

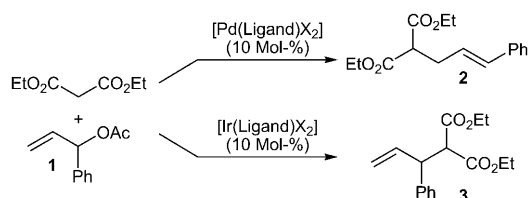
# Übergangsmetall-katalysierte Ringöffnungen von Hetero-Diels-Alder-Addukten

Gerhard Hilt\*

Cycloadditionen · Homogene Katalyse ·  
Ringöffnungen · Selektivität · Übergangsmetalle

Die Kontrolle von Selektivitäten (Chemo-, Regio- und/oder Stereoselektivitäten) ist in der organischen Synthese von großer Bedeutung für den gezielten Aufbau komplexer Strukturen. Viele moderne Synthesemethoden liefern die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten und unter effizienter Selektivitätskontrolle.

Ein einfaches Gedankenexperiment soll den Hintergrund dieses Highlights verdeutlichen: Die Addition von Brom an Cyclohexen ist eine in organisch-chemischen Grundpraktika oft angewendete Reaktion zur Herstellung von *trans*-1,2-Dibromcyclohexan. Der Reaktionsmechanismus kontrolliert die selektive *trans*-Addition der beiden Bromatome an die Doppelbindung. Die Frage, wie man das diastereomere *cis*-1,2-Dibromcyclohexan aus den gleichen Ausgangsverbindungen herstellt, konnte dagegen bisher noch nicht beantwortet werden. Dementsprechend sind Prozesse, bei denen aus identischen Ausgangsverbindungen durch Variation der Reaktionsbedingungen oder der Katalysatoren Regio- oder Stereoisomere hergestellt werden können, von großem Interesse. Ein prominentes Beispiel für eine regiodivergente Kontrolle<sup>[1]</sup> durch Übergangsmetallkomplexe ist die Tsuji-Trost-Reaktion (Schema 1).<sup>[2]</sup> Bei der Umsetzung von **1** mit



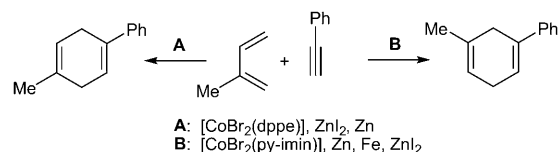
**Schema 1.** Regiodivergente Palladium- und Iridium-katalysierte Tsuji-Trost-Reaktion.

Malonsäureestern unter Palladiumkatalyse wird das weniger substituierte Ende des intermediär gebildeten  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexes unter Bildung des linearen Produkts **2** angegriffen,<sup>[3]</sup> wohingegen unter Iridiumkatalyse das verzweigte Produkt **3** gebildet wird.<sup>[4]</sup>

[\*] Prof. Dr. G. Hilt

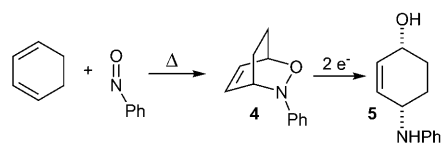
Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg  
Hans-Meerwein-Straße, 35043 Marburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 6421-282-5677  
E-Mail: hilt@chemie.uni-marburg.de

Ein weiterer Lösungsansatz für die regiospezifische Variante der Tsuji-Trost-Reaktion wurde kürzlich von Plietker et al. beschrieben. Unter Eisenkatalyse werden die Ausgangsverbindungen vom Typ **1** oder die regioisomeren Ester des entsprechenden Zimtalkohols umgesetzt, ohne dass eine  $\pi$ -Allyl-Eisen-Spezies auftritt.<sup>[5]</sup> Ein weiteres Beispiel für eine regiodivergente Synthese ist die Cobalt-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Dienen mit Alkinen. Während Diphosphankomplexe das *para*-substituierte Produkt ergeben (**A**),<sup>[6]</sup> werden mit Cobalt-Pyridin-Imin-Komplexen (**B**) die regioisomeren *meta*-substituierten Produkte in exzellenten Ausbeuten und hohen Regioselektivitäten gebildet (Schema 2).<sup>[7]</sup>



**Schema 2.** Regiodivergente Cobalt-katalysierte Diels-Alder-Reaktion. dppe = Ethan-1,2-diylbis(diphenylphosphan), py-imin = Mesitylpyridin-2-ylmethylamin.

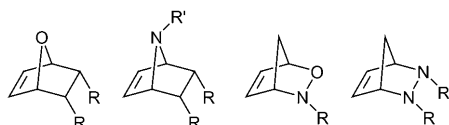
Von besonderem Interesse sind Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, bei denen Heteroatome eingeführt werden und die Komplexität der Zielmoleküle schnell ansteigt. In diesem Zusammenhang sind Arbeiten zur thermischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Nitrosoverbindungen mit 1,3-Dienen zu nennen. Die Diels-Alder-Addukte vom Typ **4** konnten nach reduktiver Aufarbeitung in die mehrfach funktionalisierten Produkte **5** überführt werden, die eine Amino- und eine Hydroxygruppe in 1,4-Stellung zueinander aufweisen. Der konzertierte Reaktionsmechanismus der Diels-Alder-Reaktion gibt die *cis*-Selektivität der Reaktion vor (Schema 3). Allerdings gilt auch hier, dass es nur über mehrere Folge-



**Schema 3.** 1,4-Hydroxyaminierung eines 1,3-Diens durch thermische Diels-Alder-Reaktion und reduktive Aufarbeitung.

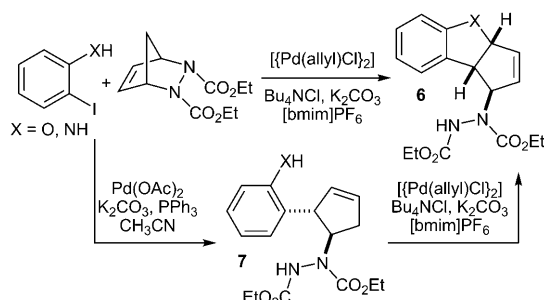
schritte möglich sein wird, das entsprechende *trans*-Isomer aus den Ausgangsverbindungen zu erzeugen.

Das bicyclische Intermediat **4** kann aber auch auf andere Art und Weise funktionalisiert werden. So weist **4** sowohl ein Sauerstoff- als auch ein Stickstoffatom in Allylposition zur Doppelbindung auf. Aufgrund der Ringspannung können nucleophile Übergangsmetalle die Doppelbindung angreifen, um einen  $\pi$ -Allyl-Metall-Komplex zu generieren, wobei eines der Heteroatome als Abgangsgruppe fungiert. Schema 4 zeigt allgemeine Strukturformeln der Addukte, die diesbezüglich am häufigsten untersucht wurden und die durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion leicht zugänglich sind.



**Schema 4.** Heterobicyclische Alkene.

Eine sehr vielversprechende Palladium-katalysierte Ringöffnung von azabicyclischen Alkenen mit anschließender Cyclisierung zu Cyclopenten-annelierten Benzofuran- und Indolderivaten wurde kürzlich von Radhakrishnan et al. beschrieben (Schema 5).<sup>[8]</sup> Das 2-Iodphenol (X = O) oder das 2-



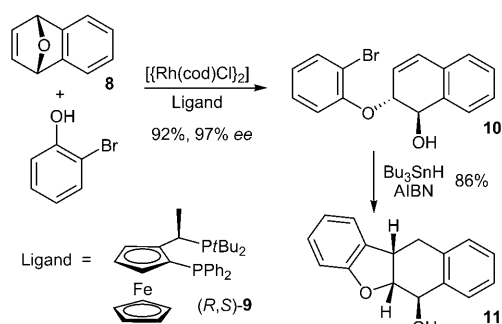
**Schema 5.** Palladium-katalysierte Ringöffnungs-Cyclisierungs-Kaskade. [bmim]PF<sub>6</sub> = 1-Butyl-3-methylimidazol-hexafluorophosphat.

Iodanilin (X = NH) wirken dabei als zweifache Kohlenstoff-Heteroatom-Nucleophile, sodass ausgehend von nur zwei Ausgangsverbindungen eine deutliche Steigerung der Komplexität durch eine einzige Umsetzung erzielt wird. Die Produkte vom Typ **6** werden in guten bis exzellenten Ausbeuten in racemischer Form und mit hoher *trans*-Selektivität gebildet. Dabei wird eine hohe Chemo-selektivität beobachtet, denn bei Zugabe von Triphenylphosphan als Ligand werden lediglich die Produkte vom Typ **7** gefunden, bei denen nur eine neue C-C-Bindung geknüpft wurde. Diese Produkte können in recht guten Ausbeuten isoliert werden und können unter Phosphan-freien Reaktionsbedingungen zu den Produkten vom Typ **6** umgesetzt werden, sind also wahrscheinlich Intermediate der Reaktionskaskade.

Die Vermutung, dass eine  $\pi$ -Allyl-Palladium-Spezies involviert ist, bei der zuerst die C-O-Bindung gebildet wird, scheint nicht zuzutreffen. Der von den Autoren vorgeschlagene Reaktionsmechanismus umfasst eine selektive Insertion

der Doppelbindung des bicyclischen Alkens von der *exo*-Seite in die Palladium-Aryl-Bindung. Erst im Folgeschritt öffnet sich der Bicyclus unter Bildung einer Doppelbindung zu **7**. Dieses Intermediat ist an das Palladiumzentrum koordiniert, und eine Heteroatom-palladierung führt zu einer  $\sigma$ -Alkyl-Palladium-Spezies, die unter reduktiver Eliminierung und Doppelbindungsverschiebung das Produkt **6** bildet. Bei der Ruthenium- und Rhodium-katalysierten Ringöffnung nimmt man dagegen meist einen Mechanismus unter Beteiligung einer  $\pi$ -Allyl-Metall-Spezies an. Auf die neuesten Entwicklungen dieser Reaktionen soll im Folgenden eingegangen werden.

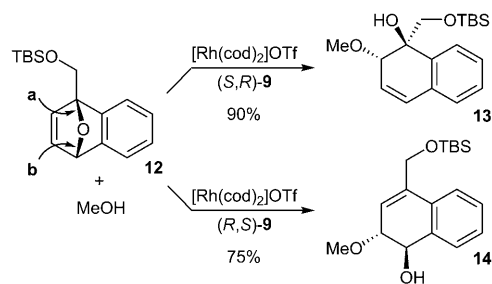
In den bahnbrechenden Arbeiten von Lautens et al. zu Ringöffnungen von Oxabenzonorbornadienen (wie **8**) wurden diese unter Rhodium-Katalyse mithilfe chiraler Ferrocenliganden (**9**) durch vielfältige Heteroatomnucleophile (z. B. Phenole in Schema 6) zum Produkt **10** geöffnet.<sup>[9]</sup> Die



**Schema 6.** Rhodium-katalysierte Desymmetrisierung von Oxabenzonorbornadienen. cod = Cyclooctadien, AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril.

Produkte werden in exzellenten Ausbeuten und mit sehr hohen Enantioselektivitäten erhalten, und es erfolgt eine Desymmetrisierung der Ausgangsverbindung. In Folgereaktionen können die Hydroxydihydronaphthaline vom Typ **10** beispielsweise zu komplexeren Molekülen, wie dem tetracyclischen Produkt **11**, umgesetzt werden.

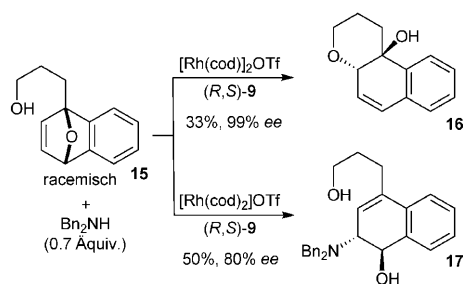
Eine Weiterentwicklung dieser Chemie durch Verwendung chiraler Ausgangsverbindungen vom Typ **12** wurde erst kürzlich von Lautens beschrieben (Schema 7).<sup>[10]</sup> Die Autoren fanden, dass für Ausgangsverbindungen vom Typ **12** Komplexe mit nicht-koordinierenden Gegenionen eingesetzt werden müssen und dass eine starke Substratkontrolle, bei



**Schema 7.** Regiodivergente Ringöffnung von Oxabenzonorbornadienen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, OTf = Trifluormethansulfonat.

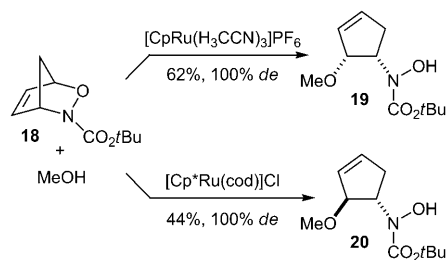
der selektiv die höher substituierte C-O-Bindung (**a**) geöffnet wird, vorliegt, sodass Produkte vom Typ **14** gebildet werden. Beim Einsatz eines chiralen Liganden (**9**) kommt es zu einer regiodivergenten Differenzierung, wobei die Steuerung der Selektivität durch den Katalysator stärker ist als die Steuerung durch das Substrat.

Die Ausgangsverbindung **12** konnte durch die beiden enantiomeren Liganden in guten Ausbeuten in die Produkte **13** oder **14** überführt werden, wobei die enantiomeren Katalysatoren zwischen Bindung **a** und **b** unterscheiden. Dieses interessante Verhalten kann zur „regiodivergenten“ Spaltung von racemischen Oxabenzonorbornadienen genutzt werden. Im Fall der Ausgangsverbindung **15** führt die Rhodium-katalysierte Ringöffnung zu einer intramolekularen Abfangreaktion unter Bildung des Produktes **16**. Die doppelte Stereodifferenzierung führt im „matched“-Fall zu einem sehr hohen Enantiomerenüberschuss unter Öffnung der Bindung **b**, wohingegen im „mismatched“-Fall Bindung **a** geöffnet wird und das Intermediat nur in einer intermolekularen Reaktion mit einem sekundären Amin zum Produkt **17** mit guten Enantioselektivitäten abgefangen werden kann (Schema 8).



**Schema 8.** Rhodium-katalysierte kinetische Racematspaltung eines Oxabenzonorbornadiens. Bn = Benzyl.

Eine Erweiterung der Ringöffnungsreaktionen gelang durch den Einsatz von Rutheniumkatalysatoren zur Ringöffnung von 3-Aza-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en (Schema 9). Die Brücke dieser Ausgangsverbindung enthält zwei unterschiedliche Heteroatome, sodass die Öffnung zwei unterschiedliche Produkte ergeben könnte. In einer aktuellen Publikation beschreiben Tam et al. die Ruthenium-katalysierte Ringöffnung von Hetero-Diels-Alder-Addukten wie **18**.<sup>[1]</sup> Das Herausragende an dieser Arbeit ist die hohe Regio- und Stereoselektivität der Produktbildung. Ausgehend von **18**



**Schema 9.** Stereodivergente Ruthenium-katalysierte Ringöffnungen. Cp = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, Cp\* = C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>.

kann je nach eingesetzter Rutheniumspezies selektiv das *cis*- oder das *trans*-Produkt erhalten werden. Während andere Übergangsmetall-katalysierte Ringöffnungen vorwiegend 1,4-Cyclopentene ergeben,<sup>[12]</sup> werden durch die Ruthenium-katalysatoren regiochemisch einheitlich die 1,2-Cyclopentenderivate **19** oder **20** gebildet. Die Autoren postulieren, dass die Ringöffnung durch die Koordination der Doppelbindung an den kationischen Komplex [CpRu(H<sub>3</sub>CCN)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> eingeleitet wird, wobei das Metallfragment von der *exo*-Seite des Bicyclus koordiniert wird und der Angriff des Nucleophils von der *endo*-Seite die *cis*-Konfiguration in **19** bewirkt.

Im Fall des neutralen Komplexes [Cp\*Ru(cod)]Cl postulieren die Autoren eine Koordination durch das Ringsauerstoffatom und eine Insertion in die O-C-Bindung unter Bildung eines  $\sigma$ -Allyl-Ruthenium-Intermediats. Dieses wird von Methanol im Sinne einer S<sub>N</sub>2'-Reaktion von der *exo*-Seite angegriffen, was die *trans*-Konfiguration der funktionellen Gruppen in **20** erklärt.

Als Nucleophile können diverse Alkohole verwendet werden, wobei jedoch mit Methanol und Ethanol die besten Ergebnisse erzielt werden. Zwar sind die Ausbeuten noch nicht optimal, allerdings werden die beiden Reaktionspfade mit sehr hoher Selektivität beschriftet. Es bleibt abzuwarten, ob es den Autoren auch in diesem Fall gelingen wird, chirale Rutheniumkomplexe zu entwickeln, die zu kinetischen Racematspaltungen genutzt werden können.

Eingegangen am 10. April 2009  
Online veröffentlicht am 29. Juni 2009

- [1] a) J. Dehli, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 365; b) C. Jana, A. Studer, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6662; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6542; c) M. Pineschi, F. Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2099; d) K. Tanaka, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8078; e) Y. Chen, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11302; f) E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2584; g) E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2584; h) H. Kagan, *Croat. Chem. Acta* **1996**, 69, 669; i) C. Bolm, G. Schlingloff, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1247; j) M. P. Doyle, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, D. A. Ruppar, S. F. Martin, M. R. Spaller, S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11021; k) M. Visser, A. Hoveyda, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4383; l) S. F. Martin, M. R. Spaller, S. Liras, B. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4493.
- [2] a) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 258; b) T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2580; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921; d) B. M. Trost, C. B. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis II* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 593; e) A. Pfaltz, M. Lautens in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 2* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 833; f) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203; g) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689; h) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395; i) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089.
- [3] a) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4361; b) B. M. Trost, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2615; c) M. F. Semmelhack, *Org. React.* **1972**, 19, 115.

- [4] a) G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofer, *Chem. Commun.* **2007**, 675; b) R. Takeuchi, S. Kezuka, *Synthesis* **2006**, 3349.
- [5] a) B. Plietker, A. Dieskau, K. Moews, A. Jatsch, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 198; b) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1469.
- [6] a) G. Hilt, M. Danz, *Synthesis* **2008**, 2257; b) G. Hilt, T. J. Korn, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2783.
- [7] a) G. Hilt, J. Janikowski, *Org. Lett.* **2009**, 11, 773; b) P. Mörschel, J. Janikowski, G. Hilt, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8952; c) G. Hilt, J. Janikowski, W. Hess, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5204.
- [8] J. John, U. Indu, E. Suresh, K. V. Radhakrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5042.
- [9] Wichtige Arbeiten: a) M. Lautens, K. Fagnou, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5650; b) M. Lautens, K. Fagnou, M. Taylor, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1677.
- [10] R. Webster, C. Böing, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 444.
- [11] B. P. Machin, J. Howell, J. Mandel, N. Blanchard, W. Tam, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2077.
- [12] a) W. Lee, K.-H. Kim, M. D. Surman, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 139; b) M. D. Surman, M. J. Mulvihill, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2002**, 4, 139; c) M. D. Surman, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2466; d) M. D. Surman, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2001**, 3, 519; e) M. J. Mulvihill, M. D. Surman, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4874.