

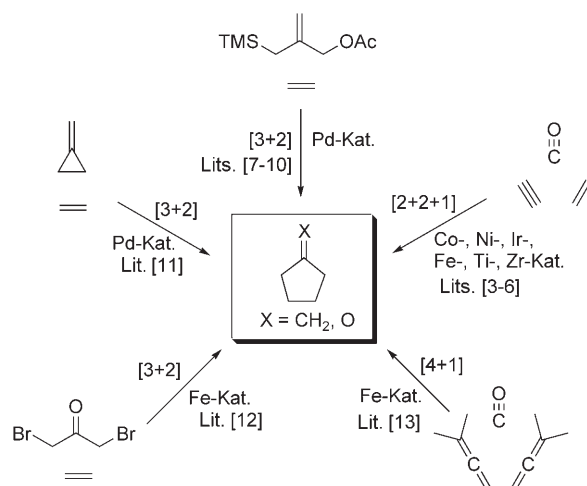
# Enantioselektive palladiumkatalysierte Trimethylenmethan-[3+2]-Cycloadditionen\*\*

Paul Le Marquand und William Tam\*

Asymmetrische Synthesen · Chirale Liganden ·  
Cycloadditionen · Palladium · Trimethylenmethan

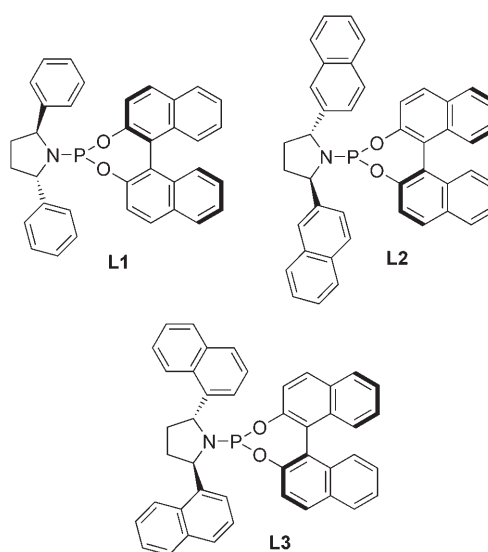
Cycloadditionen zählen zu den leistungsfähigsten Methoden zum Aufbau von Ringsystemen, nicht aktivierte Substrate reagieren aber gewöhnlich erst unter sehr harschen Bedingungen – bei hohen Temperaturen und Drücken – in guten Ausbeuten zum Cycloaddukt. Übergangsmetallkatalysatoren eröffnen neue Perspektiven für hoch selektive Cycloadditionen, denn durch Komplexierung am Metallzentrum können auch ansonsten unreaktive Substrate polarisiert und aktiviert werden.<sup>[1]</sup> Die Komplexierung beschleunigt die Reaktion, zusätzlich ergibt sich aber auch die Möglichkeit einer asymmetrischen Umwandlung, wenn der Metallkatalysator chirale Liganden trägt.

Viele Naturstoffe enthalten fünfgliedrige Ringe. Daher wurde verstärkt nach Wegen zum Aufbau solcher cyclischen Systeme gesucht,<sup>[2]</sup> und nunmehr sind zahlreiche metallkatalysierte Cycloadditionen bekannt, die zu Fünfringen führen (Schema 1).<sup>[3–13]</sup> Trost und Mitarbeiter beschrieben die ersten palladiumkatalysierten [3+2]-Cycloadditionen von Trimethylenmethan (TMM) schon im Jahr 1979.<sup>[7a]</sup> Seither wurden zahlreiche Aspekte von Cycloadditionen erforscht, unter anderem die Chemo-, Regio- und Stereoselektivität,<sup>[7b–e]</sup> intramolekulare<sup>[7f,g]</sup> und heterocyclische<sup>[7h,i]</sup> Varianten sowie Anwendungen in der Naturstoffsynthese.<sup>[7j–l]</sup> In asymmetrischen Versionen, die auf eine Steuerung der Absolutkonfiguration abzielten, wurden stets chirale Auxiliare eingesetzt.<sup>[7m]</sup> 1989 beschrieb Hayashis Arbeitsgruppe die ersten asymmetrischen palladiumkatalysierten Cycloadditionen dieser Art, die aber nur mit einer schwachen bis mäßigen asymmetrischen Induktion verliefen (4–78 % *ee*).<sup>[14]</sup> Das schwerwiegendste Problem bei der Entwicklung eines Katalysators für diese Reaktion liegt darin, dass der nucleophile Angriff des zwitterionischen Intermediats auf das Alken (der als selektivitätsbestimmend angesehen wird) auf der Seite stattfindet, die von dem am Palladiumzentrum koordinierten chiralen Liganden abgewandt ist. Trost und Mitarbeitern ge-



**Schema 1.** Bildung von Fünfringen durch metallkatalysierte Cycloadditionen. TMS = Trimethylsilyl.

lang es kürzlich dennoch, hohe asymmetrische Induktionen bei palladiumkatalysierten TMM-[3+2]-Cycloadditionen zu erzielen, indem sie sperrige chirale Phosphoramiditliganden verwendeten (Abbildung 1).<sup>[8–10]</sup> So reagierte 3-Acetoxy-2-trimethylsilylmethyl-1-propen (**1**) in Gegenwart von 5 Mol-%

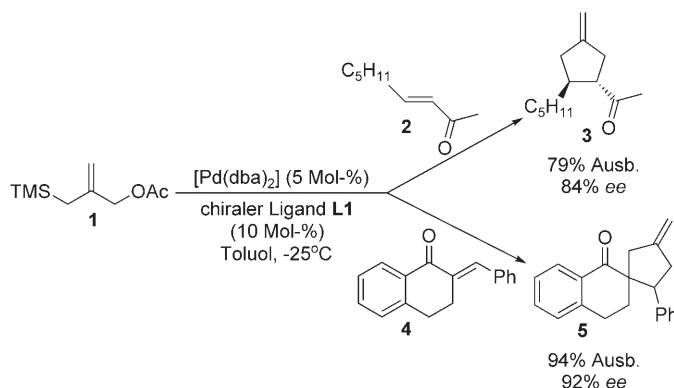


**Abbildung 1.** Chirale Phosphoramiditliganden.

[\*] P. Le Marquand, Prof. Dr. W. Tam  
Guelph-Waterloo Centre for Graduate Work  
in Chemistry and Biochemistry  
Department of Chemistry, University of Guelph  
Guelph, Ontario N1G 2W1 (Kanada)  
Fax: (+1) 519-766-1499  
E-Mail: wtam@uoguelph.ca

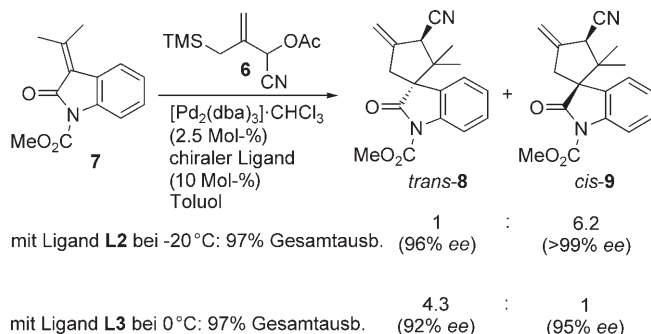
[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Merck Frosst Centre for Therapeutic Research und dem Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada unterstützt.

[Pd(dba)<sub>2</sub>] (dba = Dibenzylidenacetone) und 10 Mol-% des chiralen Phosphoramiditliganden **L1** mit dem elektronenarmen Alken **2** in 79% Ausbeute und mit 84% *ee* zum *exo*-Methylencyclopentan **3**.<sup>[8]</sup> Unter denselben Bedingungen lieferte die analoge Reaktion des Benzylidentetralons **4** das entsprechende spirocyclische Addukt **5** in 94% Ausbeute und mit 92% *ee* (Schema 2).



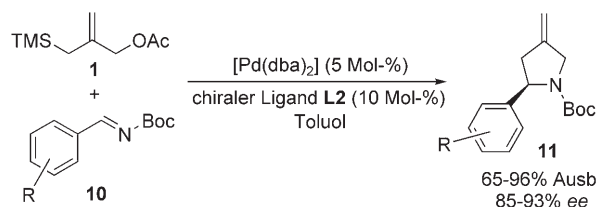
**Schema 2.** Asymmetrische palladiumkatalysierte [3+2]-Cycloadditionen von TMM und den Alkenen **2** und **4**.

Später erweiterten Trost und Mitarbeiter die Anwendungsbreite dieses Ansatzes auf die enantioselektive Synthese spirocyclischer Oxindolcyclopentane und Pyrrolidine.<sup>[9,10]</sup> Die asymmetrischen palladiumkatalysierten [3+2]-Cycloadditionen von 3-Alkylidenoxindolin-2-onen wie **7** mit der cyansubstituierten TMM-Vorstufe **6** unter Zusatz von 2.5 Mol-% [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]·CHCl<sub>3</sub> und 10 Mol-% der chiralen Liganden **L2** oder **L3** ergaben selektiv die spirocyclischen Oxindolcyclopentane *trans*-**8** und *cis*-**9** in ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 3).<sup>[9]</sup> Das Verhältnis von *trans*- und *cis*-[3+2]-Cycloaddukt variierte zwischen 1.3:1 und >20:1, je nach der Struktur des 3-Alkylidenoxindolin-2-ons und dem eingesetzten Liganden. Die chiralen Liganden **L2** und **L3** lieferten in diesen Cycloadditionen gewöhnlich Enantiomenüberschüsse über 90%. **L3** führte meist zu *trans*-**8** als Hauptprodukt, **L2** hingegen auch oft bevorzugt zu *cis*-**9**. Dies ist bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass sich die Liganden nur in der Verknüpfungsstelle an den Naphthylsubstituenten unterscheiden.



**Schema 3.** Enantioselektiver Aufbau spirocyclischer Oxindolcyclopentane durch asymmetrische palladiumkatalysierte [3+2]-Cycloadditionen von TMM.

Die ersten asymmetrischen palladiumkatalysierten [3+2]-Cycloadditionen von TMM und Iminen wurden kürzlich ebenfalls von Trost und Mitarbeitern beschrieben (Schema 4).<sup>[10]</sup> In Gegenwart von 5 Mol-% [Pd(dba)<sub>2</sub>] und 10 Mol-% des chiralen Liganden **L2** entstanden aus den Iminen **10** und 3-Acetoxy-2-trimethylsilylmethyl-1-propen (**1**) die entsprechenden Pyrrolidine **11** in guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten (Schema 4).<sup>[10]</sup>



**Schema 4.** Asymmetrische palladiumkatalysierte [3+2]-Cycloadditionen von TMM und Iminen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Diese Studien zur asymmetrischen palladiumkatalysierten [3+2]-Cycloaddition mit TMM markieren einen wichtigen Fortschritt, denn es konnten nicht nur erstmals in derartigen Reaktionen hohe asymmetrische Induktionen erzielt werden, sondern es wurde auch eine effiziente Methode zum asymmetrischen Aufbau fünfgliedriger Carbo- und Heterocyclen eingeführt. Die beschriebenen Verfahren werden sich daher als immens nützlich für die asymmetrische Synthese von Naturstoffen mit entsprechenden Ringsystemen erweisen. Das Konzept sperriger Phosphoramiditliganden wird überdies das Forschungsgebiet der Übergangsmetallkatalysierten Cycloadditionen nachdrücklich beeinflussen.

Online veröffentlicht am 13. März 2008

- [1] Übersichten zu Übergangsmetallkatalysierten Cycloadditionen: M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49–92.
- [2] Übersichten: a) B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 11, 141–170; b) G. Mehta, A. Srikrishna, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 671–719; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235–3285.
- [3] Übersichten zu Übergangsmetallkatalysierten [2+2+1]-Cycloadditionen: a) M. A. Pericás, J. Balsells, J. Castro, I. Marchueta, A. Moyano, A. Riera, J. Vazquez, X. Verdager, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 167–174; b) S. L. Buchwald, F. A. Hicks in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, I–III*, Vol. 2 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 491–510.
- [4] Übersichten zu Pauson-Khand-[2+2+1]-Cycloadditionen: a) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081–1119; b) S. T. Ingate, J. Marco-Contelles, *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, 30, 121–143.
- [5] a) R. D. Broene, S. L. Buchwald, *Science* **1993**, 261, 1696–1701; b) F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11688–11689; c) C. J. Rousset, D. R. Swanson, F. Lamaty, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5105–5108.
- [6] a) Eine Übersicht zu nickelkatalysierten [2+2+1]-Cycloadditionen: K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *Synlett* **1992**, 539–545; b) eisenkatalysierte [2+2+1]-Cycloadditionen: A. J. Pearson, R. A. Dubbert, *Organometallics* **1994**, 13, 1656–1661; c) iridiumkatalysierte [2+2+1]-Cycloadditionen: K. E. Schwiabert, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11570–11571.

- [7] a) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6429–6432; b) B. M. Trost, T. N. Nanninga, T. Satoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 721–723; c) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1–20; B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1–20; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1–20; d) B. M. Trost, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1615–1626; e) B. M. Trost, P. Seoane, S. Mignani, M. Acemoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7487–7500; f) B. M. Trost, T. A. Grese, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7350–7362; g) B. M. Trost, T. A. Grese, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 686–697; h) B. M. Trost, S. A. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 408–422; i) B. M. Trost, C. M. Marrs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6636–6645; j) B. M. Trost, J. R. Parquette, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7568–7569; k) B. M. Trost, R. I. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10094–10105; l) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2237–2252; m) B. M. Trost, B. Yang, M. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6482–6484.
- [8] B. M. Trost, J. P. Stambuli, S. M. Silverman, U. Schwörer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13328–13329.
- [9] B. M. Trost, N. Cramer, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396–12397.
- [10] B. M. Trost, S. M. Silverman, J. P. Stambuli, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12398–12399.
- [11] a) P. Binger, H. M. Büch, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77–151; b) siehe auch Lit. [1].
- [12] a) R. Noyori, K. Yokoyama, S. Makino, Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1772–1773; b) R. Noyori, F. Shimizu, Y. Hayakawa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2091–2094.
- [13] a) B. E. Eaton, B. Rollman, J. A. Kadul, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6245–6246; b) siehe auch Lit. [1].
- [14] A. Yamamoto, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 375–378.




## Erlebnis Wissenschaft

... für alle die mehr wissen wollen



**Liebe, Licht und Lippenstift**  
Das Beste von John Emsley



**Brillante Denker, kühne Pioniere**  
Zehn bahnbrechende Entdeckungen



**Potzblitz Biologie**  
Die Höhlenabenteuer von Rita und Robert

\*Der Euro-Preis gilt nur in Deutschland

Emsley, J.  
**Liebe, Licht und Lippenstift**  
**Das Beste von John Emsley**  
2007. VIII, 232 Seiten. Broschur.  
€ 19,90/sFr 32,-. ISBN 978-3-527-31638-0

Sie wollten schon immer wissen, warum Schokolade so unwiderstehlich ist? Sie möchten mehr über den schlimmsten Gestank der Welt erfahren? Ihnen kann geholfen werden: ein Best of unseres Erfolgsautors John Emsley. Keiner beschreibt so packend und eingängig die Chemie unseres Alltags!

Ball, P.  
**Brillante Denker, kühne Pioniere**  
**Zehn bahnbrechende Entdeckungen**  
2007. X, 233 Seiten. Gebunden.  
€ 24,90/sFr 40,-. ISBN 978-3-527-31680-9

Worin liegt die Schönheit eines chemischen Experiments? Und was ist das überhaupt: ein Experiment? Auf solch grundlegende Fragen

antwortet Erfolgsautor Philip Ball. Seine Top 10 der experimentellen Entdeckungen zeigen wie sich die Schönheit in der Chemie darstellen lässt.

Zankl, H. et al.  
**Potzblitz Biologie**  
**Die Höhlenabenteuer von Rita und Robert**  
2007. VI, 264 Seiten. Gebunden.  
€ 24,90/sFr 40,-. ISBN 978-3-527-31754-7

Dieses Buch bietet mehr als nur eine spannende Geschichte für Kinder und Jugendliche. Es entführt Leser und Zuhörer auf einen lehrreichen Streifzug durch die unterschiedlichsten naturwissenschaftlichen Phänomene.



**WILEY-VCH**  
WILEY-VCH · Postfach 10 11 61 · D-69451 Weinheim  
Fax: +49 (0) 6201-60 61 84 · service@wiley-vch.de  
[www.wiley-vch.de/erlebnis-wissenschaft](http://www.wiley-vch.de/erlebnis-wissenschaft)