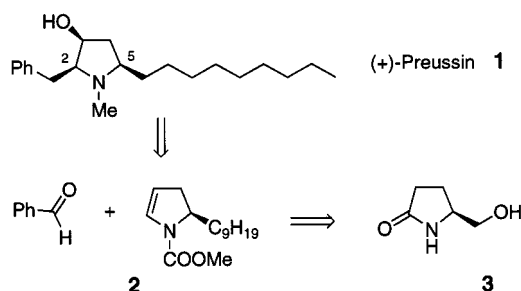


- [7] Verbindung **3** wurde durch die Kupplung von Phenylthioglycosiden von Tribenzyl-L-fucose mit einem *N*-Phthaloyl-4,6-benzyliden-D-glucosamin als Glycosiddonor oder -acceptor synthetisiert. Die Synthese wird demnächst beschrieben werden.
- [8] a) P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12; b) M. Ravenscroft, R. M. G. Roberts, J. G. Tillett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, *2*, 1569–1572.
- [9] Verbindung **4** wurde nach folgender Vorschrift synthetisiert: O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4551–4554.
- [10] a) O. Kanie, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 501–506; b) A. Hasegawa, H. Ohki, T. Nagahama, H. Ishida, M. Kiso, *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 277–281.
- [11] A. Hasegawa, T. Nagahama, H. Ohki, K. Hotta, H. Ishida, M. Kiso, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 493–498.

## Ungewöhnliche faciale Diastereoselektivität in der Paternò-Büchi-Reaktion eines chiralen Dihydropyrrols – eine kurze Totalsynthese von (+)-Preussin\*\*

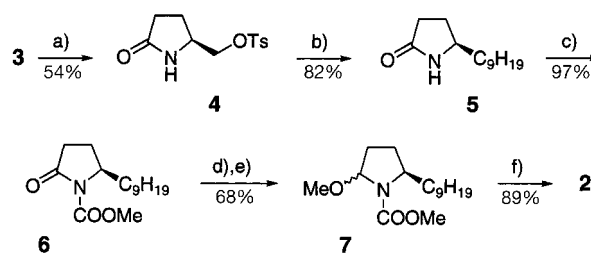
Thorsten Bach\* und Harm Brummerhop

Durch die Paternò-Büchi-Reaktion<sup>[1]</sup> von aromatischen Aldehyden mit Enol- und Enaminderivaten sind diastereomerenreine 3-Heteroatom-substituierte 2-Aryloxetane in guten Ausbeuten zugänglich.<sup>[2]</sup> Die anschließende Pd-katalysierte Hydrogenolyse dieser Produkte liefert unter Spaltung der Bindung zwischen dem O-Atom und C2 des Oxetans das Produkt einer formalen Carbohydroxylierung.<sup>[3]</sup> Als Zugang zum antifungal wirksamen Pyrrolidinol (+)-Preussin **1**<sup>[4]</sup> erschien uns die Carbohydroxylierung des N-Acceptor-substituierten 2,3-Dihydropyrrols **2** interessant, um ausgehend von käuflichem (*S*)-Pyroglutaminol **3** eine einfache Synthese dieses Naturstoffs<sup>[5]</sup> zu erreichen (Schema 1).



Schema 1. Retrosynthese von (+)-Preussin **1**.

Wir berichten im folgenden über die Realisierung dieses Ziels, wobei die Paternò-Büchi-Reaktion von **2** mit einer bislang bei Photocycloadditionen nicht aufgetretenen substratinduzierten facialen Diastereoselektivität verlief. In der Tat lenkt bei entsprechenden Additionen ein stereogenes Zentrum innerhalb eines Fünfrings den Angriff auf die dem sterisch anspruchsvolleren Substituenten gegenüberliegende Seite (*anti*-Angriff). Beispiele finden sich bei der Paternò-Büchi-Reaktion<sup>[6]</sup> und der intermolekularen [2+2]-Photocycloaddition.<sup>[7]</sup> Mit zu **2** analogen Dihydropyrrolen ist die thermische Ketenaddition eingehend untersucht worden, die ebenfalls *anti* zum bestehenden Rest verläuft.<sup>[8]</sup> Daß wir dennoch Hoffnung auf einen *syn*-Angriff gemäß Schema 1 hatten, begründet sich in einer Arbeit von Beckwith und Chai.<sup>[9]</sup> Bei Radikalreaktionen an N-Acceptor-substituierten Fünfringen, die in 2-Stellung ein stereogenes Zentrum aufweisen, wird ein Radikalzentrum in 5-Stellung von derselben Seite angegriffen, auf der sich der große Substituent in 2-Stellung befindet. Da auch bei Paternò-Büchi-Reaktionen Radikalzwischenstufen<sup>[1,10]</sup> gebildet werden und eine Selektion auf der Stufe eines Triplett-1,4-Diradikals<sup>[11]</sup> möglich erschien, wandten wir uns der Synthese des Dihydropyrrols **2** zu (Schema 2). Ausgehend von (*S*)-Pyroglutaminol **3**<sup>[12]</sup> wurde



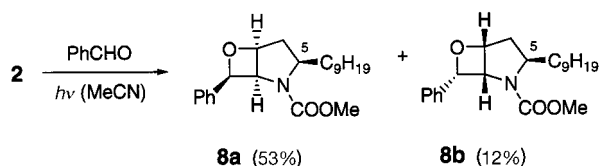
Schema 2. Synthese des Dihydropyrrols **2**. a) TsCl, Pyridin, 25 °C, 5 h; b) Li<sub>2</sub>Cu(*n*C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>)<sub>2</sub>CN, THF/Hexan (2/1), –78 °C → 25 °C, 16 h; c) BuLi, THF/Hexan (4/1), –78 °C, 1 h; ClCOOMe, –78 °C → 0 °C, 3 h; d) LiEt<sub>3</sub>H, THF, –78 °C → 0 °C, 3 h; e) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 0.5 h; f) TMSOTf, EtNiPr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 0.5 h. – CSA = Camphersulfonsäure, Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

nach Tosylierung des primären Alkohols zum bekannten Tosylat **4**<sup>[13]</sup> die *n*-Nonylseitenkette durch eine nucleophile Substitution mit einem Di-*n*-octylcuprat aufgebaut.<sup>[14]</sup> Die endocyclische Doppelbindung wurde nach Acylierung des Pyrrolidinons **5** mit Chlorameisensäuremethylester gebildet. Hierzu reduzierten wir zunächst das Pyrrolidinon **6** mit LiEt<sub>3</sub>H zum Halbaminol, das nicht isoliert, sondern direkt mit Dimethoxypropan in Gegenwart von Camphersulfonsäure zum *N,O*-Acetal **7** umacetalisiert wurde. Dieses wurde nach einer bislang hierfür nicht verwendeten Eliminierungsmethode<sup>[15]</sup> mit EtNiPr<sub>2</sub>/TMSOTf in die Zielverbindung überführt.

Die Paternò-Büchi-Reaktion des Dihydropyrrols **2** mit Benzaldehyd verlief glatt und lieferte drei Produkte (Schema 3). Bei einem der Produkte handelte es sich um ein 2-Aminooxetan, das wegen seiner Säurelabilität nicht isoliert werden konnte. Die beiden anderen Produkte waren zueinander diastereomere 3-Aminooxetane und wurden in 53 und 12% Ausbeute erhalten. Gemäß NOESY-NMR-Studien sind diese beiden Produkte (**8a** und **8b**) am Oxetanring all-*cis*-substituiert, was laut

[\*] Prof. Dr. T. Bach, Dipl.-Chem. H. Brummerhop  
Fachbereich Chemie der Philipps-Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg  
Fax: (+49) 6421-288917  
E-mail: bach@chemie.uni-marburg.de

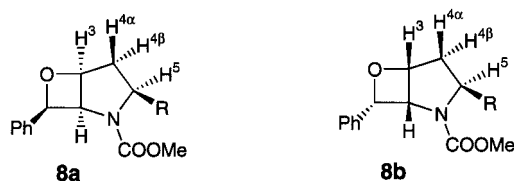
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-3/1 und -3/2) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Gregor Willanzheimer für die Unterstützung bei der praktischen Arbeit und der Firma Witco GmbH (Bergkamen) für eine großzügige Chemikalienspende.



Schema 3. Paternò-Büchi-Reaktion des Dihydropyrrols **2**.

früheren Untersuchungen<sup>[16]</sup> zu erwarten war. Sie unterscheiden sich somit lediglich in der Relativkonfiguration des anellierten Vierrings zum Nonylsubstituenten an C5.

Der Strukturbeweis stützt sich auf die unterschiedlichen Kopplungskonstanten der beiden Diastereomere (Abb. 1). Durch Korrelation mit berechneten Kopplungskonstanten<sup>[17]</sup> ist eine eindeutige Zuordnung möglich. Die Strukturzuordnung wird durch die NOESY-Messungen bestätigt. Danach ist

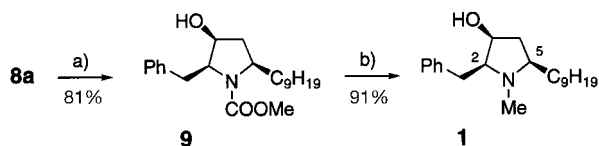


$J_{4\beta,5} = 9.1$  (8.3),  $J_{4\beta,3} = 5.2$  (5.9)  $J_{4\beta,5} = 6.2$  (7.3),  $J_{4\beta,3} = 2.2$  (2.6)  
 $J_{4\alpha,5} = 1.9$  (2.1),  $J_{4\alpha,3} < 1$  (1.7)  $J_{4\alpha,5} = 7.2$  (7.5),  $J_{4\alpha,3} = 7.2$  (6.8)

Abb. 1. Gemessene (und berechnete<sup>[17]</sup>) vicinale Kopplungskonstanten [Hz] der Pyrrolidinringprotonen von **8a** und **8b**.

der Angriff des photoangeregten Benzaldehyds auf **2** von der Seite des Nonylrests erfolgt. Der Frage, warum dies so ist, wird gegenwärtig nachgegangen. Neben der möglichen Erklärung, daß im intermediär gebildeten Diradikal eine Selektion aufgrund einer Pyramidalisierung des Stickstoffatoms auftritt,<sup>[18]</sup> könnten auch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen der Nonylkette und dem Phenylring eine Annäherung von der *syn*-Seite begünstigen. In der Tat ergeben die Kraftfeldrechnungen<sup>[17]</sup> für das Hauptdiastereomer **8a** eine klare Präferenz für eine Vorzugskonformation, in der die Alkylkette und der Phenylrest parallel zueinander stehen.

Die Synthese von (+)-Preussin **1** wurde vervollständigt, indem das Hauptdiastereomer **8a** durch Hydrogenolyse in das Pyrrolidinol **9** überführt wurde (Schema 4). Die Reduktion der Methoxycarbonylgruppe mit  $\text{LiAlH}_4$  zur Methylgruppe verlief glatt, und wir isolierten **1** als hellgelbes Öl. Der gemessene Drehwert ( $[\alpha]_D^{25} = +22.1$ ,  $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ) und die übrigen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[4]</sup> überein.



Schema 4. Vervollständigung der Synthese von (+)-Preussin **1**. a)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 3.5 h; b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $66^\circ\text{C}$ , 2.5 h.

Insgesamt verläuft die beschriebene Synthese von **1** ausgehend von (*S*)-Pyroglutaminol **3** mit einer Gesamtausbeute von 10 % über neun Stufen. Der Alkylsubstituent an Position 5 kann in der beschriebenen Syntheseroute durch Wahl des entsprechenden Cuprats über einen breiten Bereich variiert werden. In vorangegangenen Studien<sup>[2, 19]</sup> wurde bereits dargelegt, daß verschiedene aromatische Aldehyde für die Paternò-Büchi-Reaktion Heteroatom-substituierter Alkene benutzt werden können, so daß auch der Arylmethylrest an der 2-Position problemlos verändert werden kann.

Eingegangen am 16. Juli 1998 [Z12156]

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Cycloadditionen • Heterocyclen • Oxetane • Photochemie

- [1] Neuere Übersichten zur Paternò-Büchi-Reaktion: a) J. Mattay, R. Conrads, R. Hoffmann, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E21c, **1995**, S. 3133–3178; b) J. A. Porco, S. L. Schreiber in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 151–192; c) T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703.
- [2] Übersicht: T. Bach, *Liebigs Ann.* **1997**, 1627–1634.
- [3] a) T. Bach, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1855–1858; b) T. Bach, *Liebigs Ann.* **1995**, 1045–1053; c) T. Bach, K. Jödicke, K. Kather, R. Fröhlich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2437–2445.
- [4] a) R. E. Schwartz, J. Liesch, O. Hensens, L. Zitano, S. Honeycutt, G. Garrity, R. A. Fromtling, J. Onishi, R. Monaghan, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1774–1779; b) J. H. Johnson, D. W. Phillipson, A. D. Kahle, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1184–1185.
- [5] Für bisherige Synthesen von Preussin siehe: A. Kanazawa, S. Gillet, P. Delair, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4660–4663, zit. Lit.
- [6] Beispiele: a) C. Rivas, R. A. Bolivar, *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, 13, 1037–1040; b) D. R. Morton, R. A. Morge, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2093–2101; c) S. R. Thopate, M. G. Kulkarni, V. G. Puranik, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1144–1147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1110–1112.
- [7] Beispiele: a) J. D. White, D. N. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6171–6177; b) J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 532–540; c) S. W. Baldwin, M. T. Crimmins, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1198–1201; d) T. Hansson, B. Wickberg, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5370–5376; e) A. B. Smith III, G. A. Sulikowski, M. M. Sulikowski, K. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2567–2576.
- [8] M. J. S. Carpes, P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1869–1872.
- [9] A. L. J. Beckwith, C. L. L. Chai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1087–1088.
- [10] a) S. C. Freilich, K. S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6255–6257; b) S. C. Freilich, K. S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3819–3822.
- [11] Übersicht: H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 477–515.
- [12] S. Saijo, M. Wada, J. Himizu, A. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1449–1458.
- [13] E. Hardegger, H. Ott, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 312–320.
- [14] J. Ackermann, M. Matthes, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 122–132.
- [15] P. G. Gassman, S. J. Burns, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5574–5578.
- [16] T. Bach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 976–977; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 884–886.
- [17] Die Kraftfeldrechnungen (MM3\*) wurden mit dem Programm Macromodel4.5 (G. Chang, W. C. Guida, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4379–4386) durchgeführt. Dabei wurden die Kopplungskonstanten über eine erweiterte Karplus-Funktion erhalten. Die Gewichtung der Konformere erfolgte über eine Boltzmann-

Verteilung bei 373 K. Zur Vereinfachung wurde anstatt der *n*-Nonyl-eine *n*-Butylseitenkette an C5 angenommen. Wir danken Herrn Dipl.-Chem. Thomas Trieselmann (Arbeitsgruppe Prof. Hoffmann) und Frau Dr. Ruth Gschwind sehr herzlich für die Hilfe bei der Strukturauflösung.

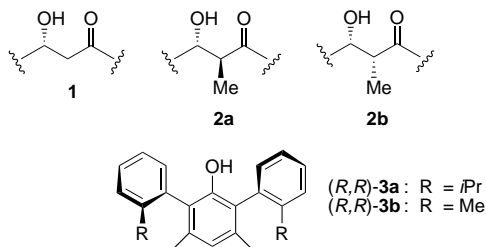
[18] D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, 1995, S. 120–121.

[19] T. Bach, *Liebigs Ann.* 1995, 855–866.

## Diastereoselektive Aldolreaktion mit einem Acetat-Enolat: 2,6-Bis(2-isopropylphenyl)-3,5-dimethylphenol als äußerst effektives chirales Auxiliär\*\*

Susumu Saito, Keiko Hatanaka, Taichi Kano und Hisashi Yamamoto\*

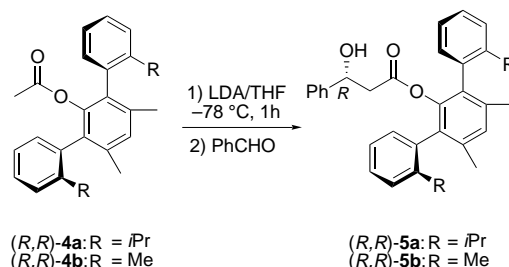
Die optisch aktiven 3-Hydroxycarbonyl- (**1**) und 3-Hydroxy-2-methylcarbonyleinheiten (**2**) sind Teil zahlloser Naturstoffe. Kovalent an chirale Auxiliare gebunden haben Acetat- und Propionat-Enolate sowie deren Derivate weitverbreitete Anwendung beim Aufbau von **1** und **2** gefunden. Trotz sorgfältiger Untersuchungen und vielfältiger Zugangsrouten zu den Struktureinheiten **2** fehlt der Aldolsynthese der Einheit **1**<sup>[2,3]</sup> mit chiralen Auxiliaren die generelle Anwendbarkeit wegen der damit verbundenen Schwierigkeiten, wie Braun und andere erläuterten.<sup>[2]</sup> Die Strategie von Braun et al., (*R*)- und (*S*)-(2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)acetat



(HYTRA) einzusetzen, wird weithin als vorteilhaftester und elegantester Zugang gewertet, obwohl für eine zufriedenstellende Diastereoselektivität extrem tiefe Temperaturen (ca.  $-130^{\circ}\text{C}$ ) erforderlich sind.<sup>[3d,m]</sup> Die Bemühungen der letzten Zeit zur Entwicklung von Methoden, die auf **1** anwendbar sind, waren nur von mäßigem Erfolg gekrönt.<sup>[3e-i]</sup> Wir begegnen hier den potentiellen Einschränkungen bei der Aldolisierung zu **1** mit dem sterisch gehinderten 2,6-Bis(2-

isopropylphenyl)-3,5-dimethylphenol **3a**<sup>[4]</sup> als effizientem chiralem Auxiliär für ein Acetat-Enolat.

Die optisch aktiven, sterisch anspruchsvollen Phenole (*R,R*)- und (*S,S*)-**3** waren über eine bekannte Methode<sup>[4]</sup> leicht zugänglich. Die chiralen Acetate **4** wurden durch Umsetzung von **3** mit BuLi und dann mit Acetylchlorid bei  $0^{\circ}\text{C}$  in THF hergestellt. Die in Schema 1 gezeigte Vorgehensweise ist repräsentativ für die Aldolkondensation von **4a**



Schema 1. Aldolreaktion der chiralen Acetate **4a** und **4b** mit Benzaldehyd.

mit Aldehyden. Durch Umsetzung von **4a** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA, 1.1 Äquiv.) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  (1 h) und anschließend mit Benzaldehyd (1 h) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel das Aldoladdukt **5a** in 69% Ausbeute und mit  $>97\%$  *de* erhalten.<sup>[5]</sup> Die sterisch weniger bzw. stärker gehinderten Verbindungen **4b** und **4c** gaben die Addukte **5b** bzw. **5c** hingegen nur mit enttäuschenden *de*-Werten von 76 bzw. 78% (Tabelle 1, Nr. 2, 3). Andere Lösungsmittel wie Et<sub>2</sub>O oder Dimethoxyethan wirkten sich ebenfalls nachteilig auf die asymmetrische Induktion aus (Nr. 4, 5). Der Versuch, sterisch weniger anspruchsvolle Basen wie Et<sub>3</sub>NLi oder (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NLi einzusetzen, führte zwar zu hohen *de*-Werten, aber auch zu einem Rückgang der

Tabelle 1. Aldolreaktion chiraler Acetate mit Benzaldehyd unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.<sup>[a]</sup>

Nr.	chirales Acetat	Base	Hauptprodukt	Ausb. <sup>[b]</sup> [%]	<i>de</i> <sup>[c]</sup> [%]
1	<b>4a</b>	LDA	<b>5a</b>	69	97
2	<b>4b</b>	LDA	<b>5b</b>	58	76
3 <sup>[d]</sup>	<b>4c</b>	LDA	<b>5c</b>	22	78
4 <sup>[e]</sup>	<b>4a</b>	LDA	<b>5a</b>	49	81
5 <sup>[f]</sup>	<b>4a</b>	LDA	<b>5a</b>	< 25	64
6	<b>4a</b>	Et <sub>3</sub> NLi	<b>5a</b>	51	94
7	<b>4a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NLi	<b>5a</b>	30	92
8	<b>4a</b>	LTMP <sup>[g]</sup>	<b>5a</b>	0	–
9	<b>4a</b>	LHMDS <sup>[h]</sup>	<b>5a</b>	0	–
10	<b>4a</b>	KHMDS <sup>[i]</sup>	<b>5a</b>	0	–

[a] Falls nicht anders angegeben wurden die Reaktionen in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit dem Acetat (1.0 Äquiv.), der Base (1.1 Äquiv.) und PhCHO (1.1 Äquiv.) durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] In allen Fällen bis auf Nr. 3 wurde der *de*-Wert durch HPLC an chiraler Säule (OB-H) nach Umwandlung von **5** in das entsprechende Diol bestimmt. Die absolute Konfiguration an C3 des Hauptisomers wurde durch Vergleich des optischen Drehwerts des Diols mit Literaturangaben (T. H. Chan, K. T. Nwe, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6107) zu (*R*) bestimmt. [d] Racemisches **4c** wurde eingesetzt. [e] Lösungsmittel: Diethylether. [f] Die Reaktion wurde bei  $-50^{\circ}\text{C}$  in 1,2-Dimethoxyethan durchgeführt. [g] LTMP = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperid. [h] LHMDS = LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. [i] KHMDS = KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

[\*] Prof. Dr. H. Yamamoto, Dr. S. Saito, K. Hatanaka, T. Kano  
Graduate School of Engineering  
Nagoya University, CREST  
Japan Science and Technology Corporation (JST)  
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464–8603 (Japan)  
Fax: (+81) 52-789-3222  
E-mail: j45988a@nucc.cc.nagoya-u.ac.jp.

[\*\*] T.K. dankt der Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) für ein Stipendium.