

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

Ian J. S. Fairlamb\*

## Stichwörter:

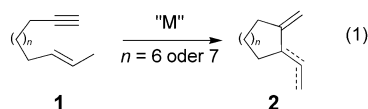
Atomökonomie · Cyclisierungen · Enantioselektivität · Palladium · Rhodium · Ruthenium

## 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,*n*-Eninen (*n* = 6, 7)<sup>[1]</sup> 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].<sup>[2]</sup>

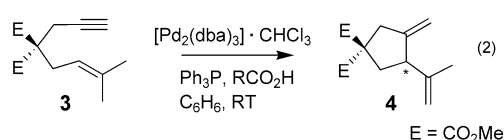
Trost hat auf diesem Gebiet Pionierarbeit geleistet, insbesondere was die Entwicklung von Katalysatoren und ihre Verwendung in Totalsynthesen von Naturstoffen betrifft, bei denen der Anwendungsbereich und die Grenzen des



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*-Dibenzylidenacetone) und einer Carbonsäure, z. B. Essigsäure, katalysiert effizient die Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen [Gl. (2), 3 → 4].<sup>[3]</sup> Als katalytisch aktive Zwischenstufe wurde eine Palladium(II)-Hydrido-Spezies „H-Pd-OAc“ vorgeschlagen, die durch oxidative Addition von Essigsäure an  $\text{Pd}^0$  entsteht. Mit enantiomerenreinen Carbonsäuren



Bildung der katalytisch aktiven Spezies:



wie der Mosher-Säure ((*S*)-(-)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenylacessigsäure) oder (*S*)-(-)-Binaphthoesäure 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].<sup>[4]</sup> 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 (Carbopalladierung).

Ito et al. führten mit den *trans*-koordinierenden Bisferrocenyldiphosphanen auf der Basis von (*S,S*)-(R,R)-trap effizientere zweizählige Liganden für Palladiumkatalysatoren ein [Gl. (4)].<sup>[5]</sup> 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



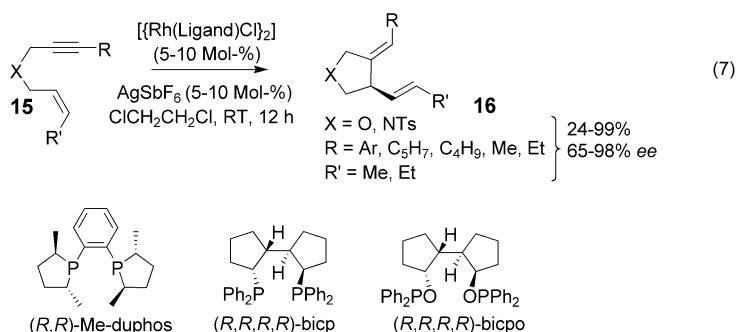
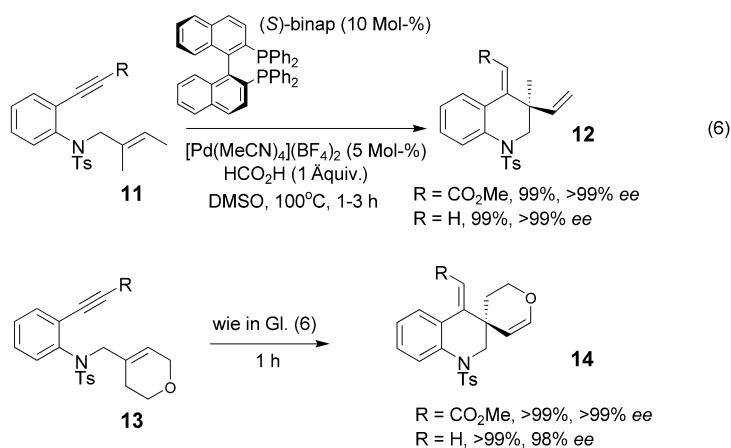
genwart von Ameisensäure in DMSO bei 100°C die äußerst effiziente asymmetrische Synthese von Chinolinderivaten mit einem quartären Chiralitätszentrum (**11**→**12**) oder einem Spiro-Ringsystem (**13**→**14**) [Gl. (6)]. Interessanterweise lassen sich diese Reaktionen anhand von Farbänderungen in der

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

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**].<sup>[9]</sup>

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

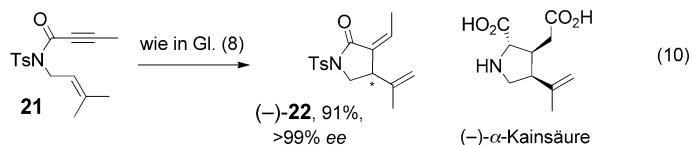
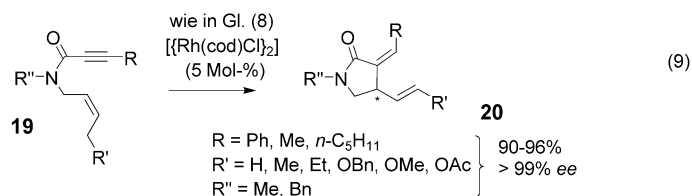
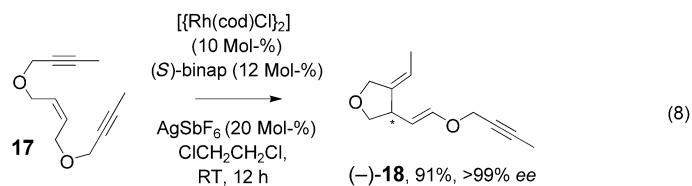
*E*-Alkene können hingegen nur eingeschränkt verwendet werden. Die geringen Umsätze und Enantioselektivitäten sind möglicherweise auf die schwächere Koordination der *E*-Substrate an das Rh<sup>I</sup>-Zentrum zurückzuführen. Außerdem wurden eine selektive kinetische Racematspaltung von 1,6-Eninen und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



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

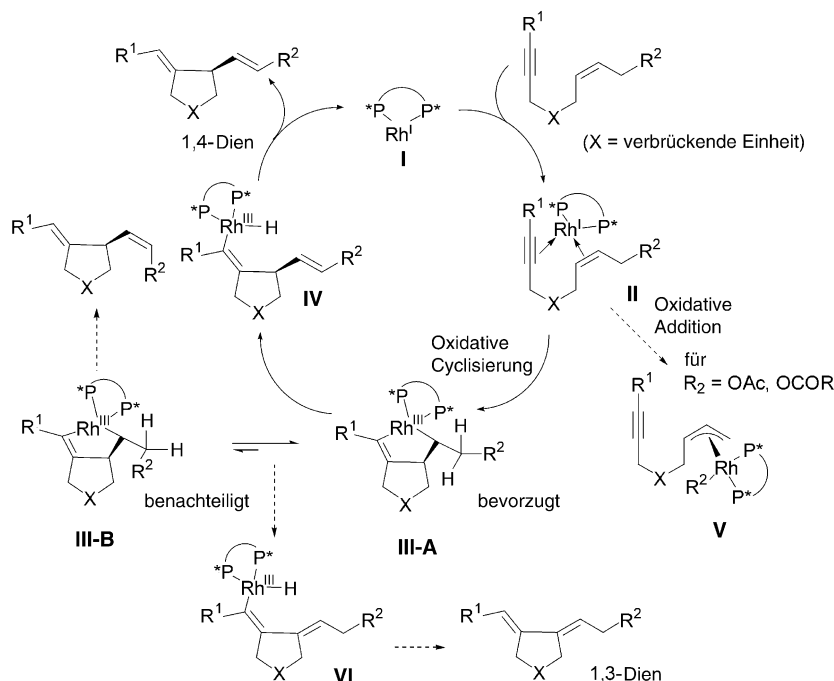
Zhang und Cao haben die ersten asymmetrischen Rh-katalysierten Cycloisomerisierungen von 1,6-Eninen beschrieben, bei denen Katalysatorvorstufen mit chiralen zweizähligen Phosphanen oder Phosphiniten eingesetzt wurden [Gl. (7), **15**→**16**].<sup>[8]</sup> Überraschenderweise wurde mit dem System Rh/



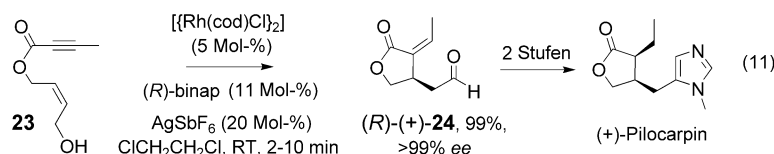
tätszentren hoch enantioselektiv zugänglich wurden.<sup>[11]</sup>

Zhang et al. haben dieses Katalysatorsystem bei einer asymmetrischen formalen Synthese von (+)-Pilocarpin genutzt [Gl. (11), **23**→**24**].<sup>[12]</sup> Die funktionalisierten  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ -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 Katalysatorsystem zweifellos außerordentlich aktiv.

Für die Rh-katalysierte Cycloisomerisierung wurde ein Katalysezyklus vorgeschlagen (Schema 1):<sup>[10]</sup> Zunächst entsteht durch zweizählige Koordination des Enins an eine  $Rh^I$ -Spezies die Zwischenstufe **II**. Je nach Art des Substituenten  $R^2$  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.

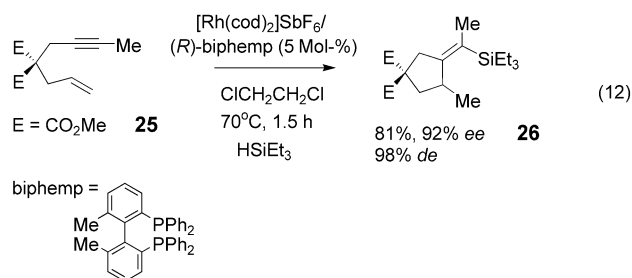


statt. Eine regiospezifische  $\beta$ -Hydrideliminierung aus dem Metallacyclopenten **III-A** liefert die  $Rh$ -H-Spezies **IV**, aus der anschließend durch reduktive Eliminierung das erwartete 1,4-Dien gebildet wird. Dabei sollte eine *E*-konfigurierte Doppelbindung entstehen, da die  $\beta$ -Hydrideliminierung 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 Katalysatorsystem 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*)-biphenyl-Liganden eingesetzt wurden [Gl. (12), **25**→**26**].<sup>[13]</sup>

Verschiedene 1,6-Enine lieferten funktionalisierte silylierte Alkyliden-cyclopentane 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  $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$  ein ausgezeichnete Katalysator für die Cycloisomerisierung von Eninen ist. Der Katalysezyklus soll über eine durch oxidative Cyclo-metallierung gebildete Ruthenacyclopenten-Zwischenstufe ( $Ru^{IV}$ ) verlaufen.<sup>[14]</sup> Mit diesem Katalysator kann

man möglicherweise die Verwendung chiraler Phosphane umgehen,<sup>[15]</sup> und man wird alternative Strategien suchen, wenn das vielseitige Ruthenium asymmetrische Reaktionen ähnlich erfolgreich katalysiert wie Rhodium und Palladium. Pt<sup>II</sup>-katalysierte Cycloisomerisierungen verlaufen wie die Ru<sup>II</sup>-katalysierten Reaktionen über einen oxidativen Cyclometallierungsprozess.<sup>[16]</sup> 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.

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

- [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

- [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''-biferrocen].
- [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-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, bicpo = 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 Cyclisie-

rungen ähnlicher Enine, die durch Acetoxypalladierung initiiert werden, bildet eine  $\beta$ -Desacetoxypalladierung (Eliminierung) den abschließenden Schritt. Diese Methode eignet sich besonders für die asymmetrische Synthese substituierter  $\gamma$ -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.