

Ein doppelt Donor-aktivierter Ruthenium(VII)-Katalysator: Synthese enantiomerenreiner THF-Diole**

Huan Cheng und Christian B. W. Stark*

Professor Hans-Ulrich Reißig zum 60. Geburtstag gewidmet

Chirale Tetrahydrofurandiole (THF-Diole; Abbildung 1) sind ein charakteristisches Strukturmotiv in einer Reihe biogenetisch nicht verwandter Naturstofffamilien.^[1] Die bedeu-

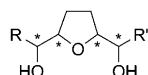
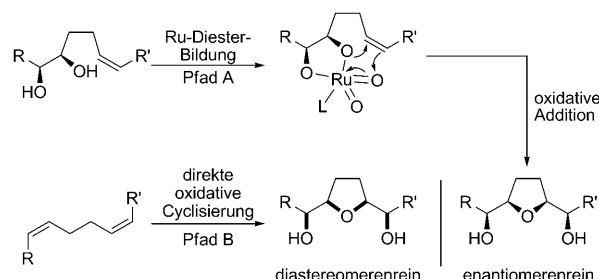


Abbildung 1. Allgemeine Struktur von THF-Diolen – einem zentralen Motiv in verschiedenen biologisch aktiven Verbindungen. R, R' = verschiedene Substituenten; die Sternchen kennzeichnen Stereozentren.

tendsten sind die Polyether-Ionophore, die Annonin-Acetogenine sowie einige terpenoide Metabolite.^[2] Darüber hinaus bilden 2,5-disubstituierte Tetrahydrofurane die zentrale Wiederholungseinheit in bestimmten künstlichen Ionenkanälen.^[3] Wegen der weiten Verbreitung dieses Strukturmotivs in natürlichen und artifiziellen biologisch aktiven Verbindungen wurde eine Vielzahl von Methoden zur stereoselektiven Synthese von THF-Diolen entwickelt.^[4] Eine häufige Strategie besteht darin, die Konfiguration in einer ersten oxidativen Transformation (z.B. durch Dihydroxylierung oder Epoxidierung einer geeigneten Olefinvorstufe) zu etablieren und nachfolgend eine getrennte Cyclisierung durchzuführen. So sind beispielsweise biomimetische^[5] Di- und Polyepoxid-Cyclisierungen zur Konstruktion von THF-Diolen^[6] und verwandten Polyethern entwickelt worden.^[7]

Wir beschrieben kürzlich die Entwicklung Ruthenium-tetroxid^[8]-katalysierter oxidativer Cyclisierungen^[9] von 1,5-Dienen^[10] und verwandten Substratklassen.^[11] Diese Methode ermöglicht den effizienten Aufbau von THF-Diolen in sehr guten Ausbeuten (bis zu 98%) und mit ausgezeichneter

Kontrolle der relativen Konfiguration (d.r. generell > 95:5;^[12] Reaktionspfad B in Schema 1). Das Ziel der hier vorgestellten Untersuchung bestand nun darin, einen Zugang zu



Schema 1. Anvisierte Ruthenium-katalysierte oxidative Cyclisierung von 5,6-Dihydroxyalkenen zur Synthese enantiomerenreiner THF-Diole (Reaktionspfad A) und direkte oxidative Cyclisierung zur Bildung diastereomerenreiner THF-Diole (Reaktionspfad B). L = Ligand.

enantiomerenreinen THF-Diolen^[13] zu eröffnen, der die Etablierung von Stereozentren mit der Ringbildungsreaktion verknüpft. Als geeignete Vorstufen für die gewünschten enantiomerenreinen Heterocyclen wurden dementsprechend 5,6-Dihydroxyolefine identifiziert (Schema 1, Reaktionspfad A). In Schema 1 ist diese Synthesestrategie der diastereoselektiven direkten oxidativen Cyclisierung (Reaktionspfad B) gegenübergestellt. Ausgehend von unseren vorangegangenen Untersuchungen^[10,11] konzentrierten wir uns auf Rutheniumkatalysatoren.

Unseres Wissens sind Rutheniumkatalysatoren bislang nicht zur oxidativen Cyclisierung derartiger Bishomoallylalkohole eingesetzt worden. Von anderen Übergangsmetall-Oxidationsmitteln ist hingegen durchaus bekannt, dass sie ähnliche Reaktionen vermitteln; allerdings müssen dafür in aller Regel stöchiometrische Mengen toxischer Oxidationsreagentien eingesetzt werden. Darüber hinaus werden oft lediglich moderate Diastereoselektivitäten sowie wechselnde Mengen an Konstitutionsisomeren und andere unerwünschte Nebenprodukte erhalten.^[4c,f,8,14]

Generell muss bei einer oxidativen Cyclisierung eines solchen Bishomoallylalkohols ein ausgesprochen hohes Maß an (Chemo-)Selektivität erzielt werden: Weder sollte der Katalysator Alkohole (Mono- oder vicinale Dihydroxyverbindungen) oxidieren noch mit Olefinen in intermolekularer Weise reagieren. Für die angestrebte Heterocyclisierung ist dagegen die intramolekulare oxidative Addition an die C-C-Doppelbindung erwünscht. Diese Reaktion muss unter Be-

[*] H. Cheng, Prof. Dr. C. B. W. Stark
Freie Universität Berlin
Institut für Chemie und Biochemie
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)

Prof. Dr. C. B. W. Stark
Neue Adresse: Universität Leipzig, Institut für Organische Chemie
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-97-36599
E-Mail: cstark@uni-leipzig.de
Homepage: <http://www.uni-leipzig.de/~stark/>

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (STA 634/1-2) und der Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903090> zu finden.

teilung des Sauerstoffatoms der nahen Hydroxygruppe erfolgen und sollte möglichst stereoselektiv verlaufen. Um diesen vielschichtigen Selektivitätsansprüchen gerecht zu werden, hielten wir ein Doppel-Aktivierungs-Konzept^[15] – beispielsweise in Form eines Rutheniumdiester-Intermediates – für besonders aussichtsreich.

Auf Grundlage dieser Überlegungen testeten wir eine Reihe milder Rutheniumoxidationsmittel unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Kooxidationsmittel, Lösungsmittel, Temperatur usw.) auf ihre Fähigkeit zur Vermittlung einer selektiven oxidativen Cyclisierung von 5,6-Dihydroxyolefinen. Für diese Untersuchung wurde **1** als Modellsubstrat gewählt (Tabelle 1, Nr. 1). Bemerkenswerterweise lieferte TPAP^[16] (Tetra-*n*-propylammoniumper Ruthenat), einer der mildesten untersuchten Oxidationskatalysatoren, das gewünschte Cyclisierungsprodukt **2** in guter Ausbeute. Wichtiger noch, das heterocyclische Produkt wurde hoch stereoselektiv unter Bildung zweier neuer Stereozentren erhalten. Auf diese Weise wird der enantiomerenreine Alkohol **1** in das gewünschte enantiomerenreine THF-Diol **2** mit ausgezeichneter Übertragung der stereochemischen Information überführt (d.r. > 95:5, e.r. 99:1; Tabelle 1, Nr. 1); keine anderen Stereoisomere konnten detektiert werden.

TPAP ist ein etablierter Katalysator für die hoch chemoselektive Oxidation primärer und sekundärer Alkohole zu Carbonylverbindungen. Auch eine Reihe von Bishomoallylalkoholen (5-Hydroxyalkenen) wurde ohne jegliche Addition oder Cyclisierung an die C-C-Doppelbindung sauber in die entsprechenden Carbonylverbindungen umgewandelt.^[16] Die hier beobachtete diametrale Reaktivität legt den Schluss nahe, dass das Doppel-Aktivierungs-Konzept bei der von uns beobachteten Cyclisierung tatsächlich wirksam ist (siehe unten). Bemerkenswerterweise verläuft eine glatte Ringbildung sogar unter sehr ähnlichen Bedingungen wie die ausgesprochen milde Ley-Oxidation^[16] unter Verwendung von NMO (*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid) als Kooxidationsmittel.

Als nächstes untersuchten wir die Allgemeingültigkeit dieses Reaktionspfades und in welchem Maß die Stereose-

Tabelle 1: TPAP-katalysierte oxidative Cyclisierung von 5,6-Dihydroxyalkenen.^[a]

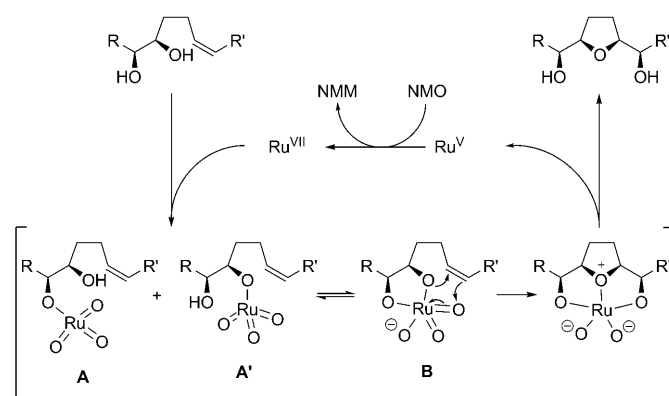
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c] e.r. ^[d]
1			63	> 95:5 99:1
2			68	> 95:5 88:12
3			52	> 95:5 > 99:1
4			72	> 95:5 98:2
5			46	> 95:5 > 99:1
6			37	> 95:5 > 99:1
7			62	> 95:5 97:3
8			65	> 95:5 > 99:1
9			68	> 95:5 98:2
10			47	> 95:5 > 99:1
11			28	> 95:5 85:15 ^[e]

[a] Reaktionsbedingungen: 5 Mol-% TPAP, 1.2 Äquiv. NMO, feuchtes CH₂Cl₂, Raumtemperatur, 1–24 h; Bz = Benzoyl, NPh = Phthalimid, TBDPS = *t*-Butyldiphenylsilyl, Bn = Benzyl. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach chromatographischer Reinigung. [c] NMR-spektroskopisch aus dem Rohgemisch bestimmt. [d] Mit HPLC an chiraler Phase (Chiralpak-AD-Säule) bestimmt. [e] Enantiomerenverhältnis der Ausgangsverbindung 85:15.

lektivität von den spezifischen stereochemischen Gegebenheiten und dem Substitutionsmuster um die beiden reagierenden Zentren (Diol und Olefin) abhängt (Tabelle 1). Dazu wurde eine Reihe von Ausgangsverbindungen unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit 5 Mol-% TPAP in feuchtem CH₂Cl₂, *tert*-Butyl- oder *tert*-Amylalkohol umgesetzt (weitere Details siehe Tabelle 1 und die Hintergrundinformationen). Alle 5,6-Dihydroxyolefine gingen eine glatte Cyclisierung ein und lieferten die gewünschten THF-Diole in guten bis sehr guten Ausbeuten. Hervorzuheben ist, dass unabhängig von der Ausgangsverbindung ausgezeichnete

Stereoselektivitäten erhalten wurden. Was die Olefinuntereinheit betrifft, wurden unabhängig von Substitutionsgrad und Konfiguration der reagierenden Doppelbindung gute Resultate erzielt. Weiterhin ist erwähnenswert, dass C-C-Doppelbindungen, die sich nicht in einem geeigneten Abstand zur vicinalen Diolereinheit befinden, weder eine intramolekulare oxidative Cycloaddition noch jegliche intermolekulare Olefinoxidation eingehen (Tabelle 1, Nr. 3 und 9). Entfernte Doppelbindungen sind also kompatibel mit den hier beschriebenen oxidativen Cyclisierungsbedingungen. Darüber hinaus ist die Generierung eines THF-Ringes gegenüber der gleichfalls denkbaren Bildung eines sechsgliedrigen Heterocyclus offensichtlich begünstigt (Tabelle 1, Nr. 3).

Bezüglich des Mechanismus nehmen wir an, dass die Ausgangsverbindung, wie bei der TPAP-katalysierten Alkoholorxidation, zunächst einen Rutheniummonoester bildet. Für diesen ersten Schritt sind zwei regioisomere Intermediate, **A** und **A'**, denkbar, deren Verhältnis in erster Linie von sterischen Faktoren abhängen sollte (Schema 2).^[16] Anstatt

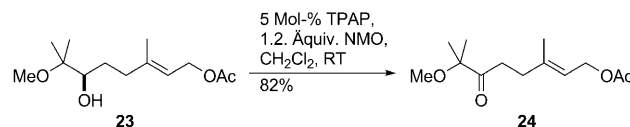


Schema 2. Postulierter Mechanismus der Ruthenium(VII)-katalysierten oxidativen Cyclisierung von 5,6-Dihydroxyalkenen. NMM = *N*-Methylmorpholin.

eine Alkoholorxidation zu vermitteln, treibt die hohe Lewis-Acidität des Metallzentrums, wie wir vermuten, die intramolekulare Wechselwirkung mit der benachbarten Hydroxygruppe voran. Auf diese Weise werden beide Intermediate, **A** und **A'**, rasch in denselben cyclischen Ruthenium(VII)-diester **B** umgewandelt (Schema 2). In diesem Schlüsselintermediat ist das doppelt aktivierte Übergangsmetallzentrum nun elektrophil und carbophil genug, um eine [3+2]-Cycloaddition mit der benachbarten C-C-Doppelbindung einzugehen. Abschließend werden durch Hydrolyse das THF-Diol sowie eine Ruthenium(V)-Spezies freigesetzt; letztere wird schließlich mit NMO zum aktiven Katalysator reoxidiert (Schema 2).

Unser Mechanismusmodell gründet sich auf die Annahme, dass einzig der Ruthenium(VII)-diester **B** (Schema 2) eine adäquate Reaktivität aufweist, um produktiv mit der C-C-Doppelbindung zu interagieren. Diese Hypothese wird bereits durch die bekannte Tatsache der Kompatibilität von Olefinen in TPAP-katalysierten Alkoholorxidationen ge-

stützt.^[16] Um dies jedoch weiter experimentell zu untermauern und um zu untersuchen, ob eine kovalente Doppelaktivierung (in Form eines Rutheniumdiesters) tatsächlich essenziell für die oxidative Cyclisierung ist, stellten wir Monomethylether **23** her und setzten diesen Bishomoallylalkohol unter unseren Standard-Cyclisierungsbedingungen um (Schema 3). Tatsächlich führt diese simple Strukturänderung



Schema 3. Kontrollexperiment: Einsatz eines Monomethylethers.

zu einem vollständigen Wechsel des Mechanismus. Nun wird der sekundäre Alkohol sauber zum entsprechenden Keton **24** oxidiert, die Doppelbindung hingegen bleibt unangetastet.

Dieses Kontrollexperiment stützt somit den von uns vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus und die Beteiligung von Ruthenium(VII)-diestern als reaktiven Intermediaten (**B** in Schema 2). Darüber hinaus kann man spekulieren, dass ein cyclischer Rutheniumdiester – anders als ein acyclischer Monoester – zu einem hoch geordneten und rigiden Übergangszustand führt, der schließlich die Grundlage für einen effektiven Transfer der stereochemischen Information darstellt.

Wir haben hier eine neue katalytische Methode zur stereokontrollierten oxidativen Cyclisierung von 5,6-Dihydroxyalkenen präsentiert, die in hoher Diastereo- und Enantiomerenreinheit THF-Diole liefert. Bis zu zwei neue Stereozentren werden im Cyclisierungsschritt generiert. Wir beschreiben damit die erste Ruthenium-katalysierte oxidative Cyclisierung dieser Substratklasse und legen eine bislang völlig unbekannte Reaktivität von Ruthenium(VII)-Katalysatoren offen. Ein Mechanismusmodell sowie erste Experimente zur Stützung dieses Modells werden ebenfalls beschrieben. Unserem Modell zufolge wird das Übergangsmetall durch eine intramolekulare Donoraktivierung in eine carbophilere und in dieser Hinsicht elektrophilere Spezies transformiert und dadurch erst die für ein Per-ruthenat ungewöhnliche Dioxygenierung von Olefinen erreicht.^[17]

Eingegangen am 8. Juni 2009

Online veröffentlicht am 1. Februar 2010

Stichwörter: Cyclisierungen · Oxidationen · Ruthenium · Stereoselektivität · Tetrahydrofurane

- [1] a) *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores* (Hrsg.: J. W. Westley), M. Dekker, New York, **1983**, Vol. I („Biology“), Vol. II („Chemistry“); b) R. Hoppe, H.-D. Scharf, *Synthesis* **1995**, 1447–1464; c) F. Q. Alali, X.-X. Liu, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 504–540; d) P. Metz, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 215–249.

- [2] a) W. F. Tinto, S. McLean, W. F. Reynolds, C. A. G. Carter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1705–1708; b) B. Bian, I. A. van Altena, *Aust. J. Chem.* **1998**, 51, 1157–1165; c) B. Chen, K. Kawazoe, T. Takaishi, M. Itoh, Y. Takeda, O. K. Kodzhimatov, O. Ashurmetov, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 362–365.
- [3] a) H. Wagner, K. Harms, U. Koert, S. Meder, G. Boheim, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2836–2839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2643–2646; b) U. Koert, L. Al-Momandi, J. R. Pfeifer, *Synthesis* **2004**, 1129–1146.
- [4] Übersichtsartikel: a) T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309–3362; b) J. C. Harmange, B. Figadère, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1711–1754; c) U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115–132; d) M. C. Elliott, E. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2303–2340; e) E. Keinan, S. C. Sinha, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 93–105; f) J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 67–84.
- [5] a) Z. A. Hughes-Thomas, C. B. W. Stark, I. U. Böhm, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4613–4616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4475–4478; b) A. Bhatt, C. B. W. Stark, B. M. Harvey, A. R. Gallimore, Y. A. Demydchuk, J. B. Spencer, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7237–7240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7075–7078; c) A. R. Gallimore, C. B. W. Stark, A. Bhatt, B. M. Harvey, Y. Demydchuk, V. Bolanos-Garcia, D. J. Fowler, J. Staunton, P. F. Leadlay, J. B. Spencer, *Chem. Biol.* **2006**, 13, 453–460.
- [6] a) J. C. Suhadolnik, T. R. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5312–5313; b) H. Wagner, U. Koert, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1939–1941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1873–1875; c) H. Wagner, M. Stein, U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7629–7632; d) T. J. Beauchamp, J. P. Powers, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12873–12874.
- [7] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, 317, 1189–1192.
- [8] B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453–2472.
- [9] V. Piccialli, *Synthesis* **2007**, 2585–2607.
- [10] a) S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4109–4118; b) S. Göhler, S. Roth, H. Cheng, A. Rupp, L. O. Haustedt, C. B. W. Stark, *Synthesis* **2007**, 2751–2754.
- [11] a) S. Roth, C. B. W. Stark, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6364–6367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6218–6221; b) S. Göhler, C. B. W. Stark, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1605–1614.
- [12] Die resultierenden THF-Diole können enzymatisch desymmetrisiert werden. Eine neuere Anwendung dieser Strategie in der Naturstoffsynthese: H. Göksel, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3433–3436.
- [13] Enantioselektive oxidative Cyclisierung mithilfe eines chiralen Phasentransferkatalysators: R. C. D. Brown, J. F. Keily, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4628–4630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4496–4498. Auxiliar-kontrollierte diastereoselektive oxidative Cyclisierungen: a) D. M. Walba, C. A. Przybyla, C. B. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5624–5625; b) P. J. Kociejewski, R. C. D. Brown, A. Pommier, M. Procter, B. Schmidt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 9–39; c) A. R. L. Cecil, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3715–3718; d) R. C. D. Brown, C. J. Bataille, R. M. Hughes, A. Kenney, T. J. Luker, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8079–8085.
- [14] a) D. M. Walba, G. S. Stoudt, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 727–730; b) E. J. Corey, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3171–3174; c) R. M. Kennedy, S. Tang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3729–3732; d) F. E. McDonald, T. B. Towne, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7921–7922; e) T. B. Towne, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6022–6028; f) Y. Morimoto, K. Muragaki, T. Iwai, Y. Morishita, T. Kinoshita, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4248–4250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4082–4084; g) T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4844–4846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4766–4768; h) T. J. Donohoe, G. H. Churchill, K. M. P. Wheelhouse (née Gosby), P. A. Glossop, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8193–8196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8025–8028.
- [15] S. Roth, C. B. W. Stark, *Chem. Commun.* **2008**, 6411–6413.
- [16] a) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627; b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666; c) R. Lenz, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3291–3292; d) P. Langer, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 728–730.
- [17] TPAP-katalysierte oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen zu racemischen THF-Diolen: V. Piccialli, T. Caserta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 303–308.