

690.390(10), $b = 3174.58(6)$, $c = 809.74(2)$ pm, $\beta = 115.0650(10)^\circ$, $Z = 4$, $V = 1.60758(6)$ nm 3 , $\rho_{\text{ber.}} = 2.253$ g cm $^{-3}$, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda_0 = 0.71073$ Å), $\mu = 9.096$ mm $^{-1}$, $2\theta = 2.56\text{--}56.68^\circ$; 9952 gemessene Reflexe, davon 6498 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.031$); Verfeinerung gegen F^2 , 397 Parameter, empirische Absorptionskorrektur (SADABS-Software, T_{min} und T_{max} nicht definiert), GOF = 1.008 (basiert auf F^2), $R1 = 0.0383$, $\omega R2 = 0.0915$ ($\sigma > 2\sigma(I)$), absoluter Strukturparameter 0.007(8), min./max. Restelektronendichte $-2.559/3.782$ e Å $^{-3}$. Die Struktur wurde mit den Programmen SHELXS-93 und SHELXTL erstellt und verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden in ihre geometrischen Positionen plaziert (Reitermodell), nur in die Lösungsmittelmoleküle wurden keine Wasserstoffatome eingefügt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication No. CCDC-113805“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [10] Beispiele finden sich in Lit. [6].
- [11] J. Wang, Y. L. Bennani, F. Belanger-Gariepy, S. Hanessian, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1991**, *47*, 1067–1069, zit. Lit.; siehe auch Lit. [6].
- [12] P. G. Braunschweiger, V. S. Basrur, O. Santos, J. P. Perras, A. M. Markoe, P. Houdek, J. G. Schwade, *Biotherapy* **1997**, *10*, 129–137.
- [13] Löslichkeit von **6** in Wasser: > 20 mg mL $^{-1}$ bei 25 °C.
- [14] Es wurden zwar bereits Kristallstrukturen von Platin(II)-Komplexen mit ungeschützten Kohlenhydratdiolaten publiziert, die Kohlenhydrate sind allerdings in diesen Fällen direkt an das Platinzentrum gebunden, und die Komplexe wurden nicht für biologische Untersuchungen eingesetzt. Beispiele: a) A. Appelt, A. C. Willis, S. B. Wild, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 938–940; b) M. A. Andrews, G. L. Gould, *Organometallics* **1991**, *10*, 387–389; c) M. A. Andrews, E. J. Voss, G. L. Gould, W. T. Klooster, T. F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5730–5740.

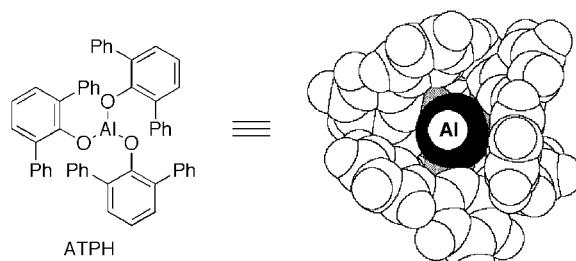
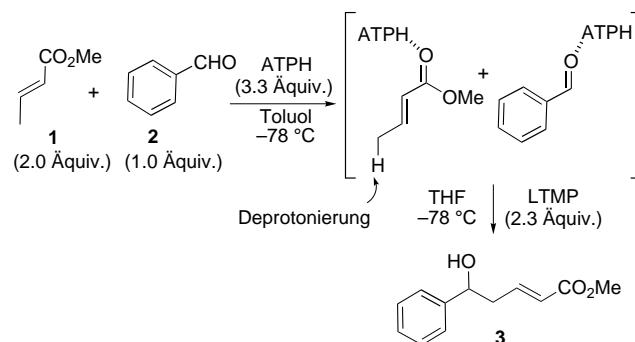


Abbildung 1. Molekülstruktur (links) und Kalottenmodell (rechts) von ATPH.

und Aldehyden^[5] in Gegenwart von ATPH. Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) war hierbei günstiger als LDA.

Nach der Vorkomplexierung von Methylcrotonat **1** (2.0 Äquiv.) und Benzaldehyd **2** (1.0 Äquiv.) mit ATPH (3.3 Äquiv.) wurde bei -78°C unter Argon eine THF-Lösung von LTMP (2.3 Äquiv.) zugegeben (Schema 1). Nach 30 min



Schema 1. Aldol-Kreuzkondensation von Crotonsäuremethylester **1** und Benzaldehyd **2** mit ATPH und LTMP.

Rühren bei dieser Temperatur wurde die Umsetzung durch Zugabe von wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel wurde unter Retention der *E*-Konfiguration das Aldoladdukt **3** in 97 % Ausbeute erhalten (siehe Nr. 1 in Tabelle 1). Das *Z*-Isomer war weder ¹H-NMR-spektroskopisch noch GC-MS-analytisch nachweisbar.

Ähnlich wie im Fall des Aldolsystems aus einem konjugierten Aldehyd und einem Aldehyd^[2] fanden die Deprotonierung und die anschließende Alkylierung ausschließlich am Allylterminus des ungesättigten Esters und nicht am α -C-Atom statt. Der Einsatz des Esters im Unterschub gegenüber ATPH und LTMP (1.0:2.2:1.2) war nicht vorteilhaft (**3**: 57 %). Unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen verlief die Umsetzung mit anderen Lithiumamiden wie LDA, Lithiumhexamethyldisilazanid (LHMDS) oder Lithiumdicyclohexylamid weniger effizient als mit LTMP und lieferte **3** in deutlich schlechteren Ausbeuten von 33, 23 bzw. 42 %. Zu betonen ist, daß Ester und Aldehyd unbedingt vorzukomplexieren sind: Wurde Benzaldehyd **2** vor der Einwirkung von LTMP mit dem ATPH-Komplex umgesetzt (-78°C , 5 min), verlief die erwünschte Aldolisierung ähnlich erfolglos mit nur 10 % an **3** und unter Rückgewinnung von **2** zu 90 %.

Daher bevorzugten wir die Verwendung von LTMP. Einige Ester/Aldehyd-Kombinationen sind in Tabelle 1 und 2 auf-

Gemischte Aldol-Kreuzkondensation zwischen konjugierten Estern und Aldehyden mit Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid)

Susumu Saito, Masahito Shiozawa und Hisashi Yamamoto*

Die Aldol-Kreuzkondensation zwischen zwei verschiedenen Carbonylverbindungen ist eine der frühesten und synthetisch bedeutendsten Reaktionen zur effizienten C-C-Verknüpfung.^[1] Unserer kürzlich veröffentlichten Entdeckung^[2] zufolge vermitteln Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH)^[3, 4] (Abbildung 1) und Lithiumdiisopropylamid (LDA) die gemischte Aldol-Kreuzkondensation konjugierter Aldehyde oder Ketone mit Aldehyden. Dies ermutigte uns, diese vielversprechende Reaktion mit Blick auf präparative Anwendungen zu verbessern. Wir beschreiben hier die gemischte Aldolkondensation zwischen konjugierten Estern

[*] Prof. Dr. H. Yamamoto, Dr. S. Saito, M. Shiozawa
Graduate School of Engineering, Nagoya University
CREST, Japan Science
und
Technology Corporation (JST)
Furo-cho, Chikusa
Nagoya 464-8603 (Japan)
Fax: (+81) 52-789-3222
E-mail: j45988a@nucc.cc.nagoya-u.ac.jp

Tabelle 1. Gemischte Aldolkondensation von ungesättigten Estern mit Benzaldehyd **2**.

| Nr. ^[a] | Ester | Produkt | Ausb. [%] ^[b] |
|--------------------|-------|---------|--------------------------|
| 1 | | | 97 |
| 2 | | | 90 |
| 3 | | | 72 ^[c] |
| 4 | | | 88 ^[d] |
| 5 | | | 70 ^[e] |
| 6 | | | 97 |
| 7 | | | 88 |
| 8 | | | 80 |
| 9 | | | 40 ^[f] |
| 10 | | | 86 |

[a] Aldehyd (1 Äquiv.), Ester (2 Äquiv.), ATPH (3.3 Äquiv.), LTMP (2.3 Äquiv.), Toluol/THF (1/1), 30 min, -78°C . [b] Isolierte und gereinigte Produkte. [c] Diastereomerenverhältnis 76:24. [d] Diastereomerenverhältnis 70:30. [e] Diastereomerenverhältnis 66:33. [f] Es wurde noch ein nicht identifiziertes Isomer erhalten (23%).

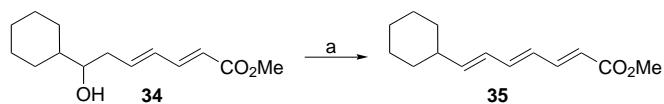
gelistet. Benzaldehyd **2** und Pivalaldehyd **22** waren für diese Umsetzung besonders gut geeignet, während bei Valeraldehyd **24** die Deprotonierung am α -C-Atom als Konkurrenzreaktion auftritt. Mit dem am α -C-Atom verzweigten Cyclohexanaldehyd **23** wurden **28** (90 %) und **29** (87 %) mit gleicher Effizienz erhalten. Die Aldolisierung von Lactonen in γ -Stellung verlief mit ähnlich gutem Erfolg, wenn auch mit niedriger Diastereoselektivität (Tabelle 1, Nr. 4 und 5). Auch hochkonjugierte Ester wie das Dienoat **8**, das Trienoat **9**, das Tetraenoat **10** und sogar das Pentaenoat **11** gingen diese Umwandlung ein. Mit **11** verlief jedoch die Reaktion weniger gut und gab **20** in nur mäßigen Ausbeuten (Tabelle 1, Nr. 9–12).^[6]

Ein Bereich, für den dieses Aldolsystem von besonderem Vorteil sein könnte, ist der Aufbau langerer konjugierter Ester, die von großem präparativem Nutzen sind.^[7] So gab die Tosylierung des Aldoladdukts **34**, das unter Standardbedingungen in 97 % erhalten wurde (siehe *Experimentelles*), und die anschließende Eliminierung mit DBU bei 90°C das (2E,4E,6)-Trienoat **35** – ein Zwischenprodukt der Synthese von Asukamycin^[7a] – in 90 % Ausbeute (6E:6Z = 97:3, Schema 2).

Tabelle 2. Gemischte Aldolkondensation verschiedener Aldehyde mit konjugierten Estern.^[a, b]

| Aldehyd \ Ester | | |
|-----------------|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

[a] Aldehyd (1 Äquiv.), Ester (2 Äquiv.), ATPH (3.3 Äquiv.), LTMP (2.3 Äquiv.), Toluol/THF (1/1), 30 min, -78°C . [b] In Klammern sind die für die isolierten, gereinigten Produkte erhaltenen Ausbeuten angegeben.



Schema 2. Ein schneller Weg zu **35**, einem Zwischenprodukt der Synthese von Asukamycin. a) 4-Methylbenzolsulfonylchlorid (TsCl; 2.0 Äquiv.), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP; 5.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 18 h, 90%; 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; 5 Äquiv.), Toluol, 90°C , 5 h, >99 %.

Es konnte also ein gezielter Zugang zu δ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Estern und deren Derivaten eröffnet werden. Dazu wurden anstelle der Carbonylverbindungen zwei verschiedene ATPH-Carbonylkomplexe verwendet. Eine derartige Strategie erwies sich bezüglich der Substrate – sowohl des Aldehyds als auch des ungesättigten Esters – als recht allgemeingültig. Darüber hinaus dürfte diese Methode für einen direkten Weg zu bedeutenden Klassen von Synthesezwischenprodukten wie mehrfach ungesättigten Estern von praktischem Wert sein und bietet damit auch Perspektiven für die kurze, konvergente Synthese komplexer Naturstoffe.^[8]

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von ATPH (1.65 mmol) in Toluol (6.0 mL) wurden bei -78°C unter Argon **1** (106 μL , 1.0 mmol) und **2** (51 μL , 0.50 mmol) gegeben. Nach 20 min Rühren wurde zu dieser Lösung des ATPH-1- und des ATPH-2-Komplexes bei -78°C mit einer Kanüle aus Stahl eine LTMP-Lösung gegeben, die durch 30 min Rühren einer Mischung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (194 μL , 1.15 mmol) in THF (6.0 mL) und $n\text{BuLi}$ in Hexan (1.60 M, 0.72 mL, 1.15 mmol) bei -78°C hergestellt worden war. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 0°C gerührt und dann mit wässriger NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die erhaltene Suspension wurde durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengegnet; der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Diethylether/Hexan, 1/2 \rightarrow 1/1 \rightarrow 5/1) und gab **3** (99.2 mg, 97 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit. 2,6-Diphenylphenol konnte zu mehr als 90 % zurückgewonnen werden, bevor das Aldolprodukt von der Säule

eluierte wird. Das erhaltene Aldoladdukt **3** weist spektroskopische und analytische Daten auf, die mit den in Lit. [9] angegebenen identisch sind.

Eingegangen am 29. Dezember 1998 [Z12839]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1769–1771

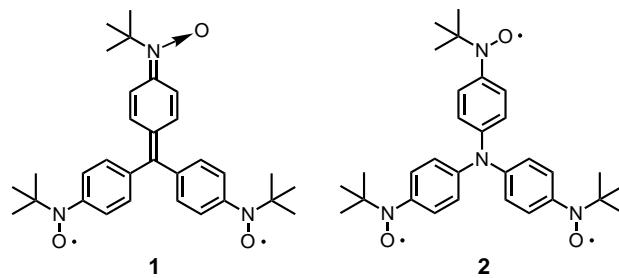
Stichwörter: Aldolreaktionen · C-C-Kupplungen · Enole · Kreuzkupplungen

- [1] a) O. H. House in *Modern Synthetic Reactions* (Hrsg.: R. Breslow), Benjamin, Menlo Park, NJ, USA, **1972**, Kap. 10, zit. Lit.; b) C. H. Heathcock in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 1.5, zit. Lit.; c) C. H. Heathcock in *Modern Synthetic Methods* 1992, Vol. 6 (Hrsg.: R. Scheffold), VHCA, Basel, **1992**, Kap. 1, zit. Lit.
- [2] S. Saito, M. Shiozawa, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 813.
- [3] Allgemeiner Überblick zu sterisch anspruchsvollen Aluminiumreagentien einschließlich ATPH: S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **1997**, 1585.
- [4] ATPH wurde wie folgt hergestellt: Zu einer Lösung von 2,6-Diphenylphenol (3 Äquiv.) in Toluol wurde bei Raumtemperatur unter Argon eine 1M Lösung von Me_3Al (1 Äquiv.) in Hexan gegeben. Die entstandene blaßgelbe Lösung wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt und ohne weitere Reinigung eingesetzt. a) S. Saito, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 611; b) T. Ooi, K. Hokke, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1230; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1181; c) K. Maruoka, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9091; d) K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165; e) K. Maruoka, H. Imoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12115; f) K. Maruoka, H. Imoto, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131.
- [5] Mit Ausnahme unseres Falles werden ausgedehnte Esterdienolate ausschließlich α -funktionalisiert: a) D. Caine in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 1.1, zit. Lit.; b) S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Eur. J.*, im Druck.
- [6] Herstellung von **5**: a) H. O. House, V. K. Jones, G. A. Frank, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3327. Die hochkonjugierten Ester **8–11** wurden nach bekannten Verfahren, einschließlich einer abschließenden Horner-Emmons-Olefinierung mit Diethylphosphonessäureethylester (-methylester für **8**), hergestellt; b) M. Bellassoued, A. Majidi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2517.
- [7] a) P. Wipf, P. D. G. Coish, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5073; b) B. H. Lipshutz, C. Lindsley, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4555; c) J. Thibonnet, M. Abarbi, J. L. Parrain, A. Duchêne, *Synlett* **1997**, 771; d) D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5239.
- [8] Es gibt viele Beispiele für δ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Ester und entsprechende Einheiten, die bei der Synthese bedeutender Naturstoffe eine Rolle spielen: a) X. Fan, G. R. Flentke, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8893; b) T. I. Richardson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12360; c) A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095; d) C. S. Poss, S. D. Rychnovsky, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3360; e) G. E. Keck, J. A. Murry, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6606; f) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, R. A. Daines, N. S. Simpkins, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4660; g) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685.
- [9] P. R. Johnson, J. D. White, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4424.

Ein Triphenylaminderivat mit drei *p*-(*N*-*tert*-Butyl-*N*-oxylamino)phenylradikalgruppen im Dublett-Grundzustand**

Tetsuji Itoh, Kenji Matsuda und Hiizu Iwamura*

Intramolekulare ferromagnetische Wechselwirkungen von Elektronenspins in Polyyradikalen sind zur Zeit im Zusammenhang mit dem Aufbau molekularer Ferromagneten interessant.^[1] Wir berichteten bereits über die Oxidation von Tris[*p*-(*N*-*tert*-butyl-*N*-hydroxyamino)phenyl]methan mit Silber(I)-oxid zum chinoiden Diradikal **1**, das einen stabilen Triplett-Grundzustand aufweist.^[2] Der formale Austausch des zentralen Kohlenstoffatoms von **1** durch ein Stickstoffatom führt zu Tris[*p*-(*N*-*tert*-butyl-*N*-oxylamino)phenyl]amin **2**,



dessen chinoide Form ein Zwitterion ist. HMO-Rechnungen ergaben, daß Tris(*p*-methylenephenyl)methan, eine Modellverbindung für **1**, zwei entartete SOMOs ähnlich denen von Trimethylenmethan (TMM) aufweist.^[3] Da das entsprechende Amin ein π -Elektron mehr als das Methanderivat hat, ist es isoelektronisch mit dem Radikal anion des Methanderivats und liegt als Monoradikal im Dublett-Grundzustand vor. Wir berichten hier über die Synthese, die Struktur und die magnetischen Eigenschaften von **2**.

Das Triradikal **2** wurde durch Oxidation von Tris[*p*-(*N*-*tert*-butyl-*N*-hydroxyamino)phenyl]amin mit Ag_2O erhalten. Ein Einkristall für die Kristallstrukturanalyse bildete sich beim langsamen Verdampfen des Lösungsmittels aus einer Lösung von **2** in *n*-Heptan/Dichlormethan.^[4] Bei dem Molekül

[*] Prof. Dr. H. Iwamura,^[+] Dr. T. Itoh, Dr. K. Matsuda
Institute for Fundamental Research in Organic Chemistry
Kyushu University
6-10-1 Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8581 (Japan)

[+] Derzeitige Adresse:
National Institution for Academic Degrees
4259 Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama 226-0026 (Japan)
Fax: (+81) 45-923-0258
E-mail: iwamura@niad.titech.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde durch einen Grant-in-Aid for COE Research „Design and Control of Advanced Molecular Assembly Systems“ (Nr. 08CE2005) vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert. Wir danken Prof. K. Hori, Yamaguchi University, für die hilfreiche Zusammenarbeit bei den Berechnungen zu dieser Arbeit. T.I. dankt der japanischen Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (JSPS) für ein Postdoc-Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können bei den Autoren angefordert werden.