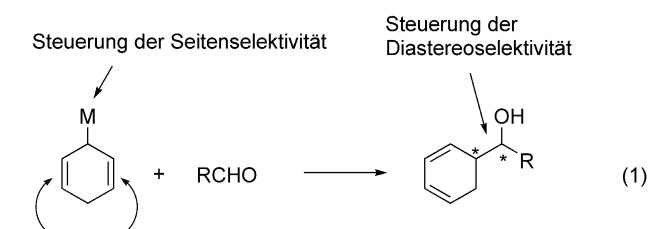


Asymmetrische Synthesen

Desymmetrisierung metallierter Cyclohexadiene und Anwendung in der Synthese von Nephrosteransäure**

Florian Schleth und Armido Studer*

Die stereoselektive nucleophile Addition von Allylmetallverbindungen an Carbonylverbindungen ist eine wichtige Reaktion zum Aufbau von C-C-Bindungen.^[1] Si-,^[2] Sn-,^[3] B-,^[4] Li-^[5] und Ti-Allyl-Verbindungen^[6] wurden erfolgreich in asymmetrischen Allylierungen eingesetzt. Unseres Wissens sind stereoselektive Allylierungen unter Verwendung metallierter Cyclohexadiene bis dato unbekannt [Gl. (1)]. Eine



Desymmetrisierung des Cyclohexadiens
Differenzierung der enantiotopen Doppelbindungen

zentrale Aufgabe ist dabei die Differenzierung der beiden enantiotopen Doppelbindungen (Desymmetrisierung des 1,4-Cyclohexadien).^[7] Es sollte möglich sein, die Seitenselektivität des elektrophilen Angriffs durch das Metall beeinflussen zu können (offener oder cyclischer Übergangszustand). Ein weiteres Ziel ist die Steuerung der Diastereose-

[*] Dipl.-Chem. F. Schleth, Prof. Dr. A. Studer
Fachbereich Chemie
Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-28-25629
E-mail: studer@mail.uni-marburg.de

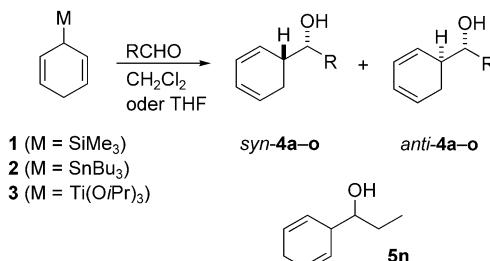
[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung und Dr. Klaus Harms für die Kristallstrukturanalyse.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.anwendte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

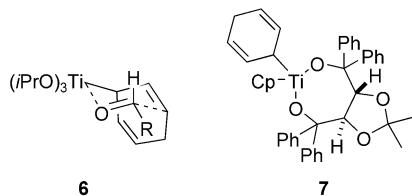
lektivität, zudem müssen 1,3-metallotrope Wanderungen berücksichtigt werden.^[1] Hier präsentieren wir die ersten Ergebnisse hoch stereoselektiver Allylierungen unter Einsatz metallierter Cyclohexadiene. Als eine erste Anwendung stellen wir die hoch effiziente Synthese von Nephrosteransäure vor.

Zunächst wurde die Reaktion von Benzaldehyd mit unterschiedlichen metallierten Cyclohexadienen untersucht (Schema 1). Mit silyliertem Cyclohexadien, **1**,^[8] und stanny-



Schema 1. Umsetzung von Cyclohexadienylmetallaten mit Aldehyden (nur ein Enantiomer dargestellt).

liertem Cyclohexadien, **2**, wurden in Gegenwart von Lewis-Säuren nur niedrige Diastereoselektivitäten (<3:1) erzielt, dagegen verlief die Reaktion des Titanats **3** mit Benzaldehyd bei -78°C mit ausgezeichneter Ausbeute und hoher Selektivität (99%, *syn/anti* 9:1).^[9,10] Die *syn*-Selektivität kann mit einem sechsgliedrigen sesselförmigen Übergangszustand erklärt werden, in dem der Rest R des Aldehyds eine pseudoäquatoriale Position einnimmt (siehe Struktur **6**).^[1]



Anschließend wurde die Differenzierung der enantiotropen Doppelbindungen in Cyclohexadienyl-Ti-Komplexen untersucht. Duthaler et al. hatten von TADDOL^[11] abgeleitete Allyltitankomplexe erfolgreich in hoch enantioselektiven Allylierungen eingesetzt.^[12] Analog dazu synthetisierten wir den chiralen Cyclohexadienyl-Ti-Komplex **7**. Dessen Umsetzung mit Benzaldehyd (THF, -78°C) verlief mit hervorragender Diastereoselektivität (*syn/anti* > 99:1) und guter Enantioselektivität (e.r. 91:9, chirale GC). Die Ausbeute an *syn*-**4a** (Schema 1, R = Ph) war allerdings niedrig (19%), was mit einer gewissen Zersetzung von **7** bei -78°C erklärt werden kann. Bei niedrigerer Temperatur (-100°C bis -110°C , THF/Et₂O) verlief die Reaktion mit 83% Ausbeute an *syn*-**4a** (*syn/anti* > 99:1) und hoher Enantioselektivität (e.r. 98:2, Tabelle 1, Eintrag 1).

Die Reaktionen mit *para*-, *meta*- und *ortho*-substituierten Benzaldehyd-Derivaten verliefen ebenfalls mit ausgezeichneten Diastereo- und Enantioselektivitäten (**4b-h**, Tabelle 1,

Tabelle 1: Reaktion von **7** mit Aldehyden.

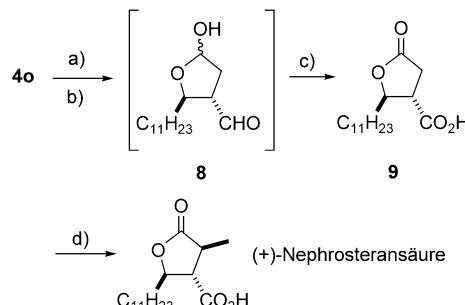
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute [%]	d.r. (<i>syn/anti</i>)	e.r.
1	Ph	4a	83	> 99:1 ^[a]	98:2 ^[a]
2	4-Me-C ₆ H ₄	4b	82	> 99:1 ^[a]	95:5 ^[a]
3	4-MeO-C ₆ H ₄	4c	63	> 99:1 ^[b]	> 99:1 ^[b]
4	4-Br-C ₆ H ₄	4d	94	> 99:1 ^[a]	97:3 ^[a]
5	3-MeO-C ₆ H ₄	4e	58	> 99:1 ^[a]	97:3 ^[b]
6	2-MeO-C ₆ H ₄	4f	61	> 99:1 ^[a]	> 99:1 ^[a]
7	2-Me-C ₆ H ₄	4g	56	> 99:1 ^[a]	96:4 ^[a]
8	2-Br-C ₆ H ₄	4h	92	> 99:1 ^[c]	> 99:1 ^[c]
9	α -Naphthyl	4i	96	> 99:1 ^[b]	> 99:1 ^[b]
10	β -Naphthyl	4j	81	> 99:1 ^[b]	90:10 ^[b]
11	Furyl	4k	72	98:2 ^[a]	93:7 ^[b]
12	PhCH=CH	4l	93	> 99:1 ^[b]	90:10 ^[b]
13	PhC≡C	4m	86	> 99:1 ^[b]	99:1 ^[b]
14	Et	4n	40 ^[d]	> 99:1 ^[a]	91:9 ^[e]

[a] Bestimmt durch GC-Analyse. [b] Bestimmt durch HPLC-Analyse.

[c] Bestimmt nach Überführung in **4a** (*t*BuLi, THF, -78°C ; H₂O) durch GC-Analyse. [d] Das 1,4-Dien **5n** wurde als Nebenprodukt gebildet und konnte nicht abgetrennt werden (**4n/5n** 88:12). [e] Bestimmt nach Oxidation zu (*1R*)-1-Phenylpropan-1-ol durch GC-Analyse.

Einträge 2–8). α -Naphthaldehyd und Phenylpropargylaldehyd reagierten mit vollständiger Stereoselektivität, wohingegen Furfural, β -Naphthaldehyd und Zimtaldehyd niedrigere, aber immer noch gute Enantioselektivitäten und hervorragende Diastereoselektivitäten lieferten (**4i-m**, Einträge 9–13). Die Addition an Propanal verlief mit hoher Diastereo-, aber niedrigerer Enantioselektivität (Eintrag 14), zudem entstand das 1,4-Dien **5n** als Nebenprodukt. Die absolute Konfiguration des Hauptenantiomers von **4n** konnte nach Rearomatisierung ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MeOH) zu (*1R*)-1-Phenylpropan-1-ol (e.r. 91:9) zweifelsfrei zugeordnet werden. Die absoluten Konfigurationen der übrigen Verbindungen wurden in Analogie zugeordnet. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Duthaler et al. erfolgt der Angriff von **7** auf die *Si*-Seite des Aldehyds.

Um eine erste Anwendung zu demonstrieren, setzten wir unsere Methode zur Synthese von Nephrosteransäure ein.^[13] Die Reaktion von **7** mit Dodecanal lieferte zunächst **4o** (Schema 1, R = C₁₁H₂₃, 79%, *syn/anti* > 99:1).^[14] Doppelte Bishydroxylierung unter Upjohn-Bedingungen^[15] ergab das entsprechende Pentol, das direkt durch Diolspaltung (NaIO₄, THF, H₂O) zum Lactol **8** umgesetzt wurde (Schema 2). Das



Schema 2. Synthese von Nephrosteransäure: a) OsO_4 (2%), NMO (3.5 Äquiv.), Aceton/H₂O (4:1); b) NaIO_4 (3 Äquiv.), THF/H₂O (1:1); c) $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, Aceton; d) NaHMDS, Mel, THF. NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid, HMDS = Hexamethyldisilazan.

Rohprodukt wurde unter Jones-Bedingungen zum γ -Butyrolacton **9** oxidiert (19% über drei Stufen), dessen Methylierung nach Literaturangaben^[13d] Nephrosteransäure lieferte (60%, $[\alpha]_D^{25} = +22.7^\circ$ ($c = 0.78$ in CHCl_3); Lit.:^[13a] $[\alpha]_D^{25} = +27.2^\circ$, ($c = 1.45$ in CHCl_3)).

Zusammengefasst reagiert das einfach zugängliche chirale Cyclohexadienyltitanat **7** mit Aldehyden in hoch diastereo- und enantioselektiven Allylierungen. Die gebildeten 1,3-Cyclohexadiene sind nützliche Bausteine für die Herstellung von biologisch relevanten γ -Butyrolactonen, wie durch die kurze, effiziente Synthese von Nephrosteransäure gezeigt werden konnte.

Eingegangen am 30. Juni 2003,
veränderte Fassung am 22. September 2003 [Z52254]

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Synthesemethoden · TADDOLe · Titanate · Totalsynthesen

- [1] *Houben-Weyl*, Vol. E21b (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 1357–1602; Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- [2] I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063; „Allylsilanes“: E. J. Thomas in *Houben-Weyl*, Vol. E21b (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 1491.
- [3] „Allylstannanes“: E. J. Thomas in *Houben-Weyl*, Vol. E21b (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 1508; ausgewählte Beispiele: M. Kurosu, M. Lorca, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1765, zit. Lit.; C.-M. Yu, J.-Y. Lee, B. So, J. Hong, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 161, zit. Lit.
- [4] „Allylboron Reagents“: W. R. Roush in *Houben-Weyl*, Vol. E21b (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 1410; W. R. Roush, S. Chemler in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 403.
- [5] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.
- [6] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, *Mod. Synth. Methods* **1983**, *3*, 217; b) M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**; c) „Allyltitanium and Allylzirconium Reagents“: D. Hoppe in *Houben-Weyl*, Vol. E21b (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 1551.
- [7] Zur stereoselektiven Bishydroxylierung silylierter 1,4-Cyclohexadiene siehe: R. Angelaud, O. Babot, T. Charvat, Y. Landais, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9613.
- [8] Silylierte Cyclohexadiene wurden in der Radikalchemie als Ersatzreagentien für Zinnhydrid eingesetzt: A. Studer, S. Amrein, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3080; A. Studer, S. Amrein, F. Schleth, T. Schulte, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5726.
- [9] Der Ti-Komplex **3** wurde ausgehend von 1,4-Cyclohexadien durch Lithierung (sBuLi, TMEDA, THF, -78°) und anschließende Transmetallierung unter Verwendung von Ti(OiPr)_4 hergestellt.
- [10] Durch eine Kristallstrukturanalyse wurde als Hauptdiastereoisomer von **4a** eindeutig das *syn*-Isomer identifiziert. Alle übrigen Verbindungen wurden in Analogie zugeordnet. CCDC-213624 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44)1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [11] Übersichtsartikel zur Verwendung von TADDOLen in der asymmetrischen Synthese: D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *113*, 96; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.
- [12] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.
- [13] Neuere Synthesen von Nephrosteransäure: a) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628; b) P. A. Jacobi, P. Herradura, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1727; c) M. P. Sibi, P. Liu, J. Ji, S. Hajra, J.-x. Chen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738; d) R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260.
- [14] Das regiosomere 1,4-Dien wurde als Nebenprodukt gebildet und konnte nicht abgetrennt werden (**4o/5o** 87:13). Eine Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Hauptprodukt **4o** gelang nicht. Bei Verwendung von Hexanal in der gleichen Reaktion wurde das Enantiomerenverhältnis des Hauptisomers durch GC-Analyse zu 93:7 bestimmt werden. Wir nehmen an, dass mit Dodecanal eine ähnliche Selektivität erhalten wurde.
- [15] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.