

Entwicklung von Katalysatoren für Elektrocyclisierungen mithilfe von Theorie und Experiment

Dean J. Tantillo*

Cycloadditionen · Dichtefunktionalrechnungen ·
Katalyse · Lewis-Säuren · Pericyclische Reaktionen

Zahllose pericyclische Reaktionen sind bereits praktisch ausgeführt und theoretisch untersucht worden. Diese Reaktionen, die sich durch hochgradig delokalisierte, oft unpolare Übergangszustände und das Fehlen von Zwischenprodukten auszeichnen, stellen die Katalyseforschung vor eine besondere Herausforderung. Es wurden mehrere Strategien zur Beschleunigung pericyclischer Reaktionen vorgestellt, von denen einige bisher nicht mehr als eine Theorie sind, während andere bereits experimentell bestätigt werden konnten. In einigen Fällen wurde die Reaktion in Gegenwart eines Katalysators beschleunigt, während in anderen Fällen nur der Einsatz stöchiometrischer Mengen an Reagens zum Erfolg führte.

Die schematische Darstellung eines Übergangszustands einer pericyclischen Reaktion ist in Abbildung 1 gezeigt (blau). Wenn die Struktur eines solchen Übergangszustands keine Substituenten enthält, ist die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wahrscheinlich die Folge direkter Wechselwirkungen zwischen einem Promotor und den Elektronen, die während der pericyclischen Reaktion umlagern (Abbildung 1, grün). Jiao und Schleyer haben vorhergesagt, dass eine solche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit für einige sigmatrope Umlagerungen und Elektrocyclisierungen in Gegenwart anorganischer Kationen (M^{n+} in Abbildung 1) eintreten wird.^[1]

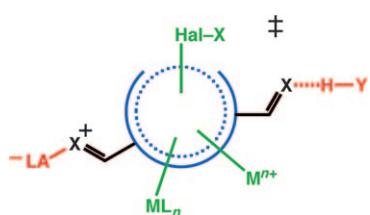


Abbildung 1. Klassen von Gruppen (grün: Gruppen, die direkt mit umlagernden Elektronen wechselwirken; rot: Gruppen, die mit Substituenten wechselwirken), die selektiv an pericyclische Übergangszustände (blau) binden und die Umlagerung beschleunigen könnten.

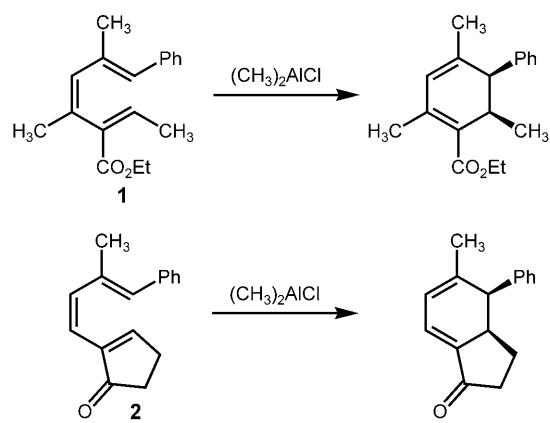
Hierbei resultiert die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit aus günstigen elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem Kation und den umlagernden Elektronen, die für den Übergangszustand stärker sind als für die Ausgangsverbindung.^[1] Es wurde außerdem vorhergesagt, dass halogenhaltige Moleküle (Hal-X in Abbildung 1) die Energiebarrieren für [3,3]-sigmatrope Umlagerungen durch eine Kombination von elektrostatischen und Orbitalwechselwirkungen herabsetzen können, die ebenfalls für Übergangszustandskomplexe stärker sind als für Ausgangsverbindungen.^[2] Weiterhin wurde gezeigt, dass auch Übergangsmetallhaltige Gruppen (ML_n in Abbildung 1; L: Ligand) zu solch selektiven Komplexierungen eines Übergangszustands in der Lage sind.^[3] In vielen Fällen, in denen Übergangsmetallkatalysatoren oder -promotoren beteiligt sind, wird indessen eine konzertierte pericyclische Reaktion in einen nichtpericyclischen, stufenweisen Prozess überführt.^[4]

Trägt der pericyclische Übergangszustand Substituenten, eröffnen sich zusätzliche Möglichkeiten zur Reaktionsbeschleunigung. Es ist bekannt, dass auch die Substituenten selbst die Geschwindigkeit pericyclischer Reaktionen beeinflussen können^[5] und dass diese Effekte durch Wechselwirkungen mit Katalysatoren oder Promotoren vergrößert werden können (Abbildung 1, rot). Man betrachte einen beliebigen elektronenziehenden Substituenten, wie er in Abbildung 1 (schwarz, C=X) dargestellt ist. Die elektronenziehenden Eigenschaften solcher Substituenten können durch Koordination an eine Lewis-Säure (LA) oder einen über Wasserstoffbrücken gebundenen Organokatalysator (H-Y) verstärkt werden. Beispiele für diese Strategie schließen Lewis-Säuren, Brønsted-Säuren und Antikörper-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen ein.^[6,7]

Die Klasse pericyclischer Reaktionen, für die bei weitem die meisten Katalysatoren beschrieben wurden, sind Cycloadditionen.^[4,6-8] Außerdem wurden einige katalytische sigmatrope Umlagerungen beschrieben.^[7,9] Allerdings war katalytischen Elektrocyclisierungen – abgesehen von Nazarov-Cyclisierungen (Vier-Elektronen-Electrocyclisierungen, in denen Oxypentadienylkationen *in situ* generiert werden)^[10] – bislang kein Erfolg beschieden. Vor kurzem gelang nun jedoch Bergman et al. erstmals der Nachweis, dass Sechs-Elektronen-Electrocyclisierungen durch Lewis-Säuren katalysiert werden können (Schema 1).^[11]

1,3,5-Hexatriene mit elektronenziehenden Substituenten in 2-Position cyclisieren über niedrigere Energiebarrieren als

[*] Prof. D. J. Tantillo
Department of Chemistry
University of California, Davis
One Shields Avenue, Davis, CA 95616 (USA)
E-Mail: tantillo@chem.ucdavis.edu
Homepage: <http://blueline.ucdavis.edu>



Schema 1. Lewis-Säure-katalysierte Sechs-Elektronen-Elektrocyclisierungen.

analoge Systeme ohne solche Substituenten.^[5b] Bergman et al. wollten diese Tatsache nutzen, indem sie 2-substituierte Systeme in katalytischen Sechs-Elektronen-Elektrocyclisierungen umsetzten, bei denen die Substituenten zur Verstärkung ihrer geschwindigkeitssteigernden Eigenschaften vorübergehend an Lewis-Säuren gebunden wurden. Zunächst wurde die Machbarkeit dieser Strategie mithilfe quantenchemischer Rechnungen auf dem B3LYP/6-31G**-Niveau abgeschätzt; gemäß diesen Rechnungen verringert eine Protonierung (die wahrscheinlich eine größere Wirkung als die Komplexierung mit einer Lewis-Säure hat) die Energiebarriere für eine Elektrocyclisierung von 2-Carbomethoxy-1,3,5-hexatrien um etwa 10 kcal mol⁻¹. Nachfolgend wurde eine Vielzahl von Lewis-Säuren untersucht, wobei sich zeigte, dass (CH₃)₂AlCl ein effizienter Katalysator für die Reaktion in Schema 1 ist (man beachte, dass ein System einen Estersubstituenten enthält, das andere eine Ketogruppe). Bergman et al. wiesen nach, dass 1) die Reaktionsgeschwindigkeit dieser Elektrocyclisierungen in Gegenwart von (CH₃)₂AlCl zunimmt, und zwar um einen Faktor von bis zu 55 für die Umlagerung von **2** in Gegenwart eines Äquivalents (CH₃)₂AlCl bei 28°C, und 2) sich die Reaktionsgeschwindigkeit in Gegenwart substöchiometrischer Mengen (CH₃)₂AlCl erhöht. Wenngleich im Allgemeinen 20 Mol-% oder mehr an (CH₃)₂AlCl für eine signifikante Beschleunigung der Reaktion benötigt wurden, belegen diese Befunde, dass die Steigerung von Substituenteneffekten prinzipiell genutzt werden kann, um Sechs-Elektronen-Elektrocyclisierungen zu katalysieren. Es wurde auch eine Vielzahl an Experimenten durchgeführt, die zeigten, dass eine Bindung des Katalysators an das Substrat im Verhältnis 1:1 stattfindet. Eyring-Diagramme wurden verwendet, um die Aktivierungsparameter für die in Schema 1 abgebildeten Reaktionen zu bestimmen, wenn diese in Gegenwart oder Abwesenheit von (CH₃)₂AlCl durchgeführt wurden; es wurden Abnahmen der freien Aktivierungsener-

gie um etwa 2 kcal mol⁻¹ (bei 298 K; überwiegend ein enthalpischer Effekt) beobachtet.

Wie Bergman et al. anmerkten, gibt es durchaus noch Verbesserungsspielraum bei der Reaktionsbeschleunigung und der Umsatzeffizienz; ihre Befunde bieten allerdings einen Ausgangspunkt für die Entwicklung nicht nur von aktiveren Katalysatoren, sondern auch von chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren (die relative Konfiguration der Produkte wird von klassischen Orbitalsymmetrie-^[12] und Torquoselektivitätseffekten^[5a] kontrolliert, wohingegen chirale Katalysatoren eine Kontrolle der absoluten Konfigurationen ermöglichen würden) und Organokatalysatoren, die Substituenteneffekte verstärken. Die bereits untersuchten Systeme sind relativ komplex, was im Hinblick auf die Anwendung solcher Reaktionen zur Synthese komplexer Moleküle hoffen lässt. Der in diesem Fall angewendete, theoretisch-experimentelle Ansatz für das Katalysatordesign ist äußerst vielversprechend, da er sich auf viele andere Systeme erweitern lässt.^[13]

- [1] a) H. Jiao, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11529–11535; b) H. Jiao, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1760–1763.
- [2] S. C. Wang, D. J. Tantillo, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 7149–7153.
- [3] M. R. Siebert, D. J. Tantillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8686–8687, zit. Lit.
- [4] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92; H.-W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523–596, zit. Lit.
- [5] a) Beispiele zu 4e⁻-elektrocyclischen Reaktionen: W. R. Dohler, Jr., H. Koroniak, K. N. Houk, C. Sheu, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 471–477, zit. Lit.; b) Beispiele zu 6e⁻-elektrocyclischen Reaktionen: T.-Q. Yu, Y. Fu, L. Liu, Q.-X. Guo, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6157–6164, zit. Lit.
- [6] U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741–761; J. Shen, C.-H. Tan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3229–3236, zit. Lit.
- [7] Siehe auch: J. K. Lee, D. J. Tantillo, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2008**, *104*, 260–283, zit. Lit.
- [8] Einige pericyclische Reaktionen – besonders Cycloadditionen – können auch durch Präorganisation vorangetrieben werden (größtenteils ein entropischer Effekt); siehe Lit. [7].
- [9] S. C. Wang, D. J. Tantillo, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4386–4392, zit. Lit.
- [10] M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193–2206; A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577–7606; H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479–6517, zit. Lit.
- [11] L. M. Bishop, J. E. Barbarow, R. G. Bergman, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8220–8223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8100–8103.
- [12] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*; VCH, Weinheim, **1970**; b) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17–22; c) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.
- [13] K. N. Houk, P. H.-Y. Cheong, *Nature* **2008**, *455*, 309–313.