

$R_1 = 0.074$, $wR_2(F^2) = 0.20$, $GOF = 1.073$, min./max. Restelektronendichte $-0.56/1.15 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$; **3**: Kristallabmessungen $0.45 \times 0.07 \times 0.06 \text{ mm}^3$, trigonal, Raumgruppe $R\bar{3}$, $a = b = 33.3099(2)$, $c = 9.3306(2) \text{ \AA}$, $V = 8965.8(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 9$, $2\theta_{\max} = 50^\circ$, $R_1 = 0.063$, $wR_2(F^2) = 0.175$, $GOF = 1.094$, min./max. Restelektronendichte $-0.51/0.41 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ 116979 (**1**), 116980 (**2**) und 116981 (**3**) 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).

[10] W. M. Meier, D. H. Olson, *Atlas of Zeolite Structure Types*, Butterworth-Heinemann, Boston, **1992**.

[11] Dies ist eine stark vereinfachte Darstellung. Die Abmessungen der Kanäle und Hohlräume wurden aus den kristallstrukturanalytisch erhaltenen Abständen zwischen den Kernen errechnet. Die effektive Querschnittsfläche beträgt danach unter Berücksichtigung des van-der-Waals-Radius des Metalloporphyrins (ca. 2.0 \AA) etwa $13 \times 16 \text{ \AA}$. N_2 -Adsorptions/Desorptions-Isothermen zufolge beträgt die Porengröße von **1** etwa 5.8 \AA . Näheres zum Adsorptionsverhalten von SMTP-1 wird an anderer Stelle beschrieben werden.

[12] P. B. Moore, J. Shen, *Nature* **1983**, *306*, 356–358.

[13] Beim Aufheizen mit IR-Strahlung (Mark-2-HP-Feuchtigkeitsmesser) werden die Gastmoleküle unterhalb von 200°C vollständig entfernt: Bei **1** und **3** betragen die Gewichtsverluste 17.82% (ber. 18.77%) bzw. 20.37% (ber. 19.65%). Die solvensfreien Verbindungen sind bis zu 420 bzw. 450°C thermisch stabil.

[14] H. P. Wu, C. Janiak, L. Uehlin, P. Klüfers, P. Mayer, *Chem. Commun.* **1998**, 2627–2628.

[15] K.-J. Lin, C.-T. Chen, unveröffentlichte Ergebnisse.

Eine konvergente Strategie zur asymmetrischen Synthese enantiomerenreiner Bicyclen über eine siliciumgesteuerte Cycloaddition: Synthese von enantiomerenreinem Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on**

Jean-Michel Adam, Léon Ghosez* und Kendall N. Houk

Professor Teruaki Mukaiyama zum 75. Geburtstag gewidmet

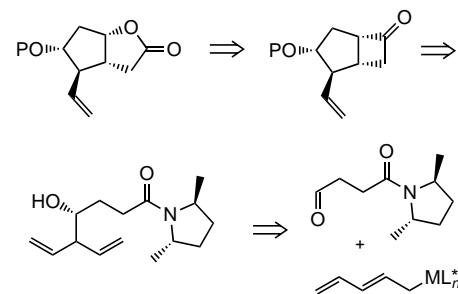
Bicyclische Cyclobutanone sind äußerst vielseitige Bausteine, die zur Totalsynthese mehrerer wichtiger biologisch aktiver Produkte verwendet wurden.^[1] In unserer Gruppe wurde

[*] Prof. Dr. L. Ghosez, J.-M. Adam
Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse
Université catholique de Louvain
place L. Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve (Belgien)
Fax: (+32) 10-474-168
E-mail: ghosez@chor.ucl.ac.be

Prof. Dr. K. N. Houk
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California
405 Hilgard Avenue, Los Angeles, CA 90095-1569 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom FRIA (Stipendium an J.-M.A.), vom FNRS (Stipendium an J.M.A.), vom Ministère de l'Education et de la Recherche Scientifique de la Communauté française de Belgique (Actions concertées 91/96-145 und 96/01–197) und von der University of California, Los Angeles (Grant an J.-M.A.), unterstützt.

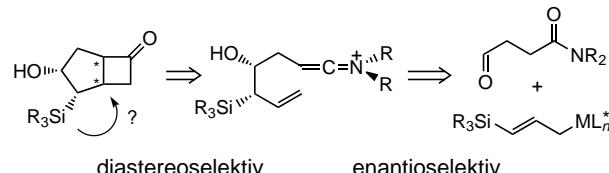
eine konvergente Strategie zur Synthese enantiomerenreiner Bicyclo[3.2.0]heptanone entwickelt, die zu verschiedenen Prostanoid-Zwischenprodukten ungesetzt wurden (Schema 1).^[2]



Schema 1. Bisheriger Ansatz mit zwei chiralen Auxiliaren.

Diese konvergente Strategie erforderte zwei Chiralitätsquellen: Die Liganden L^* des Metalls bestimmen den stereochemischen Verlauf der Allylmetallierung und die Dimethylpyrrolidineinheit die Seitenselektivität der Cycloaddition. Die asymmetrische Induktion durch die geschützte Hydroxygruppe (1,3-Induktion) war in der Tat sehr gering, wie in einem Kontrollexperiment ohne chirales Pyrrolidin gezeigt wurde.^[2b]

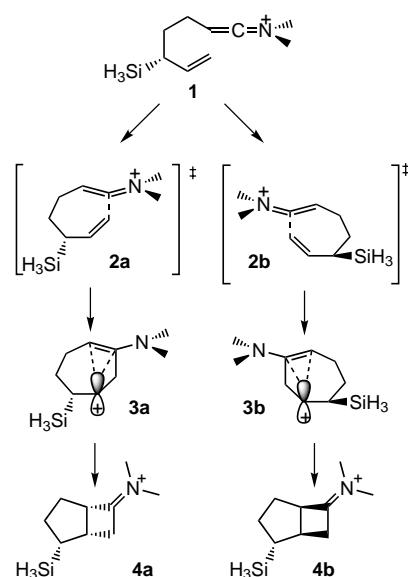
Kürzlich zogen wir die Möglichkeit in Betracht, die Seitenselektivität durch die Wahl eines geeigneten Allylsubstituenten zu kontrollieren.^[3] Eine Silylgruppe wurde als stereodirezierende Funktionalität gewählt. Durch die stereoselektive Addition eines chiralen Allylmetallreagens an einen Aldehyd sollte sie in effizienter Weise mit der erforderlichen relativen und absoluten Konfiguration eingebaut werden können (Schema 2).



Schema 2. Strategie dieser Arbeit: Anwendung einer siliciumgesteuerten [2+2]-Cycloaddition.

Wir erwarteten, daß der Silylsubstituent nicht nur die Doppelbindung für einen elektrophilen Angriff aktivieren, sondern auch die Seitenselektivität kontrollieren würde.^[4] Da aber der Geschwindigkeits- und Selektivitätsbestimmende Schritt der Cycloaddition die Bildung eines Siebenring-Zwischenprodukts beinhaltete^[5] (wie z. B. **3a** und **3b**, Schema 3), überprüften wir unsere Hypothese rechnerisch.

Untersuchungen dieser Reaktion mit Ab-initio- und Dichtefunktionaltheorie-Methoden^[6] führten zu einem Mechanismus, der mit einem elektrophilen Angriff der Keteniminumgruppe am Alken beginnt; das dabei gebildete überbrückte Enamin-Kation (ein verzerrtes Cyclopropylcarbinyl-Kation) cyclisiert dann über eine sehr geringe Aktivierungsbarriere zum Cyclobutaniminum-Ion (Schema 3). Im Fall des silylsubstituierten Substrats **1** wurden mit RHF/6-31G*-Rechnungen^[7] für den ersten Schritt der Reaktion vier energetische



Schema 3. Mechanismus der Cycloaddition und Veranschaulichung der durch die allylische Silylgruppe hervorgerufenen Seitenselektivität.

niedrig liegende Übergangsstrukturen lokalisiert. Die Ergebnisse der Einzelpunkt-Becke3LYP/6-31G*-Rechnungen stehen im Einklang mit denen der Restricted-Hartree-Fock (RHF)-Rechnungen. Die Übergangsstrukturen mit der niedrigsten Energie, die zu **4a** und **4b** (Schema 3) führten, sind in Abbildung 1 gezeigt.

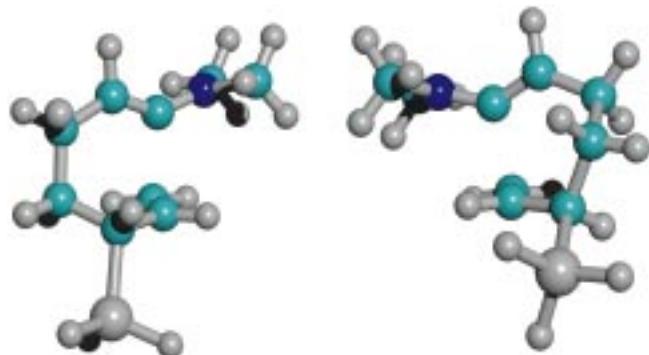
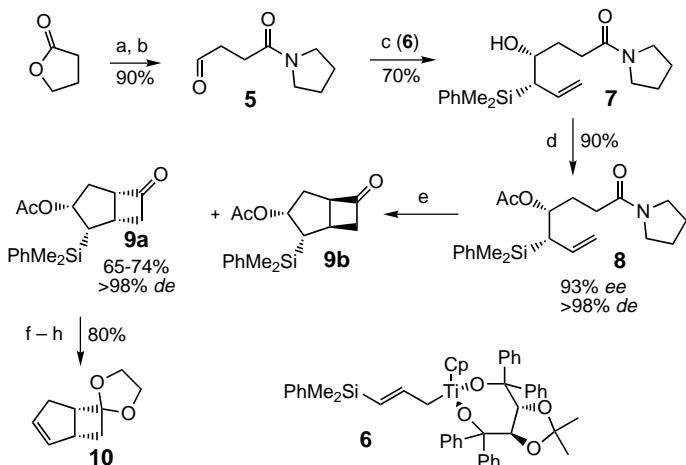


Abbildung 1. Wichtige Übergangszustände der Cycloaddition von **1**: links: **2a**, 0 kcal mol⁻¹ (RHF/6-31G*//RHF/6-31G*), 0 kcal mol⁻¹ (Becke3LYP/6-31G*//RHF/6-31G*); rechts: **2b**, 2.98 kcal mol⁻¹ (RHF/6-31G*//RHF/6-31G*), 3.21 kcal mol⁻¹ (Becke3LYP/6-31G*//RHF/6-31G*).

Die bevorzugte Übergangsstruktur **2a**, die zu **4a** führt, weist eine nahezu perfekt gestaffelte Anordnung in der Kette zwischen der Alkenfunktion und der Keteniminiumgruppe auf. Ferner sind die C-Si-Bindung und die π -Orbitale des Alkens nahezu parallel, so daß der Übergangszustand durch den β -Effekt der Silylgruppe stabilisiert wird. Im Übergangszustand mit der niedrigsten Energie für einen Angriff auf der gegenüberliegenden Seite des Alkens liegt die Silylgruppe hingegen in der Ebene des Alkens, wo sie nur eine vernachlässigbare stabilisierende Wirkung hat. Diese Voraussagen vergleichen wir nun mit den experimentellen Ergebnissen.

Die Vorstufen der Cycloaddition wurden leicht durch Zugabe des Aldehyds **5**^[8] zu einer Lösung des (*E*)- γ -silylsub-

stituierten Allyltitaniumreagens **6**^[9] erhalten, das in situ bei -78°C hergestellt wurde (Schema 4). Aufarbeitung und Reinigung durch Flash-Chromatographie lieferten einen Homoallylalkohol als einziges Produkt (70% Ausbeute, 93% *ee*). Die Acetylierung des Alkohols gab das Amid **7**,



Schema 4. Asymmetrische Synthese von **10**: a) Et_3N , Pyrrolidin, Rückfluß, 15 h; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO , Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) $n\text{BuLi}$ (1.13 Äquiv.), $\text{Me}_2\text{PhSiCH}_2\text{CHCH}_2$ (1.13 Äquiv.), THF, 25 min, RT, (*R,R*)-Cl-TiCpTADDOL (1.25 Äquiv.; TADDOL = *a,a,a',a'*-Tetraphenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol), 1 h, -78°C , **5**, 4 h, -78°C , ges. NH_4F -Lösung, 15 h, RT, Flash-Chromatographie (100% AcOEt); d) AcCl (4 Äquiv.), Pyridin (5 Äquiv.), 4 h, RT, CH_2Cl_2 ; e) Di-*tert*-butylmethylpyridin (1.5 Äquiv.), Tf_2O (1.1 Äquiv., Zugabe über 3 h), CH_2Cl_2 , 3 h, RT, 1 M HCl , 40 h, Flash-Chromatographie (Et₂O/Hexan, 50/50); f) 1,2-Ethandiol, *p*-Toluolsulfonsäure, Toluol, Dean-Stark-Destillation; g) KOH/MeOH , Rückfluß; h) NaH/THF , Rückfluß, Flash-Chromatographie.

das in Gegenwart einer gehinderten Base mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) zum Keteniminium-trifluormethansulfonat umgesetzt wurde. Durch intramolekulare [2+2]-Cycloaddition^[10] und anschließende Hydrolyse wurde eine 32:1-Mischung der Bicyclo[3.2.0]heptanone **9a** und **9b** erhalten. Diese hohe Seitenselektivität steht völlig im Einklang mit der theoretischen Voraussage. Die Flash-chromatographische Reinigung gab reines **9a** (65–74% Ausbeute, 93% *ee*, >98% *de*). Die absolute Konfiguration von **9a** wurde durch eine Röntgenbeugungsanalyse an einer enantiomerenreinen (>99% *ee*) Probe bestimmt, die durch Umlkristallisieren aus Hexan erhalten wurde.^[11]

Die Verbindung **9a** wurde glatt in drei Stufen ohne Reinigung der Zwischenprodukte in das enantiomerenreine, geschützte Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on **10** (80% Ausbeute) überführt.^[12] Diese Verbindung und das entsprechende Cyclobutanon waren bisher nur über Wege zugänglich, die eine Racematspaltung beinhalteten.^[1g, 13] Sie sind Schlüssel-Zwischenprodukte in den Synthesen von Brefeldin A,^[1b] Vasiprost,^[14] zahlreichen Prostanoiden^[1c,f,g, 15] und Magellaninon.^[16] Sie wurden auch beim Design neuer Liganden für die rhodium-katalysierte asymmetrische Hydrierung verwendet.^[17]

Die hier vorgestellten Ergebnisse illustrieren eine hochkonvergente Synthesestrategie, die bei Auswahl einer geeigneten Aldehyd-Amid-Vorstufe auf eine breite Palette von an einen Carbo-^[10] oder Heterocyclus^[18] anellierten Cyclobuta-

nonen anwendbar sein dürfte. Auch sollte der Austausch der reaktiven Keteniminiumeinheit durch eine andere funktionelle Gruppe, die ebenfalls (Cyclo-)Additionen an die Allylsilangruppe eingehen kann, die Anwendungsbreite dieser Synthesestrategie beträchtlich erweitern.

Experimentelles

7: $[\alpha]_D^{20} = -45$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3386$ (O—H), 1628 (C=O), 1451 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 20°C): $\delta = 7.2$ –7.6 (m, 5 H, Ph), 5.87 (ddd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 17.1, 10.4, 10.4$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 4.89 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 10.3$, $^2J(\text{H},\text{H}) = 2$ Hz, 1H, $\text{H}-\text{CH}=\text{CH}$ (*cis*)), 4.74 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 17.25$, $^2J(\text{H},\text{H}) = 2$ Hz, 1H, $\text{H}-\text{CH}=\text{CH}$ (*trans*)), 4.66 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 5.8$ Hz, 1H, HO), 3.6 (m, 1H, HCOH), 3.31 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6.32$ Hz, 2H, CH_2N), 3.20 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6.59$ Hz, 2H, CH_2N), 2.15 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.42$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.65–1.9 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$, CHSi), 1.4–1.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), die Zuordnungen wurde durch COSY-Spektren bestätigt; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 170.6$, 138.4, 135.95, 133.97, 128.63, 127.42, 113.86, 69.67, 45.97, 45.19, 41.39, 32.51, 30.90, 25.62, 23.95, –3.36, –3.56; MS (CI, $\text{CH}_4/\text{N}_2\text{O}$, +Q1MS): m/z (%): 360 (4) [$M+29$], 332 (6) [$M+1$], 314 (64), 254 (12), 180 (100), 135 (18); HPLC (Chiralpack AS, Hexan/iPrOH (95/5), 1 mL min^{–1}, 30°C, 224 nm): $t_R = 33$ min (das andere Enantiomer: 23 min, das andere Diastereomer: 20 und 26 min); Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$: C 68.84, H 8.82, N 4.22; gef.: C 68.58, H 9.09, N 4.24.

9a: $[\alpha]_D^{20} = +24$ ($c = 1.25$ in CH_2Cl_2); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3040$ (C—H), 1782 (C=O), 1739 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 20°C, TMS): $\delta = 7.3$ –7.5 (m, 5 H, Ph), 5.44 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 4$, 4 Hz, 1H, HCOAc), 3.66 (m, 1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 3–3.2 (m, 3H, $\text{CHCH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.29 (d, $^2J(\text{H},\text{H}) = 14.8$ Hz, 1H, CHCOAc (*endo*)), 1.87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1.76–1.94 (dd unter dem Signal bei 1.87, 1H, CHCOAc (*exo*)), 1.53 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7$, 3.9 Hz, 1H, CHSi), 0.40 (s, 3H, MeSi), 0.39 (s, 3H, MeSi), die Zuordnungen wurde durch COSY-Spektren bestätigt; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.7$, 169.9, 138.1, 133.6, 129.3, 128, 80.6, 64.5, 51.4, 39.5, 37.6, 32.5, 21.3, –2.1; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 302 (4) [M^+], 260 (20), 182 (22), 135 (100); HPLC (Chiralpack AD, Hexan (0.1% Diethylamin)/EtOH (97.5/2.5), 1 mL min^{–1}, 20°C, 254 nm): $t_R = 10.6$ min (das andere Enantiomer: 8.6 min); GC (MN-OPTIMA5-Säule, He 70 kPa, 200°C→290°C mit 3°C min^{–1}): $t_R = 13.95$ min (Nebenisomer: 13.63 min); Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$: C 67.51, H 7.33; gef.: C 67.47, H 7.35.

Eingegangen am 9. April 1999 [Z13267]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2728–2730

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Cycloadditionen • Cyclobutanone • Metallierungen • Silicium

- [1] a) L. A. Paquette, T. M. Heidelbaugh, *Synthesis* **1998**, 495–508; b) E. J. Corey, P. Carpin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7555–7558; c) P. W. Collins, S. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533–1564; d) D. J. Kertesz, A. F. Kluge, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4962–4968; e) A. F. Kluge, D. J. Kertesz, C. O. Yang, H. Y. Wu, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2860–2868; f) E. W. Collington, H. F. Finch, C. J. Wallis, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3121–3124; g) E. W. Collington, C. J. Wallis, I. Waterhouse, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3125–3128; h) G. Audran, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 57–62; i) I. A. Cotterill, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 2585–2586; j) A. E. Greene, M. J. Luche, J. P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2435–2439.
- [2] a) D. Depré, Dissertation, Université catholique de Louvain (Belgien), **1998**; b) L. Y. Chen, L. Ghosez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1181–1184.
- [3] T. J. Cholerton, E. W. Collington, H. Finch, D. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3369–3372. Die Kontrolle der Diastereoselektivität einer intramolekularen [2+2]-Cycloaddition eines Keteniminiumsalzes durch eine allylische Alkoxygruppe wurde beschrieben, allerdings war die Ausbeute hierbei niedrig. In unserem Fall schlug dieser Ansatz

fehl: Es entstand in niedriger Ausbeute ein 1:1-Diastereomerengemisch.

- [4] Für schöne Beispiele diastereoselektiver Reaktionen mit chiralen Allylsilanen siehe: a) C. E. Masse, L. A. Dakin, B. S. Knight, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9335–9338; b) C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1293–1316; c) K. Mikami, T. Maeda, N. Kishi, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5151–5154.
- [5] H. Saimoto, C. Houge, A. M. Hesbain-Frisque, A. Mockel, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2251–2254.
- [6] J. M. Adam, K. N. Houk, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [7] Gaussian 94 (Revision A.1), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. A. Keith, G. A. Peterson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker; J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- [8] L. Ghosez, I. Markó, A. M. Hesbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5211.
- [9] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321–2336.
- [10] I. Markó, B. Ronsmans, A. M. Hesbain-Frisque, S. Dumas, L. Ghosez, B. Ernst, H. Greuter, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2192.
- [11] J. M. Adam, L. Ghosez, B. Tinant, *Z. Kristallogr. NCS* **1999**, eingereicht (CCDC-Nr. 1267/187).
- [12] a) R. F. Newton, D. P. Reynolds, N. M. Crossland, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 683–684; b) $^{13}\text{C-NMR}$: R. Benn, H. Butenschön, R. Mynott, W. Wisniewski, *Magn. Reson. Chem.* **1987**, 25, 653–655.
- [13] a) Wichtige Arbeiten zur enzymatischen Racematspaltung: G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 277–282; b) K. Tanaka, O. Kakinoki, F. Toda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 517–520; c) H. Greuter, J. Dingwall, P. Martin, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2812–2820.
- [14] a) K. Mills (Glaxo Group Ltd.), EP-B 297853, **1989**; b) (Glaxo Group Ltd.), BE-B 897763, **1984**; P. Hallett, E. W. Collington, N. F. Hayes, C. J. Wallis, A. Wadsworth, GB-B 2097397A, **1982**; zit. Lit.
- [15] a) A. M. M. Mjalli, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 2105; b) R. F. Newton, S. M. Roberts, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2163–2196; c) T. W. Hart, M. T. Comté, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2713–2716; d) B. F. Reifling, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2063–2064; e) C. O. Meece, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1217–1223.
- [16] G. C. Hirst, T. O. Johnson, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2992–2993.
- [17] B. Adger, U. Berens, M. J. Griffiths, M. J. Kelly, R. McCague, J. A. Miller, C. F. Palmer, S. M. Roberts, R. Selke, U. Vitinius, G. Ward, *Chem. Commun.* **1997**, 1713–1714.
- [18] B. Gobeaux, L. Ghosez, *Heterocycles* **1989**, 28, 29.