

# Asymmetrische intramolekulare Carbocyanierung von Alkenen durch C-C-Aktivierung\*\*

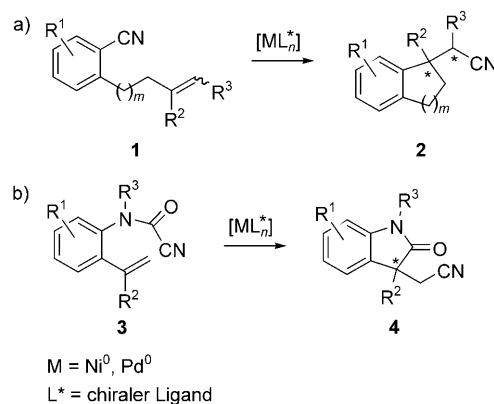
Carmen Nájera\* und José M. Sansano\*

Asymmetrische Katalyse · Carbocyanierungen · Nickel · Palladium

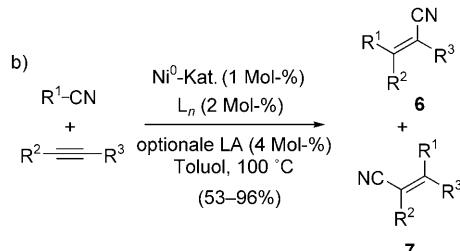
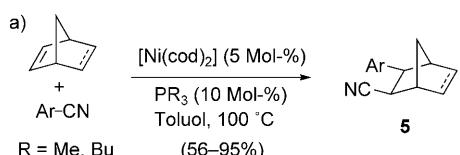
Viele organische funktionelle Gruppen koordinieren in charakteristischer Weise an Übergangsmetallzentren. Auf diesem Weg können die normalen Reaktivitätsmuster der funktionellen Gruppen invertiert und ungewöhnliche Umsetzungen glatt ausgeführt werden. Die meisten metallorganischen Reaktionen verlaufen äußerst spezifisch und unterscheiden zwischen strukturell ähnlichen Gruppen, sodass der Einsatz von Schutzgruppen vermieden werden kann. In zahlreichen Umsetzungen treten Übergangsmetallkomplexe mit Metall-Kohlenstoff- $\sigma$ -Bindungen als Intermediate auf, die im weiteren Verlauf an der Bildung von Bindungen zwischen Kohlenstoffatomen (mit gleicher oder unterschiedlicher Hybridisierung) teilnehmen. Derartige Reaktionen sind von höchster Bedeutung für die organische Synthese.<sup>[1]</sup>

Der Aufbau eines quartären Kohlenstoffzentrums ist, im Wesentlichen wegen der sterischen Abstoßung der vier Kohlenstoffsubstituenten, stets eine schwierige Aufgabe.<sup>[2,3]</sup> Handelt es sich darüber hinaus um vier verschiedene Substituenten, so wird der selektive Aufbau eines quartären Stereozentrums durch asymmetrische Synthese zu einer echten Herausforderung.<sup>[4]</sup> Nach den bahnbrechenden Arbeiten von Knowles, Noyori, Sharpless und Kagan hat sich die Suche nach neuen Strategien für die asymmetrische Katalyse heute zu einem sehr aktiven Forschungsgebiet entwickelt. Diese chemischen Prozesse bieten gegenüber enzymkatalysierten Reaktionen die Vorteile, dass sie auf ein breiteres Substratspektrum anwendbar sind und dass durch einen Wechsel der absoluten Konfiguration des Katalysators beide Enantiomere gezielt erhalten werden.

Derzeit gibt es nur wenige katalytische Methoden zum enantioselektiven Aufbau von quartären Kohlenstoffstereozentren;<sup>[2,3]</sup> ein Beispiel ist die intramolekulare Aryl- und Acylcyanierung nichtaktivierter Olefine (Schema 1a und b),



eingebaut. So liefern die nickelkatalysierten Arylcyanierungen von Norbornen und Norbornadien<sup>[13]</sup> mit einem breiten Substratspektrum die Produkte in 56–95% Ausbeute (Schema 2a). Im Fall von Norbornadien wird vorwiegend das



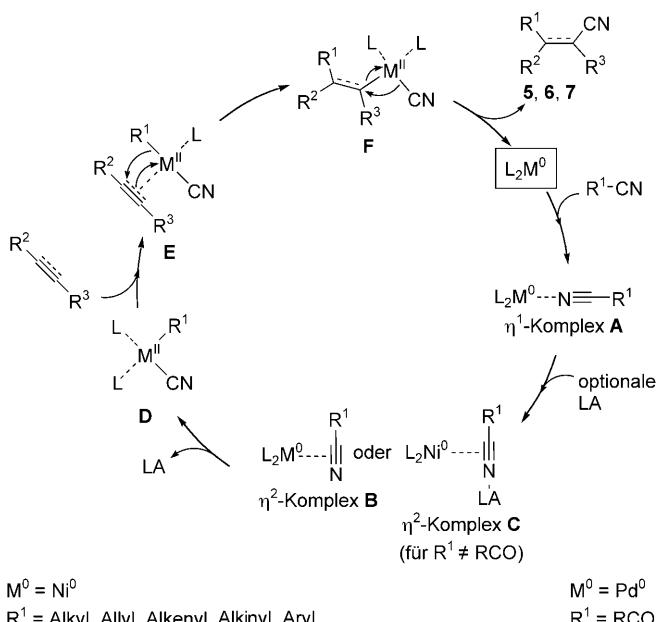
$\text{R}^1 = \text{Alkyl, Allyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl}$   
 $\text{LA} = \text{Lewis-Säure}$

Schema 2. Intermolekulare Carbocyanierung. cod = Cycloocta-1,5-dien.

Produkt 5 erhalten, und in beiden Beispielen wurde eine hohe *exo*-Selektivität erzielt. In ähnlicher Weise wurden die C-CN-Bindungen von Alkyl-,<sup>[14]</sup> Allyl-,<sup>[15]</sup> Alkenyl-,<sup>[14]</sup> Alkynyl-<sup>[16]</sup> und Arylnitrilen<sup>[14,17]</sup> erfolgreich gespalten und, unter Bildung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrile 6 und 7, an Alkine addiert (Schema 2b). Wie erwartet erfolgt die Addition von der gleichen Seite der Dreifachbindung.

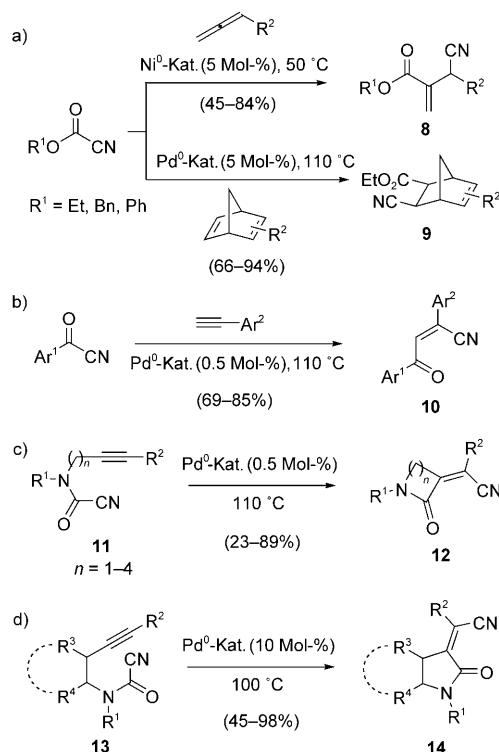
Der Zusatz einer Lewis-Säure bei der Carbocyanierung von Alkinen erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch (Schema 2b). Dieser Cokatalysator aktiviert selektiv die R-CN-Bindung in unterschiedlichen Nitrilen ( $\eta^2$ -Komplex C, siehe den allgemeinen Reaktionsmechanismus in Schema 3). Als Triebkräfte der Reaktion wirken 1) die hohe Affinität der Übergangsmetalle für Nitrile ( $\eta^1$ -Komplex A und  $\eta^2$ -Komplexe B und C), 2) die elektronenziehende Wirkung der Nitrilgruppe und 3) die starke M-CN-Bindung (Komplexe D–F), die nach der Aktivierung der C-CN-Bindung entsteht. Eine  $\eta^2$ -Koordination aktiviert die C-CN-Bindung für die oxidative Addition unter Bildung des  $\text{Ni}^{II}$ -Komplexes D; darauf folgt die Addition der R- und der CN-Gruppe an das ungesättigte System unter Bildung der Verbindungen 5, 6 oder 7 und des katalytisch aktiven  $\text{L}_2\text{M}^0$ -Komplexes.<sup>[17c]</sup> Die *exo*-Selektivität in Reaktionen mit bicyclischen Alkenen und die bevorzugte Übertragung von  $\text{R}^1$  auf das Alkinkohlenstoffatom, an dem sich der kleinere der beiden Substituenten  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^3$  befindet, ist auf die planare Struktur der  $\text{Ni}^{II}$ -Komplexe D–F zurückzuführen. Mit anderen Worten, die Koordinationsgeometrie in Komplex E ist in Schema 3 nur dann korrekt wiedergegeben, wenn  $\text{R}^2$  kleiner ist als  $\text{R}^3$ .

Unter Acylcyanierung versteht man die direkte Spaltung der  $\text{RC(O)-CN}$ -Bindung mit nachfolgender Addition der  $\text{RC(O)}$ - und CN-Gruppe an eine ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Acylnitrile werden durch  $\text{Pd}^0$ -Komplexe bei höheren Temperaturen aktiviert. Dabei entstanden



Schema 3. Allgemeiner Mechanismus der Carbocyanierung von Alkenen und Alkinen.

aus Aroylnitrilen unter Decarbonylierung durch nachfolgende Kupplung der Aryl- und der CN-Gruppe die Benzonitrile.<sup>[18]</sup> Dieser Reaktionsverlauf wurde erfolgreich auf die Acylcyanierung von Allenen,<sup>[19]</sup> Alkenen<sup>[19b,20]</sup> und Alkinen<sup>[19b,20b, 21]</sup> abgewandelt. Inter- und intramolekulare Prozesse ergaben zahlreiche hoch funktionalisierte lineare (Schema 4a,b) oder heterocyclische Produkte (Schema 4c,d).



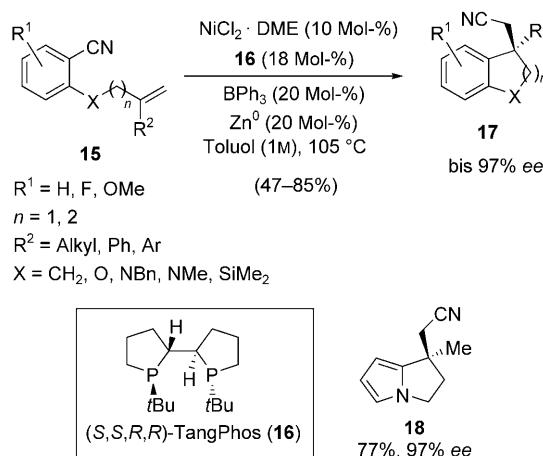
Schema 4. Beispiele von Acylcyanierungen.

Beispielsweise wurde **rac-2** mit  $\text{Pd}^0$ -Komplexen als Katalysatoren bei  $130^\circ\text{C}$  in 68–99% Ausbeute erhalten (Schema 1b).<sup>[20b]</sup>

Die Cyancarboxylierung erfolgt durch Spaltung der entsprechenden Ameisensäurenitrile. Additionen an Allene (mittlere und endständige Kohlenstoffatome) und bicyclische Olefine führen stereoselektiv und in guten Ausbeuten zu **8** bzw. **9** (Schema 4a). Acylcyanierungen werden fast ausschließlich unter  $\text{Pd}^0$ -Katalyse ausgeführt, doch es wurde auch eine einzigartige  $\text{Ni}^0$ -katalysierte Addition an ein Allen beschrieben.<sup>[19]</sup> Die intramolekulare Cyanamidierung des Alkens **11** und des Alkins **13** ist eine weitere Variante dieser Strategie, die interessante kleine und mittlere Heterocyclen **12** bzw. **14** in guten Ausbeuten liefert (Schema 4c,d).<sup>[19b,20b,21]</sup>

Der weitgehend akzeptierte Reaktionsmechanismus der Cyancarboxylierung entspricht im Wesentlichen dem allgemeinen Mechanismus der Carbocyanierung (Schema 3). Die unterschiedliche Struktur von  $\text{R}^1=\text{RCO}$  kann in den Komplexen **D** und **E** zu einer unerwünschten Decarbonylierung führen, bevor die eigentliche Addition unter Bildung von **F** stattfindet. Erfreulicherweise verläuft die Decarbonylierung aber etwas langsamer als die Übertragung der intakten Acylgruppe.

Unseres Wissen gibt es lediglich zwei, gleichzeitig veröffentlichte Publikationen zur enantioselektiven Arylcyanierung von nichtaktivierten Alkenen (Schema 5). Die erste

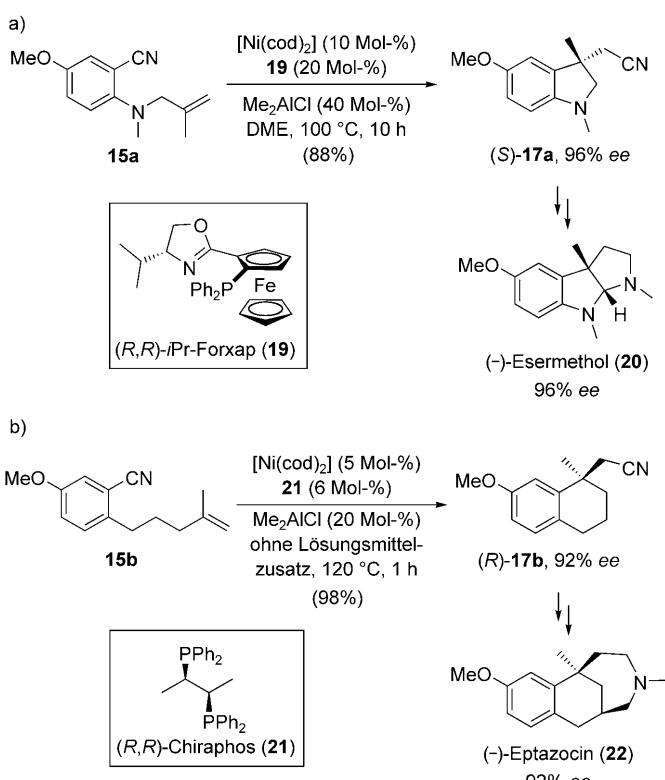


**Schema 5.** Erste katalytische enantioselektive Arylcyanierung. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

Publikation nutzt chirale  $\text{Ni}^0$ -Komplexe in Kombination mit der Lewis-Säure  $\text{BPh}_3$  als Cokatalysator.<sup>[22]</sup> Es wurde beschrieben, dass die Gegenwart von  $\text{Zn}^0$  entscheidend ist, um die Isomerisierung des Olefins **15** zu verhindern. Dieses Detail wurde schon bei der ursprünglichen Isomerisierung von Cycloocta-1,5-dien zu Cycloocta-1,3-dien beobachtet. Die Reaktionen der Ausgangsstoffe **15** ( $\text{X} = \text{CH}_2$  oder  $\text{O}$ ) in Gegenwart chiraler Monophosphane verliefen im Allgemeinen mit geringen Ausbeuten und schlechten Enantioselektivitäten. Zweizähnige Liganden wurden ebenfalls in diesen 5- oder 6-*exo*-trig-Cyclisierungen getestet, wobei die besten Ergebnisse mit (S,S,R,R)-TangPhos (16) erzielt wurden. Die Produkte **17** wurden in 47–85% Ausbeute und mit sehr hohen

Enantioselektivitäten erhalten (Schema 5). Die Methode eröffnet einen Zugang zu benzanellierten N-Heterocyclen und kam beim Aufbau von heteroaromatischen Gerüsten zum Einsatz. Der vorgeschlagene Mechanismus verläuft über in Schema 3 dargestellte Verbindungen, die Aktivierung für die oxidative Addition ergibt sich aus der Koordination der Lewis-Säure an die Nitrilgruppe.<sup>[22]</sup>

In der zweiten Publikation wurden Alkene **15** ( $\text{X} = \text{CH}_2, \text{NMe, NBn, SiMe}_2$ ) zur Synthese von **rac-17** in 48–95% Ausbeute eingesetzt; anstelle von  $\text{BPh}_3$  diente  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  als Lewis-Säure, und die Reaktionen wurden in Toluol bei  $100^\circ\text{C}$  ausgeführt.<sup>[23]</sup> Die Autoren schlugen vor, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt entweder die Insertion über eine vierfach oder fünffach koordinierte Zwischenverbindung (**D** → **E**, Schema 3) oder der Ligandaustausch ist. Eine asymmetrische Variante dieser Reaktion fand Anwendung in der Synthese von Naturstoffen wie (–)-Esermethol (20, Schema 6),<sup>[24]</sup> einer Vorstufe eines potenteren Acetylcholines-

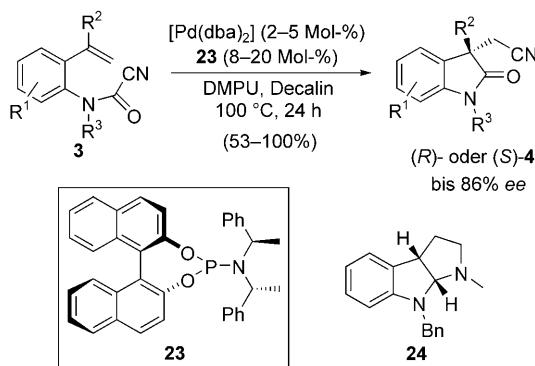


**Schema 6.** Anwendungen der katalytischen enantioselektiven Arylcyanierung.

terase-Hemmers, und (R)-17b, einer Vorstufe des Schmerzmittels (–)-Eptazocin (22).<sup>[25]</sup> Die  $\text{Ni}^0$ -katalysierte enantioselektive Arylcyanierung von **15a** und **15b** wurde unter fast gleichen Reaktionsbedingungen mit verschiedenen chiralen Liganden ausgeführt. Bei der Synthese von (S)-17a wurden die besten Ergebnisse (96% ee) in Gegenwart des Ferrocenylphosphans (R,R)-iPr-Forxap (19) erzielt, während sich das chirale Diphosphane (R,R)-Chiraphos (21) am besten für die Cyclisierung von **15b** zu (R)-17b unter Vermeidung der un-

erwünschten Alkenisomerisierung eignete (98% Ausbeute, 92% ee; Schema 6).

Kürzlich wurde die erste katalytische enantioselektive Acylcyanierung (auch Cyanamidierung genannt) zur Synthese von Oxindolen **4** aus Cyanameisensäureamiden **3** (Schema 7) beschrieben.<sup>[26]</sup> Diese chiralen Heterocyclen sind



**Schema 7.** Katalytische enantioselektive Acylcyanierung. dba = Dibenzylidenaceton.

von größter Bedeutung für die Synthese von zahlreichen Naturstoffen.<sup>[27]</sup> Bei der Pd<sup>0</sup>-katalysierten Umsetzung (2–5 Mol-%) unter Verwendung eines chiralen, von Binol abgeleiteten Phosphoramidits **23** (8–20 Mol-%) wurden die Oxindole **4** in guten bis quantitativen Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten erhalten (Schema 7). Ursprünglich wurde die Reaktion in Xylol bei 130 °C ausgeführt, in Gegenwart eines polaren Zusatzstoffs konnte die Temperatur jedoch auf 100 °C gesenkt werden; der Einsatz von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPH, 1 Äquivalent) in Decalin erwies sich als besonders geeignet. Dieser Effekt ist nicht leicht zu erklären, doch man kann davon ausgehen, dass die polare Verbindung den Übergangszustand in dem äußerst hydrophoben Lösungsmittel Decalin stabilisiert. Die absolute Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums wurde bestätigt, indem das enantiomerenangereicherte Produkt **4** ( $R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=Bn$ ) durch zwei Standardumsetzungen in das Derivat **24** mit (–)-Esermethol-Gerüst überführt wurde (Schema 7). Synthesestrategien für die Naturstoffe **20** und **22** (Schema 6) könnten durch diese Pd<sup>0</sup>-katalysierte enantioselektive Acylcyanierung verbessert werden. Analog zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen können Verbindungen wie TMS-CN (unter Ni<sup>0</sup>-Katalyse)<sup>[28]</sup> oder Cyanoborane (unter Pd<sup>0</sup>-Katalyse)<sup>[29]</sup> mit Alkenen, Allenen oder Alkinen unter Bildung von C-Si/C-CN- bzw. C-B/C-CN-Bindungen umgesetzt werden. Weiter zu erforschen wäre die Pd-katalysierte Dreikomponentenkupplung von Arylhalogeniden, internen Alkenen oder Alkinen und einer externen Cyanidquelle wie  $K_4[Fe(CN)_6]$ .<sup>[30]</sup> Bei dieser Umsetzung handelt es sich nicht um eine Carbocyanierung im eigentlichen Sinn, doch sie bietet eine interessante Alternative zur Herstellung der hier beschriebenen Verbindungen.

Die Erarbeitung von Methoden zum Aufbau quartärer Stereozentren durch enantioselektive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung mit perfekter Atomökonomie steht noch

am Anfang. Es bedarf der Einführung weiterer katalytisch aktiver Pd<sup>0</sup>- oder Ni<sup>0</sup>-Komplexe, um die erforderlichen Reaktionstemperaturen zu senken und die Enantioselektivität zu verbessern. Üblicherweise sind Ni<sup>0</sup>- und Pd<sup>0</sup>-Komplexe die besten Katalysatoren, um bei Aryl- und Acylcyanierungen gute Ausbeuten und hervorragende Enantioselektivitäten zu erzielen. Diese vielseitigen Reaktionen sind auch deshalb äußerst attraktiv, weil sie mit vielen funktionellen Gruppen verträglich sind. Dies zeigt sich insbesondere im Fall von Oxindol-Derivaten, die Ausgangsstoffe für die Synthese von Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen darstellen. Verbesserungen der in Schema 6 und 7 gezeigten enantioselektiven Reaktionen, die Suche nach einer intermolekularen enantioselektiven Carbocyanierung von Alkenen zur Herstellung der in Schema 2 und 4 gezeigten Verbindungen, sowie die Rückgewinnung der katalytisch aktiven chiralen Komplexe sind wichtige Ziele für den Synthesechemiker.

Online veröffentlicht am 6. Februar 2009

- [1] a) *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4. Aufl. (Hrsg.: R. H. Crabtree), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) *Topics in Organometallic Chemistry Series*, Springer, Heidelberg, **1998–2009**; c) *Handbook of Functionalized Organometallics. Applications in Synthesis* (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363–5367.
- [3] B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396.
- [4] *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Heidelberg, **1999** und Supplement I–III, **2004**).
- [5] a) G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2360–2366; b) M. Abla, T. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 267–270; c) J. L. García, W. D. Jones, *Organometallics* **2000**, *19*, 5544–5545; d) J. J. García, N. M. Brunkan, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9547–9555; e) N. M. Brunkan, D. M. Brestenski, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3627–3641; f) Q.-X. Liu, F.-B. Xu, Q.-S. Li, H.-B. Song, Z.-Z. Zhang, *Organometallics* **2004**, *23*, 610–614; g) J. L. García, A. Arévalo, N. M. Brunkan, W. D. Jones, *Organometallics* **2004**, *23*, 3997–4002; h) T. A. Atesin, T. Li, S. Lachaize, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7562–7569; i) T. A. Atesin, T. Li, S. Lachaize, J. J. García, W. D. Jones, *Organometallics* **2008**, *27*, 3811–3817.
- [6] a) F. L. Taw, P. S. White, R. G. Bergman, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4192–4193; b) F. L. Taw, A. H. Mueller, R. G. Bergman, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9808–9813.
- [7] a) D. H. Gerlach, A. R. Kane, G. W. Parshall, J. P. Jensson, E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3543–3544; b) J. L. Burmeister, L. M. Edwards, *J. Chem. Soc. A* **1971**, 1663–1666.
- [8] H. Nakazawa, T. Kawasaki, K. Miyoshi, C. H. Suresh, N. Koga, *Organometallics* **2004**, *23*, 117–126.
- [9] D. S. Marlin, M. M. Olmstead, P. K. Mascharak, *Angew. Chem. 2001*, *113*, 4888–4890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4752–4754.
- [10] D. Churchill, J. H. Shin, T. Hascall, J. M. Hahn, B. M. Bridgewater, G. Parkin, *Organometallics* **1999**, *18*, 2403–2406.
- [11] Bei der Synthese von Anibamin wurde dieser Reaktivitätsunterschied deutlich: G. Li, K. Watson, R. W. Buckheit, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2043–2046.
- [12] a) J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6991–6993; b) J. A. Miller, J. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907–1910;

- c) J. A. Miller, J. W. Dankwardt, J. M. Penney, *Synthesis* **2003**, 1643–1648; d) J. M. Penney, J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4899–4992.
- [13] Y. Nakao, A. Yada, J. Satoh, S. Ebata, S. Oda, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 790–791.
- [14] Y. Nakao, A. Yada, S. Ebata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2428–2429.
- [15] Allylcyanierung von Alkinen: Y. Nakao, T. Yukawa, Y. Hirata, S. Oda, J. Satoh, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7116–7117.
- [16] Alkinylcyanierung von Alkinen: Y. Nakao, Y. Hirata, M. Tanaka, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 391–393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 385–387.
- [17] a) Y. Nakao, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13904–13905; b) Y. Nakao, S. Oda, A. Yada, T. Hiyama, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7567–7576; c) Y. Nakao, T. Hiyama, *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1097–1107.
- [18] S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Nakajima, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 898–901.
- [19] a) Y. Nakao, Y. Hirata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7420–7421; b) Y. Kobayashi, H. Kamisaki, H. Takeda, Y. Yasui, R. Yanada, Y. Takemoto, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2978–2989.
- [20] a) Y. Nishihara, Y. Inoue, M. Itazaki, K. Takagi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2639–2641; b) Y. Kobayashi, H. Kamisaki, R. Yanada, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2711–2713; Y. Nishihara, Y. Inoue, S. Izawa, M. Miyasaka, K. Takemura, K. Nakajima, K. Takagi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9872–9882.
- [21] a) K. Nozaki, N. Sato, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2679–2681; b) K. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 1629–1637.
- [22] M. P. Watson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12594–12595.
- [23] Y. Nakao, S. Ebata, A. Yada, T. Hiyama, M. Ikawa, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12874–12875.
- [24] a) T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6500–6503; b) A. Huang, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14043–14053.
- [25] T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8477–8478; (Berichtigung: T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11207).
- [26] Y. Yasui, H. Kamisaki, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3303–3306.
- [27] C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8902–8912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748–8758.
- [28] N. Chatani, T. Takeyasu, N. Horiuchi, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3539–3548.
- [29] M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2432–2434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2380–2382.
- [30] Y. Cheng, Z. Duan, L. Yu, Z. Li, Y. Zhu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 901–904.