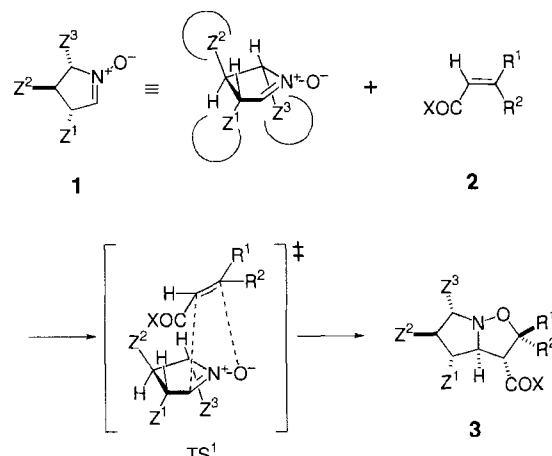


- [11] a) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen, 1993.
- [12] A. T. Brünger, *Nature* **1992**, *355*, 472.
- [13] R. Langridge, D. A. Marvin, W. E. Seeds, H. R. Wilson, C. P. Hooper, M. H. F. Wilkins, L. D. Hamilton, *J. Mol. Biol.* **1960**, *2*, 38; H. Driessen, M. I. J. Hancef, G. W. Harris, B. Howlin, 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° , N-Fe-Abstände von etwa 1.96 \AA). Siehe z. B.: M. E. García 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. Poncelet, L. G. Hubert-Pfalzgraf, J.-C. Daran, R. Astier, *ibid.* **1989**, 1846; K. L. Taft, C. D. Delfs, G. C. Papaefthymiou, 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. Alcock, 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 Selbsterkennungsprozeß, 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 TS^1 der Reaktion von **1** mit **2** zu **3**.

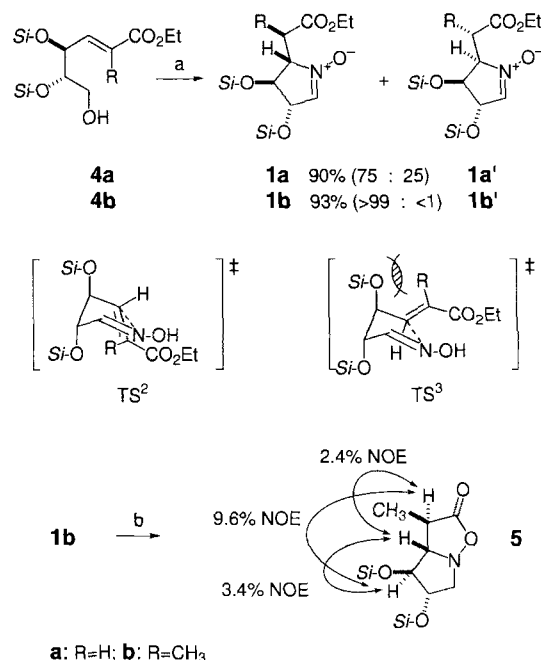
sultierte bei den Umsetzungen von **1** mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **2** eine fast perfekte Diskriminierung der π -Flächen von **1** und von **2**, so daß ausschließlich die Cycloaddukte **3** entstanden.

Das cyclische Nitron **1b**, das die oben genannten stereochemischen Ansprüche erfüllt, wurde durch Umsetzung des aus **4b**^[3] erhaltenen Formylenoats mit Hydroxylaminhydrochlorid und Triethylamin hergestellt (> 99% *de*, Schema 2). Die Reak-

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^[1]. 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^[2]. 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 TS^1 einzunehmen. Die Synthese von **1** gelang uns durch intramolekulare Michael-Addition des entsprechenden Oximenoats, und tatsächlich re-



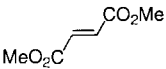
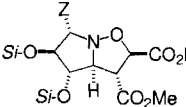

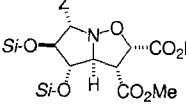

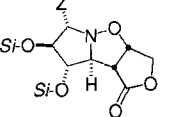
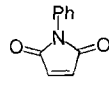
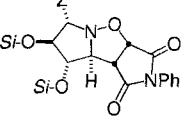
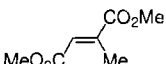
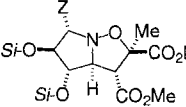
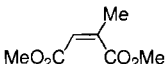
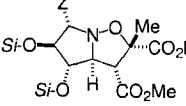
Schema 2. Synthese und Charakterisierung cyclischer Nitrone **1**. a) 1. Swern-Oxidation. 2. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$. b) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$. Si = TBDMS (*tert*-Butyldimethylsilyl).

tion dürfte über das entsprechende Oximenoat als Zwischenstufe mit TS^2 als Übergangszustand verlaufen. Der zu **1b'** führende Übergangszustand TS^3 sollte in diesem Fall ausgeschlossen sein^[4]. Dagegen ergab das aus **4a** erhaltene Formylenoat ohne den α -Methylsubstituenten über TS^2 und 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^[5].

[*] 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: seisaito@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. 2	Reak- tions- zeit [h]	Cycloaddukt [a]	Aus- beute [%]
 2a	3	12	 3a	82
 2b	3	24	 3b	85
 2c	3	12	 3c	84
 2d	3	4	 3d	89
 2e	4	12	 3e	62
 2f	4	18	 3f	60

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

Die Cycloadditionen von **1b** an die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **2a–f** ergaben die entsprechenden Cycloaddukte **3a–f** (Tabelle 1) mit sehr hohen Diastereomerenüberschüssen (> 99% *de*)^[6]. 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.) (COCl)₂ in 6 mL CH₂Cl₂ wurde bei –70 °C zu einer Lösung aus 0,5 mL (7,1 mmol) DMSO in 6 mL CH₂Cl₂ gegeben. Dieses Gemisch wurde 5 min bei dieser Temperatur gerührt, mit einer

Lösung aus **4b** (0,511 g, 1,18 mmol) in 6 mL CH₂Cl₂ versetzt und weitere 15 min gerührt. Nach Zugabe von 1,5 mL NEt₃ (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 Na₂SO₄ und dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum verblieb als Rohprodukt ein Aldehyd, der ohne weitere Reinigung in 6 mL CH₂Cl₂ gelöst wurde. Zu dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur 0,41 g Hydroxylaminhydrochlorid (5,90 mmol, 5 Äquiv.) und 0,82 mL Et₃N (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 Na₂SO₄ und dem Einengen am Rotationsverdampfer verbliebene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt, wobei das Nitron **1b** als farbloses Öl erhalten wurde (489 mg, 93%). – [α]_D²⁵ = +61,9 (*c* = 5,10 in Chloroform); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1740, 1580, 1460, 1260 cm^{–1}; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ = 0,069, 0,087, 0,10, 0,17 (je s, je 3H), 0,86, 0,88 (je s, je 9H), 1,11 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 3,40 (dq, 1H, *J* = 7,2, 11,8 Hz), 4,13 (br.s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,12 und 4,22 (2 dq, 2H, *J* = 7,0, 10,8 Hz), 4,54 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 6,83 (br.s, 1H); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ = –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 C₂₁H₄₃O₅NSi₂: 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 °C erhitzt und bis zum Verschwinden von **1b** im Dünnschichtchromatogramm bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂) gereinigt. – [α]_D²⁵ = –2,71 (*c* = 1,18 in Chloroform); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1740, 1260, 1100 cm^{–1}; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ = 0,055, 0,069, 0,078, 0,107 (je s, je 3H), 0,87 (s, 2 × 9H), 1,20 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,26 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 2,79 (dq, 1H, *J* = 7,0, 7,2 Hz), 3,61 (dd, 1H, *J* = 1,9, 7,2 Hz), 3,73 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (t, 1H, *J* = 8,3 Hz), 4,04 (br.s, 1H), 4,12 und 4,17 (2 dq, 2H, *J* = 7,2, 7,6 Hz), 4,24 (s, 1H), 4,48 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz); ¹³C{¹H}-NMR (50 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ = –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, 77,6, 79,6, 80,3, 81,0, 170,5, 170,6, 174,4; C,H-Analyse ber. für C₂₇H₅₁O₅NSi₂: 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 Nitronanteils an einen prochiralen Dipolarophilteil im selben Molekül resultiert manchmal in einer fast perfekten Unterscheidung der Diastereoflächen des Nitronanteils und der Enantioflächen des Dipolarophilanteils: siehe Lit. [1 d].
- [3] **4b** wurde in sechs Stufen aus (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-isopropyliden-L-threit über die Reaktionssequenz 1) Mono-*O*-*p*-methoxybenzylisierung, 2) Oxidation, 3) Horner-Emmons-Reaktion, 4) Abspaltung der Acetonidenschutzgruppe, 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. [1 f, 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 C=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 (¹H-, ¹³C-, ¹H-CO-SY-, ¹H-¹³C-HETCOR- und in einigen Fällen NOE-NMR, IR), massenspektrometrische und analytische Daten zufriedenstellend charakterisiert.