

Eine palladiumkatalysierte formale (4+1)-Anellierung: ein neuer Ansatz zum Aufbau von Cyclopentenen

Ross A. Widenhoefer*

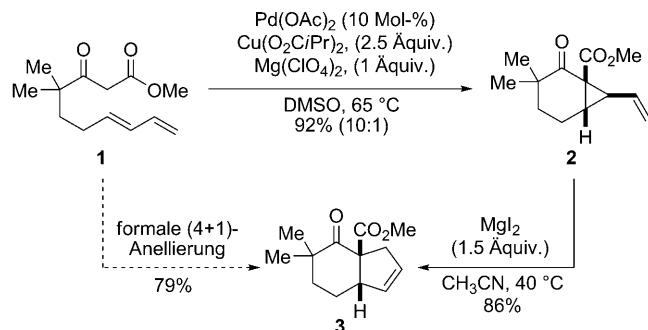
Anellierung · Cycloadditionen · Cyclopentene ·
Homogene Katalyse · Palladium

SSeit Diels und Alder 1928 erstmals über die [4 + 2]-Cycloaddition^[1] konjugierter Diene und elektronenärmer Alkene berichteten,^[2] haben sich Cycloadditionsreaktionen zu einem der Eckpfeiler der organischen Synthese entwickelt. Die Bedeutung von Cycloadditionen im Kanon der organischen Synthese spiegelt die effiziente, regio- und stereoselektive Weise wider, mit der diese Reaktionen carbo- und heterocyclische Motive erzeugen, die in zahlreichen natürlichen und biologisch aktiven Molekülen vorkommen.^[3] Die Übergangsmetallkatalyse spielte bei der Entwicklung der Cycloadditionschemie eine wichtige Rolle, da sie sowohl die Leistungsfähigkeit und/oder die Stereoselektivität von Cycloadditionen verbessert als auch, was noch wichtiger ist, Reaktionen ermöglicht, die ohne einen Übergangsmetallkomplex nicht durchführbar sind.^[4]

Die (4+1)-Cycloaddition eines Dien und eines Zwei-Elektronen-ein-Kohlenstoff-Fragments ist eine besonders reizvolle Umsetzung, sowohl wegen der Bedeutung von Cyclopentenringen in natürlich vorkommenden Molekülen als auch wegen der begrenzten Zahl an Reaktionen, die für deren Synthese verfügbar sind. Leider sind leistungsfähige Verfahren für (4+1)-Cycloadditionen überaus selten,^[5] und somit bestand ein erhebliches Interesse an alternativen Methoden zur Synthese von (4+1)-Cycloaddukten. Eine solche Methode ist die zweistufige formale (4+1)-Cycloaddition eines Carbenoid-Reagens und eines 1,3-Diens, die die Arbeitsgruppen von Danheiser^[6] und Hudlicky^[7] unabhängig voneinander entwickelten. Bei diesen Verfahren folgt einer (2+1)-Cycloaddition unter Bildung eines Vinylcyclopropan (VCP) die Isomerisierung zum gewünschten Cyclopenten (CP). Der Nutzen dieser Verfahren ist jedoch durch den Einsatz eines Carbenoid-Reagens als Kupplungspartner und die recht drastischen Bedingungen zur Einleitung der erforderlichen VCP → CP-Umlagerung eingeschränkt.

Coscia und Lambert beschrieben nun vor kurzem eine möglicherweise allgemein anwendbare und unkomplizierte Synthese von Cyclopentenen mithilfe einer formalen (4+1)-Anellierung.^[8] Die Coscia-Lambert-Methode schließt eine zum Danheiser-Hudlicky-Verfahren analoge Sequenz aus

Dien-Cyclopropanierung und VCP → CP-Umlagerung ein, doch wird hier das notwendige VCP-Intermediat nicht durch die (2+1)-Cycloaddition eines Dien und eines Carbenoid-Reagens, sondern durch die palladiumkatalysierte oxidative Cyclopropanierung eines Dien mit einem β-Ketoester erzeugt. Als Beispiel für ihr Verfahren beschrieben Coscia und Lambert die Behandlung des ε-Dienyl-β-ketoesters **1** mit einer katalytischen Menge Palladiumacetat, 2.5 Äquiv. Kupfer(II)-isobutyrat und 1.0 Äquiv. Magnesiumperchlorat in DMSO bei 65 °C über 12 h, bei der das 7-Vinylbicyclo[4.1.0]-2-heptanon-Derivat **2** in 92% Ausbeute als 10:1-Diastereomerengemisch gebildet wurde (Schema 1). Die Behandlung von **2** mit 1.5 Äquiv. Magnesiumiodid in Acetonitril bei 40 °C



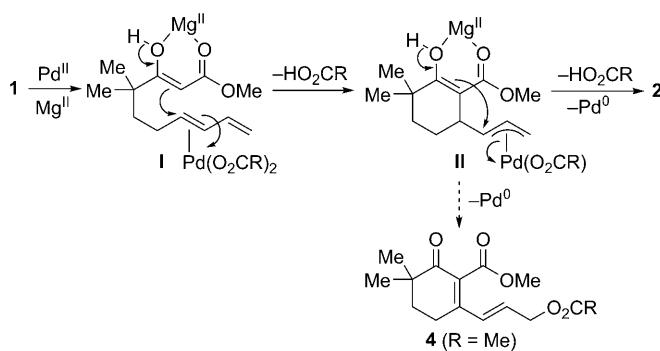
Schema 1. Formale (4+1)-Anellierung von **1** durch Pd^{II}-katalysierte oxidative Cyclopropanierung und anschließende MgI₂-vermittelte VCP → CP-Umlagerung. DMSO: Dimethylsulfoxid.

führte zur Isolierung des Bicyclo[4.3.0]non-7-en-2-on-Derivats **3** in einer Ausbeute von 86% (Schema 1).

Die oxidative Cyclopropanierung (**1** → **2**), die das Schlüsselement der Anellierung nach Coscia und Lambert ist, stützt sich auf Arbeiten von Bäckvall und Andersson,^[9] Ikegama et al.,^[10] Widenhoefer et al.^[11] und Yang et al.^[12] Trotzdem ist diese Umsetzung wegen der Palladiumkatalyse einzigartig. Die oxidative Cyclopropanierung von **1** erfolgt wahrscheinlich durch einen Outer-Sphere-Angriff der Mg^{II}-stabilisierten Enoleinheit von **1** auf die (η^2 -Dien)palladium-Einheit, verbunden mit dem Freisetzen von HO₂CR und einer Tautomerisierung zum (π -Allyl)palladium-Intermediat **II** (Schema 2).^[11,12] Durch anschließenden Outer-Sphere-Angriff der Enoleinheit an dem der π -Allyl-Einheit von **II** be-

[*] Prof. Dr. R. A. Widenhoefer

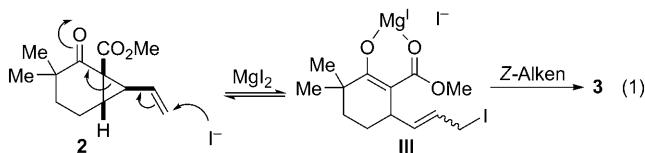
Department of Chemistry, Duke University
2101 French Family Science Center, Durham, NC 27708 (USA)
Fax: (+1) 919-660-1605
E-Mail: rwidenho@chem.duke.edu



Schema 2. Ein plausibler Mechanismus für die Umwandlung von **1** in **2** und das Nebenprodukt **4**.

nachbarten Kohlenstoffatom^[10] unter Freisetzung eines zweiten HO₂CR-Moleküls würde **2** gebildet, wobei zugleich Pd^{II} zu Pd⁰ reduziert würde. Das Kupfer(II)-salz oxidierte hierauf Palladium(0), wodurch die katalytisch aktive Pd^{II}-Spezies regeneriert würde. Mit Kupfer(II)-acetat anstelle von Kupfer(II)-isobutyryrat als eigentlichem Oxidationsmittel wurde interessanterweise der Allylester **4** als Nebenprodukt gebildet, vermutlich über eine konkurrierende reduktive Eliminierung aus **II** mit anschließender Oxidation (Schema 2).

Der Angriff des Enol-Kohlenstoffatoms am inneren Kohlenstoffatom der π -Allyleinheit von **II**, der die Vinylcyclopropylgruppe von **2** liefert, macht im Gegensatz zum Angriff am terminalen π -Allyl-Kohlenstoffatom,^[9,10] der unmittelbar das gewünschte Cyclopenten ergäbe, eine VCP \rightarrow CP-Umlagerung zur Komplettierung der formalen (4+1)-Anellierung erforderlich. Obwohl diese Art der Umlagerung unter einer Reihe von Bedingungen verwirklicht wurde,^[13] gelang mit keiner der üblichen Vorschriften die Umwandlung von **2** in **3**. Die Lösung dieses Problems fanden Coscia und Lambert in einer Magnesiumiodid-vermittelten Umsetzung (Schema 1). Das Verfahren vereint in effektiver Weise die bekannte Tendenz von Iodidionen, homokonjugierte Ringöffnungsadditionen an VCPs einzugehen,^[10] mit der Mg^{II}-Stabilisierung des vom β -Ketoester abgeleiteten Enolats **III** [Gl. (1)].



Obwohl die von Coscia und Lambert entwickelte formale (4+1)-Anellierung eine vielversprechende Methode zur Synthese funktionalisierter Cyclopentene darstellt, ist der Anwendungsbereich dieser Reaktion bezüglich des Substrats begrenzt. So wurde die oxidative Cyclopropanierung lediglich für ϵ -Dienyl- β -ketoester mit geminalen Alkylsubstituenten an der γ - oder ϵ -Position beschrieben. Dieses Substitutionsmuster war erforderlich, um eine Oxidation vom Saegusa-Typ

unter Bildung des entsprechenden Cyclohexenons zu verhindern.^[14] Auf eine Reihe von Fragen bezüglich des Anwendungsbereichs steht die Antwort noch aus. Eignet sich die Methode zur Synthese anderer Grundgerüste wie des Bicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-on- und des Bicyclo[5.3.0]dec-8-en-2-on-Gerüsts und/oder zur Synthese monocyclischer Cyclopentene durch intermolekulare (4+1)-Anellierung? Werden sich weitere aktivierte Methylenverbindungen wie β -Diketone oder α -Arylketone als wirksame Ein-Kohlenstoff-Kupplungspartner in der formalen (4+1)-Anellierung erweisen? Lässt sich die schädliche Oxidation vom Saegusa-Typ eher über die Katalysator- oder über die Substratwahl eindämmen?

Zudem wird sich die weitere Entwicklung der Pd-katalysierten formalen (4+1)-Anellierung mit einigen technischen Problemen beschäftigen müssen. So ist die Atomökonomie der oxidativen Cyclopropanierung wegen des hohen Katalysatorbedarfs und der Verwendung stöchiometrischer Mengen an Cu^{II}- und Mg^{II}-Salzen schlecht. Beachtenswert ist jedoch, dass die oxidative Cyclopropanierung von **1** mithilfe einer katalytischen Menge Cu(OAc)₂ in Sauerstoffatmosphäre das Produkt **2** in 52 % Ausbeute lieferte. Dass die formale (4+1)-Anellierung wegen Lösungsmittelinkompatibilitäten zwischen der oxidativen Cyclopropanierung (DMSO) und der VCP \rightarrow CP-Umlagerung (Acetonitril) zwei getrennte Syntheseoperationen erfordert, ist ebenfalls problematisch. Wie aber die Autoren anmerken, ist die Ähnlichkeit der beiden Solvenssysteme ein gutes Vorzeichen für das Auffinden eines Systems, das mit beiden Reaktionen vereinbar ist, und für die Entwicklung eines Eintopf-(4+1)-Anellierungsverfahrens.

Gestützt auf die bekannte Pd-katalysierte π -Aktivierungschemie entwickelten Coscia und Lambert eine effiziente Methode zur formalen (4+1)-Anellierung eines konjugierten Dienis mit einem β -Ketoester. Das zweistufige Verfahren ist als allgemeine und wirksame Methode zur Synthese von funktionalisierten Cyclopentenen aus einfach zugänglichen Kupplungspartnern unter milden Bedingungen äußerst vielversprechend. Es sind jedoch weitere Anstrengungen notwendig, um das vollständige Potenzial dieser neuartigen Umwandlung auszuschöpfen.

Eingegangen am 6. Mai 2009

Online veröffentlicht am 7. August 2009

- [1] Gemäß dem IUPAC-System zur Klassifizierung von Cycloadditionsreaktionen bezeichnen eckige und runde Klammern die Zahl an Elektronen bzw. Atomen, die an der Reaktion beteiligt sind. Daher wird die Cycloaddition eines konjugierten Dienis mit einem Carben richtigerweise als eine (4+1)- oder eine [4+2]-Cycloaddition klassifiziert. P. Muller, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1077–1184.
- [2] O. Diels, C. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [3] a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**; b) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi, K. A. Jørgensen), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [4] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49–92.
- [5] Wesentliche Veröffentlichungen: a) C. Spino, H. Rezael, K. Dupont-Gaudet, F. Bélanger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9926–9927; b) M. Oshita, K. Yamashita, M. Tobisu, N. Chatani,

- J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761–766; c) B. E. Eaton, B. Rollman, J. A. Kaduk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6245–6246; d) C. P. Davie, R. L. Danheiser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6017–6020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5867–5870; e) J. L. Loebach, D. M. Bennett, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9690–9691; f) J. H. Rigby, Z. Wang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 263–264; g) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4130–4135.
- [6] a) R. L. Danheiser, C. Martinez-Davila, R. J. Auchus, J. T. Kadonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2443–2446; b) R. L. Danheiser, J. J. Bronson, K. Okano, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4579–4581.
- [7] a) T. Hudlicky, F. F. Koszyk, T. M. Kutchan, J. P. Sheth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5020–5027; b) T. Hudlicky, F. J. Koszyk, D. M. Dochwat, G. L. Cantrell, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2911–2915.
-
- [8] R. W. Coscia, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2496–2498.
- [9] P. G. Andersson, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8696–8698.
- [10] S.-i. Hashimoto, T. Shinoda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2885–2888.
- [11] a) T. Pei, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11290–11291; b) T. Pei, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 648–649.
- [12] D. Yang, J.-H. Li, Q. Gao, Y.-L. Yan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2869–2871.
- [13] Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229–267.
- [14] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.

Neugierig?

Sachbücher
von
WILEY-VCH

www.wiley-vch.de/sachbuch

51470906_bu