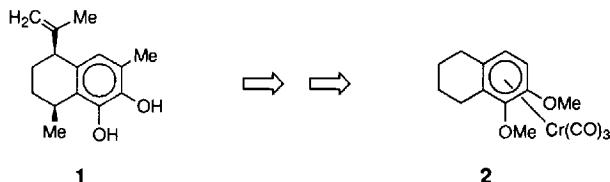


Zur Totalsynthese von *cis*-7,8-Dihydroxy-11,12-dehydrocalamenen durch regio- und diastereoselektive Alkylierung chiraler η^6 -Arentricarbonylchrom-Komplexe: ein unerwarteter Fall nucleophiler aromatischer *tele*-Substitution mit Methoxid als Fluchtgruppe**

Hans-Günther Schmalz*, Markus Arnold,
Jens Hollander und Jan W. Bats

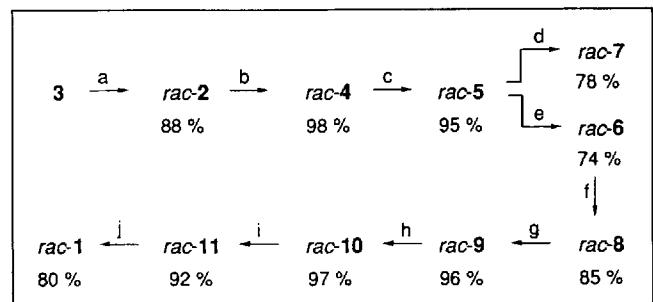
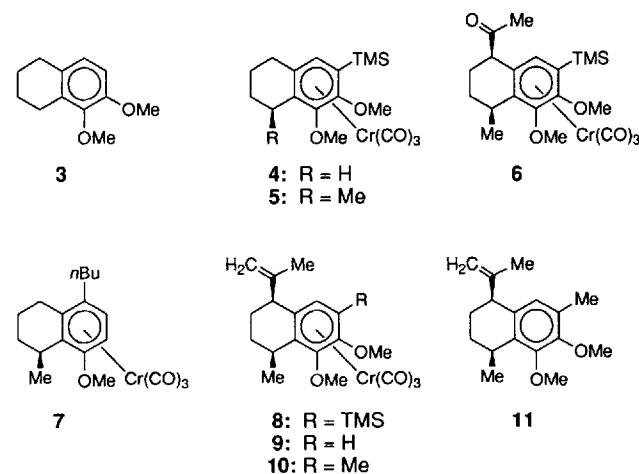
Im Rahmen unserer Arbeiten über chirale Übergangsmetall-Komplexe als Synthesebausteine^[1] gelang uns ein effizienter totalsynthetischer Zugang zu dem potentiell antiinfektiven Sesquiterpen *cis*-7,8-Dihydroxy-11,12-dehydrocalamenen **1**^[2]. Unsere Synthesestrategie (Schema 1) beruht zentral auf der Chemie von η^6 -Benzol-Cr(CO)₃-Derivaten^[3]. Ausgehend von



Schema 1.

dem chiralen Komplex **2** werden alle drei Seitenketten durch sukzessive Deprotonierungs-/Alkylierungsschritte eingeführt, wobei einerseits die erhöhte Acidität des komplexierten Liganden (insbesondere in Benzylposition)^[4], andererseits die sterisch abschirmende Wirkung des Cr(CO)₃-Fragmentes genutzt wird.

Der Syntheseweg wurde zunächst unter Verwendung racemischer Verbindungen ausgearbeitet und optimiert (Schema 2)^[5]. Den Komplex **rac-2** erhält man durch direkte Umsetzung von 5,6-Dimethoxytetralin **3**^[6] mit [Cr(CO)₆] unter Standardbedingungen^[7]. Nach Schutz der (relativ) aciden Arylposition in Nachbarschaft zum Methoxy-Substituenten durch Silylierung (**rac-2 → rac-4**) führt die benzylische Methylierung von **rac-4** vollkommen regio- und diastereoselektiv zu **rac-5**, dessen Konstitution und (relative) Konfiguration durch eine Kristallstrukturanalyse (Abb. 1) abgesichert wurde^[8]. Auch die Überführung von **rac-5** in die acetylierte Verbindung **rac-6** gelingt in guter Ausbeute, allerdings nur, wenn *sec*-Butyllithium (*s*BuLi) als Base verwendet und auf Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) als Cosolvans verzichtet wird. Der Einsatz von *n*BuLi in THF/HMPT lieferte hingegen unerwartet, aber in guter Ausbeute **rac-7**^[9], das als Produkt einer nucleophilen aromatischen



Schema 2. Synthese von **rac-1**. a) 1.1 Äquiv. [Cr(CO)₆], *n*Bu₂O/THF (10:1), Rückfluß, 45 h; b) *n*BuLi, THF, -60 °C → -40 °C, 30 min, dann Me₃SiCl, 0 °C, 1 h; c) *n*BuLi, THF/HMPT, -60 °C, 10 min, 0 °C, 2 h, dann MeI, -40 °C, 10 min, 0 °C, 1 h; d) *n*BuLi, THF/HMPT, -40 °C → 0 °C, 2 h, dann CH₃COCl, -70 °C → 0 °C, 0.5 h; e) *s*BuLi, THF, -65 °C, 10 min, -10 °C, 2.5 h, dann CH₃COCl, -25 °C, 10 min, 25 °C, 0.5 h; f) CH₃Br₂/Zn/TiCl₄, THF, 0 °C → 25 °C, 2.5 h; g) *n*Bu₄NF, THF, Raumtemp., 3 h; h) *n*BuLi, THF, -50 °C → -30 °C, 1.5 h, dann MeI, -30 °C → -10 °C, 20 min; i) I₂, Et₂O, 25 °C, 1 h; j) NaSEt, DMF, Rückfluß, 20 h. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten siehe Tabelle 1.

tele-Substitution^[*] mit Methoxid als Fluchtgruppe aufgefaßt werden kann (siehe unten). Zur weiteren Transformation von **rac-6** in Richtung Zielverbindung wird zunächst nach Lombardo^[10] methyleniert, bevor nach Fluorid-induzierter Desilylierung die noch fehlende Methylgruppe durch *ortho*-Deprotonierung/Alkylierung eingeführt wird. Die oxidative Dekomplexierung mit Iod in Ether liefert dann **rac-11**, das schließlich durch Behandlung mit Thioethanolat^[11] zu **rac-1** entschützt wird^[12] (Gesamtausbeute ab **rac-2**: ca. 40% über 8 Stufen!).

Die durch Wahl der Reaktionsbedingungen steuerbare Bildung von **rac-6** oder **rac-7** verdient einen Kommentar: Mit *n*BuLi reagiert **rac-5** wahrscheinlich unter nucleophiler Addition^[13] zu der anionischen Zwischenstufe **rac-12**, während mit *s*BuLi als der stärkeren Base (und in Abwesenheit von HMPT als Cosolvans, das die Nucleophil-Addition begünstigt^[13b]) wohl das benzylisch deprotonierte Intermediat **rac-13** entsteht (Schema 3)^[14].

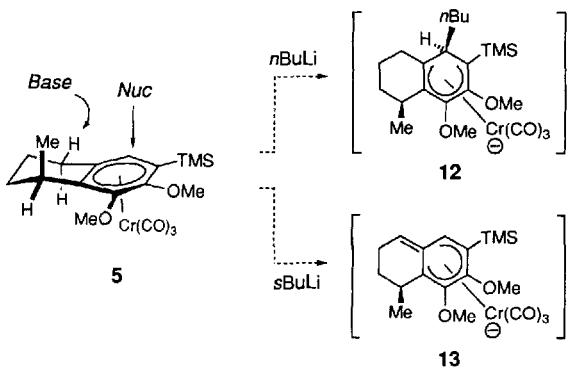
[*] Bei einer *tele*-Substitution nimmt die eintretende Gruppe eine Position ein, die mehr als ein Atom von der Position entfernt ist, an die die austretende Gruppe gebunden war.

[*] Dr. H.-G. Schmalz, Dipl.-Chem. M. Arnold, Dipl.-Chem. J. Hollander,

Dr. J. W. Bats

Institut für Organische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/5800-9250

[**] Diese Arbeit wurde von der Volkswagenstiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Quinkert, Frankfurt, für Unterstützung.



Schema 3. Mechanistische Betrachtung: Benzylische Deprotonierung versus Nucleophil-Addition.

Die überraschende Leichtigkeit, mit der *rac*-5 unter Bedingungen, die bei *rac*-4 zu einer glatten benzylischen Deprotonierung führen, nucleophil angegriffen wird, lässt sich durchaus interpretieren: Die Kristallstrukturanalyse von *rac*-5 zeigt den gesättigten Sechsring in einer Halbsessel-Konformation mit dem benzylischen Methyl-Substituenten in pseudo-axialer Position (Abb. 1 oben)^[18]. Das einzige für die Deprotonierung in Frage kommende, zur Cr(CO)₃-Gruppe *exo*-ständige H-Atom befindet sich also in pseudo-äquatorialer Stellung, so daß dessen Abstraktion aus stereoelektronischen Gründen relativ ungünstig sein sollte^[14]. Die Kristallstrukturanalyse ergab ferner, daß das Cr(CO)₃-Tripod eine ekliptische Konformation (bezüglich dreier C-Atome des Arenringes) bevorzugt (Abb. 1 unten), wo-

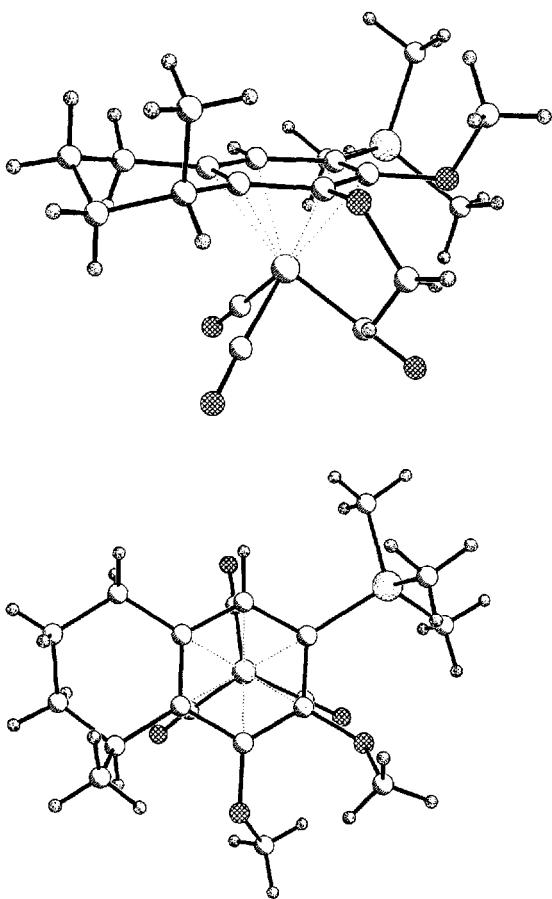


Abb. 1. Zwei Ansichten der Struktur von *rac*-5 im Kristall.

bei einer der CO-Liganden exakt „unter“ dem Ringatom zu stehen kommt, das von *n*BuLi angegriffen wird. Daß dieser Angriff vergleichsweise günstig sein sollte, geht aus Untersuchungen hervor, die gezeigt haben, daß (ladungskontrollierte) Nucleophil-Additionen an Aren-Cr(CO)₃-Komplexe besonders leicht an solchen Ringatomen stattfinden, deren Ladungsdichte durch ekliptisch stehende CO-Liganden erniedrigt ist^[13, 15]. Somit kann die ursprünglich unerwartete Reaktivität von *rac*-5 gegenüber *n*BuLi auf ein strukturell gut begründbares Zusammenspiel zweier stereoelektronischer Effekte (erschwerte benzylische Deprotonierung und erleichterte Nucleophil-Addition) zurückgeführt werden^[16].

Tabelle 1. Charakteristische Daten der Verbindungen 2, 5, 6, *rac*-7 und *rac*-8. ¹H-NMR: CDCl₃, int. TMS; ¹³C-NMR: 63 MHz, CDCl₃, int. TMS, zusätzlich DEPT.

2: Schmp. 101–102 °C; [α]_D²⁰ = +299 (*c* = 0.445 in CHCl₃); ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.62–1.93 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.08 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 5.29 (d, 1H; *J* = 6.9 Hz); ¹³C-NMR: δ = 21.6 (CH₂), 21.8 (CH₂), 23.5 (CH₂), 27.8 (CH₂), 56.2 (CH₃), 65.1 (CH₃), 74.0 (CH), 91.8 (CH), 101.7, 110.1, 135.3, 156.8, 234.6.

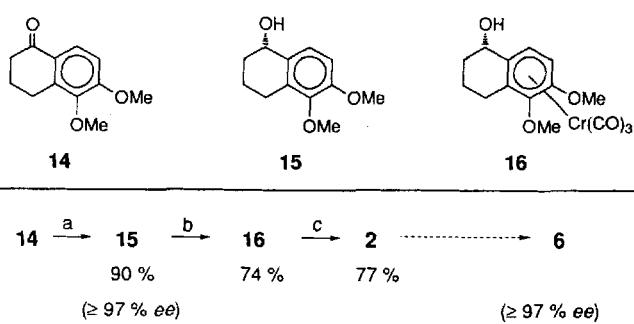
5: Schmp. 124 °C; ¹H-NMR (250 MHz): δ = 0.35 (s, 9H), 1.31 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.62–1.82 (m, 3H), 1.90–2.03 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.25 (s, 1H); ¹³C-NMR: δ = -0.4 (CH₃), 16.9 (CH₂), 20.9 (CH₃), 26.9 (CH₂), 27.8 (CH), 28.4 (CH₂), 60.5 (CH₃), 65.2 (CH₃), 90.7, 98.9 (CH), 101.8, 117.3, 127.7, 138.3, 234.3.

6: Schmp. 148–150 °C; [α]_D²⁰ = -64.4 (*c* = 0.371 in CHCl₃); ¹H-NMR (250 MHz): δ = 0.33 (s, 9H), 1.29 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.55–1.81 (m, 2H), 2.04–2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.07 (s, 1H); ¹³C-NMR: δ = -0.6 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.7 (CH), 28.5 (CH₂), 51.1 (CH), 60.5 (CH₃), 65.3 (CH₃), 90.8, 98.6, 99.3 (CH), 116.9, 131.6, 139.9, 208.8, 233.7.

rac-7: ¹H-NMR (270 MHz): δ = 0.94 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.22 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.32–1.91 (m, 8H), 2.09 (m, 1H), 2.37–2.59 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.96 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 5.35 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz); ¹³C-NMR: δ = 13.9 (CH₃), 16.5 (CH₂), 19.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.6 (CH₂), 27.3 (CH), 28.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 32.6 (CH₂), 55.8 (CH₃), 73.6 (CH), 92.7 (CH), 105.6, 107.3, 110.0, 139.8, 234.5.

rac-8: Schmp. 116–120 °C; ¹H-NMR (270 MHz): δ = 0.32 (s, 9H), 1.32 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.60 (s, 3H), 1.67–1.75 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.88 (br s, 2H), 5.41 (s, 1H); ¹³C-NMR: δ = -0.1 (CH₃), 18.3 (CH₃), 20.9 (CH₂), 22.6 (CH₂), 27.8 (CH₂), 28.1 (CH), 46.1 (CH), 60.4 (CH₃), 65.4 (CH₃), 90.6, 98.6 (CH), 102.9, 114.7 (CH₂), 117.5, 146.9, 234.0.

Daß unsere Strategie auch für die Synthese nichtracemischer Verbindungen geeignet ist, wurde am Beispiel der Herstellung von **6** belegt (Schema 4). Durch ionische Hydrierung^[18] des aus **14** via enantioselektive Reduktion (→**15**)^[1, 19] und diastereo-selektive Komplexierung erhaltenen *endo*-Tetralolkomple-



Schema 4. Enantioselektive Herstellung von **6**. a) CBS-Reduktion [1, 19], THF, 25 °C; b) 1.1 Äquiv. [Cr(CO)₆], kat. THF, *n*Bu₂O/Heptan (1:1), Rückfluß, 27 h, Abtrennung geringer Anteile des *exo*-Diastereomers durch Flash-Chromatographie; c) HSiEt₃, F₃CCO₂H, CH₂CH₂, -10 °C, 1 h, 25 °C, 2 h.

xes **16^[1]** konnte der chirale Synthesebaustein **2** in hoher Enantiomerenreinheit gewonnen werden. Die weitere Transformation von **2** in **6** gelang dann (racemisierungsfrei) unter den in der racemischen Reihe erarbeiteten Bedingungen^[20], d.h. die mit der chiralen Metallkomplex-Substruktur in den Synthesegang eingebrachte absolute stereochemische Information konnte verlustfrei auf die beiden neuen, bleibenden Chiralitätszentren übertragen werden.

Die hier vorgestellte Synthese besticht durch eine geringe Stoffanzahl sowie eine bemerkenswert hohe Effizienz (Gesamttausbeute, Selektivität), und sie eröffnet einen bequemen Zugang zu optisch aktiven 7,8-Dihydroxy-11,12-dehydrocalamenen-Derivaten wählbarer absoluter Konfiguration im Multigramm-Maßstab. Das zugrunde liegende Konzept^[21] hat sich als äußerst tragfähig erwiesen und soll nun zur enantioselektiven Synthese anderer Verbindungen herangezogen werden^[1b].

Eingegangen am 28. Juni 1993 [Z 6177]

- [1] a) H.-G. Schmalz, B. Millies, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 640–643; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 631–633; b) H.-G. Schmalz, J. Hollander, M. Arnold, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6259–6262.
- [2] S. Wahyuno, J. J. Hoffmann, R. B. Bates, S. P. McLaughlin, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2175–2182.
- [3] a) M. F. Semmelhack, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, *295*, 36–51; b) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, **1987**, Kap. 20; c) V. N. Kalinin, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 682–700; d) M. Uemura, *Adv. Met.-Org. Chem.* **1991**, *2*, 195.
- [4] a) S. G. Davies, S. J. Coote, C. L. Goodfellow, *Adv. Met.-Org. Chem.* **1991**, *2*, 1, zit. Lit.; b) S. G. Davies, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *400*, 223–234, zit. Lit.
- [5] Alle neuen Verbindungen wurden durch die üblichen spektroskopischen Methoden charakterisiert (siehe auch Tabelle 1) und ergaben korrekte Elementaranalysen.
- [6] Hergestellt in 99% Ausbeute aus **14** (H_2 , Pd-C, EtOH/2 n HCl, 4.5 bar, 15 h).
- [7] C. A. L. Mahaffy, P. L. Pauson, *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 154.
- [8] Röntgenstrukturanalyse von *rac-5*: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, $Cu_K\alpha$ -Strahlung, $2\theta_{\max} = 120^\circ$; empirische Absorptionskorrektur mit Hilfe des Programms DIFABS; Strukturbestimmung mit direkten Methoden unter Verwendung von SHELXS; die Positionen jeweils eines H-Atoms der beiden Methoxygruppen wurden aus Differenzsynthesen ermittelt. Alle anderen Wassersstoffatome wurden auf berechnete Positionen gesetzt und nicht verfeinert. $C_{19}H_{26}CrO_5Si$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 10.266(3)$, $b = 18.422(6)$, $c = 11.764(4)$ Å, $\beta = 108.41(3)^\circ$, $V = 2119(2)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.304$ g cm $^{-3}$, $\mu = 52.9$ cm $^{-1}$; 3128 unabhängige Reflexe, davon 3015 mit $I > 0$ verwendet; $R = 0.058$, $R_w = 0.056$. Die Restdichte war geringer als 0.38 e Å $^{-3}$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [9] Die Konstitution von *rac-7* wurde durch Nuclear-Overhauser-Enhancement (NOE)-NMR-Messungen abgesichert.
- [10] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293–4296; *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81; Durch Ultraschall konnte die für die Herstellung des Reagens benötigte Zeit erheblich verkürzt werden (4 h bei 0°C statt 3 d bei 5°C).
- [11] G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1327–1328.
- [12] Die ^1H -NMR-Daten von *rac-1* und *rac-11* stimmen mit denen aus Lit. [2] überein.
- [13] a) M. F. Semmelhack in *Compr. Org. Synth.*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 517, zit. Lit.; b) M. F. Semmelhack, H. T. Hall, Jr., R. Farina, M. Yoshifuiji, G. Clark, T. Barbar, K. Hirotsu, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3535–3544; c) E. P. Kündig, V. Desobry, D. P. Simmons, E. Wenger, *ibid.* **1989**, *111*, 1804–1814, zit. Lit.
- [14] Der lithierten Spezies schreiben wir die Struktur **13** zu, bei der das deprotonierte Zentrum Teil einer neuen Doppelbindung ist [4a]. Während der Deprotonierung sollte die zu brechende C-H-Bindung folglich möglichst parallel zu den Aryl-π-Orbitalen stehen, damit das sich entwickelnde p-Orbital eine frühzeitige Stabilisierung erfahren kann (siehe P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1983**, S. 274–284, zit. Lit.).
- [15] B. Ohlson, C. Ullénus, S. Jagner, C. Grivet, E. Wenger, E. P. Kündig, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *365*, 243–267, zit. Lit.
- [16] Die Umwandlung des primären Nucleophil-Adduktes *rac-12* in *rac-7* könnte eventuell analog dem von Rose-Munch et al. [17] (für nucleophile *tele*-Substitutionen an Halogenbenzol-Cr(CO) $_3$ -Derivaten) vorgeschlagenen Mechanismus ablaufen. Dennoch ist die selektive Bildung von *rac-7* in mehrerer Hinsicht bemerkenswert, denn nicht nur der glatte Angriff des Nucleophils neben der sperrigen TMS-Gruppe ist einzigartig, sondern auch die vollständige Regioselektivität des Methoxid-Austritts und die Leichtigkeit, mit der das Methoxid hier

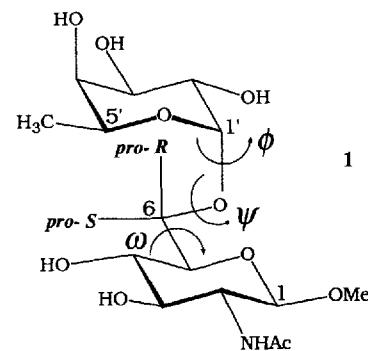
als Abgangsgruppe fungiert. Um diese Phänomene zu erhellen und das Synthesepotential nucleophiler Additionen an *rac-5* und analoge Verbindungen auszuloten, sind weitergehende Untersuchungen im Gange.

- [17] a) F. Rose-Munch, E. Rose, A. Semra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1108–1109; *ibid.* **1987**, 942–943; F. Rose-Munch, E. Rose, A. Semra, L. Mignon, J. Garcia-Oricain, C. Knobler, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, 297–309; F. Rose-Munch, E. Rose, A. Semra, C. Bois, *ibid.* **1989**, *363*, 103–121.
- [18] a) Übersicht: D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthesis* **1974**, 633; b) M. F. Semmelhack, J. Bisaha, M. Czarny, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 768–770.
- [19] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *ibid.* **1987**, *109*, 7925–7926; Es zeigt sich, daß sich die Enantioselektivität der Corey-Bakshi-Shibata(CBS)-Reduktion von **14** nach der in Lit. [1] angegebenen Vorschrift bei Verwendung einer Dosierpumpe zur langsam Zugabe des $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ -Reagens sogar noch steigern läßt (von 94 auf $\geq 97\%$ ee).
- [20] Die angegebenen *ee*-Werte wurden ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt (in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ in CDCl_3); **15** wurde dazu als Acetat eingesetzt. Die Überführung von **15** in **6** (Schema 4) erfolgte unter Vermeidung von Kristallisationsstufen, so daß eine etwaige (partielle) Racemisierung erkannt werden wäre.
- [21] Ein strategisch völlig anderes Konzept zur Synthese von (ausschließlich racemischen) Monohydroxycalamenen, bei dem ebenfalls Aren-Cr(CO) $_3$ -Komplexe zur relativen Stereokontrolle genutzt werden, wurde von Uemura verfolgt: a) M. Uemura, K. Isobe, K. Take, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3855–3858; b) M. Uemura, K. Isobe, Y. Hayashi, *Chem. Lett.* **1985**, 91–94.

Aleuria-aurantia-Agglutinin erkennt unterschiedliche Konformationen des Disaccharids α -L-Fuc-(1 → 6)- β -D-GlcNAc-OMe **

Thomas Weimar und Thomas Peters *

Während der vergangenen Jahre wurde dem Studium der Wechselwirkungen zwischen Oligosacchariden und Rezeptorproteinen, beispielsweise Antikörpern und Lektinen, ein besonderes Interesse entgegengebracht^[1]. Wir beschreiben hier die Anwendung von 2D-Transfer-NOE(TRNOE)-Experimenten^[2], um die Komplexierung des α -L-Fucose-spezifischen Lektins *Aleuria-aurantia-Agglutinin* (AAA)^[3] mit einem synthetischen Disaccharid vom Typ der N-Glycoproteine, α -L-Fuc-(1 → 6)- β -D-GlcNAc-OMe **1**^[4], zu untersuchen. Das Disaccharid **1** ist ein sehr flexibles Molekül, das zumindest zwei verschiedene Regionen des gesamten Konformationsraums bevölkert, die grob durch unterschiedliche Werte des exo-cyclischen Diederwinkels



[*] Priv.-Doz. Dr. T. Peters, Dr. T. Weimar

Institut für Biophysikalische Chemie der Universität, Biozentrum
Marie-Curie-Straße 9, Gebäude N230, D-60439 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/5800-9632

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 169) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Thomas Peters dankt der NATO für eine Forschungsbeihilfe (CRG.890356).