

Eine neue Ära in der Chemie zweiwertiger Organolanthanoide?

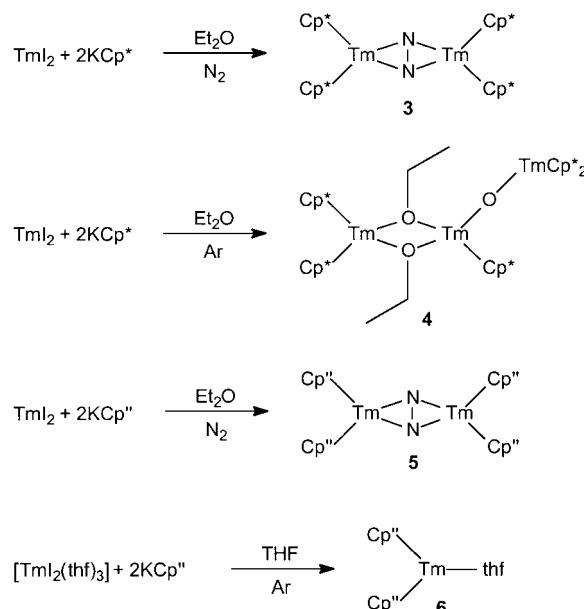
Keith Izod*

Die Isolierung und strukturelle Charakterisierung des Samarium(II)-Komplexes $[\text{Cp}_2^*\text{Sm}(\text{thf})_2]$ **1** und seines nicht-solvatisierten Analogons $[\text{Cp}_2^*\text{Sm}]$ **2** hat sich als entscheidender Fortschritt in der Chemie der Lanthanoidelemente erwiesen.^[1, 2] In den 20 Jahren seit ihrer Entdeckung ist die bemerkenswerte Chemie dieser Verbindungen vielfach demonstriert worden. Die folgenden ausgewählten Reaktionen, die durch diese Komplexe beschleunigt werden, sollen deren beispiellosen Reaktivitäten illustrieren: 1) Bildung komplexer Heterocyclen bei der Reduktion einer Vielzahl von ungesättigten Substraten, 2) Mehrfachreduktionen kleiner Moleküle wie N_2 und CO und 3) Polymerisation von Ethylen.^[3]

Trotz dieser eindrucksvollen Reaktivität hat sich die Entwicklung einer allgemeinen organometallischen Chemie zweiwertiger Lanthanoide nur langsam in Gang gesetzt. Gründe hierfür sind sicher die stark reduzierende Natur der meisten dieser Ionen und das Fehlen passender Ausgangsmaterialien für sämtliche Ln^{II} -Ionen außer den drei am einfachsten zugänglichen (Sm^{2+} (f⁶-Konfiguration), Eu^{2+} (f⁷), and Yb^{2+} (f¹⁴)). Die für diese drei Elemente in Form thermisch stabiler Festkörper zugänglichen Diiodide $[\text{LnI}_2(\text{thf})_n]$ liefern einen brauchbaren Ansatzpunkt für die Synthese organischer Derivate. Jüngste Berichte über isolierbare und (zumindest kurzzeitig) in Lösung stabile Diiode von Tm^{II} , Nd^{II} und Dy^{II} (und deren kristallographisch nachgewiesenen Etheraddukte $[\text{TmI}_2(\text{dme})_3]$,^[4b] $[\text{TmI}_2(\text{dme})_2(\text{thf})]$,^[4c] $[\text{NdI}_2(\text{thf})_5]$ ^[4c] und $[\text{DyI}_2(\text{dme})_3]$ ^[4d] ($\text{dme} = 1,2\text{-Dimethoxyethan}$)) lassen darauf schließen, dass mit diesen Elementen eine umfangreiche organometallische Chemie zugänglich wird.^[3c, 4] Die stark reduzierende Natur dieser Metallzentren ($E^\circ(\text{Ln}^{3+}/\text{Ln}^{2+})$ gegen NHE: $\text{Tm} - 2.3$, $\text{Dy} - 2.6$, $\text{Nd} - 2.6$ V)^[3c] und ihre großen Ionenradien erfordern allerdings eine besondere Sorgfalt bei der Auswahl der unterstützenden Liganden und Reaktionsbedingungen.

Die kürzlich von Evans und Mitarbeitern beschriebene Synthese und strukturelle Charakterisierung der ersten organometallischen Tm^{II} -Verbindungen bezeugt eindrucksvoll die

Bedeutung des Ligandendesigns zur Stabilisierung solcher reaktiven Metallzentren.^[5] Evans und Mitarbeiter fanden zuvor heraus, dass Ansätze, Tm^{II} -Komplexe mit dem häufig eingesetzten Cp^* -Liganden ($\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) zu synthetisieren aufgrund der Reaktion der gewünschten Organothulium(II)-Verbindung mit Distickstoff unter Bildung von **3** oder, bei Verwendung von Argon als Schutzgas, mit dem Lösungsmittel Ether unter Bildung von **4** behindert wurden (Schema 1).^[6] Über ähnliche Schwierigkeiten berichteten Fedushkin und Mitarbeiter: Ansätze zur Synthese eines Organothulium(II)-Komplexes durch Alkalimetall-vermittelte Reduktion von $[\text{Cp}_2^*\text{TmI}(\text{thf})]$ führten aufgrund der Reaktion des



Schema 1. $\text{Cp}'' = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-}1,3\text{-}(\text{SiMe}_3)_2$.

Tm^{II} -Intermediats mit dem Lösungsmittel DME zu Tm^{III} -Produkten.^[7] Ein entscheidender Durchbruch bei der Synthese einer stabilen Organothulium(II)-Verbindung wurde durch Verwendung des Cp'' -Liganden ($\text{Cp}'' = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-}1,3\text{-}(\text{SiMe}_3)_2$) erzielt, dessen sterische und elektronische Eigenschaften sich von denen des Cp^* -Liganden unterscheiden. Wiederum durch Reaktion des gewünschten Tm^{II} -Komplexes mit Distickstoff ergeben Metathesereaktionen von TmI_2 mit KCp'' den Komplex $[\text{Cp}_2''\text{Tm}(\mu\text{-N}_2)\text{TmCp}_2'']$ **5**.^[6] Bei Verwendung von Ar als Schutzgas wird – im Unterschied zur Bildung

[*] Dr. K. Izod
Department of Chemistry
Bedson Building
University of Newcastle
Newcastle upon Tyne NE1 7RU (Großbritannien)
Fax: (+44) 191-222-6929
E-mail: k.j.izod@ncl.ac.uk

von **4** – der Organothulium(II)-Komplex $[\text{Cp}_2''\text{Tm}(\text{thf})]$ **6** in hoher Ausbeute isoliert (Schema 1).^[5] Diese Reaktionen demonstrieren nicht nur die hohe Reaktivität von Organothulium(II)-Verbindungen, sondern zeigen auch, welche Bedeutung die Wahl des passenden Liganden, des Lösungsmittels und der Reaktionsbedingungen für ihre Synthese hat.

Evans und Mitarbeiter berichten ebenfalls über die Isolierung des Dy^{III}-Komplexes $[\text{Cp}_2''\text{Dy}(\mu\text{-N}_2)\text{DyCp}_2']$ aus der Reaktion von DyI_2 mit KCp'' in Diethylether unter Stickstoff.^[5] Dies zeigt zweifelsfrei die intermediäre Bildung einer organometallischen Dy^{II}-Spezies an, wenngleich ein solches Intermediat bisher nicht isoliert werden konnte. Es wird interessant sein zu sehen, ob unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wie für die Synthese von **6** die erste organometallische Dy^{II}-Verbindung hergestellt werden kann oder ob der größere Ionenradius und das erhöhte Reduktionspotential von Dy^{II} zur Komplexstabilisierung Änderungen am Ligandengerüst und/oder der Reaktionbedingungen erfordern. Die von Lappert und Mitarbeitern durchgeführte spektroskopische Charakterisierung und anschließende Kristallisation von Verbindungen, die als La^{II}-haltig formuliert^[8] und durch Reduktion von $[\text{Cp}_3'\text{La}^{III}]$ mit Alkalimetall erhalten wurden, lässt vermuten, dass selbst stark reduzierende organometallische La^{II}-Verbindungen einfach zugänglich sein könnten, vorausgesetzt die richtigen unterstützenden Liganden und Reaktionsbedingungen werden gewählt ($E^\circ(\text{La}^{3+}/\text{La}^{2+}) = 3.1 \text{ V}$ gegen NHE).^[3c]

Lanthanoid(II)-Verbindungen nehmen nun wegen ihrer extrem nützlichen Redoxpotentiale, ihrer hervorragenden Toleranz gegen funktionelle Gruppen und der eindrucksvollen Stereo- und Regioselektivitäten vieler ihrer Reaktionen eine Sonderstellung innerhalb des Arsenals von Reagenzien ein, die Chemikern in der organischen Synthese zur Verfügung stehen.^[9] Vorläufige Untersuchungen der Reduktionschemie von TmI_2 und DyI_2 deuten darauf hin, dass diese Verbindungen ein enormes Potential als Reagentien in der Organischen Synthesechemie haben.^[4d, 10] Es bleibt abzuwarten, ob neue Organolanthanoid(II)-Verbindungen wie **6** eines Tages in das Sortiment nützlicher Reagentien aufgenommen werden.

Obwohl die hier herausgestellten Ergebnisse bedeutende Fortschritte in der Organolanthanoidchemie darstellen, bleiben einige Fragen offen: 1) Wird es möglich sein, organometallische Verbindungen der stärker reduzierenden Ln^{II} -

Ionen wie Dy^{II} und Nd^{II} zu isolieren, und, falls ja, bis zu welchem Ausmaß muss die Ligandenumgebung zur Stabilisierung dieser hochreaktiven Metallzentren modifiziert werden? 2) Wie werden sich die Reaktionen von **6** und verwandten Komplexen von den gut untersuchten Reaktionen von **1** und **2** unterscheiden? 3) Wird die Chemie dieser Verbindungen auf sterisch anspruchsvolle Cyclopentadienyl-liganden wie Cp'' beschränkt sein, oder wird es möglich sein, die Spanne von Verbindungen auf neue σ -gebundene Organolanthanoid(II)-Verbindungen auszudehnen?

Wie auch immer die Aussichten für diese neuen Organolanthanoid(II)-Verbindungen sein mögen, es ist klar, dass die Zukunft viele Herausforderungen für den Lanthanoid-Chemiker bereithält. Wir stehen an der Schwelle zu einer aufregenden Ära in der Lanthanoidchemie, die uns sicher viele neuartige Verbindungen und ungewöhnliche Reaktionen bescheren wird.

- [1] W. J. Evans, I. Bloom, W. E. Hunter, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6507.
- [2] W. J. Evans, L. A. Hughes, T. P. Hanusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4270.
- [3] a) F. T. Edelmann in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, M. F. Lappert), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 11–212; b) R. Anwander, W. A. Herrmann, *Top. Curr. Chem.* **1996**, *179*, 1; c) W. J. Evans, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *206*, 263.
- [4] a) M. N. Bochkarev, A. A. Fagin, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2990; b) M. N. Bochkarev, I. L. Fedushkin, A. A. Fagin, T. V. Petrovskaya, J. W. Ziller, R. N. R. Broomhall-Dillard, W. J. Evans, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 123; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 133; c) M. N. Bochkarev, I. L. Fedushkin, S. Dechert, A. A. Fagin, H. Schumann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3268; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3176; d) W. J. Evans, N. T. Allen, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11749.
- [5] W. J. Evans, N. T. Allen, J. W. Ziller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 359.
- [6] W. J. Evans, N. T. Allen, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7927.
- [7] I. L. Fedushkin, F. Girsdsies, H. Schumann, M. N. Bochkarev, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2405.
- [8] a) M. C. Cassani, M. F. Lappert, F. Laschi, *Chem. Commun.* **1997**, 1563; b) M. C. Cassani, D. J. Duncalf, M. F. Lappert, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12958.
- [9] T. Imamoto, *Lanthanides in Organic Synthesis*, Academic Press, **1994**.
- [10] a) W. J. Evans, N. T. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2118; b) I. L. Fedushkin, M. N. Bochkarev, S. Dechert, H. Schumann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3558.

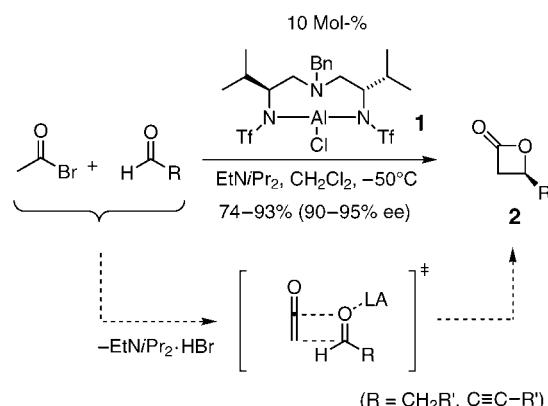
Katalytische enantioselektive Synthesen von β -Lactonen – vielseitige Synthesebausteine in der Organischen Chemie

Christoph Schneider*

β -Lactone (2-Oxetanone) vereinigen das Strukturelement eines maskierten Aldolproduktes mit der außergewöhnlichen Reaktivität eines gespannten Ringsystems. Dieses wird durch weiche Nucleophile typischerweise an der C(Alkyl)-O-Bindung unter Inversion der Konfiguration geöffnet, wodurch chirale, β -funktionalisierte Carbonsäuren zugänglich werden.^[1] harte Nucleophile hingegen spalten die C(Acyl)-O-Bindung und setzen die Aldolstruktur frei. Im Hinblick auf den erheblichen präparativen Nutzen von β -Lactonen sowie das Vorkommen der β -Lactonstruktur in verschiedenen pharmakologisch interessanten Naturstoffen^[2] wird gegenwärtig in vielen Labors intensiv daran gearbeitet, optisch aktive β -Lactone möglichst effizient und selektiv verfügbar zu machen.^[3]

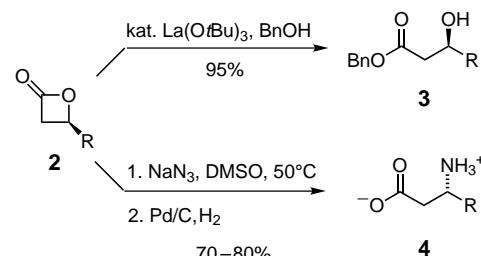
Der wohl direkteste Syntheseweg zu β -Lactonen besteht in der Reaktion eines Ketens mit einem Aldehyd, die entweder im Sinne einer konzertierten [2+2]-Cycloaddition (HOMO-Keten)-LUMO(Aldehyd)-Wechselwirkung) oder, durch Nucleophile wie Amine katalysiert, durch stufenweise Aldol-Lactonisierungs-Reaktion realisierbar ist. Das 1982 von Wynberg und Staring^[4] entwickelte Verfahren mit Cinchonaalkaloiden als nucleophilen Katalysatoren – eine der ersten katalytischen enantioselektiven Synthesen überhaupt – stellt bis heute ein Paradebeispiel für die zweite Variante dar, das leider nur sehr reaktive Aldehyde, z.B. Chloral, als Reaktionspartner gestattet. In jüngerer Zeit sind jedoch einige Arbeitsgruppen viel versprechende Fortschritte auf dem Gebiet katalytischer enantioselektiver β -Lactonsynthesen gelungen, die diese Reaktion nun erstmals selektiv für eine breitere Substratpalette möglich machen.

So haben Nelson et al. den chiralen, C_2 -symmetrischen Aluminium-Komplex **1** entwickelt, der Keten-Aldehyd-Cycloadditionen unter milden Bedingungen mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität katalysiert (Schema 1).^[5] Die Ketenkomponente wird dazu *in situ* aus Acetylchlorid durch Umsetzung mit Hünig-Base erzeugt und direkt mit dem Aldehyd unter Einwirkung der chiralen Lewis-Säure (10 Mol-%) umgesetzt. Insbesondere α -unverzweigte und acetylenische Aldehyde sind gute Reaktionspartner in diesem Prozess und bilden die optisch aktiven 2-Oxetanone **2** typischerweise in Ausbeuten von 80–90 % und 90–95 % ee. Mit Propionylchlorid als Ketenvorstufe sind darüber hinaus 3,4-disubstituierte 2-Oxetanone nach dem gleichen Verfahren zugänglich, die zudem mit hervorragender *cis*-Diastereoselektivität gebildet werden.^[6]



Schema 1. [2+2]-Cycloadditionen von *in situ* generierten Ketenen und Aldehyden nach Nelson et al.^[5] Tf = Trifluormethansulfonyl.

Die Lactonring-Öffnung erfolgt unter $\text{La}(\text{OtBu})_3$ -Katalyse mit Alkoholen zu den freien Acetataldol-Produkten **3**. Alternativ lassen sich die β -Lactone mit NaN_3 in DMSO unter glatter Inversion der Konfiguration zu β -Azidocarbonsäuren öffnen, die durch Hydrierung mit Palladium auf Kohle in β -Aminosäuren **4** überführbar sind (Schema 2).^[7]



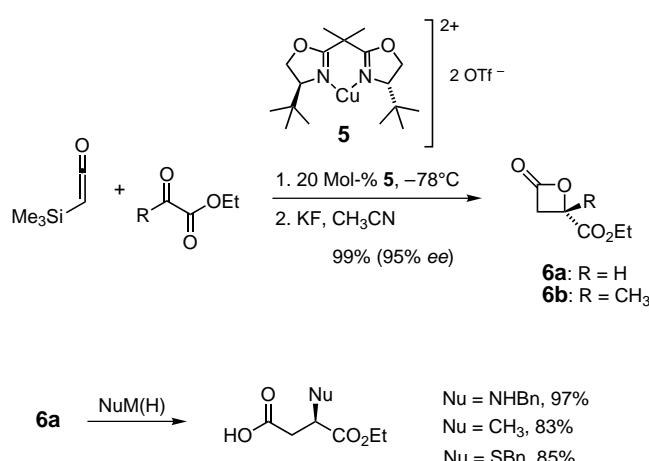
Schema 2. Transformation in Acetataldol-Produkte **3** und β -Aminosäuren **4**.

Röntgenstrukturuntersuchungen zufolge bezieht der eigentlich elektronenreiche Aluminium-Komplex seine Lewis-Acidität aus einer trigonal-monopyramidalen Geometrie, die eine weitere Koordinationsstelle zur Komplexierung des Aldehyds unter Bildung eines fünffach koordinierten, trigonal-bipyramidalen Metall-Komplexes bereit hält, wie für den entsprechenden **1**·DMF-Komplex exemplarisch gezeigt werden konnte.^[8] Interessanterweise zeigen Aluminium-Komplexe ohne zusätzliches Heteroatom in der Kette oder mit längerer Kette keine katalytische Aktivität.

Evans et al. verwenden ihre vielfach bewährten Kupfer(II)-Bisoxazolin-Komplexe **5** als chirale Katalysatoren für die [2+2]-Cycloaddition des stabileren und separat synthetisierten Trimethylsilylketens mit Glyoxylsäureestern und erhalten die optisch aktiven β -Lactone **6** mit sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten (Schema 3).^[9] Die beobachtete Enantioselektivität lässt sich durch Annahme einer doppelten Koordinati-

[*] Priv.-Doz. Dr. C. Schneider

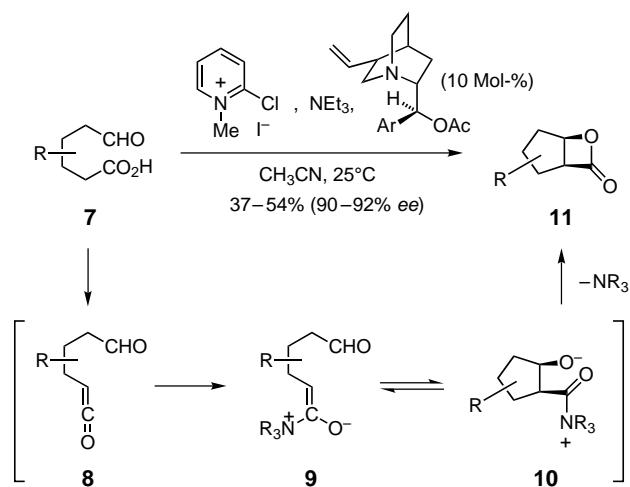
Institut für Organische Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-9660
E-mail: cschnei1@gwdg.de



Schema 3. [2+2]-Cycloadditionen von Trimethylsilylketen und α -Dicarbonylverbindungen nach Evans et al.^[9]

tion des chiralen Metallkomplexes an die α -Dicarbonyleinheit des Aldehyds und einer quadratisch-planaren Koordinationssphäre um das Cu-Zentralion erklären. Auch andere, jeweils α -oxygenierte Carbonylverbindungen, wie Brenztraubensäureester oder α -Diketone, sind gute Substrate für diesen Prozess und liefern die β -Lactone in guten Ausbeuten und Selektivitäten. Die Trimethylsilylgruppe wird typischerweise nach beendeter Reaktion durch Fluorid abgespalten. Darüber hinaus wurde am β -Lacton **6a** exemplarisch eine Reihe stereospezifischer Ringöffnungsreaktionen durchgeführt, die zu optisch aktiven Bernsteinsäurederivaten führten (Schema 3).

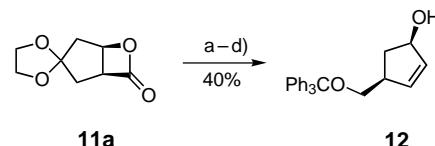
Im Rahmen einer intramolekularen, Cinchonaalkaloid-katalysierten Aldol-Lactonisierungs-Reaktion haben Romo et al. optisch aktive, bicyclische Lactone in moderaten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten synthetisiert (Schema 4).^[10] In Weiterentwicklung der Arbeiten von Wynberg und Staring gehen sie von ω -Oxocarbonsäuren **7** aus und setzen diese mit dem Mukaiyama-Reagens 2-Chlor-N-Methylpyridiniumiodid und NEt₃ zu den ω -Oxoketenen **8** um.



Schema 4. Cinchonaalkaloid-katalysierte Aldol-Lactonisierungs-Sequenz zu bicyclischen β -Lactonen **11** nach Romo et al.^[10]

Diese Strategie birgt zwei Vorteile: Sie vermeidet die üblicherweise notwendige Verwendung eines Ketengenerators, darüber hinaus gestattet der intramolekulare Reaktionsverlauf den Einsatz nicht aktivierter Aldehyde. *O*-Acetylchinnidin (10 Mol-%) addiert nun *in situ* an das Keten, und das resultierende Ammoniumenolat **9** vollführt eine intramolekulare Aldolreaktion zum Aldolat **10**, das unter Austritt und Regenerierung des chiralen Katalysators zum β -Lacton **11** cyclisiert. Der geschwindigkeits- und konfigurationsbestimmende Schritt ist vermutlich die abschließende Cyclisierung zum β -Lacton, während das Aldolat reversibel gebildet wird. Aus Ringspannungsgründen entstehen ausschließlich die *cis*-verknüpften Bicyclen, die sicherlich auch gebildeten *trans*-Aldolate reagieren vermutlich in einer Retro-Aldol-Reaktion zurück zu den Ammoniumenolaten.

Bicyclen des Typs **11** sind charakteristische Strukturelemente verschiedener Naturstoffe, z.B. des Spongiolactons,^[2] sowie nach Ringöffnung nützliche Intermediate zur Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen. Dazu wurde **11a** exemplarisch reduktiv geöffnet, das Enonsystem durch saure Hydrolyse und Eliminierung freigesetzt und durch DIBAH-Reduktion das hoch enantiomerenreiche Cyclopentenol **12**, ein Zwischenprodukt der Synthese des antiviralen carbocyclischen Nucleosids Aristeromycin, erhalten (Schema 5).



Schema 5. Synthese eines Zwischenproduktes für Aristeromycin ausgehend von **11a**. a) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF; b) 1N HCl, THF; c) Ph_3CCl , CH_2Cl_2 ; d) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH), THF.

Die hier vorgestellten neuen Arbeiten stellen einen Durchbruch in der katalytischen enantioselektiven Synthese von β -Lactonen dar und sollten wesentlich dazu beitragen, deren längst bekanntes Synthesepotential besser auszuschöpfen. Darüber hinaus wird die Suche nach noch breiter anwendbaren und selektiveren Katalysatoren sicherlich weitergehen.

- [1] Umfassende Übersicht über Reaktionen von und mit β -Lactonen: A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1993**, 441–459.
- [2] Übersicht über Naturstoffe mit β -Lacton-Struktur: A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1995**, 729–744.
- [3] Exzellente Übersicht über Synthesen von optisch aktiven β -Lactonen bis 1998: H. W. Yang, D. Romo, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6403–6434.
- [4] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166–168.
- [5] S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9742–9743.
- [6] S. G. Nelson, Z. Wan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1883–1886.
- [7] S. G. Nelson, K. L. Spencer, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1379–1381; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1323–1325.
- [8] S. G. Nelson, B.-K. Kim, T. J. Peelen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9318–9319.
- [9] D. A. Evans, J. M. Janey, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2125–2128.
- [10] G. S. Cortez, R. L. Tennyson, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7945–7946.