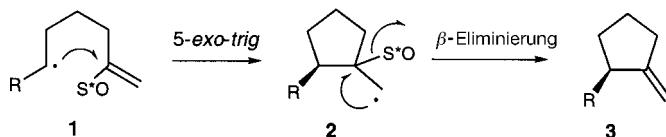


## Radikalcyclisierungs/β-Eliminierungs-Domino-reaktionen: enantiomerenreine Sulfoxide als temporäre chirale Auxiliare\*\*

Emmanuel Lacôte, Bénédicte Delouvré, Louis Fensterbank und Max Malacria\*

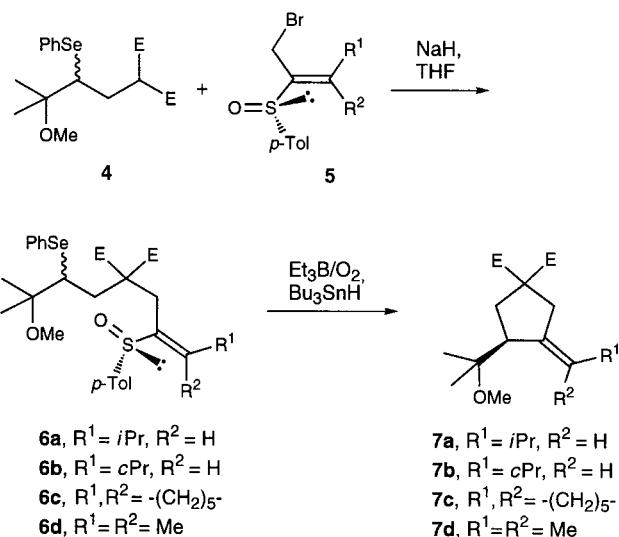
Auf Grund ihrer Verträglichkeit mit einer großen Zahl interessanter funktioneller Gruppen und dem teilweise hohen Wirkungsgrad sind diastereoselektive Radikalcyclisierungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese eine Strategie der Wahl.<sup>[1, 2]</sup> Gut untersucht ist die Addition eines Kohlenstoffradikals (Alkyl- oder Vinylradikals) an ein Alken, das eine chirale Hilfsgruppe trägt. Im allgemeinen werden höhere Diastereoselektivitäten erreicht, wenn die Addition in  $\alpha$ -Stellung zum chiralen Auxiliar stattfindet.<sup>[3]</sup> Dennoch sind auch gute bis ausgezeichnete  $\beta$ -Diastereoselektivitäten erhalten worden,<sup>[4]</sup> wobei im Fall von chiralen Acrylaten<sup>[5]</sup> und Oxazolidinonamiden<sup>[6]</sup> die Verwendung von Lewis-Säuren entscheidend war. In Fortsetzung unserer Untersuchungen an chiralen schwefelhaltigen Auxiliaren (Sulfoxiden<sup>[4c]</sup> und Sulfiniminen<sup>[7]</sup>) haben wir die in Schema 1 gezeigte Domino-reaktion als neuen Weg zur Herstellung enantiomerenange-reicherter Fünfringe vorgeschlagen. Wir erwarteten zunächst



Schema 1. Vorgeschlagene neue Dominoreaktion.  $S^*O$  = homochirale Sulfoxid-Hilfsgruppe.

eine hochdiastereoselektive Radikalcyclisierung (mit einer a priori günstigen  $\alpha$ -Selektivität) und im Anschluß daran die gut beschriebene Eliminierung der  $\beta$ -Sulfinylradikale.<sup>[8]</sup>

Dieser Reaktionsweg, der auf der leichten Einführung und den geringen Kosten der homochiralen Sulfoxideinheit basiert, wurde zuerst mit der Ausgangsverbindung **6a** getestet. Diese ließ sich durch Kupplung des Malonats **4**<sup>[9]</sup> mit dem bekannten enantiomerenreinen (*E*)-Allylbromid **5a**<sup>[10]</sup> leicht herstellen (Schema 2). Unter Tieftemperatur-Radikalcyclisierungsbedingungen ( $Et_3B/O_2$ )<sup>[11]</sup> entstand aus **6a** durch ausschließliche *anti*-Michael-5-exo-trig-Radikalcyclisierung das



Schema 2. Synthese der Edukte **6** und anschließende radikalische Dominoreaktion.  $E = CO_2Me$ .

Cyclopentylderivat **7a** in 60% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1). Die Substitution des Vinylsulfoxids in  $\beta$ -Stellung genügt hier, um die 6-*endo*-trig-Cyclisierung zu verhindern. Außerdem wurde kein Cyclopropyllderivat mit einem Sulfoxidsubstituenten erhalten, was die Wirksamkeit der  $\beta$ -Eliminierung des Sulfoxidauxiliars belegt. Ebenso interessant war die vielversprechende Stereoselektivität dieser Sequenz: **7a** wurde mit 54% ee erhalten.<sup>[12]</sup>

Ein ähnliches Ergebnis in bezug auf Ausbeute und Stereoselektivität wurde mit der Cyclopropylverbindung **6b** erhalten (Tabelle 1, Nr. 2). Bei dieser Reaktion wurde kein Sulfoxidaddukt mit geöffnetem Cyclopropylring isoliert. Dies deutet darauf hin, daß die  $\beta$ -Eliminierung der Sulfoxideinheit schneller abläuft als die Umlagerung der traditionellen Radikaluhru, des  $\alpha$ -Cyclopropylradikals. Dieses Ergebnis ist nicht so überraschend, wenn man die geschätzte Geschwindigkeit von etwa  $10^9 \text{ s}^{-1}$  für die  $\beta$ -Eliminierung des Arylsulfinylradikals<sup>[13]</sup> mit der allgemein anerkannten Geschwindig-

Tabelle 1. Ergebnisse der Dominoreaktionen (Ausbeuten und Stereoselektivitäten).

| Nr. | Edukt     | $T [^\circ\text{C}]$ | Lewis-Säure | Produkt, Ausb. [%] <sup>[a]</sup> | ee [%] <sup>[12]</sup> , abs. Konfig. <sup>[b]</sup> |
|-----|-----------|----------------------|-------------|-----------------------------------|--|
| 1   | <b>6a</b> | -78                  | -           | <b>7a</b> , 60                    | 54, ( <i>S</i> )                                     |
| 2   | <b>6b</b> | -78                  | -           | <b>7b</b> , 52 <sup>[c]</sup>     | 48, ( <i>S</i> )                                     |
| 3   | <b>6b</b> | 0                    | -           | <b>7b</b> , 90                    | 42, ( <i>S</i> )                                     |
| 4   | <b>6b</b> | 0                    | MAD         | <b>7b</b> , 46                    | 64, ( <i>R</i> )                                     |
| 5   | <b>6c</b> | -40                  | -           | <b>7c</b> , 62                    | 88, ( <i>S</i> )                                     |
| 6   | <b>6c</b> | 0                    | -           | <b>7c</b> , 77                    | 86, ( <i>S</i> )                                     |
| 7   | <b>6d</b> | -78                  | -           | <b>7d</b> , 72                    | > 96, ( <i>S</i> )                                   |
| 8   | <b>6d</b> | -40                  | -           | <b>7d</b> , 70                    | > 96, ( <i>S</i> )                                   |
| 9   | <b>6d</b> | 0                    | -           | <b>7d</b> , 93                    | > 96, ( <i>S</i> )                                   |
| 10  | <b>6d</b> | 0                    | $Et_2AlCl$  | <b>7d</b> , 63                    | 60, ( <i>S</i> )                                     |
| 11  | <b>6d</b> | 0                    | MAD         | <b>7d</b> , 52                    | 92, ( <i>R</i> )                                     |

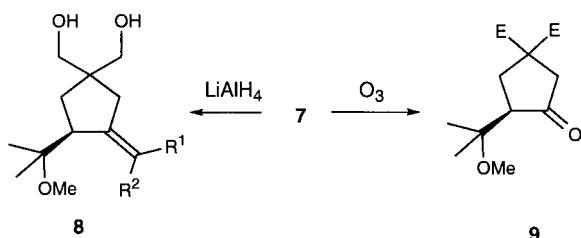
[a] Siehe *Experimentelles*. [b] Die absolute Konfiguration von **7d** wurde durch eine CD-Messung bestimmt.<sup>[16]</sup> Die Ozonolyse von **7a–c** lieferte das Keton **9** mit einem spezifischen Drehwert mit positivem Vorzeichen wie bei **7d**, so daß für **7a–c** ebenfalls eine überwiegende (*S*)-Konfiguration angenommen wird. [c] Das Edukt wurde teilweise zurückgewonnen (38%).

[\*] Prof. Dr. M. Malacria, E. Lacôte, B. Delouvré, Dr. L. Fensterbank Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse, associé au CNRS Université Pierre et Marie Curie Tour 44–54, Case 229, 4 place Jussieu F-75252 Paris Cedex 05 (Frankreich) Fax: (+33) 1-4427-7360 E-mail: malacria@ccr.jussieu.fr

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Ministère de l'Education Nationale und vom Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) unterstützt. Die Autoren danken Professor Philippe Renaud, Université de Fribourg, Dr. Pierre Mangeney und Professor Alexandre Alexakis, Université Pierre et Marie Curie, für hilfreiche Diskussionen, Dr. Karin Schein für die Durchführung einiger Experimente, Dr. Serge Thorimbert, Université Pierre et Marie Curie, für die Unterstützung bei der GC-Analyse und Dr. René Thouvenot, Université Pierre et Marie Curie, für die Hilfe bei  $^{31}P$ -NMR-Messungen.

keit von  $5 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$  für die Öffnung von verwandten  $\alpha$ -Cyclopropylradikalen vergleicht.<sup>[14]</sup>

Wurde die Reaktion bei 0°C durchgeführt, so stieg die Ausbeute am Cyclisierungsaddukt **7b** deutlich (90 %, Nr. 3), jedoch unter Verlust an optischer Reinheit. Daraufhin beschlossen wir, das Verhalten von endständig disubstituierten Vinylsulfoxiden zu untersuchen, in der Annahme, daß die Addition eines Substituenten in *cis*-Stellung zum Sulfoxidrest zusätzliche allylische Spannung hervorruft,<sup>[15]</sup> so daß die reaktiven Konformationen eingefroren werden und die Stereoselektivität erhöht wird. Dies erwies sich als richtig, da die Umsetzung der Vinylsulfoxide **6c** und **6d** zu viel höheren Stereoselektivitäten (bis zu 96 % *ee*, Nr. 5 und 7) führte. In beiden Fällen nahm die Stereoselektivität nicht merklich ab, wenn die Reaktion bei 0°C durchgeführt wurde, aber die chemische Ausbeute wurde deutlich erhöht. Die hohe Enantiomerenreinheit von **7d** veranlaßte uns, diese Verbindung zu ozonolysieren (Schema 3), um an dem erhaltenen Keton **9** eine Circular dichroismus(CD)-Messung zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Stereozentrums durchzuführen.

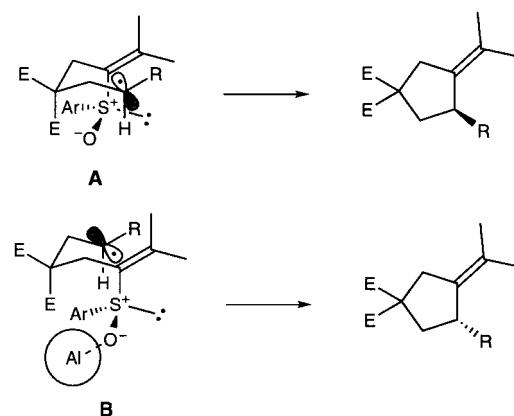


Schema 3. Derivatisierungen der Cyclisierungsprodukte 7. Für E, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> siehe Schema 2.

Aus dem gemessenen, stark positiven Cotton-Effekt wurde für **7d** die (*S*)-Konfiguration abgeleitet.<sup>[16]</sup>

Um den stereochemischen Verlauf der Reaktion umzukehren, wurde als nächstes der Einfluß von Lewis-Säuren untersucht.<sup>[4d]</sup> Während die Verwendung von  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  die optische Ausbeute vielversprechend erniedrigte (Tabelle 1, Nr. 10), erwies sich die Zugabe des sehr voluminösen Methylaluminiumbis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxid) (MAD) zum Reaktionsmedium als äußerst lohnend, da man das (*R*)-Enantiomer von **7d** in 92 % *ee* erhielt (Nr. 11). Dieses Ergebnis bestätigt die vielseitige Verwendbarkeit des Verfahrens.<sup>[12]</sup> Interessanterweise wurde der gleiche Inversionseffekt noch bei der konformativ weniger gehinderten Cyclopropylverbindung **6b** festgestellt, wenn auch in geringerem Ausmaß (Nr. 4).

Die bei der Umsetzung von **6c** und **6d** erhaltenen Stereoselektivitäten können mit den folgenden Pseudo-Sesselübergangszustands-Modellen erklärt werden (Schema 4). Ohne Lewis-Säure verläuft die Radikalcyclisierung über den Übergangszustand **A**, in dem die Sulfoxidgruppe im energieärtesten Konformer mit dem einsamen Elektronenpaar am Schwefelatom *s-cis*-ständig zum Vinylrest vorliegt.<sup>[15]</sup> Der Angriff findet *syn* zur Schwefel-Sauerstoff-Bindung und *anti* zum *p*-Tolylrest statt, wodurch der voluminöse Alkylrest in eine pseudo-äquatoriale Stellung gebracht wird. In Gegenwart der sehr großen Lewis-Säure MAD, deren Aluminium-



Schema 4. Übergangszustandsmodelle.

zentrum vom Sauerstoffatom der Sulfoxidgruppe komplexiert wird, verläuft die Radikalcyclisierung, wie für den Übergangszustand **B** dargestellt, *syn* zum voluminösen *p*-Tolylrest. Dieser *a priori* schwierigere Reaktionsweg kann zum Teil die niedrigere Ausbeute bei Verwendung von MAD erklären. Im Fall der monosubstituierten Alkene ist dieses Modell noch zum Großteil zutreffend. Allerdings kann dieses weniger starre System leicht in andere Reaktivkonformationen umlängern, wodurch die Selektivität der Reaktion erniedrigt wird.

Zusammenfassend wurde eine neue Radikalcyclisierungs/ $\beta$ -Eliminierungs-Dominoreaktion entwickelt, die zu Alkyldencyclopentylderivaten in hoher optischer Reinheit führt. Die absolute Konfiguration der Produkte kann einfach durch Reaktion mit oder ohne MAD gesteuert werden. Die effiziente  $\beta$ -Eliminierung der chiralen Sulfoxid-Hilfsgruppe ermöglicht die Herstellung nützlicher enantiomerenreiner Cyclopropyl- und Cyclobutylderivate. Auch Anwendungen bei der Synthese von biologisch relevanten Molekülen untersuchen wir derzeit in unserem Labor.

### Experimentelles

Allgemeines Verfahren für die Cyclisierung: Zu einer Lösung von **6d** (530 mg, 0.89 mmol) in Toluol (18 mL) wurden unter Argon bei 0°C *n*-Tributylzinnhydrid (360  $\mu$ L, 1.3 mmol, 1.5 Äquiv.) und Triethylboran (4.5 mL, 4.5 mmol, 5 Äquiv.) gegeben. Alle 30 min. wurde Luft durch die Lösung geblasen. Nach 1.5 h wurden nochmals die gleichen Mengen an Tributylzinnhydrid und Triethylboran zugefügt und Luft eingeblasen. Nach 3 h Rühren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) verdünnt und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die chromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel lieferte 248 mg **7d** (93 %) als gelbes Öl.  $R_f = 0.30$  (Petrolether: Diethylether 80:20);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.72$  (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.94 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1 H), 2.82–2.85 (m, 2 H), 2.48 (dd,  $J = 13.9$ , 8.7 Hz, 1 H), 2.38 (dd,  $J = 13.9$ , 4.2 Hz, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.64 (d,  $J = 2$  Hz, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.4$ , 172.6, 133.6, 126.5, 78.7, 59.1, 52.7, 52.6, 49.2, 48.9, 39.3, 34.7, 23.5, 22.9, 22.7, 21.7; IR (Film)  $\bar{\nu} = 2920$ , 1730, 1070, 730  $\text{cm}^{-1}$ ; Elementaranalyse:  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$ ; gef. (ber.) C 64.50 (64.41), H 8.83 (8.78);  $[\alpha]_{D}^{25} = -34.0^\circ$  ( $c = 1.32$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Ein eingegangen am 6. März, veränderte Fassung am 14. April 1998 [Z11562]

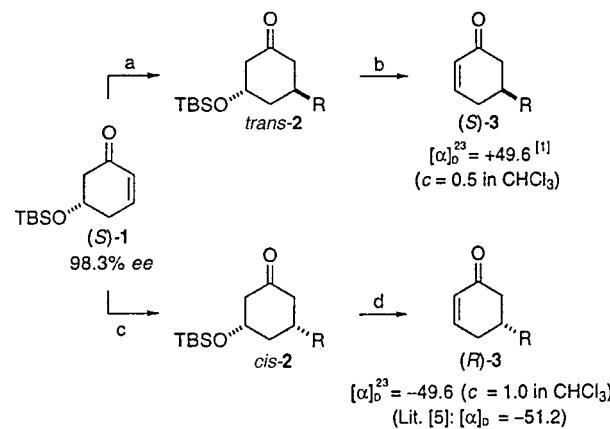
**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Cyclisierungen • Dominoreaktionen • Lewis-Säuren • Radikale

- [1] B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach, *Org. React. (N.Y.)* **1996**, 48, 301–856.
- [2] D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, 1996.
- [3] a) N. A. Porter, B. Lacher, V. H.-T. Chang, D. R. Magnin, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8309–8310; b) N. A. Porter, D. M. Scott, B. Lacher, B. Giese, H. G. Zeitz, H. J. Lindner, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8311–8312; c) D. M. Scott, A. T. McPhail, N. A. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1679–1682; d) N. A. Porter, D. M. Scott, I. J. Rosenstein, B. Giese, A. Veit, H. G. Zeitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1791–1799.
- [4] a) J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7007–7018; b) K. Rück, H. Kunz, *Synlett* **1992**, 343–344; c) M. Zahouily, M. Journet, M. Malacria, *Synlett* **1994**, 366–368; d) N. Mase, Y. Watanabe, Y. Ueno, T. Toru, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7794–7800.
- [5] a) Übersicht: P. Renaud, M. Gerster, *Angew. Chem.* **1998**, 110, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, im Druck; b) M. Nishida, E. Ueyama, H. Hayashi, Y. Ohtake, Y. Yamaura, E. Yanaginuma, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6455–6456; c) M. Nishida, A. Nishida, N. Kawahara, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3574–3575.
- [6] M. P. Sibi, C. P. Jasperse, J. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10779–10780.
- [7] E. Lacôte, M. Malacria, *C. R. Acad. Sci. Fr. Ser. IIc* **1998**, 191–194.
- [8] a) T. E. Boothe, J. L. Greene, Jr., P. B. Shevlin, M. R. Willcott III, R. R. Inners, A. Cornelis, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3874–3879; b) G. A. Russell, H. Tashtoush, P. Ngoviwatchai, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4622–4623; andere repräsentative Additions-Eliminierungs-Sequenzen mit Vinylsulfonen: c) J. R. McCarthy, E. W. Huber, T.-B. Le, F. M. Laskovics, D. P. Matthews, *Tetrahedron* **1996**, 52, 45–58; d) S. Caddick, C. L. Shering, S. N. Wadman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6249–6250; e) F. Aldabbagh, W. R. Bowman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3793–3794; f) Vinylsulfimide: A. J. Clark, S. Rooke, T. J. Sparey, P. C. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 909–912; g) Vinyltrifluormethylsulfone: J. Xiang, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11986–11987.
- [9] Das Malonat **4** wurde in 50–60 % Ausbeute durch Addition von Phenylselanylchlorid an Prenyldimethylmalonat in Methanol erhalten: D. G. Garratt, A. Kabo, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1030–1041.
- [10] Die Allylbromide **5a**, **5c** und **5d** sind bekannt: E. Bonfand, P. Gosselin, C. Maignan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1667–1676. Das Bromid **5b** wurde nach derselben Methode hergestellt.
- [11] K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2547–2549.
- [12] Der Enantiomerenüberschuss wurde an den Diolen **8** (Schema 3) nach der chiralen Phosphorderivat-Methode von Alexakis und Mangeney bestimmt: A. Alexakis, J. C. Frutos, S. Mutti, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3326–3334.
- [13] P. J. Wagner, J. H. Sedon, M. J. Lindstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2579–2580.
- [14] M. Newcomb, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1151–1176.
- [15] Übersicht: R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841–1860.
- [16] Für CD-Messungen bei verwandten chiralen Cyclopentanonen siehe: a) C. Djerassi, R. Records, C. Ouannes, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2378–2381; b) P. Sundararaman, G. Barth, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5004–5007; c) D. Stien, R. Samy, R. Nouguier, D. Crich, M. P. Bertrand, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 275–286. Das aus **7d** erhaltene Keton hat den folgenden spezifischen Drehwert:  $[\alpha]_D^{25} = +127.3$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## Eine überraschende *cis*-selektive 1,4-Addition von Cyanocupraten niedriger Ordnung an optisch aktives 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclohexenon\*\*

Georges Hareau-Vittini, Shinichi Hikichi und Fumie Sato\*

Wir berichteten kürzlich über eine leistungsfähige und praktikable Synthese von 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclohexenon **1** (98.3 % *ee*), einem chiralen 2,5-Cyclohexadienon-Synthon.<sup>[1, 2]</sup> Wie erwartet geht das Enon **1** hochselektiv *anti*-1,4-Additionen mit Organokupferreagentien wie  $[\text{R}_2\text{CuLi}]$  oder  $[\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2]$  ein und liefert die Verbindungen *trans*-**2** als Hauptprodukte. Diese können leicht mit DBU oder Toluolsulfinsäure in optisch aktive 5-substituierte 2-Cyclohexenone **3** überführt werden (Schema 1).<sup>[1]</sup>



Schema 1. Synthese beider Enantiomere von **3** aus (*S*)-**1**. a)  $[\text{nBu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2]$ , 92%, 98% *dr*; b) DBU (3 Äquiv.), DMF, 20°C, 5 h, 93%; c)  $[\text{nBu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2]$ , 91%, 99% *dr*; d) DBU (5 Äquiv.), DMF, 100°C, 1 h, 74%. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Bei Untersuchungen der 1,4-Addition entdeckten wir, daß **1** mit einem Butylcyanocuprat niedriger Ordnung ( $[\text{nBuCu}(\text{CN})\text{Li}]^{[3]}$ ) mit hoher Selektivität *cis*-**2** ( $\text{R} = \text{nBu}$ ) bildet. Dies ist das erste Beispiel für eine *cis*-selektive 1,4-Addition von Organokupferreagentien an 5-substituierte 2-Cyclohexenone.<sup>[4]</sup> Dadurch ist, ausgehend von einem einzigen Enantiomer von **1**, die Synthese beider Enantiomere von **3** ( $\text{R} = \text{nBu}$ ) möglich (Schema 1).

Die Bedeutung dieses Ergebnisses für die Synthese und für die Chemie von Organokupferverbindungen veranlaßte uns zu weiteren Untersuchungen. Ziel war dabei, die Anwendungsbreite der Reaktion durch Variation der Gruppe  $\text{R}$  in  $[\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}]$  zu untersuchen und die Frage zu beantworten, ob das Phänomen nur für das spezielle Edukt **1** charakteristisch ist.

[\*] Prof. Dr. F. Sato, Dr. G. Hareau-Vittini, S. Hikichi  
Department of Biomolecular Engineering  
Tokyo Institute of Technology  
4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa 226-8501 (Japan)  
Fax: (+81) 45-924-5826  
E-mail: fsato@bio.titech.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die Japan Society for the Promotion of Science gefördert.