

# Einfach und dennoch herausfordernd: Neues zur asymmetrischen Synthese von Spiroketalen\*\*

Michael Wilsdorf und Hans-Ulrich Reißig\*

Asymmetrische Katalyse · Naturstoffe ·  
Organokatalyse · Spiroketalen

**S**piroketalen sind in Naturstoffen häufig vorkommende Strukturelemente. Nicht selten sind sie die pharmakophoren Gruppen, die die biologischen Eigenschaften der Verbindungen maßgeblich bestimmen. Die Vielfalt reicht von einfachen chiralen Verbindungen bis zu komplexen Spiroketalpolyketiden, z.B. Reveromycin B (**1**).<sup>[1]</sup> Spiroketalen mit anellierten aromatischen Gruppen (hier verkürzt: aromatische Spiroketalen) sind als Bestandteile von Naturstoffen deutlich seltener, aber es gibt sehr prominente und interessante Beispiele wie Berkelsäure (**2**) und  $\gamma$ -Rubromycin (**3**; Schema 1). Übersichtsartikel aus den letzten Jahren<sup>[2]</sup> bieten einen Einblick in alle bis dahin erfolgreich abgeschlossenen Totalsynthesen von Naturstoffen, die aromatische [5,5]-, [5,6]-

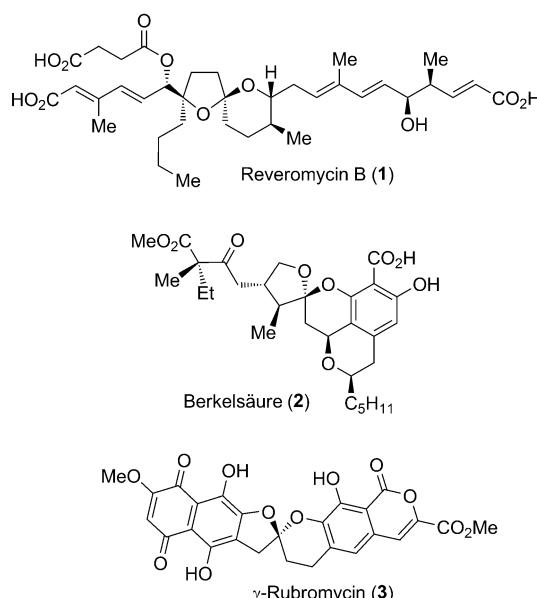
oder [6,6]-Spiroketalenheiten als dominierendes Struktur- element aufweisen.

Enantiomereneine Verbindungen konnten hier bislang nur durch diastereoselektive Spiroketalisierungen (oder äquivalente Reaktionen) aus bereits chiralen Vorläufern gewonnen werden, d.h., die stereoselektive Synthese eines Naturstoffs wird erheblich schwieriger, wenn das Ketalkohlenstoffatom das einzige stereogene Zentrum ist. So konnte  $\gamma$ -Rubromycin mit gängigen Verfahren wie der säurekatalysierten Spiroketalisierung von Dihydroxyketonen,<sup>[3]</sup> einer doppelten aromatischen Pummerer-Umlagerung<sup>[4]</sup> oder einer [3+2]-Cycloaddition<sup>[5]</sup> ausschließlich in racemischer Form erhalten werden. Ein enantioselektiver Zugang zu  $\gamma$ -Rubromycin ist nicht bekannt, und Methoden zur katalytischen, asymmetrischen Spiroketalisierung ausgehend von achiralen Verbindungen wurden bis vor kurzem nicht beschrieben.

Ein erster Schritt in diese Richtung gelang nun Ding et al.<sup>[6]</sup> mit der enantioselektiven Synthese aromatischer Spiroketalen. Angeregt durch Arbeiten der Gruppen von Bolm<sup>[7]</sup> und Hou<sup>[8]</sup> und aufbauend auf den eigenen Erfahrungen mit Iridium(I)-katalysierten Hydrierungen von Ketiminen<sup>[9]</sup> und  $\alpha$ -aryl- $\beta$ -substituierten Acrylsäuren<sup>[10]</sup> untersuchten sie eine asymmetrische katalytische Hydrierung von  $\alpha,\alpha'$ -Bis(2-hydroxyarylidien)ketonen des Typs **4**, der eine diastereoselektive Cyclisierung zu aromatischen [6,6]-Spiroketalen **6** unmittelbar folgt (Schema 2).

Die Reaktionssequenz beginnt mit der enantioselektiven Reduktion des prochiralen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **4** zum chiralen 2,6-trans-disubstituierten Cyclohexanon **5**. Hierfür haben sich Iridium(I)-Komplexe mit Phosphan-Oxazolin-Liganden [(P,N)-Hybridliganden] als effiziente Katalysatoren erwiesen. Besonders bewährt hat sich der (S,S)-SpinPHOX-Ligand (Schema 2), der exzellente Enantioselektivitäten und Ausbeuten liefert. Die sich unmittelbar anschließende Spiroketalisierung verläuft hoch diastereoselektiv und wird vermutlich durch eine Iridium(III)-Spezies katalysiert, die sich mit Wasserstoff in situ bildet. Kontrollexperimente belegen diese Vermutung. Ein interessantes Beispiel, das Ding et al. beschreiben, ist die Folgereaktion des dibromsubstituierten Derivats **7** zum neuartigen chiralen Diphosphanliganden **8** (Schema 3). Solche auf einer Spiro-2,2'-bichroman-Struktur basierende Liganden haben sich bereits in asymmetrischen Reaktionen bewährt.<sup>[11]</sup>

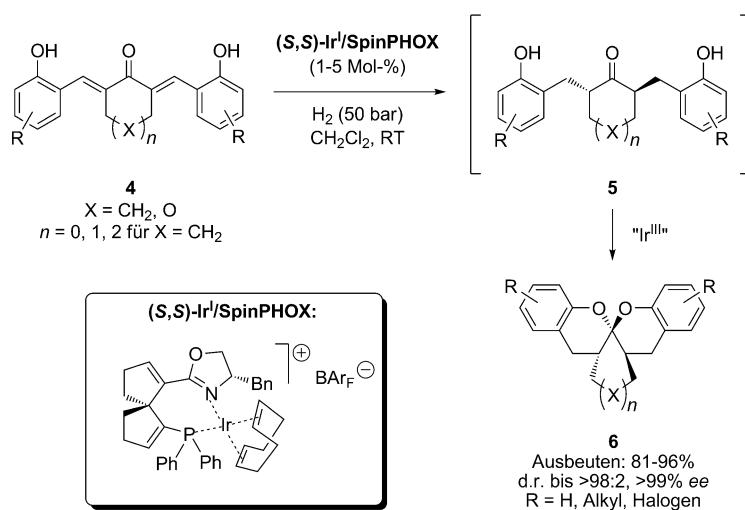
Mit diesem Protokoll werden durchweg hervorragende Resultate erzielt (hohe Ausbeuten, hohe Enantio- und Dia-



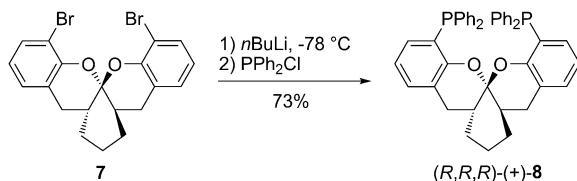
Schema 1. Beispiele von Naturstoffen mit [5,6]-Spiroketalenheiten.

[\*] M. Wilsdorf, Prof. Dr. H.-U. Reißig  
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin  
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Bayer HealthCare für die Unterstützung unserer Arbeiten.



**Schema 2.** Synthese chiraler aromatischer Spiroketalen **6** nach Ding et al.  $\text{BArF}$ : Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat.

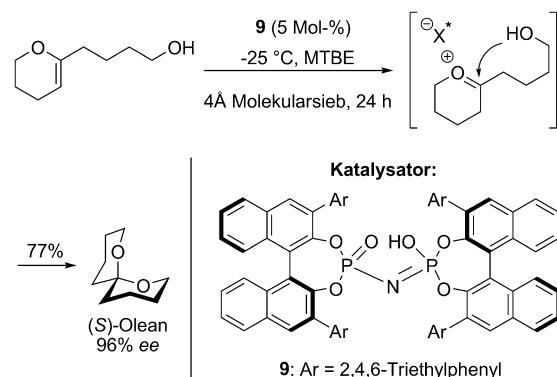


**Schema 3.** Synthese des enantiomerenreinen Diphosphanliganden **8**.

stereoselektivit\"aten), doch scheinen weiterhin ausschlie\"ßlich cyclische Ketone als Substrate in Frage zu kommen. Die Spiroketalisierung von  $\alpha,\alpha'$ -Bis(2-hydroxyarylidien)ketonen, die nicht \"uber ein cyclisches \"R\"uckgrat oder \"uber weitere Substituenten in  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Position verf\"ugen, liefert unter diesen Bedingungen lediglich racemische Produkte, da nach Hydrierung des  $\alpha,\beta$ -unges\"attigten Ketons ein achirales Intermediat durchlaufen wird.

Als Erste haben nun List und \v{C}orić eine katalytische asymmetrische Spiroketalisierung ausgehend von achiralen Verbindungen beschrieben.<sup>[12]</sup> Ihnen ist es gelungen, mit einer chiralen, auf Binol basierenden  $C_2$ -symmetrischen Imidodiphosphors\"aure als Katalysator prochirale Hydroxyalkyl-substituierte Enolether effizient und mit exzellenten Enantiomeren\"ubersch\"ussen in Spiroketalen zu \"uberf\"uhren. Ein sch\"ones Beispiel ist die Synthese des Pheromons Olean in enantiomerenreiner Form (Schema 4).

Der Chiralit\"atstransfer vom Katalysator auf das Substrat basiert auf der faciellen Differenzierung des intermedi\"ar gebildeten Oxocarbeniumions durch die Imidodiphosphors\"aure **9**. Ausschlaggebend f\"ur den Erfolg sind die Arylsubstituenten in 3- und 3'-Position an den zwei identischen Binol-Einheiten, die f\"ur die konformative Fixierung des *O,O*-syn-Imidodiphosphatanions sorgen und eine Molek\"ulstruktur mit hoher Rigidit\"at und passender Kavita\"t schaffen. Eine Kristallstrukturanalyse der Imidodiphosphors\"aure **9** legt nahe, dass das katalytisch aktive Zentrum, wie bei Enzymen, tief in einer „Tasche“ verborgen ist. Ein derartiges Katalysatordesign ist

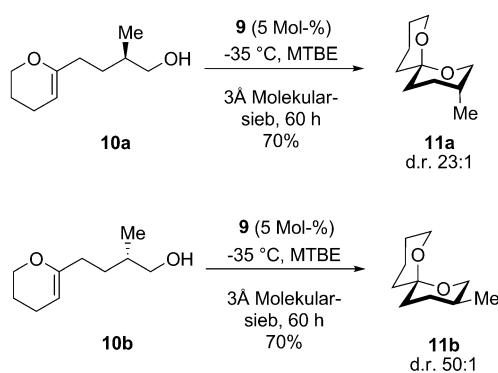


**Schema 4.** Br\"onsted-S\"aure-katalysierte asymmetrische Spiroketalisierung; MTBE: *tert*-Butylmethylether.

notwendig, um einen hohen Enantiomeren\"uberschuss zu garantieren.

Neben dem oben erw\"ahnten (*S*)-Olean sind durch Variation der Ringgr\"o\"e des Enolethers und der Kettenl\"ange des Alkohols auch Spiroketalen anderer Gr\"o\"e zug\"anglich. Substituierte Substrate wie die Enolether **10a** und **10b** lie\"sen sich ebenso effizient mit hohen Ausbeuten und Diastereoselektivit\"aten cyclisieren (Schema 5). Der Katalysator legt die absolute Konfiguration am Ketalkohlenstoffatom fest, selbst wenn dadurch das thermodynamisch ung\"unstigere Produkt gebildet wird; so wird **10a** in das Spiroketal **11a** mit axialer Methylgruppe \"uberf\"uhrt. Aromatische Spiroketalen wurden mit diesem Konzept bisher nicht erhalten, doch dies sollte sehr wohl m\"oglich sein.<sup>[13]</sup>

Die hier beschriebenen Arbeiten verdeutlichen, mit welchen Herausforderungen die Synthese von Spiroketalen in enantiomerenreiner Form verbunden ist. Die Gruppen von Ding und List bieten hierzu eindrucksvolle und elegante L\"osungsans\"atze aus dem Bereich der Metall- bzw. Organokatalyse, und es ist zu erwarten, dass derartige Methoden Einzug in das Methodenarsenal der Totalsynthesen finden.



**Schema 5.** Beispiele für die von Katalysator **9** gesteuerte Spiroketalisierung bereits chiraler Verbindungen.

Künftige Entwicklungen auf diesem Gebiet werden mit Spannung erwartet.

Eingegangen am 18. Mai 2012

Online veröffentlicht am 30. Juli 2012

- [1] J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406–4440.  
 [2] a) J. Sperry, Z. E. Wilson, D. C. K. Rathwell, M. Brimble, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1117–1137; b) M. Brasholz, S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3801–3814.  
 [3] D. C. K. Rathwell, S.-H. Yang, K. Y. Tsang, M. A. Brimble, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8140–8144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7996–8000.

- [4] S. Akai, K. Kakiguchi, Y. Nakamura, I. Kuriwaki, T. Dohi, S. Harada, O. Kubo, N. Morita, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7602–7605; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7458–7461.  
 [5] K. L. Wu, E. V. Mercado, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6114–6117.  
 [6] X. Wang, Z. Han, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 960–964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 936–940.  
 [7] a) S.-M. Lu, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9052–9055; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920–8923; b) S.-M. Lu, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7513–7516.  
 [8] W.-J. Lu, Y.-W. Chen, X.-L. Hou, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10287–10290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133–10136.  
 [9] Z. Han, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5449–5453; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345–5349.  
 [10] Y. Zhang, Z. Han, F. Li, K. Ding, A. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 156–158.  
 [11] J. Li, G. Chen, Z. Wang, R. Zhang, X. Zhang, K. Ding, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1141–1144. Weitere Beispiele zu auf Spiro-2,2'-bichroman basierenden Liganden: a) Z. Freixa, M. S. Beentjes, G. D. Batema, C. B. Dieleman, G. P. F. van Strijdonck, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, J. Fraanje, K. Goubitz, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1322–1325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1284–1287; b) Z. Freixa, P. C. J. Kamer, M. Lutz, A. L. Spek, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4459–4462; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4385–4388; c) X. Sala, E. J. Garcia Suarez, Z. Freixa, J. Benet-Buchholz, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6197–6205.  
 [12] a) I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, *483*, 315–319; b) Kommentar zu dieser Arbeit: N. Z. Burns, E. N. Jacobsen, *Nature* **2012**, *483*, 278–279.  
 [13] Eine kürzlich publizierte Studie bedient sich eines ähnlichen Konzepts: Z. Sun, G. A. Winschel, A. Borovika, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8074–8077.