

Cyclisierungen

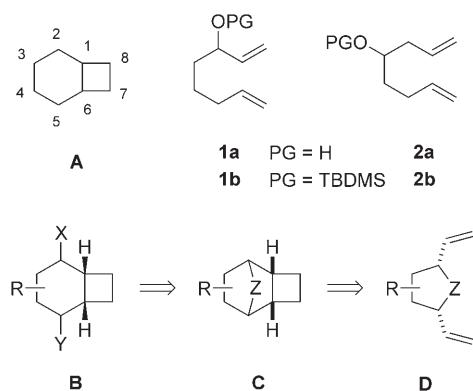
DOI: 10.1002/ange.200600946

Enantiomerenreine Bicyclo[4.2.0]octane durch kupferkatalysierte [2+2]-Photocycloaddition und enantiotopos-differenzierende Ringöffnung**

Ingbert Braun, Florian Rudroff, Marko D. Mihovilovic und Thorsten Bach*

Professor Jochen Mattay zum 60. Geburtstag gewidmet

Die weite Verbreitung in Naturstoffen^[1] und der durch die Ringspannung erschwerte Aufbau von Cyclobutanen^[2] machen die Synthese von Verbindungen mit einem Bicyclo[4.2.0]octan-Gerüst (**A**, Schema 1) zu einer lohnenden und



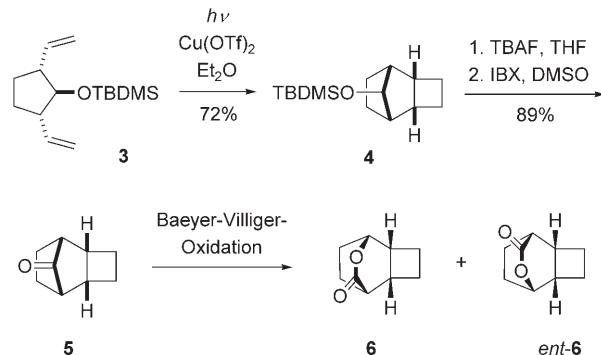
Schema 1. Oben: Strukturen des Bicyclo[4.2.0]octan-Gerüsts (**A**) und der potenziellen [2+2]-Photocycloadditionssubstrate **1** und **2**; unten: retrosynthetisches Schema zur Synthese enantiomerenreiner Bicyclo[4.2.0]octane **B**.

zugleich anspruchsvollen Aufgabe. Naturgemäß lädt der Vierring zu einer Ringbildung durch photochemische Verfahren ein, und [2+2]-Photocycloadditionen an Cyclohexenone sind in breitem Umfang untersucht worden.^[3] Die Synthese enantiomerenreiner Produkte geht in diesen Fällen stets von enantiomerenreinen Substraten aus.^[4]

Die alternative Route über eine kupferkatalysierte intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition^[5] von offenkettigen 1,7-Dienen ist nicht möglich. Beispielsweise ergaben unsere Versuche zur [2+2]-Photocycloaddition der Substrate **1** und **2** keine Indizien für die Bildung eines Bicyclo[4.2.0]octans. Augenscheinlich bedarf die erfolgreiche kupferkatalysierte Reaktion einer gleichzeitigen Koordination der beiden olefinischen Bindungen zum Metallatom,^[6] die nur für die Umsetzung von 1,6-Dienen zu Bicyclo[3.2.0]heptanen gegeben ist.

Wir stellen nun ein retrosynthetisches Konzept vor (Schema 1), das einen Zugang zu enantiomerenreinen Bicyclo[4.2.0]octanen **B** durch eine enantiotopos-differenzierende Ringöffnung von Substraten **C** vorsieht. Derartige Produkte sollten deshalb durch intramolekulare kupferkatalysierte [2+2]-Photocycloaddition der Diene **D** möglich sein, weil der Tricyclus **C** sowohl eine Bicyclo[4.2.0]octan- als auch eine Bicyclo[3.2.0]heptan-Struktur enthält. Hier beschreiben wir die erfolgreiche Umsetzung dieses Konzepts an einem konkreten Beispiel.

Als enantiotopos-differenzierende Reaktion war eine enantioselektive Baeyer-Villiger-Oxidation^[7] geplant, sodass als Gruppe **Z** eine Carbonylgruppe benötigt wurde (Schema 1, **C**, **Z** = CO). Die Labilität eines 1,3-Divinyl-2-cyclopentanons und dessen mutmaßlich hohe Tendenz zu photochemischen Nebenreaktionen (α -Spaltung, Oxadi- π -methan-Umlagerung) veranlassten uns, die Carbonylgruppe in geschützter Form einzubringen (**Z** = CHOTBDMS, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl). Entsprechend wurde ausgehend von dem leicht zugänglichen^[8] Dien **3** eine kupferkatalysierte [2+2]-Photocycloaddition erprobt (Schema 2).



Schema 2. Diastereoselektive Synthese des Ketons **5** und dessen enantioselektive Baeyer-Villiger-Oxidation (siehe auch Tabelle 1).

Diese Reaktion verlief sehr glatt und gab in guten Ausbeuten mit hoher *endo*-Diastereoselektivität (*endo/exo* > 90:10) das gewünschte Produkt **4**.^[9] Wie schon früher beschrieben,^[10] wird die präparative Aufgabe erleichtert, wenn man nach Mattay et al.^[11] anstelle von CuOTf das stabile Kupfer(II)-trifluormethansulfonat (Cu(OTf)₂) einsetzt. Die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) und die anschließende Oxidation mit 2-Iodoxybenzoësäure (IBX) lieferten das Keton **5**, an dem verschiedene Bedingungen für eine Baeyer-Villiger-Oxidation getestet wurden.

[*] Dipl.-Chem. I. Braun, Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I

Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2891-3315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de

Dipl.-Ing. F. Rudroff, Prof. Dr. M. D. Mihovilovic
Institut für Angewandte Synthesekemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9/163-OC, 1060 Wien (Österreich)

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372/11) und vom Fonds der Chemischen Industrie sowie vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung Österreich (FWF, P-119-B10) unterstützt.

Unter den metallkatalysierten Reaktionen war die von Bolm et al. beschriebene Methode^[12] am erfolgreichsten. Sie lieferte bei komplettem Umsatz in einer Ausbeute von 72% das gewünschte Hauptprodukt **6**^[13] mit 32% ee (Tabelle 1, Eintrag 1).

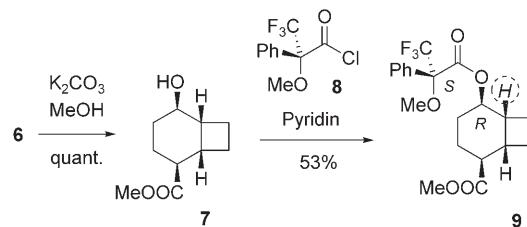
Tabelle 1: Enantioselektive Baeyer-Villiger-Oxidation von **5** unter verschiedenen Bedingungen (Schema 2).

Nr.	Methode	Umsatz [%]	e.r. ^[a]	ee [%] ^[b]
1	O ₂ , tBuCHO (3 Äquiv.) Cu(<chem>O=C(O)c1ccc(cc1)N(C(=O)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>) ₂ (3 Mol-%) C ₆ H ₆ , RT, 3 d	100	66:34	32
2	CHMO _{Brevi1} (LB _{Amp}) ^[c] 24 °C, 24 h	100	2:98	96
3	CHMO _{Brachy} (LB _{Amp}) ^[c] 24 °C, 24 h	100	4:96	92
4	CPMO _{Coma} (LB _{Amp}) ^[c] 24 °C, 24 h	56	93:7	86
5	CHMO _{Brevi2} (LB _{Amp}) ^[c] 24 °C, 24 h	30	87:13	74

[a] Das Enantiomerenverhältnis **6/ent-6** wurde durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase bestimmt (BGB-175: 50% 2,3-diacytetyl-6-tert-butylidimethylsilyliertes γ -Cyclodextrin). [b] Der Enantiomerenüberschuss wurde aus dem gemessenen Enantiomerenverhältnis berechnet. [c] Die Versuche wurden an rekombinanten *E. coli*-Stämmen in mit Ampicillin (Amp) versetztem Luria-Bertani(LB)-Medium durchgeführt. Die überexprimierten Monooxygenasen stammen von *Brachymonas* (CHMO_{Brachy}), *Brevibacterium* (CHMO_{Brevi1}, CHMO_{Brevi2}) und *Comamonas* (CPMO_{Coma}).^[17]

Eintrag 1). Ein Screening verschiedener rekombinanter *Escherichia coli*-Ganzzell-Expressionssysteme für flavinhaltige Monooxygenasen^[14] ergab deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse (Tabelle 1). Für eine präparative Anwendung interessant ist dabei, dass verschiedene Enzyme das eine oder andere Enantiomer erzeugen (Vergleich der Einträge 2, 3 mit 4, 5). Diese Beobachtung entspricht der unlängst entdeckten Einteilung in zwei Gruppen von Baeyer-Villiger-Monooxygenasen.^[15] Mit der Monooxygenase CHMO_{Brevi1} wurde hauptsächlich *ent-6* gebildet (96% ee), mit CHMO_{Brevi2} und mit CPMO_{Coma} das zu *ent-6* enantiomere Lacton **6**. Die Umsätze und Enantiomerenüberschüsse der Monooxygenasen, die das Enantiomer **6** bevorzugen (Einträge 4, 5), blieben bisher^[16] hinter denen für Enzyme zurück, die *ent-6* produzieren (Einträge 2, 3). Weitere Cyclohexanon-Monooxygenasen (CHMO_{Arthro}, CHMO_{Rhodo1}, CHMO_{Rhodo2}, CHMO_{Acinet}) waren in Bezug auf die gewünschte Enantiotopos-Differenzierung weniger erfolgreich und sind deshalb in Tabelle 1 nicht aufgeführt.

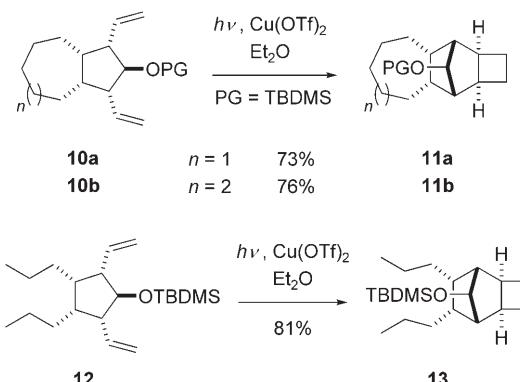
Die Konfigurationszuordnung erfolgte nach dem von Mosher et al. beschriebenen Verfahren^[18] für sekundäre Alkohole. Dazu wurden das δ -Lacton **6** und sein Enantiomer *ent-6* quantitativ zum δ -Hydroxycarbonsäureester **7** bzw. *ent-7* geöffnet (Schema 3), und die freie Hydroxygruppe wurde mit dem Reagens **8** acyliert. Durch die Vorzugskonformation des resultierenden Mosher-Esters^[18] ergibt sich für die Pro-



Schem 3: Bestimmung der Absolutkonfiguration von Lacton **6** nach der Mosher-Methode.^[18]

tonen am jeweils größeren und kleineren Kohlenstoffsubstituenten in α -Position zum Alkohol-Kohlenstoffatom eine unterschiedliche Verschiebung im ¹H-NMR-Spektrum. Ein aus einem *R*-konfigurierten Alkohol entstandenes *S,R*-Diastereomer weist relativ zum entsprechenden *S,S*-Diastereomer eine Tieffeldverschiebung für das Proton auf, das am größeren Kohlenstoffsubstituenten gebunden ist und umgekehrt. Dieses Phänomen wurde für das in Schema 3 markierte Cyclobutanproton beobachtet. Umgekehrt wiesen die α -Protonen im Cyclohexylring des Hauptdiastereomers eine Hochfeldverschiebung relativ zu entsprechenden Protonen des Nebendiastereomers auf.

Natürlich sind für die Enantiotopos-Differenzierung zahlreiche weitere Methoden geeignet.^[19] Die Substratpalette der vorgestellten Strategie ist auf Verbindungen beschränkt, die eine SpiegelEbene aufweisen. Weitere Photocycloadditionen, die mit guten Ausbeuten zu Substraten für eine Desymmetrisierung führen, sind in Schema 4 abgebildet. Die



Schem 4: Kupferkatalysierte [2+2]-Photocycloadditionen zu den tri- und tetracyclischen Produkten **13** bzw. **11**.

divinylsubstituierten Bicyclo[(4+n).3.0]alkane **10a** und **10b** reagierten glatt mit guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten zu den Produkten **11**. Auch das pentasubstituierte Cyclopentan **12** unterzog sich der [2+2]-Photocycloaddition zum gewünschten tricyclischen Produkt **13**. Die Überbrückung (Z = CHOTBDMS) ermöglicht also, wie in Schema 1 vorgestellt, die ansonsten nicht durchführbare [2+2]-Photocycloaddition.

Gegenwärtig erforschen wir die Entwicklung und Anwendung weiterer enantiotopos-differenzierender Reaktionen an Ketonen wie **5** sowie eine Variation der spaltbaren

Gruppe Z in den Intermediaten **C**. Durch Verseifung des Lactons **6** oder des Esters **7** entsteht eine δ-Hydroxycarbonäure, deren Umwandlung in das – aus **1a** oder **1b** nicht erhältliche – enantiomerenreine Bicyclo[4.2.0]octan-2-ol und das entsprechende Bicyclo[4.2.0]octan-2-on möglich sein könnte.

Eingegangen am 10. März 2006,
veränderte Fassung am 2. Mai 2006
Online veröffentlicht am 19. Juli 2006

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Cycloadditionen · Enantioselektivität · Lactone · Oxidationen

- [1] a) M. Cueto, L. D'Croz, J. L. Mate, A. San-Martin, J. Darias, *Org. Lett.* **2005**, 7, 415–418; b) S. N. Fedorov, O. S. Radchenko, L. K. Shubina, A. I. Kalinovsky, A. V. Gerasimenko, D. Y. Popov, V. A. Stonik, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 504–505; c) M. Clericuzio, M. Mella, L. Toma, P. V. Finzi, G. Vidari, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 988–994; d) V. U. Ahmad, A. R. Jassbi, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1016–1018; e) T. V. Hansen, Y. Stenstrom in *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol. 5 (Hrsg.: T. Hudlicky), Elsevier, Oxford, **2001**, S. 1–38.
- [2] Übersichten: a) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1449–1483; b) H. N. C. Wong, P. Margaretha, E. Lee-Ruff, H. Butenschön, G. Mann, H. M. Muchall, L. Fitjer, G. Haufe, Y. Stenstrom, L. K. Syders in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl., Band E 7e (Hrsg.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart, **1997**, S. 29–434.
- [3] Übersichten: a) P. Margaretha in *Molecular and Supramolecular Photochemistry: Synthetic Organic Photochemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Dekker, New York, **2005**, S. 211–237; b) D. I. Schuster in *CRC Handbook of Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. M. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, FL, **2004**, S. 72.1–24; c) T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703; d) S. A. Fleming, C. L. Bradford, J. J. Gao in *Molecular and Supramolecular Photochemistry: Synthetic Organic Photochemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: V. Ramamurthy, K. S. Schanze), Dekker, New York, **1997**, S. 187–243; e) J.-P. Pete, *Adv. Photochem.* **1996**, 21, 135–216; f) J. Mattay, R. Conrads, R. Hoffmann in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl., Band E 21c (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 3085–3132; g) M. T. Crimmins, T. L. Reinhold, *Org. React.* **1993**, 44, 297–583; h) S. W. Baldwin, *Org. Photochem.* **1981**, 5, 123–225.
- [4] Beispiele: a) E. Garcia-Exposito, A. Alvarez-Larena, V. Brancadell, R. M. Ortuno, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1120–1125; b) A. B. Smith III, N. Kanoh, H. Ishiyama, N. Minakawa, J. D. Rainier, R. A. Hartz, Y. S. Cho, H. F. Cui, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8228–8237; c) G. Mehta, J. Nandakumar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7667–7670; d) J. E. Resek, A. I. Meyers, *Synlett* **1995**, 145–146; e) A. Abad, M. Arno, M. L. Marin, R. J. Zaragoza, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1861–1867.
- [5] Übersichten: a) G. Salomon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 485–575; b) P. Margaretha in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl., Band E 17e (Hrsg.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart **1997**, S. 159–162; c) S. Ghosh in *CRC Handbook of Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. M. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, FL, **2004**, S. 18.1–24.
- [6] Strukturuntersuchungen: a) T. Nickel, K.-R. Pörschke, R. Goddard, C. Krüger, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 4428–4430; b) P. H. M. Budzelaar, P. J. J. A. Timmermans, A. Mackor, A. L. Spek, A. J. M. Duisenberg, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, 43, 2298–2300.
- [7] Übersichten: a) C. Bolm, C. Palazzi, O. Beckmann in *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed., Band 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 267–274; b) M. D. Mihovilovic, F. Rudroff, B. Groetzel, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1057–1069.
- [8] Aus anti-Norbornenol (P. R. Story, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 287–290) nach Einführung der TBDMS-Schutzgruppe (E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190–6191) durch Ringöffnungsmetathese (P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100–110).
- [9] Analytische Daten von **4**: $R_f = 0.55$ (Pentan). IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953$ (s, C-H), 2856 (s, C-H), 1471 (s, H-C-H), 1256 (s, Si-C), 1125 (s, C-O), 1060 (s), 907 (s, Si-C), 863 (s, C-O-Si), 835 cm^{-1} (s, Si-C). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.77$ (virt. t, $^3J \approx 1.7$ Hz, 1H, H-9), 2.52–2.45 (m, 2H, H-2/5), 2.00–1.93 (m, 4H, H-3/4), 1.88–1.83 (m, 2H, H-1/6), 1.83–1.78 (m, 4H, H-7/8), 0.86 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 ppm (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.7 (C-3/4), 21.1 (C-7/8), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.6 (C-2/5), 44.7 (C-1/6), 81.5 ppm (C-9). Elementaranalyse (%) für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{OSi}$ (252.47): ber. C 71.36, H 11.18, Si 11.12; gef. C 71.31, H 11.30, Si 11.13. HRMS (EI): $[\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{OSi}]^+$: ber. 252.1909, gef. 252.1906.
- [10] a) T. Bach, C. Krüger, K. Harms, *Synthesis* **2000**, 305–320; b) T. Bach, A. Spiegel, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 645–654; c) T. Bach, A. Spiegel, *Synlett* **2002**, 1305–1307.
- [11] K. Langer, J. Mattay, A. Heidbreder, M. Möller, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 257–260.
- [12] a) C. Bolm, G. Schlingloff, K. Weickhardt, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1944–1946; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1848–1849; b) C. Bolm, G. Schlingloff, F. Bienewald, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 117, 347–350.
- [13] Analytische Daten von **6**: Smp. 107°C. $[\alpha]_D^{20} = +66.4$ ($c = 1.05$, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2959$ (m, C-H), 1752 (s, CO), 1006 cm^{-1} (m, C-O). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.63$ (ddd, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.87–2.69 (m, 2H, H-2/5), 2.56 (ddd, $^3J = 4.6$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 2.40 (dddd, $^2J = 13.5$, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-3), 2.28–2.09 (m, 4H, H-4, H-9/10), 2.00–1.74 ppm (m, 3H, H-3, H-9/10). $^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.3$ (C-4), 17.9 (C-3), 19.1 (C-10), 21.3 (C-9), 32.2 (C-5), 34.5 (C-2), 38.5 (C-1), 78.9 (C-6), 176.6 ppm (C-8). Elementaranalyse (%) für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.19): ber. C 71.03, H 7.95; gef. C 70.91, H 8.00. HRMS (EI): $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$: ber. 152.0837, gef. 152.0835.
- [14] Übersichten: a) N. M. Kamerbeek, D. B. Janssen, W. J. H. van Berkel, M. W. Fraaije, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 667–678; b) M. D. Mihovilovic, B. Müller, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3711–3730; c) J. D. Stewart, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 195–216; d) S. M. Roberts, P. W. H. Wan, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1998**, 4, 111–136.
- [15] M. D. Mihovilovic, F. Rudroff, B. Grötzl, P. Kapitan, R. Snajdrova, J. Rydz, R. Mach, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3675–3679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3609–3613.
- [16] Mögliche Optimierung: a) M. Bocula, F. Schulz, F. Leca, A. Vogel, M. W. Fraaije, M. T. Reetz, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 979–986; b) M. T. Reetz, B. Brunner, T. Schneider, F. Schulz, C. M. Clouthier, M. M. Kayser, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4167–4170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4075–4078.
- [17] Details zu den rekombinanten Expressionssystemen: a) M. G. Bramucci, P. C. Brzostowicz, K. N. Kostichka, V. Nagarajan, P. E. Rouviere, S. M. Thomas, PCT Int. Appl., WO 2003020890, **2003**; *Chem. Abstr.* **2003**, 138, 233997; b) P. C. Brzostowicz, K. L. Gibson, S. M. Thomas, M. S. Blasko, P. E. Rouviere, *J. Bacteriol.* **2000**, 182, 4241–4248; c) H. Iwaki, Y. Hasegawa, P. C. K. Lau, S. Wang, M. M. Kayser, *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, 68, 5681–5684.

- [18] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519; b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.
- [19] Beispiele: a) K. Sahasrabudhe, V. Gracias, K. Furness, B. T. Smith, C. E. Katz, D. S. Reddy, J. Aube, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7914–7922; b) G. Mehta, D. S. Reddy, *Synlett* **1997**, 612–614.