

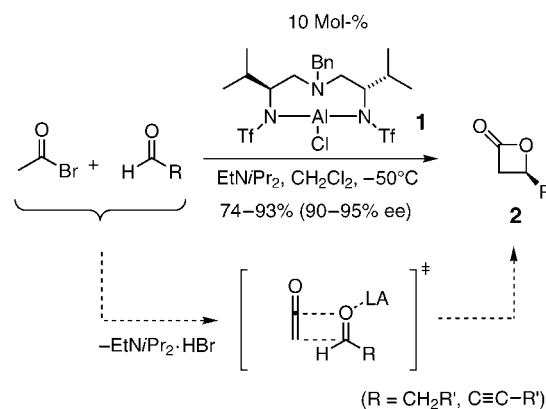
# Katalytische enantioselektive Synthesen von $\beta$ -Lactonen – vielseitige Synthesebausteine in der Organischen Chemie

Christoph Schneider\*

$\beta$ -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,  $\beta$ -funktionalisierte Carbonsäuren zugänglich werden.<sup>[1]</sup> harte Nucleophile hingegen spalten die C(Acyl)-O-Bindung und setzen die Aldolstruktur frei. Im Hinblick auf den erheblichen präparativen Nutzen von  $\beta$ -Lactonen sowie das Vorkommen der  $\beta$ -Lactonstruktur in verschiedenen pharmakologisch interessanten Naturstoffen<sup>[2]</sup> wird gegenwärtig in vielen Labors intensiv daran gearbeitet, optisch aktive  $\beta$ -Lactone möglichst effizient und selektiv verfügbar zu machen.<sup>[3]</sup>

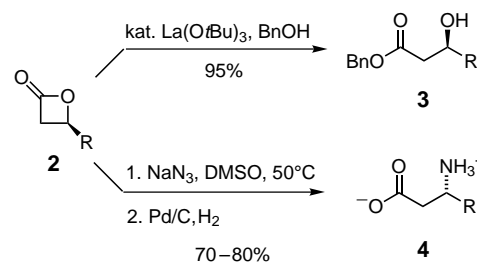
Der wohl direkteste Syntheseweg zu  $\beta$ -Lactonen besteht in der Reaktion eines Ketens mit einem Aldehyd, die entweder im Sinne einer konzertierten [2+2]-Cycloaddition (HOMO-(Keten)-LUMO(Aldehyd)-Wechselwirkung) oder, durch Nucleophile wie Amine katalysiert, durch stufenweise Aldol-Lactonisierungs-Reaktion realisierbar ist. Das 1982 von Wynberg und Staring<sup>[4]</sup> 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 einigen Arbeitsgruppen viel versprechende Fortschritte auf dem Gebiet katalytischer enantioselektiver  $\beta$ -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).<sup>[5]</sup> Die Ketenkomponente wird dazu in situ aus Acetyl bromid durch Umsetzung mit Hünig-Base erzeugt und direkt mit dem Aldehyd unter Einwirkung der chiralen Lewis-Säure (10 Mol-%) umgesetzt. Insbesondere  $\alpha$ -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 Propionylbromid als Ketenvorstufe sind darüber hinaus 3,4-disubstituierte 2-Oxetanone nach dem gleichen Verfahren zugänglich, die zudem mit hervorragender *cis*-Diastereoselektivität gebildet werden.<sup>[6]</sup>



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

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

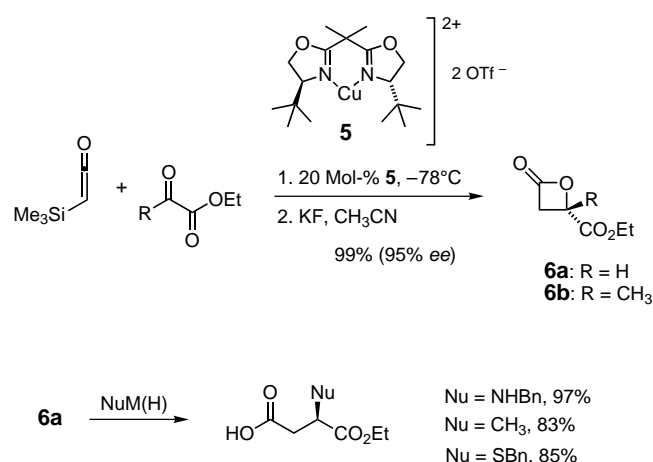


Schema 2. Transformation in Acetataldol-Produkte **3** und  $\beta$ -Aminosäuren **4**.

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.<sup>[8]</sup> 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  $\beta$ -Lactone **6** mit sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten (Schema 3).<sup>[9]</sup> Die beobachtete Enantioselektivität lässt sich durch Annahme einer doppelten Koordina-

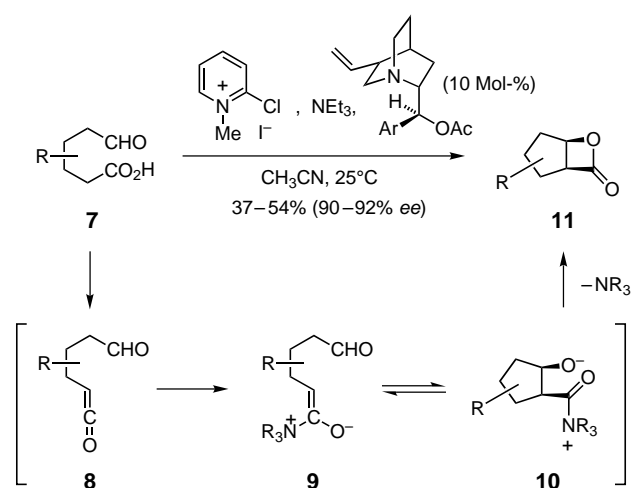
[\*] Priv.-Doz. Dr. C. Schneider  
Institut für Organische Chemie  
Georg-August-Universität Göttingen  
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 551-39-9660  
E-mail: cschnei1@gwdg.de



Schema 3. [2+2]-Cycloadditionen von Trimethylsilylketen und  $\alpha$ -Dicarbonylverbindungen nach Evans et al.<sup>[9]</sup>

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

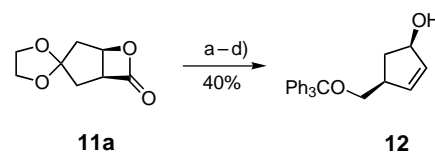
Im Rahmen einer intramolekularen, Cinchonaalkaloid-katalysierten Aldol-Lactonisierungs-Reaktion haben Romo et al. optisch aktive, bicyclische Lactone in moderaten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten synthetisiert (Schema 4).<sup>[10]</sup> In Weiterentwicklung der Arbeiten von Wynberg und Staring gehen sie von  $\omega$ -Oxocarbonsäuren **7** aus und setzen diese mit dem Mukaiyama-Reagens 2-Chlor-*N*-Methylpyridiniumiodid und NEt<sub>3</sub> zu den  $\omega$ -Oxoketenen **8** um.



Schema 4. Cinchonaalkaloid-katalysierte Aldol-Lactonisierungs-Sequenz zu bicyclischen  $\beta$ -Lactonen **11** nach Romo et al.<sup>[10]</sup>

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  $\beta$ -Lacton **11** cyclisiert. Der geschwindigkeits- und konfigurationsbestimmende Schritt ist vermutlich die abschließende Cyclisierung zum  $\beta$ -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,<sup>[2]</sup> sowie nach Ringöffnung nützliche Intermediate zur Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen. Dazu wurde **11a** exemplarisch reaktiv geöffnet, das Enonsystem durch saure Hydrolyse und Eliminierung freigesetzt und durch DIBAH-Reduktion das hoch enantiomerenangereicherte 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) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF; b) 1N HCl, THF; c) Ph<sub>3</sub>CCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH), THF.

Die hier vorgestellten neuen Arbeiten stellen einen Durchbruch in der katalytischen enantioselektiven Synthese von  $\beta$ -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  $\beta$ -Lactonen: A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1993**, 441–459.
- [2] Übersicht über Naturstoffe mit  $\beta$ -Lacton-Struktur: A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1995**, 729–744.
- [3] Exzellente Übersicht über Synthesen von optisch aktiven  $\beta$ -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.