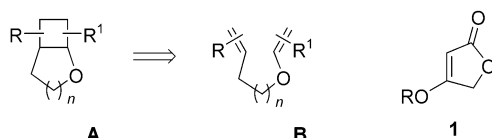


Diastereoselektive Photoaddition

[2+2]-Photocycloaddition von
Tetronsäureestern**

Michael Kemmler und Thorsten Bach*

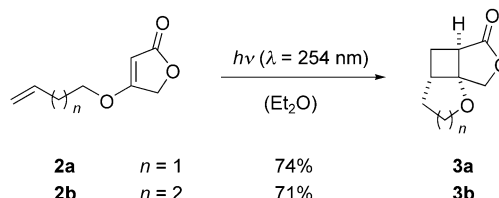
In Zusammenhang mit der Synthese von 2-Oxabicyclo[3.2.0]heptanen ($n = 1$) und verwandten Sauerstoffheterocyclen des Typs **A** (Schema 1) haben wir die Frage untersucht, ob man mithilfe einer Cu-katalysierten intramolekularen [2+2]-Pho-



Schema 1. Syntheseroute zu 2-Oxabicyclo[3.2.0]heptanen durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition.

tocycloaddition^[1] der Enolether **B** einen allgemeinen Zugang zu dieser Verbindungsklasse erschließen kann. Anders als die einfachen Homoallylvinylderivate, die bereits erfolgreich in Cu-katalysierten [2+2]-Photocycloadditionen eingesetzt wurden,^[2] reagierten die von uns getesteten höher substituierten Substrate des Typs **B** nicht wie gewünscht, sondern zersetzten sich unter dem Einfluss der Cu-Salze. Als Alternative zu Enolethern untersuchten wir deshalb Ester der Tetronsäure^[3] (**1**, $R = H$) in direkten [2+2]-Photocycloadditionen und stellten fest, dass diese Bausteine ausgezeichnete Bestrahlungsergebnisse liefern. Während die [2+2]-Photocycloaddition von 3[2*H*]-Furanonen^[4] und von 2[5*H*]-Furanonen^[5] wohl bekannt ist, gibt es nach unserem Kenntnisstand bislang keine Studie über die [2+2]-Photocycloaddition von Tetronaten, sodass wir hier über die ersten [2+2]-Photocycloadditionen dieser Verbindungsklasse berichten.

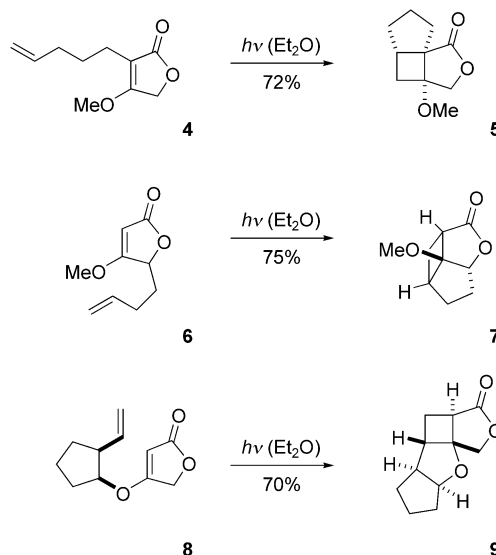
Tetronsäureester des Typs **2** (Schema 2) lassen sich durch nucleophile Substitution aus Tetronsäure oder ihren Derivaten und entsprechenden ω -Alkenolen sehr leicht herstellen.^[6] In einer ersten Versuchsreihe untersuchten wir die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition der O-verbrückten Diene **2**. Die zum Tetrahydrofuran **3a** und zum Tetrahydropyran **3b** führenden Reaktionen verliefen glatt^[7,8] und mit ausgezeichnete einfacher Diastereoselektivität. Es entsteht jeweils ein Produkt in diastereomerenreiner Form. Die Relativkonfiguration wurde durch NOESY-Messungen und Kristallstrukturanalysen aufgeklärt. Als Bestrahlungsquelle dienten Lampen



Schema 2. Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition der Tetronsäure- ω -Alkenylester **2**.

des Typs RPR-2437 Å (Rayonet) oder ein Hg-Niederdruckstrahler TNN 15/32 (Original Hanau, Heraeus Noblelight).

Die analogen Versuche in Aceton als Lösungsmittel oder mit einem Tripletsensibilisator (Benzophenon, Acetophenon) in Ether oder Acetonitril verliefen weniger sauber und führten zur Bildung von Nebenprodukten. Die Photocycloaddition ist im Sinne einer intramolekularen Reaktion keiner Restriktion bezüglich der Position der Seitenkette unterworfen. In Substrat **4** befindet sich die ω -Alkenylkette an der Position C-3, in Substrat **6** an C-5 (Schema 3). **4** und **6** ergaben die strukturell interessanten tricyclischen Bestrahlungspro-



Schema 3. Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition weiterer unterschiedlich substituierter Tetronsäureester.

dukte **5** und **7**. Auf diese Weise eröffnet sich ein effizienter Zugang zu unterschiedlich substituierten Bicyclo[3.2.0]heptanen, einem Strukturtyp, der in zahlreichen Naturstoffen vertreten ist.^[9] In allen Fällen (**3**, **5**, **7**) bildet sich das Produkt, bei dem der zentrale Cyclobutanring und die anellierte Fünf- oder Sechsringe *cis*-verknüpft sind (einfache Diastereoselektivität). Die faciale Diastereoselektivität bei der Umsetzung **6** \rightarrow **7** kann durch einen Angriff des terminalen Alkens von der Seite des Tetronats interpretiert werden, auf die das stereogene Zentrum an C-5 die Alkenylkette lenkt.

Zur Synthese des tricyclischen Skeletts von Punctaporonin C^[10] haben wir die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Tetronats **8** untersucht (Schema 3). Die

[*] Prof. Dr. T. Bach, Dipl.-Chem. M. Kemmler
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13315
E-mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba1372-6/1) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Verbindung wurde aus dem bekannten *trans*-2-Vinyl-1-cyclopentanol^[11] durch eine Mitsunobu-Reaktion mit Tetronsäure leicht erhalten. Auch diese Photocycloaddition verlief mit perfekter facialer Diastereoselektivität und lieferte als einziges Produkt den Tetracyclus **9**, dessen Konfiguration durch NOESY-Experimente (Abbildung 1) bestimmt wurde. Die Erklärung der Seitendifferenzierung ist in diesem Fall etwas

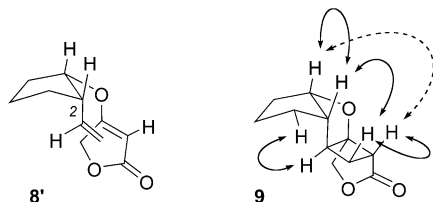


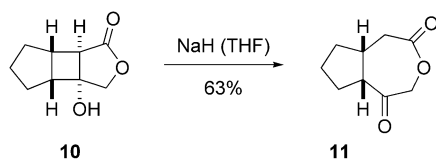
Abbildung 1. Vorzugskonformation **8'** des Substrats **8** in der Umsetzung zu Produkt **9** und NOESY-Kontakte im Tetracyclus **9** (----- mittelstark, — stark).

komplizierter, beruht aber auf Argumenten, die bereits zur Interpretation der stereochemischen Resultate in der Reihe der carbocyclischen Tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decane herangezogen wurden.^[12] Danach liegt das Cyclopentan in einer Konformation **8'** vor, in der die Tetronatgruppe eine pseudoäquatoriale und die Vinylgruppe eine pseudoaxiale Position einnimmt.

Die freie Rotation um die Vinyl-Cyclopentan(C-2)-Bindung ist durch die sterischen Wechselwirkungen an der Doppelbindung (1,2- vs. 1,3-Allylspannung) eingeschränkt. Eine Konformation, in der die Vinylgruppe und das H-Atom H-2 am Cyclopentan synperiplanar angeordnet sind (Minimierung der 1,3-Allylspannung), ist bevorzugt.

Neben der unmittelbaren Anwendung der durch die Tetronat-Photocycloaddition zugänglichen Gerüste liegt es nahe, den Cyclobutanring zu Fragmentierungen zu nutzen. Hierzu haben wir in vorläufigen Untersuchungen die Retroaldolreaktion näher betrachtet. Als Modellsystem wurde das Produkt einer intermolekularen [2+2]-Photocycloaddition herangezogen. Da die freie Tetronsäure die Photocycloaddition nur schleppend eingeht, wurde der entsprechende Methoxyethoxymethylester hergestellt (Schema 1, **1**, R = MEM), mit Cyclopenten umgesetzt und das Photocycloadditionsprodukt anschließend entschützt [a) MEM-Cl, NEt₃, CH₂Cl₂; b) Cyclopenten, λ = 254 nm, *t*BuOH; c) TiCl₄, CH₂Cl₂; Gesamtausbeute 41 %]. Der erhaltene Alkohol **10** ließ sich problemlos durch Basenbehandlung in das Ketolacton **11** umwandeln (Schema 4).

Dieser Reaktionsschritt ist zwar noch nicht optimiert, die beschriebene Reaktionssequenz deutet aber an, dass in Analogie zur bekannten de-Mayo-Reaktion, die mit 1,3-Diketonen durchgeführt wird,^[13,14] mit Tetronsäurederivaten



Schema 4. Retroaldolreaktion des Photocycloadditionsprodukts **10**.

eine stereoselektive Lactonanellierung von Alkenen möglich ist. In gegenwärtigen Studien versuchen wir, die neue Reaktion in Synthesen anzuwenden und das Potenzial für Ringöffnungs- und Ringerweiterungsreaktionen weiter auszuloten.

Eingegangen am 18. Juni 2003 [Z52171]

Stichwörter: Cycloadditionen · Diastereoselektivität · Lactone · Photochemie · Sauerstoffheterocyclen

- [1] Übersichten: a) R. G. Salomon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 485–575; b) J. Mattay, R. Conrads, R. Hoffmann in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4th ed., 1952–, Vol. E21c **1995**, S. 3085–3132; c) P. Margaretha in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4th ed., 1952–, Vol. E17e, **1997**, S. 159–162.
- [2] a) S. R. Raychaudhuri, S. Ghosh, R. G. Salomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6841–6842; b) S. Ghosh, S. R. Raychaudhuri, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 83–90; c) D. Patra, S. Ghosh, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2526–2531; d) S. Ghosh, D. Patra, S. Samajdar, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1789–1800.
- [3] T. Meul, R. Miller, L. Tenud, *Chimia* **1987**, 41, 73–76.
- [4] a) P. Margaretha, *Tetrahedron* **1973**, 29, 1317–1319; b) P. Margaretha, *Chimia* **1975**, 29, 203–209; c) S. W. Baldwin, M. T. Crimmins, P. M. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4197–4200; d) S. W. Baldwin, T. J. Mazzuchelli, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5975–5978; e) J. Patjens, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1817–1824; f) R.-C. Gebel, P. Margaretha, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 855–858; g) R.-C. Gebel, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1633–1638; h) T. Sano, N. Koseki, T. Saitoh, Y. Horiguchi, J. Toda, F. Kiuchi, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 608–612; i) T. Bach, M. Kemmler, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1994–1997, zit. Lit.
- [5] a) K. Ohga, T. Matsuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 3505–3510; b) H. Kosugi, H. Uda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 160–168; c) E. Anklam, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1466–1474; d) K. Tomioka, M. Tanaka, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1201–1207; e) N. Hoffmann, H. Buschmann, G. Raabe, H.-D. Scharf, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11167–11186; f) M. Tanaka, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12829–12842; g) R. Alibés, J. L. Bourdelande, J. Font, A. Gregori, T. Parella, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1279–1292; h) F. Busqué, P. de March, M. Figuerdo, J. Font, P. Margaretha, J. Raya, *Synthesis* **2001**, 1143–1148, zit. Lit.
- [6] a) H. Zimmer, A. Amer, C. Van Pham, D. Grob-Schmitt, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3368–3370; b) J. S. Bajwa, R. C. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6973–6976; c) T. Sato, K. Yoshimatsu, J. Otera, *Synlett* **1995**, 843–844; d) F. F. Paintner, L. Allmendinger, G. Bauschke, *Synlett* **2003**, 83–86.
- [7] Repräsentatives Syntheseprotokoll: Bei Raumtemperatur werden 78 mg (0.5 mmol) **2a** in 500 mL wasserfreiem entgastem Diethylether gelöst und in einer Quarzglasapparatur 1 h bei λ = 254 nm (Rayonet RPR-2437 Å oder Original Hanau TNN 15/32) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Cyclisierungsprodukt **3a** in Form eines gelblichen Öls (75 mg, 96 %) in guter Reinheit (> 90 %, NMR). Das Rohprodukt wird weiter durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 6:1) gereinigt. **3a** wird in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs in einer Ausbeute von 58 mg (74 %) erhalten. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H, CHHCH₂O), 1.94–2.03 (m, 2H, CHH, CHHCH₂O), 2.22 (ddd, J = 4.2, 8.4, 12.8 Hz, 1H, CHH), 2.95 (ddd, J = 1.3, 4.2, 10.1 Hz, 1H, CHCOO), 2.98 (virt. quart., J ≈ 8.4 Hz, 1H, CH), 3.96 (ddd, J = 5.6, 9.0, 11.5 Hz, 1H, CHHO), 4.25 (virt. t, J ≈ 9.0 Hz, 1H,

CHHO), 4.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, COOCHH), 4.33 ppm (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, COOCHH); ^{13}C -NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.0$ (CH_2), 31.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 40.4 (CHCOO), 41.6 (CH), 68.8 (CH_2O), 72.5 (COOCH_2), 86.5 (COCH_2), 177.9 ppm (COOCH_2).

- [8] Bei Verwendung des Tetronsäureallylesters (**2**, $n = 0$) kommt es nicht zum Ringschluss; vielmehr wird eine Addition von Radikalen, die durch eine H-Abstraktion aus dem Lösungsmittel (Et_2O , THF oder $i\text{PrOH}$) entstanden sind, an die terminale Doppelbindung beobachtet.
- [9] Übersicht: T. V. Hansen, Y. Stenstrøm in *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol. 5 (Hrsg.: T. Hudlicky), JAI, Greenwich, **2001**, S. 1–38.
- [10] J. R. Anderson, R. L. Edwards, J. P. Poyser, A. J. S. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 823–831.
- [11] R. W. Hoffmann, G. Niel, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1195–1201.
- [12] T. Bach, A. Spiegel, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 645–654.
- [13] P. De Mayo, *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 41–47.
- [14] Übersichten zur Öffnung von Cyclobutanen: a) H. N. C. Wong, K. L. Lau, K. F. Tam, *Top. Curr. Chem.* **1986**, 133, 83–157; b) H. N. C. Wong, G. Mann, H. M. Muchall, L. Fitjer, M. Heuschmann in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4th ed., 1952–, Vol. E17e, **1997**, S. 470–610; c) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485–1537.