

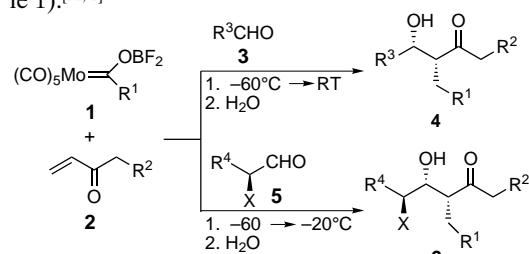
Regio- und diastereoselektive Bildung von Aldolprodukten durch Dreikomponentenkupplungen ausgehend von Difluorboroxy-Fischer-Carben-Molybdän-Komplexen**

José Barluenga,* Félix Rodríguez, Francisco J. Fañanás und Eduardo Rubio

Die Bildung einer großen Zahl von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in möglichst wenigen effizienten Schritten ist die Grundvoraussetzung für modernes Synthesedesign.^[1] Die Chemie der Radikale und Carbanionen hat sich dabei als besonders wertvoll erwiesen. Beide reaktiven Intermediate können komplementär genutzt und in aufeinanderfolgenden Reaktionen zur Synthese komplexer Moleküle eingesetzt werden.^[2, 3] Hingegen ist, trotz der großen Bedeutung der Fischer-Carbenkomplexe für die Entwicklung neuer organisch-chemischer Transformationen,^[4] nur eine beschränkte Zahl von Beispielen bekannt, bei denen diese Komplexe als Vorstufen für Radikale verwendet wurden. So sind Tetramethylammoniumacylchromat-Komplexe geeignete Vorstufen für Alkyl- und Acylradikale, die durch Oxidation mit Mangan(III)-^[5] und Kupfer(II)-Salzen^[6] entstehen.

Wir haben 1997 eine einfache Methode zur Herstellung von Acylradikalen aus Difluorboroxy-Fischer-Carben-Molybdän-Komplexen unter sehr milden Reaktionsbedingungen und ohne Oxidationsmittel beschrieben.^[7] Hier berichten wir nun über eine schrittweise radikalisch-anionische Dreikomponentenkupplung von Difluorboroxy-Fischer-Carben-Molybdän-Komplexen, Vinylketonen und Aldehyden, die diastereoselektiv zu *syn*- β -Hydroxyketonen führt. Mit dieser Methode ist es möglich, enantiomerenreine Verbindungen herzustellen.

Die Umsetzung der Pentacarbonyl(difluorboroxycarbene)-molybdän-Komplexe **1** (aus Lithiumpentacarbonylmolybdat und Bortrifluorid-Diethylether-Komplex erhältlich)^[7] mit Vinylketonen **2** und Aldehyden **3** in Diethylether bei Temperaturen zwischen –60 und 20 °C führte zu den β -Hydroxyketonen **4**. NMR-Untersuchungen zufolge wurden dabei ausschließlich die *syn*-Produkte gebildet (Schema 1 und Tabelle 1).^[3a, 8]



Schema 1. Reaktion der Difluorboroxycarbene-molybdän-Komplexe mit Vinylketonen und Aldehyden – Bildung der *syn*- β -Hydroxyketone **4** oder **6**.

[*] Prof. Dr. J. Barluenga, Dr. F. Rodríguez, Dr. F. J. Fañanás, Dr. E. Rubio

Instituto Universitario de Química Organometálica „Enrique Moles“ Unidad Asociada al CSIC, Universidad de Oviedo Julian Clavería 8, E-33071 Oviedo (Spanien) Fax: (+34) 98-510-3450 E-mail: barluenga@sauron.quimica.uniovi.es

[**] Diese Arbeit wurde vom DGICYT (Projekt PB97-1271) unterstützt.

Angeregt durch die vollständige *syn*-Diastereoselektivität bei der Bildung von **4** in allen untersuchten Fällen haben wir eine Reihe von Experimenten mit chiralen Aldehyden **5** durchgeführt, um die diastereofaciale Selektivität dieser Reaktion zu erforschen. Dazu wurden die Reagentien bei –60 °C zusammengegeben, dann auf –20 °C erwärmt und 72 Stunden bei dieser Temperatur gehalten (Schema 1 und Tabelle 1). Auf diese Weise erhielten wir in den meisten Fällen Diastereoselektivitäten von über 99 %. Nur für **6a** wurde eine geringere Selektivität ermittelt. In diesem Fall wurde die absolute Konfiguration der neuen Stereozentren im Hauptdiastereomer von **6a** über die $\Delta\delta$ -Werte ($\delta_{S-MTPA} - \delta_{R-MTPA}$) bestimmt, die für die MTPA-Ester **7** erhalten wurden (Abbildung 1).^[9] Die Konfigurationszuordnung der Verbindungen **6b–e** erfolgte auf der Basis der für **6e** im folgenden ausgeführten Umwandlungen. Zunächst haben wir das Diol **8** durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Die relative Konfiguration von C(2) und C(4) ließ sich durch NMR-Untersuchungen am entsprechenden Acetonid **9** (hergestellt durch PPTS-katalysierte Umsetzung von **8** mit 2,2-Dimethoxypropan) aufklären (PPTS = Pyridinium-*p*-toluol-

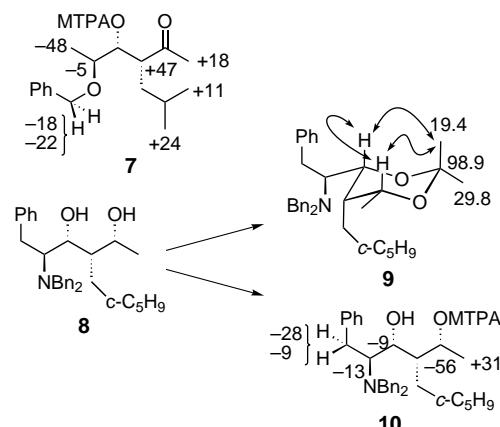


Abbildung 1. Charakteristische NMR-Daten von **9** und $\Delta\delta$ -Werte ($\delta_s - \delta_R$) der (S)- und (R)-MTPA-Ester **7** (bei 300 MHz) und **10** (bei 400 MHz). Ausgewählte NOEs sind durch Pfeile gekennzeichnet. Bn = Benzyl; MTPA = α -Methoxy- α -trifluormethylphenylsäure.

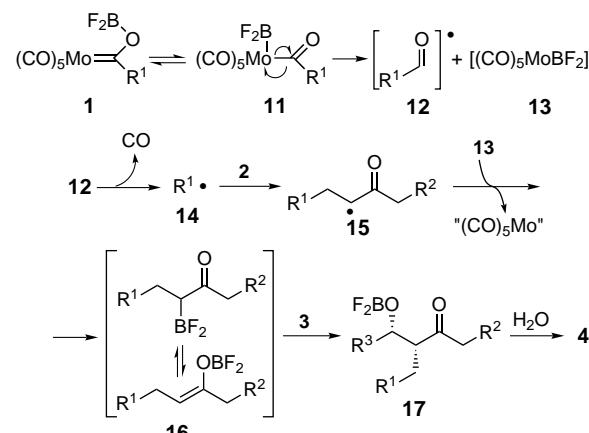
sulfonat). Der große Unterschied in den chemischen Verschiebungen der C(2)-Methylkohlenstoffatome ($\Delta\delta = 10.4$) und die Lage des Signals des Acetalkohlenstoffatoms ($\delta = 98.9$) lassen zusammen mit den beobachteten NOEs zwischen H(4) und H(6) sowie dem hochfeldverschobenen Signal der C(2)-Methylgruppe auf eine Sesselkonformation mit einer 1,3-*syn*-Stellung von H(4) und H(6) schließen (Abbildung 1).^[10, 11] Die absolute Konfiguration des Diols **8** wurde schließlich über die $\Delta\delta$ -Werte der Mono-MTPA-Ester **10** bestimmt (Abbildung 1).^[9, 11]

Ein plausibler Mechanismus, der die Bildung der β -Hydroxyketone **4** erklärt, ist in Schema 2 skizziert. Danach liegt das Gleichgewicht zwischen den tautomeren Spezies **1** und **11** auf der Seite von **11**, das vermutlich wegen der Wechselwirkung zwischen Bor und Molybdän bevorzugt ist.^[7, 12] Durch die homolytische Spaltung der Kohlenstoff-Molybdän-Bindung entstehen die Acylradikale **12** und die

Tabelle 1. Synthese der *syn*- β -Hydroxyketone **4** und **6** aus Carbenkomplexen **1**, Vinylketonen **2** und Aldehyden **3** bzw. **5**.

Carbenkomplex	R ¹	Vinylketon	R ²	Aldehyd	R ³	R ⁴	X	Produkt	Ausb. [%] ^[a]	de [%] ^[b]
1a	c-C ₅ H ₉	2a	H	3a	Pr	—	—	4a	48	—
1a	c-C ₅ H ₉	2a	H	3c	2-Fu ^[c]	—	—	4b	50	—
1b	iPr	2a	H	3a	Pr	—	—	4c	54	—
1b	iPr	2a	H	3b	Ph	—	—	4d	49	—
1b	iPr	2a	H	3c	2-Fu	—	—	4e	51	—
1b	iPr	2b	Bu	3c	2-Fu	—	—	4f	44	—
1c	Bu	2a	H	3a	Pr	—	—	4g	32 ^[d]	—
1b	iPr	2a	H	5a	—	Me	OBn	6a^[e]	43	78
1b	iPr	2a	H	5b	—	Me	NBn ₂	6b	42	>99
1b	iPr	2b	Bu	5b	—	Me	NBn ₂	6c	37	>99
1b	iPr	2b	Bu	5c	—	Bn	NBn ₂	6d	36	>99
1a	c-C ₅ H ₉	2a	H	5c	—	Bn	NBn ₂	6e	34	>99

[a] Bezogen auf [Mo(CO)₆]. [b] Aus den ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt. [c] 2-Fu = 2-Furyl. [d] Als weiteres Produkt wurde Nonan-2,5-dion (25 %) isoliert. [e] Beide Diastereomere sind isoliert worden.



Schema 2. Mechanismusvorschlag für die Bildung der *syn*- β -Hydroxyketone **4** und **6**.

Radikalspezies **13**. Diese Acylradikale **12** unterliegen überraschenderweise einer Decarbonylierung^[13] und liefern so die Alkyrradikale **14**,^[14] die sich dann unter Bildung der radikalischen Zwischenstufen **15** an die Vinylketone **2** addieren. Weiterer Elektronentransfer von **13** auf **15** unter gleichzeitigem Verlust des (CO)₅Mo-Fragments liefert die Borenolate **16**, die durch Addition an die Aldehyde **3** die Addukte **17** bilden. Schließlich führt die Hydrolyse von **17** zu den β -Hydroxyketonen **4**. Die 1,2-*syn*-Induktion bei der Aldolreaktion kann, unter Annahme einer ausschließlichen Bildung des (*Z*)-Enolats, mit dem Zimmerman-Traxler-Modell eines sesquialtigen Übergangszustands^[15] erklärt werden. In unserem Fall würde die Bildung des (*Z*)-Isomers durch die geringe Größe der Fluoratome begünstigt.^[8b, 16]

Die Bevorzugung der Felkin-Produkte (3,4-*anti*) beim Einsatz chiraler Aldehyde **5** lässt sich durch die Annahme eines nicht-chelatisierten Übergangszustands,^[17] wie er bei ähnlichen Reaktionen auftritt, begründen.^[18] Diese Befunde reflektieren einen sehr hohen Grad an Substratkontrolle bei der Aldoladdition achiraler Borenolate an chirale Aldehyde.^[18]

Bemerkenswert an unserer Dreikomponentenkupplung ist, daß diese Methode eine interessante Alternative zur Aldolreaktion ist, wobei das Hauptproblem der geringen Regioselektivität im Falle nahezu symmetrischer Ketone gelöst ist (Abbildung 2). Weitere Untersuchungen zum Mechanismus

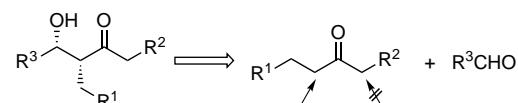


Abbildung 2. Regio- und diastereoselektive Aldolreaktion.

und präparative Anwendungen dieser neuartigen Transformation werden derzeit untersucht.

Experimentelles

Synthese von **4** und **6**: Zu einer Lösung von **1** (hergestellt aus Hexacarbonylmolybdän (3 mmol) durch Reaktion mit der entsprechenden Organolithiumverbindung (3 mmol)) in Diethylether (30 mL) wurde bei -60°C langsam BF₃·OEt₂ (0.36 mL, 3 mmol) gegeben und die Mischung 10 min gerührt. Das Vinylketon **2** und die Aldehyde **3** oder **5** wurden anschließend bei derselben Temperatur tropfenweise zugegeben. Die entstandenen Lösungen wurden bis zum Erreichen der Raumtemperatur (Verbindungen **4**) oder bis zum Erreichen von -20°C (Verbindungen **6**) weitergerührt. Die Lösungen wurden mit Wasser (30 mL) hydrolysiert, mit Diethylether (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden die Rohprodukte säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Essigester 40:1). Für alle Verbindungen wurden zufriedenstellende analytische Daten aus Elementaranalyse, Massen- und NMR-Spektren erhalten.

Eingegangen am 17. Mai 1999 [Z 13425]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3084–3086

Stichwörter: Carbenkomplexe · C-C-Kupplungen · Molybdän · Radikalreaktionen · Synthesemethoden

- [1] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471; b) T.-L. Ho, *Tandem Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1992**; c) L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; d) N. Hall, *Science* **1994**, 226, 32.
- [2] Übersichten über Konsekutivreaktionen mit verschiedenen Zwischenstufen: a) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223; b) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289; c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; d) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.
- [3] Einige Beispiele: a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 403; b) D. P. Curran, M. J. Tottleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6050; c) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Tottleben, *Synlett* **1992**, 943; d) B. S. Bronk, S. J. Lippard, R. L. Danheiser, *Organometallics* **1993**, *12*, 3340; e) G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872; f) K. Takai, T. Ueda, N. Ikeda, T.

- Moriwaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7990; g) K. Takai, N. Matsukawa, A. Takahashi, T. Fujii, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 152.
- [4] a) K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 587; b) K. H. Dötz in *Organometallics in Organic Synthesis: Aspects of a Modern Interdisciplinary Field* (Hrsg.: H. tom Dieck, A. de Meijere), Springer, Berlin, **1988**; c) W. D. Wulff in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 1065; d) M. P. Doyle in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 387; e) W. D. Wulff in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 469; f) L. S. Hegedus in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 549.
- [5] K. Narasaka, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1993**, 1269.
- [6] H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1994**, 2017.
- [7] J. Barluenga, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Organometallics* **1997**, *16*, 5384.
- [8] Die relative Konfiguration der Verbindungen **4** wurde auf der Grundlage der Kopplungskonstanten (ca. 6 Hz) zugeordnet. Siehe: a) C. H. Heathcock, C. T. Buse, N. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
- [9] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- [10] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- [11] K. Kouda, T. Ooi, T. Kusumi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3005.
- [12] J. Barluenga, F. Rodríguez, J. Vadecard, M. Bendix, F. J. Fañanás, F. López-Ortiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6090.
- [13] I. Ryu, N. Sonoda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1050.
- [14] Dieser Decarbonylierungsprozeß hängt in hohem Maße von der Struktur des gebildeten Radikals ab; so verläuft die Decarbonylierung bei primären Radikalen ($R^{\cdot} = \text{Bu}$, Carben **1c** in Tabelle 1) langsamer, und die Abfangreaktion von **12** mit **2** konkurriert mit der Bildung von **14**.
- [15] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- [16] D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.
- [17] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531.
- [18] a) C. Genari, A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4059; b) M. T. Reetz, E. Rivadeneira, C. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3863; c) C. Genari, D. Moresca, A. Vulpetti, G. Pain, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4623; d) C. Genari, G. Pain, D. Moresca, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6248; e) M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121.

Effiziente enantioselektive Synthese des Makrolactam-Aglycons von Sch 38516 aus zwei Einheiten (2R)-2-Ethyl-4-penten-1-ol^{**}

Manuel Martín, Gemma Mas, Fèlix Urpí* und Jaume Vilarrasa*

Professor Elias J. Corey und dem Andenken an Felix Serratosa gewidmet

Die von Forschern bei Schering-Plough^[1] aus *Actinomadura vulgaris* isolierten Tridecanlactam-Fungizide Sch 38516, Sch 38518 und Sch 39185, die gegen *Candida* sp. und Dermatophyten wirken, und die 14gliedrigen Lactame Fluvirucin A₁, A₂, B₁, B₂, B₃, B₄ und B₅, die von Wissenschaftlern bei Bristol-Myers Squibb^[2] aus *Actinomyces*-Stämmen isoliert wurden und gegen das Influenza-A-Virus wirksam sind, gehören zur selben Verbindungsklasse.^[1, 2] Fluvirucin B₂ wurde auch aus *Streptomyces* sp. MJ677-72F5 isoliert und inhibiert die Phosphatidylinosit-spezifische Phospholipase C (unter ca. 3000 untersuchten Proben).^[3] Die meisten Fluvirucin-Aglycone (Fluvirucinine genannt) haben ähnliche Strukturen wie die in Abbildung 1 gezeigten Beispiele.^[4]

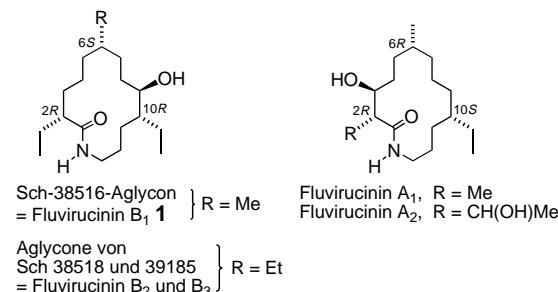


Abbildung 1. Strukturen von Fluvirucininen.

Diese neuen Makrolactame, die als makrolidartige Antibiotika angesehen werden können,^[1, 2, 5] ihre vielfältigen biologischen Funktionen und die Schwierigkeit, bei einer Totalsynthese die weit auseinander liegenden Stereozentren zu bilden, weckten das Interesse mehrerer Arbeitsgruppen. Bisher wurden von Hoveyda et al.^[6] und von Trost et al.^[7] zwei hervorragende Synthesen von **1** (Abbildung 1) beschrieben. Beide beruhen in erster Linie auf der Übergangsmetall-vermittelten Bildung von C-C-Bindungen. Die Schlüsselschritte unserer Synthese von **1** sind dagegen die direkte

[*] Prof. F. Urpí, Prof. J. Vilarrasa, M. Martín, G. Mas
Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry
University of Barcelona
Av. Diagonal 647, E-08028 Barcelona (Spanien)
Fax: (+34) 93-339-7878
E-mail: vilarrasa@gsaa1.qo.ub.es

[**] Diese Arbeit wurde vom spanischen Ministerium für Erziehung und Wissenschaft (Projektmittel SAF93-0201 und PM95-0061 und Promotionsstipendium für M.M. von 1994 bis 1997) und von der Generalitat de Catalunya (GRQ93-1096 und 1996SGR0102) gefördert. D. García und Dr. M. Bartra danken wir für Vorabstudien (1992), Dr. L. González für eine Probe des Iodderivats **9** und Dr. A. González für die Herstellung von **11**.