

Enantioselektive Synthese von carbocyclischen und heterocyclischen Verbindungen durch radikalische/polare und polare/radikalische Reaktionskaskaden**

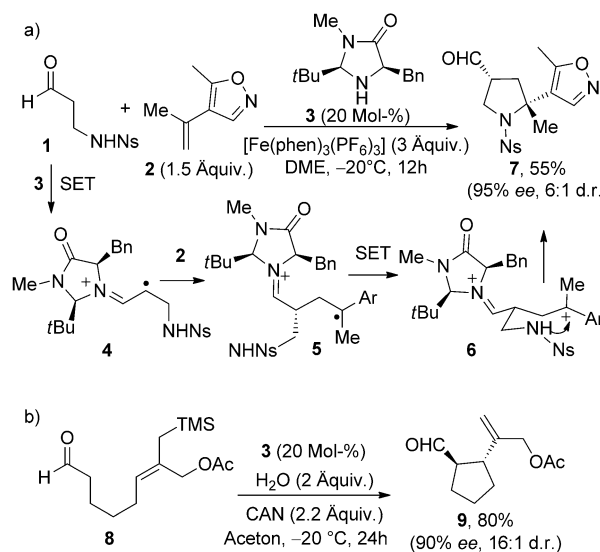
Shovan Mondal, Michèle P. Bertrand* und Malek Nechab*

Asymmetrische Synthesen · Carbocyclen · Cyclisierungen · Heterocyclen · Radikale

Noch vor 20 Jahren wurde die enantioselektive Synthese mit radikalischen Zwischenprodukten doch als eher begrenzt angesehen. Die Kenntnis der für die Stereokontrolle erforderlichen Parameter und die Verwendung von chiralen Auxiliaren in Radikalreaktionen hatten jedoch bereits einen sehr hohen Entwicklungsstand erreicht. Einen weiteren Durchbruch erzielten Porter, Sibi und Mitarbeiter durch die Einführung von chiralen Lewis-Säuren.^[1] Damit standen alle notwendigen Hilfsmittel für weitere Anwendungen zur Verfügung. Um das Verständnis der Kontrolle der Stereoselektivität bei Radikalreaktionen zu vertiefen, wird der Leser auf eine Reihe ausgezeichneten Kapitel und Reviews verwiesen, die dieser Thematik gewidmet sind.^[2] Neuere Untersuchungen haben alle noch verbliebenen falschen Vorstellungen beigelegt, indem sie die Nützlichkeit und das Potenzial von freien Radikalen in der enantioselektiven Synthese demonstrierten.^[3] Mit komplexen gemischten radikalischen/polaren Reaktionen wurden bemerkenswerte Erfolge bei der Herstellung vieler enantiomerenreiner, funktionalisierter cyclischer Verbindungen erzielt. Zur Kontrolle der Enantioselektivität wurden Organokatalysatoren, chirale Lewis-Säuren oder Reduktionsmittel sowie Phänomene wie Chiralitäts-transfer oder -gedächtnis genutzt.^[2c,d]

Ein umfassendes Buchkapitel von Yang und Sibi belegt den Stand der Technik auf diesem Gebiet bis 2010.^[4] Hier soll über eine Auswahl der attraktivsten modernen enantioselektiven Verfahren berichtet werden, in denen radikalische/polare oder polare/radikalische Reaktionskaskaden zu carbocyclischen und heterocyclischen Verbindungen führen. Herausragende Beiträge von Bach und Mitarbeitern^[5] sowie MacMillan und Mitarbeitern^[6] resultierten aus der kombinierten Anwendung von Organokatalysatoren und entweder eines photoinduzierten Elektronentransfers oder von Redoxsystemen.

2007 berichteten Hasegawa und Sibi sowie MacMillan und Mitarbeiter über die Bildung von C-O- bzw. C-C-Bindungen unter SOMO-Organokatalyse.^[6a,7] Bei der Fortführung ihrer früheren Arbeit haben MacMillan et al. diese Strategie erweitert, um auf enantiomerenangereicherte cyclische Verbindungen abzielen.^[8] Vor kurzem gelang ihnen die Synthese enantiomerenangereicherter Pyrrolidine mit einer radikalischen/polaren Tandemstrategie.^[8d] Wie in Schema 1 a beispielhaft angegeben, umfasst die Bildung von



Scheme 1. Pyrrolidinebildung unter SOMO-Organokatalyse. CAN = Cerammoniumnitrat, DME = Dimethoxyethan, Ns = 2-Nitrobenzolsulfonyl, phen = 1,10-Phenanthrolin, TMS = Trimethylsilyl.

tetrasubstituierten Pyrrolidinen die Aktivierung des β -Aminaldehyds **1** mit dem Imidazolidinon-Katalysator in Gegenwart von Eisen(III) unter Bildung des Radikalkations **4**. Letzteres lagert sich an das Olefin **2** an, wodurch **5** gebildet wird. Nach einem zweiten Eielektronentransfer (SET) geht das gebildete Carbeniumion **6** einen polaren Ringschluss ein, der zu **7** führt. Die hohe Enantiokontrolle (für bis zu drei stereogene Zentren) beruht auf der Geometrie des Drei- π -Elektronen-Systems im Zwischenprodukt **4** und auf der se-

[*] Dr. S. Mondal, Prof. Dr. M. P. Bertrand, Dr. M. Nechab
Aix-Marseille Université, CNRS
Institut Chimie Radicale (ICR-UMR 7273)
13397 Marseille Cedex 20 (Frankreich)
E-Mail: michele.bertrand@univ-amu.fr
malek.nechab@univ-amu.fr

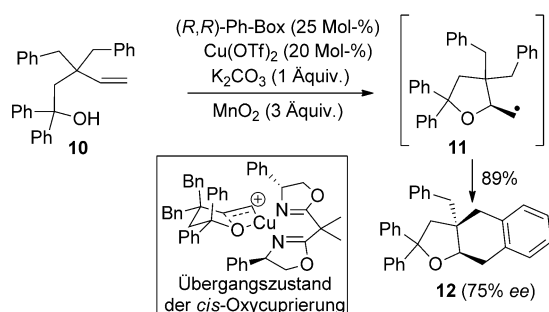
[**] Wir danken Aix-Marseille Université, CNRS und ANR MOCER2 für die finanzielle Unterstützung.

lektiven Abschirmung seiner *Si*-Seite durch die Benzylgruppe.^[8c]

Die intramolekulare radikalische Allylierung, die in Schema 1 b dargestellt ist, eröffnet neue Wege zu fünf-, sechs- und siebengliedrigen Ringen.^[8d] In diesem Fall geht das radikalische α -Iminium-Zwischenprodukt eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung an der Doppelbindung eines Allylsilans ein. Durch die nachfolgende Oxidation wird die Eliminierung von Me_3Si^+ eingeleitet.

Das Chiralitätsgedächtnis begründet ein alternatives Verfahren zur Enantiokontrolle. Es beruht auf der Erhaltung der chiralen Information des Substrats am ursprünglichen Stereozentrum im Zwischenprodukt der Radikalreaktion.^[9] Dieses Verfahren wurde vor kurzem beim Aufbau von β -Lactamen sowie bei radikalischen Cyclisierungskaskaden von Endiinen angewendet.^[10]

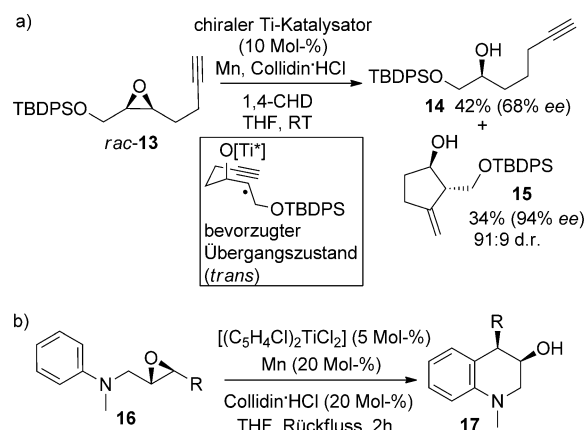
Durch Wahl der umgekehrten Strategie – einer polaren/radikalischen Reaktionsfolge – haben Chemler und Mitarbeiter einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung neuer Tandemreaktionen geleistet.^[11] Sie haben eine Kupfer(II)-katalysierte intramolekulare *cis*-Aminocuprierung von Alkenen entwickelt. Diese Verfahrensweise öffnet einen bequemen Zugang zu einer beeindruckenden Vielfalt von enantiomerenangereicherten heterocyclischen Verbindungen durch Halogenaminierung^[11a] und Carboaminierung.^[11b] Unlängst wurde diese Verfahrensweise auf die Carboveretherung erweitert.^[11c] Wie in Schema 2 veranschaulicht, ist ein sessel-



Scheme 2. Kupfer-katalysierte enantioselective Heterocyclisierung. Tf = Trifluormethansulfonyl.

förmiger Übergangszustand, der durch den Ph-Box-Liganden vorgegeben wird, die Erklärung für die vollständige Steuerung des im Zwischenprodukt **11** gebildeten Stereozentrums. In diesen Reaktionen ist die Enantioselectivität nicht auf den radikalischen Schritt zurückzuführen, sondern das stereogene Zentrum bleibt im radikalischen Schritt erhalten. Eine erfolgversprechende Enantioselectivität (75 % *ee*) wurde bei der desymmetrisierenden Umlagerungskaskade des Pentenolderivats **10** erzielt.^[11c]

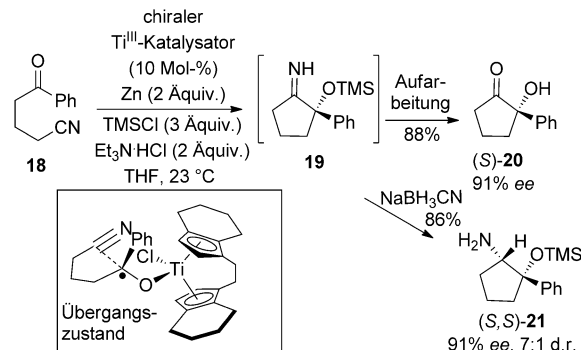
In den letzten zehn Jahren haben Gansäuer et al. in hohem Maße zur Entwicklung von Elektronentransfer-Reduktionsmitteln auf Titanocenbasis beigetragen. Die katalytische enantioselective regiodivergente Öffnung des racemischen Epoxids **13** hat eine Hauptanwendung in der Ausführung von enantio- und diastereoselektiven radikalischen 5-*exo*-dig-Cyclisierungen gefunden (Schema 3a).^[12] Die Anwendung



Scheme 3. Titanocen-katalysierte regiodivergente Epoxidöffnung. CHD = Cyclohexadien, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, THF = Tetrahydrofuran.

dieser Vorgehensweise mit regiodivergender Epoxidöffnung (REO) auf die kürzlich veröffentlichte intramolekulare Arylierung von Epoxiden könnte unter Auswahl geeigneter Reste R einen eleganten Weg zu enantiomerenangereicherten Tetrahydrochinolinen darstellen (**17**; Schema 3b).^[12c]

Die enantioselective Titan(III)-katalysierte Cyclisierung von Ketylradikalen wurde von Streuff et al. untersucht. Wenn das Ketonitril **18** mit Triethylaminhydrochlorid, Zinkstaub und Chlortrimethylsilan in Gegenwart eines Ansa-Titanocens vom Brintzinger-Typ als Katalysator behandelt wurde (Schema 4), wurde das α -Hydroxyketon **20** nach Hydrolyse in



Scheme 4. Enantioselective reduktive Cyclisierung eines Ketonitrils.

88 % Ausbeute und mit 91 % *ee* isoliert. Wenn das Imin-Zwischenprodukt mit NaBH_3CN reduziert wurde, wurde der vicinale Aminoalkohol **21** gebildet. Der im Schema 4 eingezeichnete plausible Übergangszustand könnte die Enantioselectivität der Cyclisierung erklären. Das entgegengesetzte Enantiomer wird nicht begünstigt, weil dessen Bildung eine stärkere sterische Abstoßung zwischen der Phenylgruppe und dem Liganden verursachen würde.^[13]

Strategien für die enantioselective Synthese von carbocyclischen und heterocyclischen Verbindungen über radikalische/polare oder polare/radikalische Verfahren haben ein beeindruckendes Leistungsniveau erreicht. Aufgrund des

immer besseren Verständnisses der Faktoren, die die Stereoselektivität steuern, ist zu erwarten, dass in naher Zukunft neue raffinierte und schonende Verfahrensweisen entdeckt werden.

Eingegangen am 17. September 2012

Online veröffentlicht am 3. Dezember 2012

-
- [1] a) J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029–11030; b) M. P. Sibi, J. Ji, J. H. Wu, S. Gurtler, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200–9201; c) siehe auch: M. Murakata, H. Tsutsui, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 481–482.
- [2] a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**; b) B. Giese, P. Renaud, N. A. Porter, *Radicals in Organic Synthesis*, Band 1 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 381–439; c) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263–3295; d) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7280–7286.
- [3] Ausgewählte Beispiele: a) M. Petit, A. J. B. Lapierre, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14994–14995; b) H. Miyabe, R. Asada, A. Toyoda, Y. Takemoto, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5995–5998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5863–5866; c) M. Nechab, D. N. Kumar, C. Philouze, C. Einhorn, J. Einhorn, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3140–3143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080–3083; d) M. P. Sibi, S. Nad, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9391–9394; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9231–9234.
- [4] Y.-H. Yang, M. P. Sibi, *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Band 2 (Hrsg.: C. Chatgililoglu, A. Studer), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, S. 655–691.
- [5] a) T. Aechtner, M. Dressel, T. Bach, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5974–5976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5849–5851; b) A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139–1140.
- [6] a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582–585; b) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [7] M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4125–4126.
- [8] a) N. T. Jui, E. C. Y. Lee, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015–10017; b) S. Rendler, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027–5029; c) N. T. Jui, J. A. O. Garber, F. G. Finelli, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11400–11403; d) P. V. Pham, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470–1473.
- [9] Ein umfassender Überblick: a) H. Zhao, D. C. Hsu, P. R. Carlier, *Synthesis* **2005**, 1–16. Ausgewählte Beispiele mit radikalischen Zwischenprodukten: b) A. Sinicropi, F. Barbosa, R. Basosi, B. Giese, M. Olivucci, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2442–2445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2390–2393; c) M. Nechab, D. Campolo, J. Maury, P. Perfetti, N. Vanthuyne, D. Siri, M. P. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14742–14744; d) A. Bruch, A. Ambrosius, R. Frohlich, A. Studer, D. B. Guthrie, H. Zhang, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11452–11454.
- [10] a) M. Sakamoto, H. Kawanishi, T. Min, T. Fujita, *Chem. Commun.* **2008**, 2132–2133; b) S. Mondal, M. Nechab, N. Vanthuyne, M. P. Bertrand, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2549–2551.
- [11] a) M. T. Bovino, S. R. Chemler, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3989–3993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3923–3927; b) T. W. Liwosz, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2020–2023; c) Y. Miller, L. Miao, A. S. Hosseini, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12149–12156, zit. Lit.
- [12] a) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858–11859; b) A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. von Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4819–4823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739–4742; c) A. Gansäuer, M. Klatte, G. M. Brändle, J. Friedrich, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9021–9024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8891–8894.
- [13] J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8789–8792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661–8664.
-