

4-exo-Cyclisierungen durch Templatkatalyse**

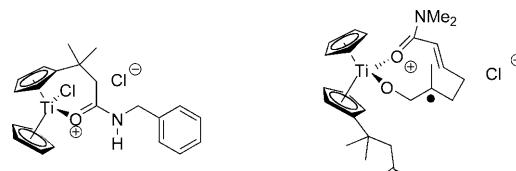
Andreas Gansäuer,* Dennis Worgull, Karsten Knebel, Inga Huth und Gregor Schnakenburg

Der Cyclobutanring ist ein wichtiges Strukturmotiv in einer Vielzahl von Naturstoffen. Zwar wurde bereits eine Reihe von Ansätzen zur Synthese viergliedriger Ringe beschrieben, allerdings gibt es noch keinen generellen Zugang zu dieser Verbindungsklasse.^[1] Diese Einschränkung trifft auch auf radikalische Cyclisierungen zu, die im Prinzip zu den leistungsfähigsten Reaktionen zum Aufbau carbocyclischer Ringsysteme gehören. Die Schwierigkeiten der Cyclobutansynthese resultieren dabei sowohl aus der Ringspannung der Produkte als auch aus der geringen Cyclisierungsgeschwindigkeit der Pentenylradikale.^[2]

Die wenigen Beispiele für erfolgreiche 4-exo-Cyclisierungen in klassischen Radikalkettenreaktionen und in metallvermittelten sowie metallkatalysierten Reaktionen unter Einsatz von SmI_2 ^[3] und Titanocen(III)-Reagentien^[4] lassen sich nur unter bestimmten Randbedingungen realisieren. So ist in der Regel die Gegenwart einer *gem*-Dialkyl- oder *gem*-Dialkoxysubstitution^[5] in Nachbarschaft zum Radikal^[6] oder das Einbinden der Cyclisierung in eine transannulare Tandemsequenz^[7] notwendig, um zu zufriedenstellenden Ausbeuten an den gewünschten Cyclobutanderivaten zu gelangen. Ein genereller Zugang zu Cyclobutanen durch 4-exo-Cyclisierungen ist daher noch nicht beschrieben.

Hier beschreiben wir einen Ansatz zur Lösung dieses Problems, der auf der Verwendung kationischer, funktionalisierter Titanocene^[8] als Templatkatalysatoren basiert. Der in diesen Verbindungen an das Titanzentrum koordinierende Amidligand kann durch polare Gruppen verdrängt werden und so eine energetisch günstige Zwei-Punkt-Bindung der Substrate an das Metall erzwingen. Auf diese Weise werden Radikal und Radikalakzeptor in räumlicher Nähe zueinander positioniert, wodurch die 4-exo-Cyclisierung zu einer thermodynamisch und kinetisch günstigeren transannularen Reaktion wird. Wenn es gelingt, diese sterischen Wechselwirkungen maßzuschneidern, werden durch den Templateffekt hoch geordnete Intermediate und Übergangszustände zugänglich, die zu stereoselektiven Cyclisierungen führen (Schema 1).

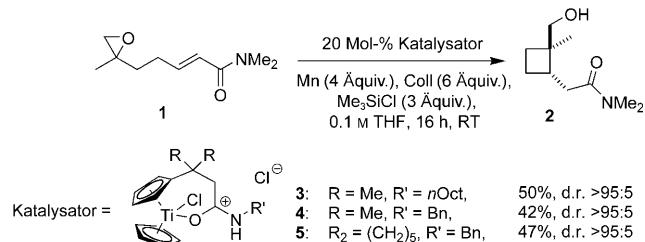
Wir konnten diese Zwei-Punkt-Bindung mit ungesättigten Epoxiden als Radikalvorstufen verwirklichen. Die re-



Schema 1. Kationische Titanocene und Radikalbindung an das Templat. Bn = Benzyl.

duktive Epoxidöffnung generiert ein Radikal, das durch eine Ti-O-Bindung an das Metallzentrum koordiniert ist. Die entscheidende zweite Bindungsknüpfung kann durch eine polare Gruppe erzwungen werden, die das Amid verdrängt. Dazu haben wir **1** als Substrat gewählt, da α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen bessere Liganden als die entsprechenden gesättigten Verbindungen sind. Die Umwandlung eines tertiären Radikals macht die Cyclisierung dabei thermodynamisch besonders ungünstig. Unsere Ergebnisse der ersten 4-exo-Cyclisierung ohne *gem*-Disubstitution sind in Schema 2 und Tabelle 1 zusammengefasst (Coll = Collidin = 2,4,6-Trimethylpyridin). Diese Untersuchungen stützen den von uns postulierten Templatmechanismus aus drei Gründen:

Erstens führt weder die Verwendung von $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (Cp = Cyclopentadienyl) noch die von alkylsubstituierten Titanocen zur Bildung von **2**, auch wenn diese Komplexe bei Substraten mit *gem*-Dialkylsubstitution gute Ergebnisse liefern.^[6] Stattdessen wurde **1** zersetzt. Die Öffnung der zweiten Koordinationsstelle für die Templatbindung ist daher



Schema 2. Einfluss der Templatstruktur auf die 4-exo-Cyclisierung.

Tabelle 1: Optimierung der 4-exo-Cyclisierung mit **5**.

Nr.	5 [Mol-%]	t [h]	2 /Ausb. [%]	d.r.
1	20	40	64	> 95:5
2	10	60	55	> 95:5
3	40	40	62	> 95:5
4 ^[a]	20	72	41	> 95:5
5 ^[b]	20	24	64	> 95:5

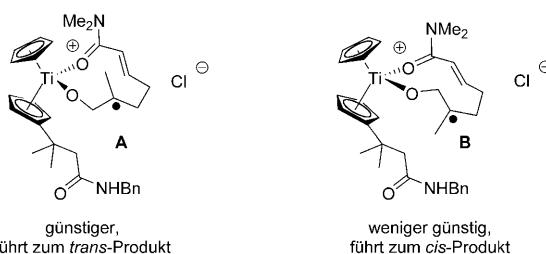
[a] 0 °C. [b] 68 °C.

essenziell. Die Struktur des Templates hat einen kleinen, aber merklichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Die *n*-Alkylgruppe in **3** ist der beste Substituent. Ein sperrigerer Substituent, wie die Cyclohexylidengruppe im nicht hygroskopischen, luftstabilen **5**, kann diesen Effekt fast kompensieren.

Zweitens versagen die üblicherweise verwendeten protischen Bedingungen^[9] der Katalysatorregenerierung. Dies liegt an den kationischen Komplexen, da ansonsten die Gegenwart von Amiden und Hydroxygruppen unproblematisch ist. Die von Oltra et al.^[10] eingeführte Reagenskombination aus Me_3SiCl und Collidin führt zu guten Umsätzen. Diese Methode der Regenerierung der katalytisch aktiven Komplexe ist bei Epoxidöffnungen der Verwendung von Me_3SiCl ^[11] die Fürstner et al. in ihren wegweisenden Katalysen eingeführt haben^[12] überlegen. Es scheint, dass nur silylierte Produkte vom Templat verdrängt werden können, da **2** ein exzellerter Ligand für kationische Titanocene ist.

Drittens ist die Cyclisierung von 0 bis 70°C völlig diastereoselektiv. Dies ist aus zwei Gründen bemerkenswert: Zum einen sind verwandte Cyclisierungen ohne *gem*-Dialkylsubstitution als unselektiv vorhergesagt worden. Derivate von **1** mit *gem*-Dialkylsubstitution werden zudem unselektiv gebildet.^[6k] Zum anderen ist die Diastereoselektivität typischer Radikalreaktionen stark temperaturabhängig.

Die Selektivität unserer Reaktion wird durch eine Zwei-Punkt-Bindung des Radikalintermediates erklärt (Schema 3). Das templatgebundene Radikal wird hauptsächlich als Konformer **A** vorliegen, das in einer transannularen Reaktion temperaturunabhängig zum *trans*-Produkt führt.



Schema 3. Mechanistische Erklärung der Diastereoselektivität der templatkatalysierten 4-exo-Cyclisierung.

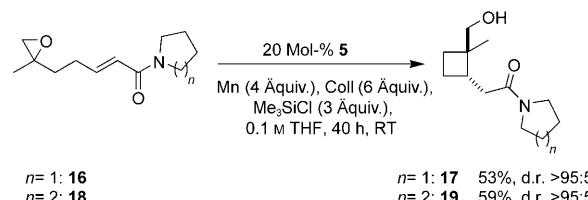
Um die generelle Anwendbarkeit unseres Konzeptes zu demonstrieren und die Bedeutung der sterischen Wechselwirkungen für die Diastereoselektivität der Cyclisierung zu verstehen, wurden Substrate mit unterschiedlicher Epoxid- und Amidsubstitution untersucht (Tabelle 2 und Schema 4). Das Vorliegen eines *n*-Alkylsubstituenten am Epoxid (Tabelle 2, Nr. 1–4) führt zu etwas geringeren Diastereoselektivitäten als jenen der Reaktion von **1**, wobei die Ausbeuten nahezu unverändert bleiben. Erst die Einführung einer sterisch anspruchsvoller Cyclohexylgruppe resultiert in niedrigen Ausbeuten und geringer Diastereoselektivität (Tabelle 2, Nr. 5).

Eine Variation des Amidsubstituenten scheint unkritisch (Schema 4), da **17** und **19** in etwas verminderter Ausbeute und unter kompletter Kontrolle der Diastereoselektivität erhalten werden. Die relative Konfiguration von *trans*-**15** wurde durch

Tabelle 2: Einfluss der Epoxidsubstitution auf die 4-exo-Cyclisierung mit **5**.

Nr.	Substrat/R	<i>t</i> [h]	Produkt/[%]	d.r.
1	6/Et	40	7/63	90:10
2	8/nPr	60	9/70	87:13
3	10/nBu	40	11/63	90:10
4	12/nOct	72	13/60	88:12
5	14/Cy^[a]	40	15/46	68:32

[a] Cy = Cyclohexyl.



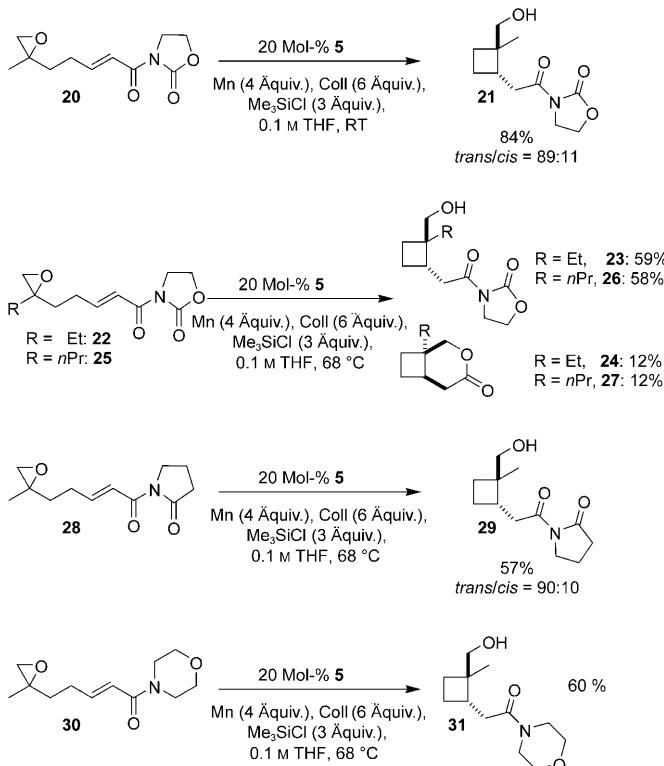
Schema 4. Abhängigkeit der templatkatalysierten 4-exo-Cyclisierung von der Amid-Substitution.

Röntgenstrukturanalyse belegt (siehe Hintergrundinformationen für Details).^[13] Diese Struktur stützt unsere Hypothese der Produktinhibierung. Die Hydroxy- und die Amidgruppe sind ideal positioniert, um die Cyclobutane zu exzellenten zweizähnigen Liganden zu machen.

Wir richteten nun unsere Aufmerksamkeit auf andere funktionelle Gruppen, um die Zwei-Punkt-Bindung des Radikalintermediates zu verstärken (Schema 5). Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Oxazolidinone und Morphinamide, da sich beide einfach durch nachfolgende Manipulationen, z. B. Alkylierung oder Umwandlung in Säuren, Alkohole, Ketone oder Aldehyde^[14] umsetzen lassen. So ist prinzipiell eine große Zahl funktionalisierter Cyclobutane aus den entsprechenden Cyclisierungsprodukten zugänglich.

Cyclobutan **21** wird in 84 % Ausbeute als 89:11-Mischung der trennbaren Diastereomere erhalten. Folglich ist der Einsatz von Oxazolidinonen zur Anbindung an die kationischen Katalysatoren nicht nur möglich, sondern resultiert sogar in einer höheren Ausbeute als bei Verwendung von Amiden, was durch die Befunde für **22** und **25** bestätigt wird. Für die beiden letztgenannten Fälle war ein Erhitzen der Reaktionsmischung auf 70°C notwendig, um einen hohen Umsatz zu den gewünschten Produkten **23** und **26** zu gewährleisten. Die *cis*-Isomere wurden als Nebenprodukte in Form der Lactone **24** und **27** erhalten. Sowohl das Pyrrolidinonderivat **28** als auch das von Morphin abgeleitete Amid **30** ergaben die gewünschten Cyclobutane **29** bzw. **31**. Erwartungsgemäß wurde **31** mit kompletter Diastereoselektivität erhalten.

Zusammenfassend haben wir ein neues Konzept für eine der schwierigsten radikalischen Cyclisierungen entwickelt, das auf unseren kationischen Titanocenen basiert. Durch



Schema 5. Weitere Beispiele für die templatkatalysierte 4-exo-Cyclisierung.

Zwei-Punkt-Bindung des Radikals und des Radikalakzeptors an das Templat wird die 4-exo-Cyclisierung thermodynamisch und kinetisch günstig. Unsere Methode eröffnet einen einfachen Zugang zu vielen funktionalisierten Cyclobutanen in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität. Die erhaltenen Produkte können einfach weiter funktionalisiert werden. Zudem sollte unser Ansatz von genereller Bedeutung für die Entwicklung neuer Radikalreaktionen sein, da er im Prinzip für jede thermodynamisch und kinetisch ungünstige Umsetzung anwendbar ist.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einem ausgeheizten, mit Argon gefluteten Schlenk-Kolben werden **5** (48 mg, 100 μ mol, 0.2 Äquiv.) und Mangan (110 mg, 2 mmol, 4 Äquiv.) in THF (5 mL) suspendiert. Sobald die Reaktionslösung moosgrün ist, wird sie mit **20** (113 mg, 0.5 mmol, 1 Äquiv.), Collidin (0.39 mL, 3 mmol, 6 Äquiv.) und Me_3SiCl (0.19 mL, 1.5 mmol, 3 Äquiv.) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von tBuOMe (5 mL), Phosphatpuffer (5 mL) und KF (290 mg, 5 mmol, 10 Äquiv.) wird wieder 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×10 mL), tBuOMe (3×10 mL) und CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck entfernt. Flash-Chromatographie (SiO_2 , EtOAc) liefert **21** (96 mg, 84 %, d.r.(*trans/cis*) = 89:11) in Form trennbarer Diastereomere.

Eingegangen am 7. August 2009
Online veröffentlicht am 23. Oktober 2009

Stichwörter: Cyclisierungen · Cyclobutane · Radikale · Templat-Synthesen · Titan

- [1] a) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483; b) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- [2] a) A. L. J. Beckwith, G. Moad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1083–1092; b) K. U. Ingold, B. Maillard, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 970–974; c) S.-U. Park, T. R. Varick, M. Newcomb, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2975–2978.
- [3] a) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; b) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745–778; c) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3404; d) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607–637.
- [4] a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; b) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–92; c) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.
- [5] a) M. E. Jung, *Synlett* **1999**, 843–846; b) M. E. Jung, G. Piuzzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.
- [6] a) M. E. Jung, I. D. Trifunovich, N. Lensen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6719–6722; b) K. Weinges, S. B. Schmidbauer, H. Schick, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1305–1309; c) M. E. Jung, R. Marquez, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2661–2664; d) A. Fernández-Mateos, E. Martin de La Nava, G. Pasqual Coca, A. Ramos Silva, R. Rubio González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607–609; e) D. Johnston, C. M. McCusker, D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913–4916; f) T. K. Hutton, K. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2345–2347; g) D. J. Edmonds, K. Muir, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 790–801; h) A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983–4990; i) D. B. G. William, K. Blann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3286–3291; j) J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansäuer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071–7077; k) J. Friedrich, K. Walczak, M. Dolg, F. Piestert, T. Lauterbach, D. Worgull, A. Gansäuer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1788–1796. Zur Synthese von β -Lactonen über 4-exo-Cyclisierung: l) J. Cassayre, B. Quiclet-Sire, J. B. Saunier, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1029–1040; m) L. V. Jackson, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **2000**, 2327–2328; n) I. Ryu, H. Miyazata, H. Kuriyama, K. Matsu, M. Tojino, T. Fukuyama, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5632–5633; o) R. S. Grainger, P. Innocenti, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3527–3530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3445–3448; p) G. A. DiLabio, E. O. Scanlan, J. C. Walton, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 155–158.
- [7] a) M. Rychlet Elliot, A.-L. Dhimane, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3427–3428; b) A.-L. Dhimane, C. Aïssa, M. Malacria, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3418–3421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3284–3286.
- [8] a) A. Gansäuer, D. Franke, T. Lauterbach, M. Nieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11622–11623; b) T. Klawonn, A. Gansäuer, I. Winkler, T. Lauterbach, D. Franke, R. J. M. Nolte, M. C. Feiters, H. Börner, J. Hentschel, K. H. Dötz, *Chem. Commun.* **2007**, 1894–1895; c) A. Gansäuer, I. Winkler, D. Worgull, T. Lauterbach, D. Franke, A. Selig, L. Wagner, A. Prokop, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4160–4163.
- [9] a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859; b) A. Gansäuer, B. Rinker, A. Barachuk, M. Nieger, *Organometallics* **2004**, *23*, 1168–1171; c) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, J. Keil, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484–3485; d) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Piestert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6916–6917.
- [10] a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938; b) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G.

- Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.
- [11] a) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457–458; b) A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923–1927.
- [12] a) A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468–4475; b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533–2534; c) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349–12357.
- [13] CCDC 743310 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [14] a) R. Martín, P. Romea, C. Tey, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Synlett* **1997**, *12*, 1414–1416; b) J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Méjica, E. G. Blanco, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2981–2984; c) A. Olivella, C. Rodríguez-Esrich, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1578–1581.