J. P. Stewart, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 1992; b) *New Methods and Features in Gaussian 92/DFT (adding density functional capabilities to Gaussian 92)*, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 1993; c) J. W. Labanowski, J. Andzelm, *Density Functional Methods in Chemistry*, Springer, New York, 1991; d) R. G. Parr, W.

Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.

- [14] Die Aktivierungsparameter wurden mit der Eyring-Gleichung abgeschätzt. Für **2b** ergab sich bei 85 °C eine Halbwertszeit von 200 min (aus NMR-Messungen), was einer Gibbs-Aktivierungsenergie von 26.6 kcal mol⁻¹ entspricht. Bei **3b** sollte die Halbwertszeit bei 20 °C weniger als 10 min betragen. Das ergibt als obere Grenze für die Gibbs-Aktivierungsenergie einen Wert von 21.1 kcal mol⁻¹.
- [15] M. M. Weinshenker, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506.
- [16] Der *R*-Wert der Strukturanalyse beträgt wegen der thermischen Beweglichkeit der Alkanketten nur 0.103. Die Topologie der Struktur geht dennoch eindeutig aus den Daten hervor.
- [17] Neben der niedrigen Ringspannung erklären möglicherweise auch Symmetriegründe die ungewöhnlich geringe Reaktivität von Cyclohexen. Vermutlich ist seine *C*₂-Grundzustandskonformation ungünstig für eine Addition, da der Übergangszustand der Cycloaddition nach den Woodward-Hoffmann-Regeln *C*₂-symmetrisch sein muss. Im Verlauf der Reaktion müsste daher eine energetisch ungünstige Konformationsänderung von *C*₂- zu *C*₆-Symmetrie stattfinden. Für diese Erklärung spricht auch die Tatsache, daß das in *C*₆-Symmetrie „fixierte“ Cyclohexen Norbornen glatt reagiert. Auch alle anderen reaktiven Cycloalkene weisen (zumindest lokale) *C*₆-Symmetrie bezüglich der π-Ebene der Doppelbindung auf. Eine ungewöhnlich niedrige Reaktivität von Cyclohexen in der Reihe der Cycloalkene bei Cycloadditionen wurde auch schon von anderen Arbeitsgruppen gefunden: Siehe beispielweise T. Hierstetter, B. Tischler, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8019–8022; A. Hassner, H. W. Pinnick, J. M. Ansell, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1774–1776; K. Ziegler, H. Froitzheim-Kühlhorn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 589, 157.
- [18] Mit Kupfer(I)-triflat als Katalysator erhält man bei kürzeren Belichtungszeiten etwas höhere Ausbeuten: R. G. Salomon, J. K. Kochi, *Chem. Commun.* **1972**, 559–560; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2529–2532.
- [19] Die *cis*-Stellung der Wasserstoffatome an den beiden Doppelbindungen der Brücken ist durch die vicinale Kopplungskonstante ³J(H,H) von 8.9 Hz gesichert. Die Kopplungskonstante ³J(H,H) von 9.0 Hz lässt sich der Kopplung zwischen den chinoiden Wasserstoffatomen und den benachbarten Vinyl-H-Atomen zuordnen.
- [20] VAMP 5.0: G. Rauhut, J. Chandrasekhar, A. Alex, T. Steinke, T. Clark, Oxford Molecular Limited, 1993.
- [21] Bei den Metatheseprodukten **5a** und **5c–e** dagegen ist nach AM1-Rechnungen die *cis*-Anellierung thermodynamisch begünstigt. Die durch Röntgenstrukturanalyse gesicherte Verbindung **5d** ist um 6.3 kcal mol⁻¹ stabiler als die entsprechende *trans*-Form.

Regioselektive Palladium-katalysierte Hydrostannylierung von unsymmetrischen Oxabicycloalkenen**

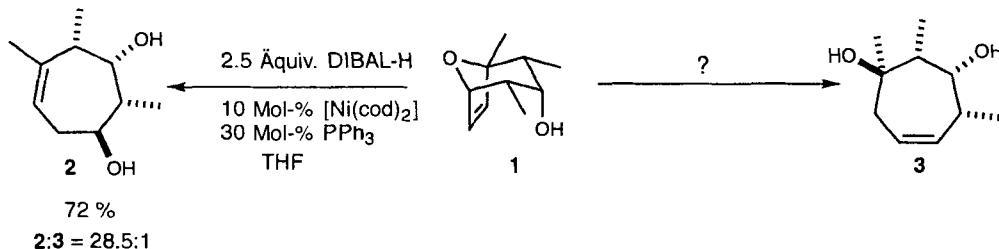
Mark Lautens* und Wolfgang Klute

Stereochemisch definierte metallorganische Verbindungen werden oftmals durch Hydrometallierungen erzeugt. Übergangsmetallkatalysatoren können die Hydroborierung^[11], Hydrosilylierung^[12] und Hydroaluminierung^[13] von Alkenen beschleunigen und ermöglichen eine sehr gute Steuerung der Regio-, Stereo- und Enantioselektivität.

Unser Interesse richtet sich auf Oxabicycloheptene und -octene als nützliche Vorstufen für funktionalisierte und synthetisch wertvolle Cycloalkenole^[14]. Wie bereits mitgeteilt, führt die Nickel-katalysierte Reaktionssequenz aus Hydroaluminierung und anschließender Eliminierung bei Brückenkopf-substituierten Substraten wie **1** regioselektiv zum sekundären Alkohol **2**^[15]. Es wäre jedoch auch eine Methode zur selektiven Erzeugung des regiosomeren, tertiären Alkohols **3** wünschenswert. Wir be-

[*] Prof. M. Lautens, Dr. W. Klute
Department of Chemistry, University of Toronto
Toronto, Ontario M5S 1A1 (Kanada)
Telefax: Int. +416/978-6083
E-mail: mlautens@alchemy.chem.utoronto.ca

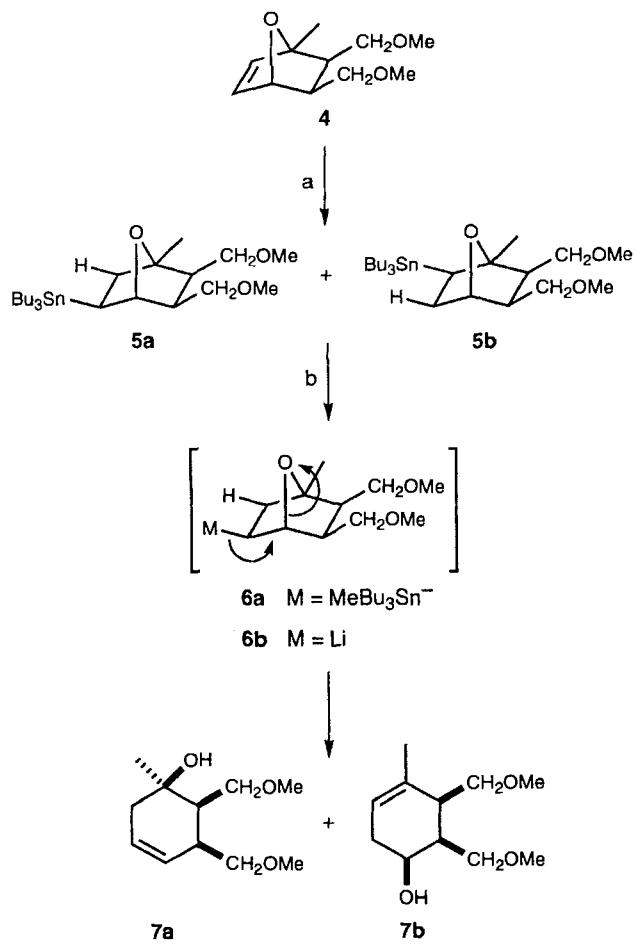
[**] M. L. dankt dem kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) für die Unterstützung dieser Arbeit durch ein E.-W.-R.-Steacie-Stipendium. W. K. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für ein Postdoc-Stipendium.



schreiben nun, wie dieses Ziel durch eine regioselektive, Palladium-katalysierte Hydrostannylierung und eine anschließende, durch Organolithiumverbindungen induzierte Eliminierung erreicht werden kann.

Trialkyl- oder Triarylzinnhydride lassen sich unter radikalischen Bedingungen an Mehrfachbindungen addieren^[6]. Es gibt jedoch auch einige Berichte über Palladium- und Rhodium-katalysierte Hydrostannylierungen von Enonen^[6], Alkinen^[7], einem Allen^[8] und einem System mit konjugierten Doppelbindungen^[9]. Soweit uns bekannt ist, wurden einfache Alkene bislang nicht eingesetzt.

Zunächst konzentrierten wir uns auf die Palladium-katalysierte Hydrostannylierung des unsymmetrischen Oxabicycloheptens **4**. Um die Regiospezifität des Alkens ohne Katalysator zu bestimmen, wurde es zusammen mit Tributylzinnhydrid 16 h bei Raumtemperatur gerührt (Schema 1, Schritt a; Tabelle 1, Eintrag 1). Die Stannane **5a** und **5b** wurden im Verhältnis 90:10 gebildet, wobei das Hauptisomer aus der Addition des Tributylzinnfragments an das sterisch weniger gehinderte Kohlenstoff-



Schema 1. a) Siehe Tabelle 1; b) 1.5 Äquiv. MeLi, THF, Raumtemperatur, 10 min.

Tabelle 1. Abhängigkeit der Regioselektivität der Pd-katalysierten Hydrostannylierung von **6** vom Verhältnis Ligand:Metall.

Eintrag	Katalysator	<i>t</i> [h]	Ausbeuten[a]		
			5a + 5b	7a + 7b	7a/7b[b]
1	-	16	78%[c]	95%	91.9/8.1
2	-, 10 Mol-% Galvinoxyl zugegeben[d]	16	76%[c]	-	...
3	2.6 Mol-% [Pd ₂ (dba) ₃]	2	53%	89%	92.5/7.5
4	2.0 Mol-% [Pd ₂ (dba) ₃], 9 Mol-% PPh ₃	2	95%	85%	98.5/1.5
5	2 Mol-% [Pd ₂ (dba) ₃], 47 Mol-% PPh ₃	16[e]	90%	88%	99.4/0.6

[a] An isoliertem Produkt. [b] Bestimmt durch Gaschromatographie an einer ChiralDEX- β -TA-Säule; für eine authentische Probe von **7b** siehe Lit. [5a, 15]. [c] 90/10-Gemisch nach ¹H-NMR. [d] Galvinoxyl = 2,6-Di-*tert*-butyl- α -(3,5-di-*tert*-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)-*p*-tolyloxy, freies Radikal. [e] Zugabe über 2 h, 14 h Nachröhren.

atom hervorgeht^[10]. Da bei Zugabe von Galvinoxyl keine Inhibition eintrat (Tabelle 1, Eintrag 2), liegt wahrscheinlich eine polare Reaktion vor^[7b, 11].

In Gegenwart katalytischer Mengen [Pd₂(dba)₃] (dba = Dibenzylidenacetone) stieg die Reaktionsgeschwindigkeit stark an, und das Edukt reagierte innerhalb von 2 h vollständig ab (Eintrag 3). Zugabe eines Phosphanliganden verbesserte sowohl die chemische Ausbeute an hydrostanniliertem Produkt als auch die Regiospezifität (Einträge 4, 5)^[10, 12]. Wurde das Verhältnis Ligand:Metall von 2.25:1 auf 11.7:1 erhöht, verbesserte sich das Verhältnis **5a**:**5b**^[10] nur geringfügig (Einträge 4, 5), so daß die Verwendung des Liganden in großem Überschuß nicht sinnvoll ist. Bei einem Verhältnis PPh₃:Pd von 2.5:1 resultierten bei den meisten der anderen Substrate akzeptable Selektivitäten. Da wir in Gegenwart des Palladiumkatalysators eine rasche Zersetzung von überschüssigem Tributylzinnhydrid zu Bu₆Sn₂ und H₂ beobachteten, wurde die Lösung des Zinnhydrids mit einer Dosierpumpe über zwei Stunden langsam zu der Lösung des Substrats und des Katalysators getropft^[17c]. Unter optimierten Bedingungen wurden Ausbeuten > 90% erzielt.

Der Zusammenhang zwischen dem Verhältnis Ligand:Metall und der Regiospezifität der Hydrostannylierung läßt sich mechanistisch am besten unter Annahme einer Hydropalladierung und einer anschließenden reduktiven Eliminierung unter Bildung der Kohlenstoff-Zinn-Bindung erklären. Mit steigendem sterischen Anspruch des Katalysators sollte dabei die Selektivität zunehmen.

Die Transmetallierung einfacher Tetraalkylstannane mit einer Organolithiumverbindung führt immer dann zu Gleichgewichtsgemischen, wenn die ursprüngliche und die entstehende Organolithiumverbindung ähnliche Basizitäten aufweisen. Die Verknüpfung des Transmetallierungs- mit einem Eliminierungsschritt ermöglichte es jedoch, **7a**, **b** in hervorragenden Ausbeuten durch Umsetzung von **5a**, **b** mit Methylolithium zu erhalten (Schema 1, Schritt b)^[13–15]. Die Eliminierung erfolgt wahrscheinlich direkt aus dem at-Komplex **6a**, obwohl sie auch aus

Tabelle 2. Regioselektive Sequenz Hydrostannylierung–Eliminierung bei 8-Oxa- und 8-Azabicyclo[3.2.1]alkenen.

Eintrag	Olefin	Hauptstannan [a]	Ausb. [%][b]	Alkohol [c]	Ausb. [%][d]	Selektivität [e]
1			a: 80 b: 97 c: 88		a: 84 (A) b: 88 (A) c: 95 (A)	>97/3 >97/3 97/3 [f]
2			a: 62 (76/24) b: 98		a: 85 (B) b: 79 (B)	75/25 >97/3
3			61 [g]		96 (B)	>97/3
4			88		85 (A)	>99/1 [f]
5			77 [h]		95 (B) [i]	

[a] Bedingungen: 1.5 Äquiv. Bu_3SnH , 2 Mol-% $[Pd_2(dba)_3]$, 10 Mol-% $PPPh_3$, Toluol, Raumtemperatur (RT), 2 h. [b] An isoliertem Produkt; sofern nicht anders notiert, war die Selektivität $\geq 97/3$ (nach 1H -NMR). [c] Bedingungen: 3–5 Äquiv. $nBuLi$ (A) oder $MeLi$ (B), THF, RT, 1 h. [d] An isoliertem Produkt. [e] Nach 1H -NMR; für authentische Proben des anderen Regioisomers siehe Lit. [5a, 15]. [f] Laut Gaschromatographie an einer Carbowax-HP5-Säule. [g] 4 Mol-% $[Pd_2(dba)_3]$, 38 Mol-% $PPPh_3$, 6 h, THF. [h] THF als Lösungsmittel. [i] Die Transmetallierung wurde bei $-78^\circ C$ durchgeführt.

der durch Dissoziation entstehenden sekundären Organolithiumspezies **6b** denkbar ist.

Die Vielseitigkeit der Sequenz Hydrostannylierung–Eliminierung wurde anhand mehrerer Brückenkopf-substituierter Oxabicyclo[3.2.1]octene gezeigt (Tabelle 2). In allen Fällen addierte das Tributylzinnfragment bevorzugt an das sterisch weniger gehinderte Kohlenstoffatom des bicyclischen Systems. Die nachfolgende Eliminierung führte zum tertiären Alkohol. Die Selektivität war im allgemeinen $>95:5$. Nur im Fall des mit einer Hydroxymethylgruppe substituierten Bicyclus wurde eine etwa 3:1-Mischung erhalten (Eintrag 2, a). Eine drastische Verbesserung der Selektivität konnte durch Überführung des freien Alkohols in einen Silylether erreicht werden (Eintrag 2, b, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl). Bei einem Substrat mit einer Amidgruppe an einem der Brückenkopfatome waren ein größerer Überschuß an Triphenylphosphan und die Zugabe des Tributylzinnhydrids über 6 h erforderlich, um das Produkt in hoher Ausbeute zu erhalten (Eintrag 3). Schließlich fanden wir, daß auch ein N-benzoyliertes Azabicycloocten unter Hydrostannylierung und Eliminierung effizient zum Amidocyclohepten reagiert (Eintrag 5, Bz = Benzoyl).

Verblüffend ist der Unterschied zwischen den Regioselektivitäten der Palladium-katalysierten Hydrostannylierung (Tabelle 2) und der Nickel-katalysierten Hydroaluminierung (**2**). Weitere Untersuchungen sollen daher die Faktoren klären, die den Reaktionsablauf steuern^[5a, 14]. Möglicherweise erfolgt in einem

der Systeme eine Hydrometallierung, wohingegen im anderen eine Metallometallierung dominiert. Dies soll nun in geeignet konzipierten Experimenten untersucht werden. Die entgegengesetzte Regioselektivität eröffnete den Zugang zur komplementären Reihe der Ringöffnungsprodukte.

Experimentelles

5a: Zu einer Lösung von 61.3 mg (0.309 mmol) **4**, 5.7 mg (6.2 μ mol) $[Pd_2(dba)_3]$ und 7.6 mg (29 μ mol) $PPPh_3$ in 4 mL Toluol wurde mit einer Dosierpumpe langsam eine Lösung von 200 mg (0.68 mmol) nBu_3SnH in 1 mL wasserfreiem Toluol getropft. Die Farbe der Lösung veränderte sich dabei von gelb nach braun. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (EtOAc:Hexan 1:9) gereinigt. Man erhielt 143.4 mg (0.293 mmol, 95%) **5a** als farbloses Öl. – 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.26 (s, $^3J(H,H)$ = 68.2 Hz, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.20–3.32 (m, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 2.25 (dt, $^3J(H,H)$ = 9.4, 4.3 Hz, 1 H), 2.08 (q, $^3J(H,H)$ = 7.0 Hz, 1 H), 1.90 (dd, $^3J(H,H)$ = 11.7, 9.5 Hz, 1 H), 1.40–1.55 (m, 8 H), 1.37 (s, 3 H), 1.27 (sex, $^3J(H,H)$ = 7.3 Hz, 6 H), 0.74–0.89 (m, 15 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 85.6, 81.6, 71.4, 70.5, 58.7, 58.4, 51.2, 47.4, 43.0, 29.2, 27.6, 27.5, 18.0, 13.7, 8.6; hochauflöste MS: ber. für M^+ : m/z 490.2469, gef. 490.2470.

7a: Zu einer Lösung von 88.9 mg (0.182 mmol) **5a** in 2 mL wasserfreiem THF wurden bei Raumtemperatur 0.3 mL einer Lösung von Methylolithium (0.42 mmol) in Ether gegeben. Nach 10 min wurde die Reaktionsmischung mit NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, die wäßrige Phase viermal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (EtOAc: Hexan 1:4) gereinigt. Man erhielt 32.6 mg (0.163 mmol, 89%) **7a** als farblose Kristalle; Schmp. 37–38 °C. – 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.67 (dq, $^3J(H,H)$ = 9.9, 3.7 Hz, 1 H), 5.47 (dq, $^3J(H,H)$ = 9.8, 2.2 Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.62 (dd, $^3J(H,H)$ = 9.5, 8.4 Hz, 1 H).

3.49 (dd, $^3J(H,H) = 9.9, 7.0$ Hz, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.36 (s, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 2.65 (ddt, $^3J(H,H) = 11.9, 5.9, 2.9$ Hz, 1 H), 2.08–2.24 (m, 3 H), 1.21 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 126.5, 126.1, 72.8, 71.6, 70.2, 59.0, 58.9, 43.7, 39.4, 38.2, 27.5$; hochauflöses MS: ber. für M^+ : m/z 200.1412, gef. 200.1407.

Eingegangen am 22. September,
veränderte Fassung am 27. November 1995 [Z 8420]

Stichworte: Alkohole · Bicycloalkene · Hydrostannylierungen · Katalyse · Regioselektivität

- [1] Aktuelle Übersicht: K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179.
- [2] a) T. Hayama, T. Kusumoto in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 763, zit. Lit.; b) T. Hayashi, Y. Uozumi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1991.
- [3] a) G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185. b) J. J. Eisch in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 733.
- [4] a) M. Lautens, *Synlett* **1993**, *177*; b) *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1873, zit. Lit.; c) J. Mann, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 464; d) P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. Le Drian, *Synlett* **1990**, 173.
- [5] a) M. Lautens, P. Chiu, S. Ma, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532; b) unkatalysierte Hydroaluminierung oxabicyclischer Alkene: M. Lautens, P. Chiu, J. Colucci, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 267; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 281; S. Woo, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2661; c) Hydroborierung: H. C. Brown, J. V. N. Vara Prasad, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3002; d) Hydrostannylierung: Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2335.
- [6] W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665, zit. Lit.
- [7] a) Y. Ichinose, H. Oda, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3468; b) K. Kikukawa, H. Umekawa, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1988**, 881; c) H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857; d) S. Casson, P. Kocienski, *Synthesis* **1993**, 1133.
- [8] a) Y. Ichinose, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2693; b) K. Koerber, J. Gore, J.-M. Vatele, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1187; c) T. N. Mitchell, U. Schneider, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *405*, 195.
- [9] H. Miyake, K. Yamamura, *Chem. Lett.* **1992**, 507.
- [10] Wir nahmen an, daß das Verhältnis der isomeren Stannane **5** gleich dem der im nachfolgenden Transmetallierungsschritt entstehenden Alkohole **7** ist.
- [11] A. J. Leusink, H. A. Budding, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 533.
- [12] Die Vorversuche zur Pd-katalysierten Hydrostannylierung symmetrischer Bicycloheptene und -octene sowie zur durch nBuLi induzierten Ringöffnung wurden von J. Blackwell durchgeführt.
- [13] a) N. Meyer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1290; b) R. H. Newman-Evans, B. K. Carpenter, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1141.
- [14] Die richtige Wahl des Organolithiumreagens war Voraussetzung für die erfolgreiche Transmetallierung in der Serie der Bicyclo[2.2.1]jokane. Bei Verwendung von nBuLi entstanden Nebenprodukte.
- [15] S. Ma, unveröffentlichte Ergebnisse; die Regiosomere wurden nach Lit. [5a] hergestellt.

Chirale Boran-Amin-Addukte in der asymmetrischen Synthese: Alkylierung von Alaninderivaten

Vincent Ferey, Loïc Toupet, Thierry Le Gall und Charles Mioskowski*

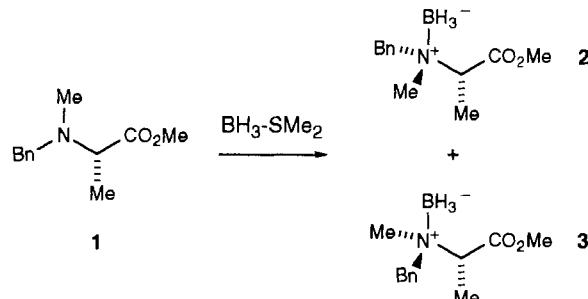
α -Methyl- α -aminosäuren dienen in Peptiden zur Modifizierung der Konformation und sind Bestandteile biologisch aktiver Peptide^[1]. In den letzten Jahren wurde daher eine Reihe von Synthesen entwickelt, mit denen diese interessante Verbindungsgruppe präparativ erschlossen werden kann^[2, 3].

* Dr. C. Mioskowski, V. Ferey, Dr. T. Le Gall
CEA-Saclay, Service des Molécules Marquées, Bât. 547
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire
F-91191 Gif-sur-Yvette cedex (Frankreich)
Telefax: Int. + 33 1 69 08 79 91

Dr. L. Toupet
Groupe Matière Condensée et Matériaux
Université de Rennes 1

Die hier vorgestellte Methode ermöglicht die enantioselektive Synthese von α -Methyl- α -methylaminoestern **4** (siehe Schema 2) aus (*S*)-(*N*)-Benzyl-*N*-methylalaninmethylester. Sie basiert auf der Selbstregenerierung des stereogenen Zentrums^[4] und benötigt kein chirales Hilfsreagens. In der Schlüsselreaktion (mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 82%) wird ein Enolat, das eine chirale Boran-Amin-Einheit enthält, in α -Stellung alkyliert^[5–7].

Ausgehend von L-Alaninmethylester erhielten wir in zwei Stufen durch *N*-Benzylierung (PhCHO, NaBH₄, 80%) und anschließende *N*-Methylierung (HCHO, HCO₂H, MeOH, 86%) den Aminoester **1** (90% ee)^[8] (Schema 1), der durch Behandlung mit BH₃-SMe₂ in THF (Tabelle 1, Nr. 1) eine Mischung



Schema 1.

Tabelle 1. Bildung der Boran-Aminoester-Addukte aus **1** (Schema 1).

Nr.	Lösungsmittel	Äquiv. Boran	Temp. [°C]	Zeit [h]	2/3-Ver- hältnis	Ausb. [%]
1	THF	1.1	0	1	46/54	64 [a]
2	3:1 Hexan:CH ₂ Cl ₂	1.05	0	1	53/47	[b]
3	Toluol	1.05	0	1	60/40	[b]
4	Hexan	0.95	20	6	90/10	62 [c]
5	Hexan	0.95	20	24	95/5	78 [d]

[a] Summe der Ausbeuten der Diastereomere **2** und **3** nach chromatographischer Trennung. [b] Ausbeute nicht bestimmt. [c] Summe der Ausbeuten der Diastereomere **2** und **3** (als Feststoff isoliert). [d] Ausbeute des Diastereomers **2** nach Umkristallisieren.

der diastereomeren Boran-Aminoester-Addukte **2** und **3** lieferte, die säulenchromatographisch getrennt wurden. Ihre Strukturen wurden durch die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse des weniger polaren **2** eindeutig zugeordnet (Abb. 1)^[9]. Be merkenswerterweise ist im Festkörper das Proton an C2 anti-periplanar zum sperrigeren Substituenten am Stickstoffatom, der Benzylgruppe, angeordnet.

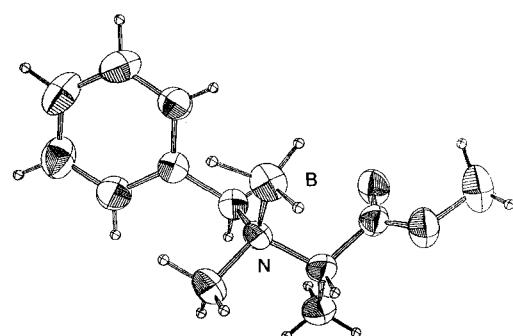


Abb. 1. Struktur des Boran-Aminoester-Adduktes **2** im Kristall.