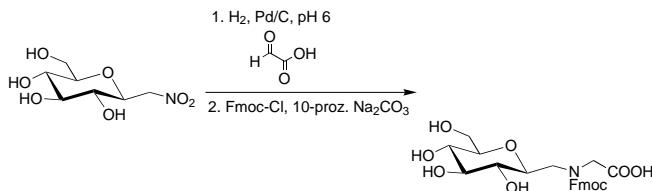


-) L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404–3409; d) N. J. Davis, S. L. Flitsch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1181–1184.
[6] A. C. Bach II, J. R. Espina, S. A. Jackson, P. F. W. Stouts, J. L. Duke, S. A. Mousa, W. F. DeGrado, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 293–294.
[7] Für einen Überblick über die NMR-spektroskopische Konformationsaufklärung und molekulär-dynamische Rechnungen siehe: H. Kessler, R. Konat, W. Schmitt, *NMR in Drug Design, CRC Series in Analytical Biotechnology*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **1996**, S. 215–244.
[8] K. Michael, V. Wittmann, W. König, J. Sandow, H. Kessler, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1996**, *48*, 59–70.
[9] a) **11–14:** In diesem Fall wurde zuerst das cyclische Peptid *cyclo*(-Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys-) synthetisiert und anschließend mit der Zuckeraminosäure die Aminofunktion des Lysinrestes glycosyliert. **11, 12:** Lit. [1a]; **13–14:** Lit. [9f], anschließend Oxidation nach Lit. [5d]; b) F. Burkhardt, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem. 1997*, *109*, 1240–1241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1191–1192; c) H. Paulsen, S. Peters, T. Bielefeldt, *New Compr. Biochem.* **1995**, *29a*, 87–121; d) M. Hoffmann, F. Burkhardt, G. Hessler, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1519–1532; e) Glycopeptoid: durch reduktive Aminierung des Nitrozuckers^[9f] mit Glyoxalsäure und anschließende Fmoc-Derivatisierung (Schema 3); f) L. Petrus, S. Bystricky, T. Sticzay, V. Bilik, *Chem. Zvesti* **1982**, *36*, 103–110.



Schema 3. Synthese eines Glycopeptoid-Bausteins.

- [10] Die Bausteine **15–22** wurden als 9-Fluorenylmethoxy carbonyl (Fmoc)-Derivate hergestellt und als solche nach Standardfestphasenbedingungen mit *O*-(1-Benzotriazolyl)tetra-N-methyluroniumtetrafluoroborat (TBTU)/Hydroxybenztriazol (HOBT) angebunden (R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930).
[11] a) R. Haubner, H. J. Wester, R. Senekowitsch-Schmidtke, B. Diefenbach, H. Kessler, G. Stöcklin, M. Schwaiger, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *40*, 853–856; b) R. Haubner, H. J. Wester, R. Senekowitsch-Schmidtke, B. Diefenbach, H. Kessler, G. Stöcklin, M. Schwaiger, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1061–1071.

Neue chirale Auxiliare für den Aufbau quartärer Stereozentren durch kupferkatalysierte Michael-Reaktionen**

Jens Christoffers* und Alexander Mann

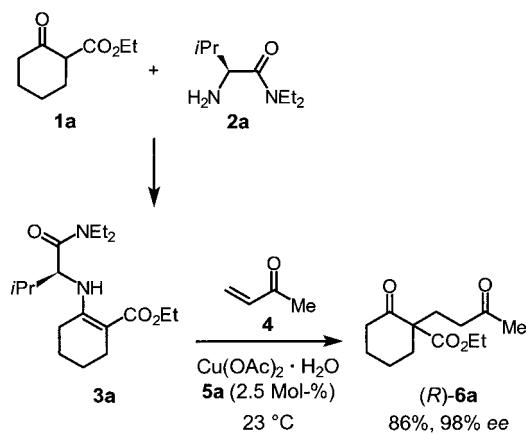
Der enantioselektive Aufbau quartärer Stereozentren stellt nach wie vor eine große Herausforderung für den synthetisch arbeitenden Chemiker dar.^[1] Wir berichten hier über eine neue Kupfer(II)-katalysierte, auxiliarvermittelte Michael-Reaktion, die den Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren bei Raumtemperatur mit über 95% ee ermöglicht (siehe Schema 1). Die Michael-Reaktion ist eine klassische Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen und wird üblicherweise durch starke Brønstedt-Basen katalysiert.^[2] Um die damit verbundenen Nachteile zu umgehen, kamen in den letzten Jahren Übergangsmetallverbindungen als Katalysatoren zum Einsatz,^[3] die dank milderer Reaktionsbedingungen eine deutlich gesteigerte Chemoselektivität zur Folge haben. Zudem bietet diese Strategie die Möglichkeit einer asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse durch Verwendung chiraler Liganden. Für die Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit α,β -ungesättigten Ketonen wurde in den vergangenen Jahren eine Reihe von chiralen Katalysatoren beschrieben.^[4] Hier ist vor allem die von Shibasaki et al. entwickelte Heterodimetallkatalyse der Michael-Reaktion durch den Lanthan-Natrium-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (LSB)-Katalysator hervorzuheben, die den derzeitigen Stand der Entwicklung darstellt.^[5] Allerdings sind die Reaktionsbedingungen auch hier basisch, und ferner sind zum enantioselektiven Aufbau quartärer Stereozentren tiefe Reaktionstemperaturen erforderlich.

Eine zweite Strategie ist die Derivatisierung des Michael-Donors mit einem chiralen Amin als Auxiliar zu einem Imin oder Enamin, welches im Anschluss mit dem Michael-Acceptor umgesetzt wird.^[6] Werden von β -Oxoestern abgeleitete Enaminoester nach dieser Methode eingesetzt, so muss in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge an Lewis-Säure, unter erhöhtem Druck oder bei tiefen Temperaturen gearbeitet werden, um akzeptable Ausbeuten und Selektivitäten zu erhalten.^[7] Kürzlich berichteten wir über die Nikatalysierte Umsetzung von cyclischen β -Oxoestern in Gegenwart von 1,2-Diaminocyclohexan.^[8] Dabei gelang es uns, das Michael-Produkt **6a** bei Raumtemperatur und unter nicht wasserfreien Bedingungen mit 91% ee zu synthetisieren. Ähnlich gute Resultate lassen sich mit dem LSB-Katalysator erst bei -50°C (93% ee) erzielen.^[9] Koga et al. erreichten unter Verwendung eines chiralen Auxiliars und einer stöchiometrischen Menge Base bei -100°C 90% ee.^[10] Im Folgenden beschreiben wir eine neue Klasse von Auxiliaren für die

[*] Dr. J. Christoffers, Dipl.-Chem. A. Mann
Technische Universität Berlin
Institut für Organische Chemie, Sekretariat C3
Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-723-12-33
E-mail: jchr@wapp0105.chem.tu-berlin.de

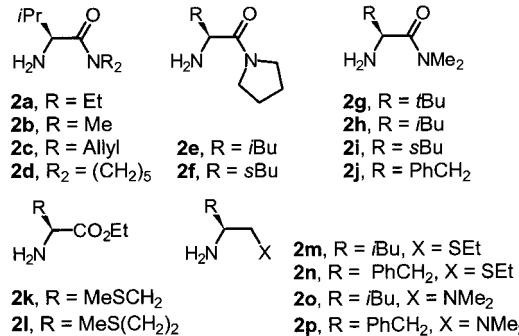
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der Degussa-Hüls AG für Chemikalienspenden sowie Herrn Prof. Dr. S. Blechert für seine Unterstützung.

Übergangsmetallkatalysierte Reaktion von β -Oxoestern **1** mit einfachen Enonen wie Methylvinylketon **4**, mit denen erstmalig die Synthese des Michael-Produktes **6a** (Schema 1) mit Enantioselektivitäten von bis zu 99% ee bei Raumtemperatur und unter nicht wasserfreien Bedingungen ermöglicht wird.



Schema 1. Synthese von **3a** und Kupfer(II)-katalysierte Umsetzung mit MVK **4**.

Im Rahmen einer kombinatorischen Suche^[11] haben wir eine Reihe von chiralen Aminen **2a–p** aus α -Aminosäuren untersucht, die als zusätzliche Donorfunktion einen Thioether, ein tertiäres Amin oder ein Amid aufweisen.^[12, 13] Diese



Amine wurden zunächst säurekatalysiert mit dem Michael-Donor **1a** zu den entsprechenden Iminen umgesetzt, die vollständig in der tautomeren Enaminform **3a–p** vorliegen und nach Chromatographie in guten bis sehr guten Ausbeuten (85–95%) erhalten wurden.

In einem ersten Screening wurden diese Enaminoester **3a–p** jeweils in Anwesenheit katalytischer Mengen von 14 Metallsalzen **5a–n**^[14] mit Methylvinylketon (MVK) **4** in CH_2Cl_2 als Lösungsmittel umgesetzt. Zeigte sich dabei im Vergleich zur nicht metallkatalysierten Umsetzung ein positiver Effekt bezüglich der Selektivität, mit der das Michael-Produkt **6a** gebildet wurde, so wurde versucht, die Reaktionsparameter zu optimieren. Der Ausbeute wurde auf dieser ersten Stufe des Screenings keine Beachtung geschenkt. Ausgewählte Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Ausgewählte Ergebnisse für das Screening der Umsetzung der Enaminoester **3** mit **4** in Gegenwart verschiedener Metallsalze **5**.^[a]

Enamin	ee(6a) [%] ^[b]	Metallsalz (Mol-%) ohne Metallsalz	ee(6a) [%] ^[b]	Metallsalz (Mol-%)	ee(6a) [%] ^[b]
3c	28	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10)	59	SnCl_2 (5)	43
3d	47	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5)	57	FeCl_3 (5)	59
3e	53	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10)	73	FeCl_3 (5)	50
3g	78	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20)	86	$\text{Cu}(\text{OTf})_2^{\text{[c]}}$ (10)	68
3h	72	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5)	76	FeCl_3 (5)	77
3i	66	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20)	86	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10)	73
3l	33	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5)	20	SnCl_2 (15)	50
3m	29	NiCl_2 (5)	37	SnCl_2 (17.5)	35
3o	20	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	23	FeCl_3 (5)	21

[a] Reaktionsbedingungen: Ansatzgröße: ca. 0.20 mmol **3**; **3:4 = 1:2**; Lösungsmittel: CH_2Cl_2 .
[b] Der ee-Wert von **6a** wurde durch GC an chiraler Phase ermittelt.^[15] Die Ausbeuten wurden nicht bestimmt. [c] Tf = F_3CSO_2 .

Die von Valin, Leucin, Iso- und *tert*-Leucin abgeleiteten Auxiliare mit einer zusätzlichen Amidfunktion (**2a–i**) führen bereits ohne Metallsalz zu Selektivitäten von bis zu 78% ee. In allen Fällen wird das (*R*)-Isomer als Hauptenantioner gebildet.^[8] In Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ als Katalysator werden die Enantioselektivitäten deutlich um einen Betrag von über 20% gesteigert. Auxiliare mit einer Thioether- oder einer tertiären Aminofunktion gaben keine erfolgsversprechenden Resultate und wurden daher für eine weitere Optimierung nicht berücksichtigt.

Eine weitere Verbesserung der Selektivität konnte durch Variation des Lösungsmittels erreicht werden: Wird die Reaktion in Aceton durchgeführt, so steigen die Enantioselektivitäten für die Kupfer(II)-Katalyse deutlich an. Für die Enaminoester **3a, c, d, f, g** und **i** können so Werte von über 95% ee erzielt werden (Tabelle 2). Insbesondere bei **3a** und

Tabelle 2. Asymmetrische Michael-Reaktion der Enaminoester **3** mit **4** in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **5a** in Aceton als Lösungsmittel.^[a]

Enamin	ee(6a) [%] ^[b]				
	Menge an 5a [Mol-%]				
	0	2.5	5	10	20
3a	57	98	98	98	98
3b	65	83	84	85	85
3c	55	93	95	94	92
3d	55	95	97	98	92
3f	76	93	97	90	93
3g	85	96	96	97	99
3i	70	91	92	92	91

[a] Reaktionsbedingungen: Ansatzgröße: ca. 0.20 mmol **3**; **3:4 = 1:2**; Lösungsmittel: Aceton. [b] Bei Enantioselektivitäten $\geq 95\%$ wurde der ee-Wert zusätzlich nach Derivatisierung zu **7a** bestimmt.^[15]

3d können mit 2.5 bzw. 10 Mol-% Katalysator Selektivitäten von bis zu 98% ee erzielt werden. Eine weitere Steigerung auf 99% ee wird bei **3g** mit 20 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ erreicht. Damit stellt das hier vorgestellte Verfahren die bisher selektivste Methode zum Aufbau quartärer Stereozentren durch Michael-Reaktion von β -Oxoestern mit MVK dar. Allerdings liefern nur die von Valin, Iso- und *tert*-Leucin abgeleiteten Auxiliare derartig hohe Selektivitäten. Die Ausbeuten sind von der Reaktionszeit und der Katalysatormenge abhängig: Werden 2.5 Mol-% Katalysator eingesetzt, liegen

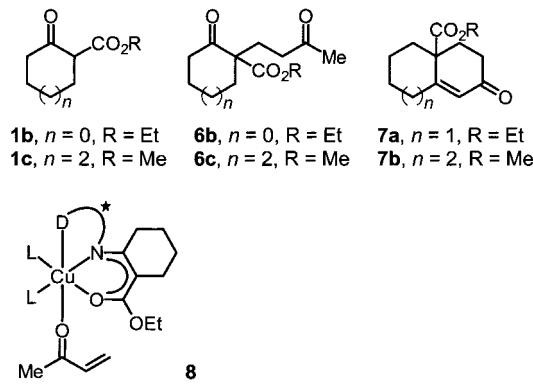
die Ausbeuten nach 12–14 h bei 65–75 %. Ist die Katalysatormenge größer, erhält man 80–90 %. Ohne Katalysator sind die Ausbeuten nach 12–14 h kleiner als 15 %. Wir haben ferner untersucht, ob sich die Ergebnisse auch auf andere Ringgrößen des Donors übertragen lassen (Tabelle 3). Tatsächlich kann das Michael-Produkt **6b** aus dem Fünfring- β -Oxoester **1b** mit dem Auxiliar **2g** mit $\geq 98\% ee$ synthetisiert

Tabelle 3. Variation des Michael-Donors **1** in Aceton als Lösungsmittel.

Michael- Donor	Auxiliar	Kat.-Menge [Mol-%]	Produkt	ee [%]	Ausb. [%]
1b	2g	5	6b ^[a]	≥ 98	40
1c	2g	10	6c	74 ^[b]	84

[a] (*R*)-Enantiomer.^[8] [b] Nach Derivatisierung zu **7b** bestimmt.^[15]

werden.^[15] Der Siebenring- β -Oxoester **1c** kann, ebenfalls unter Verwendung von **2g**, mit 74 % *ee* (bestimmt nach Derivatisierung zu **7b**)^[15] zu **6c** umgesetzt werden.



Über den Mechanismus der Reaktion können wir zu diesem Zeitpunkt nur Vermutungen anstellen. Wir nehmen jedoch an, dass diese Cu-katalysierte Variante einer auxiliarvermittelten Michael-Reaktion nicht über einen cyclischen Übergangszustand verläuft, der von d'Angelo et al. postuliert wurde,^[6] sondern über eine Zwischenstufe **8**, in der das Enamin **3** als dreizähniger Ligand das Kupferzentrum koordiniert und so eine diastereofaciale Differenzierung vornimmt. Zugleich wird das Enon durch Koordination an das Metallzentrum aktiviert.^[8]

Mit der hier vorgestellten Cu-katalysierten Variante einer auxiliarvermittelten Michael-Reaktion von cyclischen β -Oxoestern und MVK gelang zum ersten Mal der Aufbau von quartären Stereozentren mit bis zu 99 % *ee* in 80–90 % Ausbeute. Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur und unter milden Bedingungen. Ein Ausschluss von Wasser oder Sauerstoff ist nicht erforderlich. Als Auxiliare werden α -Aminocarbonsäureamide verwendet, die in wenigen Schritten durch Standardtransformationen aus α -Aminocarbonsäuren zugänglich sind und nach der Reaktion quantitativ wieder-gewonnen werden können.

Experimentelles

3g (repräsentative Vorschrift): Eine Mischung aus (*S*)-*tert*-Leucindimethylamid **2g** (696 mg, 4.40 mmol), dem Oxoester **1a** (749 mg, 4.40 mmol) und Molekularsieb (4 Å, 2.5 g) in Toluol (6 mL) unter Stickstoff wurde mit einer katalytischen Menge konz. Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 14 h bei 60 °C gerührt, anschließend filtriert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen. Alle flüchtigen Anteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Al₂O₃ 90 (Aktivität II–III) chromatographiert (Methyl-*tert*-butylether/Petrolether 3/1, *R*_f=0.45). Man erhielt **3g** als farblosen Feststoff (1.17 g, 3.78 mmol, 86 %). Schmp. 104 °C; $[\alpha]_D^{20} = +194$ (*c*=5.8 in CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=1.05 (s, 9H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.47–1.58 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 2H), 1.99–2.09 (m, 1H), 2.22–2.34 (m, 3H; CH₂), 2.97 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.09–4.20 (m, 2H), 4.24 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 9.45 (d, *J*=9.8 Hz, 1H); ¹³C[¹H]-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ=14.61 (CH₃), 22.43 (CH₂), 22.55 (CH₂), 23.97 (CH₂), 26.66 (CH₃), 26.76 (CH₃), 35.74 (CH₃), 35.96 (C), 37.90 (CH₃), 57.75 (CH), 58.72 (CH₂), 91.27 (C), 156.47 (C), 170.41 (C=O), 171.67 (C=O); HR-MS (EI, 70 eV): ber. 310.2256, gef. 310.2249; Elementaranalyse (%): ber. für C₁₇H₃₀N₂O₃ (310.44): C 65.77, H 9.74, N 9.02; gef.: C 65.94, H 9.76, N 9.16.

Kupfer(ii)-katalysierte Michael-Reaktionen von **3a** (repräsentative Vorschrift): Der Enaminoester **3a** (0.216 mmol, 70.1 mg) und Cu(OAc)₂·H₂O **5a** (0.0054 mmol, 1.1 mg) wurden in Aceton (1 mL) bei 23 °C 1 h gerührt. Danach wurde MVK **4** (0.43 mmol, 30 mg) zugegeben und das Reaktionsgemisch 12–14 h bei 23 °C gerührt. Alle flüchtigen Anteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 2 N Salzsäure versetzt. Das Gemisch wurde 4–5 h kräftig gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert.^[16] Nach Waschen (gesättigte NaHCO₃-Lösung) und Trocknen (MgSO₄) wurden die vereinigten organischen Phasen eingeeckt und an SiO₂ chromatographiert (Methyl-*tert*-butylether/Petrolether 1/2, *R*_f=0.19). Man erhielt **6a** (0.186 mmol, 44.6 mg, 86 %) als farbloses Öl. Der *ee*-Wert (98 %) wurde nach Derivatisierung zu **7a** durch GC an chiraler Phase bestimmt.^[15]

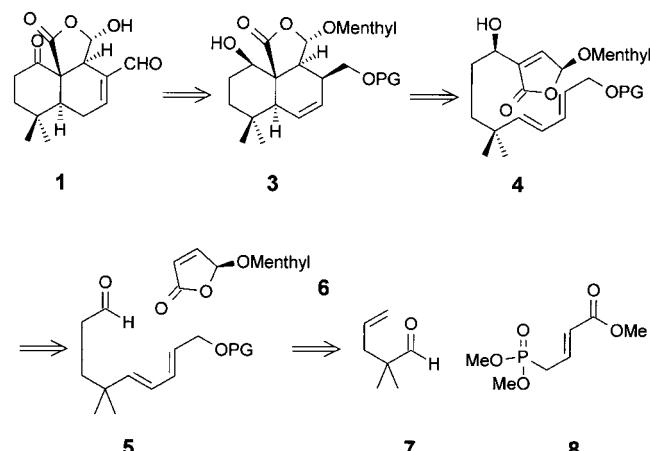
Eingegangen am 25. Februar 2000 [Z 14769]

- [1] Übersichten: a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; b) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066.
- [2] Übersichten: a) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179–555; b) D. A. Oare, C. H. Heathcock in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 19 (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley Interscience, New York, **1989**, S. 227–407; c) P. Perlmuter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 9, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [3] a) J. Christoffers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 3141–3149; b) Übersicht: J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259–1266.
- [4] a) H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, *23*, 312–313; b) G. Desimoni, G. Dusi, G. Faita, P. Quadrelli, P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131–4144; c) N. End, L. Macko, M. Zehnder, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 818–824.
- [5] a) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194–6198; b) Übersicht: M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 1236–1256.
- [6] a) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273–274; Übersicht: b) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505; c) J. Leonard, E. Díez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051–2061.
- [7] A. Guingant, H. Hammami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 411–414.
- [8] J. Christoffers, U. Rößler, T. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701–705.
- [9] H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561–5564.
- [10] a) K. Tomioka, W. Seo, K. Ando, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6637–6640; b) K. Ando, W. Seo, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13081–13088.
- [11] a) J. Christoffers, A. Mann, J. Pickardt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5377–5388; b) J. Christoffers, A. Mann, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1475–1479; c) J. Christoffers, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 495–498; d) J. Christoffers, U. Rößler, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1207–1215.

- [12] Die dreistufige Synthese der Auxiliare **2a–j** geht aus von den α -Aminosäuren: a) Boc_2O , DMAP (3 Mol-%), $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1/1, 70–80%; b) DCC, HNR₂', CH_2Cl_2 , 65–85%; c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 ; 90–99%. $\text{Boc} = \text{tert-Butoxycarbonyl}$; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.
- [13] Die vierstufige Synthese der Auxiliare **2m–p** geht aus von den Aminoalkoholen: a) Boc_2O , CH_2Cl_2 , quant.; b) TosCl, Pyridin, 65–90%; c) für **2m, n**: NaSEt, DMF, 90–95%; für **2o, p**: HNMe_2 , Pyridin, 75–95%; d) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 , 90–99%. Tos = p - $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$.
- [14] Verwendete Metallsalze: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **5a**, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ **5b**, FeCl_3 **5c**, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **5d**, NiCl_2 **5e**, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **5f**, SnCl_2 **5g**, AgOAc **5h**, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **5i**, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **5j**, MgBr_2 **5k**, $\text{Pb}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **5l**, ZnBr_2 **5m**, ZnCl_2 **5n**. Tf = F_3CSO_2 .
- [15] Über Einzelheiten der GC-Analytik und Derivatisierung haben wir kürzlich ausführlich berichtet.^[8]
- [16] Aus der wässrigen Phase kann das Auxiliar **2** nach basischer Aufarbeitung quantitativ zurückgewonnen werden.

Im Verlauf unseres Projekts zur Totalsynthese neuer Sesquiterpenoide^[4] mit interessanten biologischen Eigenschaften befassten wir uns auch mit Kuehneromycin A und berichten hier über die erste Synthese von natürlichem (–)-Kuehneromycin A.

Retrosynthetische Überlegungen zu Kuehneromycin A **1** führen zum geschützten Alkohol **3**, der aus dem Trienolid **4** in einer *endo*-selektiven intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (IMDA-Reaktion) zugänglich sein sollte (Schema 1). **4** ist das Ergebnis einer Baylis-Hillman-Reaktion des Aldehyds **5** und Feringas Butenolid **6**.^[5] Der Aldehyd **5** kann gemäß einer Hydroborierung/Oxidation und einer anschließenden Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion weiter in den Aldehyd **7** und das Phosphonat **8** zerlegt werden.



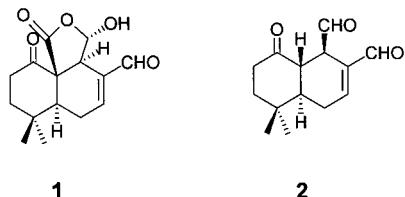
Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Kuehneromycin A **1**. PG = Schutzgruppe.

Eine kurze Totalsynthese von Kuehneromycin A**

Johann Jauch*

Herrn Professor Volker Schurig zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Kuehneromycine wurden 1995 aus der Fermentation des Basidiomyceten *Kuehneromyces* sp. 8758 isoliert.^[1] Kuehneromycin A **1** hemmt in nichtkompetitiver Weise die Reverse Transkriptase des Avian-Myeloblastosis-Virus^[2] wie auch des Moloney-Murine-Leukemia-Virus.^[2] Kuehneromycin B **2**



ist ein potenter Inhibitor der Blutplättchenaggregation und beide Substanzen zeigen cytotoxische und antimikrobielle Wirkung. Strukturell sind die Kuehneromycine mit den Mniopetalen^[3] verwandt, die die Reverse Transkriptase von HIV hemmen.

[*] Dr. J. Jauch
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13-329
E-mail: jjauch@nucleus.org.chemie.tu-muenchen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Fazit-Stiftung gefördert. Wir danken Prof. W. Steglich, Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Kopien der NMR-Spektren von natürlichem Kuehneromycin A und für die Messung der 600-MHz-¹H-NMR-Spektren unserer synthetischen Probe. Außerdem gilt unser Dank der BASF AG, Ludwigshafen, der Pfizer AG, Karlsruhe, der Haarmann & Reimer GmbH, Holzminden, der Wacker GmbH, Burghausen, der DEGUSSA AG, Frankfurt am Main, und der Bayer AG, Leverkusen, für Chemikalien und Laborgeräte.

Unsere Synthese (Schema 2) beginnt mit einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[6] von 2,2-Dimethyl-4-pentenal **7**^[7] mit dem Phosphonat **8**,^[8] das sich von (*E*)-4-Bromcrotonsäuremethylester ableitet. Wir erhalten eine Mischung der Trienester (*trans:cis* > 20:1), aus der **9** durch Flash-Chromatographie in 85% Ausbeute isoliert werden kann. Die Reduktion der Estergruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH)^[9] führt in 97% Ausbeute zum Alkohol **10**, der anschließend quantitativ als *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-Ether **11**^[10] geschützt wird. Hydroborierung^[11] mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) und anschließende Oxidation mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ unter Standardbedingungen liefern regioselektiv den Alkohol **12** (91%). Bei der Oxidation der primären Alkoholfunktion mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl(TEMPO)/Diacetoxyiodbenzol^[12] bildet sich ausschließlich der Aldehyd **5**, der als Ausgangsstoff für die geplante Baylis-Hillman-Reaktion dient.^[13]

Die Baylis-Hillman-Reaktion unter Standardbedingungen mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als Nucleophil kann hier nicht angewendet werden, weil Feringas Butenolid **6**^[5] basenempfindlich ist und die DABCO-katalysierte Reaktion nur bei β -unsubstituierten Acrylsäurederivaten gut funktioniert. Deshalb entwickelten wir eine neue und hoch diastereoselektive Variante^[14] der Baylis-Hillman-Reaktion, die auf Lithiumphenylselenid als gutes und nur schwach basisches Nucleophil basiert. PhSeLi kann einfach durch