

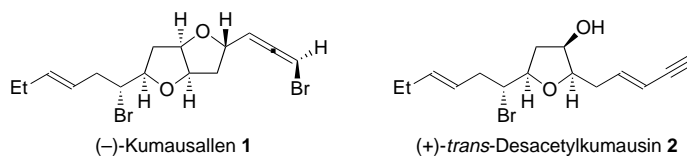
Stichwörter: Flüssigkristalle • Komposite • Materialwissenschaften • Selbstorganisation • Sol-Gel-Verfahren

- [1] C. J. Brinker, G. W. Scherer in *Sol-Gel Science*, Academic Press, Boston, **1990**.
- [2] R. J. P. Corriu, D. Leclercq, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1524; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1420.
- [3] R. J. P. Corriu, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1998**, *1*, 83.
- [4] R. J. P. Corriu, *Polyhedron* **1998**, *17*, 925.
- [5] R. J. P. Corriu, *Angew. Chem./Angew. Chem. Int. Ed.*, im Druck.
- [6] G. Cerveau, R. J. P. Corriu, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *180*, 1051.
- [7] R. H. Baney, M. Itoh, A. Sakakibara, T. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1410.
- [8] J. Wen, G. L. Wilkes, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1667.
- [9] C. Sanchez, F. Ribot, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 1007.
- [10] U. Schubert, N. Hüsing, A. Lorenz, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 2010.
- [11] D. A. Loy, K. J. Shea, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1431.
- [12] G. Cerveau, R. J. P. Corriu, C. Fischermeaster-Lepeyre, *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 2707.
- [13] G. Cerveau, R. J. P. Corriu, C. Lepeyre, P. H. Mutin, *J. Mater. Chem.* **1999**, *8*, 2707.
- [14] G. M. Jamison, D. A. Loy, R. A. Assink, K. J. Shea in *Material Research Symposium Proceeding. Better Ceramic through chemistry VI* (Hrsg.: A. K. Cheetham, C. J. Brinker, M. L. McCartney, C. Sanchez), Materials Research Society, Pittsburg, PA, **1994**, S. 487.
- [15] H. W. Oviatt, K. J. Shea, J. H. Small, *Chem. Mater.* **1993**, *5*, 943.
- [16] K. J. Shea, D. A. Loy, O. W. Webster, *Chem. Mater.* **1989**, *1*, 572.
- [17] R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, P. Thépot, M. Wong Chi Man, *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 1217.
- [18] R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, P. Thépot, M. Wong Chi Man, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 100.
- [19] D. W. Schaefer, G. B. Beaucage, D. A. Loy, T. A. Ulibarri, E. Black, K. J. Shea, R. J. Buss in *Material Research Symposium Proceeding. Better Ceramic through chemistry VII: Organic/Inorganic hybrid materials* (Hrsg.: K. B. Coltain, C. Sanchez, D. W. Schaefer, L. G. Wilkes), Materials Research Society, Pittsburg, PA, **1996**, S. 301.
- [20] J. L. Faulon, D. A. Loy, G. A. Carlson, K. J. Shea, *Comput. Mater. Sci.* **1995**, *3*, 334.
- [21] P. Chevalier, R. J. P. Corriu, P. Delord, J. J. E. Moreau, M. Wong Chi Man, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 423.
- [22] C. F. Kurt, R. B. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *72*, 4853.
- [23] I. Kuwajima, E. Nakamura, K. Hashimoto, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 975.
- [24] C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reyé, C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371.
- [25] P. Chevalier, R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, M. Wong Chi Man, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **1997**, *8*, 603.
- [26] B. Boury, P. Chevalier, R. J. P. Corriu, P. Delord, J. J. E. Moreau, M. Wong Chi Man, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 281.
- [27] M. Brunet, persönliche Mitteilung.
- [28] Fotos hiervon sind als Hintergrundinformationen erhältlich. Die Aufnahmen (a) bis (f) wurden nach jeweiliger Rotation der Probe um 30° zwischen den gekreuzten Polarisatoren aufgenommen. Foto (a'), ebenfalls als Hintergrundinformation erhältlich, zeigt andere doppelbrechende Bereiche des Xerogels.
- [29] Die Vorstufe **1** war der Kristallstrukturanalyse nicht zugänglich, da es nicht gelungen ist, einen Einkristall zu züchten.
- [30] G. J. J. Out, A. A. Turetskii, M. Möller, D. Oelfin, *Macromolecules* **1994**, *27*, 3310.
- [31] P. M. Cotts, R. D. Miller, P. T. Trefondas, R. West, G. N. Fickes, *Macromolecules* **1987**, *20*, 1046.
- [32] P. M. Cotts, S. Ferline, G. Dagli, D. S. Pearson, *Macromolecules* **1991**, *24*, 6730.
- [33] J. E. Mark, D. S. Chiu, T.-K. Su, *Polymer* **1978**, *19*, 407.

Enantioselektive Synthese des Nicht-Isoprenoid-Sesquiterpens (–)-Kumausallen**

P. Andrew Evans,* V. Srinivasa Murthy, Jamie D. Roseman und Arnold L. Rheingold

(–)-Kumausallen **1** wurde von Kurosawa und Mitarbeitern 1983 aus der Rotalge *Laurencia Nipponica* Yamada^[1] isoliert, die an der Küste von Hokkaido (Japan) beheimatet ist; es gehört zur Klasse der halogenierten Nichtisoprenoid-Sesquiterpene, die eine *cis*-2,5-disubstituierte Tetrahydrofuran-Untereinheit enthalten, welche an C3 halogeniert oder oxygeniert ist.^[2–4] Die Ergebnisse unserer Arbeiten zum Aufbau von *cis*-2,5-disubstituierten Tetrahydrofuran-3-onen durch Acyl-Radikalcyclisierung^[5–7] legten nahe, diese Methode auf die enantioselektive Totalsynthese von (–)-Kumausallen **1** anzuwenden. Auf diese Weise sollte es möglich sein, die anhand der optischen Drehung bestimmte (Lowe-Regel) absolute Konfiguration der Bromalleneinheit zu bestätigen.^[1, 8] Die vermutete biomimetische Verwandtschaft zwischen **1** und



(+)-*trans*-Desacetylkumausin **2**^[9] über eine elektrophile Cyclisierung durch Reaktion der C3-Hydroxygruppe mit der Enylseitenkette^[10] stellte für uns einen weiteren Anreiz dar, dieses Charakteristikum im Syntheseweg zu berücksichtigen und die Verwendbarkeit des Bromallens in einer mehrstufigen Synthese zu prüfen. Hier beschreiben wir die erste enantioselektive Synthese von **1** durch eine Strategie, die grundsätzlich auch zur Synthese verwandter Metaboliten^[4] verwendet und mit der die absolute Konfiguration des Bromallens geklärt werden kann.

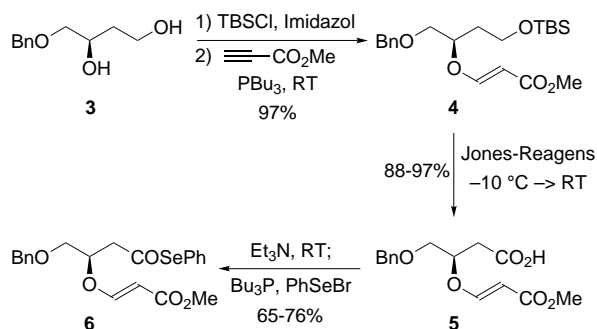
Am Anfang der Synthese von **1** stand die Herstellung des Acylselenids **6** über eine vierstufige Sequenz (Schema 1). Das enantiomerenangereicherte 1,3-Butandiol **3** (92% *ee*), das nach der von Sharpless et al.^[11] beschriebenen Methode hergestellt wurde, wurde selektiv als primärer *tert*-Butyldi-

[*] Dr. P. A. Evans, Dr. V. S. Murthy, J. D. Roseman, Dr. A. L. Rheingold
Brown Laboratory, Department of Chemistry and Biochemistry
University of Delaware, Newark, DE 19716 (USA)
Fax: (+1) 302-831-6335
E-mail: paevans@udel.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM54623) und von DuPont Agrochemicals (Newark) gefördert. Wir danken weiterhin Zeneca Pharmaceuticals (Excellence in Research Award), Eli Lilly (Young Faculty Grantee Award) und Glaxo Wellcome (Chemistry Scholar Award). Unser Dank gilt außerdem der Camille und Henry Dreyfus Foundation für einen Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award (P.A.E.) und der Organic Chemistry Division of the American Chemical Society für ein von Rohm und Haas finanziertes Graduate Fellowship (J.D.R., 1996/1997). Wir danken Professor Larry E. Overman für die Spektren von *rac*-**16** und (±)-**1**.



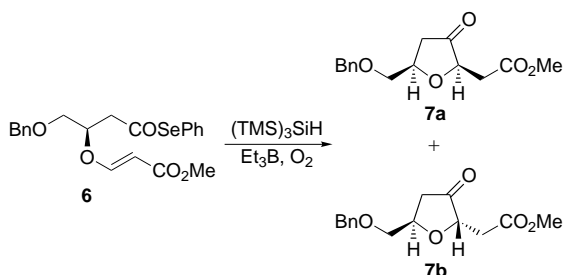
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Herstellung des Acylselenids **6**. Bn = Benzyl, RT = Raumtemperatur.

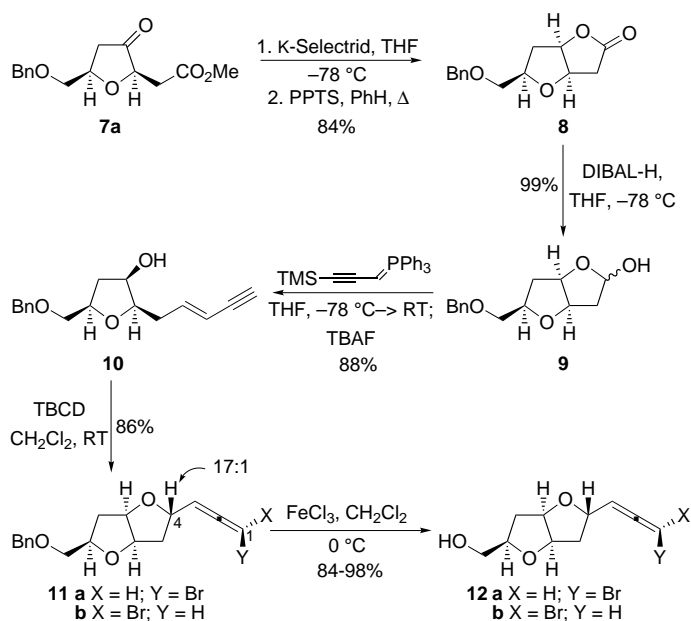
methylsilyl(TBS)-Ether geschützt; die freie, sekundäre Hydroxyfunktion wurde dann mit Tributylphosphan und Propionsäuremethylester^[12] unter Bildung des vinylogenen Carbonats **4** in 97% Gesamtausbeute verethert. Die Oxidation des TBS-Ethers **4** mit dem Jones-Reagens lieferte die Carbonsäure **5** (88–97%),^[13] die nach der Vorschrift von Crich in das Acylselenid **6** (65–76%) überführt wurde.^[14]

Zur Acyl-Radikalcyclisierung von **6** wurden Tris(trimethylsilyl)silan und Triethylboran bei -78°C in Gegenwart von Luft eingesetzt; es entstanden die diastereomeren cyclischen Ether **7a** und **7b** (92%) im Verhältnis 32:1 (HPLC; Schema 2). Bei Raumtemperatur verläuft die Reaktion mit geringer Diastereoselektivität (8:1), was die Bedeutung der Entropie bei derartigen Radikalcyclisierungen unterstreicht.^[15, 16]



Schema 2. Intramolekulare Acyl-Radikalcyclisierung. TMS = Trimethylsilyl.

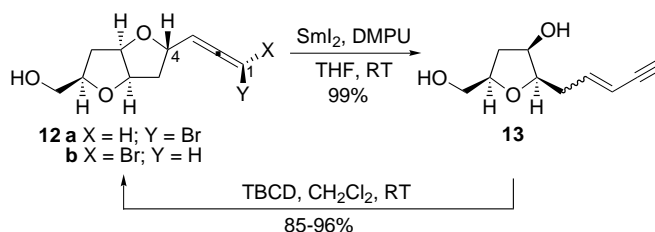
Die Einführung der Bromalleneinheit zu diesem frühen Zeitpunkt in der Synthesesequenz hat den Vorteil, daß die zusätzliche Einführung von Schutzgruppen und Entschüttungsschritten vermieden werden und sich die Möglichkeit bietet, die biomimetische, elektrophile Cyclisierung von **10** zu **11** zu untersuchen (Schema 3). Da frühere Studien ergeben hatten, daß das Bromallen außerordentlich labil ist, erwartete man von dieser Reaktionssequenz auch Aussagen über die Stabilität der Bromalleneinheit. Zunächst war ein orthogonaler Schutz der primären Hydroxygruppe erforderlich. Die Umsetzung des cyclischen Ketons **7a** mit K-Selectrid bei -78°C und anschließend mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) in Benzol unter Rückfluß lieferte das bicyclische Lacton **8** in einer Gesamtausbeute von 84%. Ausgehend vom 1,3-Butandiol **3** wurde damit das strategisch wichtige Lacton **8**, das zur Herstellung verwandter Metaboliten,^[4] die die *cis*-



Schema 3. Einführung der Bromalleneinheit durch elektrophile, biomimetische Cyclisierung.

2,5-disubstituierte Tetrahydrofuran-Einheit enthalten, benötigt wird, in einer Gesamtausbeute von 55% hergestellt. Die Reduktion von **8** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) verlief glatt und gab das Lactol **9** in annähernd quantitativer Ausbeute. Eine Wittig-Homologisierung von **9** mit zwei Äquivalenten (3-Trimethylsilyl-2-propinyl)triphenylphosphoran^[17] führte hauptsächlich zum *trans*-Enin, das in situ mit Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (TBAF) unter Bildung des Enins **10** (*E/Z* \approx 10:1) in 88% Gesamtausbeute desilyliert wurde. Dessen Umsetzung mit frisch hergestelltem 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexadienon (TBCD)^[18, 19] lieferte die Bromallene **11a** und **11b** (86%) im Verhältnis 2.5:1 zugunsten des nichtnatürlichen C1-Epimers **11b** (Kumausallen-Numerierung). Die Bromallene **11a** und **11b** wurden mit Eisenchlorid^[20] unter Bildung der primären Alkohole **12a** und **12b** debenzilyliert (84–98%).

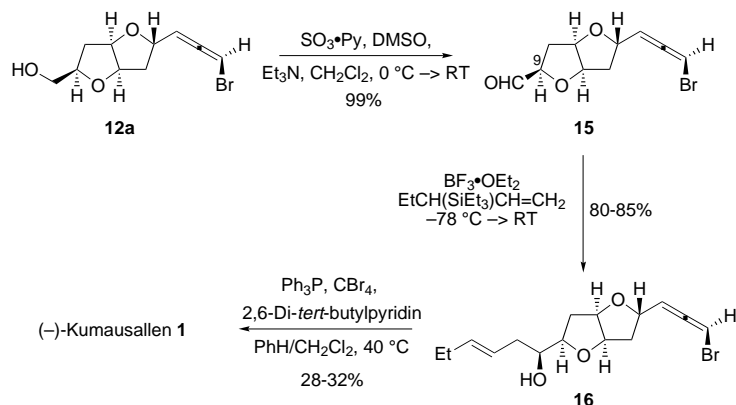
Leider konnte die Diastereoselektivität nicht signifikant zugunsten von **12a** verbessert werden; das unerwünschte Diastereomer **12b** konnte allerdings leicht durch präparative HPLC abgetrennt und nach der in Schema 4 gezeigten Reaktionssequenz wieder in ein Gemisch aus **12a** und **12b** überführt werden. Die Umsetzung von **12b** mit Samarium(II)-diiodid lieferte das Enin **13** (99%) als Gemisch der geometrischen Isomere in nahezu gleichen Anteilen (*E:Z* =



Schema 4. Verfahren zur Überführung des unerwünschten Bromalleneepimers **12b** in ein 1:1-Gemisch aus **12a** und **12b**. DMPU = 1,3-Dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin.

1:1.25).^[21] Das Enin **13** wurde dann in der biomimetischen, elektrophilen Cyclisierung eingesetzt, wobei die primäre Hydroxygruppe ungeschützt blieb; es entstehen **12a** und **12b** (85–96 %) als 1:1-Gemisch aus den beiden C1-Epimeren. Diese wurden getrennt, und daraufhin wurde das unerwünschte Isomer **12b** erneut der Reaktionssequenz über **13** unterworfen, so daß nach zweimaligem Recycling **12a** in einer Gesamtausbeute von 78 % erhalten wurde.^[22]

Die (*E*)-Pentyl-Einheit wurde nach einer Methode von Overman et al.^[2] durch Sakurai-Reaktion,^[23] allerdings in Gegenwart der relativ labilen Bromalleneinheit, eingeführt (Schema 5). Die Oxidation des Alkohols **12a** mit Schwefeltrioxid/Pyridin (Py) lieferte den Aldehyd **15** als 11:1-Gemisch



Schema 5. Abschluß der Totalsynthese von (–)-Kumausallen **1**.

zweier im Gleichgewicht vorliegender Epimere (NMR). **15** reagiert mit 3-Triethylsilyl-1-penten^[24] in Gegenwart von Bortrifluorid-Ether zum sekundären Alkohol **16** (80–85 %, 14:1-Diastereomergemisch). Nach Abtrennung des Unterschub-C10-Epimers durch präparative HPLC wurde **16** wie in Schema 5 gezeigt in (–)-Kumausallen **1** überführt. Die spektroskopischen Daten und die optische Drehung des synthetischen Kumausallens waren in jeder Hinsicht mit denen identisch, die für die natürliche Substanz bestimmt worden waren [¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, [α]_D²⁰ = –145 (*c* = 0.4 in CHCl₃); Lit. [1]: [α]_D²⁰ = –150 (*c* = 1 in CHCl₃)].

Die enantioselektive Synthese des Nichtisoprenoid-Sesquiterpens (–)-Kumausallen **1** gelang in 14 Stufen über ein bicyclisches Lacton, das aus optisch angereichertem 1,3-Butandiol **3** (92 % *ee*) hergestellt wurde. Die Synthese zeigt, daß das Bromallen in einer Vielzahl synthetischer Operationen eingesetzt werden kann, gleichzeitig gestattet sie die zweifelsfreie Zuordnung der absoluten Konfiguration der Bromalleneinheit.

Eingegangen am 12. Mai 1999 [Z13413]

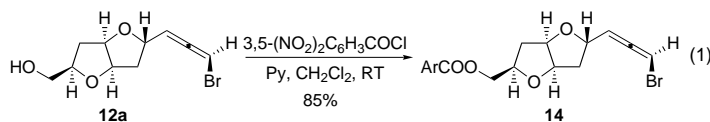
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3175–3177

Stichwörter: Allene • Naturstoffe • Radikale • Totalsynthesen

[1] Isolierung von (–)-Kumausallen **1**: T. Suzuki, K. Koizumi, M. Suzuki, E. Kurosawa, *Chem. Lett.* **1983**, 1639.

[2] Synthese von (±)-Kumausallen: T. A. Grese, K. D. Hutchinson, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2468.

- [3] Synthesewege zu Kumausallen: a) C. E. Tonn, J. M. Palazón, C. Ruiz-Pérez, M. L. Rodríguez, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3149; b) E. Lee, S. K. Yoo, H. Choo, H. Y. Song, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 317; c) R. F. de la Pradilla, C. Montero, J. Priego, L. A. Martínez-Cruz, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612.
- [4] Isolierung verwandter, halogenerter Nichtisoprenoid-Sesquiterpene: a) A. Fukuzawa, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1471; b) T. Suzuki, K. Koizumi, M. Suzuki, E. Kurosawa, *Chem. Lett.* **1983**, 1643; c) A. G. González, J. D. Martín, M. Norte, P. Rivera, J. Z. Ruano, *Tetrahedron* **1984**, 40, 3443.
- [5] Übersicht zu Acylradikalen: I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 177, zit. Lit.
- [6] Repräsentative Beispiele für Acyl-Cyclisierungen von Acylselenid-Vorstufen: a) D. Crich, K. A. Eustace, T. J. Richie, *Heterocycles* **1989**, 28, 67; b) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4008; c) A. Batsanov, L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 45; d) I. M. Brinza, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3580; e) B. De Boeck, N. Herbert, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6971, zit. Lit.
- [7] a) P. A. Evans, J. D. Roseman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 31; b) P. A. Evans, J. D. Roseman, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2252; c) P. A. Evans, J. D. Roseman, L. T. Garber, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4880; d) P. A. Evans, J. D. Roseman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5249; e) P. A. Evans, T. Manangan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8165.
- [8] G. Lowe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1965**, 411.
- [9] Totalsynthese von Kumausin: a) M. J. Brown, T. Harrison, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5378; b) K. Osumi, H. Sugimura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5789; c) E. Lee, S. K. Yoo, Y. S. Cho, H. S. Cheon, Y. H. Chong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7757; d) J. Boukouvalas, G. Fortier, I. I. Radu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 916.
- [10] H. Kikuchi, T. Suzuki, E. Kurosawa, M. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1763.
- [11] T. Katsuki, A. W. M. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masumune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1378.
- [12] J. Inanaga, Y. Baba, T. Hanamoto, *Chem. Lett.* **1993**, 241.
- [13] P. A. Evans, J. D. Roseman, L. T. Garber, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 4685.
- [14] D. Batty, D. Crich, *Synthesis* **1990**, 273.
- [15] D. Bond, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1003.
- [16] A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, T. Lawrence, A. K. Serelis, *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 545.
- [17] E. J. Corey, R. A. Ruden, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1495.
- [18] M. Tsubota, M. Iso, K. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 1252.
- [19] Verwandte, elektrophile Cyclisierung eines *cis*-Enins: K. S. Feldman, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3031. Aus dem *cis*-Enin entstand ein Gemisch aus den Bromallen **11a** und **11b** mit verminderter Diastereoselektivität an C4 (**11a:11b** = 1:1).
- [20] M. H. Park, R. Takeda, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3823.
- [21] G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321.
- [22] Die *R*-Konfiguration des Bromallens wurde durch Kristallstrukturanalyse des 3,5-Dinitrobenzoats **14** bestätigt; dieses wurde aus dem primären Alkohol **12a** in 85 % Ausbeute hergestellt [Gl. (1); Ar = 3,5-(NO₂)₂C₆H₃].^[1, 8] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfa-



toren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-122260“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[23] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295.

[24] 3-Triethylsilyl-1-penten erhielt gegenüber dem Trimethylsilyl-Derivat den Vorzug, da es weniger flüchtig ist und leichter hergestellt werden kann.