

Diastereoselektive $\text{Ce}(\text{O}i\text{Pr})_3$ -katalysierte Pinakolkupplung von Aldehyden**

Ulrich Groth* und Mario Jeske

1,2-Diole lassen sich generell durch Bishydroxylierung von olefinischen Doppelbindungen^[1] oder durch reduktive Kupplung von Carbonylverbindungen^[2] herstellen. Letztere Methode spielt bei Synthesen von HIV-Protease-Inhibitoren^[3] sowie von Taxol^[4] eine wichtige Rolle. Die Anwendung in der Naturstoffsynthese macht dabei eine diastereoselektive Reaktionsführung erforderlich. Von aktuellem Interesse sind übergangsmetallkatalysierte Pinakolkupplungen. Die bisher bekannten Katalysezyklen lassen eine Verringerung der niedervalenten Metallspezies auf bis zu 1 Mol-% zu,^[5] wobei das aktive Kupplungsreagens wie bei stöchiometrischer Reaktionsführung durch In-Situ-Reduktion durch unedle Metalle gebildet wird. Der Katalysezyklus wird nach Fürstner^[6] durch Zugabe von Trimethylsilylchlorid aufrechterhalten, welches zum Abfangen der intermediär gebildeten Metall-Sauerstoffspezies dient;^[5, 7] als Kupplungsprodukt wird das disilylierte Diol erhalten.

Hohe Diastereoselektivitäten von bis zu 98.5:1.5 erhält man nach Gansäuer bei Carbonylreduktionen durch Verwendung katalytischer Mengen von racemischem Ethylenbis(η^5 -tetrahydroindenyl)-titandichlorid [(ebthi)TiCl₂]^[8] und In-Situ-Reduktion mit Zink.^[9] Diese Methode hat jedoch den Nachteil, dass sie nur bei aromatischen Aldehyden sowie α,β -ungesättigten Aldehyden anzuwenden ist.

Eine größere Variation an Carbonylverbindungen tolerieren die katalytischen Pinakolkupplungen nach Endo^[7a] und Hirao,^[7d] die durch niedervalentes Samarium bzw. Vanadium initiiert werden. Hohe Diastereoselektivitäten wurden lediglich für sterisch anspruchsvolle Substrate erhalten. Insbesondere bei der Umsetzung sekundärer aliphatischer Aldehyde nahmen die Stereoselektivitäten bis zu einem *rac:meso*-Verhältnis von 50:50 ab.

Cerreagentien finden auf Grund ihrer ausgeprägten Oxophilie in der organischen Synthesechemie vielfältige Anwendungen.^[10] Neben der diastereoselektiven Addition von Organocerverbindungen an Carbonylverbindungen^[11] ist die Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen mit NaBH₄ in Gegenwart von Certrichlorid unter Bildung von Allylalkoholen^[12] von großem Interesse. Allerdings ist ein katalytischer Einsatz der Cerverbindungen bisher nicht bekannt.

Im Folgenden berichten wir über Cer(III)-isopropanolat-katalysierte Pinakolkupplungen von Carbonylverbindungen

mit Diethylzink als Reduktionsmittel. Statt der erwarteten Addition eines Ethylrestes an die Carbonylgruppe findet dabei die reduktive Kupplung zweier Aldehyde zu 1,2-Diolen statt. In Tabelle 1 ist der Einfluss der Katalysatormenge, der

Tabelle 1. Pinakolkupplung von Benzaldehyd **1** zu 1,2-Bis(trimethylsiloxy)-1,2-diphenylethan **2**, Optimierung der Reaktionsbedingungen.

	1	2a	2b		
Nr.	Menge an Kat. [Mol-%]	<i>t</i> [h]	<i>T</i> [°C]	Ausb.(2) [%]	2a:2b
1	100	15	25	90	98:2
2	10	12	25	73	96:4
3	5	12	25	70	95:5
4	5	12	–15	48	98:2
5	3	15 ^[a]	25	84	97:3
6	0	15	25	0	–

[a] Zugabe von PhCHO über 10 h.

Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur auf Ausbeute und Diastereoselektivität am Beispiel der reduktiven Kupplung von Benzaldehyd dargelegt. Unter nichtkatalytischen Bedingungen wurden sehr gute Ausbeuten an disilyliertem 1,2-Diol und hohe Diastereoselektivitäten zugunsten des *rac*-Isomers erzielt (Nr. 1). Die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten ändern sich bei katalytischer Reaktionsführung kaum. Eine weitere Verbesserung der Diastereoselektivität wurde durch ein Absenken der Reaktionstemperatur erzielt, allerdings nahm die Ausbeute dabei deutlich ab (Nr. 4). Optimale Reaktionsbedingungen wurden durch die Zugabe des Aldehydes über mehrere Stunden erreicht. Das 1,2-Bis(trimethylsiloxy)-1,2-diphenylethan wurde in 84 % Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 97:3 zugunsten des *rac*-Diols erhalten (Nr. 5). Als Nebenprodukt wurde durch Ethyladdition an die Carbonylfunktion entstandenes 1-Phenyl-1-propanol isoliert (16 %). Wurde auf den Cerkatalysator verzichtet, so trat keine Reaktion ein (Nr. 6).


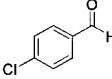
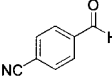
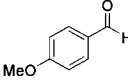






Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden nun verschiedene Aldehyde umgesetzt, um die Anwendungsbreite dieser Kupplungsreaktion zu dokumentieren. Wie in Tabelle 2 dargelegt, ist es möglich, unterschiedlich substituierte aromatische Aldehyde in 73–84 % Ausbeute und mit Diastereoselektivitäten von bis zu 98:2 reduktiv zu koppeln. Die Mesomerieeffekte der Substituenten haben dabei nur geringen Einfluss auf die Ausbeute und die Diastereoselektivität (Nr. 1–4).

Bemerkenswert sind die erfolgreichen Pinakolkupplungen aliphatischer Aldehyde, denen aufgrund ihrer bisher eingeschränkten Reaktivität das Hauptinteresse galt. Sekundäre und tertiäre Aldehyde ergaben bei Selektivitäten von bis zu 98:2 Ausbeuten von 54–64 % (Nr. 5–8). Die Umsetzungen von Isovaleraldehyd (Nr. 7) und Cyclohexylcarbaldehyd (Nr. 8) verdeutlichen den höheren sterischen Anspruch des

[*] Prof. Dr. U. Groth, Dipl.-Chem. M. Jeske
Fakultät für Chemie der Universität
Universitätsstraße 10, 78464 Konstanz (Deutschland)
Fax: (+49) 7531-884155
E-mail: ulrich.groth@uni-konstanz.de

[**] Lanthanoide in der Organischen Synthese, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der EU-Kommission, Directorate General XII, gefördert. Wir danken der WITCO GmbH, Bergkamen, für die großzügige Überlassung von Diethylzink. M.J. dankt der Stiftung Stipendienfonds des Verbandes der Chemischen Industrie für die Vergabe eines Doktorandenstipendiums. – 2. Mitteilung: Lit. [11].

Tabelle 2. Pinakolkupplung aromatischer und aliphatischer Aldehyde **3** unter optimierten katalytischen Bedingungen.

$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{ZnEt}_2, \text{TMSCl}]{3 \text{ Mol-\% Ce(OiPr)}_3} \begin{matrix} \text{Me}_3\text{SiO} \\ \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}-\text{R} \\ \quad \\ \text{OSiMe}_3 \quad \text{OSiMe}_3 \end{matrix} + \begin{matrix} \text{Me}_3\text{SiO} \\ \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}-\text{R} \\ \quad \\ \text{OSiMe}_3 \end{matrix}$			
3	4a	4b	
Nr.	Aldehyd 3	Ausb.(4) [%]	4a:4b
1		84	97:3
2		76	98:2
3		74	94:6
4		73	95:5
5		57	90:10
6		54	88:12
7		62	92:8
8		64	98:2
9		71	96:4
10		65	95:5

Sechsrings, der eine ausgeprägtere Diastereoselektivität bei dieser Kupplung erzwingt. Des Weiteren konnte Pivalaldehyd, dessen Kupplung bei katalytischer Reaktionsführung bisher noch nicht gelang, zum entsprechenden disilylierten 1,2-Diol umgesetzt werden (71 %, Nr. 9). Auch einer Doppelbindung wurde toleriert (Nr. 10). Allerdings können aliphatische Aldehyde ohne sterisch anspruchsvolle Substituenten wie Capronaldehyd mit diesem Katalysatorsystem bisher noch nicht reduktiv gekuppelt werden.

Die hier vorgestellte katalytische Pinakolkupplung ermöglicht auch Ansätze in größerem Maßstab, was für eine industrielle Anwendung von Interesse sein dürfte. So wurden bei der Umsetzung von 4.24 g (40.0 mmol) Benzaldehyd 5.74 g (81 %) 1,2-Bis(trimethylsiloxy)-1,2-diphenylethan isoliert. Dabei ließ sich die Menge des eingesetzten Cer(III)-isopropanolates auf 1 Mol-% verringern.

Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Folgende Abläufe sind zu disku-

tieren: Durch den Zerfall von Diethylzink entstandenes Zinkhydrid dient möglicherweise als Reduktionsmittel für Cer(III)-isopropanolat. Das gebildete Cer(II)-isopropanolat reduziert dann die Carbonyl- zur Ketylgruppe unter Rückbildung von Ce^{III}. Allerdings könnte in Analogie zur Grignard-Reaktion^[13] auch eine Eielektronenübertragung von Diethylzink^[14] auf die durch Cer(III)-isopropanolat komplexierte Carbonylgruppe stattfinden. An das sterisch anspruchsvoll komplexierte Ketylradikal kann sich das Ethylradikal nicht anlagern. Durch Rekombination zweier Ketyls entsteht dann das Pinakol.

Die Vorzüge der hier vorgestellten Methode lassen sich wie folgt charakterisieren: Neben der hochdiastereoselektiven Kupplung aromatischer Aldehyde konnten insbesondere aliphatische Aldehyde mit hohen Diastereoselektivitäten gekuppelt werden. Auch die Pinakolkupplung von Zuckersowie Aminoaldehyden zu pharmakologisch interessanten Diolen dürfte danach gelingen.

Experimentelles

Die Reaktionen wurden unter Argon unter Verwendung von Schlenk-Techniken durchgeführt. Feuchtigkeits- und/oder oxidationsempfindliche Substanzen wurden in einer Trockenbox aufbewahrt. Ce(OiPr)₃ wurde wie in Lit. [15] beschrieben hergestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einem Schlenk-Rohr wurden zu 48 mg (0.15 mmol, 3 Mol-%) Ce(OiPr)₃ 10.0 mL (10.0 mmol) einer 1M ZnEt₂-Lösung in Hexan gegeben. Anschließend wurden 5.0 mL (5.0 mmol) einer 1M Cyclohexancarbaldehydlösung in THF sowie 5.0 mL einer 1.5M (7.5 mmol) Trimethylsilylchloridlösung in THF langsam zugesetzt (5–15 h). Nach anschließender Zugabe von 20 mL einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung wurde das Reaktionsgemisch mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Aluminiumoxid gereinigt. Man isolierte 0.59 g (64 %) 1,2-Bis(trimethylsiloxy)-1,2-dicyclohexylethan (Tabelle 2, Nr. 8). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.12 (s; 18H, SiMe₃), 1.11–1.81 (m; 20H, CH₂), 2.18–2.27 (m; 2H, CH), 3.65 (d, J = 6.5 Hz; 2H, CHOSiMe₃); ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (SiMe₃), 25.76 (C3), 26.57 (C4), 27.14 (C2), 41.96 (C1), 68.46 (COSiMe₃).

Eingegangen am 1. Dezember 1998 [Z 12732]

- [1] Übersichten: a) H. Kropf, J. Thiem, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. 6/1a/1, **1984**, S. 592–607; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547; c) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 447–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 448–451.
- [2] Übersichten: a) H. Kropf, J. Thiem, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. 6/1a/2, **1984**, S. 1485–1508; b) G. M. Robertson, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 563–610; c) A. Fürstner, R. Csuk, C. Rohrer, H. Weidmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1729–1734; d) A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2582–2609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2442–2469.
- [3] B. Kammermeier, G. Beck, D. Jacobi, H. Jendralla, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 719–721; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 685–687.
- [4] a) I. Shiina, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, K. Saitoh, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 419–420; b) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 634–644.

- [5] T. Hirao, B. Hatano, M. Asahara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247–5248.
- [6] Übersicht: A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 567–570.
- [7] a) R. Nomura, T. Matsuno, T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11666–11667; b) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457–458; c) A. Svatos, W. Boland, *Synlett* **1998**, 549–551; d) T. Hirao, M. Asahara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2812–2813.
- [8] F. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, 233–248.
- [9] a) A. Gansäuer, *Synlett* **1997**, 363–364; b) A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923–1927.
- [10] Übersichten: a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29–68; b) T. Imamoto, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 231–250; c) T. Imamoto, *Lanthanides in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**.
- [11] C. Alcaraz, U. Groth, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2590–2592; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2480–2482.
- [12] A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454–5459.
- [13] a) E. C. Ashby, J. N. Argyropoulos, G. R. Meyer, A. B. Goel, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6788–6789; b) T. Holm, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1983**, 37, 567–584.
- [14] W. Kaim, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 436–439.
- [15] P. Eckenberg, U. Groth, T. Köhler, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 673–677.

Erste funktionalisierte 6,12-Diazatetrakishomocubane**

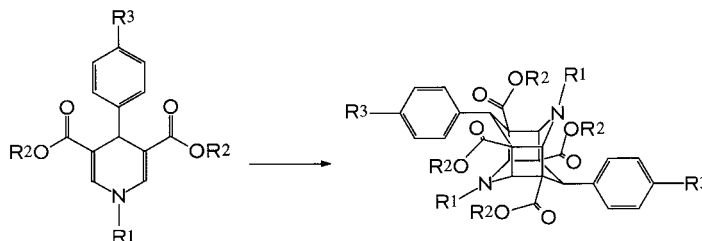
Andreas Hilgeroth* und Ute Baumeister

Der Zugang zu Cuban-analogen Käfigverbindungen, der seit der ersten Cubandarstellung eine beständige Herausforderung in der Synthese ist,^[1] ist heute trotz aller Bemühungen in nur begrenztem Umfang möglich.^[2] Mit der beschränkten Entwicklung neuartiger Funktionalisierungsreaktionen wie der photochemischen Carboxylierung^[2, 3] wurden Verbindungen erhalten, die interessante pharmakologische Effekte aufweisen: Hierzu zählt die kanzerogene Wirkung phenylsubstituierter Cubane und substituierter Bishomocubane sowie die neuerdings beobachtete Anti-HIV-Wirkung carboxylierter Cubane.^[2, 4] Mit ersten Entwicklungen einer kombinatorischen Cuban-Chemie ist heute eine beschleunigte Auffindung neuartiger Wirkstoffe möglich.^[5] Da hierbei jedoch lediglich Derivate, nicht aber neuartige Grundstrukturen erschlossen werden, bleibt die Suche nach alternativen Möglichkeiten zur Herstellung insbesondere neuartiger Käfigverbindungen als Herausforderung bestehen.

[*] Dr. A. Hilgeroth
Institut für Pharmazeutische Chemie
Wolfgang-Langenbeck-Straße 4, 06120 Halle (Deutschland)
Fax: (+49)345-5527026
E-mail: hilgeroth@pharmazie.uni-halle.de
Dr. U. Baumeister
Institut für Physikalische Chemie
Mühlpforte 1, 06108 Halle (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

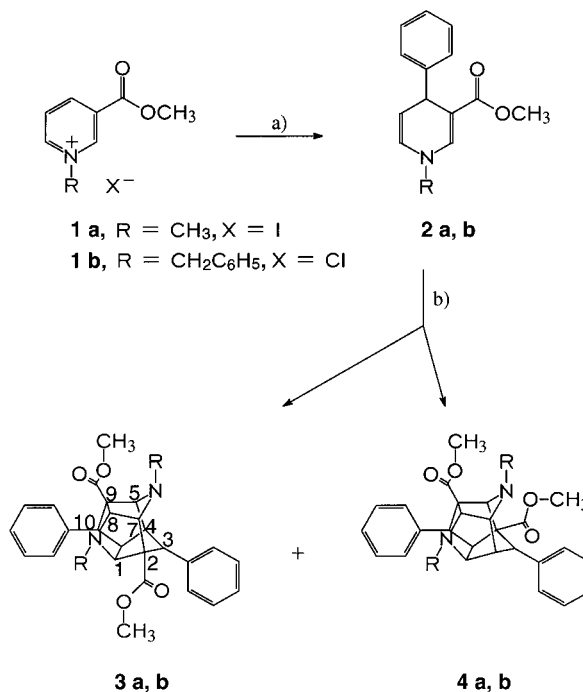
Mit der topochemisch kontrollierten Photodimerisierung symmetrischer 4-Aryl-1,4-dihydropyridine zu zentrosymmetrischen 3,9-Diazatetraasteranen entwickelten wir jüngst ein Verfahren zur Herstellung Aza-analoger Tetraasterane in nahezu quantitativen Ausbeuten (Schema 1).^[6] Diese Cuban-analogen Verbindungen sind als neuartige HIV-1-Protease-inhibitoren von aktuellstem Interesse.^[7]



Schema 1. Bildung von 3,9-Diazatetraasteranen aus 4-Aryl-1,4-dihydropyridinen.

Im folgenden sollen nun erste C_2 -symmetrische und unsymmetrische 6,12-Diazatetrakishomocubane vorgestellt werden, die in einfacher Weise als völlig unerwartete Hauptprodukte einer Umsetzung unsymmetrischer 4-Aryl-1,4-dihydropyridine erhalten wurden und den Pool interessanter Käfigverbindungen bereichern werden.

Ausgehend von den N-Alkyl-substituierten Pyridiniumverbindungen **1**^[8] sind die 4-Aryl-1,4-dihydropyridine **2**^[9] durch regioselektive Umsetzung mit äquimolaren Mengen Phenylmagnesiumchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer(I)-iodid^[10] in über 90 % Ausbeute zugänglich (Schema 2).



Schema 2. a) PhMgCl , CuI (kat.), THF, RT; b) $h\nu$, MeOH/THF .

Die Bestrahlung einer Lösung der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine **2** mit Ultra-Vitalux-Lampen ($\lambda \geq 270 \text{ nm}$) liefert unter Anregung des 1,4-Dihydropyridinchromophors bei $\lambda_{\text{max}} =$