

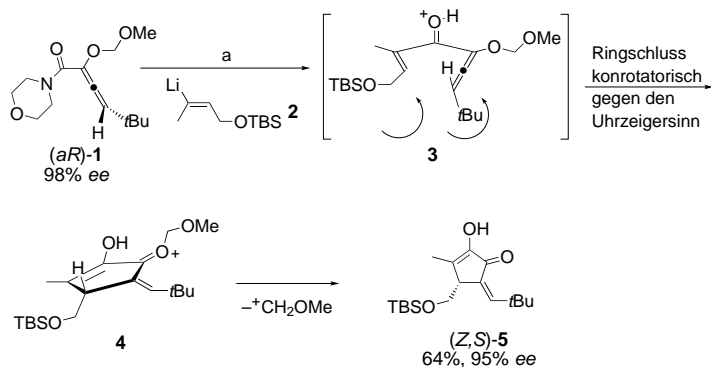
Synthese enantiomerenangereicherter 5-Alkyliden-2-cyclopentenone aus chiralen Allenylcarbamaten – Erzeugung chiraler Lithiumallenolate und allylische Aktivierung für die konrotatorische 4 π -Elektrocyclisierung**

Carsten Schultz-Fademrecht, Marc A. Tius,*
Stefan Grimme,* B. Wibbeling und Dieter Hoppe*

Professor Lutz F. Tietze zum 60. Geburtstag gewidmet

Chirale Allene werden zunehmend in der organischen Synthese eingesetzt.^[1, 2] Eine interessante Synthese wurde von Tius et al. beschrieben.^[3] Hierbei cyclisieren die Allenylalkenylketone (*aR*)-**3** unter Protonenkatalyse zu optisch aktiven 5-((*Z*)-Alkyliden)-2-hydroxy-2-cyclopentenonen **5** (Schema 1). Die Chiralität der axialen Alleneinheit wurde auf das tetraedrisch koordinierte C-Atom im Cyclopentenon übertragen. Dies wurde durch den konrotatorischen elektrocyclischen Ringschluss des 4 π -Elektronensystems **3** möglich, welcher der Nazarov-Cyclisierung ähnlich ist.^[4] Aus sterischen Gründen dominiert hier die konzertierte Torsion gegen den Uhrzeigersinn.^[5]

Hoppe et al. hatten eine einfache Methode zur Synthese enantiomerenangereicherter Allenylcarbamate **6** entwi-



Schema 1. Cyclisierung des chiralen Allens (*aR*)-**1**. a) **2**, THF, -78°C , 30 min; wässrige KH_2PO_4 -Lösung. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

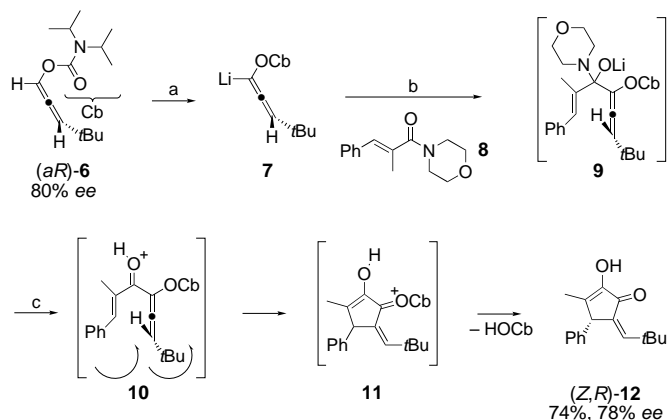
[*] Prof. Dr. S. Grimme, Prof. Dr. D. Hoppe, Dr. C. Schultz-Fademrecht, B. Wibbeling
Organisch-chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36531
E-mail: grimmes@uni-muenster.de
dhoppe@uni-muenster.de

Prof. Dr. M. A. Tius
Department of Chemistry, University of Hawaii at Manoa
2545 The Mall, Honolulu, HI 96822-2275 (USA)
Fax: (+1) 808-956-5908
E-mail: tius@gold.chem.hawaii.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 424), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung gefördert. M.A.T. dankt den National Institutes of Health (GM57873) für die Förderung. Wir danken Frau K. Gottschalk für ihre Mitarbeit.

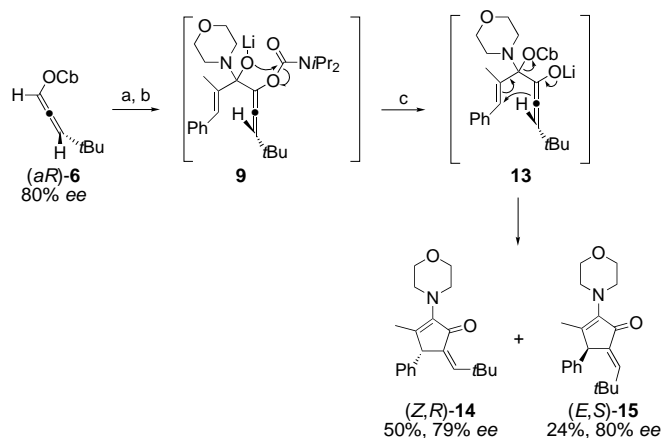
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

ckelt.^[6] In einer Kooperation wurde nun der Einsatz von **6** in der Synthese geprüft. Hier beschreiben wir einen neuen stereospezifischen Ringschluss, der als Überlagerung einer intramolekularen vinylogenen Cycloalkylierung eines Lithiumallenolates mit einer modifizierten Nazarov-Cyclisierung verstanden werden kann. Die Lithiierung des Allens (*aR*)-**6** (80% *ee*),^[6] die anschließende Acylierung mit dem Keton **8** und die Überführung der Reaktionsmischung in eine Lösung von 5-proz. Salzsäure in Ethanol verlief gemäß dem Muster der Nazarov-Cyclisierung. Als Produkt wurde das Hydroxycyclopentenon (*Z,S*)-**12**^[7] in 74% Ausbeute mit 78% *ee* erhalten (Schema 2). Das Ausmaß der Chiralitätsübertragung beträgt somit 98%.



Schema 2. Cyclisierung des chiralen Allenylcarbamates (*aR*)-**6**. a) *n*BuLi, TMEDA, Toluol, -78°C , 30 min; b) **8**, -78°C , 2.5 h; c) Transferieren der Reaktionslösung mit einer Kanüle in eine Lösung von 5-proz. HCl in EtOH. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin.

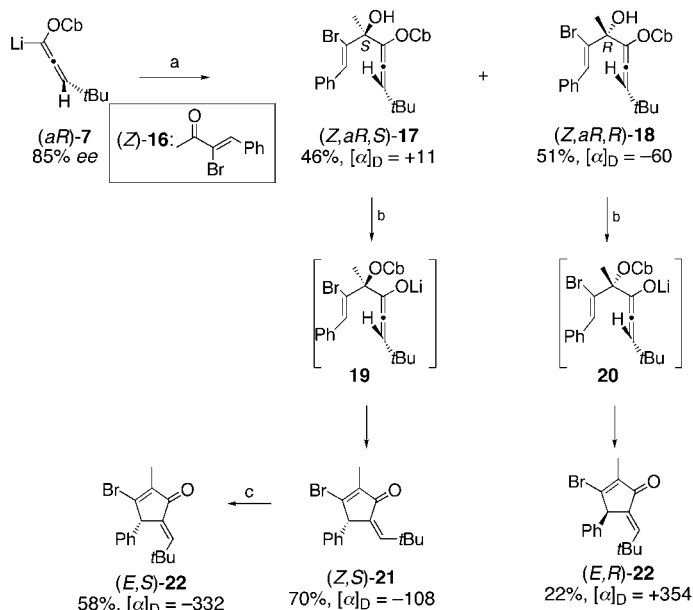
Wenn nach der Zugabe des Säureamides **8** zum lithiierten Allenylcarbamate **7** die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt wurde, erhielten wir die diastereomeren 2-Morpholino-2-cyclopentenone (*Z,R*)-**14** und (*E,S*)-**15** in 74% Ausbeute mit einem Chiralitätstransfer >98% (Schema 3). Wir vermuten, dass in der Zwischenstufe **9** die *N,N*-Diisopropylcarbamoylgruppe Cb unter Freisetzung des Lithium-1,2-dienolates (eines „Allenolates“) wandert.^[8, 9] Da-



Schema 3. Cyclisierungsreaktion zum Enamin **14** und **15**. a) *n*BuLi, Toluol, -78°C , 30 min; b) **8**, 1 h bei -78°C ; c) 1 h bei RT; 2N HCl-Lösung.

durch wird das Sauerstoffatom in Allylposition als nucleofuge Abgangsgruppe OCb aktiviert, und eine Cycloalkylierung zu (*Z,R*)-**14** oder (*E,S*)-**15** schließt sich an.

Die unterschiedliche Konfiguration der Doppelbindung in den Diastereomeren **14** und **15** in Verbindung mit dem Chiralitätstransfer wirft die Fragen auf, inwieweit der konrotatorische Verlauf der Nazarov-Cyclisierung erhalten bleibt und in welchem Ausmaß das neue Stereozentrum die Richtung der Torsion beeinflusst. Für die Addukte aus (*aR*)-**7** und dem (*Z*)- α -Bromenon **16**^[10] konnten wir die Konfiguration von Produkten und Zwischenprodukten aufklären (Schema 4). Die epimeren Primäraddukte (*Z,aR,S*)-**17** und (*Z,aR,R*)-**18** wurden durch Hydrolyse bei tiefer Temperatur abgefangen und durch Chromatographie getrennt. Da diese tertiären Alkohole nicht als Kristalle erhalten werden konnten, ermittelten wir die absolute Konfiguration des Epimers **17** durch zeitabhängige Dichtefunktionalrechnungen.^[11]

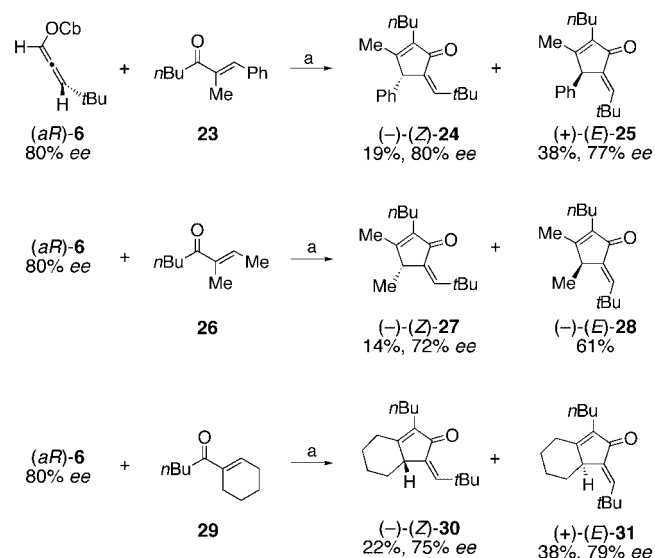


Schema 4. Getrennte Cyclisierung der beiden Diastereomere **17** und **18** zu den entsprechenden Cyclopentenonen **21** und **22**. a) *n*BuLi, Toluol, -78°C , 30 min; **16**, 10 min, -78°C ; NH_4Cl -Lösung; b) *n*BuLi, TMEDA, Toluol, 1 h bei -78°C , 1 h bei RT; 2 N HCl-Lösung; c) Benzol, RT, 48 h.

Beide Alkohole (*Z,aR,S*)-**17** und (*Z,aR,R*)-**18** wurden jeweils in Toluol mit *n*BuLi/TMEDA (*N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin) deprotoniert. Nach dem Erwärmen der Reaktionsmischung erhielten wir die Cyclopentenone (*Z,S*)-**21** (70%, $[\alpha]_D^{20} = -108$) oder (*E,R*)-**22** (22%, $[\alpha]_D^{20} = +354$) ohne gegenseitige Verunreinigung. (*E,R*)-**22** wurde röntgenographisch mittels anomaler Röntgendiffusion analysiert^[12a] und die absolute Konfiguration zweifelsfrei bestätigt. Die Bestrahlung von (*Z,S*)-**21** ($[\alpha]_D^{20} = -108$) mit Tageslicht führte zu (*E,S*)-**22** ($[\alpha]_D^{20} = -332$), dem Enantiomer des *E*-Stereoisomers (*E,R*)-**22**.

Die Topologie des Ringschlusses wird somit von der Konfiguration desjenigen Stereozentrums bestimmt, das die Abgangsgruppe trägt. In der Cycloalkylierung wird (wie bei der modifizierten Nazarov-Cyclisierung) ein konrotatorischer Verlauf eingehalten, der eine *anti*-S_{E'}-Substitution im Allyl-

system ermöglicht. Offenbar ist im Übergangszustand das Lösen der C-O(Cb)-Bindung bereits so weit fortgeschritten, dass die entstehende positive Partialladung ausreicht, um den „stereoelektronischen Zwang“ auszulösen, dem 4 π -Elektrocyclisierungen unterliegen.^[13] Einige weitere Umsetzungen, bei denen die epimeren Alkohole nicht getrennt wurden, sind in Schema 5 aufgeführt.^[7]



Schema 5. Cyclisierungsreaktionen mit verschiedenen Enonen. a) *n*BuLi, Toluol, -78°C , 30 min; Enone **23**, **26** oder **29**, 1 h bei -78°C , dann 1 h bei RT; 2 N HCl-Lösung.

Wir berichteten über eine ungewöhnliche Methode zur Überführung chiraler Allenylcarbamaten in enantiomerenangereicherte hochsubstituierte 5-Alkyliden-2-cyclopentenone. Sie ist charakterisiert durch

- die α -Lithiierung und Carbonyladdition eines Allenylcarbamates unter Retention der Konfiguration,
- die gleichzeitige Aktivierung von nucleophilen und elektrophilen Eigenschaften der Zwischenstufe durch Carbamoylgruppen-Wanderung,
- einen stereospezifischen konrotatorischen Ringschluss des 4 π -Elektronensystems.

Experimentelles

In einem ausgeheizten Einhalskolben wurden unter Argon (*aR*)-**6** (1.5 Äquiv.) und TMEDA (1.5 Äquiv.) in wasserfreiem Toluol (6 mL mmol^{-1}) gelöst und bei -78°C mit 1.6 M *n*BuLi (1.3 Äquiv.) in Hexan versetzt. Nach 30 min wurde das ungesättigte Amid oder das Enon (1.0 Äquiv.), welches zuvor in einem ausgeheizten Spitzkolben unter Argon in 2 mL mmol^{-1} wasserfreiem Toluol gelöst worden war, mittels einer Transferkanüle in die Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei -78°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1 N HCl-Lösung ($10\text{--}20\text{ mL mmol}^{-1}$) und Diethylether ($10\text{--}20\text{ mL mmol}^{-1}$) hinzugegeben und 3 min gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über NaHCO_3 und Na_2SO_4 entsäuert bzw. getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel getrennt. Die spektroskopischen Daten sind in den Hintergrundinformationen angegeben.

Eingegangen am 19. November 2001 [Z18243]

- [1] Beispiele für die Herstellung chiraler Allene: a) Y. Nishibayashi, J. D. Singh, S.-i. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4114–4420; b) A. G. Myers, B. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492–4493; c) P. H. Dixneuf, T. Guyot, M. D. Ness, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **1997**, 2083–2084; d) J. A. Marshall, M. A. Wolf, E. M. Wallace, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 367–371; e) K. Mikami, A. Yoshida, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 892–894; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 858–860; f) Y. Naruse, H. Watanabe, Y. Ishiyama, T. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3862–3866; g) M. Franck-Neumann, D. Martina, D. Neff, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 697–708; h) Y. Noguchi, H. Takiyama, T. Katsuki, *Synlett* **1998**, 543–545; i) H. Ohno, A. Toda, Y. Miwa, T. Taga, N. Fujii, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 349–352; j) T. Satoh, Y. Kuramochi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8815–8818; k) Z. K. Sweeney, J. L. Salsman, R. A. Andersen, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2429–2433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2339–2343.
- [2] Übersichtsartikel: a) S. Patai, *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Wiley, Chichester, **1980**; b) S. R. Landor, *The Chemistry of the Allenes*, Academic Press, New York, **1982**; c) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**.
- [3] a) M. A. Tius, J. Busch-Petersen, M. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4219–4222; b) H. Hu, D. Smith, R. E. Cramer, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9895–9896; c) P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2447–2450.
- [4] Übersichtsartikel: a) C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, *Synthesis* **1983**, 429–442; b) S. D. Denmark in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 751–781; c) K. L. Habermas, S. Denmark, T. K. Jones in *Organic Reactions*, Vol. 45 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1994**, S. 1–158.
- [5] Die konrotatorische Torsion im Uhrzeigersinn führt zum (*E*)-Alkyliden-Derivat mit einem entgegengesetzten Sinn der Zentrochiralität. Dies erfolgt jedoch nur in geringem Ausmaß.^[3]
- [6] C. Schultz-Fademrecht, B. Wibbeling, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1221–1224.
- [7] Die absolute Konfiguration wurde nicht experimentell bestimmt, sondern aus dem Reaktionsmechanismus gefolgert.
- [8] Wir haben analoge Carbamoylgruppen-Wanderungen bereits früher beschrieben: U. Behrens, Dissertation, Universität Kiel, **1990**.
- [9] Für eine Carbamoylgruppenumlagerung bei Vinylcarbamaten siehe: S. Sengupta, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5680–5683.
- [10] E. S. Krijnen, H. Zuilhof, G. Lodder, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8139–8150.
- [11] a) Alle quantenchemischen Dichtefunktionalrechnungen (DFT) wurden mit dem Programm TURBOMOLE^[11b] durchgeführt. Die Strukturen von **17** und **18** wurden zuerst vollständig unter Verwendung des BP86-Funktional^[11c] geometrioptimiert, wobei eine AO-Basis von Valence-double-zeta-Qualität mit Polarisationsfunktionen (SV(P))^[11d] und die RI-Näherung^[11e] verwendet wurden. Diese Strukturen wurden im Folgenden zur Berechnung der frequenzabhängigen optischen Rotationsdispersion bei der Natrium-D-Wellenlänge verwendet. Die Rechnungen wurden im Rahmen der zeitabhängigen Dichtefunktionaltheorie (TDDFT)^[11f] durchgeführt, wie in [11g] näher beschrieben ist. Dazu wurden die SV(P)-AO-Basisätze um diffuse Funktionen (C, O, N, Br: [1s1p1d], H: [1s1p]) ergänzt und das Hybrid-Dichtefunktional B3LYP^[11h] verwendet. Als Resultate dieser Rechnungen ergaben sich Drehwerte von $[\alpha]_D = +64$ für (*Z,a,R,S*)-**17** und $[\alpha]_D = -50$ für (*Z,a,R,R*)-**18**. Die errechneten Drehwerte der beiden diastereomeren Verbindungen haben bei unterschiedlichen Vorzeichen den nahezu gleichen Betrag. Dies zeigt, dass der direkt neben dem stereogenen Zentrum liegende Bromstyrol-Chromophor den größten Einfluss auf die optische Rotation hat. Zur Absicherung dieses Ergebnisses wurden auf gleichem Niveau Rechnungen für zwei Konformere (nichtplanarer Bromstyrol-Rest) des *E*-Isomers (*E,a,R,R*)-*N,N*-Diisopropylcarbamidsäure-[1-(2-brom-1-hydroxy-1-methyl-3-phenyl-1-propenyl)-4,4-dimethyl-1,2-pentadienyl]-ester **32** durchgeführt, von dem die absolute Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse mittels anomaler Röntgendiffusion bestimmt wurde.^[12b] Die Ergebnisse dieser Rechnungen decken sich mit dem experimentellen Befund. b) TURBOMOLE (Vers. 5.3): R. Ahlrichs, M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauernschmitt, S. Böcker, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliott, F. Furche, F. Haase, M. Häser, H. Horn, C. Huber, U. Huniar, M. Kattannek, C. Kölmel, M. Kollwitz, K. May, C. Ochsenfeld, H. Öhm, A. Schäfer, U. Schneider, O. Treutler, M. von Arnim, F. Weigend, P. Weis, H. Weiss, Universität Karlsruhe, **2000**; c) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100; J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824; d) A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577; e) K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 283–290; f) R. Bauernschmitt, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *256*, 454–464; g) S. Grimme, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *339*, 380–388; P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5356–5371; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [12] a) Röntgenkristallstrukturanalyse von **22**: C₁₇H₁₉OBr, *M_r* = 319.23, orthorhombisch, Raumgruppe *P*₂₁₂₁ (Nr. 19), *a* = 6.469(1), *b* = 13.857(1), *c* = 17.202(4) Å, *V* = 1542.0(3) Å³, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.375 g cm⁻³, farblos Kristall, 0.25 × 0.20 × 0.15 mm, μ = 35.39 cm⁻¹, empirische Absorptionskorrektur via ψ -Scandaten (0.472 ≤ *T* ≤ 0.619), *Z* = 4, λ = 1.54178 Å, *T* = 223 K, $\omega/2\theta$ -Scans, 1818 gemessene Reflexe (*h*, *k*, *l*), $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.62$ Å⁻¹, davon 1818 unabhängig und 1734 beobachtet mit $[I \geq 2\sigma(I)]$, 177 verfeinerte Parameter, *R* = 0.028, *wR*² = 0.081, max. Restelektronendichte = 0.27 (–0.25) e Å⁻³, Flack-Parameter 0.04(3), Wasserstoffatome berechnet und verfeinert nach dem Reitermodell; b) Röntgenkristallstrukturanalyse von **32**: C₂₄H₃₄NO₃Br, *M_r* = 464.43, monoklin, Raumgruppe *P*₂₁/*n* (Nr. 14), *a* = 9.668(1), *b* = 12.688(1), *c* = 20.590(1) Å, β = 97.90(1)°, *V* = 2501.8(3) Å³, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.233 g cm⁻³, farblos Kristall, 0.35 × 0.20 × 0.20 mm, μ = 16.65 cm⁻¹, empirische Absorptionskorrektur nach SORTAV (0.593 ≤ *T* ≤ 0.732), *Z* = 4, λ = 0.71073 Å, *T* = 198 K, ω - und ϕ -Scans, 16314 gemessene Reflexe ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.65$ Å⁻¹, davon 5948 unabhängig (*R_{int}* = 0.040) und 3996 beobachtet mit $[I \geq 2\sigma(I)]$, 271 verfeinerte Parameter, *R* = 0.039, *wR*² = 0.078, max. Restelektronendichte = 0.22 (–0.42) e Å⁻³, Wasserstoffatome berechnet und verfeinert nach dem Reitermodell. Die Messungen wurden mit einem Enraf-Nonius-CAD4- und einem Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer durchgeführt. Letzteres war mit einem Generator mit einer rotierenden Anode (Nonius FR591) ausgerüstet. Verwendete Programme: Datenaufnahme: EXPRESS (Nonius B.V., **1994**) und COLLECT (Nonius B.V., **1998**), Datenreduktion: MolEN (K. Fair, Enraf-Nonius B.V., **1990**) und Denzo-SMN (Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307–326), Absorptionskorrektur für CCD-Daten: SORTAV (R. H. Blessing, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51*, 33–37; R. H. Blessing, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 421–426), Strukturaufklärung: SHELXS-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467–473), Strukturverfeinerung: SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**), Graphik: SCHAKAL (E. Keller, Universität Freiburg, **1997**). CCDC-173069 und 173919 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [13] Ein mechanistisch verwandtes Beispiel ist die elektrocyclische Ringöffnung von Cyclopropyltosylaten, bei der die Richtung der Ringöffnung von der Konfiguration der Abgangsgruppe abhängt: a) J. D. Roberts, V. C. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5034–5040; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397; c) H. C. Longuet-Higgins, W. H. Abrahamson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2045–2048; d) W. Kutzelnigg, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4965–4971; e) U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 603–613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 588–598; f) P. v. R. Schleyer, W. F. Sliwinski, G. W. Van Dine, U. Schöllkopf, J. Paust, K. Fellenberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 125–133.