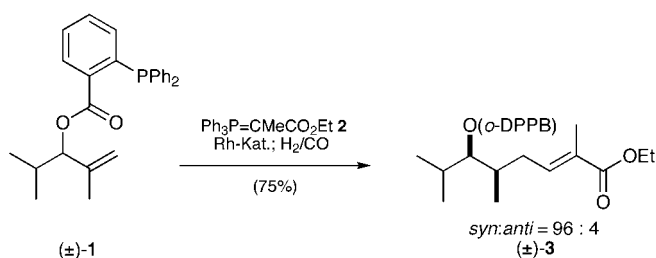


## Domino-Hydroformylierungs-Wittig-Reaktionen\*\*

Bernhard Breit\* und Stephan K. Zahn

Effiziente organisch chemische Transformationen ermöglichen die Verknüpfung zweier gegebener komplexer Bausteine in einer konvergenten Synthese. Ein Beispiel hierfür ist die Wittig-Olefinierung, eine etablierte Methode zur Knüpfung von C-C-Doppelbindungen.<sup>[1]</sup> Als Edukte verwendet man meist Aldehyde, die wegen ihrer Reaktivität unmittelbar vor der Wittig-Olefinierung in der Regel entweder durch eine Redoxreaktion oder die Entfernung einer Schutzgruppe gebildet werden. Nach einer Definition von Hendrickson werden allerdings nur solche Reaktionsschritte als synthetisch effizient eingestuft, die zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts beitragen.<sup>[2]</sup> Darüber hinaus bezeichnet Corey nur derartige gerüstaufbauende Reaktionen als effizient, die gleichzeitig den selektiven Aufbau eines neuen stereogenen Zentrums ermöglichen.<sup>[3]</sup> Eine Reaktion, die beide Kriterien erfüllt, wäre die Verknüpfung einer stereoselektiven Hydroformylierung mit der Wittig-Olefinierung. Wir berichten hier über die erste Domino-Hydroformylierungs-Wittig-Reaktion unter Verwendung von Methallyl- und Homomethallylalkoholen als olefinischen Ausgangsverbindungen.<sup>[4]</sup>

Ausgehend vom Methallyl-*o*-DPPB-Ester ( $\pm$ )-**1** (*o*-DPPB = *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoat) erhielt man durch Umsetzung mit 1.1 Äquivalenten des stabilisierten disubstituierten Wittig-Ylids **2** unter Hydroformylierungsbedingungen das 1,6-funktionalisierte trisubstituierte Alken ( $\pm$ )-**3** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität (*syn:anti* = 96:4; Schema 1).<sup>[5–7]</sup> Die Produkte gehen aus der Hintereinanderschaltung von Hydroformylierung und Wittig-Olefinierung hervor, wobei die Diastereoselektivität der Hydroformylierung durch die substratgebundene, katalysator dirigierende *o*-DPPB-Gruppe kontrolliert wird.<sup>[8, 9]</sup> Die intrinsische *trans*-Selektivität bei Verwendung von stabilisierten Wittig-Yliden ist



Schema 1. Reaktionsbedingungen: 1.1 Äquiv.  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CMcCO}_2\text{Et}$  **2**, 0.7 Mol-%  $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ , Toluol, 90 °C, 48 h, 20 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1).

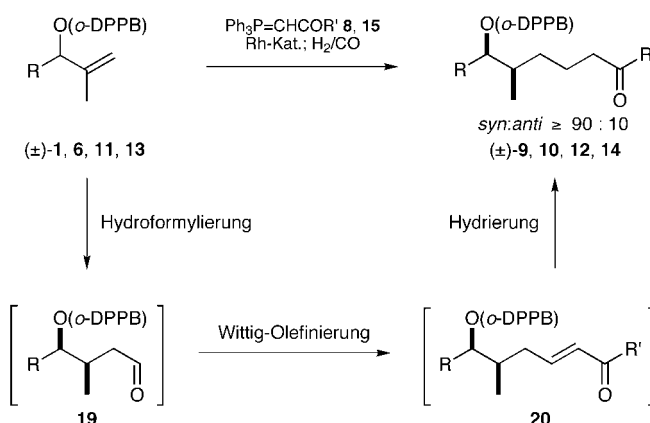
[\*] Priv.-Doz. Dr. B. Breit, Dipl.-Chem. S. K. Zahn  
 Fachbereich Chemie der Universität  
 Hans-Meerwein-Straße, D-35043 Marburg  
 Fax: (+49) 6421-28-8917  
 E-mail: breit@ps1515.chemie.uni-marburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Promotionsstipendium für S.K.Z.), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260) und von der Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung gefördert. Unser Dank gilt Prof. R. W. Hoffmann für seine Unterstützung sowie der BASF AG und der Degussa AG für Chemikalienspenden.

verantwortlich für die selektive Bildung des *E*-Olefins. Folglich gestattet die Reaktion in einem Schritt den stereoselektiven Aufbau einer trisubstituierten Doppelbindung, die Knüpfung einer C-C-Einfachbindung sowie zusätzlich den Aufbau eines neuen stereogenen Zentrums in einem acyclischen System mit hoher Stereoselektivität.

Bei Einsatz des disubstituierten Acetyl-Wittig-Ylids **4** entstand das trisubstituierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton ( $\pm$ )-**5** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität (Tabelle 1, Nr. 2). Mit dem *o*-DPPB-Ester ( $\pm$ )-**6** (Piv = Pivaloyl,  $(\text{H}_3\text{C})_3\text{CCO}$ ) der ein zweites methylsubstituiertes Stereozentrum trägt, gelingt so die Synthese eines Bausteins mit drei aufeinanderfolgenden stereogenen Zentren (Nr. 3). Eine Limitierung erfährt die vorgestellte Dominoreaktion jedoch durch die Basizität des verwendeten Wittig-Ylids, nicht stabilisierte Ylide führen zur vollständigen Inhibierung der Reaktion infolge einer Inaktivierung des Rhodiumkatalysators.

Interessant war das Ergebnis bei Einsatz des monosubstituierten, stabilisierten Wittig-Ylids **8**. Die Reaktion führte in allen Fällen zur ausschließlichen Bildung der gesättigten Carbonylverbindungen ( $\pm$ )-**9**, ( $\pm$ )-**10**, ( $\pm$ )-**12** und ( $\pm$ )-**14** in befriedigenden bis guten Ausbeuten (Schema 2) und Diastereoselektivitäten zwischen 9:1 (Nr. 6) und >98:2 (Nr. 7).



Schema 2. Reaktionsbedingungen: 1.5 Äquiv.  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOR}'$  **8** oder **15**, 0.7 Mol-%  $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ , Toluol, 90 °C, 48 h, 20 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1).

Der Mechanismus dieser Dominoreaktion besteht offensichtlich aus der Abfolge von drei separaten Schritten. Zunächst führt eine *o*-DPPB-dirigierte, stereoselektive Hydroformylierung zum Aufbau des Aldehyds **19**,<sup>[8]</sup> der sofort mit dem anwesenden Wittig-Ylid zur entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung **20** reagiert. Eine rhodiumkatalysierte Hydrierung dieses Alkens bildet den Abschluß der Reaktionssequenz, und als Produkte werden die gesättigten Ketone ( $\pm$ )-**9**, ( $\pm$ )-**10**, ( $\pm$ )-**12** und ( $\pm$ )-**14** erhalten.<sup>[7]</sup> Die Reaktion kann zur Synthese der all-*syn*-, der *anti-syn*- und der all-*anti*-Stereotriaden dienen, die zentrale Strukturbausteine von polyketiden Naturstoffen sind.<sup>[10]</sup> Bei allen vorgestellten Reaktionen erfolgt die Kontrolle der 1,2-asymmetrischen Induktion während des Hydroformylierungsschritts, entweder durch die substratgebundene, katalysator dirigierende *o*-DPPB-Gruppe (Nr. 4–6)<sup>[8]</sup> oder infolge passiver Substratkontrolle als Konsequenz einer bevorzugten Reaktivkonformation (Nr. 7).<sup>[11]</sup> Die Reaktion ist nicht auf den

Tabelle 1. Diastereoselektive Domino-Hydroformylierungs-Wittig- und Domino-Hydroformylierungs-Wittig-Hydrierungs-Reaktionen.

Nr. <sup>[a]</sup>	Alken		Ylid	Hauptdiastereomer <sup>[7]</sup>		Ausb. <sup>[b]</sup> [%]	d.r. ( <i>syn:anti</i> ) <sup>[c]</sup>
1		(±)- <b>1</b>	Ph <sub>3</sub> P=CMcCO <sub>2</sub> Et <b>2</b>		(±)- <b>3</b>	75	96:4
2		(±)- <b>1</b>	Ph <sub>3</sub> P=CMcCOMe <b>4</b>		(±)- <b>5</b>	78	92:8
3		(±)- <b>6</b>	<b>2</b>		(±)- <b>7</b>	60	92:8
4		(±)- <b>1</b>	Ph <sub>3</sub> P=CHCOMe <b>8</b>		(±)- <b>9</b>	70	92:8
5		(±)- <b>6</b>	<b>8</b>		(±)- <b>10</b>	68	92:8
6		(±)- <b>11</b>	<b>8</b>		(±)- <b>12</b>	60	90:10
7		(±)- <b>13</b>	<b>8</b>		(±)- <b>14</b>	78 <sup>[d]</sup>	> 98:2
8		(±)- <b>1</b>	Ph <sub>3</sub> P=CHCO <sub>2</sub> Et <b>15</b>		(±)- <b>16</b>	36	92:8
9		(±)- <b>17</b>	<b>8</b>		(±)- <b>18</b>	82	91:9

[a] Für eine allgemeine Arbeitsvorschrift und die physikalischen Daten der Verbindungen (±)-**3** und (±)-**9** siehe Lit. [5, 6]. [b] Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch NMR-Analyse des Rohprodukts. [d] Bezogen auf 77 % Umsatz (24 h bei 60 °C).

Einsatz des Acetyl-Wittig-Ylids **8** beschränkt. So läßt sich eine analoge Reaktionssequenz auch mit dem Ester-Ylid **15** realisieren. Die Ausbeute war allerdings geringer (Nr. 8), vermutlich infolge der Bildung von Oligomeren. Die Reaktion gelingt auch mit einem Homomethallyl-*o*-DPPB-Ester ((±)-**17**; Schema 3). Die dabei beobachtete *anti*-Stereo-selektivität wird ebenfalls durch die substratgebundene, katalysatordirigierende *o*-DPPB-Gruppe infolge einer 1,3-asymmetrischen Induktion gesteuert.<sup>[9]</sup> Auf diese Weise ist ein diastereoselektiver Zugang zum 1,7-funktionalisierten *anti*-Keton (±)-**18** in guter Ausbeute möglich (Nr. 9).

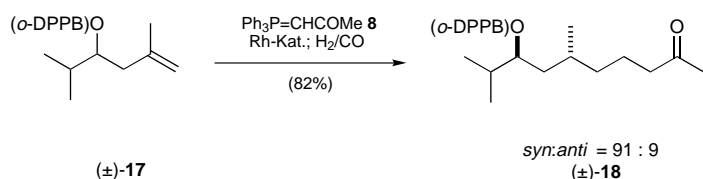
Damit ermöglicht die vorgestellte Dominoreaktion in einem Arbeitsschritt die Knüpfung zweier C-C-Einfachbin-

dungen bei gleichzeitigem Aufbau eines neuen Stereozentrums unter effizienter acyclischer Stereokontrolle. Sie kann potentiell zur Verknüpfung von zwei komplexen Bausteine im Zuge einer konvergenten Synthese zum Einsatz kommen.

Eingegangen am 22. Oktober 1998 [Z12559]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 969–971

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Dominoreaktionen • Hydroformylierungen • Synthesemethoden • Wittig-Reaktionen



Schema 3. Reaktionsbedingungen: 1.5 Äquiv. Ph<sub>3</sub>P=CHCOMe **8**, 0.7 Mol-% [Rh(H)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], Toluol, 50 °C, 4 d, 20 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1).

[1] a) A. Maercker, *Org. React.* **1965**, 14, 270–490; b) M. Schlosser, *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 1–30; c) W. S. Wadsworth, Jr., *Org. React.* **1977**, 25, 73–253; d) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863–927; e) H. J. Bestmann, O. Vostrowsky, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 85–163; f) K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzer, A. Nadin, *Liebigs Ann.* **1997**, 1283–1301.

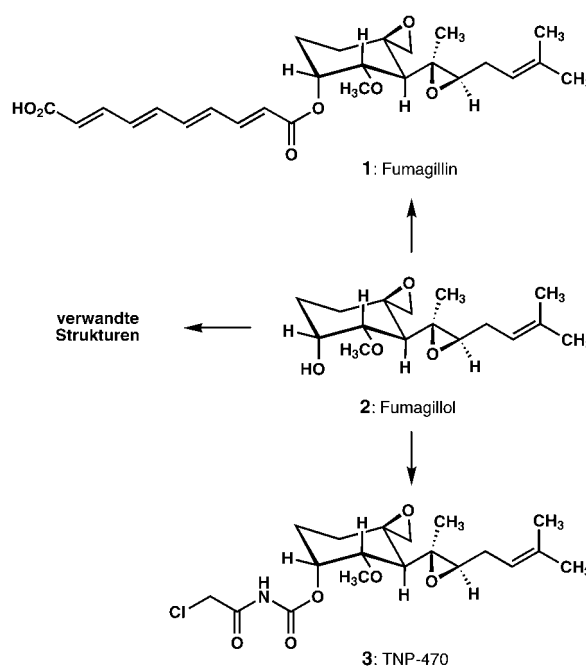
[2] a) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784–5800; b) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5439–5450; c) J. B. Hendrickson, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1328–1338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1286–1295.

- [3] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989, Kap. 4, S. 47–57.
- [4] Zum Einsatz von Dominoreaktionen in der organischen Synthese siehe: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–170; c) T. L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, 1992; d) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1361–1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1332–1334.
- [5] Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von ( $\pm$ )-**3**: Zu einer Lösung von 6.4 mg ( $7 \times 10^{-3}$  mmol, 0.7 Mol-%)  $[\text{Rh}(\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$  in Toluol (3 mL) wurden bei 20 °C (unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß) zunächst 402 mg (1.0 mmol) ( $\pm$ )-**1** und nachfolgend 399 mg (1.1 mmol) des Ylids **2** gegeben. Die Lösung wurde 5 min gerührt. Mit einer Kanüle wurde die Reaktionslösung in einen ausgeheizten und mit Argon befüllten Edelstahlautoklaven überführt; es wurde mit 2 mL Toluol nachgespült. Der Autoklav wurde im Ölbad auf 90 °C aufgeheizt und nachfolgend mit Synthesegas befüllt (20 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1)). Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei dieser Temperatur und unter ständigem Rühren wurde der Autoklav auf 20 °C abgekühlt und entspannt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 mL *tert*-Butylmethylether durch Kieselgel filtriert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde zur Feststellung des Diastereomerenverhältnisses NMR-spektroskopisch untersucht (96:4). Nachfolgende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/*tert*-Butylmethylether, 9/1) lieferte 391 mg (0.75 mmol) des ungesättigten Esters ( $\pm$ )-**3** als hochviskoses Öl.
- [6] Alle Verbindungen wurden  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - sowie  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopisch und durch Elementaranalyse charakterisiert. Ausgewählte physikalische Daten von **3**:  $^1\text{H}$ -NMR (300.133 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.66–0.75 (m, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.73–2.01 (m, 4H), 4.03 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.72 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 3.7 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H, CH-Olefin), 6.79 (m, 1H, ArH), 7.11–7.16 (m, 11H, ArH), 7.23 (m, 1H, ArH), 7.99 (m, 1H, ArH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.469 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.21, 13.34, 13.91, 17.93, 18.84, 29.38, 32.71, 34.28, 59.96, 81.87, 127.76, 128.01 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 7.1 Hz, 2C), 128.08 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 7.2 Hz, 2C), 128.25 (2C), 128.52, 130.10, 130.81 (2C), 133.53 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 20.8 Hz, 2C), 133.66 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 21.0 Hz, 2C), 133.93, 137.78 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 12.5 Hz), 137.81 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 11.9 Hz), 139.75, 140.88 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 28.2 Hz), 165.92, 167.60;  $^{31}\text{P}$ -NMR (81.015 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –2.9; Elementaranalyse (%): ber. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{P}$  (516.62): C 74.49, H 7.22; gef.: C 74.61, H 7.34. – Ausgewählte physikalische Daten von **9**:  $^1\text{H}$ -NMR (300.133 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67–0.78 (m, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (m, 1H, CH), 1.08 (m, 1H, CH), 1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (m, 1H, CH), 1.80 (m, 1H, CH), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10–2.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.72 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 4.1 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H, ArH), 7.10–7.20 (m, 11H, ArH), 7.26 (m, 1H, ArH), 8.01 (m, 1H, ArH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.469 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.40, 18.08, 18.88, 21.04, 26.61, 29.20, 32.84, 34.01, 43.42, 81.55, 124.91, 127.76, 128.04 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 6.8 Hz, 2C), 128.12 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.7 Hz, 2C), 128.62, 130.08, 131.47 (2C), 133.52 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 20.8 Hz, 2C), 133.68 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 21.0 Hz, 2C), 133.88, 137.63 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 10.3 Hz), 137.96 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 11.8 Hz), 140.77 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 27.9 Hz), 165.97, 208.44;  $^{31}\text{P}$ -NMR (81.015 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –2.9; Elementaranalyse (%): ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{P}$  (474.58): C 75.93, H 7.43; gef.: C 75.77, H 7.57.
- [7] Die relative Konfiguration der Dominoreaktionsprodukte ist durch die Stereoselektivität der Hydroformylierung festgelegt.<sup>[8, 9, 11]</sup> Wittig-Olefinierung und Hydrierung haben keinen Einfluß auf die Stereoselektivität. Dies konnte durch die schrittweise Überführung des aus ( $\pm$ )-**1** hervorgehenden bekannten Aldehyds ( $\pm$ )-**19**<sup>[8]</sup> in das Enon ( $\pm$ )-**20** ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 d, 80 %) sowie dessen Hydrierung zum gesättigten Keton ( $\pm$ )-**9** (0.7 Mol-%  $[\text{Rh}(\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ ,  $\text{H}_2$  (20 bar), Toluol, 60 °C, 24 h, 62 %) gezeigt werden.
- [8] a) B. Breit, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 3021–3023; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2835–2837; b) B. Breit, *Liebigs Ann.* **1997**, 1841–1851.
- [9] a) B. Breit, *Chem. Commun.* **1997**, 591–592; b) B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1123–1134.
- [10] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 503–517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 489–503.
- [11] B. Breit, S. K. Zahn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1901–1904.

## Eine kurze Synthese von Fumagillol\*\*

David A. Vosburg, Sven Weiler und Erik J. Sorensen\*

Vor 50 Jahren berichteten Hanson und Eble, daß Kulturen des Pilzes *Aspergillus fumigatus* in der Lage sind, das Wachstum von *Staphylococcus-aureus*-209-Bakteriophagen zu inhibieren.<sup>[1]</sup> Der aktive Bestandteil wurde Fumagillin genannt und bald wegen seiner potenten antiparasitären Eigenschaften geschätzt.<sup>[2]</sup> Die verdienstvollen Untersuchungen von Tarbell und seinen Mitarbeitern lieferten Einsichten in das chemische Verhalten von Fumagillin sowie eine Hypothese über dessen Konstitution.<sup>[3]</sup> Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte schließlich das Ergebnis des chemischen Abbaus und somit die Struktur von Fumagillin **1** und die



seines Verseifungsprodukts, Fumagillol **2**.<sup>[4]</sup> Diese Substanzen zeichnen sich durch zwei Epoxidfunktionen aus, von denen eine hochreaktiv ist, und sie weisen sechs benachbarte Stereozentren auf. Wegen seiner neuartigen Struktur und seiner Brauchbarkeit als Amöbizid war Fumagillin ein erstrebenswertes Ziel für Forschungsarbeiten in der organischen Synthese.<sup>[5]</sup> In einer bahnbrechenden Veröffentlichung beschrieben Corey und Snider 1972 ihre eleganten Untersuchungen, die schließlich in der ersten chemischen Synthese dieses Naturstoffs gipfelten.<sup>[6, 7]</sup>

[\*] Prof. Dr. E. J. Sorensen, D. A. Vosburg, Dr. S. Weiler  
The Skaggs Institute for Chemical Biology and  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 619-784-2798  
E-mail: sorensen@scripps.edu

[\*\*] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. L. B. Pasternack für ihre Hilfe bei der NMR-Spektroskopie und Dr. G. Siuzdak für die Massenspektren. Diese Arbeit wurde durch das Skaggs-Institut sowie durch ein Doktorandenstipendium der National Science Foundation für D.A.V. gefördert.