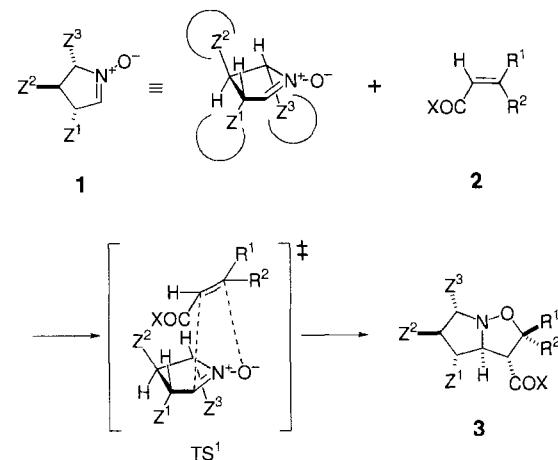


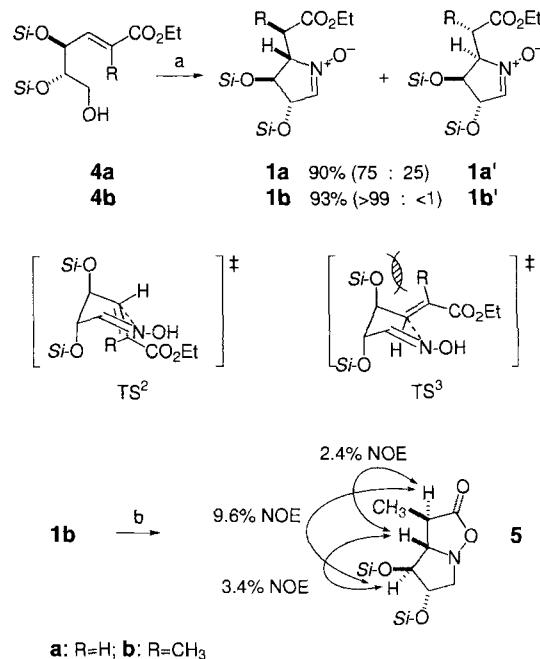
- [11] a) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen, 1993.
- [12] A. T. Brünger, *Nature* **1992**, *355*, 472.
- [13] R. Langridge, D. A. Marvin, W. E. Seeds, H. R. Wilson, C. P. Hooper, M. H. F. Wilkins, L. D. Hamilton, *J. Mol. Biol.* **1960**, *2*, 38; H. Driessen, M. I. J. Haneef, G. W. Harris, B. Howlin, G. Khan, D. C. Mos, *J. Appl. Crystallogr.* **1989**, *22*, 510.
- [14] Die Koordinationsgeometrie entspricht der von  $[\text{Fe}(\text{bpy})_3]^{2+}$  (N-Fe-N-Winkel von etwa  $80^\circ$ , N-Fe-Abstände von etwa  $1.96 \text{ \AA}$ ). Siehe z. B.: M. E. Garcia Posse, M. A. Juri, P. J. Aymonino, O. E. Piro, H. A. Negri, E. E. Castellano, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 948.
- [15] Y. Yoshikawa, K. Yamasaki, *Coord. Chem. Rev.* **1979**, *28*, 205.
- [16] Siehe z. B.: S. Gambarotta, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1304; O. Poncet, L. G. Hubert-Pfalzgraf, J.-C. Daran, R. Astier, *ibid.* **1989**, 1846; K. L. Taft, C. D. Delfs, G. C. Papaeftymiou, S. Foner, D. Gatteschi, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 823; P. J. Stang, D. H. Cao, S. Saito, A. M. Arif, *ibid.* **1995**, *117*, 6273.
- [17] M. S. Lah, V. L. Pecoraro, *Comments Inorg. Chem.* **1990**, *11*, 59; H. Barrow, D. A. Brown, N. W. Alecock, H. J. Clase, M. G. H. Wallbridge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1231; R. N. Grimes, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1350; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1289. A. Caneschi, A. Cornia, S. J. Lippard, *ibid.* **1995**, *107*, 511 bzw. **1995**, *34*, 467.
- [18] N. van Gulick, *New J. Chem.* **1993**, *17*, 619.
- [19] Diese Auswahl steht in Verbindung mit dem zuvor beschriebenen Selbststerkennungsprozeß, bei dem spezifische Liganden bevorzugt in eine gegebene anorganische Überstruktur eingebaut werden [20].
- [20] J.-M. Lehn, R. Krämer, A. Marquis-Rigault, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5394.
- [21] D. P. Funeriu, B. Hasenknopf, Y. Huc, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.



Schema 1. Nitron-Dipolarophil-Anordnung im Übergangszustand  $\text{TS}^1$  der Reaktion von **1** mit **2** zu **3**.

sultierte bei den Umsetzungen von **1** mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen **2** eine fast perfekte Diskriminierung der  $\pi$ -Flächen von **1** und von **2**, so daß ausschließlich die Cycloaddukte **3** entstanden.

Das cyclische Nitron **1b**, das die oben genannten stereochemischen Ansprüche erfüllt, wurde durch Umsetzung des aus **4b**<sup>[13]</sup> erhaltenen Formylenoats mit Hydroxylaminhydrochlorid und Triethylamin hergestellt (> 99 % de, Schema 2). Die Reak-



Schema 2. Synthese und Charakterisierung cyclischer Nitrone 1. a) 1. Swern-Oxidation. 2.  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$ . b)  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ . Si = TBDMS (*tert*-Butyldimethylsilyl).

tion dürfte über das entsprechende Oximenot als Zwischenstufe mit  $\text{TS}^2$  als Übergangszustand verlaufen. Der zu **1b'** führende Übergangszustand  $\text{TS}^3$  sollte in diesem Fall ausgeschlossen sein<sup>[41]</sup>. Dagegen ergab das aus **4a** erhaltene Formylenoat ohne den  $\alpha$ -Methylsubstituenten über  $\text{TS}^2$  und  $\text{TS}^3$  ein Gemisch aus **1a** und **1a'** (50 % de). Die Struktur von **1b** wurde spektroskopisch, insbesondere anhand von NOE-Messungen und massenspektrometrisch am Derivat **5** bestimmt<sup>[51]</sup>.

## Synthese und asymmetrische [3 + 2]-Cycloadditionen chiraler, cyclischer Nitrone: ein neues System mit maximaler Flächenbevorzugung bei Nitron und Dipolarophil\*\*

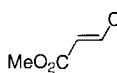
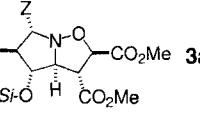
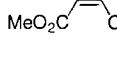
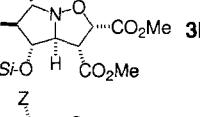
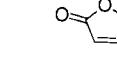
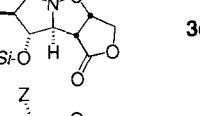
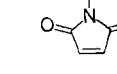
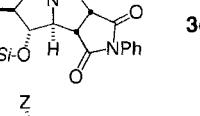
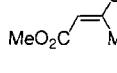
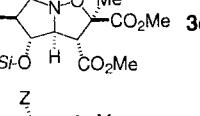
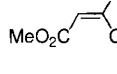
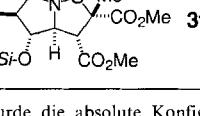
Teruhiko Ishikawa, Yoshiaki Tajima, Miyuki Fukui und Seiki Saito\*

Die asymmetrische Synthese durch [3 + 2]-Cycloadditionen von chiralen Nitronen an Dipolarophile liefert drei benachbarte Stereozentren, von denen die endständigen einen Sauerstoff- bzw. einen Stickstoffsubstituenten tragen<sup>[11]</sup>. Trotz der Bedeutung dieser Reaktion für die organische Synthese gibt es keine Methode, bei der gleichzeitig die Diastereoflächen des Nitrons und die Enantioflächen des Dipolarophils unterschieden werden<sup>[22]</sup>. Mit einem cyclischen Nitron wie **1** könnte ein so hohes Maß an Stereokontrolle zu realisieren sein (Schema 1), wobei die drei Substituenten  $Z^1$ ,  $Z^2$  und  $Z^3$  von Bedeutung sein sollten. Da  $Z^1$  und  $Z^3$  auf derselben Seite des Rings liegen (konkaver Raum), wäre eine Annäherung des Dipolarophils **2** nur auf der konvexen Seite möglich. In diesem Fall würde  $Z^2$  den kleinsten Substituenten in **2** (H-Atom) zwingen, die sterisch am stärksten gehinderte Position im Übergangszustand  $\text{TS}^1$  einzunehmen. Die Synthese von **1** gelang uns durch intramolekulare Michael-Addition des entsprechenden Oximenoats, und tatsächlich re-

[\*] Prof. Dr. S. Saito, Dr. T. Ishikawa, T. Tajima, M. Fukui  
Department of Bioengineering Science, Faculty of Engineering  
Okayama University  
3-1-1, Tsushima-naka, Okayama 700 (Japan)  
Telefax: Int. + 86/251-8209  
E-mail: scsaito@cc.okayama-u.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur durch ein Grant in Aid for Scientific Research on Priority Areas (Nr. 07214221) gefördert. Wir danken dem SC-NMR-Labor der Okayama University für Hochfeld-NMR-Untersuchungen.

Tabelle 1. Reaktionen von **1b** mit **2** (in Benzol bei 70 °C).

Dipolarophil	Äquiv. <b>2</b>	Reak- tions- zeit [h]	Cycloaddukt [a]	Aus- beute [%]	
	<b>2a</b>	3	12		82
	<b>2b</b>	3	24		85
	<b>2c</b>	3	12		84
	<b>2d</b>	3	4		89
	<b>2e</b>	4	12		62
	<b>2f</b>	4	18		60

[a] Bei chromatographisch reinem Produkt wurde die absolute Konfiguration durch NOE-Experimente bestimmt.

Die Cycloadditionen von **1b** an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen **2a–f** ergaben die entsprechenden Cycloaddukte **3a–f** (Tabelle 1) mit sehr hohen Diastereomerenüberschüssen ( $> 99\% de$ )<sup>[6]</sup>. So wurden die Diastereoflächen von **1b** sowohl durch Maleat (**2b**) und Maleinimid (**2d**) als auch durch Fumarat (**2a**) vollkommen unterschieden, wobei die Annäherung an die Reaktionszentren ausschließlich von der konvexen Seite nach Art eines *exo*-Angriffs und/oder enantioselektiv ( $> 99\% ee$ ) erfolgte. Am auffallendsten ist die nahezu perfekte Diskriminierung der Enantioflächen von (*E*)- und (*Z*)-isomeren Paaren wie **2e** und **2f**: Diese Dipolarophile ergaben ausschließlich die Cycloaddukte **3e** bzw. **3f**. Damit ist **1b** das erste chirale, cyclische Nitron, mit dem eine gleichermaßen hohe Flächendifferenzierung für die geometrischen Isomere von 1,2-disubstituierten und von 1,1,2-trisubstituierten Alkenen erzielt werden kann. Das dieser Art der Flächenbevorzugung zugrundeliegende Konzept könnte bedeutende Auswirkungen auf den Entwurf chiraler Reagentien, Katalysatoren oder Liganden haben.

### Experimentelles

**1b:** Eine Lösung aus 0.31 mL (3.54 mmol, 3 Äquiv.) ( $\text{COCl}$ )<sub>2</sub> in 6 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei  $-70^\circ\text{C}$  zu einer Lösung aus 0.5 mL (7.1 mmol) DMSO in 6 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben. Dieses Gemisch wurde 5 min bei dieser Temperatur gerührt, mit einer

Lösung aus **4b** (0.511 g, 1.18 mmol) in 6 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und weitere 15 min gerührt. Nach Zugabe von 1.5 mL  $\text{NET}_3$  (10.2 mmol, 9 Äquiv.) und Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit Wasser versetzt und mehrmals mit Hexan/EtOAc (1/1) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum verblieb als Rohprodukt ein Aldehyd, der ohne weitere Reinigung in 6 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst wurde. Zu dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur 0.41 g Hydroxylaminhydrochlorid (5.90 mmol, 5 Äquiv.) und 0.82 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.90 mmol, 5 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend in Wasser gegossen und mehrmals mit Hexan/EtOAc (1/1) extrahiert. Das nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dem Einengen am Rotationsverdampfer verbliebene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ) gereinigt, wobei das Nitron **1b** als farbloses Öl erhalten wurde (489 mg, 93%).  $[\alpha]_D^{25} = +61.9$  (*c* = 5.10 in Chloroform); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 1740, 1580, 1460, 1260 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta = 0.069, 0.087, 0.10, 0.17$  (je s, je 3 H), 0.86, 0.88 (je s, je 9 H), 1.11 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.28 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz), 3.40 (dq, 1 H, *J* = 7.2, 11.8 Hz), 4.13 (br.s, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 4.12 und 4.22 (2 dq, 2 H, *J* = 7.0, 10.8 Hz), 4.54 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 6.83 (br.s, 1 H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta = -5.0, -4.8, -4.7, -4.3, 11.2, 14.1, 17.7, 17.8, 25.5, 25.6, 38.2, 61.0, 76.6, 79.3, 82.5, 133.8, 173.2$ ; C,H-Analyse ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{NSi}_2$ : H 9.73, C 56.60; gef.: H 9.85, C 56.45.

**3a:** Eine Lösung aus 1 mmol **1b** und 3 mmol Dimethylfumarat in 1 mL Benzol wurde auf  $70^\circ\text{C}$  erhitzt und bis zum Verschwinden von **1b** im Dünnschichtchromatogramm bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ) gereinigt.  $[\alpha]_D^{25} = -2.71$  (*c* = 1.18 in Chloroform); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 1740, 1260, 1100 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta = 0.055, 0.069, 0.078, 0.107$  (je s, je 3 H), 0.87 (s, 2 × 9 H), 1.20 (d, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 2.79 (dq, 1 H, *J* = 7.0, 7.2 Hz), 3.61 (dd, 1 H, *J* = 1.9, 7.2 Hz), 3.73 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.03 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 4.04 (br.s, 1 H), 4.12 und 4.17 (2 dq, 2 H, *J* = 7.2, 7.6 Hz), 4.24 (s, 1 H), 4.48 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta = -5.04, -4.96, -4.77, -4.66, 13.7, 14.2, 17.7, 17.8, 25.5, 25.6, 42.1, 52.5, 54.0, 60.3, 76.6, 77.0, 79.6, 80.3, 81.0, 170.5, 170.6, 174.4$ ; C,H-Analyse ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{NSi}_2$ : H 8.72, C 54.98; gef.: H 8.77, C 54.88.

Eingegangen am 13. März 1996 [Z 8921]

**Stichworte:** Cycloadditionen · Nitrone · Stereodifferenzierung

- [1] Zu chiralen Nitronen siehe: a) W. R. Raush, A. E. Watts, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 721–723; b) P. DeShong, C. M. Dicken, J. M. Leginus, R. R. Whittle, *ibid.* **1984**, *106*, 5598–5602; c) T. Kametani, S.-D. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1593–1597; d) M. Ihara, M. Takahashi, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 9–10; e) D. Keirs, D. Moffat, K. Overton, *ibid.* **1988**, 654–655; f) S. Saito, T. Ishikawa, N. Kishimoto, T. Kohara, T. Moriwake, *Synlett* **1994**, 282–284; g) S. Saito, T. Ishikawa, T. Moriwake, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4375–4377; h) A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, M. Koprowski, K. M. Pietrusiewicz, *ibid.* **1994**, *59*, 1315–1318; i) F. M. Cordero, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 949–952.
- [2] Die intramolekulare [3 + 2]-Cycloaddition eines chiralen Nitronenteils an einen prochiralen Dipolarophileteil im selben Molekül resultiert manchmal in einer fast perfekten Unterscheidung der Diastereoflächen des Nitronenteils und der Enantioflächen des Dipolarophilets; siehe Lit. [1d].
- [3] **4b** wurde in sechs Stufen aus (*2S,3S*)-2,3-*O*-isopropyliden-*L*-threit über die Reaktionssequenz 1) Mono-*O*-*p*-methoxybenzylierung, 2) Oxidation, 3) Horner-Emmons-Reaktion, 4) Abspaltung der Acetonidschutzgruppe, 5) TBDMS-Schützen der Diolgruppe und 6) Abspalten der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe erhalten.
- [4] Zu diesen Übergangszuständen, in denen die TBDMSO-Gruppen *anti* angeordnet sind, siehe Lit. [1f, g] und S. Saito, Y. Hirohara, O. Narahara, T. Moriwake, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4533–4535; S. Saito, O. Narahara, T. Ishikawa, M. Asahara, T. Moriwake, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6292–6302, zit. Lit.
- [5] Die Reduktion von **1b** mit Pd-C erfolgt an der  $\text{C}=\text{N}^+$ -Bindung und führt durch anschließende Cyclisierung zu **5**; die N-O-Bindung blieb unter den Reaktionsbedingungen erhalten. Diese Tatsache wurde durch die massenspektrometrische Analyse von **5** eindeutig bewiesen.
- [6] Alle neuen Verbindungen wurden durch spektroskopische ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^1\text{H}-\text{CO-SY}$ -,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ -HETCOR- und in einigen Fällen NOE-NMR, IR), massenspektrometrische und analytische Daten zufriedenstellend charakterisiert.