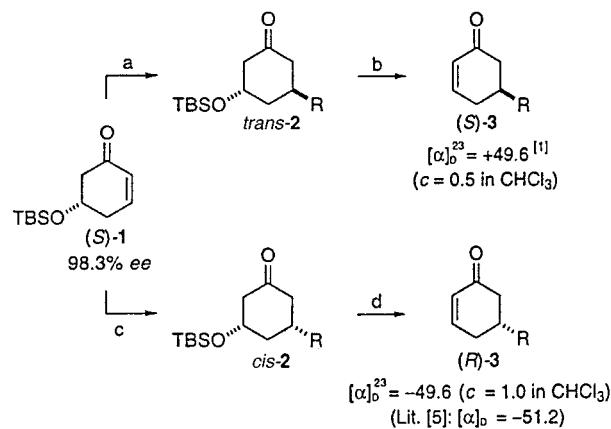


- [1] B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach, *Org. React. (N.Y.)* **1996**, 48, 301–856.
- [2] D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, 1996.
- [3] a) N. A. Porter, B. Lacher, V. H.-T. Chang, D. R. Magnin, *J. 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)  $[\text{nBu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}]$ , 92%, 98% dr; b) DBU (3 Äquiv.), DMF, 20°C, 5 h, 93%; c)  $[\text{nBu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}]$ , 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 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.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Umsetzungen von **1** mit Cupraten niedrigerer ( $[RCu(CN)Li]$ ) und zum Vergleich mit Cupraten höherer Ordnung ( $[R_2Cu(CN)Li_2]$ ).<sup>[1, 6]</sup> Mit Ausnahme des Vinylderivats reagieren zahlreiche Cyanocuprate niedriger Ordnung in Ether mit hoher *cis*-Selektivität zum 1,4-Additionsprodukt, das Phenylcyanocuprat jedoch nur mit mäßiger Ausbeute. Bemerkenswert sind die sehr hohen Selektivitäten der Methyl- (Nr. 1), primären Alkyl- (Nr. 2 und 4) und sekundären Alkylderivate (Nr. 6). In diesen Fällen wird das entsprechende *cis*-**2** nach herkömmlicher Aufarbeitung der Reaktionsmischung nahezu rein erhalten. Die Reaktionen der tertiären Alkyl- und der Phenylderivate liefern jedoch schlechtere Diastereomerieverhältnisse (*diasteromeric ratio, dr*) von 75:25–80:20 (Nr. 8 und 9). Auch die von Grignard-Verbindungen abgeleiteten Cyanocuprate  $[RCu(CN)MgX]$  niedriger Ordnung ergaben hauptsächlich die entsprechenden Produkte einer *cis*-Addition, wenngleich in etwas schlechteren Selektivitäten (Nr. 3, 5 und 7). Die einzige Ausnahme der *cis*-selektiven Addition von Cyanocupraten niedriger Ordnung an **1** ist das Vinylderivat, das

selektiv das *trans*-Additionsprodukt ergibt (Nr. 10). Eine Erklärung für dieses abweichende Verhalten müssen zukünftigen Arbeiten liefern.

Zur Überprüfung, ob die hoch *cis*-selektive 1,4-Addition von  $[RCu(CN)Li]$  nur für **1** charakteristisch ist, setzten wir  $[nBuCu(CN)Li]$  mit 5-Methyl- und 5-Trimethylsilyl-2-cyclohexenon um. Dabei erhielten wir nahezu ausschließlich die entsprechenden *trans*-3,5-disubstituierten Cyclohexanone (Nr. 11 und 12). Dieses Ergebnis zeigt deutlich, daß die Alkoxygruppe im Edukt einen entscheidenden Einfluß auf die Stereochemie der 1,4-Addition ausübt. Wir belegten diese Annahme durch Umsetzung von 5-Benzyl-2-cyclohexenon<sup>[8]</sup> mit  $[nBuCu(CN)Li]$ , wobei nahezu ausschließlich das *cis*-Addukt entsteht (Nr. 13). Nachdem der Beweis erbracht war, daß eine Alkoxygruppe für die hohe *cis*-Selektivität essentiell ist, wandten wir uns der Reaktion von  $[nBuCu(CN)Li]$  mit 4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-cyclohexenon<sup>[9]</sup> zu, um den Effekt der Position der Alkoxygruppe auf die Diastereoselektivität zu untersuchen.<sup>[10]</sup> Dabei entsteht fast nur das *trans*-Additionsprodukt (Nr. 14), was ein Hinweis

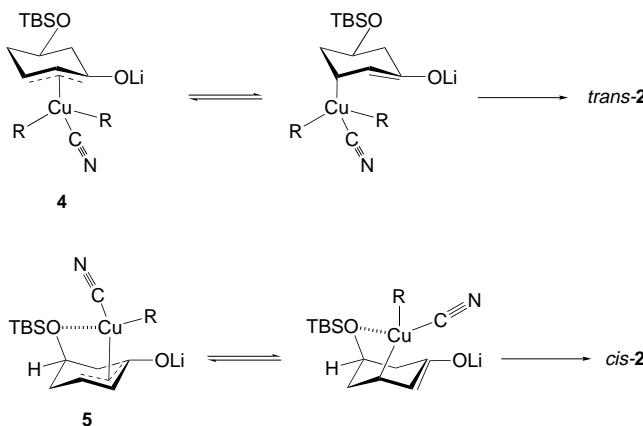
Tabelle 1. 1,4-Addition von Cyanocupraten niedriger Ordnung ( $[RCu(CN)M]$ ) an 2-Cyclohexenone.

Nr.	Enon	R	M	Bed. <sup>[a]</sup>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>[c]</sup>	Reakt. mit $[R_2Cu(CN)Li_2]$ Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>[c]</sup>
1		Me	Li	A	77 <sup>[d]</sup>	> 99:1 <sup>[e]</sup>	83 <sup>[d]</sup>	3:97 <sup>[e]</sup>
2		<i>n</i> Bu	Li	B <sup>[f]</sup>	91 <sup>[d]</sup>	> 99.5:0.5 <sup>[e]</sup>	92 <sup>[d]</sup>	2:98 <sup>[e]</sup>
3		<i>n</i> Bu	MgBr	C <sup>[g]</sup>	73	90:10	—	—
4		Li	B	87 <sup>[d]</sup>	98:2	—	—	—
5			MgBr	B	— <sup>[h]</sup>	70:30	—	—
6		<i>s</i> Bu	Li	A	84 <sup>[d]</sup>	> 98:2	— <sup>[h]</sup>	< 2:98
7		Cyclohexyl	MgCl	D	75	65:35	—	—
8		<i>t</i> Bu	Li	A	78	75:25	92	< 2:98
9		Ph	Li	D	25	80:20	80 <sup>[d]</sup>	3:97 <sup>[e]</sup>
10		H <sub>2</sub> C=CH	Li	D	45	25:75	75	5:95
11		<i>n</i> Bu	Li	B	95	< 1:99 <sup>[e]</sup>	—	—
12		<i>n</i> Bu	Li	B	— <sup>[h]</sup>	< 1:99 <sup>[e]</sup>	—	—
13		<i>n</i> Bu	Li	B	80	> 98:2	87	10:90 <sup>[e]</sup>
14		<i>n</i> Bu	Li	D	91 <sup>[d]</sup>	3:97 <sup>[e]</sup>	—	—

[a] Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, mit 2.4 Äquiv. des Cuprats durchgeführt. A: Et<sub>2</sub>O, –78 °C → 0 °C, 1 h; B: Et<sub>2</sub>O, –78 °C, 1 h; C: THF, –78 °C, 1 h; D: Et<sub>2</sub>O, –78 °C → 0 °C, 2 h. [b] *cis/trans*-Mischung, NMR-spektroskopisch bestimmt. [c] NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Isolierte Ausbeute. [e] Gaschromatographisch bestimmt. [f] 1.2 Äquivalente an  $[nBuCu(CN)Li]$  ergaben eine Ausbeute von 82 % mit einem *cis:trans*-Verhältnis von > 98:2. [g] 1.2 Äquivalente an  $[nBuCu(CN)MgBr]$  wurden eingesetzt. [h] Nicht bestimmt.

darauf ist, daß die Selektivität auch stark von der Position der Alkoxygruppe am Cyclohexenonring abhängt.

Die beschriebenen Ergebnisse können mit einem Reaktionsverlauf über eine Zwischenstufe eines d,π\*-Komplexes erklärt werden, wie er von Corey et al. vorgeschlagen wurde.<sup>[11]</sup> Auf Basis dieses Modells verläuft die Reaktion mit Cupraten höherer Ordnung ( $[R_2Cu(CN)Li_2]$ ) über den d,π\*-Komplex **4** mit der TBSO-Gruppe in einer pseudoäquatorialen Anordnung, während die Umsetzung mit dem Cuprat niedriger Ordnung ( $[nBuCu(CN)Li]$ ) über **5** verläuft, bei dem das Kupferatom an das Sauerstoffatom der TBSO-Gruppe koordiniert ist (Schema 2).<sup>[12]</sup>



Schema 2. Vorgeschlagene Zwischenstufen der Reaktion von **1** mit Cyanocupraten höherer (oben) und niedriger Ordnung (unten). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Die Reaktion von **1** mit Cyanocupraten niedriger Ordnung (mit Ausnahme des Vinylderivats) führt hochselektiv zu den *cis*-1,4-Additionsprodukten und ist somit das erste Beispiel für eine *cis*-selektive 1,4-Addition von Organokupferverbindungen an 5-substituierte 2-Cyclohexenone. Dadurch ist, ausgehend von dem gut zugänglichen **1**, ein einfacher und praktikabler Zugang zu beiden enantiomeren 5-Alkyl-2-cyclohexenonen **3** möglich.<sup>[13]</sup>

#### Experimentelles

Nr. 2 in Tabelle 1: In einem ausgeheizten Schlenk-Rohr wurden unter Argon CuCN<sup>[14]</sup> (1.2 mmol, 107 mg) und wasserfreier Diethylether (10 mL) vorgelegt und unter Rühren auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. *n*BuLi (1.59 M in *n*-Hexan, 1.2 mmol, 0.75 mL) wurde langsam zugetropft und die Mischung 30 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  bis zur vollständigen Auflösung des Kupfersalzes gerührt (die Mischung kann, falls erforderlich, bis auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt werden). Danach wurde über 5 min das Enon **1** (0.5 mmol, 113 mg) in Diethylether (1 mL) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Nach 1 h Rühren wurde mit konz. NH<sub>3</sub> hydrolysiert, die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderter Druck erhaltene farblose Öl (*cis:trans* > 99.5:0.5, gaschromatographisch bestimmt) wurde flashchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Et<sub>2</sub>O 9/1) gereinigt, was das Produkt als farbloses Öl ergab (130 mg, 91%). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.80 (dd, *J* = 10.6, 10.6, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.35–2.23 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 1.62–1.44 (m, 1H), 1.40–1.15 (m, 6H), 0.95–0.70 (m, 12H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 209.6(4), 69.6(3), 51.5(2), 46.9(2), 41.5(2), 36.1(2), 32.7(3), 28.6(2), 25.6(1), 22.5(2), 17.8(4), 13.8(1), -4.96(1), -4.98(1).

Eingegangen am 9. Januar,  
veränderte Fassung am 30. März 1998 [Z11349]

**Stichwörter:** Cuprate · Enone · Nucleophile Additionen · Reaktionsmechanismen · Synthesemethoden

- [1] S. Hikichi, G. P.-J. Hareau, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8299–8302.
- [2] Für andere chirale 2,5-Cyclohexadienon-Synthone siehe: a) M. Asao-ka, K. Shima, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5669–5672; b) M. Asao-ka, H. Takei, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, 48, 216–228; c) S. Takano, Y. Higashi, T. Kamikubo, M. Moriya, K. Ogasawara, *Synthesis* **1993**, 948–950; d) K. Ogasawara, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2119–2122.
- [3] Lithiumcyanocuprate niedriger Ordnung ( $[RCuCNLi]$ ): a) J. P. Gorlier, L. Hamon, J. Levisalles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 88; b) R.-D. Acker, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3407–3410; c) L. Hamon, J. Levisalles, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 251, 133–138.
- [4] Die 1,4-Addition von Organocupraten an 5-substituierte 2-Cyclohexenone liefert allgemein einen sehr hohen Anteil an *trans*-Addukten, siehe: a) Y. Yamamoto, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4. Aug. 1952–, Bd. E21b, **1995**, S. 2041–2067, zit. Lit.; b) B. H. Lipshutz in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 107–138, zit. Lit.; c) J. A. Kozlowski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 169–198, zit. Lit.
- [5] M. Asao-ka, K. Takenouchi, H. Takei, *Chem. Lett.* **1988**, 921–922.
- [6]  $[RCuCNLi]$  und  $[R_2Cu(CN)Li_2]$  stehen für Reagenzien, die durch Vermischen stöchiometrischer Mengen an CuCN und RLi im Verhältnis 1:1 bzw. 1:2 hergestellt wurden.
- [7] Die chemische Verschiebung von CH-OTBS ist etwa  $\delta$  = 3.8 für *cis*-**2** und  $\delta$  = 4.4 für *trans*-**2**.
- [8] a) L. Dumortier, J. Carda, J. Van der Eyken, G. Snatzke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 789–792; b) M. Suemune, M. Takahashi, S. Maeda, Z.-F. Xie, K. Sakai, *ibid.* **1990**, 1, 425–428.
- [9] S. J. Danishefsky, B. Simoneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2599–2604.
- [10] Eine Selektivität von 92:8 zugunsten des *cis*-Isomers wurde bei einem 4-Oxy-substituierten Spirocyclohexenon gefunden: a) E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6015–6018. Eine Michaelartige *cis*-Addition wurde bei einem 4-Oxy-substituierten 2-Cyclohexenon beobachtet: b) L. O. Jeroncic, M. P. Cabal, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 387–395.
- [11] a) E. J. Corey, F. J. Hannon, N. W. Boaz, *Tetrahedron* **1989**, 45, 545–555; b) E. J. Corey, F. J. Hannon, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1393–1396.
- [12] Für neuere Beiträge zum Mechanismus der 1,4-Addition von Cupraten an Enone siehe: a) N. Krause, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3509–3512; b) A. S. Vellekoop, R. A. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2902–2913; c) J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11025–11026; d) K. Nilsson, C. Ullénus, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4194–4195, zit. Lit.
- [13] Zur Synthese optisch aktiver 5-substituierter Cyclohexenone siehe: J. B. Schwarz, P. N. Devine, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8795–8806, zit. Lit.
- [14] CuCN wurde von Koso Chemical Co., Ltd., Tokyo (Japan), bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.