

Abbildung 3. Struktur von **8** im Kristall. Die Schwingungsellipsoide geben 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder. H-Atome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet; Blickrichtung von „unten“ auf den sechsgliedrigen Ring. Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°]: P-C6 183.6(3), P-C7 183.0(3), C6-C7 155.9(3), P-C8 192.4(3), C10-C11 133.6(4), P-W 245.69(8); C7-P-C6 50.34(11), C6-C7-P 65.04(13), C6-C7-P 64.63(13), C6-P-C8 72.21(12).

- [1] G. Kaupp, H. Prinzbach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 725, 52.
- [2] Übersichten: a) K. C. Bishop III, *Chem. Rev.* **1976**, 76, 461; b) K. Hirao, A. Yamashita, O. Yonemitsu in *Carbocyclic Cage Compounds: Chemistry and Applications* (Hrsg.: E. Osawa, O. Yonemitsu), VCH, New York, **1992**, S. 383ff.
- [3] a) Derivate: R. Kitzing, R. Fuchs, M. Joyue, H. Prinzbach, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 888; b) Stammsystem: H.-J. Altenbach, B. Blech, J. A. Marco, E. Vogel, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 789; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 772.
- [4] a) E. Fluck, *Chem.-Ztg.* **1981**, 105, 323; b) L. D. Quin, K. A. Mesch, K. C. Caster, *Proc. 1981 Int. Conf. Phosphorus Chem. (ACS Symp. Ser. 1981), 171, 623.*
- [5] A. Marinetti, F. Mathey, J. Fischer, A. Mitschler, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4484.
- [6] a) D. Neibecker, R. Reau, *New J. Chem.* **1991**, 15, 279; b) S. Levlièvre, F. Mercier, F. Mathey, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3531.
- [7] F. Mathey, F. Mercier, C. Charrier, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4595.
- [8] Die Synthese eines 7-Aza-1-phosphanoborna-2,5-diens wurde kürzlich vorgestellt: M. Regitz, XIVth International Conference on Phosphorus Chemistry, Cincinnati, OH, USA, Juli **1998**, Vortrag LT5-3.
- [9] Übersichten: a) M. Regitz, A. Hoffmann, U. Bergsträßer in *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, New York, **1995**, S. 173ff; b) R. Streubel, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 478; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 436.
- [10] R. Streubel, H. Wilkens, A. Ostrowski, C. Neumann, F. Ruthe, P. G. Jones, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1549; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1492.
- [11] R. Streubel, U. Rohde, F. Ruthe, J. Jeske, P. G. Jones, *Eur. J. Inorg. Chem.*, im Druck.
- [12] K. Maitra, J. H. Nelson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 859.
- [13] A. Schmidpeter in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 3* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 709ff.
- [14] Ausgewählte MS-Daten (pos.-CI, NH₃, 70 eV, ¹⁸⁴W): **5**: m/z (%): 761 (100) [(M + NH₄)⁺]; **8**: m/z (%): 632 (42) [M⁺]; korrekte C,H-Analysen für **5** und **8**.
- [15] Kristallstrukturanalysen: Die Kristalle (**5**: 0.70 × 0.50 × 0.30 mm; **8**: 0.58 × 0.48 × 0.40 mm) wurden in einem Inertöl bei –100 °C auf einem Siemens-P4-Diffraktometer montiert. Die Intensitäten wurden nach der ω -Methode in einem 2θ-Bereich von 6 bis 50° gesammelt. Die Strukturen wurden nach einer semi-empirischen Absorptionskorrektur (Ψ -Scans) mit Direkten Methoden gelöst (SHELXS-86)

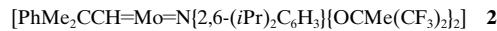
und mit SHELXL-93 (G. M. Sheldrick, Univ. Göttingen) gegen F^2 verfeinert. Die Methylprotonen wurden mit einem Rigid-Modell berücksichtigt (**5** und **8**), alle anderen H-Atome (bis auf das N-Proton im Fall von **5**, welches frei verfeinert wurde) mit einem Riding-Modell. **5**: empirische Formel: C₂₄H₁₈NO₁₃PW, $M_r = 743.21$; monoklin, Raumgruppe C₂/c, $a = 2513.1(3)$, $b = 1455.1(2)$, $c = 1552.6(2)$ pm, $\beta = 108.941(10)$ °, $V = 5.3699(10)$ nm³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.839$ Mg m⁻³, $\lambda = 0.71073$ pm, $T = 173$ K. Von insgesamt 9431 Reflexen waren 4720 unabhängig ($R_{\text{int.}} = 0.0497$). Endgültiger $wR_2 = 0.0620$ für alle Daten, konventioneller $R(F)$ -Wert $R_1 = 0.0307$, 369 Parameter und 265 Restraints; max. $\Delta\rho = 798$ bzw. 913 e nm⁻³. **8**: empirische Formel: C₂₁H₂₁O₉PW, $M_r = 632.20$; triklin, Raumgruppe P $\bar{1}$, $a = 966.5(2)$, $b = 985.2(2)$, $c = 1322.9(3)$ pm, $\alpha = 111.29(2)$, $\beta = 91.12(2)$, $\gamma = 92.00(2)$ °, $V = 1.1722(4)$ nm³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.791$ Mg m⁻³, $\lambda = 0.71073$ pm, $T = 173$ K. Von insgesamt 6336 Reflexen waren 3989 unabhängig ($R_{\text{int.}} = 0.0101$). Endgültiger $wR_2 = 0.0428$ für alle Daten, konventioneller $R(F)$ -Wert $R_1 = 0.0165$, 296 Parameter und 217 Restraints; max. $\Delta\rho = 890$ bzw. 660 e nm⁻³. – Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-102463 und CCDC-102464“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [16] Übersicht: F. Mathey, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 997.
- [17] a) A. Ostrowski, J. Jeske, P. G. Jones, R. Streubel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2507; b) A. Ostrowski, J. Jeske, F. Ruthe, P. G. Jones, R. Streubel, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1997**, 623, 1897.

Diastereoselektive Ringschlußmetathese: Synthese bicyclischer Diallylalkohole und -ether**

Mark Lautens* und Gregory Hughes

In den letzten Jahren hat das Interesse an der Ringschlußmetathese (*ring closing metathesis, RCM*) stark zugenommen. Dies ist auf die Entwicklung wohldefinierter Metall-Alkylen-Katalysatoren zurückzuführen, die zahlreiche funktionelle Gruppen tolerieren.^[1] Die beiden bei weitem am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind **1** (Cy = Cyclohexyl), entwickelt von Grubbs et al.,^[2] und **2**, entwickelt von Schrock et al.^[3]



Wir berichten hier über eine gruppenselektive Aktivierung mit anschließender diastereoselektiver RCM (DSRCM), die einen bequemen Zugang zu einer neuen Klasse bicyclischer

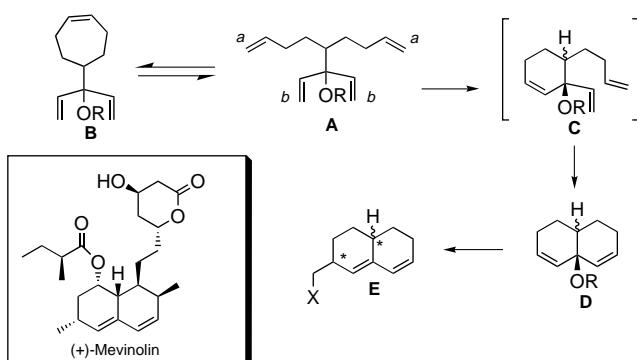
[*] Prof. Dr. M. Lautens, G. Hughes
Department of Chemistry, University of Toronto
Toronto, Ontario M5S 3H6 (Kanada)
Fax: (+1) 416-978-6083
E-mail: mlautens@alchemy.chem.utoronto.ca

[**] M.L. dankt dem Merck Frosst Centre for Therapeutic Research und dem NSERC Canada für die Unterstützung dieser Arbeit. G.H. dankt dem NSERC für ein Doktorandenstipendium.

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

Diallylalkohole bieten. Diese weisen eine Spiegelebene auf und sind mit herkömmlichen Methoden schwer zugänglich. Zu Beginn unserer Untersuchung war die Diastereoselektivität von RCM-Reaktionen kaum erforscht. Blechert et al. berichteten über eine DSRCM-Reaktion, die zu fünfgliedrigen Heterocyclen führte und bei der sich beim Wechsel des Katalysators von **1** zu **2** die Diastereoselektivität umkehrte. Der Versuch, sechsgliedrige Ringe zu bilden, verlief allerdings vollkommen unselektiv.^[4] Außerdem sind einige Beispiele von Diastereomerengemischen bekannt, deren Komponenten mit verschiedenen Geschwindigkeiten cyclisieren.^[5]

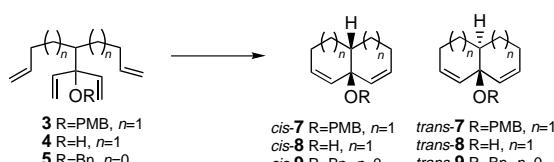
Unsere Studien wurden mit Tetraenen der allgemeinen Struktur **A** durchgeführt (Schema 1). Wir erwarteten, daß bei der Umsetzung mit **1** oder **2** die einleitende Metallalkylidierung bevorzugt an einer der Doppelbindungen *a* und nicht



Schema 1. Strategie für die stereoselektive Herstellung von Bicyclodienenen.

an *b* erfolgt, da ein Substituent in α -Position zu einer Doppelbindung dessen Teilnahme an der RCM-Reaktion behindert.^[6] Nach Bildung eines Metalcarbens an *a* kann das Molekül auf einem von zwei Wegen cyclisieren, die zu den Trienen **B** bzw. **C** führen. Falls zu Anfang **B** gebildet würde, könnte es auch **C** liefern, indem es mit dem Katalysator **1** unter Rückbildung des Alkylidins reagiert, das zuerst durch die Reaktion von **A** mit **1** oder **2** entstanden ist. Das Trien **C** könnte dann eine zweite RCM-Reaktion zum Bicyclo[4.4.0]-decadien **D** eingehen. Wir nahmen an, daß wie bei den völlig gesättigten Decalinsystemen das *trans*-verknüpfte **D** thermodynamisch begünstigt ist. Wären alle Schritte in Schema 1 reversibel, so wäre ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Verbindungen zu erwarten. Die anschließende sigmatrope Umlagerung von **D** zu **E** wäre ein effizienter Zugang zum Tetrahydronaphthalin-Gerüst, das im HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (+)-Mevinolin vorkommt.

Unsere ersten Untersuchungen (Schema 2) haben einige überraschende Befunde geliefert, die in Tabelle 1 zusammengefaßt sind. Wurde das Tetraen **3** mit 3 Mol-% **1** in CH_2Cl_2 3 h



Schema 2. Bildung von Bicyclodienenen aus Tetraenen. PMB = *p*-Methoxybenzyl, Bn = Benzyl. Für Bedingungen siehe Tabelle 1.

Tabelle 1. RCM-Reaktionen von Tetraensubstraten.

Nr.	Edukt	Produkt	Bedingungen ^[a] [Mol-%, h]	<i>cis:trans</i>	Ausb. [%]
1	3	7	A ^[b] (12, 20)	8:1	80
2	3	7	B (12, 20)	8:1	82
3	4	8	A (10, 2.5)	1:2.8	84
4	5	9	A ^[b] (4, 20)	[c]	81
5	5	9	B (4, 2)	[c]	66

[a] Reaktionsbedingungen: A: 0.1 M in CH_2Cl_2 , Kat. = **1**, 23 °C; B: 0.1 M in C_6H_6 , Kat. = **2**, 23 °C. [b] In einer Ethylenatmosphäre durchgeführt. [c] Nur das bicyclische Produkt wurde gebildet, siehe Text.

bei 23 °C behandelt, so wurde das Cyclohepten **6** (Abbildung 1) als Hauptprodukt in 70 % Ausbeute isoliert.^[7] Dies läßt vermuten, daß die Substituenten in α -Position zu den Doppelbindungen *b* mehr Einfluß darauf haben, welcher Cyclisierungstyp zuerst abläuft, als die Ringgröße.

Die Reaktion von **3** oder **6** mit 10–12 Mol-% **1** bei 23 °C über 20 h unter Ethylen lieferte jedoch das bicyclische Produkt **7** als 8:1-Diastereomerengemisch in guter Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1).

Anders als ursprünglich erwartet überwog das *cis*-Isomer von **7**.^[8] Die Reaktion von **3** mit **2** in C_6H_6 bei 23 °C führte fast zu demselben Ergebnis (Nr. 2). Behandelte man den freien Alkohol **4** mit **1** (10 Mol-%), so entstand in guter Ausbeute ein 2.8:1-Diastereomerengemisch, in dem jedoch das *trans*-Isomer überwog (Nr. 3).^[8] Die Verwendung von Ethylen erleichtert vermutlich die Bildung des reaktiven Methylen-Katalysators.^[2,9]

Um die thermodynamische Begünstigung der *cis*- gegenüber den *trans*-Hexalinen dieses Typs zu bewerten, wurden Ab-initio-Rechnungen für die zwei möglichen Isomere durchgeführt. Auf dem 3-21G*-Niveau wurde für beide Isomere fast dieselbe Grundzustandsenergie berechnet – der Unterschied beträgt >0.4 J mol⁻¹. Dies weist darauf hin, daß die Bildung des *cis*-Hexalins kinetisch kontrolliert verläuft und daß mindestens einer der Schritte in der Reaktionssequenz vor der endgültigen Bindungsbildung irreversibel ist. Die Herstellung von Bicyclo[3.3.0]-Verbindungen wurde ebenfalls untersucht: Wurde das Tetraen **5** mit 4 Mol-% **1** 20 h behandelt, entstand das *cis*-Isomer von **9** in 81 % Ausbeute zusammen mit 12 % an **10** (Abbildung 1), dessen Bildung irreversibel zu sein scheint. Die Cyclisierung dieses Triens zu einem äußerst gespannten *trans*-Bicyclo[3.3.0]octadien ist unwahrscheinlich. Geringere Katalysatorbeladungen und kürzere Reaktionszeiten führten wiederum zum symmetrischen Trien **11** (Abbildung 1).

Wir synthetisierten auch die Triene **12**–**15** (Schema 3), um einen Einblick in die Diastereoselektivität der ersten Cyclisierung zu bekommen (Tabelle 2).^[7] Die Behandlung des freien Alkohols **12** mit **1** lieferte in guter Ausbeute ein 2.8:1-Diastereomerengemisch unter Bevorzugung von (*S*^{*},*S*^{*})-**16** (Nr. 1).^[8] Bei der Reaktion des *p*-Methoxybenzylethers **13** mit

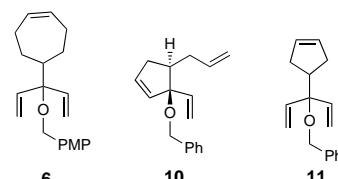
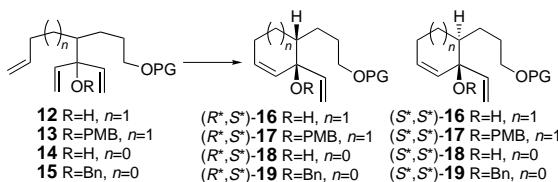


Abbildung 1. Intermediate und Nebenprodukte der Tetraenmetathese. PMP = *p*-Methoxyphenyl.



Schema 3. Bildung von Vinylcycloalkenen aus Trienen. Für Bedingungen siehe Tabelle 2.

Tabelle 2. RCM-Reaktionen von Triensubstraten.

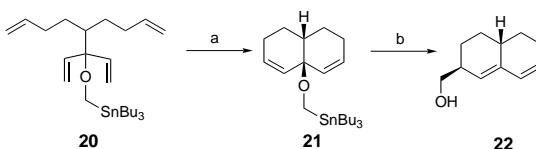
Nr.	Edukt	Produkt	Bedingungen ^[a] [Mol-%, h]	(R*,S*):(S*,S*)	Ausb. [%]
1	12^[b]	16^[b]	A (12, 5)	1:2.8	80
2	13^[b]	17^[b]	A (3, 3)	6.1:1	96
3	13^[b]	17^[b]	B (6, 1.5)	7.8:1	86
4	14^[c]	18^[c]	A (6, 1.5)	1:1	65
5	15^[c]	19^[c]	A (3, 1)	8.0:1	99
6	15^[c]	19^[c]	B (6, 0.5)	1.7:1	94

[a] Reaktionsbedingungen: A: 0.1 M in CH₂Cl₂, Kat. = **1**, 23 °C; B: 0.1 M in C₆H₆, Kat. = **2**, 23 °C. [b] PG = tBuPh₂Si. [c] PG = tBuMe₂Si.

1 wurde bevorzugt das Cyclohexen (*R*,S**)-**17** im Verhältnis von 6.1:1 gebildet (Nr. 2). Bei Behandlung mit **2** war die Selektivität etwas höher (7.8:1; Nr. 3).

Wir untersuchten auch Triene, aus denen Vinylcyclopentene entstehen. Die Behandlung des freien Alkohols **14** mit **1** lieferte ein 1:1-Diastereomerengemisch (Nr. 4) in mäßiger Ausbeute. Die Reaktion des Benzylethers **15** mit **1** führte in ausgezeichneter Ausbeute zum Cyclopenten **19** als ein 8.0:1-Gemisch unter Bevorzugung von (*R*,S**)-**19** (Nr. 5). Anders als bei der Bildung sechsgliedriger Ringe nahm bei der Umsetzung von **15** mit **2** die Diastereoselektivität ab, wenn gleich das (*R*,S**)-Diastereomer mit einem Verhältnis von 1.7:1 noch überwog (Nr. 6).

Wir waren auch daran interessiert, die Diallylether in konjugierte Diene umzuwandeln, daher untersuchten wir die Durchführbarkeit der [2,3]-Wittig-Umlagerung bei diesem Ringsystem (Schema 4).^[10] Behandelte man das Bicyclo[4.4.0]decadien **21** mit *n*BuLi, erfolgte die Wittig-Umlagerung zum primären Alkohol **22** in 67 % Ausbeute, zusammen mit 17% des Produkts, das aus einer [1,2]-Wittig-Umlagerung hervorgeht.



Schema 4. Sigmatrope Umlagerung des Bicyclo[4.4.0]decadiens **21**. a) **1** (12 Mol-%), CH₂Cl₂, Rückfluß, 7 h, 86%; b) *n*BuLi (1.2 Äquiv.), HMPA (4.0 Äquiv.), THF, -78 °C, 10 min, 67 %. HMPA = Hexamethylphosphoräuretriamid.

Wir haben hiermit einen gruppen- und diastereoselektiven RCM-Zugang zu einer neuen Klasse von bicyclischen Diallylalkoholen und -ethern entwickelt. Während die Cyclisierung von Tetraenen zunächst symmetrische Triene vom Typ **B** liefert, führen längere Reaktionszeiten selektiv zum *cis*-

Isomer der Bicyclodiene, die eine Spiegelebene enthalten. Wir haben auch nachgewiesen, daß die Umlagerung eines Bicyclo[4.4.0]decadiens zum konjugierten Dien möglich ist. Unsere gegenwärtigen Untersuchungen zielen auf enantioselektive Methoden für die Umwandlung der Diallylether in chirale und enantiomerenreiche bicyclische Diene ab.

Experimentelles

Typisches Verfahren zur stereoselektiven Ringschlußmetathese eines Tetraens am Beispiel der Bildung von *cis*-**9** (Tabelle 1, Nr. 4): Zu einer Lösung von **5** (100 mg, 0.372 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) bei 23 °C wurde **1** (12 mg, 0.015 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wurde unter Ethylen 20 h gehalten, bevor PPh₃ (14 mg, 0.053 mmol) zugegeben und die Mischung im Vakuum eingeeengt wurde. Die flashchromatographische Reinigung (2 % Diethylether/Hexan) an mit Triethylamin behandeltem Kieselgel lieferte 64 mg (81 %) *cis*-**9** als farbloses Öl. *R*_f=0.11 (2 % Diethylether/Hexan); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.06–2.15 (m, 2 H; allylisch), 2.81–2.91 (m, 3 H; allylisch und C₃CH), 4.42 (s, 2 H; benzyllisch), 5.83 (dt, ³J(H,H)=6, 2 Hz, 2 H; olefinisch), 5.92 (dt, ³J(H,H)=6, 2 Hz, 2 H; olefinisch), 7.21–7.26 (m, 1 H; arom.), 7.28–7.35 (m, 4 H; arom.); ¹³C-NMR: δ = 40.72, 43.03, 65.58, 105.70, 127.16, 127.55, 128.25, 132.54, 134.27, 139.56; IR (Film): ν = 3053, 2919, 2848, 1497, 1448, 1378, 1349, 1216, 1139, 1099, 1028, 991, 733, 697 cm⁻¹; HR-MS (C₁₅H₁₆O, M⁺): ber. 212.1201; gef. 212.1196.

Eingegangen am 26. Juni 1998 [Z 12061]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 129–131

Stichwörter: Bicyclen • Homogene Katalyse • Metathese • Umlagerungen

- [1] Für einige neue Übersichten siehe: a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; b) M. S. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2056; c) A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285–299; d) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *371*–388; e) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452; f) R. H. Grubbs, S. H. Pine in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, S. 1115–1127.
- [2] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [3] R. O. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- [4] C. M. Huwe, J. Velder, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2542–2544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2376–2378.
- [5] a) B. Schmidt, T. Sattelkau, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12991–13000; b) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855–5856; c) S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108–2109.
- [6] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943.
- [7] Die Tetraene **3–5** und die Triene **12–15** wurden ausgehend von Dimethylmalonat synthetisiert: Nach Dialkylierung und Krapcho-Decarboxylierung wurden zwei Äquivalente Vinylcer addiert und der entstandene tertiäre Diallylkohol geschützt. Die Herstellung von Ausgangsverbindungen ist ausführlich in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [8] Das Diastereomererverhältnis wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Siehe Hintergrundinformationen für die Reaktionen, die zum Nachweis der Konfiguration durchgeführt wurden.
- [9] J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488–1489.
- [10] a) H. Priepke, R. Brückner, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 153–168; b) W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481–1487; c) W. C. Still, A. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1927–1928.