

seifung des Methylesters unter milden Bedingungen führte zur Dihydroxysäure, die direkt durch Umsetzen mit Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid (BOPCl) in das  $\beta$ -Lacton **2** überführt wurde. Um die *N*-Acetyl-L-cystein-Seitenkette anzubringen, setzten wir zur Öffnung des Lactonrings die Strategie von Corey et al. ein.<sup>[5b]</sup> Die Umsetzung von **2** mit *N*-Acetyl-L-cystein/Et<sub>3</sub>N lieferte das synthetische **1**, das mit der natürlichen Verbindung identisch war (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, IR, HR-MS, optischer Drehwert und DC).<sup>[5b]</sup>

Eingegangen am 20. Oktober 1998 [Z12551]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1093–1095

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Enzyminhibitoren • Lactacystin • Lactone • Totalsynthesen

- [1] a) S. Omura, T. Fujimoto, K. Otaguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 113–116; b) S. Omura, K. Matsuzaki, T. Fujimoto, K. Kosuge, T. Furuya, S. Fujita, A. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 117–118.
- [2] E. M. Conner, S. Brand, J. M. Davis, F. S. Laroux, V. J. Palombella, J. W. Fuseler, D. Y. Kang, R. E. Wolf, M. B. Grisham, *J. Pharm. Exp. Therap.* **1997**, 282, 1615–1622.
- [3] a) G. Fenteany, R. F. Standaert, W. S. Lane, S. Choi, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Science* **1995**, 268, 726–731; b) L. R. Dick, A. A. Cruikshank, L. Grenier, F. D. Melandri, S. L. Nunes, R. L. Stein, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 7273–7275; c) J. A. Adams, R. Stein, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, 31, 279–288.
- [4] M. Groll, L. Ditzel, J. Löwe, D. Stock, M. Bochtler, H. D. Bartunik, R. Huber, *Nature* **1997**, 386, 463–471.
- [5] a) E. J. Corey, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10677–10678; b) E. J. Corey, W. Li, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2330–2336; c) E. J. Corey, W. Li, T. Nagamitsu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1784–1787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1676–1679; d) H. Uno, J. E. Baldwin, A. T. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2139–2140; e) T. Nagamitsu, T. Sunazuka, S. Omura, P. A. Sprengler, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3584–3590; f) N. Chida, J. Takeoka, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 793–794. Siehe auch: E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6969–6972; E. J. Corey, W. Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7475–7478.
- [6] C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1293–1316.
- [7] a) T. Sunazuka, T. Nagamitsu, H. Tanaka, S. Omura, P. A. Sprengler, A. B. Smith III, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4447–4448; b) E. J. Corey, D.-H. Lee, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6735–6738; c) C. G. Caldwell, S. S. Bundy, *Synthesis* **1990**, 34–36; d) M. E. Jung, Y. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6636–6640; e) D. A. Evans, E. B. Sjogren, A. E. Weber, R. E. Conn, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 39–43. Ein früherer, von uns entwickelter Zugang zu **6**: J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2382–2384.
- [8] B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2507–2510; G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2995–2999; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2837–2841. Siehe auch: P. O'Brien, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 339–342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 326–329.
- [9] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis* **1982**, 138–141.
- [10] R. A. Moss, T. B. K. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2778–2781.
- [11] D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3311–3314.
- [12] K. E. Pfützner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5661–5669.
- [13] S. Masamune, W. Choy, J. S. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1–30.
- [14] Für ähnliche Bindungsknüpfungen des Silan-Reagens mit Oxazolen siehe: P. Liu, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6143–6146.
- [15] E. J. Corey, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5574–5576.

## C-C-Bindungsbildung zwischen Fischer-Carbenkomplexen und Allylalkoholen durch [3,4]-sigmatrope Umlagerung, initiiert durch eine [1,2]-M(CO)<sub>5</sub>-Verschiebung\*\*

José Barluenga,\* Eduardo Rubio,  
José A. López-Pelegrín und Miguel Tomás

Professor José Elguero zum 65. Geburtstag gewidmet

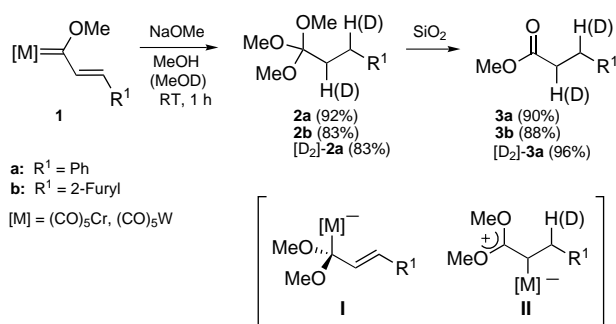
Fischer-Carbenkomplexe haben sich in den letzten Jahren zu nützlichen Reagentien in selektiven organischen Synthesen entwickelt.<sup>[1]</sup> Die Bedeutung von Michael-Additionen mit Kohlenstoffnucleophilen und von verschiedenen Cyclisierungen mit ungesättigten Substraten als Reaktionen zur Bildung von C-C-Bindungen ist hinlänglich bekannt.<sup>[2]</sup> Das Verhalten von Fischer-Carbenkomplexen gegenüber Nucleophilen mit Heteroatomen wie Alkoholen war jedoch hauptsächlich in der Physikalischen Organischen Chemie<sup>[3]</sup> oder bei der strukturellen Modifizierung der Carbenkomplexe von Interesse.<sup>[4]</sup> Zudem sind keine praktischen Anwendungen von Reaktionen der Alkenylcarbenkomplexe mit Sauerstoffnucleophilen bekannt, obwohl sie im Vergleich zu einfachen Carbenen und auch Alkynylcarbenen vielseitiger verwendbar sind.<sup>[5, 6]</sup> Wir berichten hier über erste Untersuchungen zur Reaktion von Fischer-Alkenylcarbenkomplexen mit ungesättigten Alkoholen wie Allyl- und Propargylalkoholen sowie mit einfachen Alkoholen wie Methanol. Wir entdeckten unerwartete C-H- und C-C-Verknüpfungen, die man als weitere Überraschungen der Fischer-Carbenkomplexe sehen kann.<sup>[7]</sup> Carbenchrom- und Carbenwolframkomplexe waren in allen Reaktionen gleich effektiv.<sup>[8]</sup>

Eine Lösung der Alkenyl(methoxy)carbenkomplexe **1** (1 mmol) in mit NaOMe (0.1 mmol) versetztem Methanol (5 mL) wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die konventionelle chromatographische Reinigung lieferte die gesättigten Ester **3** in hohen Ausbeuten (88–90 %), während durch vorsichtige säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an deaktiviertem Silicagel die Orthoester **2** isoliert werden konnten (83–92 %). Die Umsetzung von **1a** mit NaOMe/MeOD gab den entsprechenden deuterierten Methylester [D<sub>2</sub>]**3a** (96 %, 1:1-Diastereomergemisch) und den schwer zugänglichen Orthoester [D<sub>2</sub>]**2a** (83 %) (Schema 1).

Diese einfache Überführung von Alkenyl(methoxy)carbenkomplexen in gesättigte Methylester beinhaltet die Übertragung von Sauerstoff (Oxidation) und Wasserstoff (Reduktion) auf das Carben; als einziges Agens kommt dafür Methanol in Betracht. Wahrscheinlich treten bei der Reaktion als aktive Intermediate Verbindungen des Typs **I** und **II** auf. Das Intermediat **I**, das durch 1,2-Addition des Methylations entsteht, wurde bei einfachen Carbenkomplexen von

[\*] Prof. Dr. J. Barluenga, Dr. E. Rubio, Dr. J. A. López-Pelegrín, Prof. Dr. M. Tomás  
Instituto Universitario de Química Organometálica „Enrique Moles“  
Unidad Asociada al CSIC, Universidad de Oviedo  
Julian Clavería 8, E-33071 Oviedo (Spanien)  
Fax: (+34)98-510-34-50  
E-mail: barluenga@sauron.quimica.uniovi.es

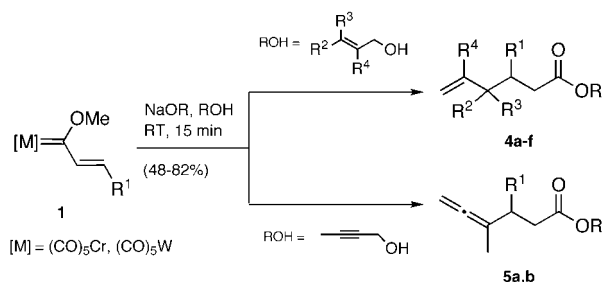
[\*\*] Diese Arbeit wurde vom DGICYT (Grant PB97-1271) gefördert. J.A.L.-P. dankt dem FICYT für ein Promotionsstipendium.



Schema 1. Reaktion von Fischer-Alkenylcarbenkomplexen mit Natrium-methylat/Methanol. Bildung der gesättigten Orthoester **2** und deren Hydrolyseprodukte **3**.

Bernasconi et al. bereits nachgewiesen.<sup>[9]</sup> **II** sollte sich infolge der durch eine [1,2]-M(CO)<sub>5</sub>-Verschiebung begünstigten Protonierung des C-3-Atoms bilden; eine Reaktion, die durch frühere Untersuchungen bekannt ist.<sup>[10]</sup> Die Bildung von **2** würde die Addition von Methanol an **II**, eine Protonierung und die reduktive Abspaltung der M(CO)<sub>5</sub>-Gruppe erfordern.

Unter Annahme dieses Reaktionsmechanismus versuchten wir, **I** mit Allylalkoholen abzufangen. **1** reagierte mit Allylalkoholen in Gegenwart des entsprechenden Alkoholat-Ions (0.1 Äquiv., 20 °C, 15 min) zu den Estern **4**, wobei der Allylrest unter Bildung einer C-C-Bindung selektiv an die Carbengruppe gebunden wurde (Schema 2, Tabelle 1). Die



Schema 2. Umsetzung von Fischer-Alkenylcarbenkomplexen mit Allyl- und Propargylalkoholen.

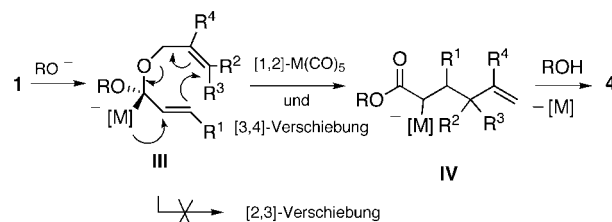
Reaktionen verliefen im allgemeinen mit zufriedenstellenden Ausbeuten, besonders die der unsubstituierten (R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H; Nr. 1 und 2) und der 3-substituierten Alkohole (R<sup>2</sup> = Pr; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H; Nr. 6). Auch Prenylalkohol ließ sich recht effizient zu **4c**, **d** (R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = H; Nr. 3 und 4) umsetzen, wobei ein quartäres C-Atom gebildet wurde. Die Bildung der C-C-Bindung ist wenig stereoselektiv (Nr. 6), verläuft aber vollständig regioselektiv zwischen dem γ-C-Atom des Allylalkohols und dem β-C-Atom des Carbenkomplexes (Nr. 3, 4 und 6).<sup>[11]</sup> Die Reaktion konnte auch mit Propargylalkoholen erfolgreich durchgeführt werden: Die Umsetzung von **1** mit 2-Butinol lieferte die Cumulenderivate **5** in annehmbaren Ausbeuten (Nr. 7 und 8).

Wir nehmen an, daß eine [3,4]-sigmatrope Umlagerung, die durch eine [1,2]-Verschiebung des M(CO)<sub>5</sub>-Restes initiiert wird, wesentlicher Bestandteil des Reaktionsmechanismus ist (Schema 3). Zuerst entsteht durch Methoxygruppenaustausch und anschließende nucleophile Addition des Alkoholat-Ions

Tabelle 1. Umsetzung von Carbenkomplexen mit Allyl- und Propargylalkoholen.

Nr.	ROH	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Produkt	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1		Ph	H	H	H	<b>4a</b>	82
2		2-Furyl	H	H	H	<b>4b</b>	76
3		Ph	Me	Me	H	<b>4c</b>	48
4		2-Furyl	Me	Me	H	<b>4d</b>	55
5		Ph	H	H	Me	<b>4e</b>	50
6		2-Furyl	Pr	H	H	<b>4f</b> <sup>[b]</sup>	71
7		Ph	–	–	–	<b>5a</b>	62
8		2-Furyl	–	–	–	<b>5b</b>	58

[a] Die Ausbeuten an isoliertem Produkt wurden nicht optimiert. Die Angaben beziehen sich auf Umsetzungen mit Wolframkomplexen. [b] Als 3:2-Diastereoisomerengemisch isoliert.

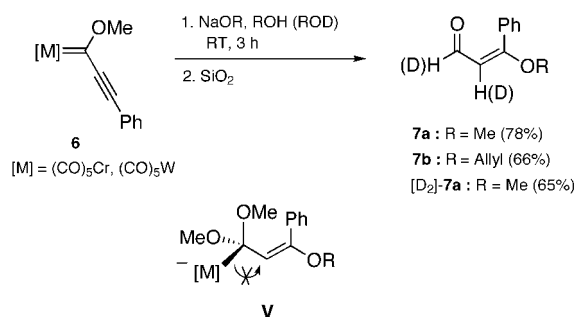


Schema 3. Möglicher Mechanismus der Umlagerung bei der Synthese von **4**.

die tetraedrische Zwischenverbindung **III**. Eine [1,2]-M(CO)<sub>5</sub>-Verschiebung, gefolgt von einer anionischen [3,4]-sigmatropen Umlagerung führt zu **IV**, das nach Protonierung und reduktiver Abspaltung des M(CO)<sub>5</sub>-Restes **4** gibt. Das Übergangsmetallatom ist von großer Bedeutung für die *peri*-Selektivität des Prozesses, da bei Lithiumdiallylether-Analoga von **III** keine [3,4]-Verschiebung, sondern eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung beobachtet wurde.<sup>[12]</sup>

Gestützt werden diese mechanistischen Vorstellungen, speziell die hinsichtlich der 1,2-Addition und der [1,2]-M(CO)<sub>5</sub>-Verschiebung, durch die Ergebnisse der Untersuchung der Alkoholyse von Alkenylcarbenkomplexen (Schema 4). Die Umsetzung von **6** mit NaOMe/MeOH und NaOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>OH (20 °C, 3 h) lieferte nach chromatographischer Reinigung **7a** (78 %) bzw. **7b** (66 %). Wurde deuteriertes Methanol eingesetzt, erhielt man [D<sub>2</sub>]**7a** (65 %). In diesem Fall ist die 1,4-Addition des Alkoholat-Ions gegenüber der 1,2-Addition des Alkoholat-Ions begünstigt, und es entsteht **V**. Die elektronenschiebende Alkoxygruppe an C-3 von **V** verhindert die [1,2]-Verschiebung der anionischen M(CO)<sub>5</sub>-Gruppe. Es folgt die reduktive Abspaltung der Metalleinheit und die Hydrolyse.

Wir haben neue, einfache Verwendungen von Fischer-Carbenchrom- und -Carbenwolframkomplexen aufgezeigt,



Schema 4. Reaktion von Alkoholen mit Fischer-Alkynylcarbenkomplexen.

wobei die [1,2]-Verschiebung der M(CO)<sub>5</sub>-Gruppe von grundlegender Bedeutung ist. Wir konnten beobachten, daß Methanol durch zweifache Protonierung leicht Wasserstoff auf die C-C-Doppelbindung des Alkenylcarbenkomplexes überträgt. Von besonderer Bedeutung aber ist, daß wir ein neues Anwendungsgebiet für Fischer-Carbenkomplexe entdeckt haben: die Bildung einer C-C-Bindung durch Übertragung einer Allyl- oder Propargylgruppe in einer neuartigen [3,4]-sigmatropen Umlagerung.<sup>[13]</sup> Diese bei aliphatischen Verbindungen sehr seltene<sup>[14]</sup> und bei Dialylethern<sup>[12]</sup> unbekannte Umlagerung wird durch die [1,2]-M(CO)<sub>5</sub>-Verschiebung begünstigt.<sup>[15]</sup>

### Experimentelles

Allgemeine Synthese von **4** und **5**: Der Carbenkomplex (1 mm) wurde zu einer Lösung (0.02 m) des Natriumalkoholats im entsprechenden Alkohol (5 mL) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur solange gerührt, bis der Carbenkomplex IR-spektroskopisch nicht mehr nachzuweisen war. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Silicagel; Hexan/Ethylacetat 40/1). Alle Produkte wurden anhand von Elementaranalysen sowie Massen- und NMR-Spektren charakterisiert.

Eingegangen am 2. November 1998 [Z12603]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1091–1093

**Stichwörter:** Carbenkomplexe • Chrom • Orthoester • Umlagerungen • Wolfram

C. G. Kreiter, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1975**, 416, 135. Zur CH<sub>3</sub>O<sup>−</sup>/CD<sub>3</sub>O<sup>−</sup>-Austauschreaktion siehe: U. Schubert, E. O. Fischer, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 393.

- [7] In Übereinstimmung mit den Überlegungen von H.-U. Reißig et al.: M. Hoffmann, M. Buchert, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 281; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 283.
- [8] Die Ausbeuten im Text und in den Schemata beziehen sich auf die Umsetzungen mit Carbenwolframkomplexen.
- [9] C. F. Bernasconi, F. X. Flores, J. R. Gandler, A. E. Leyes, *Organometallics* **1994**, 13, 2186.
- [10] a) N. Iwasawa, T. Ochiai, K. Maeyama, *Organometallics* **1997**, 16, 5137; b) J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballesteros, J. Santamaría, R. J. Carbajo, F. López-Ortiz, S. García-Granda, P. Pertierra, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 88. Hinweis auf diese Verschiebung: c) H. Fischer, T. Meisner, J. Hofmann, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1799; d) K. Dötz, C. Christoffers, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 489, C84.
- [11] Die regioselektive Herstellung von Verbindungen des Typs **4** durch Addition von Allylmetallreagentien an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen wurde bislang nicht bearbeitet. Zu diesem Thema siehe: T. Ooi, T. Kondo, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1231; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1183.
- [12] a) Übersichtsartikel: J. A. Marshall in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, New York, **1991**, S. 975; b) V. Rautenstrauch, *Chem. Commun.* **1970**, 4.
- [13] Eine interessante C-C-Bindungsbildung durch Addition von Propargylalkohol an [Ethoxy(phenylethynyl)carben]pentacarbonylchrom(0) und anschließende Claisen-Umlagerung: A. Segundo, J. M. Moretó, J. P. Viñas, S. Ricart, *Organometallics* **1994**, 13, 2467.
- [14] I. Erden, F.-P. Xu, W.-G. Cao, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1516.
- [15] Diese Untersuchung wurde auch deshalb durchgeführt, weil beim Arbeiten mit Fischer-Carbenkomplexen oft eine unerwünschte Oxidation des Carbens zur Carbonylverbindung auftritt. Die aktuellen Ergebnisse weisen darauf hin, daß ein Prozeß aus nucleophiler Addition, Demetallierung und Hydrolyse abläuft und die Oxidation durch atmosphärischen Sauerstoff eher auszuschließen ist.

## Aerobe Oxidation primärer Alkohole mit einem neuen einkernigen Cu<sup>II</sup>-Radikal-Katalysator\*\*

Phalguni Chaudhuri,\* Martina Hess,  
Thomas Weyhermüller und Karl Wieghardt\*

Kürzlich berichteten wir über einen zweikernigen Cu<sup>II</sup>-Phenoxyradikalkomplex, der die aerobe Oxidation primärer und sekundärer Alkohole zu Aldehyden, Ketonen oder – unter oxidativer C-C-Verknüpfung – zu 1,2-Glycolen und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> effizient katalysiert.<sup>[1]</sup> Dieser und der von Stack et al.<sup>[2]</sup> beschriebene einkernige Komplex sind die ersten funktionellen Modellverbindungen für das Enzym Galactose-Oxidase (GO).<sup>[3]</sup> Wir berichten hier über einen neuen einkernigen Cu<sup>II</sup>-Iminosemichinon-Katalysator, der selektiv primäre Al-

- [1] Übersichten: a) W. D. Wulff in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 1065; b) W. D. Wulff in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, S. 469; c) M. P. Doyle in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, S. 387; d) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 271.
- [2] Neuerer Übersichtsartikel über wichtige Verwendungen von Fischer-Carbenkomplexen in asymmetrischen Synthesen: W. D. Wulff, *Organometallics* **1998**, 17, 3116.
- [3] C. F. Bernasconi, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 299.
- [4] a) R. Aumann, H. Nienaber, *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, 41, 163; b) A. de Meijere, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 61.
- [5] Die basenkatalysierte Hydrolyse von Alkenyl-, Aryl- und Alkylcarbenkomplexen liefert Aldehyde: a) C. F. Bernasconi, F. X. Flores, K. W. Kittredge, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2103; b) R. Aumann, P. Hinterding, C. Krüger, R. Goddard, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 145.
- [6] Die Bildung von Mehrkomponentengemischen aus einfachen Carbenkomplexen und Metholat: E. O. Fischer, U. Schubert, W. Kalbfus,

[\*] Priv.-Doz. Dr. P. Chaudhuri, Prof. Dr. K. Wieghardt, M. Hess, Dr. T. Weyhermüller  
Max-Planck-Institut für Strahlenchemie  
Stiftstraße 34–36, D-45470 Mülheim an der Ruhr  
Fax: (+49)208–306–3952  
E-mail: chauth@mpi-muelheim.mpg.de  
wieghardt@mpi-muelheim.mpg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Degussa AG, Frankfurt, und vom Fonds der chemischen Industrie unterstützt.