

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

Michael Wilsdorf und Hans-Ulrich Reißig\*

Asymmetrische Katalyse · Naturstoffe ·  
Organokatalyse · Spiroketale

**S**piroketale 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> Spiroketale mit anellierten aromatischen Gruppen (hier verkürzt: aromatische Spiroketale) 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]-

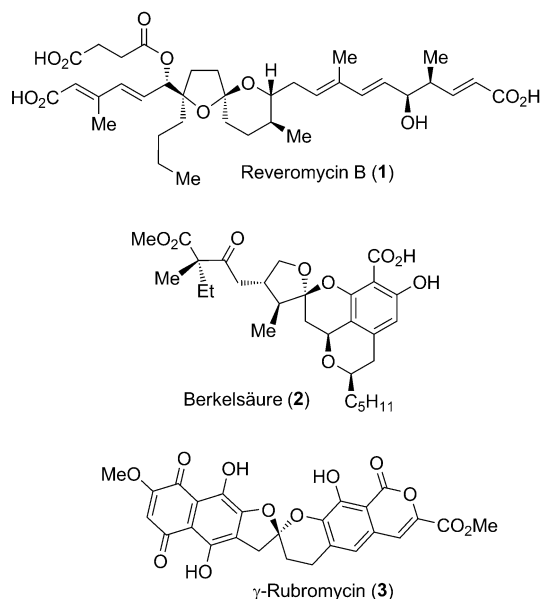
oder [6,6]-Spiroketaleinheiten als dominierendes Strukturelement aufweisen.

Enantiomerenreine 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 Spiroketale. 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-hydroxyarylid)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>

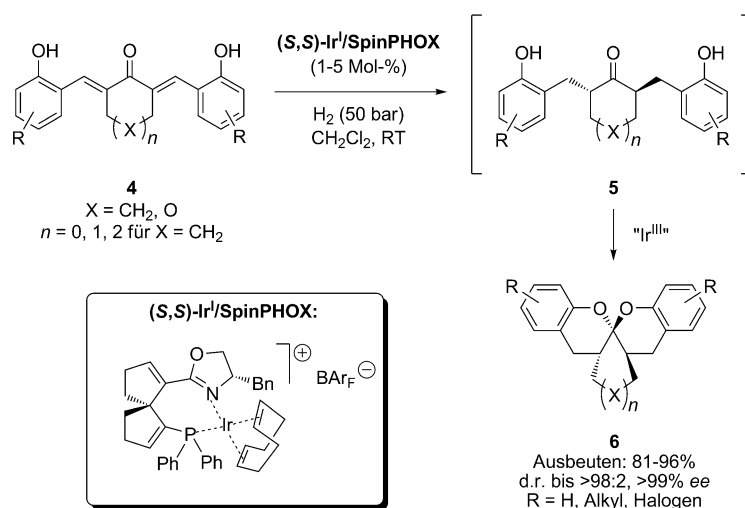
Mit diesem Protokoll werden durchweg hervorragende Resultate erzielt (hohe Ausbeuten, hohe Enantio- und Dia-



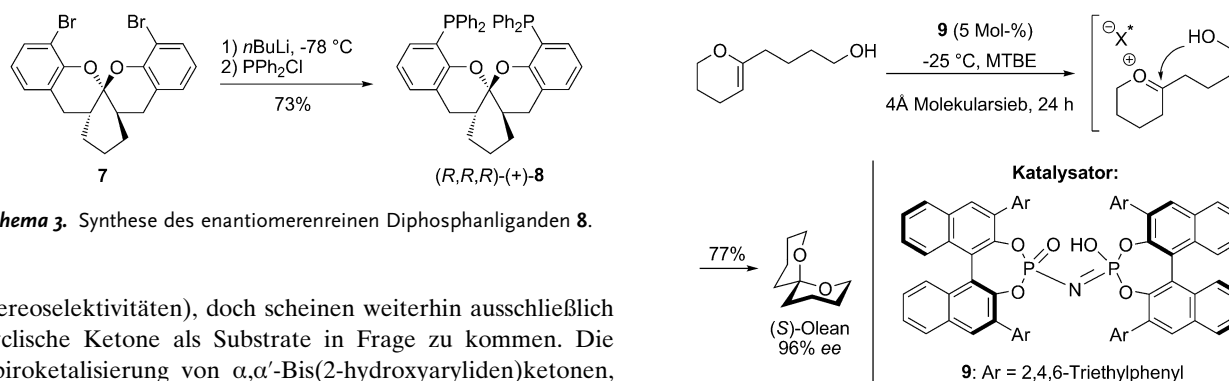
Schema 1. Beispiele von Naturstoffen mit [5,6]-Spiroketaleinheiten.

[\*] 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.



**Scheme 2.** Synthese chiraler aromatischer Spiroketale **6** nach Ding et al. BArF: Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat.



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

stereoselektivitäten), doch scheinen weiterhin ausschließlich cyclische Ketone als Substrate in Frage zu kommen. Die Spiroketalisierung von  $\alpha,\alpha'$ -Bis(2-hydroxyarylid)ketonen, die nicht über ein cyclisches Rückgrat oder über weitere Substituenten in  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Position verfügen, liefert unter diesen Bedingungen lediglich racemische Produkte, da nach Hydrierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons ein achirales Intermediat durchlaufen wird.

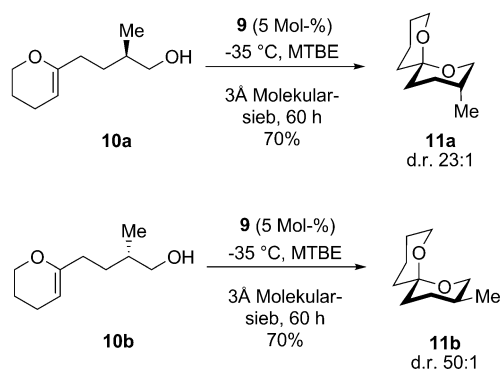
Als Erste haben nun List und Čorić eine katalytische asymmetrische Spiroketalisierung ausgehend von achiralen Verbindungen beschrieben.<sup>[12]</sup> Ihnen ist es gelungen, mit einer chiralen, auf Binol basierenden  $C_2$ -symmetrischen Imidodiphosphorsäure als Katalysator prochirale Hydroxyalkyl-substituierte Enoether effizient und mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen in Spiroketale zu überführen. Ein schönes Beispiel ist die Synthese des Pheromons Olean in enantiomerenreiner Form (Schema 4).

Der Chiralitätstransfer vom Katalysator auf das Substrat basiert auf der facienalen Differenzierung des intermediär gebildeten Oxocarbeniumions durch die Imidodiphosphorsäure **9**. Ausschlaggebend für den Erfolg sind die Arylsubstituenten in 3- und 3'-Position an den zwei identischen Binol-Einheiten, die für die konformative Fixierung des *O,O*-syn-Imidodiphosphatanions sorgen und eine Molekülstruktur mit hoher Rigidität und passender Kavität schaffen. Eine Kristallstrukturanalyse der Imidodiphosphorsäure **9** legt nahe, dass das katalytisch aktive Zentrum, wie bei Enzymen, tief in einer „Tasche“ verborgen ist. Ein derartiges Katalysatordesign ist

notwendig, um einen hohen Enantiomerenüberschuss zu garantieren.

Neben dem oben erwähnten (*S*)-Olean sind durch Variation der Ringgröße des Enoethers und der Kettenlänge des Alkohols auch Spiroketale anderer Größe zugänglich. Substituierte Substrate wie die Enoether **10a** und **10b** ließen sich ebenso effizient mit hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten cyclisieren (Schema 5). Der Katalysator legt die absolute Konfiguration am Ketalkohlenstoffatom fest, selbst wenn dadurch das thermodynamisch ungünstigere Produkt gebildet wird; so wird **10a** in das Spiroketal **11a** mit axialer Methylgruppe überführt. Aromatische Spiroketale wurden mit diesem Konzept bisher nicht erhalten, doch dies sollte sehr wohl möglich 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 Lösungsansätze 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.