

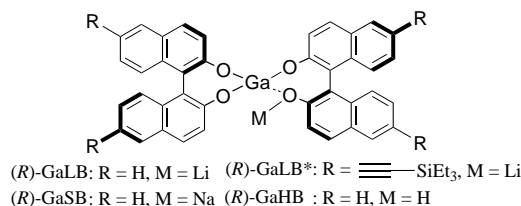
Stichwörter: Azide • Kupfer • Palladium

- [1] M. Barz, H. Glas, W. R. Thiel, *Synthesis*, im Druck.
 [2] *The Chemistry of the Azido Group* (Hrsg.: S. Patai), Interscience, London, 1971.
 [3] R. A. Abramovitch, E. P. Kyba in Lit. [2], S. 222.
 [4] T. Sheradsky in Lit. [2], S. 332.
 [5] *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952–, Bd. X/3, 1965, S. 813.
 [6] G. Proulx, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6382–6383.
 [7] a) Cambridge Structural Database, Version 2.3.7. UNIX 97/2. In der Version 98/1 finden sich zwei weitere Strukturen mit terminal koordinierendem Stickstoffatom. b) G. Proulx, R. G. Bergman, *Organometallics* **1996**, *15*, 684; c) T. A. Hanna, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *Angew. Chemie* **1996**, *108*, 693; *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 653.
 [8] a) K. Vrieze, G. van Koten in *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: G. Wilkinson), Pergamon, **1987**, S. 225–242; b) U. Müller, *Struct. Bonding* **1973**, *14*, 141.
 [9] a) M. Barz, E. Herdtweck, W. R. Thiel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1717–1722; b) C. L. Thurner, M. Barz, M. Spiegler, W. R. Thiel, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 39–49; c) M. Barz, M. U. Rauch, W. R. Thiel, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 2155–2161; d) H. Glas, M. Spiegler, W. R. Thiel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 275–281.
 [10] H. Glas, W. R. Thiel, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [11] Kristallstrukturanalyse von **2**: grüne Prismen aus MeOH, Mo α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), STOE-IPDS-Diffraktometer, Strukturlösung mit Patterson-Methoden (SHELXS-86), Verfeinerung mit SHELXL-93, alle Wasserstoffatome wurden in der Fourier-Synthese gefunden und frei verfeinert, C₁₈H₂₆Cl₄Cu₂N₁₀, $M = 651.4$ g mol⁻¹, orthorhombisch, Raumgruppe *Pbca* (Nr. 61), $a = 8.396(1)$, $b = 18.756(1)$, $c = 15.781(1)$ Å, $V = 2485.1(4)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.741$ g cm⁻³, $\mu = 21.7$ cm⁻¹, $T = 20$ °C, 30426 gemessene Reflexe, 1949 unabhängige Reflexe zur Verfeinerung verwendet (1595 mit $I > 4\sigma(I)$), 206 verfeinerte Parameter, $R1 = 0.0255$, $\omega R2 = 0.0522$, GOF = 0.96, max./min. Restelektronendichte 0.29/–0.25 e Å⁻³.^[12b]
 [12] a) Kristallstrukturanalyse von **3**: orangefarbene Säulen aus CH₂Cl₂/Et₂O, Mo α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), Enraf-Nonius-MACH3-Diffraktometer, Strukturlösung mit Patterson-Methoden (SHELXS-86), Verfeinerung mit SHELXL-93, Wasserstoffatome auf idealisierten Positionen, C₉H₁₃Cl₂N₃Pd, $M = 368.6$ g mol⁻¹, monoklin, Raumgruppe *P2₁/n* (Nr. 14), $a = 8.4828(6)$, $b = 9.4916(8)$, $c = 16.2852(15)$ Å, $\beta = 94.087(8)^\circ$, $V = 1307.9(2)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.872$ g cm⁻³, $\mu = 18.1$ cm⁻¹, $T = -110$ °C, 2735 gemessene Reflexe, 2644 unabhängige Reflexe zur Verfeinerung verwendet (2086 mit $I > 4\sigma(I)$), empirische Absorptionskorrektur $T_{\text{min}} = 0.939$ $T_{\text{max}} = 1.000$, 154 verfeinerte Parameter, $R1 = 0.0534$, $\omega R2 = 0.0667$, GOF = 1.05, max./min. Restelektronendichte 0.62/–0.69 e Å⁻³. b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101257“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
 [13] Die AM1-Rechnungen wurden mit dem MOPAC-6.0-Paket und dem INSIGHT-II-Graphical-User-Interface (Fa. Biosym) auf einer Silicon-Graphics-O2-Workstation durchgeführt. a) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909; b) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, *Theochem.* **1988**, *49*, 1–21; c) M. J. S. Dewar, C. Jie, E. G. Zoebisch, *Organometallics* **1988**, *7*, 513–521.
 [14] A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, C34–C34.
 [15] Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406.
 [16] J. R. Doyle, P. E. Slade, H. B. Jonassen, *Inorg. Synth.* **1960**, *6*, 216–219.

Enantioselektive, durch Heterobimetall-Galliumkomplexe katalysierte Ringöffnung von Epoxiden mit 4-Methoxyphenol – eine leistungsfähige Methode zur Synthese optisch aktiver 1,2-Diolmonoether**

Takehiko Iida, Noriyoshi Yamamoto, Shigeki Matsunaga, Hee-Gweon Woo und Masakatsu Shibasaki*

Die enantioselektive Ringöffnung achiraler Epoxide durch nucleophile Addition ist eine bekannte, in der asymmetrischen Synthese sehr wertvolle Methode.^[1] Kürzlich berichteten wir über eine enantioselektive Ringöffnung von Epoxiden mit *t*BuSH, die durch einen Ga-Li-Bis(binaphthoxid)-Komplex (GaLB) in Gegenwart von Molekularsieb (4 Å) katalysiert wurde (Schema 1).^[2] Die hohe Enantioselektivität dieser



Schema 1. Vorgeschlagene Strukturen für Ga-M-Bis(binaphthoxid) (GaMB) und Ga-Li-Bis((6,6'-triethylsilyl)ethynyl)binaphthoxid (GaLB*).

Reaktionen veranlaßte uns, den Einsatz anderer Nucleophile zu untersuchen. Hierfür interessante Verbindungen sind Sauerstoff-Nucleophile, da diese mit achiralen Epoxiden effektiv zu wertvollen chiralen Bausteinen wie 1,2-Diolen reagieren.^[3] Jacobsen et al. berichteten kürzlich über eine enantioselektive Ringöffnung symmetrischer Epoxide mit Carbonsäuren und eine wirkungsvolle, kinetisch kontrollierte Öffnung racemischer terminaler Epoxide durch Wasser unter Einsatz eines (Salen)Co^{II}-Katalysators (salen = *N,N*-Bis(salicyliden)ethyldiamin-Dianion).^[4] Mit Alkoholen oder Hydroxyarenen ist dieser Reaktionstyp allerdings noch nicht durchgeführt worden. Wir berichten hier über die enantioselektive Ringöffnung von Epoxiden mit 4-Methoxyphenol und katalytischen Mengen an Heterobimetall-Galliumkomplexen.

Zunächst wurden Hydroxyarene wie 4-Chlorphenol, 2,4-Dinitrophenol und 4-Methoxyphenol als Nucleophile für die

[*] Prof. Dr. M. Shibasaki, Dr. T. Iida, N. Yamamoto, S. Matsunaga
 Graduate School of Pharmaceutical Sciences
 The University of Tokyo
 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
 Fax: (+81) 3-5684-5206
 E-mail: mshibasa@mol.f.u-tokyo.ac.jp
 Prof. Dr. H.-G. Woo
 Department of Chemistry
 College of Natural Science
 Chonnam National University
 300 Yongbong-Dong, Puk-Ku, Kwangju 500–757 (Republik Korea)
 Fax: (+81) 62-530-3389
 E-mail: hgwoo@chonnam.chonnam.ac.kr

[**] Diese Arbeit wurde gefördert von CREST, der Japan Science and Technology Corporation (JST) sowie durch ein „Grant-in-Aid for Scientific Research“ vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur. Wir danken Professor H. Sasai für seine großzügige Unterstützung.

Epoxidringöffnung verwendet [Gl. (1)]. Die zugehörigen Aryletherprodukte können leicht zu 1,2-Diolen umgesetzt werden.^[5] Für die Reaktion mit Cyclohexenoxid **3** eignet sich besonders 4-Methoxyphenol **1**, wobei der 1,2-Diolmonoether **10** in Gegenwart von (*R*)-GaLB (20 Mol-%) und 4-Å-Molekularsieb (Toluol, 50 °C) in einer Ausbeute von 48 % (93 % *ee*) gebildet wurde (Tabelle 1, Nr. 2). Die absolute Konfiguration von (1*R*,2*R*)-**10** wurde durch die Messung des Drehwerts des 1,2-Diols **17** ermittelt,^[6] das man mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN)^[7] in 76 % Ausbeute erhielt (Schema 2). Die GaLB-Katalyse wurde bei einer großen Zahl nichtfunktionalisierter und funktionalisierter symmetrischer Epoxide angewendet (Tabelle 1): So entstanden in mäßigen bis guten Ausbeuten (31–75 %; Nr. 1 und 3–6) die Verbindungen **9** (86 % *ee*), **11** (67 % *ee*), **12** (87 % *ee*), **13** (80 % *ee*) und **14** (90 % *ee*). Die niedrigeren Ausbeuten sind vermutlich auf einen unerwünschten Ligandenaustausch von 1,1'-Binaphthol gegen **1** unter Bildung von Nebenprodukten zurückzuführen.^[8] Nach einigen Versuchen^[9] stellten wir fest, daß

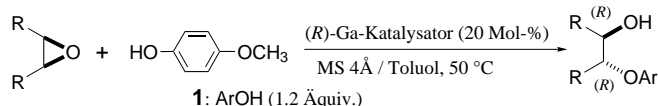
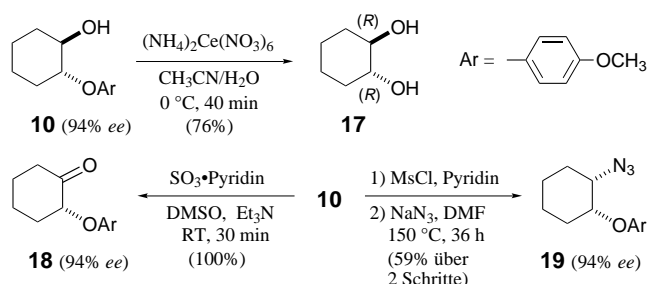


Tabelle 1. Enantioselektive Epoxidringöffnungen mit 4-Methoxyphenol **1**, die durch Heterobimetall-Galliumkomplexe in Gegenwart von Molekularsieb katalysiert werden.

Nr.	Epoxid	Produkt	<i>t</i> [h]	GaLB Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]	<i>t</i> [h]	GaSO Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1		2 9	72 (72) ^[a]	75 (73) ^[a]	86 (89) ^[a]	4	77	54
2		3 10	72 (72) ^[a]	48 (60) ^[a]	93 (94) ^[a]	4 (4) ^[b]	73 (61) ^[b]	56 (51) ^[b]
3		4 11	72	31	67	4	67	58
4		5 12	72 (72) ^[a]	70 (69) ^[a]	87 (92) ^[a]	24	90	55
5 ^[c]		6 13	96	34	80	48	83	43
6 ^[d]		7 14	160	51	90	19	44	34
7		8 15	72	[e]	[e]	7	75	50
8 ^[f]		3 16	–	–	–	4	75	61

[a] In Klammern angegebene Werte beziehen sich auf GaLB*-katalysierte Reaktionen. [b] 5 Mol-% GaSO wurden eingesetzt. [c] R¹ = CH₂OSiPh₂tBu. [d] R² = 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonyl; 30 Mol-% GaLB wurden verwendet. [e] Keine Reaktion. [f] Statt **1** wurde 4-Methoxy-1-naphthol eingesetzt.

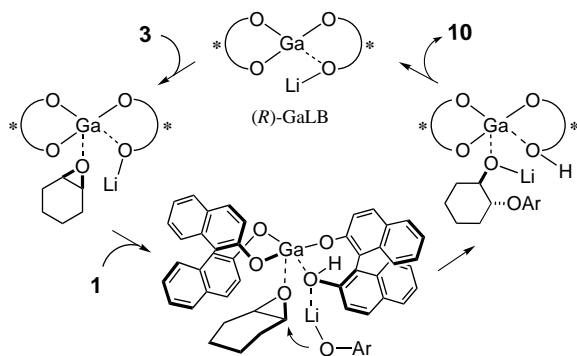


Schema 2. Umsetzung von **10** zum optisch aktiven 1,2-Diol **17**, zum Keton **18** und zum Azid **19** (Ausbeuten sind in Klammern angegeben); DMSO = Dimethylsulfoxid, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, MsCl = Methansulfonylchlorid.

GaLB*, das aus (*R*)-6,6'-Bis((triethylsilyl)ethynyl)binaphthol hergestellt wurde, bessere Resultate lieferte. Möglicherweise ist GaLB* stabiler gegenüber einem Ligandenaustausch als GaLB.^[10] So wurde **10** in einer Ausbeute von 60 % erhalten – bei gleicher Enantiomerenreinheit wie in der GaLB-katalysierten Reaktion (Tabelle 1, Nr. 2, in Klammern), während **9** und **12** in guten Ausbeuten mit 89 bzw. 92 % *ee* gebildet wurden (Tabelle 1, Nr. 1 und 4, in Klammern). Gemäß Schema 2 konnte **10** nicht nur in das 1,2-Diol **17**, sondern auch in das α -Aryloxyketon **18** und das β -Aryloxazid **19** überführt werden, ohne daß die Enantiomerenreinheit vermindert wurde.

Selbst nicht enantioselektive Reaktionen von Epoxiden mit Sauerstoff-Nucleophilen sind kaum bekannt, und die Epoxidringöffnung mit Hydroxyarenen unter gewöhnlichen basischen oder sauren Bedingungen scheint schwierig durchführbar. So fand zwischen **3** und **1** bei 50 °C in Gegenwart katalytischer und/oder stöchiometrischer Mengen von Basen wie *n*BuLi, NaOtBu, KOtBu, K₂CO₃ und Cs₂CO₃ keine Reaktion statt. Die Zugabe von Lewis-Säuren wie BF₃·Et₂O oder ZnCl₂ hatte ebenfalls keine Wirkung auf die Reaktion. Allerdings wirkte der GaLB-Komplex als bemerkenswert aktiver Katalysator.

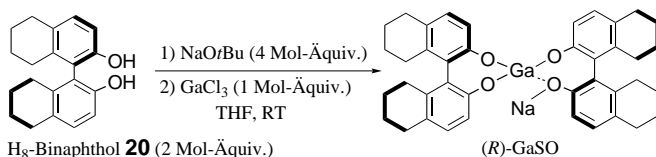
Ein Modell für die GaLB-katalysierte Epoxidringöffnung ist in Schema 3 dargestellt. GaLB ist ein Heterobimetall-Komplex,^[11] der sich aus einer Lithiumbinaphthoxid-Einheit und Gallium als Zentralmetall zusammensetzt. Die Lithiumbinaphthoxid-Einheit scheint die Funktion einer Brønsted-Base zu übernehmen, die die Orientierung von **1** kontrolliert; Gallium wirkt vermutlich als Lewis-Säure, die die Ausrichtung von **3** kontrolliert: Auf diese Weise ist die enantioselektive Ringöffnung von **3** mit **1** möglich.^[12] Durch Zugabe von 4-Å-Molekularsieb, das möglicherweise die



Schema 3. Modell für die GaLB-katalysierte Ringöffnung von Cyclohexenoxid **3** mit 4-Methoxyphenol **1**.

Abspaltung von **10** vom Katalysator unterstützt, wurde die Reaktionsgeschwindigkeit stark erhöht: Bei der Reaktion von **3** ohne Molekularsieb (50 °C, 73 h) wurde **10** zwar mit 95 % *ee*, allerdings in nur 5 % Ausbeute gebildet.

Um noch wirksamere Katalysatoren zu entwickeln, stellten wir mehrere neue Heterobimetall-Galliumkomplexe mit unterschiedlichen asymmetrischen Liganden her.^[13] Die Komplexe mit (*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydrobinaphthol (**20**: H₈-Binaphthol)^[14] waren in den betreffenden Reaktionen tatsächlich katalytisch aktiver.^[15] Für den Ga-Na-Bis(H₈-binaphthoxid)-Komplex (GaSO) schlagen wir die in Schema 4



Schema 4. Synthese von Ga-Na-Bis(H₈-binaphthoxid) (GaSO).

dargestellte Struktur vor.^[16] Die durch GaSO (20 Mol-%) katalysierte Reaktion von **3** mit **1** (Toluol; 50 °C) lieferte in nur 4 h die Verbindung **10** in 73 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 2), wenn auch mit mäßigem Enantiomenüberschuß (56 % *ee*). Die katalytische Menge von GaSO konnte ohne Beeinträchtigung der Reaktivität erniedrigt werden (5 Mol-%), wobei man **10** mit 51 % *ee* in einer Ausbeute 61 % erhielt (Nr. 2, in Klammern). Viele symmetrische Epoxide (mit Ausnahme von **7**) gingen die GaSO-katalysierte Ringöffnung mit **1** ein, wobei gute bis ausgezeichnete Ausbeuten, aber nur mäßige *ee*-Werte erzielt wurden (43–58 % *ee*). Bemerkenswerterweise verlief die Ringöffnung des acyclischen Substrats **8** zwar in Gegenwart von GaSO (20 Mol-%) nach 7 h bei 50 °C glatt unter Bildung von **15** (50 % *ee*, 75 % Ausbeute), nicht aber mit GaLB als Katalysator (Tabelle 1, Nr. 7). Darüber hinaus lieferte das sterisch stärker gehinderte 4-Methoxy-1-naphthol einen geringfügig höheren Enantiomenüberschuß (Tabelle 1, Nr. 8).

Anders als bei GaLB war Natrium am besten zur Aktivierung des Heterobimetall-Gallium-H₈-Binaphthoxid-Komplexes geeignet.^[17] Wahrscheinlich sind unterschiedliche Ga-O-Bindungslängen für die Alkalimetall-Effekte von Bedeutung. Darüber hinaus scheinen die GaSO- und die GaLB-Kataly-

satoren charakteristische Diederwinkel zwischen den axialen Biarylgruppen aufzuweisen.^[18]

Wir haben damit die erste katalytische enantioselektive Ringöffnung von Epoxiden mit Hydroxyarenen unter Einsatz von Heterobimetall-Galliumkomplexen (wie GaLB, GaLB* und GaSO) und 4-Å-Molekularsieb entwickelt. Die GaLB-katalysierte Reaktion von Epoxiden mit 4-Methoxyphenol liefert präparativ vielseitig verwendbare 1,2-Diolmonooether mit ausgezeichneten Enantiomenüberschüssen in befriedigenden Ausbeuten. Der Einsatz von Nucleophilen wie ROH, RNH₂, HN₃ und/oder HCN sowie die Optimierung der Katalysatoren sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden unter Argon durchgeführt.

Allgemeines Verfahren: Es wurde eine Mischung aus pulverisiertem 4-Å-Molekularsieb (400 mg), das zuvor 6 h bei 180 °C im Vakuum getrocknet worden war, und einer 0.05 M Lösung von (*R*)-GaLB^[2] (4.0 mL, 0.20 mmol) in THF:Et₂O:Hexan (6:1:1) hergestellt. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von **1** (149 mg, 1.2 mmol) in Toluol (2.0 mL) sowie Cyclopentenoxid **2** (87.5 µL, 1.0 mmol) versetzt und die Mischung 72 h bei 50 °C gerührt. Das Gemisch wurde in Et₂O (30 mL) aufgenommen und das Molekularsieb durch Filtration über Celite entfernt. Das Filtrat wurde mit 5proz. wäßriger Citronensäure (10 mL), in 1 N wäßriger NaOH-Lösung (10 mL), gesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (SiO₂; Hexan:Aceton 10:1) gereinigt. (1*R*,2*R*)-**9** (157 mg, 75 %) wurde in 86 % *ee* als farbloses Öl erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -36.0$ ($c = 1.08$ in CHCl₃); ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.58$ –1.84 (m, 4H; CHHCH₂CHH), 2.01–2.16 (m, 3H; CHHCH₂CHH, Überlappung mit OH), 3.75 (s, 3H; CH₃), 4.28 (m, 1H; CHOH), 4.43 (m, 1H; CHAr), 6.83 (m, 4H; Ar); ¹³C-NMR (678 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.0, 29.8, 32.5, 55.7, 77.2, 85.2, 114.6, 116.6, 151.9, 153.8$. Der Enantiomenüberschuß von **9** wurde durch HPLC-Analyse an einer chiralen stationären Phase ermittelt (Daicel Chiralpak AS, Hexan:2-Propanol, 90:10, Fließgeschwindigkeit 1.0 mL min⁻¹; Retentionszeiten 10.1 min beim (1*S*,2*S*)-Isomer und 25.5 min beim (1*R*,2*R*)-Isomer; Detektion bei 254 nm).

Eingegangen am 24. März 1998 [Z11633]

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Asymmetrische Synthesen • Epoxide • Gallium

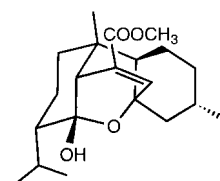
- [1] Übersichten: D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14361–14384.
- [2] T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 118, 4783–4784.
- [3] Ein alternativer Ansatz zur Synthese optisch aktiver 1,2-Diole durch katalytische enantioselektive Dihydroxylierungen von Olefinen wurde von K. B. Sharpless et al. entwickelt, siehe: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [4] a) E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 773–776; b) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936–938.
- [5] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage, Wiley, New York, **1991**, S. 46–47.
- [6] (1*R*,2*R*)-**17**: $[\alpha]_D^{25} = -42$ ($c = 0.19$ in H₂O); Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -46.5$ ($c = 1.6$ in H₂O); N. A. B. Wilson, J. Read, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1269–1273.
- [7] T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6291–6292.
- [8] Das Produkt der Ringöffnung von **3** mit Binaphthol wurde in 24 % Ausbeute (bezogen auf Binaphthol) gebildet.

- [9] (*R*)-6,6'-Bis(trimethylsilyl)-, Dibrom- oder Dimethoxybinaphthol, 3,3'-Dimethyl- oder Difluorbinaphthol, 3-Hydroxymethylbinaphthol^[19] und 4,4'-Dibrom- oder Dimethylbinaphthol lieferten weniger zufriedenstellende Ergebnisse.
- [10] Darüber hinaus wurden verwandte Verbindungen (6,6'-Bis((trialkylsilyl)ethinyl)binaphthol) bei katalytischen enantioselektiven Nitroaldolreaktionen eingesetzt: a) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 23, 7388–7389; b) E. Takaoka, N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, H. Sasai, M. Shibasaki, *Heterocycles* **1997**, 46, 157–163.
- [11] Für eine Übersicht über Heterobimetall-Katalysatoren siehe: a) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1236–1256; b) H. Steinhagen, G. Helmchen, *ibid.* **1996**, 108, 2489–2492 bzw. **1996**, 35, 2339–2342.
- [12] Ga-Na-Bis(binaphthoxid)^[20] (41 % Ausbeute, 52 % *ee*), Alkalimetall-freies Ga-Bis(binaphthoxid)^[21] (22 % Ausbeute, 37 % *ee*) und AlLi-Bis(binaphthoxid)^[22] (20 % Ausbeute, 72 % *ee*) führen zu weit weniger zufriedenstellenden Ergebnissen.
- [13] 10,10'-Dihydroxy-9,9'-biphenanthryl,^[23] 3,3'-Dihydroxy-4,4'-biphenanthryl (BIPOL)^[24] und $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-2-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL)^[25] führten zu unbefriedigenden Ergebnissen.
- [14] D. J. Cram, R. C. Helgeson, S. C. Peacock, L. J. Kaplan, L. A. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J. M. Mayer, Y. Chao, M. G. Siegel, D. H. Hoffman, G. D. Y. Sogah, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1930–1946.
- [15] Für enantioselektive Alkylierungen, die von einem Ti(H₈-Binaphthoxid)-Komplex katalysiert werden: a) A. S. C. Chan, F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4080–4081; b) F.-Y. Zhang, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3651–3655.
- [16] GaSO wurde ähnlich wie GaLB hergestellt (aus einer 1:2-Mischung aus GaCl₃ und Dinatrium-H₈-binaphthoxid). Bei diesem Mischungsverhältnis wurden eine maximale Reaktivität und ein maximaler Enantiomerenüberschuß erzielt: Der Einfluß des Verhältnisses von GaCl₃ zu Dinatrium-H₈-binaphthoxid auf die Reaktion von **3** mit **1** bei 50 °C wird durch die folgenden Ergebnisse deutlich: 1:1 (10 % Ausbeute, 30 % *ee*), 1:1.5 (53 % Ausbeute, 53 % *ee*), 1:2 (73 % Ausbeute, 56 % *ee*), 1:2.5 (65 % Ausbeute, 49 % *ee*), 1:3 (Spuren). Die Struktur von GaSO wurde durch Positiv-Ionen-Laserdesorptions-Ionisierungs-Flugzeit-Massenspektrometrie gestützt (LDI-TOF; Reflexionmodus): *m/z* 701 ([M⁺+Na] für ⁷¹Ga).
- [17] Ga-Li-Bis(H₈-binaphthoxid) (39 % Ausbeute, 33 % *ee*) und Ga-K-Bis(H₈-binaphthoxid) (58 % Ausbeute, 52 % *ee*) lieferten weniger befriedigende Ergebnisse.
- [18] Vergleiche Takayas katalytische enantioselektive Hydrierungen mit H₈-(*S*)-[2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl]-Komplexen (H₈-BINAP-Komplexen): T. Uemura, X. Zhang, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, T. Ohta, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5510–5516.
- [19] M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2329–2330.
- [20] T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1368–1372.
- [21] Dieser Komplex wurde aus GaCl₃ (1 mM), 1,1'-(*R*)-Binaphthol (2 mM) und *n*BuLi (3 mM) bei Raumtemperatur in THF hergestellt.
- [22] T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 103–105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 104–106.
- [23] F. Toda, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3607–3609.
- [24] K. Yamamoto, K. Nada, K. Okamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1065–1066.
- [25] a) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta.* **1987**, 70, 954–974; b) K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340–5345.

Totalsynthese von Chatancin**

Josef Aigner, Edda Gössinger,* Hanspeter Kählig, Georg Menz und Karin Pflugseder

Chatancin **1** wurde bei einem großen Projekt zur Suche nach physiologisch wirksamen Inhaltsstoffen aus niederen Meerestieren entdeckt.^[1] Dieses tetracyclische Diterpen, das aus einer Weichkoralle (*Sarcophyton* sp.) isoliert wurde, ist ein Antagonist des Blutplättchen-aktivierenden Faktors (PAF) und ist somit ein potentielles Therapeutikum für niedrigen Blutdruck sowie Atemwegs-, Herz-Kreislauf- und entzündliche Erkrankungen.^[2] Die physiologische Wirkung, besonders aber die Tatsache, daß diese sauerstoffüberbrückte Dodekahydrophenanthrenverbindung mit der ungewöhnlichen Anordnung ihrer Substituenten und den sieben stereogenen Zentren bisher nicht synthetisiert worden ist, haben uns veranlaßt, nach einem Syntheseweg zu suchen.



Chatancin **1**

Als Schlüsselschritt wählten wir eine von uns erarbeitete, stereoselektive Synthesemethode für mehrfach substituierte *cis*-Dekalinone.^[3] Mit dieser Methode konnten vier der sieben stereogenen Zentren ausgehend von nichtchiralen Ausgangsverbindungen stereochemisch einheitlich aufgebaut werden. Um die Synthese enantioselektiv durchführen zu können, wurde zur Anellierung des dritten carbocyclischen Rings eine kleine chirale Seitenkette, die aus billigem, leicht zugänglichem (*R*)-3-Hydroxyisobuttersäuremethylester hergestellt wurde,^[4] angeknüpft und damit das fünfte stereogene Zentrum eingebracht. Über die Synthese des dadurch erhaltenen enantiomerenreinen, mehrfach substituierten Dekalinonsystems haben wir berichtet.^[5] Dabei wurde ausgehend von Thymochinon und 5,5-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorcyclopentadien das tricyclische Diels-Alder-Addukt gebildet, das durch regio- und stereoselektive Umfunktionalisierungen in das tetracyclische Keton (\pm)-**2** überführt wurde. Dieses wurde mit (*S*)-3-Lithio-2-methyl-1-benzyloxypropan umgesetzt und lieferte dabei die diastereomeren tertiären Alkohole (+)-**3** und (–)-**4** (Schema 1). Der Versuch, chirales Reagens zu sparen und im Unterschub einzusetzen, mißlang, weil das unerwünschte Diastereomer (–)-**4**, dessen Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert wurde, schneller

[*] Prof. E. Gössinger, Dr. J. Aigner, Dr. H. Kählig, Dr. G. Menz, Dr. K. Pflugseder
Institut für Organische Chemie der Universität
Währingerstraße 38, A-1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 131-367-2280
E-mail: edgo@felix.orc.univie.ac.at

[**] Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung des Chatancin, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt P09643) unterstützt. J. A. und K. P. danken der Universität Wien für Forschungstipendien. Wir danken Herrn Dr. Aiya Sato, New Lead Research Laboratories, Sankyo, für eine kleine Menge an natürlichem Chatancin und die Übersendung der Spektren von Chatancin und einigen Derivaten sowie für die Mitteilung experimenteller Daten zur Stabilität von Chatancin. Für Ihre Hilfe möchten wir uns besonders bei Frau Anna Fuchs bedanken. – 1. Mitteilung: Lit. [5].