

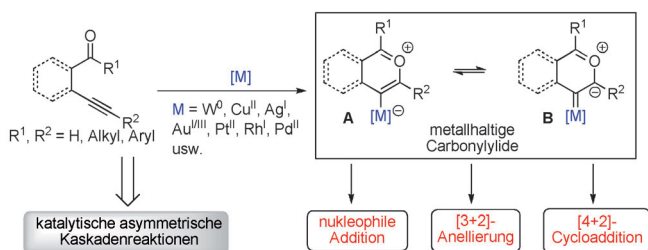
Metallhaltige Carbonylylide: vielseitige Reaktanten in enantioselektiven katalytischen Kaskadenreaktionen**

Jia-Rong Chen,* Xiao-Qiang Hu und Wen-Jing Xiao*

Asymmetrische Katalyse · Cyclisierungen ·
Heterocyclen · Synthesemethoden · Ylide

Asymmetrische katalytische Kaskadenreaktionen gehören zu den leistungsfähigsten und effizientesten Methoden, um biologisch aktive und komplexe chirale Moleküle schnell aus einfachen Ausgangsstoffen aufzubauen.^[1] Ein wichtiger Aspekt bei der Suche nach neuen, verbesserten Kaskadenreaktionen ist die Identifizierung hochreaktiver Zwischenstufen. In situ erzeugte übergangsmetallhaltige Carbonylylide haben sich als ein spezieller Typ vielseitiger Reaktanten mit einer Reihe von Anwendungen in verschiedenen Kaskadenreaktionen erwiesen.^[2]

Die hochreaktiven Carbonylylide werden normalerweise in situ durch intramolekulare Cyclisierung von (aromatischen) Alkeninalen und Alkeninonen erzeugt, die durch Übergangsmetalle wie W^0 , Cu^I , Pt^{II} , $Au^{I/III}$, Ag^I , Rh^I und Pd^{II} elektrophil aktiviert werden (Schema 1). Eine Vielzahl von präparativ nützlichen Reaktionen wurden unter Verwendung dieser Zwischenstufen entwickelt, z. B. nukleophile Additionen, [3+2]-Anellierungen und [4+2]-Cycloadditionen.^[2] Enantioselektive Reaktionen mit übergangsmetallhaltigen Carbonylyliden sind jedoch schwierig zu realisieren, was vor



Schema 1. Mögliche Reaktionswege übergangsmetallhaltiger Carbonylylide.

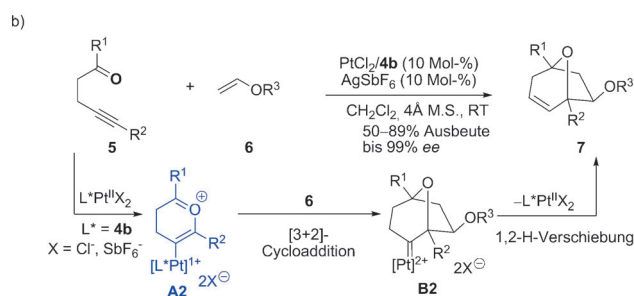
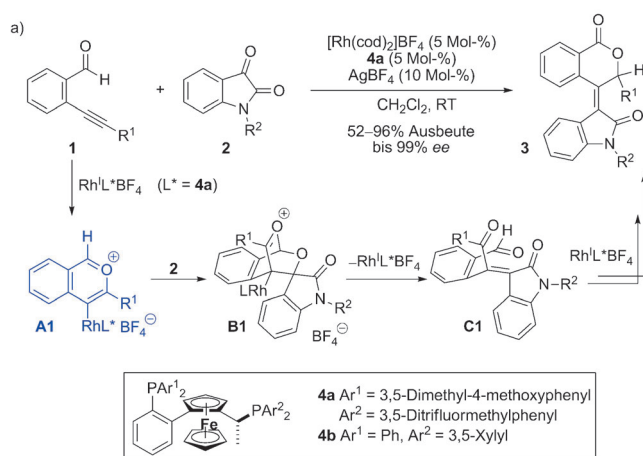
[*] Prof. Dr. J.-R. Chen, X.-Q. Hu, Prof. Dr. W.-J. Xiao
CCNU-OttawaU Joint Research Centre, Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology, Ministry of Education, College of Chemistry, Central China Normal University
152 Luoyu Road, Wuhan, Hubei 430079 (China)
und
Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering, Tianjin (China)
E-Mail: chenjiarong@mail.ccnu.edu.cn
wxiao@mail.ccnu.edu.cn

[**] Wir danken der National Science Foundation of China (No. 21272087 und 21232003) und dem National Basic Research Program of China (2011CB808603) für finanzielle Unterstützung.

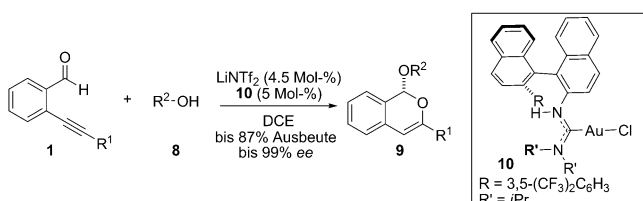
allem an den hochreaktiven Eigenschaften dieser Spezies und ihrer planaren Struktur liegt. Jüngste Fortschritte in der Methodenentwicklung und beim Design chiraler Liganden und Katalysatoren haben jedoch eine neue, leistungsfähige Plattform für die Reaktionsplanung und Stereokontrolle hervorgebracht,^[3] die asymmetrische Katalysereaktionen mit übergangsmetallhaltigen Carbonylyliden ermöglicht. In diesem Highlight beleuchten wir die jüngsten Fortschritte auf diesem Gebiet.

Ein erster Durchbruch wurde von Tanaka und Mitarbeitern 2009 erzielt.^[4a] Mithilfe des Konzepts der kooperativen Katalyse wurde das erste Beispiel einer asymmetrischen Kaskadenreaktion von 2-Alkynylbenzaldehyden (**1**) mit Carbonylverbindungen **2** entwickelt. Als Katalysatoren wurden chirale kationische Rhodium(I)-Komplexe verwendet, die einen effizienten Zugang zu hochfunktionalisierten und enantiomerenangereicherten vierfach substituierten Alkenen ermöglichten (Schema 2a). Es wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion mit der Bildung des übergangsmetallhaltigen Carbonylylids, Rhodiumbenzopyrylium **A1**, beginnt. Die Cycloaddition dieser Zwischenstufe mit **2** und eine anschließende Sequenz aus Ringöffnung und intramolekularer enantioselektiver Hydroacylierung der Ketogruppe von Ketoaldehyd **C1** führen zum gewünschten Produkt **3**. Rh^I und das zugegebene Ag^I könnten synergistisch wirken, obwohl die genaue Rolle des Silbersalzes unklar ist. Unter Verwendung einer ähnlichen Strategie entwickelte die Gruppe von Iwasawa eine asymmetrische [3+2]-Cycloaddition des platinhaltigen Carbonylylids **A2**, das in situ aus den γ,δ -Alkinonen **5** erzeugt wird, mit den Vinylenen **6** (Schema 2b).^[4b] Eine Vielzahl nützlicher Derivate des 8-Oxabicyclo[3.2.1]octans (**7**) wurde so auf hoch enantioselektive Weise erhalten.

Die Entdeckung neuartiger katalytischer Reaktionsweisen spielt seit jeher eine wichtige Rolle bei der Entwicklung neuer enantioselektiver Kaskadenreaktionen. So entwickelten Slaughter und Mitarbeiter einen neuartigen Typ von acyclischen Diaminocarbenliganden, in deren Gegenwart übergangsmetallhaltige Carbonylylide über eine alternative Reaktionsweise reagieren (Schema 3).^[5] Der chirale Komplex **10** aus Au^I und acyclischem Diaminocarben katalysiert eine Reaktionkaskade aus enantioselektiver Cyclisierung und Acetalisierung zur Umsetzung von Alkynylbenzaldehyden **1** mit aliphatischen Alkoholen. Eine entscheidende Rolle bei dieser Reaktion fällt der erfolgreichen Bildung des goldhaltigen Carbonylylids zu. Auch wenn das Substratspektrum der



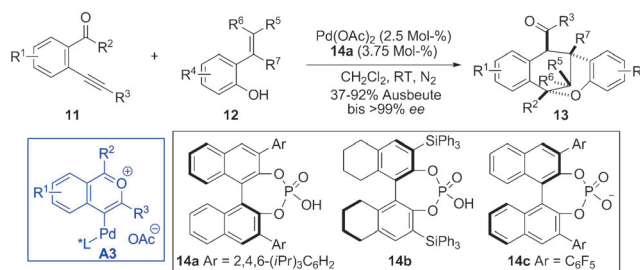
Schema 2. Asymmetrische Rhodium(I)- oder Platin(II)-katalysierte Reaktionen mit metallhaltigen Carbonyliden als Zwischenstufen.



Schema 3. Umsetzung von Alkynylbenzaldehyden mit Alkoholen durch eine Kaskadenreaktion aus asymmetrischer Gold(I)-katalysierter Cyclisierung und Acetalisierung.

Alkohole bislang begrenzt ist, könnte diese Strategie den Zugang zu neuartigen enantioselektiven Reaktionen metallhaltiger Carbonyliden erlauben.

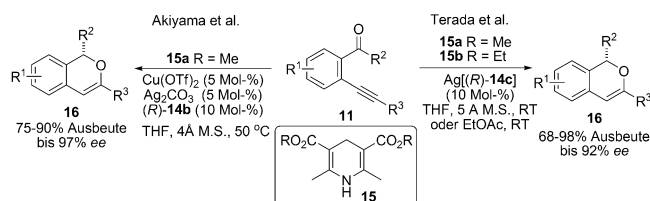
Erst kürzlich berichteten Yao und Mitarbeiter über eine elegante Kaskadenreaktion zur enantioselektiven Anellierung von 2-Alkynylbenzaldehyden oder 1-(2-Alkynylphenyl)ketonen (**11**) mit 2-Hydroxystyrenen (**12**) (Schema 4).^[6] Das Katalysatorsystem aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dem chiralen Binaphthylphosphat **14a** ermöglichte die Synthesen von hochsubstituierten und strukturell komplexen Systemen mit überbrückten Ringen (**13**) bei guten Ausbeuten und hervorragender Stereoselektivität. Im Unterschied zur Studie von Tanaka et al.^[4a] durchläuft die palladiumhaltige Isochromenylium-Zwischenstufe, die durch intramolekulare Cyclisierung und Anionenautausch gebildet wird, eine Kaskadenreaktion aus Oxa-Diels-Alder-Reaktion und intramolekula-



Schema 4. Palladium(II)-phosphat-katalysierte Anellierungskaskaden mit palladiumhaltigen Isochromenylium-Zwischenstufen.

rer nukleophiler Substitution. Kontrollexperimente mit geschützter *o*-Hydroxygruppe bestätigten die Bedeutung dieser Hydroxygruppe für den Reaktionspfad und die stereochemische Induktion.

Yao Strategie dient außerdem als guter Machbarkeitsnachweis der asymmetrischen Gegenanion-vermittelten Katalyse (ACDC; asymmetric counteranion-directed catalysis)^[3] und bietet einen neuartigen Weg für die Anwendung Übergangsmetallhaltiger Carbonyliden in der asymmetrischen Synthese. Erst kürzlich wurde die ACDC-Strategie in der Gruppe von Akiyama zur Umsetzung von *o*-Alkynylacetophenonen (**11**) in einer Kaskadenreaktion aus Kupfer(II)-phosphat-katalysierter intramolekularer Cyclisierung und asymmetrischer Transferhydrierung erfolgreich verwendet (Schema 5).^[7a] Die Reaktion führte mit guten Ausbeuten und



Schema 5. Kaskadenreaktion aus Kupfer(II)- oder Silber(I)-phosphat-katalysierter intramolekularer Cyclisierung und asymmetrischer Transferhydrierung.

Enantiomerenüberschüssen von bis zu 97 % zu den Isochromenen **16**. Zur gleichen Zeit entwickelten Terada et al. eine ähnliche Methode für eine größere Bandbreite von Substraten, wobei ein chiraler Silber(I)-phosphat-Komplex als effizientes Katalysesystem diente (Schema 5).^[7b] Interessanterweise legten Kontrollexperimente mit möglichen Zwischenstufen die Vermutung nahe, dass ein Ionenpaar aus einer silberhaltigen Isochromenyliumspezies und einem chiralen Phosphat die entscheidende reaktive Zwischenstufe dieser Kaskadenreaktion sein könnte.

Zusammenfassend wurden bei der Verwendung Übergangsmetallhaltiger Carbonyliden in asymmetrischen katalytischen Kaskadenreaktionen interessante Fortschritte erzielt. Eine umfassende Nutzung dieser reaktiven Intermediate in der asymmetrischen Synthese erfordert jedoch weitere Forschungen. Wir hoffen, dass dieses Highlight die Ent-

wicklung weiterer enantioselektiver Umsetzungen unter Verwendung dieser reaktiven Zwischenstufen anregen wird.

Eingegangen am 2. Januar 2014

Online veröffentlicht am 5. März 2014

-
- [1] a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186; b) J. Yu, F. Shi, L.-Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156–1171; c) L.-Q. Lu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1278–1293; d) H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442–524.
- [2] Übersichtsartikel: a) N. Asao, *Synlett* **2006**, 1645–1656; b) H. Kusama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1082–1087.
- [3] a) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614; b) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; c) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 558–588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561.
- [4] a) D. Hojo, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8273–8276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8129–8132; b) K. Ishida, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8842–8843.
- [5] S. Handa, L. M. Slaughter, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2966–2969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912–2915.
- [6] S.-Y. Yu, H. Zhang, Y. Gao, L. Mo, S.-Z. Wang, Z.-J. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11402–11407.
- [7] a) K. Saito, Y. Kajiwar, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13526–13530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13284–13288; b) M. Terada, F. Li, Y. Toda, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 239–243; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 235–239.
-