

Ein regio- und enantioselektiver Prenylanion-Transfer und seine Anwendung bei der Totalsynthese von (-)-Rosiridol**

Bor-Cherng Hong,* Jang-Hsing Hong und
Yann-Chien Tsai

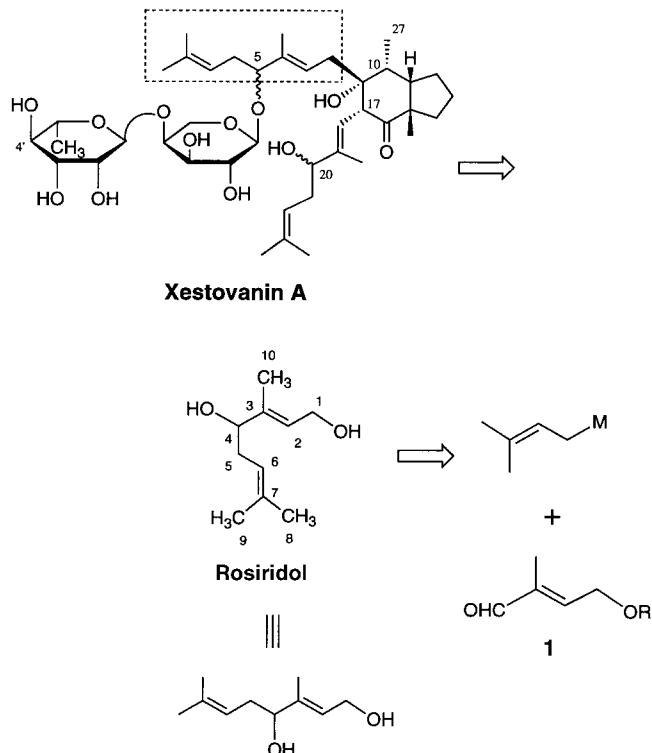
Professor E. J. Corey zum 70. Geburtstag gewidmet

Monoterpene sind seit langem als chirale Synthesevorstufen für verschiedenste Naturstoffe von unschätzbarem Wert.^[1] Zahlreiche Wege zur stereoselektiven Synthese von Monoterpenen wurden bereits beschrieben. In den letzten Jahren ist der stereoselektiven C-C-Bindungsbildung zwischen Allylanionen und elektrophilen Carbonylverbindungen viel Beachtung geschenkt worden.^[2] Hier beschreiben wir nun eine neuartige regio- und enantioselektive Addition des Prenylanions an den Aldehyd **1** und ihre Anwendung auf die erste Totalsynthese des Monoterpenes (-)-Rosiridol.

Bei unserer Synthese von Xestovanin A^[3] benötigten wir als Schlüsselzwischenprodukt das Monoterpen Rosiridol (Schema 1), das man bisher aus verschiedenen natürlichen Vorkommen isoliert hat.^[4] Seine Struktur ist beschrieben, seine absolute Konfiguration dagegen noch unbekannt, und bis heute ist auch keine Totalsynthese erarbeitet worden.^[5, 6] Manns isolierte aus den Blättern von *Cunila spicata* Benth (Lamiaceae) ein neuartiges Monoterpen, das dem Diacetat von Rosiridol sehr ähnelt.^[7] Aufgrund dieser Ähnlichkeit erhielt es den Namen Isorosiridoldiacetat. Es gab jedoch einen auffallenden Unterschied zwischen der chemischen Verschiebung des C4-Protons von Rosiridoldiacetat ($\delta = 5.10$), das aus natürlichem Rosiridol hergestellt worden war, und der des C4-Protons dieses neuen Monoterpendiacetats ($\delta = 5.70$). Auf der Grundlage der spektroskopischen Methode von de Haan schloß Manns aus der chemischen Verschiebung der C3-Methylgruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum, daß Isorosiridoldiacetat dem (2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1,4-diol diacetat entspricht und daß es sich bei dem von Kurkin isolierten Rosiridol um das (Z)-Isomer handeln könnte.

Retrosynthetisch betrachtet läßt sich Rosiridol über die Prenylierung des Aldehydes **1** herstellen (Schema 1).^[8] Solche Carbonylalkylierungen mit Prenylmetallverbindungen sind schon an sich problematisch, da bei der Reaktion das α - und das γ -Addukt entstehen und im allgemeinen das γ -Addukt überwiegt.^[9] Nur sehr wenige Fälle einer selektiven α -Addition sind bei diesen Carbonylalkylierungen mit Prenylanionen bekannt,^[10, 11] und es ist bisher noch keine praktikable enantioselektive α -Alkylierung von Aldehyden mit Prenylanionen beschrieben worden.

Wir erhielten bei der Addition einer Prenyl-Grignard-Verbindung, von Prenyllithium oder Prenylzink an **1** haupt-



Schema 1. Retrosynthese von Xestovanin A über das Monoterpen Rosiridol.

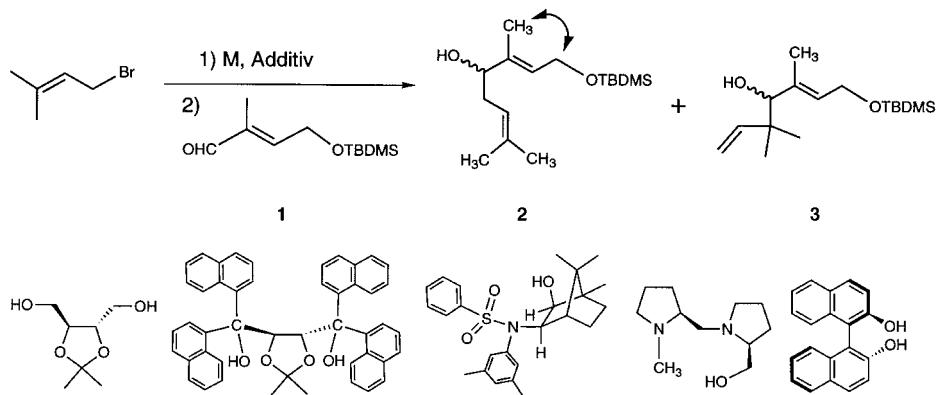
sächlich das γ -Addukt **3** (Tabelle 1, Nr. 1–13). In Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) entstand bei der Reaktion von Prenylzink mit **1** in drei Tagen (THF, Rückfluß) dagegen hauptsächlich das α -Addukt **2** (Tabelle 1, Nr. 14).^[12] Dies ist offensichtlich ein Gleichgewichtsprozeß, bei dem sich das kinetisch kontrollierte Produkt **3** bei längerem Erhitzen in das thermodynamisch kontrollierte Produkt **2** umlagert (Nr. 13 und 14). Aus dem racemischen Alkohol **2** wurden mit dem (R)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylessigäure(MPTA)-Chlorid nach Mosher die entsprechenden Ester erhalten, die durch HPLC getrennt wurden und nach Entschützung (KOH, MeOH; HF, THF, 90%) (–)- und (+)-Rosiridol geben. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von synthetischem (–)-Rosiridol stimmen mit den von Kurkin et al. bestimmten des Naturstoffs überein.^[13] Diese Ergebnisse belegen, daß es sich bei (–)-Rosiridol tatsächlich um (2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1,4-diol handelt. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Rosiridol an C4 wurde der Mosher-Ester **4** von (–)-Rosiridol in sechs Schritten in 30% Gesamtausbeute in das (–)-Eldanolid **5** überführt (Schema 2).^[14] (–)-Rosiridol ist demzufolge (S)-(2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1,4-diol.

Enantioselektive Alkylierungen von Aldehyden mit Organozinkverbindungen in Gegenwart chiraler Lewis-Säuren sind gut bekannt.^[15] In siedendem THF zersetzen sich allerdings die meisten Lewis-Säuren oder führen zu Polymerisationsprodukten. Da das von uns verwendete Prenylzinkreagens unter den Reaktionsbedingungen stabil war, gingen wir davon aus, daß mit einem chiralen Liganden in dieser bereits hoch regioselektiven Reaktion Enantioselektivität induziert werden kann. Die mit verschiedenen chiralen

[*] Prof. B.-C. Hong, J.-H. Hong, Y.-C. Tsai

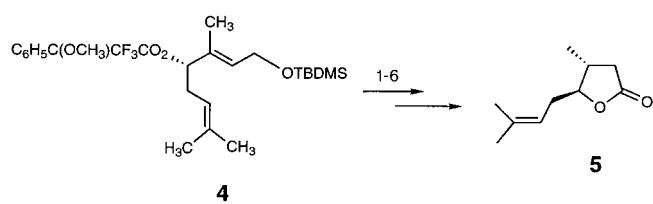
Department of Chemistry, National Chung-Cheng University
160, San-Hsing, Ming-Hsiung, Chia-Yi, 621
(Taiwan, Republic of China)
Telefax: Int. + 5/272-1040
E-mail: chebch@ccunix.ccu.edu.tw

[**] Diese Arbeit wurde vom National Science Council und von der National Chung-Cheng University gefördert. Wir danken Dr. S. Sarshar für hilfreiche Diskussionen und Prof. H. J. Borschberg für das Spektrum des Tetrahydropyran-Derivats von Rosiridol.

Tabelle 1. Reaktion des Prenylanions mit dem Aldehyd **1**.

Nr.	M	Additiv (Äquiv.)	Solvans	T	t [h]	Produkte ^[b] 2 ^{[a]:3}	R/S(2)	Gesamt-ausbeute [%] ^[c]
1	Mg	0	THF	-78 °C	2	0:100		85
2	Mg	0	THF	Rückfluß	2	0:100		85
3	Mg	0	THF	Rückfluß	72	4:96		85
4	Mg	0	Et ₂ O	Rückfluß	2	0:100		83
5	Mg	0	Et ₂ O	Rückfluß	72	4:96		83
6	Li	0	THF	-78 °C	2	1:99		91
7	Li	0	THF	Rückfluß	72	1:99		90
8	Zn	0	THF	-78 °C	2	1:99		93
9	Zn	0	THF	Rückfluß	2	1:99		92
10	Zn	0	THF	Rückfluß	72	7:93		90
11	Zn	0	Et ₂ O	Rückfluß	2	0:100		89
12	Zn	0	Et ₂ O	Rückfluß	72	6:94		87
13	Zn	HMPA (15)	THF	Rückfluß	2	6:94		89
14	Zn	HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6		89
15	Zn	A (1.5), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	40/60	90
16	Zn	A (1.0), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	43/57	90
17	Zn	A (0.2), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	45/55	90
18	Zn	B (1.5), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	19/81	89
19	Zn	B (1.0), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	25/75	89
20	Zn	B (0.2), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	31/69	89
21	Zn	C (1.5), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	3/97	87
22	Zn	C (1.0), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	12/88	87
23	Zn	C (0.2), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	14/86	87
24	Zn	D (1.5), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	57/43	86
25	Zn	D (1.0), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	56/44	86
26	Zn	D (0.2), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	54/46	86
27	Zn	E (1.5), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	49/51	84
28	Zn	E (1.0), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	49/51	84
29	Zn	E (0.2), HMPA (15)	THF	Rückfluß	72	94:6	50/50	84

[a] Die relative Konfiguration von **2** wurde anhand eines 2D-NOESY-Experiments zweifelsfrei bestimmt. Der NOE-Effekt zwischen den Protonen an C1 und C10 spricht für die hier gezeigte Struktur. [b] Die optische Reinheit wurde nach Umsetzung zum (*R*)-MTPA-Ester durch HPLC bestimmt. [c] Die Ausbeute an isolierten Produkten ist auf den Ausgangsaldehyd bezogen.



Schema 2. 1. KOH, MeOH; 2. Ac₂O, Et₃N, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), CH₂Cl₂; 3. HF, THF; 4. MnO₂, CH₂Cl₂; 5. MnO₂, KCN, MeOH; 6. NaBH₄, kat. NiCl₂, MeOH.

Liganden erhaltenen Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 1 aufgeführt (Nr. 15–29). Die besten Enantioselektivitäten wurden mit dem Liganden **C** erzielt.^[16] Mit katalytischen

Mengen des chiralen Liganden war die Reaktionsausbeute unverändert, allerdings waren die Enantioselektivitäten mit Ligandmengen im substöchiometrischen Bereich etwas schlechter (Nr. 21–23). In einigen Vorversuchen versuchten wir, den Ursprung der hohen Enantioselektivität in dieser Reaktion aufzuklären. Hierzu wurde das Racemat (\pm)-**3** mit einer chiralen HPLC-Säule (Daicel chiral OD) getrennt und die Enantiomere einzeln umgesetzt. Das 72stündige Erhitzen von (+)-**3** in THF unter Rückfluß in Gegenwart von RZnI und HMPA ohne einen chiralen Liganden lieferte (\pm)-**2**. Unter gleichen Reaktionsbedingungen, aber in Gegenwart des chiralen Liganden **C** ließ sich aus (\pm)-**3** hingegen das Addukt **2** mit ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuß (94% ee) isolieren. Einzelheiten zum Reaktionsmechanismus

sind nicht bekannt. Die hohe Enantioselektivität von **2** läßt sich indes verstehen, wenn man annimmt, daß sich **3** in einem schnellen, reversiblen Prozeß bildet, **2** hingegen das Produkt einer langsam, aber irreversiblen Reaktion ist.

Experimentelles

Zu einer Suspension von Zink (200 mg, 3.06 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde 4-Brom-2-methyl-2-but-en (200 mg, 1.34 mmol) gegeben und die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung durch einen Schlenk-Filter filtriert und für die nachfolgende Reaktion unter Argon aufbewahrt. Zu einer Lösung von (1*R*,2*S*,3*R*)(+)-3-[*N*-Benzolsulfonyl-*N*-(3,5-dimethylphenyl)amino]-2-borneol **C** (116 mg, 0.28 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) wurde die Lösung von Prenyl-zinkbromid zugefügt und diese Mischung bei Raumtemperatur 15 min gerührt. Dann wurde die Lösung mit **1** (40 mg, 0.19 mmol) und HMPA (0.5 mL, 2.87 mmol) versetzt und 72 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde eine gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung (5 mL) zur Reaktionsmischung gegeben. Nach Verdünnung mit EtOAc (50 mL), Waschen mit wäßriger gesättigter Kochsalzlösung (30 mL) und Trocknen über MgSO₄ wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde Flash-chromatographisch mit EtOAc/Hexan (5/95) gereinigt (*R*_f = 0.38, EtOAc/Hexan, 10/90). Dabei erhielt man den Alkohol **2** als ein farbloses Öl (47 mg, 87 % Ausbeute): IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3382, 2930, 2921, 2847, 1466, 1378, 1254, 1107, 1061, 835, 775 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.20–2.27 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.59–1.63 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137.88 (C), 134.81 (C), 125.97 (CH), 119.91 (CH), 76.59 (CH), 60.01 (CH₂), 34.02 (CH₂), 25.94 (3 × CH₃), 25.82 (CH₃), 18.34 (C), 17.93 (CH₃), 12.03 (CH₃), –5.13 (2 × CH₃); MS: *m/z* (%): 284 (*M*⁺, 1), 215 (48), 157 (23), 83 (100), 75 (92), 73 (62), 70 (25), 69 (28); HR-MS: ber. für C₁₆H₃₂O₂Si (*M*⁺): 284.2172; gef.: 284.2177.

Eingegangen am 19. August 1997 [Z10829]

Stichwörter: Alkylierungen • Asymmetrische Synthesen • Prenylanionen • Rosirid • Totalsynthesen

- [1] A. F. Thomas, Y. Bessière in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 7 (Hrsg.: J. W. ApSimon), Wiley, New York, **1988**, S. 275–454.
- [2] W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–53.
- [3] Zur Isolierung und Bestimmung der Struktur von Xestovanin siehe: P. T. Northcote, J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6276; S. A. Morris, P. T. Northcote, R. J. Andersen, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1352.
- [4] V. A. Kurkin, G. G. Zapesochnaya, A. N. Shchavlinskii, *Khim. Prir. Soedin.* **1985**, *5*, 632; V. A. Kurkin, G. G. Zapesochnaya, *ibid.* **1986**, *5*, 643; V. A. Kurkin, G. G. Zapesochnaya, I. A. Pautova, E. V. Avdeyeva, *Rastit. Resur.* **1995**, *31*, 27.
- [5] 4-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienal wurde von Iriye et al. in mehreren Stufen synthetisiert; die racemische Verbindung wies eine größere Inhibitoraktivität gegen das Wachstum von Sarcoma 180 auf als Citral: R. Iriye, T. Yorifuji, N. Takeda, A. Tatematsu, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2923.
- [6] Das Tetrahydropyran(THP)-Derivat von Rosiridol wurde als Nebenprodukt (in ca. 2 % Ausbeute) bei der Oxidation des Geraniol-THP-Ethers erhalten: H.-J. Borschberg, L. Jenny, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 715.
- [7] D. Manns, *Planta Med.* **1993**, *59*, 171.
- [8] Den Aldehyd erhält man bei der Oxidation des *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Ethers des Prenylalkohols mit SeO₂: E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549.
- [9] M. Clarembeau, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3629; B. Lipshutz, C. Hackmann, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7437; M. Uchida, K. Nakagawa, T. Negishi, S. Asano, K. Mori, *Biol. Chem.* **1981**, *45*, 369; V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 496.
- [10] Zur reversiblen α - und γ -Alkylierung siehe: F. Barbot, P. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3829; G. Courtois, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 1.

- [11] Bei der Addition von Crotylcer an Aldehyde wird das α -Addukt etwas bevorzugt: B.-S. Guo, W. Doubleday, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4710; D. W. McCullough, M. Bhupathy, E. Piccolino, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 9727.
- [12] Der Alkohol **2** wurde in sein THP-Derivat (HF, THF; Dihydropyran (DHP), H⁺; 82 %) und in Rosiridal überführt (1. Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; 2. HF, THF; MnO₂, CH₂Cl₂; 76 %). Die physikalischen Daten dieser beiden Verbindungen stimmten in jeder Beziehung mit den in Lit.^[5, 6] angegebenen überein.
- [13] Die Struktur von Rosiridal wurde außerdem zweifelsfrei durch NOESY-, COSY-, HMQC-, DEPT- und HMBC-NMR-Experimente bestätigt. $[\alpha]_D^{25} = -7.1$ (*c* = 0.4 in Aceton; $[\alpha]_D^{25} = -7.7$ (*c* = 1.0 in Aceton)^[4]).
- [14] Die spektroskopischen Daten dieses Produkts stimmten mit den bereits früher veröffentlichten Werten überein. $[\alpha]_D^{25} = -52.3$ (*c* = 1.4 in EtOH; $[\alpha]_D^{25} = -52.4$ (*c* = 1.5 in EtOH)): J.-P. Vigneron, R. Méric, M. Larchevêque, A. Debal, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5051.
- [15] K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833; B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 100; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99; D. Seebach, L. Behrendt, F. Dorothee, *ibid.* **1991**, *103*, 991 bzw. **1991**, *30*, 1008; R. Noyori, M. Kitamura, *ibid.* **1991**, *103*, 34 bzw. **1991**, *30*, 49.
- [16] Der Ligand **C** wurde von Aldrich Chemical Co. bezogen.

Der Weak-Link-Ansatz zur Synthese anorganischer Makrocyclen**

Joshua R. Farrell, Chad A. Mirkin,* Ilia A. Guzei, Louise M. Liable-Sands und Arnold L. Rheingold

Anorganische und metallorganische Makrocyclen sind hinsichtlich Wirt-Gast-Chemie, Modellierung biologischer Systeme, Katalyse und sogar molekularer Elektronik intensiv erforscht worden.^[1] Strukturen dieser Art können sich in Größe und Gestalt (ringförmige, quadratische, rechteckige und zylindrische Systeme) sowie in der Zahl der den Makrocyclus aufbauenden Metallzentren unterscheiden.^[2] Eine der beliebtesten Methoden zur Synthese von Makrocyclen ist die Molekülkästen-, Quadrat- oder Rechteck-Strategie, die aufbauend auf den Pionierarbeiten von Fujita et al.^[3] entwickelt wurde und heute vielfach angewendet wird.^[4] Bei dieser Methode werden konformativ starre, *cis*-ständig an Metallzentren gebundene Liganden eingesetzt, um in außerordentlich hohen Ausbeuten Vierkernkomplexe herzustellen. Obwohl diese Methode bei starren Liganden gut funktioniert, wird sie aufgrund konkurrierender Oligomerisierungs- und Polymerisationsreaktionen unzweifelhaft fehlschlagen, wenn die Liganden flexibel sind.

Wir berichten hier über eine neue, allgemein anwendbare Methode, mit der man in hohen Ausbeuten (> 95 %) Homo-

[*] Prof. C. A. Mirkin, J. R. Farrell

Department of Chemistry, Northwestern University
2145 Sheridan Road, Evanston, IL 60208-3113 (USA)
Telefax: Int. +847/491-7713
E-mail: camirkin@chem.nwu.edu

I. A. Guzei, L. M. Liable-Sands, Prof. A. L. Rheingold
Department of Chemistry and Biochemistry, University of Delaware Newark, DE 19716 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-9625391 und CHE-9357099) und vom Petroleum Research Fund (Nr. 30759-AC3) gefördert. C.A.M. dankt für ein Stipendium der A.P. Sloan Foundation und einen Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award.