

Asymmetrische Cycloisomerisierung von 1,6- und 1,7-Eninen mit Übergangsmetallkatalysatoren

Ian J. S. Fairlamb*

Stichwörter:

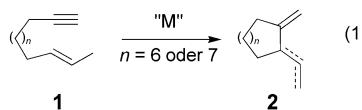
Atomökonomie · Cyclisierungen · Enantioselektivität · Palladium · Rhodium · Ruthenium

Einleitung

Eine Fülle von optisch aktiven Naturstoffen enthält hoch funktionalisierte Carbocyclen und Heterocyclen. Da diese wichtigen Strukturmerkmale für die biologische Aktivität und Wirkungsweise oft von zentraler Bedeutung sind, wurden effiziente Synthesemethoden für diese Verbindungen entwickelt. übergangsmetallkatalysierte Cyclisierungen gehören dabei zu den nützlichsten Methoden, denn sie verlaufen oft hoch selektiv und effizient. Überraschenderweise finden asymmetrische übergangsmetallkatalysierte Cyclisierungen allgemein nur begrenzte Anwendung – im Unterschied zu anderen asymmetrischen Reaktionen wie Hydrierungen oder allylischen Alkylierungen, die häufig zur Bewertung neuer chiraler Übergangsmetallkatalysatoren herangezogen werden. Asymmetrische Cyclisierungen verfügen zweifellos über ein großes Potenzial, einfache oder strukturell komplexe cyclische Verbindungen effizient und enantioselektiv zugänglich zu machen. In den letzten zwanzig Jahren hat sich die „Alder-En“-Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen ($n = 6, 7$)^[1] mit Übergangsmetallkatalysatoren (Ti, Ru, Co, Rh, Ni-Cr, Pd oder Pt) als eine äußerst wirksame, atomökonomische und umweltfreundliche Methode erwiesen, mit der komplexe carbo- und heterocyclische Gerüste

schnell und hoch regio-, diastereo- und chemoselektiv aufgebaut werden können [Gl. (1), **1** → **2**].^[2]

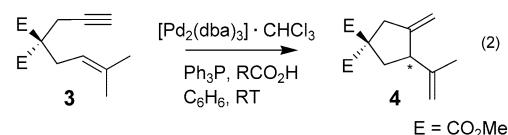
Trost hat auf diesem Gebiet Pionierarbeit geleistet, insbesondere was die Entwicklung von Katalysatoren und ihre Verwendung in Totalsynthesen von Naturstoffen betrifft, bei denen der Anwendungsbereich und die Grenzen des



Verfahrens eingehend untersucht wurden. In den letzten Jahren hat auch das Interesse an der Entwicklung einer asymmetrischen Variante der Cycloisomerisierung, insbesondere für 1,6-Enine, wieder zugenommen. Diese Entwicklungen sowie die ersten Untersuchungen zur asymmetrischen Reaktion sind Gegenstand dieses Highlights.

Asymmetrische Pd-katalysierte Cycloisomerisierungen

Die erste asymmetrische Cycloisomerisierung wurde von Trost beschrieben: Eine Kombination aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton) und einer Carbonsäure, z.B. Essigsäure, katalysiert effizient die Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen [Gl. (2), **3** → **4**].^[3] Als katalytisch aktive Zwischenstufe wurde eine Palladium(II)-Hydrido-Spezies „H-Pd-OAc“ vorgeschlagen, die durch oxidative Addition von Essigsäure an Pd^0 entsteht. Mit enantiomerreinen Carbonsäuren



Bildung der katalytisch aktiven Spezies:



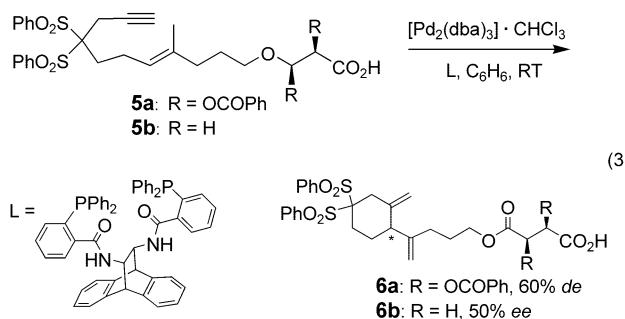
wie der Mosher-Säure ((*S*)-(-)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenylessigsäure) oder (*S*)-(-)-Binaphthoësäure verlief diese Reaktion als asymmetrische Cycloisomerisierung mit Enantioselektivitäten von maximal 33% ee, die zwar mäßig, aber ermutigend waren.

Die Kombination von Amidodiphosphan-Liganden („Trost modular ligands“) mit einem an ein 1,6- oder 1,7-Enin gebundenen chiralen Tartratauxiliar führte zu einer doppelten Stereodifferenzierung und zu verbesserter asymmetrischer Induktion [Gl. (3), **5a** → **6a**].^[4] Dabei wirkt der chirale Ligand unabhängig von der Chiralität des Tartratauxiliars. Im Gegensatz zu der im Substrat entfernt stehenden Carboxygruppe ist das chirale Tartratauxiliar für die asymmetrische Induktion nicht zwingend erforderlich. Das belegen entsprechende Umsetzungen der Methyl- und Ethylester, die mit geringer Selektivität verlaufen. Einem Mechanismusvorschlag zufolge legt die Koordination der Carboxygruppe an Pd die Konformation des Substrats im chiralitätsbestimmenden Schritt fest (Carbopalladiierung).

Ito et al. führten mit den *trans*-koordinierenden Bisferrocenyldiphosphanen auf der Basis von (*S,S*)-(R,R)-trap effizientere zweizähnige Liganden für Palladiumkatalysatoren ein [Gl. (4)].^[5] Die Phosphanliganden senken zwar die Cy-

[*] Dr. I. J. S. Fairlamb

Department of Chemistry
University of York
Heslington, York, YO10 5DD
(Großbritannien)
Fax: (+44) 1904-432-516
E-mail: ijsf1@york.ac.uk



clisierungsgeschwindigkeit, sie sind aber entscheidend für eine glatte Umsetzung, da sie Nebenreaktionen minimieren und die Lebensdauer der katalytisch wirksamen Spezies erhöhen. Bei dieser Reaktion ist die Eliminierung von H_a zum 1,4-Dien **8a** der dominierende Prozess (die Eliminierung von H_b führt zum 1,3-Dien **8b**). Stärker elektronenziehende Arylsubstituenten an den Phosphoratomen führen zu höheren Enantioselektivitäten (bis zu 95 % ee) und Reaktivitäten; dieser Effekt scheint jedoch substratabhängig zu sein (neun Beispiele, 34–76 % ee). Verwendet man *E*-Alkene anstelle der *Z*-Alkene, so beobachtet man eine Konfigurationsumkehr im neu gebildeten Chiralitätszentrum des Produkts (*E* → *R* und *Z* → *S*).

Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass optisch aktive, *cis*-komplexe Phosphane wie chiraphos oder diop nur geringe Selektivitäten liefern (6–15 % ee) – mit binap und dem elektronenreichen etrap fand auch bei 80 °C keine Umsetzung statt.

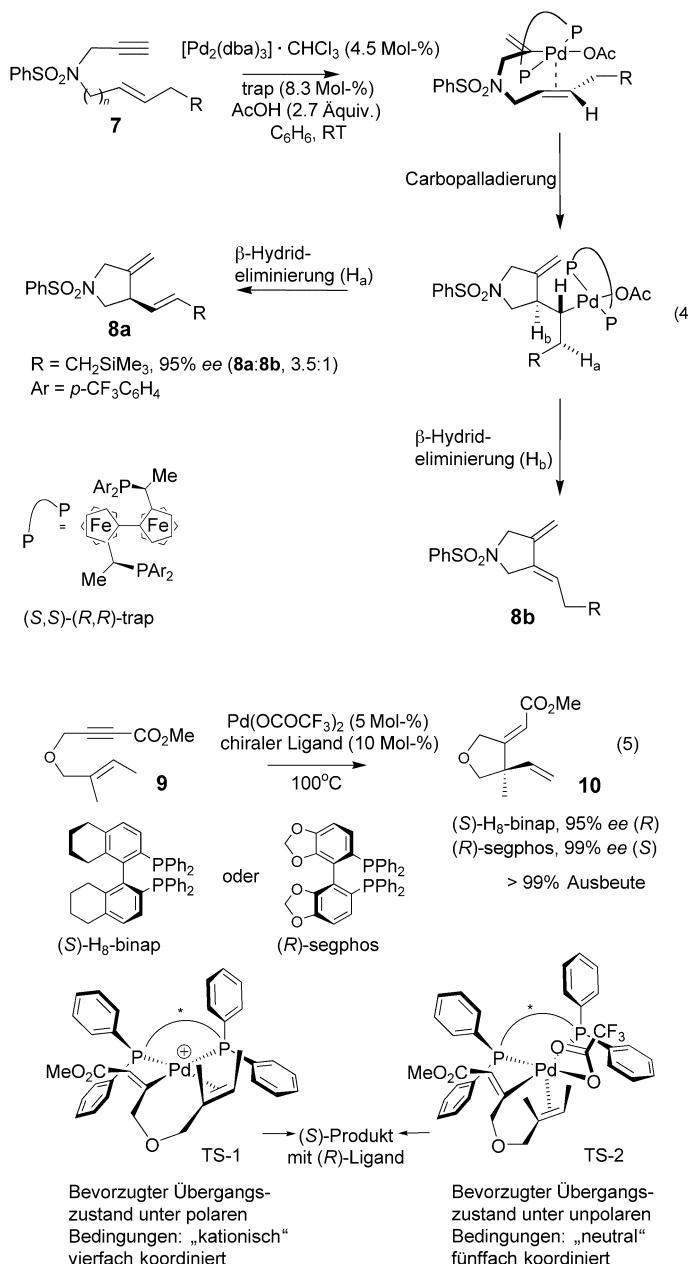
Mikami und Mitarbeiter erhielten bei der Cycloisomerisierung eines 1,6-Enins (**9** → **10**) in Benzol bei 100 °C mit typischen Palladiumkatalysatoren ($Pd(OAc)_2$, $[Pd_2(dba)_3] \cdot CHCl_3 / AcOH$ oder $[Pd_2(dba)_3] \cdot CHCl_3 / CF_3COOH$) und (*R*)-binap zwar höhere Enantioselektivitäten (bis zu 84 % ee), die katalytische Aktivität war jedoch unzureichend (< 25 % Ausbeute) [Gl. (5)].^[6]

Beim Wechsel zu $Pd(OCOCF_3)_2$ verbesserten sich Ausbeute (> 99 %) und Enantioselektivität (93 % ee), und mit den binap-Derivaten (*S*)-H₈-binap und (*R*)-segphos stieg die Enantioselektivität auf > 99 % ee. Die Reaktionen mit diesen Liganden verliefen in Dimethylsulfoxid (DMSO) als Lösungsmittel schneller, allerdings waren die Enantioselektivitäten etwas geringer (ca. 90–96 % ee). Vermutlich wird das

CF_3COO^- -Ion in DMSO assoziativ abgespalten, sodass ein quadratisch-planarer Komplex [TS-1 in Gl. (5)] mit einer freien Koordinationsstelle entsteht. In

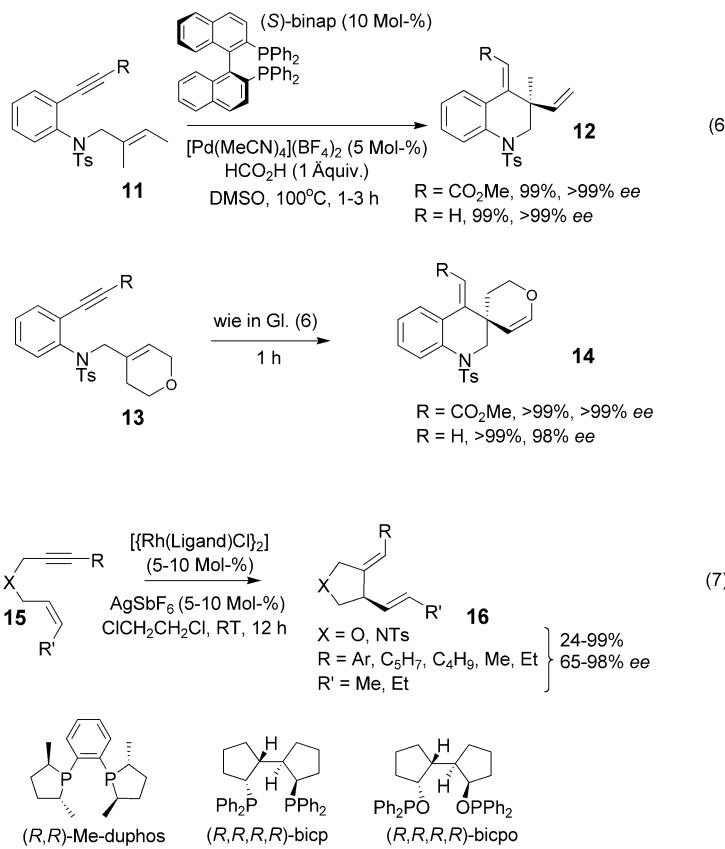
unpolaren Lösungsmitteln bleibt das Gegenion an die Pd^{II} -Spezies gebunden und das Alken muss an ein quadratisch-planares Pd^{II} -Zentrum koordinieren, das bereits vier Liganden trägt. Dabei entsteht eine vergleichsweise ungünstige, fünffach koordinierte Zwischenstufe [TS-2 in Gl. (5)], und die Reaktion wird verlangsamt.

Mikami und Hatano untersuchten außerdem die asymmetrische Cycloisomerisierung von 1,7-Eninen zu Sechsringen, die sich weniger leicht bilden als fünfgliedrige Ringsysteme.^[7] Ihnen gelang mit der Katalysatorkombination (*S*)-binap/[$Pd(MeCN)_4](BF_4)_2$ in Ge-



genwart von Ameisensäure in DMSO bei 100°C die äußerst effiziente asymmetrische Synthese von Chinolinderivaten mit einem quartären Chiralitätszentrum (**11**→**12**) oder einem Spiro-Ring-System (**13**→**14**) [Gl. (6)]. Interessanterweise lassen sich diese Reaktionen anhand von Farbänderungen in der

binap keine Reaktion beobachtet, während sich Me-duphos, bicp und bicpo als sehr nützliche Liganden erwiesen. Das Katalysatorsystem reagiert sehr empfindlich auf geringe elektronische Änderungen in Substrat und Ligand. Das Substratspektrum ist daher begrenzt.



Lösung verfolgen: Aus dem anfangs schwach gelben Reaktionsgemisch wird nach nur 2 min bei 100°C eine tiefgrüne, klare Lösung. Im Verlauf der Reaktion hellt sich die Farbe auf, bevor sie nach vollständiger Umsetzung schließlich in Gelborange umschlägt.

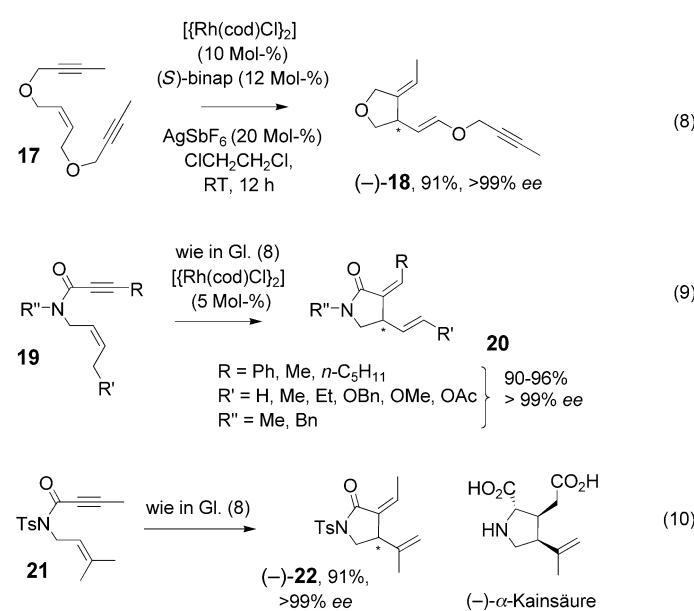
Asymmetrische Rh-katalysierte Cycloisomerisierungen

Zhang und Cao haben die ersten asymmetrischen Rh-katalysierten Cycloisomerisierungen von 1,6-Eninen beschrieben, bei denen Katalysatorvorstufen mit chiralen zweizähnigen Phosphananen oder Phosphiniten eingesetzt wurden [Gl. (7), **15**→**16**.^[8] Überraschenderweise wurde mit dem System Rh/

Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Reaktivität und Enantioselektivität für prototypische Substrate mit Heteroatomen in den verknüpfenden Einheiten deutlich verbessert werden können, indem man die Katalysatoren *in situ* herstellt. Hervorzuheben sind hier die gute Reaktivität und die ausgezeichnete asymmetrische Induktion der binap-Katalysatoren [Gl. (8), **17**→**18**.^[9]

Eine Erweiterung des Substratspektrums dieser neuen Methode ist die hoch enantioselektive Cycloisomerisierung von Enin-Amiden, die funktionisierte Lactame mit außergewöhnlich hohen Enantioselektivitäten lieferte [Gl. (9), **19**→**20**.^[10] Diese Reaktion ist mit zahlreichen funktionellen Gruppen kompatibel. Besonders bemerkenswert ist, dass so auch funktionalierte Vinylderivate zugänglich sind, z. B. Vinylether, Vinylacetate, Vinylallylether oder Enamide mit Lactamringen. Dies eröffnet einen neuen Zugang zu enantiomerenreinen Kainsäure-Analoga [Gl. (10), **21**→**22**.^[11]

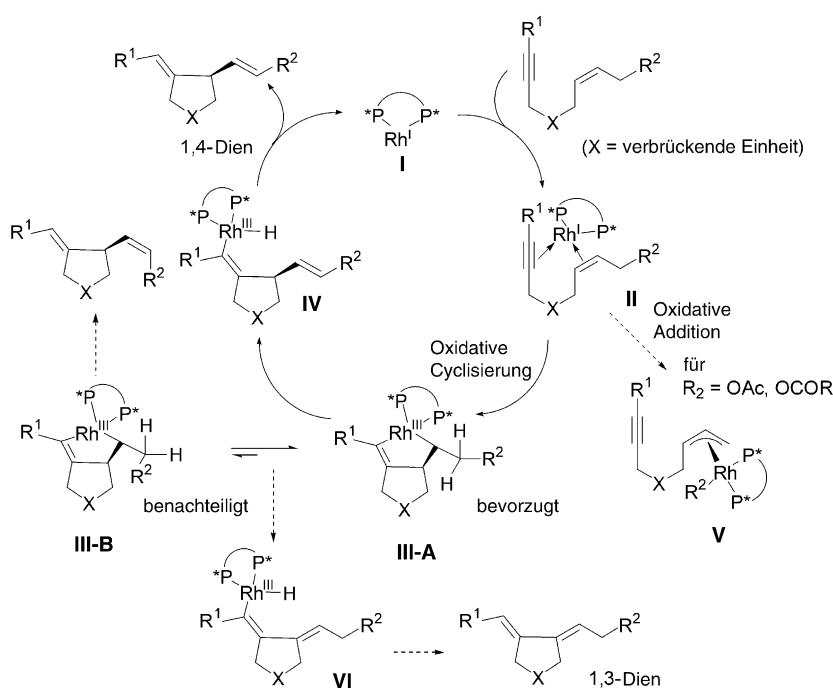
E-Alkene können hingegen nur eingeschränkt verwendet werden. Die geringen Umsätze und Enantioselektivitäten sind möglicherweise auf die schwächere Koordination der *E*-Substrate an das Rh^I-Zentrum zurückzuführen. Außerdem wurden eine selektive kinetische Racematspaltung von 1,6-Eninen und eine Rh^I-katalysierte intramolekulare Cycloisomerisierung entwickelt, durch die polyfunktionelle Tetrahydrofurane und 1,6-Enine mit zwei Chirali-



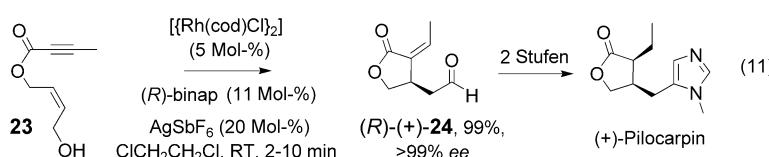
tätszentren hoch enantioselektiv zugänglich wurden.^[11]

Zhang et al. haben dieses Katalysesystem bei einer asymmetrischen formalen Synthese von (+)-Pilocarpin genutzt [Gl. (11), 23 → 24].^[12] Die funktionalisierten α -Methylen- γ -butyrolactone wurden in hohen Ausbeuten (90–98%) und Enantioselektivitäten erhalten (für alle angegebenen Beispiele > 99% ee!). Da viele dieser Umsetzungen in weniger als 5 min (!) beendet waren, ist das Katalysesystem zweifellos außerordentlich aktiv.

Für die Rh-katalysierte Cycloisomerisierung wurde ein Katalysezyklus vorgeschlagen (Schema 1).^[10] Zunächst entsteht durch zweizähnige Koordination des Enins an eine Rh^I-Spezies die Zwischenstufe **II**. Je nach Art des Substituenten R² wäre entweder eine oxidative Cyclisierung des Enins oder eine oxidative Addition zu erwarten. Im Beispiel findet nur die oxidative Cyclisierung zu den Metallacyclopenten **III**



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus für die Rh-katalysierte Cycloisomerisierung von Eninen.



statt. Eine regiospezifische β -Hydrideliminierung aus dem Metallacyclopenten **III-A** liefert die Rh–H-Spezies **IV**, aus der anschließend durch reduktive Eliminierung das erwartete 1,4-Dien gebildet wird. Dabei sollte eine *E*-konfigurierte Doppelbindung entstehen, da die β -Hydrideliminierung des sterisch weniger gehinderten Metallacyclopentens **III-A** günstiger ist als die entsprechende Reaktion des stärker gehinderten Metallacyclopentens **III-B**, die zum *Z*-Isomer führen sollte. Unter Rh-Katalyse ist die Cycloisomerisierung auch mit Allylacetat- und Carbonatgruppen kompatibel, die an niedervalente Übergangsmetallzentren im Allgemeinen oxidativ addieren. Dieses Katalysesystem begünstigt zweifellos die oxidative Cyclisierung deutlich gegenüber der oxidativen Addition.

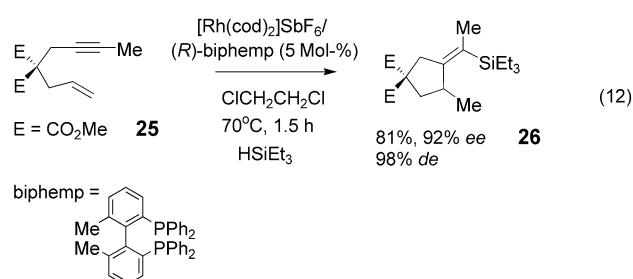
Eine Variante der Cycloisomerisierung ist die von Widenhoefer et al. entwickelte erste asymmetrische 1,6-

Enin-Cyclisierung/Hydrosilylierung, bei der Rhodiumkatalysatoren mit (*R*)-biphep-Liganden eingesetzt wurden [Gl. (12), 25 → 26].^[13]

Verschiedene 1,6-Enine lieferten funktionalisierte silylierte Alkyldencyclopentane in generell guten Ausbeuten mit bis zu 92% ee. Diese Ergebnisse sind sehr Erfolg versprechend, wenn man berücksichtigt, dass es sich um die ersten hoch enantioselektiven Umwandlungen von Eninsubstraten mit einer zentralen Malonateinheit handelt.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Perspektiven für übergangsmetallkatalysierte asymmetrische Cycloisomerisierungen sind äußerst ermutigend. Zweifellos ist die Rhodium-katalysierte Reaktion hinsichtlich des Substratspektrums (einschließlich der *Z*-Alkene), der Enantioselektivität und der Katalysatorreaktivität derzeit richtungsweisend. Aber auch an der Entwicklung einer Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Variante wird gearbeitet: Trost et al. haben berichtet, dass [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ ein ausgezeichneter Katalysator für die Cycloisomerisierung von Eninen ist. Der Katalysezyklus soll über eine durch oxidative Cyclometallierung gebildete Ruthenacyclopenten-Zwischenstufe (Ru^{IV}) verlaufen.^[14] Mit diesem Katalysator kann



man möglicherweise die Verwendung chiraler Phosphane umgehen,^[15] und man wird alternative Strategien suchen, wenn das vielseitige Ruthenium asymmetrische Reaktionen ähnlich erfolgreich katalysiert wie Rhodium und Palladium. Pt^{II}-katalysierte Cycloisomerisierungen verlaufen wie die Ru^{II}-katalysierten Reaktionen über einen oxidativen Cyclometallierungsprozess.^[16] Asymmetrische Varianten der Pt-katalysierten Reaktion müssen allerdings noch entwickelt werden.

Die hier beschriebenen effizienten Methoden für die asymmetrische Cycloisomerisierung von Eninen zu chiralen carbocyclischen und heterocyclischen Verbindungen werden sicherlich in den nächsten Jahren bei der Synthese von weiteren Naturstoffen und biologisch wichtigen und interessanten Verbindungen Anwendung finden.

[1] Allgemeine Übersichten: a) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813; b) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1; c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34; d) Mechanismen: G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215.

[2] Thermische Alder-Reaktionen ohne Übergangsmetallkatalysator wurden in

der organischen Synthese nur selten angewandt, da sehr hohe Temperaturen erforderlich sind.

- [3] B. M. Trost, D. C. Lee, F. Rise, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651.
- [4] B. M. Trost, B. A. Czeskis, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 211.
- [5] A. Goeke, M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 686; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 662 [trap = 2,2'-Bis[1-(diarylphosphanyl)-ethyl]-1,1''-biferrrocen].
- [6] M. Hatano, M. Terada, K. Mikami, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 249 [binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl], chiraphos = 2,3-Bis(diphenylphosphanyl)butan, diop = 2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan].
- [7] M. Hatano, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704.
- [8] P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104 [duphos = 1,2-Bis(phospholano)benzol, bicp = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-dicyclopentan, biepo = 2,2'-Bis(diphenylphosphinito)-1,1'-dicyclopentan].
- [9] A. Lei, M. He, S. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4104.
- [10] A. Lei, J. P. Waldkirch, M. He, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4526. Bei Pd-katalysierten asymmetrischen Cyclisierungen ähnlicher Enine, die durch Acetoxypalladierung initiiert werden, bildet eine β -Desacetoxy-palladierung (Eliminierung) den abschließenden Schritt. Diese Methode eignet sich besonders für die asymmetrische Synthese substituierter γ -Butyrolactone: a) Q. Zhang, X. Lu, X. Han, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7676; b) Q. Zhang, X. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7604.
- [11] A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11472.
- [12] A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198.
- [13] H. Chakrapani, C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 157. Rh/binap-Komplexe waren als Katalysatoren für die Cyclisierung/Hydrosilylierung unwirksam. [biphemp = 6,6'-Bis-(diphenylphosphanyl)-2,2'-dimethylbiphenyl].
- [14] a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9728; b) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714; c) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025; eine ähnliche Arbeit: d) M. Mori, N. Saito, D. Tanaka, M. Takimoto, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5606, zit. Lit.
- [15] In Gegenwart von Phosphanliganden wäre mit diesem Katalysator eine Verringerung der Cyclisierungsgeschwindigkeit zu erwarten.
- [16] M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.