

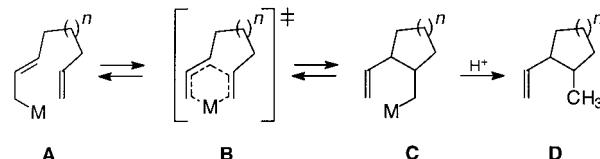
- [8] a) A. Joannis, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1891**, *113*, 795; C. A. Kraus, *Trans. Am. Electrochem. Soc.* **1924**, *45*, 175; b) E. Zintl, J. Goubenau, W. Dullenkopf, *Z. Physikal. Chem. A* **1931**, *154*, 1; E. Zintl, A. Harder, *Z. Physikal. Chem. A* **1931**, *154*, 47.
- [9] In $[\text{Na}_4(\text{en})_7]\text{Sn}_9$ wurde erstmals die Struktur eines Sn_9^{4-} -Ions aufgeklärt.^[16] Das Anion weicht stark von den idealen Strukturen **A** und **B** in Schema 1 ab. Trotz starker Fehlordnungen der Lösungsmittelmoleküle konnte das Sn_9^{4-} -Ion eindeutig identifiziert werden. Eine genauere strukturelle Untersuchung mit C_{4v} -symmetrischen Anionen erfolgte später in Form von $[\text{Na}([2.2.2]\text{crypt})_4]\text{Sn}_9$.^[25]
- [10] a) T. F. Fässler, M. Hunziker, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1996**, *622*, 837; b) T. F. Fässler, H.-J. Muhr, M. Hunziker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1433*; T. F. Fässler, M. Hunziker, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5380; T. F. Fässler, Habilitationsschrift, ETH Zürich, **1997**.
- [11] [18]Krone-6 = 1,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan.
- [12] a) T. F. Fässler, R. Hoffmann, unveröffentlichte Ergebnisse; b) T. F. Fässler, R. Hoffmann, *Chimia* **1998**, *52*, 158.
- [13] N. Korber, F. Richter, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1575; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1512.
- [14] R. Zagler, B. Eisenmann, H. Schäfer, *Z. Naturforsch. B* **1987**, *42*, 151.
- [15] D. Kummer, L. Diehl, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 895; J. D. Corbett, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 383.
- [16] L. Diehl, K. Khodadadeh, D. Kummer, J. Strähle, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3404.
- [17] [2.2.2]crypt = 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan.
- [18] J. D. Corbett, *Structure and Bonding* **1997**, *87*, 157.
- [19] R. G. Teller, L. J. Krause, R. C. Haushalter, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 1809.
- [20] Kristallstrukturanalyse: Die Kristalle wurden in Glaskapillaren montiert. Die Strukturlösung (SHELXS-97) und Verfeinerung (SHELXL-97) erfolgte mit Direkten bzw. Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methoden gegen F^2 für alle Atome mit anisotropen Auslenkungsparametern. – **1**: Abmessungen $0.12 \times 0.45 \times 0.50 \text{ mm}^3$, Gitterkonstanten bei 243 K : $a = 10.220(2)$, $b = 14.957(3)$, $c = 23.690(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 99.86(3)$, $\beta = 91.43(3)$, $\gamma = 103.79(3)^\circ$, $V = 3456(1) \text{ \AA}^3$; Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.996 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 3.489 \text{ mm}^{-1}$; Datensammlung: STOE-IPDS, Mo_{Ka} -Strahlung, $2\Theta_{\text{max}} = 48.18^\circ$ (Bildplattenabstand 80 mm), 20081 Reflexe, davon 10171 unabhängig ($R_{\text{int.}} = 0.052$); $R_1 = 0.046$ und $wR = 0.123$ für 620 Parameter und 10168 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$; max./min. Restelektronendichte $1.57 / -1.32 \text{ e \AA}^{-3}$. – **2**: Abmessungen $0.24 \times 0.34 \times 0.46 \text{ mm}^3$, Gitterkonstanten bei 193 K : $a = 14.839(3)$, $b = 22.012(4)$, $c = 14.910(3) \text{ \AA}$, $\beta = 108.97(3)^\circ$, $V = 4605(2) \text{ \AA}^3$; Raumgruppe $P\bar{2}_1$ (Nr. 4), $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.645 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 2.631 \text{ mm}^{-1}$; Datensammlung: STOE-IPDS, Mo_{Ka} -Strahlung, $2\Theta_{\text{max}} = 48.18^\circ$ (Bildplattenabstand 80 mm), 26456 Reflexe, davon 13778 unabhängig ($R_{\text{int.}} = 0.051$); $R_1 = 0.078$ und $wR = 0.209$ für 766 Parameter und 13321 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$; max./min. Restelektronendichte $1.86 / -1.05 \text{ e \AA}^{-3}$. – Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-102741 and CCDC-102742“ (**1** bzw. **2**) 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).
- [21] R. Burns, J. D. Corbett, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1489.
- [22] KSn enthält diskrete, tetraedrisch gebaute Sn_4^{4-} -Einheiten; I. F. Hewaidy, E. Busmann, W. Klemm, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1964**, *328*, 283.
- [23] Die Summe der van-der-Waals-Radien beträgt 3.30 \AA ; A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- [24] K. Wade, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1976**, *18*, 1.
- [25] J. D. Corbett, P. A. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3313.
- [26] S. C. Critchlow, J. D. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5715.
- [27] M. E. O'Neill, K. Wade, *Polyhedron* **1983**, *2*, 963; T. F. Fässler in *Metal Clusters in Chemistry* (Hrsg.: P. Braunstein, L. A. Oro, P. R. Raithby), WILEY-VCH, eingereicht.
- [28] Ähnliche Strukturen der Cluster findet man auch in $[\text{Na}_4(\text{en})_7]\text{Sn}_9$ ^[16] und für das isoelektronische Kation Bi_9^{5+} .^[29]
- [29] A. Hershaft, J. D. Corbett, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 979; R. M. Friedman, J. D. Corbett, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1134.
- [30] Abstände [\AA] in **1**: $\text{Sn1-Sn2} = 3.355(2)$, $\text{Sn5-Sn6} = 3.412(2)$, $\text{Sn7-Sn8} = 3.722(2)$, $\text{Sn1-Sn5} = 3.116(1)$, $\text{Sn1-Sn7} = 3.014(1)$, $\text{Sn5-Sn7} = 2.951(1)$, $\text{Sn2-Sn6} = 3.081(1)$, $\text{Sn2-Sn8} = 2.993(1)$, $\text{Sn6-Sn8} = 3.019(1)$, $\text{Sn1-Sn3} = 2.915(1)$, $\text{Sn2-Sn3} = 2.985(1)$, $\text{Sn7-Sn3} = 2.939(1)$, $\text{Sn8-Sn3} = 2.944(1)$, $\text{Sn1-Sn4} = 2.925(1)$, $\text{Sn2-Sn4} = 2.975(1)$, $\text{Sn5-Sn4} = 2.932(2)$, $\text{Sn6-Sn4} = 2.940(1)$, $\text{Sn5-Sn9} = 2.952(1)$, $\text{Sn6-Sn9} = 2.938(2)$, $\text{Sn7-Sn9} = 2.942(1)$, $\text{Sn8-Sn9} = 2.906(1)$; $\text{K1-Sn2-Sn4-Sn6} = 4.438(2)$, $\text{K2-Sn2-Sn3-Sn8} = 4.353(2)$, $\text{K3-Sn5-Sn7-Sn9} = 4.039(3)$, $\text{K4-Sn5-Sn7-Sn9} = 4.021(2)$ bzw. $3.542(3)$. – Sn-Sn-Abstände [\AA] in **2** (Reihenfolge wie für **1**): $3.335(2)$, $3.450(2)$, $3.531(2)$, $3.045(2)$, $3.010(2)$, $2.990(2)$, $3.038(2)$, $3.030(2)$, $2.987(2)$, $2.974(2)$, $2.959(2)$, $2.930(2)$, $2.923(2)$, $2.958(2)$, $2.980(2)$, $2.930(2)$, $2.928(2)$, $2.942(2)$, $2.984(2)$, $2.982(2)$, $2.941(2)$.
- [31] Zur kontroversen Diskussion über die Zuordnung der Ladungen zu den beiden nichtäquivalenten Anionen in $[\text{K}([2.2.2]\text{crypt})_6]\text{Ge}_5\text{Ge}_9$, siehe: C. H. E. Belin, J. D. Corbett, A. Cisar, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7163; T. F. Fässler, U. Schütz, *Inorg. Chem.*, im Druck und Lit. [10, 18].

Chiral induzierte, mit einer Eliminierung gekoppelte Lithium-En-Reaktion – Synthese von (+)-(3*R*,4*R*)-1,2-Dihydromultifiden**

Alexander Deiters und Dieter Hoppe*

Professor Bernt Krebs zum 60. Geburtstag gewidmet

Intramolekulare Metallo-En-Reaktionen sind ein wirkungsvolles Mittel zum Aufbau substituierter Ringsysteme.^[1] Wie am Typ 1 der Metallo-En-Reaktion verdeutlicht, cyclisieren $2,(\omega-1)$ -Alkadienylmetall-Verbindungen **A** über einen cyclischen konjuguierten Übergangszustand **B** zu (2-Vinylcycloalkyl)methylmetall-Zwischenstufen **C**, die dann zu den Cycloalkanen **D** protoniert werden (Schema 1). Ein



Schema 1. Metallo-En-Reaktion vom Typ 1 ($n = 1, 2$; $M = \text{Li}, \text{MgHal}$).

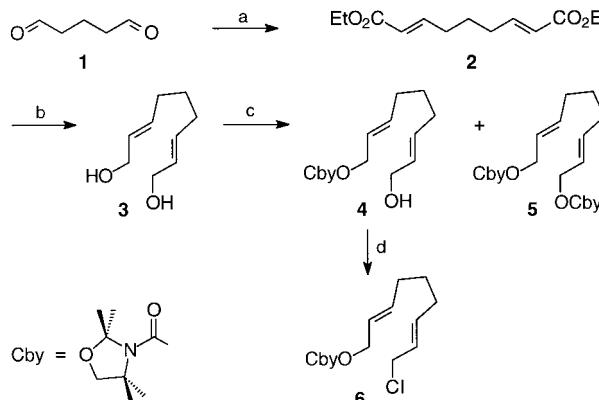
Problem ist oft die wenig ausgeprägte Gleichgewichtslage. Darüber hinaus führen die beschriebenen Metallo-En-Reaktionen mit $M = \text{Li}$ ^[2] und $M = \text{MgHal}$ ^[3] zu racemischen Produkten.^[1, 4]

Wir berichten hier über die erste asymmetrische Lithium-En-Reaktion; die Grundlage bildet die enantioselektive (–)-Spartein-induzierte Deprotonierung von 2-Alkenylcarbamaten.^[5, 6] Als Substrat wählten wir (*2E,7E*)-9-Chlornona-2,7-dienylcarbamat **6**,^[7] um die ungünstige Gleichgewichtslage

[*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dipl.-Chem. A. Deiters
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Fax: (+49) 251-8339772

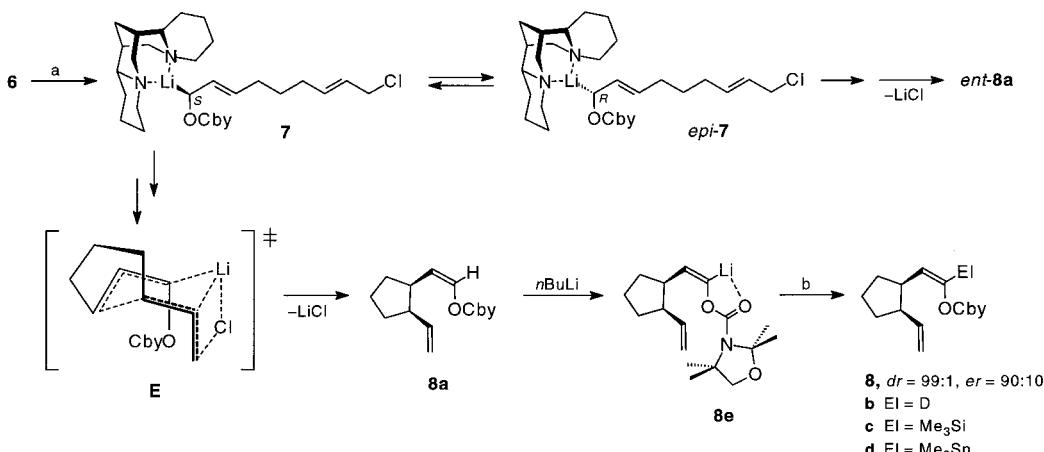
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Studienstiftung des deutschen Volkes gefördert. Wir danken den Herren Prof. Dr. E.-U. Würthwein und Dr. C. Mück-Lichtenfeld für die Durchführung semiempirischer Rechnungen zum Reaktionsverlauf.

der Cyclisierung durch einen irreversiblen Eliminierungsschritt zu kompensieren.^[8] **6** wurde mit Standardreaktionen aus Glutardialdehyd **1** hergestellt (Schema 2). Die Umset-

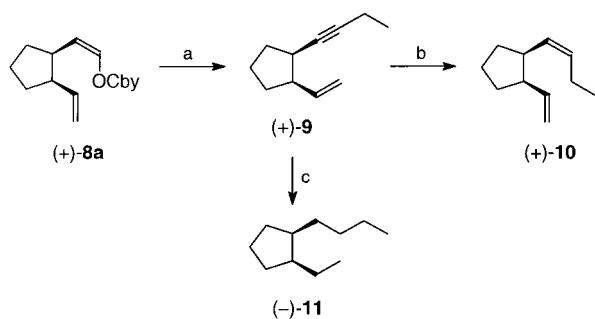


Schema 2. Synthese von **6**. a) 2.2 Äquiv. $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, 5.0 Äquiv. K_2CO_3 , H_2O , 35%;^[9a] b) 5.0 Äquiv. DIBAH, PhCH_3 , 92%; c) 1.1 Äquiv. NaH , 1.0 Äquiv. CbyCl, THF, 19% **3**, 39% **4** und 22% **5**;^[9b] d) 5.0 Äquiv. LiCl, 1.0 Äquiv. $n\text{BuLi}$, 1.1 Äquiv. $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, THF, 90%.^[26] DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid.

zung von **6** ($E:Z=98:2$) mit 2.2 Äquiv. n -Butyllithium/(-)-Spartein in Toluol bei -90°C lieferte nach Hydrolyse der Reaktionsmischung das Cyclopentan **(+)-8a** in 90% Ausbeute mit einem Diastereomerieverhältnis (*dr*) *cis:trans* $>99:1$ und einem Enantiomerenverhältnis (*er*) von 90:10 (80% *ee*) (Schema 3); bei -78°C wurden 90% **(+)-8a** mit nur 66% *ee* (*er*=83:17) erhalten.^[10-12] Das Produkt **8a** wird unter den Reaktionsbedingungen erneut deprotoniert,^[13] und die intermediaire Vinyllithium-Verbindung **8e** kann unter Erhaltung der Doppelbindungsgeometrie mit Protonen oder anderen Elektrophilen zu **8b-d** abgefangen werden. Die absolute Konfiguration (1*R*,2*R*) von **(+)-8a** wurde durch Überführen in das bekannte **(+)-(3*R*,4*R*)-1,2-Dihydromultifiden** **(+)-10** sowie in das perhydrierte Produkt **(-)-11** aufgeklärt (Schema 4);^[14, 15] der Schlüsselschritt ist eine Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung des lithiierten Vinylcarbamates nach Kocienski.^[13]



Schema 3. Enantioselektive Lithium-En-Reaktion. a) 2.2 Äquiv. $n\text{BuLi}/(-)\text{-Spartein}$, PhCH_3 , -90°C ; b) 5 Äquiv. EI-X; **8a**: HOMe , 90%, *dr*=99:1, *er*=90:10 (80% *ee*); **8b**: DOMe , 90%; **8c**: Me_3SiCl , 84%; **8d**: Me_3SnCl , 75%.^[26]



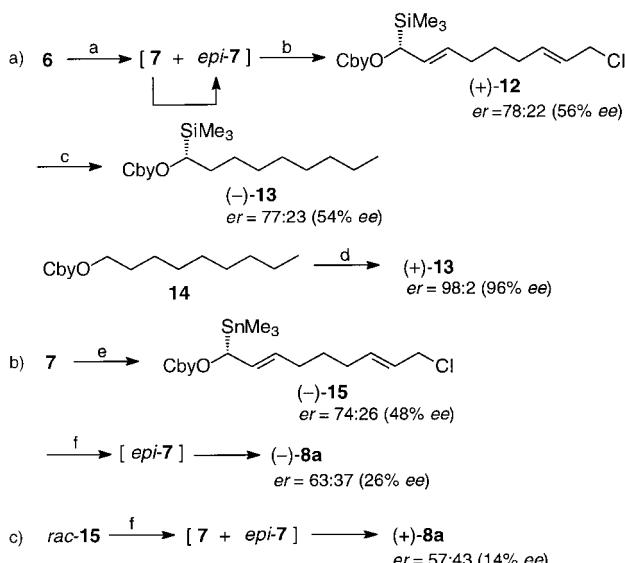
Schema 4. Stereochemische Korrelation von **(+)-8a**. a) 1. 3.0 Äquiv. $n\text{BuLi}/\text{TMEDA}$, THF , -78°C , 1.5 h; 2. 20°C , 2 h; 3. 0°C , 4.0 Äquiv. EII ; 4. 40°C , 12 h, 65%; b) H_2 , 30 Gew.-% Lindlar-Kat., Chinolin, C_5H_{12} , 76%; c) H_2 , 50 Gew.-% Pt-C, C_5H_{12} , 82%.^[26] TMEDA = N,N,N',N' -Tetramethyl-ethylenediamin.

Durch weitere Experimente (Schema 5) wurden Hinweise auf den Mechanismus und die Topologie des zu **(+)-8** führenden Übergangszustandes erhalten:

- Die Deprotonierung von **6** mit n -Butyllithium/(-)-Spartein in Gegenwart von Me_3SiCl liefert das Silan **(+)-(R)-12**^[16] mit $er=78:22$ (56% *ee*). Die (*R*)-Konfiguration wurde durch Korrelation mit **(+)-(S)-13**, das nach der (-)-Spartein-Methode aus dem gesättigten Alkylcarbamat **14** erhalten wurde,^[17] aufgeklärt. Da die Silylierung und Stannylierung von lithiierten Allylcarbamaten allgemein unter Konfigurationsumkehr verläuft,^[18] wurde der vorherrschenden Lithium-Verbindung **7** die Konfiguration (1*S*) zugeordnet.
- Die Konfiguration von **7** wurde durch die Trimethylstannylierung zur Zinn-Verbindung **(-)-(R)-15** (49% *ee*)^[18] und deren Lithiodestannylierung mit n -Butyllithium/(-)-Spartein zu *epi*-**7** umgekehrt;^[19] man erhielt quantitativ **(-)-(S,2S)-8a** (*er*=63:37, 26% *ee*).
- Ausgehend von *rac*-**15** wurde so **(+)-8a** (*er*=57:43, 14% *ee*) quantitativ hergestellt.

Nach der im Produkt „konservierten“ stereochemischen Information (1*R*,2*R*; *cis*-Stellung der Seitenketten, (*Z*)-Konfiguration der Vinylcarbamat-Einheit)^[20] ist der zum Hauptprodukt **(+)-8** führende Übergangszustand **E** zu formulieren (Schema 3).^[21] Wahrscheinlich tritt keine diskrete Lithium-

Zwischenstufe auf, sondern mit ihrer Bildung geht bereits die β -Eliminierung von Lithiumchlorid einher.^[23] Aus den in Schema 5 dargestellten Experimenten (b) und (c) ist auf eine vergleichsweise langsame Epimerisierung von **7** zu *epi*-**7** zu schließen, wobei der (-)-Spartein-Komplex **7** etwas schneller als *epi*-**7** zum Cyclisierungsprodukt reagiert.^[24] Insgesamt bietet die chiral induzierte, mit einem Elimi-



Schema 5. Studien zum Mechanismus der Lithium-En-Reaktion.
 a) 1.5 Äquiv. *n*BuLi/(-)-Spartein, PhCH₃, -78 °C; b) 1.5 Äquiv. Me₃SiCl (bei (a) vorgelegt), 70%; c) H₂, 200 Gew.-% Pd-C, 10.0 Äquiv. NaOAc, MeOH, 90%; d) 1.5 Äquiv. *s*BuLi/(-)-Spartein, 3.0 Äquiv. Me₃SiCl, Et₂O, -78 °C, 80%; e) 2.5 Äquiv. Me₃SnCl, 16% **15** sowie 7% **8d**, 53% **8a** und 18% **6**; f) 2.0 Äquiv. *n*BuLi/(-)-Spartein, PhCH₃, -78 °C, 100%.^[26]

nierungsschritt gekoppelte Lithium-En-Reaktion einen neuartigen und ausbaufähigen Zugang zu enantiomerenangereichten Carbocyclen.^[25]

Experimentelles

In 4 mL Toluol wurde **6** (100 mg, 0.30 mmol) zusammen mit (–)-Spartein (155 mg, 0.66 mmol) unter Argon vorgelegt. Nach Abkühlen auf -90 °C wurde eine 1.6 M Hexan-Lösung von *n*-Butyllithium (0.41 mL, 0.66 mmol) langsam zugegeben und die Lösung 2 h bei dieser Temperatur gerüttelt. Anschließend wurden 1 mL CH₃OH und 1 mL ges. NH₄Cl-Lösung zugefügt und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Standardaufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes mit Et₂O/Pentan (1/5) erhielt man 79 mg (90%, 80% ee) **8a** als farbloses Öl.^[11, 26]

Eingegangen am 8. Juli 1998 [Z12112]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 546–548

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Carbocyclen • En-Reaktionen • Metallierungen

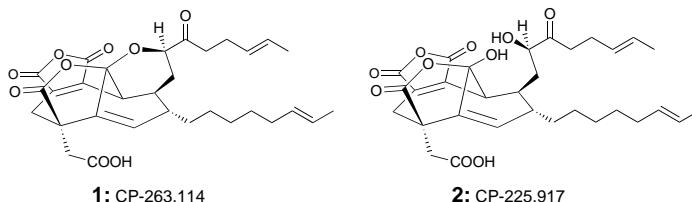
- [1] Übersicht: W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 39–53; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 38–52.
- [2] A. D. Josey, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 139–145.
- [3] H. Felkin, J. D. Umpleby, E. Hagaman, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2285–2288.
- [4] Ein einziges Beispiel für eine durch einen chiralen Liganden induzierte Pd-En-Reaktion (47% ee, *cis:trans* = 87:13) wurde beschrieben: W. Oppolzer, D. L. Kuo, M. W. Hutzinger, R. Léger, J.-O. Durand, C. Leslie, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6213–6216.
- [5] a) O. Zschage, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 67–69; b) O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8389–8392; c) H. Paulsen, C. Graeve, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 141–144.
- [6] Übersichten: a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316; b) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552–560.
- [7] Die (*E*)-Geometrie der Doppelbindungen wurde für den Diester **2** und für das Dicarbamat **5** anhand der ¹H-NMR-Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen (15.7 Hz bzw. 15.2 Hz) gesichert.
- [8] Vorhergehende Versuche zur Cyclisierung einfacherer 2,7-Alkadienylcarbamate (**6**, H oder C₆H₅ für CH₂Cl) durch Lithiierung mit *n*BuLi/TMEDA waren fehlgeschlagen. Lediglich das Dicarbamat **5** lieferte *rac*-**8a** in 10% Ausbeute.^[10]
- [9] a) J. Villieras, M. Raumbaum, M. Graff, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 149–156; b) F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 1216–1218.
- [10] A. Deiters, Diplomarbeit, Universität Münster, **1998**.
- [11] **8a**: $[\alpha]_D^{20} = +50.7$ (*c* = 0.34 in CHCl₃) für er = 90:10 (80% ee); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.21–1.65 (m, 14 H; CH₂, CH₃(Cby)), 1.76–1.85 (m, 4 H; CH₂), 2.52–2.68 (m, 1 H; CH), 2.97–3.15 (m, 1 H; CH), 3.77 (s, 2 H; CH₂(Cby)), 4.70 (dd, ³J = 6.5, 9.6 Hz, 1 H; CH=CH-O), 4.95–5.03 (m, 2 H; CH=CH₂), 5.72–5.84 (m, 1 H; CH=CH₂), 6.96 (d, 1 H; CH=CH-O). Die *cis*-Stellung der Alkenylgruppen wurde für **8a**, **9** und **10** durch NOE-Experimente bewiesen. Die (*Z*)-Geometrie der Enolcarbamatgruppierung in **8a** ergibt sich aus der ¹H-NMR-Kopplungskonstante der olefinischen Protonen von 6.5 Hz. Das Enantiomerenverhältnis wurde durch GC an einer chiralen stationären Phase (Beta-Dex 120, Fa. Supelco, USA) bestimmt.
- [12] Mit *n*BuLi/TMEDA erhielt man *rac*-**8a** ebenfalls mit 90% Ausbeute. – Mindestens zwei Äquivalente Base sind erforderlich, weil **8a** unter den Reaktionsbedingungen zu **8e** deprotoniert wird: B. Peschke, Dissertation, Universität Kiel, **1991**; S. Sengupta, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5680–5683; H. Paulsen, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5667–5670 und Lit. [13].
- [13] P. Kocienski, N. J. Dixon, *Synlett* **1989**, 52–54; P. Kocienski, C. Barber, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933–1940.
- [14] W. Boland, K. Mertes, L. Jaenicke, D. G. Müller, E. Fölster, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1905–1913.
- [15] Die auf 100% ee korrigierten Drehwerte [(+)-**10**: $[\alpha]_D^{20} = +52.0$ (*c* = 0.39 in Pentan); (–)-**11**: $[\alpha]_{D78}^{20} = -3.5$ (*c* = 2.84 in Pentan)] stimmen gut mit den Literaturwerten [(+)-**10**: $[\alpha]_{D78}^{20} = +55.8$ (*c* = 2.56 in Pentan); (–)-**11**: $[\alpha]_{D78}^{20} = -7.1$ (*c* = 0.64 in Pentan)] überein.^[14]
- [16] Die Enantiomerenüberschüsse der Silane und Stannane (**12**, **13** und **15**) wurden durch ¹H-NMR-Shift-Experimente mit [Eu(hfc)₃] (hfc = 3-(Heptafluorpropylhydroxymethoxy)-*p*-campherat) bestimmt. Die Drehwerte betragen: (+)-**12**: $[\alpha]_D^{20} = +11.7$ (*c* = 0.73 in CHCl₃); (+)-**13**: $[\alpha]_D^{20} = +7.1$ (*c* = 2.08 in CHCl₃); (–)-**13**: $[\alpha]_D^{20} = -3.9$ (*c* = 2.55 in CHCl₃); (–)-**15**: $[\alpha]_D^{20} = -9.5$ (*c* = 0.40 in CHCl₃).
- [17] D. Hoppe, M. Paetow, F. Hintze, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 430–432; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 394–396.
- [18] Hinweise auf eine Konfigurationsumkehr bei der Silylierung und Stannylierung von Allyllithium-(–)-Spartein-Komplexen: K. Behrens, Dissertation, Universität Münster **1997** und Lit. [5c].
- [19] Zur Konfigurationsumkehr von chiralen Benzyllithium-Verbindungen durch Stannylierung (Inversion) und Lithiodestannylierung (Retention) siehe: A. Carstens, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6097–6108; G. A. Weisenburger, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12218–12219 und Lit. [18].
- [20] In γ -monosubstituierten lithiierten Allylcarbamaten (wie **7**) nimmt die Carbamoyloxygruppe bevorzugt die *endo*-Position ein, was zu einer (1*Z*)-Doppelbindung in den Produkten (wie **8a**) führt: D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönneke, F. Lichtenberg, E. von Hülsen, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2822–2851.
- [21] Hier besteht eine bislang ungeklärte Diskrepanz: Der Übergangszustand **E** fordert (1*R*)-**7** als Substrat, während die Abfangversuche auf einen Überschuss an (1*S*)-**7** hindeuten.^[22] Wir unternehmen hier den Versuch einer ziemlich spekulativen Erklärung: Dem Cyclisierungsschritt ist ein unter Konfigurationsumkehr verlaufender Lithium-Lithium-Austausch vorgelagert, in dem Li⁺/(–)-Spartein durch ein sterisch weniger belastetes Lithium-Kation ersetzt wird, was zu einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit führt. Kontrollexperimente unter Zusatz von Lithiumchlorid oder Lithiumbutoxid führten zu einer bis um den Faktor 1.2 gesteigerten Enantiomerenanreicherung; diese Ergebnisse sind im Einklang mit dem vermuteten Verlauf.
- [22] Wir danken einem der Gutachter für wertvolle Anregungen.
- [23] Ergebnisse von PM3-Rechnungen sprechen für einen Reaktionsweg, in dem das Lithiumatom sowohl mit C-8 als auch mit dem Chlor-Atom in Kontakt kommt, als den mit der geringsten Energiebarriere. Die

- Umsetzung beginnt demnach als Lithium-En-Reaktion und mündet dann in den Reaktionspfad einer *syn*- S_N^1 -Reaktion ein: E.-U. Würthwein, C. Mück-Lichtenfeld, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [24] Die Versuche (b) und (c) in Schema 5 führen quantitativ zum Cyclopantan (*+*)-8a bzw. (*-*)-8a. Wären die Lithium-Zwischenstufen 7 bzw. *epi*-7 unbegrenzt konfigurativ stabil und würden beide Komplexe gleich schnell cyclisieren, würde man im Produkt 8a das gleiche Enantiomerenverhältnis wie in den jeweiligen Edukten 15 (74:26 bzw. 50:50) erwarten. In beiden Fällen wird eine Verschiebung zugunsten des Produktes (*+*)-8a registriert, d.h., 7 ist in höherem Maße als *epi*-7 an der Produktbildung beteiligt.
- [25] Zur Synthese enantiomerenreicher Cyclopantanole durch (*-*)-Spartein-induzierte intramolekulare Carbolithierung siehe: M. J. Woltering, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1804–1805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1764–1765; M. Oestreich, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1745–1748.
- [26] Alle neuen Verbindungen wurden analysenrein ($C, H, N \pm 0.4$) erhalten.

Ein außergewöhnlicher Zugang zur anellierten Maleinsäureanhydrid-Einheit der CP-Moleküle**

K. C. Nicolaou,* Phil S. Baran, Rolf Jautelat, Yun He, Kin Chiu Fong, Ha-Soon Choi, Won Hyung Yoon und Yong-Li Zhong

Die CP-Verbindungen CP-263,114 **1** und CP-225,917 **2** gehören zu den strukturell bemerkenswertesten Substanzen, die in den letzten Jahren aus der Natur (in diesem Fall aus einem



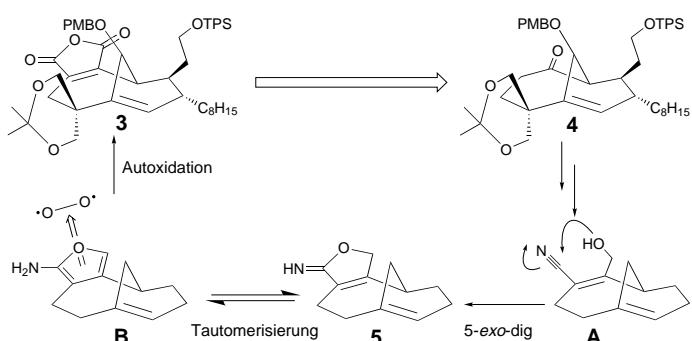
[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Dr. R. Jautelat, Y. He, Dr. K. C. Fong, Dr. H.-S. Choi, W. H. Yoon, Dr. Y.-L. Zhong
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und

Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Hilfe bei der NMR-Spektroskopie bzw. bei der Massenspektrometrie. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA), dem Skaggs Institute for Chemical Biology, durch Postdoktoranden-Stipendien der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Feodor-Lynen-Stipendium für R.J.) und der Korea Science and Engineering Foundation (H.-S.C.), durch Doktoranden-Stipendien der National Science Foundation (P.S.B.) und von Boehringer Ingelheim (Y.H.) sowie von den Firmen Pfizer, Schering Plough, Hoffmann La Roche, Merck und Dupont gefördert.

nicht identifizierten Pilz) erhalten wurden.^[1] Die damit verbundene Herausforderung und der Reiz möglicher neuer Entdeckungen und Entwicklungen haben die Synthesechemiker veranlaßt, sich diesen ungewöhnlichen Naturstoffen als Zielverbindungen zuzuwenden.^[2] Hier möchten wir einige unserer Untersuchungen und Ergebnisse auf dem Weg zu diesen Substanzen präsentieren. Insbesondere beschreiben wir einen neuartigen Aufbau der anellierten Maleinsäureanhydrid-Einheit im komplexen Grundgerüst der CP-Moleküle.

Um einen möglichen Weg zur Maleinsäureanhydrid-Funktionalität der CP-Moleküle zu sondieren, wurde das fortgeschrittene Intermediat **4** (Schema 1) als Modellsystem



Schema 1. Strategie für die Überführung des Ketons **4** in das Anhydrid **3**. Die Seitenketten in **A**, **B** und **5** wurden der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt. PMB = *p*-Methoxybenzyl; TPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

eingesetzt.^[3] Das Hauptanliegen war die Entwicklung einer leistungsfähigen Strategie, um die Carbonylgruppe in **4** für den Aufbau der angestrebten Maleinsäureanhydrid-Einheit zu nutzen. Etliche bekannte Methoden für die Umwandlung des Ketons **4** in das Anhydrid **3** waren erfolglos.^[4] Daher entwickelten wir einen Zugang, der sich die sterischen und elektronischen Besonderheiten von **4** zu Nutze macht. Wir nahmen an, daß ein 2-Aminofuran, **B**, wegen seiner Neigung zur Oxidation als Vorstufe für die Maleinsäureanhydrid-Einheit fungieren könnte.^[5] Dieses wenig stabile Furan sollte aus dem tautomeren Iminobutenolid **5** zugänglich sein.^[6] Nach unserem Wissen gibt es kein Beispiel für eine präparative Verwendung dieses Iminobutenolid-Typs, und keine Verbindung dieser Art konnte bisher isoliert werden. Der stark begünstigte 5-exo-dig-Angriff einer Seitenkettenhydroxygruppe auf eine nahegelegene Cyanogruppe wie in **A** sollte das Iminobutenolid **5** liefern. Folglich zielten unsere Bemühungen zunächst auf die Herstellung des Cyanids **A** ab.

Die Synthesesequenz zum Maleinsäureanhydrid **3** begann mit der Umsetzung des Ketons **4** zum entsprechenden Enoltriflat **6** (Schema 2). Die Palladium-katalysierte Carboxymethylierung von **6** führte zum α,β -ungesättigten Ester **7** in 76% Ausbeute. Die DIBAL-Reduktion von **7** und anschließende regioselektive Epoxidierung des resultierenden Allylalkohols **8** lieferte das Epoxid **9a** (85% Ausbeute, 3.7:1 zugunsten von **9a**).^[7] Die Epoxidringöffnung durch Diethylaluminumcyanid führte zum Cyandiol **10a** (Kasten in Schema 2), in dem die korrekte geometrische Anordnung für die nachfolgenden Reaktionen gegeben war (siehe unten).^[8] In