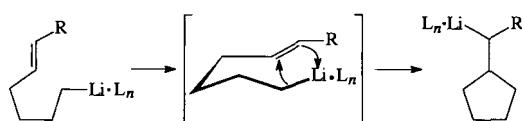


Synthese von enantiomeren- und diastereomerenreinen Cyclopentanolen durch asymmetrische Cyclocarbolithiierung von 5-Alkenylcarbamaten**

Michael J. Woltering, Roland Fröhlich und Dieter Hoppe*

Professor Hans J. Schäfer zum 60. Geburtstag gewidmet

Die intramolekulare Carbolithiierung von 5-Alkenyllithiumverbindungen ist wegen ihrer hohen *5-exo-trig*-Selektivität und der leicht möglichen Funktionalisierung des resultierenden Cyclopentylmethyl-Anions (Schema 1) eine wichtige Alternative zur Cyclisierung von 5-Alkenylradikalen.^[1, 2]

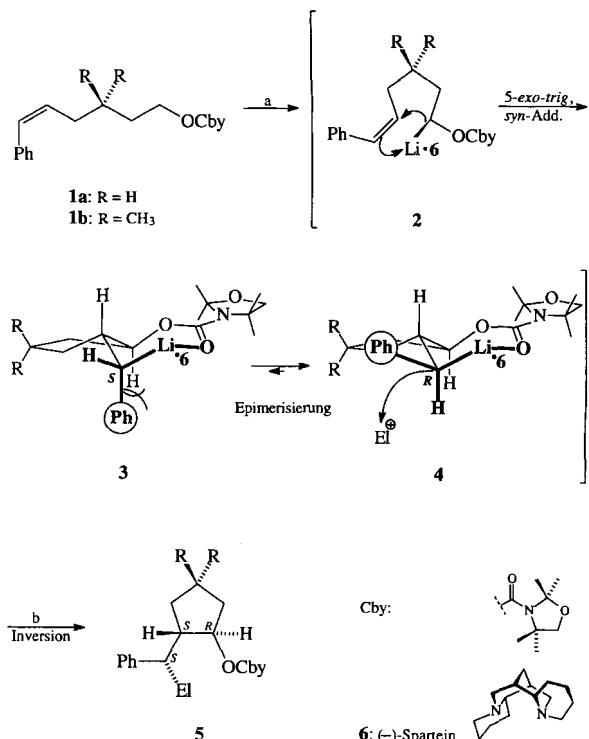


Schema 1. Intramolekulare 5-exo-trig-Carbolithiierung^[1, 2]. R = H oder elektro-
nenziehender Substituent; L = OEt₂.

Kürzlich wurde von Marek, Normant et al. eine asymmetrische Variante einer intermolekularen Carbolithiierung mit Cinnamylalkoholaten beschrieben: Bei der (–)-Spartein-vermittelten Addition von achiralen Alkylolithiumverbindungen erfolgt eine enantiofaciale Differenzierung an der angegriffenen Doppelbindung.^[3] Mit den bekannten Verfahren ist es allerdings nicht möglich, die absolute Konfiguration des angreifenden C-Nucleophils zu kontrollieren. Demgegenüber sind (S)-konfigurierte α -(Carbamoyloxy)alkyllithium-Derivate durch (–)-Spartein-vermittelte Deprotonierung in großer Breite zugänglich.^[4] Wir vermuteten, daß 6-Phenyl-5-hexenylcarbamate des Typs 1 – trotz der latenten Styrol-Gruppe – regioselektiv in 1-Position lithiiert werden und anschließend stereoselektiv unter nucleophiler Cycloalkylierung zu den entsprechenden Cyclopentanol-Derivaten reagieren.

Die Substrate **1a** und **1b** erhielt man durch Wittig-Olefinierung.^[5, 6] Sie wurden mit *sec*-Butyllithium/(–)-Spartein **6** in Diethylether bei –78 °C deprotoniert, und das Reaktionsgemisch wurde 20–30 h bei dieser Temperatur belassen und anschließend mit Wasser oder einem elektrophilen Reagens versetzt (Schema 2).^[7] Man erhielt – mit Ausnahme des Carbonsäureesters **5g**^[8] – die diastereomeren- und enantiomerenreinen^[9] Cyclisierungsprodukte **5** (Tabelle 1).^[10] (1*R*,2*S*)-2-Benzylcyclopentanol ist bekannt.^[11] Die ermittelten Daten des aus **5a** erhaltenen Decarbamoylierungsprodukts stimmen gut mit den in Lit.^[12] angegebenen überein.

Demnach verläuft die Substitution am Carbamat – wie erwartet – unter Retention der Konfiguration am carbanionischen Zentrum. Die Cyclisierung verläuft vollständig *5-exo-trig*-selektiv und führt hoch diastereoselektiv über die Zwischenstufe **4** zum *trans*-substituierten Cyclopentan **5**. Der Angriff des Elektrophils am benzylischen carbanionischen Zentrum verläuft ebenfalls hoch diastereoselektiv. Aus dem Addukt **5e** wurde



Schema 2. Cyclocarbolithiierung von **1** und Afbangreaktion. a) 1.5 Äquiv. *s*BuLi/
(–)-Spartein **6**, Et₂O, –78 °C, 20–30 h; b) El-X, –78 °C → RT.

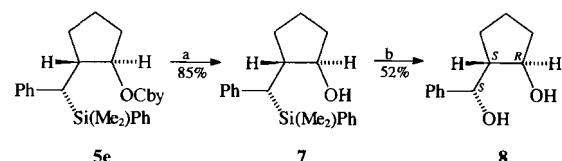
Tabelle 1. Synthese der Cyclopentanol-Derivate **5**.

Edukt	t [h]	EIX	Produkt [a]	Ausb. [%]	[α] _D ²⁰ [b]	d.r. [f]
1a	20	HOH	5a	30	–20.9	>98:2
1a	26	Me ₂ SiCl	5b	32	–66.2	>98:2
1a	4	Bu ₃ SnCl	5c	14	–80.7	>98:2
1a	23	Me ₃ SnCl	5d [c]	17	–[g]	>98:2
1a	24	PhMe ₂ SiCl	5e	38	–79.7	>98:2
1b	23	HOH	5f	51	–29.0	>98:2
1b	23	CO ₂	5g [d]	43	+19.2	92:8
1b	24	Bu ₃ SnCl	5h	30	–79.4	>98:2
1b	26	Me ₃ SiCl	5i [e]	38	–[g]	>98:2
1b	24	PhMe ₂ SiCl	5j	48	–59.4	>98:2

[a] Von allen isolierten Produkten wurden korrekte Elementaranalysen erhalten (C \pm 0.32, H \pm 0.26, N \pm 0.35%). [b] c = 0.96–1.01 in CH₂Cl₂. [c] Im Gemisch mit **5a**. [d] Als Methylester isoliert. [e] Im Gemisch mit **1b** und **5f**. [f] Gaschromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [g] Nicht bestimmt.

durch Freisetzung der Hydroxygruppe und anschließende oxidative Desilylierung^[13] das kristalline Diol **8** erhalten (Schema 3), dessen Kristallstrukturanalyse^[14] die Konfiguration [1*R*,2*S*,2(1*S*)] ergab.

Da bei der Stannylierung, der Silylierung und der Carbonylierung von einigen Benzyllithiumverbindungen die Konfiguration invertiert wird,^[15–18] sollte dies auch hier zu erwarten sein.



Schema 3. Überführung von **5e** in das Diol **8**. a) 4 Äquiv. MeSO₃H, MeOH, Rückfluß, 3 h, dann 8 Äquiv. K₂CO₃, Rückfluß, 20 h; b) 2 Äquiv. HBF₄·OEt₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min, dann 2 Äquiv. KF, 10 Äquiv. KHCO₃, 11 Äquiv. 30proz. H₂O₂, THF/MeOH, RT, 4.5 h.

[*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dipl.-Chem. M. J. Woltering, Dr. R. Fröhlich^[+]
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/8339772

[+] Röntgenstrukturanalyse

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Folglich läge die unmittelbare lithiumorganische Vorstufe **4** in der *2(1R)*-Konfiguration vor. Da die *syn*-Addition an der *cis*-konfigurierten Doppelbindung aber zum primären Additionsprodukt **3** mit der *2(1S)*-Konfiguration führt, tritt vermutlich eine nachträgliche Epimerisierung am benzylischen Zentrum ein. Das Epimer **4** sollte wegen der äquatorialen Lage des Phenylrestes im Chelatring das thermodynamisch günstigere sein. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß die Umsetzungen der Substrate (*E*)-**1a,b** zu den gleichen Diastereomeren führen.

Mit dem hier beschriebenen Verfahren ist es also möglich zwei C-C-Bindungen stereoselektiv zu knüpfen und so drei benachbarte, eindeutig konfigurierte stereogene Zentren aufzubauen. Es könnte damit zu einer interessanten Methode für die Synthese cyclopentanoider Naturstoffe werden.^[19]

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclocarbolihiierung: Eine Lösung von 0.5 mmol **1a** oder **1b** und 0.75 mmol (–)-Spartein in 3 mL Diethylether wurde bei –78 °C mit sBuLi (0.75 mmol) in Cyclohexan/Hexan versetzt. Nach der sBuLi-Zugabe wurde das Gemisch 20–30 h bei –78 °C gerührt. Anschließend wurden 0.75 mmol Elektrophil zugegeben und das Reaktionsgemisch in ca. 14 h auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 3 mL Wasser wurde die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde Flash-chromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Diethylether gereinigt.

Eingegangen am 26. Februar 1997 [Z10161]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Carbanionen · Carbolihiierungen · Cyclopentanole · (–)-Spartein

- [1] Übersichten: a) R. L. Subramanian, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. ed. 1952., Bd. E19d, **1993**, S. 744–754; b) P. Knochel in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 865; c) J.-F. Normant, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, 7, 59–73.
- [2] a) V. N. Drozd, U. A. Ustyynyuk, M. A. Tsel'eva, L. B. Dmitriev, *J. Gen. Chem. USSR* **1968**, 38, 2047; *Zh. Obrsch. Khim.* **1968**, 38, 2114; b) W. F. Bailey, T. T. Nurmi, J. J. Patricia, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2442–2448; c) W. F. Bailey, K. V. Gavaskar, *Tetrahedron* **1994**, 50, 5957–5970, zit. Lit.; d) A. Krief, J. Bousbaa, *Synlett* **1996**, 1007–1009, zit. Lit.
- [3] S. Klein, I. Marek, J.-F. Poisson, J.-F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8853–8854.
- [4] a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1457–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, 29, 1422–1423; b) kurze Übersicht: D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, M. Paetow, H. Ahrens, J. Schwerdtfeger, P. Sommerfeld, J. Haller, W. Guarneri, S. Kolczewski, T. Hense, I. Hoppe, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1479–1486.
- [5] Synthese von **1a** ausgehend von Br(CH₂)₂O²⁻Br: a) 1.05 Äquiv. PPh₃, kein Lösungsmittel, 100 °C, 4 h; Phosphoniumsalz: 95%; b) 1.05 Äquiv. NaN(SiMe₃)₂ (NaHMDS), THF, RT, dann 1.0 Äquiv. PhCHO, –40 °C; **1a**: 87% (Z:E = 96:4). – Synthese von **1b** ausgehend von OHCH₂–C(CH₃)₂(CH₂)₂O²⁻Br: 1.3 Äquiv. PhCH₂PPh₃Br, 1.2 Äquiv. KOtBu, Et₂O, Rückfluß, 1 h, dann Aldehyd [6], RT, 15 h; **1b**: 81% (Z:E = 46:54).
- [6] L. Fitjer, U. Quabeck, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 855–864.
- [7] [1*R*,2*S*,2(1*S*)-2-[1-(Dimethylphenylsilyl)-1-phenylmethyl]cyclopentyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat **5e**: *R*_f = 0.28 (Petrolether/Et₂O, 5/1); $[\alpha]_D^{20} = -79.7$ (*c* = 0.97 in CH₂Cl₂); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.08, 0.32 (s, 6 H), 1.26 [1.31] (s, 6 H), 1.41 [1.45] (s, 6 H), 1.50–1.72, 1.90 (m, 6 H), 2.19 (d, ³J = 11.0 Hz, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 6.96–7.15 (m, 5 H), 7.26–7.44 (m, 5 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = –4.2 (s), –1.9 (s), 25.3 [24.1] (s), 25.3 [26.7] (s), 23.6 (d), 32.0 (d), 32.2 (d), 41.1 (t), 47.2 (t), 59.2 [60.5] (q), 76.4 [76.1] (d), 81.5 (t), 96.1 [94.6] (q), 124.9 (t), 128.1 (t), 128.7 (t), 127.6 (t), 128.9 (t), 134.0 (t), 138.7 (q), 142.7 (q), 152.1 (q), in eckigen Klammern sind die Daten des im Unterschluß vorhandenen Amid-E/Z-Isomers angegeben; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1685 cm^{–1} (NC=O); Elementaranalyse (C₂₈H₃₉NO₃Si (465.709)): ber.: C 72.21, H 8.44, N 3.01; gef.: C 72.29, H 8.49, N 3.26.
- [8] Die ungereinigte Carbonsäure wurde mit Diazomethan in den Methylester **5g** überführt. Wir vermuten, daß unter den Bedingungen der Aufarbeitung eine geringfügige Epimerisierung eintritt.
- [9] Die Diastereomerenreinheit der Produkte **5** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch und gaschromatographisch zu >98% bestimmt. Der Enantiomerenüberschub wurde nach Entschützen von **5a** und Acetylierung des freien Alkohols in ¹H-NMR-Shiftexperimenten mit 21 Mol-% Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)camphorato]europium [Eu(hfc)₃] in CDCl₃ zu >95% ee ermittelt.

- [10] Bei den Umsetzungen von **1a** fand man als Nebenprodukte das offenkettige Substitutionsprodukt und das aus der intramolekularen 1,3-Eliminierung der Carbamatgruppe resultierende Cyclopropanerivat. Die Umsetzungen mit **1b** lieferten als Nebenprodukt ebenfalls das entsprechende Cyclopropan und waren nicht vollständig. Im Falle von **1a** begrenzt also die niedrige Cyclisierungsgeschwindigkeit oder eine schlechte Gleichgewichtslage die Ausbeuten, während für **1b** die langsame Deprotonierung als Ursache hierfür anzusehen ist. Hinweise auf weitere Nebenreaktionen ergaben sich nicht.
- [11] R. Seemayer, M. P. Schneider, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, 110, 171–174, zit. Lit.
- [12] $[\alpha]_D^{20} = -43.1$ (*c* = 1.09 in MeOH) ($[\alpha]_D^{20} = -46.8$ (*c* = 1.10 in MeOH) [11]).
- [13] a) K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumuda, *Organometallics* **1983**, 2, 1694–1696; b) K. Tamao, T. Tanaka, T. Nakajima, R. Sumiya, H. Arai, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3370–3380; c) W. Bernhard, I. Fleming, D. Waterston, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 28–29; d) I. Fleming, R. Henning, D. C. Parker, H. E. Plaut, P. E. J. Sanderson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 317–337; e) Y. Matsumoto, T. Hayashi, Y. Ito, *Tetrahedron* **1994**, 50, 335–346, zit. Lit.
- [14] Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100367“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [15] a) D. Hoppe, A. Carstens, T. Krämer, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1455–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, 29, 1424–1425; b) C. Derwing, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 149–154.
- [16] Die Protonierungen verlaufen hingegen unter Retention der Konfiguration [15, 17]. Für El = H muß daher das andere Benzyl-Epimer formuliert werden. Dies ist in den hier beschriebenen Beispielen ohne Belang, und wir verzichten daher aus Platzgründen auf die Formel von 1'-epi-5.
- [17] F. Hammerschmidt, A. Hanninger, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1069–1077.
- [18] P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552–560.
- [19] L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* **1984**, 119, 1–158.

Konformationsdesign eines voll flexiblen β II-Hairpin-Analogons **

Ulrich Schopfer, Martin Stahl, Trixi Brandl und Reinhard W. Hoffmann *

In der medizinisch-chemischen Forschung wird intensiv nach isosterischen, aber hydrolytisch inerten Analoga von Sekundärstruktur elementen gesucht, die in natürlichen Peptiden vorkommen. Solche Teilstruktur elemente können dazu dienen, komplexe Struktur-Wirkungs-Beziehungen an Rezeptoren zu untersuchen; sie sind für ein rationales Design niedermolekularer, nichtpeptidischer Wirkstoffe notwendig.^[1]

Darüber hinaus sind solche Peptidanaloge wichtig, um α -Helix- oder β -Turn-Strukturen in benachbarten Peptidsequenzen zu induzieren.^[2] Weit weniger weiß man über die Faktoren, die zur Bildung eines β -Faltblattes führen, bei dem Tertiärstruktur effekte eine entscheidende Rolle spielen. Gellman et al. haben darauf hingewiesen, daß es an guten Modellsystemen mangelt, um die Voraussetzungen für die Bildung von β -Hairpin-Strukturen zu studieren.^[3]

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. U. Schopfer, Dipl.-Chem. M. Stahl, cand. chem. T. Brandl
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 64 21/28 89 17
E-mail: RWHO@psf15.uni-marburg.de.

[**] Die Arbeit wurde von der Volkswagenstiftung gefördert. Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Promotionsstipendium (U.S.) und ein Kekulé-Stipendium (M.S.). Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir F. Schmock, für die Aufnahme der NMR-Spektren G. Häde (beide Marburg).