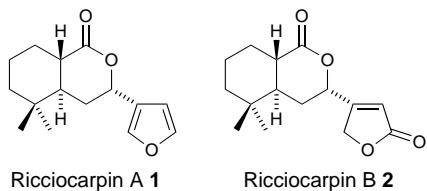


## Enantioselektive Synthese der Ricciocarpine A und B<sup>\*\*</sup>

Christoph Held, Roland Fröhlich und Peter Metz\*

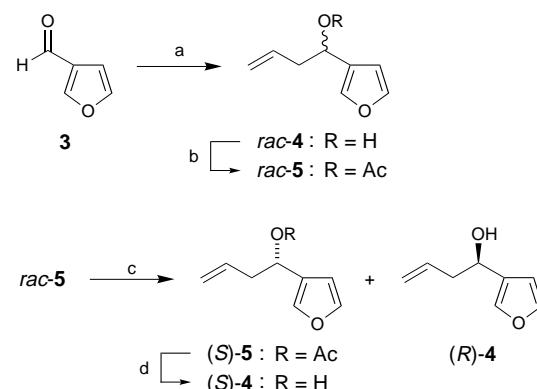
Professor Wittko Francke zum 60. Geburtstag gewidmet

Das aus dem Lebermoos *Ricciocarpus natans* isolierte Furanoesquiterpenlacton Ricciocarpin A **1** zeigt eine hohe molluskizide Wirkung gegen die Wasserschnecke *Biomphalaria glabrata*, einen der Überträger der Bilharziose.<sup>[1]</sup> Obwohl mehrere Synthesen für racemisches **1** beschrieben wurden,<sup>[2]</sup> existierte bislang keine enantioselektive Version. Da die



absolute Konfiguration von **1** bis zu unserer Arbeit unbekannt war, wollten wir prinzipiell einen Zugang zu beiden Enantiomeren ermöglichen. Darüber hinaus sollte auch der strukturell verwandte Moosinhaltsstoff Ricciocarpin B **2**<sup>[1]</sup> erstmals präparativ zugänglich gemacht werden. Unsere hier beschriebene Synthese von **1** (und **2**) beruht entscheidend auf der zweimaligen Anwendung der katalytischen Ringschlussmetathese (RCM)<sup>[3]</sup> zum Aufbau beider Sechsringe des Zielmoleküls.

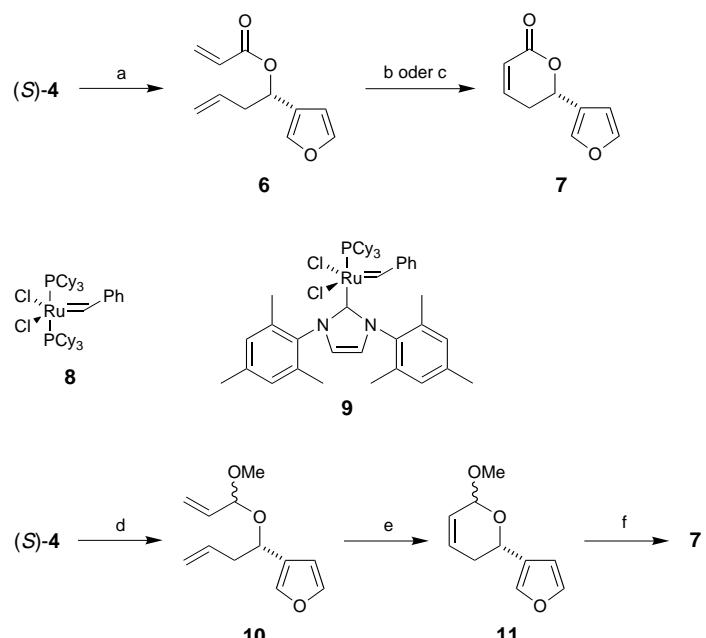
Als Edukt nutzten wir Furan-3-carbaldehyd **3** (Schema 1), der bereits mittels stöchiometrischer asymmetrischer Allylborierungen in beide Enantiomere des Homoallylkohols **4** überführt worden war.<sup>[4]</sup> Wir untersuchten verschiedene Verfahren zur enzymatischen kinetischen Racematspaltung sowohl von *rac*-**4** als auch von dessen Acetat *rac*-**5** unter Verwendung kommerziell erhältlicher Esterasen und Lipasen.<sup>[5]</sup> Zur Herstellung von *rac*-**4** setzten wir den Aldehyd **3** in einer Barbier-Reaktion mit Allylbromid und Zink um.<sup>[6]</sup> Die durch eine Lipase aus *Alcaligenes sp.* katalysierte Hydrolyse von *rac*-**5** ergab die besten Ergebnisse. Neben (*R*)-**4** (88% ee nach GC) wurde mit diesem Verfahren (*S*)-**5** (99% ee nach GC) erhalten, das nach chromatographischer Abtrennung von (*R*)-**4** durch alkalische Hydrolyse in (*S*)-**4** umgewandelt wurde. Somit standen nun beide Enantiomere von **4** durch



Schema 1. a) Zn,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 95%; b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 95%; c) Lipase aus *Alcaligenes sp.*,  $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$  (10:1), pH 7,  $25^\circ\text{C}$ , 44% (*S*)-**5** (99% ee), 48% (*R*)-**4** (88% ee); d)  $\text{NaOH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 97% (99% ee). Ac = Acetyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

asymmetrische Katalyse in hoher Enantiomerenreinheit zur Verfügung.

Der Alkohol (*S*)-**4** wurde mit Acryloylchlorid in das Acrylat **6** überführt (Schema 2). Die Verwendung eines



Schema 2. a)  $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 80%; b) 10 Mol-% **8**, 30 Mol-%  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 65%; c) 5 Mol-% **9**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 68%; d)  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHOMe}$ , 5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Rückfluss, 80%; e) 0.75 Mol-% **8**, 0.5 mbar,  $25^\circ\text{C}$ , 95%; f)  $\text{MoO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{THF}$ ,  $-5 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , dann  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 75%. Cy = Cyclohexyl, dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

Reagenssystems<sup>[7]</sup> aus Grubbs-Katalysator **8** und Tetraisopropoxytitanat im Molverhältnis 1:3 ergab bei relativ hoher Katalysatorbeladung eine Ausbeute von 65% **7**. In Anwesenheit von 5 Mol-% des Katalysators **9**, der sich durch eine erhöhte Reaktivität gegenüber Acrylaten auszeichnet,<sup>[8]</sup> wurde das Lacton **7** mit einer Ausbeute von 68% erhalten. Der Übergang zum weniger Lewis-basischen, gemischten Acetal

[\*] Prof. Dr. P. Metz, C. Held

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Dresden 01062 Dresden (Deutschland)

Fax: (+49) 351-463-3162

E-mail: metz@coch01.chm.tu-dresden.de

Dr. R. Fröhlich

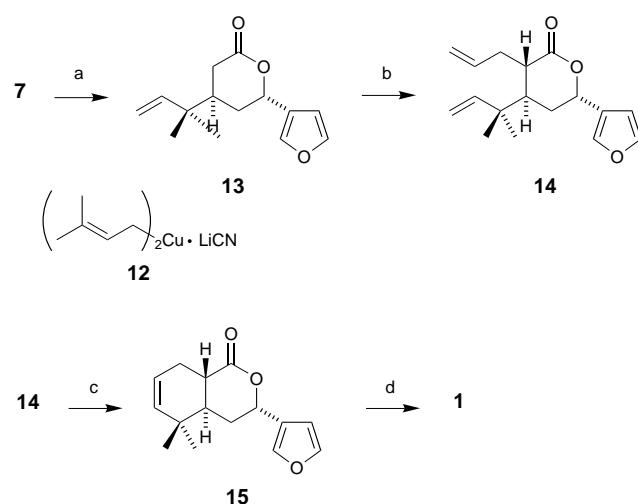
Organisch-Chemisches Institut

Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Graduierten-Kolleg „Struktur-Eigenschafts-Beziehungen bei Heterocyclen“) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Prof. Dr. A. Fürstner, MPI Mülheim, danken wir für die Überlassung einer Probe des Katalysators **9**.

**10** versprach eine weitere Verbesserung der Ausbeute für die Metathese. Die Bereitstellung von **10** gelang durch palladiumkatalysierte Umsetzung von (*S*)-**4** mit Methoxyallen in guter Ausbeute.<sup>[9]</sup> Die Anwendung von Standardbedingungen für die RCM (5 Mol-% **8**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 2 h) ergab das Acetal **11** in 98 % Ausbeute. Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit erlaubte die Reduzierung der Katalysatormenge auf lediglich 0.75 Mol-% **8** bei annähernd gleichbleibend hoher Ausbeute (95 %). Durch den Verzicht auf Lösungsmittel konnte unter verringertem Druck gearbeitet werden, womit eine effektive Entfernung des während der Metathese gebildeten Ethens gewährleistet wurde. Die chemoselektive Oxidation<sup>[10]</sup> des Acetals **11** zum ungesättigten Lacton **7** vervollständigte den Alternativweg zu diesem wichtigen Intermediat.

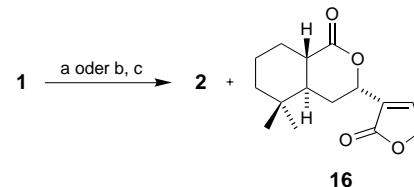
Durch zwei Allylierungsreaktionen wurde **7** in das Dien **14** überführt (Schema 3). Zunächst ergab eine 1,4-Addition des Cuprats **12**<sup>[11]</sup> des Lacton **13**; die Reaktion verlief nach



Schema 3. a) **12**, THF, -78 °C, dann NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O, -78 → 25 °C, 65%; b) LDA, THF, -78 °C, dann CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, -78 → 25 °C, 80%; c) 1.5 Mol-% **8**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 97%; d) 1 atm H<sub>2</sub>, 10 Mol-% [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], Benzol, 25 °C, 97%. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Kapillar-GC-Analyse mit kompletter Regio- und Stereoselektivität. Die anschließende  $\alpha$ -Allylierung, die das Substrat **14** für die zweite Ringschlussmetathese lieferte, fand ausschließlich *trans* zur voluminösen Dimethylallylgruppe statt. Auch hier konnte durch Kapillar-GC-Analyse kein weiteres Isomer beobachtet werden. Das Dien **14** wurde unter Standardbedingungen der RCM unterworfen, wonach das Cyclohexen **15** in hoher Ausbeute isoliert wurde.<sup>[12]</sup> Da zwischen 3,3-Dimethylbut-1-en und **8** unter ähnlichen Bedingungen keine Umsetzung beobachtet wurde,<sup>[13]</sup> spielt sicherlich der Umstand, dass es sich in unserem Fall um einen intramolekularen Angriff auf das sterisch gehinderte Olefin handelt, die entscheidende Rolle für das glatte Ablauen der Reaktion. Die homogen katalysierte Hydrierung des Cyclohexens **15** führte schließlich zu (3*S*,4*a**R*,8*a**S*)-**1**, das durch Vergleich der optischen Drehwerte als das natürlich vorkommende Enantiomer von Ricciocarpin A identifiziert wurde.<sup>[14]</sup> Wir haben somit eine kurze, hoch enantioselektive und komplett dia stereoselektive Route zu Ricciocarpin A entwickelt.

Da sich Ricciocarpin B **2** von **1** nur im Fünfring unterscheidet, versuchten wir, **1** durch Oxidation in **2** zu überführen (Schema 4). Nach [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauer-



Schema 4. a) 1 atm O<sub>2</sub>, Methylenblau, *hv*, MeOH, -40 °C, dann 25 °C; b) 1 atm O<sub>2</sub>, Methylenblau, DIPEA, *hv*, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, dann 25 °C; c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 25 °C, 25 % **2** und 25 % **16** aus **1** über (a) und (c), 46 % **2** über (b) und (c). DIPEA = Diisopropylethylamin.

stoff und anschließender thermischer Zersetzung des primären Adduktes sowie Reduktion mit Natriumborhydrid wurden die Bislactone **2** und **16** erhalten.<sup>[15, 16]</sup> Durch Vergleich der analytischen Daten mit den Literaturangaben<sup>[1a]</sup> konnte **2** als Ricciocarpin B identifiziert werden.<sup>[17]</sup> Diese Überführung von **1** in **2** stellt unseres Wissens die erste Synthese für Ricciocarpin B dar. Von **16** gelang eine Kristallstrukturanalyse, wobei die angegebene absolute Konfiguration durch anomale Röntgenbeugung bestätigt wurde.<sup>[18]</sup> Diese Messung sichert somit auch die für **4** vorgenommene Konfigurationszuordnung, die bislang lediglich auf Analogieschlüsse aus verwandten Allylborierungen<sup>[4]</sup> und auf Beobachtungen zurückging, dass einige Hydrolasen substratübergreifend bei der Umsetzung ein bestimmtes Enantiomer bevorzugen.<sup>[5, 19]</sup> Durch Photooxygenierung in Gegenwart einer sterisch anspruchsvollen Base<sup>[20]</sup> konnte die Bildung von **16** komplett unterdrückt und die Ausbeute an **2** auf 46 % (nicht optimiert) erhöht werden.

Eingegangen am 2. November 2000 [Z 16029]

- [1] a) G. Wurzel, H. Becker, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2565–2568; b) G. Wurzel, H. Becker, T. Eicher, K. Tiefensee, *Planta Med.* **1990**, *56*, 444–445; c) H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *103*, 134–151; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130–147.
- [2] a) T. Eicher, K. Massonne, M. Herrmann, *Synthesis* **1991**, 1173–1176; b) M. Ihara, S. Suzuki, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 755–756; c) M. Ihara, S. Suzuki, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2251–2258; d) K. Takeda, N. Ohkawa, K. Hori, T. Koizumi, E. Yoshii, *Heterocycles* **1998**, *47*, 277–282.
- [3] Aktuelle Übersichtsartikel: a) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; b) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963–3007.
- [4] a) U. S. Racherla, Y. Liao, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6614–6617; b) M. de Rosa, A. Solladié-Cavallo, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1593–1596.
- [5] Anja Bierstedt, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, **1999**.
- [6] C. Petrié, J.-L. Louche, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 912–915.
- [7] a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136; b) A. K. Ghosh, H. Lei, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4779–4781.
- [8] a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204–2207; b) J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3153–3155.
- [9] F. P. J. T. Rutjes, T. M. Kooistra, H. Hiemstra, H. E. Schoemaker, *Synlett* **1998**, 192–194.
- [10] M. Chmielewski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2230–2233.

- [11] E. J. Corey, L. I. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 663–664.
- [12] **15**: 247 mg (0.9 mmol) des Diens **14** werden in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 10.5 mg (1.5 Mol-%) **8** versetzt. Man lässt bei Raumtemperatur über Nacht röhren. Zur Aufarbeitung entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel 60 (Pentan/Diethylether 1:1). Man erhält 215 mg **15** (97%): <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS):  $\delta$  = 7.44 (s, 1 H; CH), 7.41 (s, 1 H; CH), 6.39 (s, 1 H; CH), 5.56 (ddd, <sup>3</sup>J(H,H) = 10 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 5 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 2 Hz, 1 H; CH), 5.42 (br. d, <sup>3</sup>J(H,H) = 10 Hz, 1 H; CH), 5.34 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 9 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 4 Hz, 1 H; CH), 2.61 (ddd, <sup>3</sup>J(H,H) = 5 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 11 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 11 Hz, 1 H; CH), 2.44 (dddd, <sup>2</sup>J(H,H) = 18 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 5 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 5 Hz, <sup>4</sup>J(H,H) = 1 Hz, 1 H; CH<sub>2</sub>), 2.23 (dddd, <sup>2</sup>J(H,H) = 18 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 2 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 11 Hz, <sup>4</sup>J(H,H) = 2 Hz, 1 H; CH<sub>2</sub>), 2.11–1.99 (m, 2 H; CH<sub>2</sub>), 1.80 (ddd, <sup>3</sup>J(H,H) = 11 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 9 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 6 Hz, 1 H; CH), 0.99 (s, 3 H; CH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3 H; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125.76 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS):  $\delta$  = 174.6 (s), 143.7 (d), 139.6 (d), 137.7 (d), 124.7 (s), 122.6 (d), 108.4 (d), 72.1 (d), 39.5 (d), 36.4 (d), 36.1 (s), 29.6 (t), 27.9 (q), 27.1 (t), 22.1 (q).
- [13] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [14] Synthetisches **1**:  $[\alpha]_D^{20} = +18.1$  (*c* = 1.18 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); natürliches **1**:<sup>[1a]</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +17.8$  (*c* = 1.18 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- [15] M. L. Graziano, M. R. Iesce, *Synthesis* **1985**, 1151–1153.
- [16] J. R. Ferland, Y. Lefebvre, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 309–314.
- [17] Synthetisches **2**:  $[\alpha]_D^{20} = +6.3$  (*c* = 0.7 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); natürliches **2**:<sup>[1a]</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +6.3$  (*c* = 0.9 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- [18] Kristallgröße 0.40 × 0.40 × 0.20 mm<sup>3</sup>, monoklin, Raumgruppe *P2<sub>1</sub>* (Nr. 4),  $a = 8.194(1)$ ,  $b = 8.747(1)$ ,  $c = 10.251(1)$  Å,  $\beta = 112.81^\circ$ ,  $V = 677.3(1)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.296$  g cm<sup>-3</sup>,  $2\theta_{\text{max}} = 148.4^\circ$ , Cu<sub>Kα</sub>-Strahlung,  $\lambda = 1.54178$  Å, 9/2θ-Scans,  $T = 223$  K, 2813 Reflexe gemessen, 2525 unabhängige ( $R_{\text{int.}} = 0.021$ ), davon 2495 beobachtete Reflexe [ $I \geq 2\sigma(I)$ ],  $\mu = 7.61$  cm<sup>-1</sup>, Absorptionskorrektur über  $\psi$ -Scan-Daten (min./max. Transmission 0.751/0.863), Strukturlösung durch Direkte Methoden, 175 verfeinerte Parameter, Wasserstoffatome berechnet und als reitende Atome verfeinert,  $R = 0.030$ ,  $wR^2 = 0.085$ , max./min. Restelektronendichte 0.18/–0.13 e Å<sup>-3</sup>, Flack-Parameter –0.06(16). Verwendete Programme: Express, MolEN, SHELLS-97, SHELLXL-97, SCHAKAL. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-150983“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [19] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissflock, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [20] B. C. M. Potts, D. J. Faulkner, M. S. de Carvalho, R. S. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093–5100.

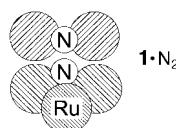
## Der Ammoniakkatalysator der nächsten Generation: Barium-promotiertes Ruthenium auf oxidischen Trägern

Hubert Bielawa, Olaf Hinrichsen, Alexander Birkner und Martin Muhler\*

Die Synthese von Ammoniak ist mit einem Bedarf von etwa 1 % der Weltenergieproduktion einer der größten Einzelenergieverbraucher der industrialisierten Welt. So ist die Suche nach neuen, effizienteren Verfahren eine der großen Aufgaben der chemischen Technik. Bereits in den frühen Untersuchungen von Mittasch, die schließlich zum kommerziellen, noch heute verwendeten mehrfach promovierten Eisenkatalysator führten, wurde Ruthenium als Aktivkomponente getestet.<sup>[1]</sup> Dabei wies dieses neben Osmium und Eisen die größte katalytische Aktivität auf. Pionierarbeit auf dem Gebiet der Rutheniumkatalysatoren leistete die japanische Arbeitsgruppe von Aika, die in den vergangenen dreißig Jahren eine Vielzahl an Rutheniumkatalysatoren, insbesondere unter Variation der Promotoren und der Trägermaterialien, herstellte und in einem standardisierten Screening-Verfahren untersuchte.<sup>[2]</sup>

Die Entwicklung der Rutheniumkatalysatoren führte schließlich in der Arbeitsgruppe um Tennison bei der British Petroleum zu einem Katalysator, der von kommerziellem Interesse ist. Dieser besteht aus Ruthenium auf einem durch eine spezielle Vorbehandlung stabilisierten Kohlenstoffträger (engl. High Surface Area Graphite, HSAG). Die hohe katalytische Aktivität wird durch eine Copromotionierung mit Caesium und Barium erreicht.<sup>[3]</sup> In der energieminierten Ammoniaksynthese der Firma Kellogg Brown & Root (engl. KBR Advanced Ammonia Process, KAAP) findet dieser Katalysator seine industrielle Anwendung. Seit 1998 sind mit einer Kapazität von je 1850 Tonnen Ammoniak pro Tag in Trinidad die zwei weltweit größten Ammoniak-Anlagen in Betrieb, die in einem Etagenofen sowohl den Eisenkatalysator (1. Festbett) als auch den Rutheniumkatalysator (2.–4. Festbett) enthalten.<sup>[4]</sup> Der Einsatz des Kohlenstoff-trägerten Rutheniumkatalysators ist jedoch nicht ganz unproblematisch. So ließ sich die Anfälligkeit des Trägers gegen Methanisierung durch die spezielle Vorbehandlung zwar drastisch senken, aber nicht vollständig beseitigen.<sup>[5]</sup>

In jüngster Zeit konnte die Frage nach dem aktiven Zentrum in den Rutheniumkatalysatoren beantwortet werden. Arbeiten der dänischen Arbeitsgruppe um Chorkendorff zeigten, dass das B<sub>5</sub>-Zentrum **1**, eine Anordnung von drei Rutheniumatomen in einer und zwei weiteren Rutheniumatomen in der darüber befindlichen Ebene einer



[\*] Prof. Dr. M. Muhler, Dr. H. Bielawa, Dr. O. Hinrichsen  
Lehrstuhl für Technische Chemie  
Ruhr-Universität Bochum  
44780 Bochum (Deutschland)  
Fax: (+49) 234-32-14115  
E-mail: muhler@techem.ruhr-uni-bochum.de  
Dr. A. Birkner  
Lehrstuhl für Physikalische Chemie I der Ruhr-Universität Bochum