

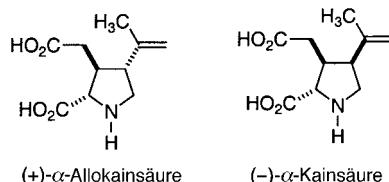
Stichwörter: Gallium · Mehrfachbindungen · π -Wechselwirkungen

- [1] a) X. He, R. A. Bartlett, M. M. Olmstead, K. Ruhlandt-Senge, B. E. Sturgeon, P. P. Power, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 761; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 717; b) ähnliche Reduktionen zu den Anionen $[R_2MMR_2]^-$ ($R = \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$; $M = \text{Al}$ oder Ga) und $[\text{TripAlAlTrip}_2]^-$: C. Pluta, K.-R. Pörschke, C. Krüger, K. Hildenbrand, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 451; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 388; c) W. Uhl, A. Vester, W. Kaim, J. Poppe, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 9; d) W. Uhl, U. Schutz, W. Kaim, E. Waldhör, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *501*, 79; e) R. J. Wehmschulte, K. Ruhlandt-Senge, M. M. Olmstead, H. Hope, B. E. Sturgeon, P. P. Power, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2983.
- [2] a) W. Uhl, A. Vester, D. Fenske, G. Baum, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *464*, 23; b) W. Uhl, R. Gerding, A. Vester, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *513*, 163; c) W. Uhl, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *163*, 132.
- [3] Kristallstrukturanalysen: Datensammlung auf einem Syntex-P2₁- (3·3C₆H₆) oder Siemens-P4-RA-Diffraktometer (4) bei 130 K; Cu_{Kα} ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). **3**·3C₆H₆: $C_{108}H_{156}\text{Ga}_4\text{Na}_2$, $M_r = 1779.2$, $a = 13.203(3)$, $b = 30.381(6)$, $c = 25.928(5) \text{ \AA}$, $\beta = 103.26(3)^\circ$, $V = 10.123(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, Raumgruppe $P2_1/n$, $R1 = 0.057$ für 9826 ($I > 2\sigma(I)$); **4**: $C_{90}H_{138}\text{Ga}_4$, $M_r = 1498.9$, $a = 23.577(5)$, $b = 14.672(3)$, $c = 24.513(4) \text{ \AA}$, $\beta = 91.09(2)^\circ$, $V = 8478(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, Raumgruppe $P2/c$, $R1 = 0.121$ für 7384 ($I > 2\sigma(I)$). Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-102712, CCDC-102713“ 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).
- [4] Eine vereinfachte Analyse der π -Orbitale, unter der Annahme von ungefährer D_3 -Symmetrie für das Ga₄-Gerüst, ergibt zwei MOs (ein bindendes und ein antibindendes) mit A_2 -Symmetrie und zwei entartete, nichtbindende Orbitale mit E -Symmetrie. In **3** ist das bindende A_2 -Orbital mit einem Elektronenpaar besetzt, in **4** ist es unbesetzt.
- [5] X.-W. Li, W. T. Pennington, G. H. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7578; X.-W. Li, Y. Xie, K. D. Gripper, R. C. Crittenden, C. F. Campana, H. F. Schaefer III, G. H. Robinson, *Organometallics* **1996**, *15*, 3798.
- [6] F. A. Cotton, A. H. Cowley, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1795.
- [7] P. J. Brothers, P. P. Power, *Adv. Organomet. Chem.* **1996**, *39*, 1.
- [8] P. J. Brothers, K. Hübler, U. Hübler, B. C. Noll, M. M. Olmstead, P. P. Power, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2528; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2355.
- [9] N. Wiberg, K. Amelunxen, H. Nöth, H. Schwenk, W. Kaim, A. Klein, T. Scheiring, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1258; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1213.
- [10] D. Kost, E. H. Carlson, M. Raban, *Chem. Commun.* **1971**, 656.
- [11] Rechnungen zu verwandten Li-Aryl- π -Wechselwirkungen ergaben, daß diese bis zu 21 kcal mol⁻¹ betragen können: M. Tacke, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 537.

Nickel- und Palladiumkatalyse bei der stereoselektiven Synthese funktionalisierter Pyrrolidine: enantioselektive formale Synthese von (+)- α -Allokainsäure**

Maxim V. Chevliakov und John Montgomery*

(+)- α -Allokainsäure und (-)- α -Kainsäure sind Verbindungen aus der kainoiden Familie neuroexzitatorischer Aminosäuren, die als konformativ eingeschränkte Glutamatanaloga biologisch wirksam sind (Schema 1).^[1] Nach ausgedehnten Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen ist die C4-Isopropylgruppe die entscheidende Substruktur, an der Abwandlungen



Schema 1. Kainoide Naturstoffe.

ohne Verlust der neuroexzitatorischen Aktivität möglich sind.^[2] Angesichts der pharmakologischen Bedeutung dieser Naturstoffe begannen wir damit, einen synthetischen Einstieg zu ihnen zu entwickeln, der auch auf einer späteren Synthesestufe noch leicht Änderungen des C4-Substituenten gestattet und der den Zugang sowohl zur Kainsäure- als auch zur Allokainsäure-Konfiguration ermöglicht.^[3] Wir berichten hier über unsere ersten Untersuchungen auf diesem Gebiet mit der direkten und hochstereoselektiven formalen Totalsynthese der (+)- α -Allokainsäure. Unsere Strategie verwendet zwei Metallkatalysen als Schlüsselschritte: die nickelkatalysierte Cyclisierung eines Alkinyenon-Derivats von D-Serin mit Trimethylaluminium und eine palladiumkatalysierte reduktive Allyl-Carbonat-Verschiebung (Schema 2).

D-Serin-Methylester (D-Ser-OMe) wurde in rationeller und einfacher Weise zum Cyclisierungssubstrat **4** umgesetzt (Schema 2): Die Kondensation von D-Ser-OMe mit Triphosgen^[4] und die nachfolgende N-Propargylierung mit dem Iodid **1** und KHMDS lieferten **2** in 49 % Ausbeute über beide Stufen. Die chemoselektive Reduktion der Estergruppe mit NaBH₄,^[5] Swern-Oxidation und Wittig-Olefinition mit dem Tetrahydroooxazolon **3** lieferten **4** (74 % aus **2**).

Die Cyclisierung von **4** mit MeLi/ZnCl₂ und 10 Mol-% [Ni(cod)₂] unter bewährten Bedingungen^[7, 8] verlief zwar mit hohen Ausbeuten, jedoch mit nur mäßigen Diastereoselektivitäten (ca. 3:1). Käufliches Trimethylaluminium oder

[*] Prof. J. Montgomery, M. V. Chevliakov

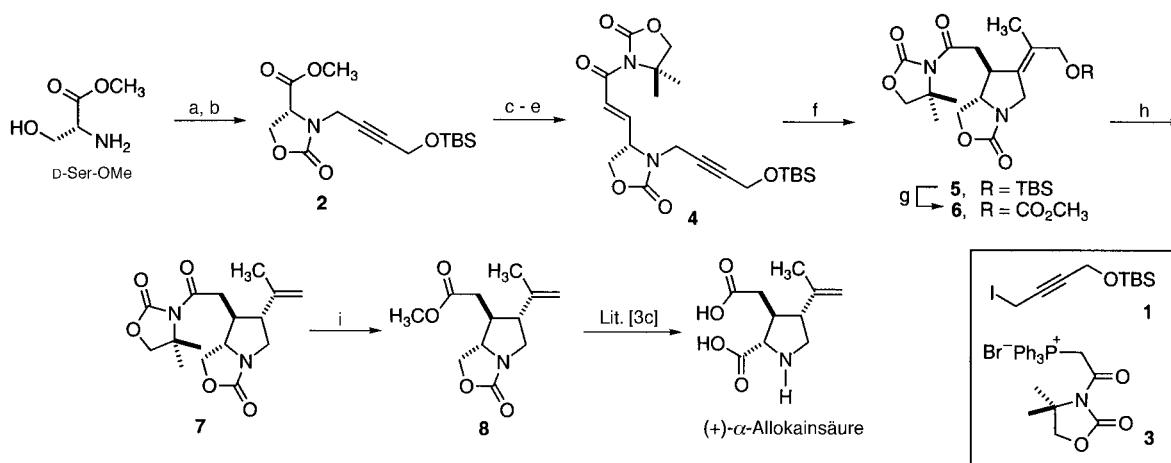
Department of Chemistry, Wayne State University

Detroit, MI 48202-3489 (USA)

Fax: (+1)313-577-1377

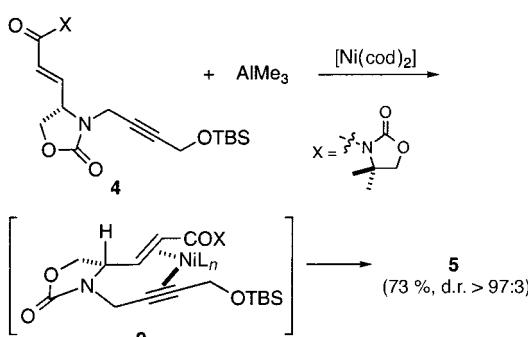
E-Mail: jwm@chem.wayne.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. J.M. dankt für ein National Science Foundation CAREER Award, einen Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award und einen 3M Pharmaceuticals New Faculty Award. M.V.C. dankt für einen Graduate Research Assistantship Award der Wayne State University. Die Autoren danken Hélène Fain für hilfreiche Diskussionen.



Schema 2. Formale Synthese von (+)- α -Allokainsäure. a) Triphosgen, THF, 65 °C, 4 h; b) 1.1 Äquiv. KHMDS, THF, 0 °C, 30 min; dann 3 Äquiv. $\text{ICH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OTBS}$ 1 in THF; 40 °C, 24 h, 49 % (2 Stufen); c) NaBH_4 , EtOH, 0–25 °C, 3 h, 91 %; d) 1.5 Äquiv. (COCl)₂, 3 Äquiv. DMSO, 4 Äquiv. Et_3N , CH_2Cl_2 , –78 °C; e) 1.5 Äquiv. 3, 3 Äquiv. DMAP, CH_2Cl_2 , –20 bis 25 °C, 1.5 h, 81 % (2 Stufen); f) 3 Äquiv. Me_3Al , 10 Mol-% [$\text{Ni}(\text{cod})_2$], THF, 0 °C, 40 min, 73 %, d.r. = 97:3; g) HF·Pyridin, THF, 0–25 °C, 24 h, 86 %; dann 3 Äquiv. Chlorkohlensäuremethylester, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0–25 °C, 3 h, 83 %; h) 10 Mol-% [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$], 40 Mol-% PBu_3 , Et_3N (1.5 Äquiv.), HCO_2H (1.5 Äquiv.), THF, 65 °C, 74 %, d.r. = 95:5; i) 3 Äquiv. MeOMgBr , 25 °C, 3 h, 54 %. – cod = Cycloocta-1,5-dien, dba = 1,5-Diphenylpent-1,4-dien-3-on, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, HMDS = Hexamethyldisilazanid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

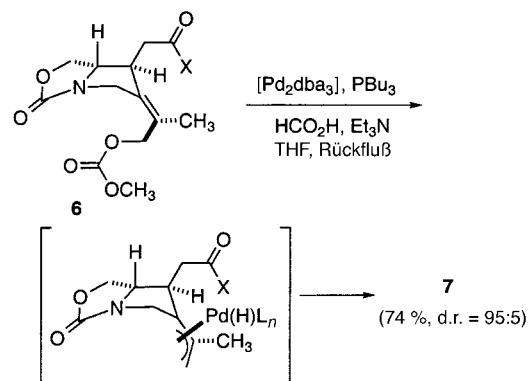
Dimethylzink erwiesen sich dem $\text{MeLi}/\text{ZnCl}_2$ -System im Hinblick auf die erwünschte *trans*-Beziehung der C2- und C3-Substituenten (Pyrrolidinnumerierung) als überlegen. Die Cyclisierung von 4 mit käuflichem Trimethylaluminium und $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (10 Mol-%) in THF lieferte 5 in 73 % Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis (d.r.) von >97:3 zugunsten des erwünschten *trans*-Isomers; käufliches Dimethylzink führte unter diesen Bedingungen mit gleichhoher Diastereo-selektivität zu 5 in 67 % Ausbeute. Die parallele Orientierung der beiden reaktiven π -Komponenten in der chelatisierten Struktur 9 ist vermutlich für die *trans*-Anordnung der zwei Substituenten in 5 ausschlaggebend (Schema 3).



Schema 3. Stereoselektivität der Nickel-katalysierten alkylierenden Cyclisierung.

Um das Substrat 6 für eine palladiumkatalysierte Reduktion mit Allylverschiebung vorzubereiten, wurde in 5 die Silyl gegen eine Carbonatschutzgruppe ausgetauscht (73 % Ausbeute). Über verwandte Systemen berichtete Tsuji, daß sie sich palladiumkatalysiert über intermediäre π -Allylkomplexe unter Hydridanlagerung an den stärker gehinderten Allylterminus zu den endständigen Alkenen umlagern.^[9] Der stereo-chemische Verlauf der oxidativen Addition bestimmt dabei bereits den des gesamten Prozesses, da die Decarboxylierung

und die reduktive Eliminierung an der C-H-Bindung beide unter Retention der Konfiguration stattfinden. Wurde 6 mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{PBu}_3$ und $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ umgesetzt, erhielt man 7 in 74 % Ausbeute mit d.r. = 95:5 zugunsten einer all-*trans*-Anordnung der drei Pyrrolidinsubstituenten, wie sie bei α -Allokainsäure gegeben ist. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit einer *exo*-selektiven oxidativen Addition *syn* zur benachbarten Seitenkette, wobei letztlich Hydrid an der β -Seite von 6 angelagert wird (Schema 4). Nachdem die Acyltetrahydrooxazolon-Einheit mit CH_3OMgBr in den Methylester 8 umgewandelt wurde, war die formale Totalsynthese von (+)- α -Allokainsäure abgeschlossen (Schema 2).^[10] Die Säure wurde aus 8 bereits von Hanessian et al. erhalten.^[3c]



Schema 4. Palladiumkatalysierte reduktive Allylverschiebung.

Die hier beschriebene Strategie dürfte die Variation des C4-Substituenten von Allokainsäure erleichtern, und zwar durch die Wahl von komplexeren Aluminium- oder Zink-organischen Verbindungen. Ferner bietet die schrittweise Einführung der Stereozentren die Möglichkeit, die Strategie so abzuwandeln, daß auch die epimere Serie der Kainoide,

durch Kainsäure verkörpert, über ein auf einer höheren Stufe liegendes, gemeinsames Zwischenprodukt möglich wird.^[11]

Experimentelles

5: Trimethylaluminium (2.0 m in Hexan, 1.44 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (13.2 mg, 0.05 mmol) in THF getropft. Nach 5 min wurde die Mischung mit einer Spritze zu einer 0°C kalten Lösung von **4** (210 mg, 0.48 mmol) in 3 mL THF gegeben und 40 min bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe eines $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ -Puffers (pH 8) abgebrochen. Es wurde viermal mit EtOAc extrahiert, der Extrakt über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Flash-Chromatographie (EtOAc/Hexan, 1/1) wurde **5** (160 mg, 0.35 mmol, 73%) mit d.r. = 97:3 erhalten: $[\alpha]_D^{25} = -90.9$ ($c = 0.5$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.64$ (dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.41–4.48 (m, 2H), 4.01–4.09 (m, 4H), 3.73 (dt, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.91–3.02 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.0, 161.1, 154.0, 132.8, 130.2, 75.4, 70.5, 65.1, 64.8, 60.5, 48.5, 44.2, 41.1, 25.9, 24.85, 24.81, 18.3, 16.3, -5.3, -5.4$; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2928, 1772, 1695, 1396, 1311 \text{ cm}^{-1}$; HR-MS: m/z : ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: 395.1639, gef.: 395.1642 [$M^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

7: Tributylphosphan (6.1 mg, 0.03 mmol) wurde zu einer 0 °C kalten Lösung von $[Pd_2(dbu)_3]$ (6.4 mg, 0.007 mmol) in 3 mL THF gegeben. Ameisensäure (4.83 mg, 0.1 mmol), Triethylamin (10.6 mg, 0.1 mmol) und eine Lösung von **6** (25 mg, 0.06 mmol) in 0.3 mL THF wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 80–85 °C). Die Mischung wurde durch Florisil filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach Flash-Chromatographie (EtOAc/Hexan, 1/1) wurde **7** (15 mg, 0.05 mmol, 74 %) mit d.r. = 95:5 erhalten: $[\alpha]^{25}_{D} = -22.4$ ($c = 1.45$ in $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.87$ (br. s, 1 H), 4.85 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 4.45–4.49 (m, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 3.47 (dd, $J = 8.5, 11.0$ Hz, 1 H), 3.38 (dd, $J = 9.5, 11.5$ Hz, 1 H), 3.20 (dd, $J = 17.0, 4.0$ Hz, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.25 (dq, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.4, 160.7, 154.0, 141.6, 114.7, 75.3, 68.0, 64.8, 60.6, 54.9, 48.6, 42.9, 38.2, 24.7, 24.6, 18.2$; IR (Film): $\tilde{\nu} = 1774, 1696, 1381, 1308 \text{ cm}^{-1}$; HR-MS (EI): m/z : ber. für $C_{16}H_{22}N_2O_5$: 322.1529, gef.: 322.1535 [M^+].

Eingegangen am 22. Juni 1998 [Z12026]

Stichwörter: Cyclisierungen · Neurotoxine · Nickel · Palladium · Pyrrolidine

- [1] a) S. Marukami, T. Takemoto, Z. Shimizu, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 1026–1028; b) A. F. Parsons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149–4174.
 - [2] R. Chamberlin, R. Bridges in *Drug Design for Neuroscience*, (Hrsg.: A. P. Kozikowski), Raven, New York, **1993**, S. 231–259.
 - [3] a) Für eine Übersicht der Synthesen von Kainsäure und Allokainsäure siehe Lit. [1 b]; wichtige Synthesen: b) W. Oppolzer, K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4978–4979; c) S. Hanessian, S. Ninkovic, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5418–5424; d) S. Hatakeyama, K. Sugawara, S. Takano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 125–127; e) C. Agami, M. Cases, F. Couty, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7937–7940; f) G. A. Kraus, J. O. Nagy, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3537–3545; g) H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3451–3462; h) P. DeShong, D. A. Kell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3979–3982.
 - [4] M. P. Doyle, A. B. Dyatkin, M. N. Protopopova, C. I. Yang, C. S. Miertschin, W. R. Winchester, S. H. Simonsen, V. Lynch, R. Ghosh, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 163–170.
 - [5] M. P. Sibi, D. Rutherford, R. Sharma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1675–1678.
 - [6] Das Reagens **3** wurde hergestellt, wie für ein Phenylalanin-Derivat beschrieben: D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
 - [7] a) J. Montgomery, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2099–2100; b) J. Montgomery, E. Oblinger, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4911–4920; c) die Verwendung von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{Zink-organischen Verbindungen}$ zur Heterocyclisierung wurde be-

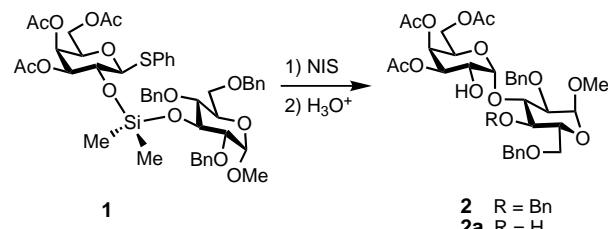
schrieben: J. Montgomery, M. V. Chevliakov, H. L. Briemann, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16449–16462; d) J. Montgomery, J. Seo, H. M. P. Chui, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6839–6842.

- [8] Wichtige Arbeiten zur übergangsmetallkatalysierten Carbocyclisierung sind zitiert in: I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635–662.
 - [9] a) T. Mandai, S. Suzuki, T. Murakami, M. Fujita, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2987–2990; b) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, *Chem. Lett.* **1984**, 1017–1020; c) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Synthesis* **1986**, 623–627.
 - [10] D. A. Evans, M. M. Morrissey, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346–4348.
 - [11] Eine konzeptionell verwandte Strategie über eine intramolekulare Protodesilylierung ist in Lit. [3d] beschrieben.

Eine neue intramolekulare Reaktion zur regioselektiven Debenzylierung oder Einführung einer Alkoholschutzgruppe**

Jacob Madsen und Mikael Bols*

In einer früheren Untersuchung zu siliciumvermittelten intramolekularen Glycosidierungsreaktionen wurde festgestellt, daß bei der Reaktion von **1** mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) neben dem gewünschten Glycosid **2** auch die debenzylierte Verbindung **2a** als Nebenprodukt entsteht (Schema 1).^[1]



Schema 1. Intramolekulare Glycosidbildung unter Bildung von zwei Produkten. Bn = Benzyl.

Zunächst glaubten wir, daß diese Debenzylierung nach einem intramolekularen Mechanismus unter Beteiligung des Si-Atoms während der Glycosidbildung abläuft. Wir schlossen dies aus zwei Gründen: Die Reaktion verlief regioselektiv, und wenn das Reaktionsgemisch nach der Glycosidierungsreaktion nicht mit Säure behandelt wurde, konnte ein debenzyliertes, Si-verbrücktes Produkt isoliert werden (Abb. 1).^[1a]

Wir haben diese Reaktion (Schema 1) erneut untersucht und kamen zu dem Schluß, daß die Debenzylierung nicht mit

[*] Dr. M. Bols, J. Madsen
Department of Chemistry
University of Aarhus
DK-8000 Aarhus (Dänem)
Fax: (+45) 8619-6199
E-mail: mb@kemi.aau.dk

[**] Diese Arbeit wurde vom Danish National Research Council gefördert (Förder-Nr. 9502986).