

Die katalytische asymmetrische Torgov-Cyclisierung: eine kurze Totalsynthese von (+)-Estron**

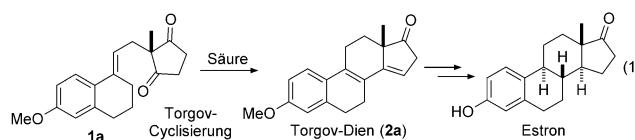
Sébastien Prévost, Nathalie Dupré, Markus Leutzsch, Qinggang Wang, Vijay Wakchaure und Benjamin List*

Dem MPI für Kohlenforschung anlässlich des 100-jährigen Bestehens gewidmet

Abstract: Eine asymmetrische Torgov-Cyclisierung wurde entwickelt, die durch ein neuartiges, stark Brønsted-acides Dinitrodisulfonimid katalysiert wird. Die Reaktion liefert das Torgov-Dien und diverse Analoga in ausgezeichneten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten und wurde in einer sehr kurzen Synthese von (+)-Estron angewendet.

Steroide haben vielseitige und oft starke biologische Aktivitäten sowie ein elegantes, tetracyclisches Grundgerüst.^[1] Ihre Synthese hat seit den späten 1930er Jahren bis heute das Interesse von Chemikern geweckt und hat sich als Fundgrube für neue Methoden wie die Robinson-Anellierung, Prolin-katalysierte intramolekulare Aldolisierungen, C-H-Aktivierungen, Cycloadditionen, biomimetische Polyencyclisierungen und übergangsmetallkatalysierte Reaktionen erwiesen.^[2] Das weibliche Sexualhormon Estron wurde zu einem zentralen Synthesziel, und es wurden mehrere Totalsynthesen beschrieben.^[3] 1963 entwickelten Torgov und Ananchenko eine besonders effiziente Synthese auf Basis einer säurekatalysierten Umsetzung von Diketon **1a** zu Dien **2a**, das sich leicht zu racemischem Estron umsetzen lässt.^[4] Zwar berichteten Wissenschaftler von Schering über Untersuchungen zur Entwicklung einer katalytischen asymmetrischen Version dieser Reaktion, die das Potenzial zur enantioselektiven Synthese von Steroidpharmazeutika bietet, allerdings konnten keine hohen Selektivitäten und Umsatzzahlen erreicht werden.^[5,6] Hier berichten wir über eine hoehenantioselektive Torgov-Cyclisierung, die von einem neuartigen chiralen Disulfonimid (DSI) katalysiert wird, und dessen Anwendung in der bislang kürzesten Totalsynthese von (+)-Estron [Gl. (1)].

Die Torgov-Reaktion umfasst vermutlich vier säurekatalysierte Schritte: a) Die Isomerisierung von Olefin **1a** zur endocyclischen Verbindung **A**, b) eine intramolekulare Prins-



Reaktion zum stabilisierten Carbokation **B**, c) dessen Deprotonierung zu den Alkoholen **C** und **C'** und d) deren Isomerisierung und Dehydratisierung zu Dienon **2a** (Tabelle 1). Wir vermuteten, dass der stereoselektivitätsbestimmende Schritt, wahrscheinlich die Cyclisierung von Intermediat **A** zu Kation **B**, durch kürzlich entwickelte, enantiomerenreine Brønsted-Säuren über Ketonaktivierung enantioselektiv katalysiert werden könnte.^[7,8]

In der Tat fanden wir bei der Untersuchung der Cyclisierung von Diketon **1a** in der Gegenwart verschiedener enantiomerenreiner Brønsted-Säurekatalysatoren, dass das käufliche TRIP (**3**) die Reaktion zu Dien **2a** bei 50 °C effektiv, aber mit niedrigem Enantiomerenverhältnis (e.r.) katalysierte (Tabelle 1, Nr. 1).^[9]

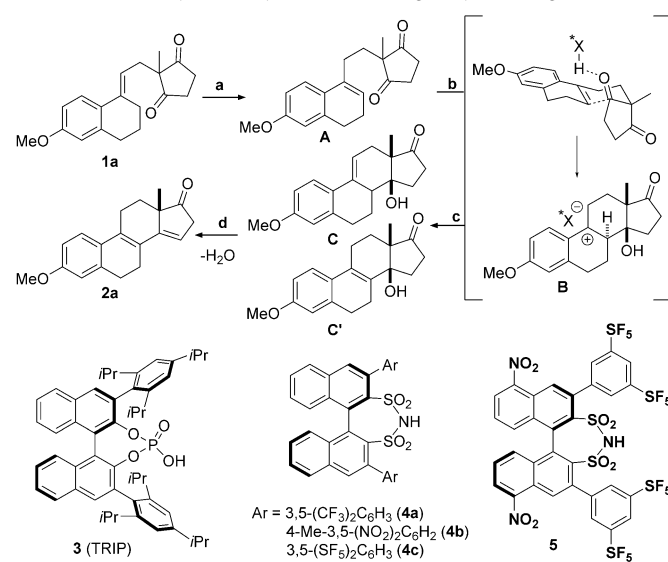
Bemerkenswerterweise katalysierten die saureren Disulfonimide (**4a-c**) die Reaktion schneller und ergaben das Dien **2a** bei niedrigeren Temperaturen und mit höherer Enantioselektivität. Unsere chiralen Disulfonimide sind bisher meist als Präkatalysatoren in der siliciumbasierten Lewis-Säurekatalyse eingesetzt worden,^[10] ihr Potenzial in der Brønsted-Säurekatalyse wurde aber ebenfalls aufgezeigt.^[11] DSI **4a**, das elektronenarme Arylsubstituenten aufweist, lieferte das Torgov-Dien bei 0 °C mit einem vielversprechenden e.r.-Wert von 84:16 (Tabelle 1, Nr. 2). Eine Verbesserung der Enantioselektivität wurde beobachtet, als das neuartige DSI **4c** mit 3,5-(SF₅)₂-C₆H₃-Substituenten als Katalysator eingesetzt wurde (Tabelle 1, Nr. 4). Die Pentafluorthiogruppe ist bereits zuvor als sperrigere und elektronenärmere Variante der üblichen Trifluormethylgruppe in der Medizinalchemie und kürzlich auch in der Organokatalyse verwendet worden.^[12] Nach einer ausgedehnten Untersuchung der Reaktionsbedingungen mit diesem Katalysator (siehe die Hintergrundinformationen) wurde das Torgov-Dien **2a** mit einem e.r.-Wert von 95:5 erhalten (Tabelle 1, Nr. 5 und 6). Die Reaktionszeit war jedoch noch recht lang. Um diesen Punkt anzugehen, entwarfen wir das neuartige DSI **5**, das Nitrogruppen in den 5- und 5'-Positionen aufweist, die dessen Acidität erhöhen, ohne die Sterik am aktiven Zentrum zu beeinflussen.^[13] Tatsächlich erwies sich DSI **5** als hochaktiver Katalysator unter denselben Reaktionsbedingungen, auch wenn das Produkt **2a** zunächst

[*] Dr. S. Prévost, Dr. N. Dupré, M. Leutzsch, Dr. Q. Wang, Dr. V. Wakchaure, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft und dem Europäischen Forschungsrat (Programm „High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“) für die großzügige finanzielle Unterstützung und Daniela Kampen für erste Untersuchungen. Außerdem danken wir Marianne Hannappel, Simone Marcus, Hendrik van Thienen und Natascha Wippich sowie den Mitgliedern unserer NMR-, HPLC- und MS-Abteilungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201404909> zu finden.

Tabelle 1: Die katalytische asymmetrische Torgov-Cyclisierung.^[a]



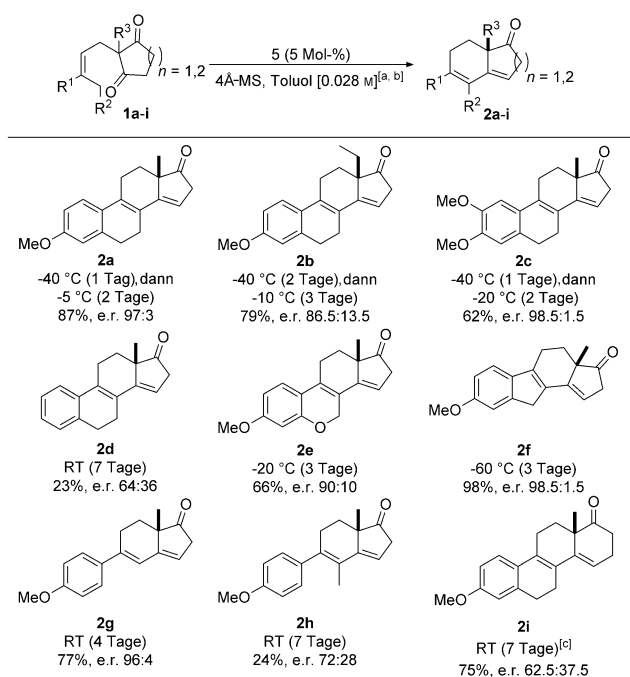
Nr.	Kat. (Mol-%)	T [°C]	t [Tage]	2a/C ^[b]	e.r. ^[c]
1	3 (20)	50	1	100:0	53.5:46.5
2	4a (20)	0	3	100:0	84:16
3	4b (20)	0	2	95:5	72.5:27.5
4	4c (20)	0	3	100:0	91:9
5 ^[d]	4c (20)	0	3	100:0	95:5
6 ^[d]	4c (10)	0	4	95:5	95.2:4.8
7 ^[d]	5 (10)	0	1	100:0	89:11
8 ^[d]	5 (5)	-40	5	80:20	97.2:2.8
9 ^[d,e]	5 (5)	-40, -5	1, 2	93:7	97:3

[a] Die Reaktionen wurden im 0.02-mmol-Maßstab durchgeführt.

[b] Durch ¹H-NMR-spektroskopische Analyse des Reaktionsgemisches nach vollständigem Umsatz von **1a** bestimmt. [c] Durch HPLC-Analyse an chiraler Phase bestimmt. [d] Die Reaktionen wurden mit 4Å-MS und einer Konzentration von 0.028 M durchgeführt. [e] Die Reaktion wurde einen Tag bei -40 °C und dann zwei Tage bei -5 °C durchgeführt.

mit niedrigerer Enantioselektivität erhalten wurde (Tabelle 1, Nr. 7). Dennoch ermöglichte die höhere Acidität von Katalysator **5**, dass die Cyclisierung selbst bei -40 °C glatt ablief und das Produkt **2a** mit einem e.r.-Wert von 97.2:2.8 erhalten wurde (Tabelle 1, Nr. 8). Unter diesen Reaktionsbedingungen verblieb eine nennenswerte Menge von Intermediat **C** unumgesetzt. Dementsprechend umfasst die optimierte Vorgehensweise eine Erhöhung der Temperatur auf -5 °C nach dem vollständigen Umsatz des Reaktanten (1 Tag bei -40 °C).^[14] Diese Vorgehensweise ergab das Torgov-Dien mit einem guten **2a/C**-Verhältnis (97:3) und einem ausgezeichneten e.r.-Wert von 97:3 (Tabelle 1, Nr. 9).

Wir untersuchten auch andere Substrate unter Verwendung unserer neu entwickelten Cyclisierungsmethode (Schema 1). Verschiedene Diketone (**1a–g**) wurden den Cyclisierungsbedingungen ausgesetzt, und die Produkte (**2a–g**) wurden mit mäßigen bis ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Das Torgov-Dien **2a** wurde mit ausgezeichneter Ausbeute und Enantioselektivität erhalten (87 % Ausbeute, e.r. 97:3). Interessanterweise konnte das Produkt **2b** mit einem Ethyl- statt Methylsubstituenten an der C-D-Verknüpfung, das ein Intermediat der Synthese von



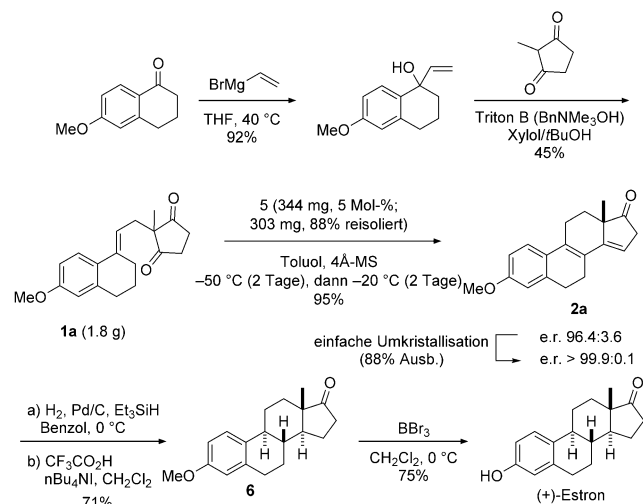
Schema 1. Weitere Produkte der Torgov-Cyclisierung. [a] Reaktionen wurden im 0.1-mmol-Maßstab durchgeführt. [b] Enantiomerenverhältnisse wurden mittels HPLC-Analyse an chiraler Phase bestimmt. [c] Die Reaktion wurde bei 0.1 M durchgeführt.

Desogestrel ist,^[3r] ebenfalls in guter Ausbeute und mit etwas niedrigerer Enantioselektivität erhalten werden (79 % Ausbeute, e.r. 86.5:13.5). Eine weitere Methoxygruppe im A-Ring wird gut toleriert, und Produkt **2c** wurde sogar bei noch niedrigerer Temperatur mit ausgezeichneter Enantioselektivität erhalten. Die vollständige Entfernung der Methoxygruppe im A-Ring lieferte hingegen ein viel unreaktiveres Substrat, welches das entsprechende Produkt **2d** erst bei Raumtemperatur und nach sieben Tagen lieferte. Modifikationen des B-Rings wurden ebenfalls sehr gut toleriert. Zum Beispiel wurde die heterocyclische Verbindung **2e** mit guter Selektivität erhalten, ebenso wie das Produkt **2f** mit fünfgliedrigem B-Ring, das mit ausgezeichneter Ausbeute und Enantioselektivität synthetisiert wurde. Dieser Ansatz war auch zur hochenantioselektiven Synthese von tricyclischem Dien **2g** geeignet, in dem der B-Ring nicht vorhanden ist, auch wenn hier eine höhere Reaktionstemperatur benötigt wurde. Das höher substituierte Dien **2h** lieferte hingegen nur mäßige Ergebnisse (24 % Ausbeute, e.r. 72:28). Interessanterweise wurde das sechsgliedrige D-Ringanalogon **1i** ebenfalls umgesetzt, wenn auch mit niedrigerer Enantioselektivität (75 % Ausbeute, e.r. 62.5:37.5).

Um ein besseres Bild des Mechanismus unserer Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Torgov-Cyclisierung zu bekommen, führten wir eine In-situ-NMR-spektroskopische Untersuchung durch. Diese Untersuchung (inklusive einer Racemisierungsstudie und einer kinetischen Analyse) legt nahe, dass die Isomerisierung des Intermediates **C** zu **C'** über eine Protonierungs-Deprotonierungs-Sequenz geschwindigkeitsbestimmend ist. Wir fanden auch, dass bei erhöhten

Temperaturen die Schritte vor der finalen Dehydratisierung reversibel werden, wodurch die zweite Temperatur, die für die Umsetzung von **C** zu **C'** genutzt wird, für die Stereoselektivität relevant wird.^[15]

Um die Nützlichkeit unserer Methode hervorzuheben, wurde eine Torgov-Cyclisierung im Gramm-Maßstab durchgeführt und eine kurze Synthese von (+)-Estron umgesetzt (Schema 2). Dementsprechend wurde Diketon **1a** (1.8 g; in



Schema 2. Cyclisierung im Gramm-Maßstab in einer kurzen Synthese von (+)-Estron.

zwei Stufen aus käuflichem 6-Methoxy-1-tetralon hergestellt) leicht modifizierten Bedingungen für die asymmetrische Torgov-Cyclisierung ausgesetzt (siehe die Hintergrundinformationen) und ergab 1.61 g (95 % Ausbeute) des Torgov-Diens **2a** mit e.r. 96.5:3.5.

Eine einfache Umkristallisation lieferte das Produkt mit essenziell perfekter Enantiomerenreinheit (e.r. > 99.9:0.1). Wichtigerweise konnte DSI **5** bequem und in 88 % Ausbeute reisoliert und nach Ansäuern ohne Aktivitäts- oder Selektivitätsverlust wiederverwendet werden. Das Torgov-Dien **2a** wurde anschließend nach einer bekannten zweistufigen Vorgehensweise vollständig zum Estronmethylether **6** reduziert.^[6c] Nach Methyletherentschüttung mit BBr₃ wurde enantiomerenreines (+)-Estron erhalten.

Zusammenfassend haben wir die erste Brønsted-Säurekatalysierte hochenantioselektive Torgov-Cyclisierung entwickelt. Die Reaktion wird von einem neuartigen, hochactiven Disulfonimid katalysiert und ermöglicht den leichten Zugang zu mehreren enantiomerenangereicherten tri- und tetracyclischen Dienen. Die Methode wurde im Gram-Maßstab zur Synthese von (+)-Estron verwendet, wobei dies die kürzeste bisher beschriebene Route darstellt.^[15] Weitere Untersuchungen zu Disulfonimid-katalysierten Reaktionen werden derzeit in unserem Labor durchgeführt.

Eingegangen am 5. Mai 2014

Stichwörter: Disulfonimide · Estron · Organokatalyse · Torgov-Cyclisierungen · Totalsynthesen

- [1] G. M. Anstead, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, *Steroids* **1997**, 62, 268–303.
- [2] a) R. T. Blickenstaff, A. C. Ghosh, G. C. Wolf, *Total Synthesis of Steroids*, Academic Press, New York, **1974**; b) T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3–16; c) J. R. Hanson, B. A. Marples, *Terpenoids Steroids* **1982**, 11, 187–228; d) F. J. Zeelen, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 607–612.
- [3] a) F. Litvan, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1997–2001; b) G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 2173–2183; c) J. C. Sheehan, W. F. Erman, P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 147–148; d) C. J. Sih, S. S. Lee, Y. Y. Tsong, K. C. Wang, F. N. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2765–2766; e) S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4975–4983; f) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5253–5261; g) P. A. Grieco, T. Takigawa, W. J. Schillinger, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2247–2251; h) E. D. Sternberg, K. P. C. Vollhardt, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3447–3450; i) E. D. Sternberg, K. P. C. Vollhardt, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1574–1583; j) G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1239–1244; k) J. H. Hutchinson, T. Money, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1–6; l) S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1909–1910; m) P. Kočovský, R. S. Baines, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5439–5444; n) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Döring, W. Döring, R. I. Schenkel, M. Bauch, G. T. Dambacher, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1345–1391; o) T. Sugahara, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7403–7406; p) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8971–8977; q) K. Hanada, N. Miyazawa, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 104–106; r) Q.-Y. Hu, P. D. Rege, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5984–5986; s) G. Pattenden, M. A. Gonzalez, S. McCulloch, A. Walter, S. J. Woodhead, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12024–12029; t) G. Pattenden, L. K. Reddy, A. Walter, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4027–4030; u) H. Hakuba, S. Kitagaki, C. Mukai, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12639–12645; v) M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2718–2721; w) V. Foucher, B. Guizzardi, M. B. Groen, M. Light, B. Linclau, *Org. Lett.* **2010**, 12, 680–683.
- [4] S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 1553–1558.
- [5] a) V. S. Enev, J. Mohr, M. Harre, K. Nickisch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2693–2699; siehe auch: b) M. Braun, R. Fleischer, B. Mai, M.-A. Schneider, S. Lachenicht, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 474–482.
- [6] Andere asymmetrische Synthesen des Torgov-Diens: a) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Bucher, M. Bauch, W. Döring, J. W. Bats, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3617–3620; b) K. Tanaka, H. Nakashima, T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1915–1917; c) Y.-Y. Yeung, R.-J. Chein, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10346–10347; d) D. Soorukram, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1021–1023; e) E. Canales, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3271–3273; f) K. S. Halskov, B. S. Donslund, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 4221–4225; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4137–4141.
- [7] a) M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6903–6906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6798–6801; b) C. Aubert, J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chem. Lett.* **1989**, 1835–1838.
- [8] Artikel zur asymmetrischen Brønsted-Säurekatalyse: a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresi, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6838–6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6706–6720; b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; c) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291,

- 395–456; d) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112; e) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758; f) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999–1010.
- [9] a) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424–7427; b) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, 41, 31–39; c) M. Klusmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2189–2192.
- [10] Aktueller Artikel zur stereoselektiven Katalyse mit Disulfonimiden: a) M. van Gemmeren, F. Lay, B. List, *Aldrichimica Acta* **2014**, 47, 3–13; ausgewählte Anwendungen: b) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4427–4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4363–4366; c) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 780–784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 754–758; d) J. Guin, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8989–8993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8859–8863; e) M. Mahlau, P. Garcia-Garcia, B. List, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16283–16287; f) S. Gandhi, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2633–2636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2573–2576; g) Q. Wang, M. Leutzsch, M. van Gemmeren, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15334–15337.
- [11] a) H. He, L.-Y. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181–4184; b) L.-Y. Chen, H. He, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7141–7147; c) M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693–3697.
- [12] a) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3064–3072; b) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3072–3076; c) F. M. Carlini, *Chim. Oggi* **2003**, 21, 14–16; d) W. R., Jr. Dolbier, *Chim. Oggi* **2003**, 21, 66–69; e) K. C. Lentz, K. Seppelt, *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Hrsg.: K.-Y. Akiba), Wiley-VCH, New York, **1999**, S. 295; f) J.-W. Lee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18245–18248.
- [13] Ein nitrierter Phosphorsäurekatalysator: S. Harada, S. Kuwano, Y. Yamaoka, K. Yamada, K. Takasu, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 10417–10420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10227–10230.
- [14] Q.-G. Wang, X.-M. Deng, B.-H. Zhu, L.-W. Ye, X.-L. Sun, C.-Y. Li, C.-Y. Zhu, Q. Shen, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5408–5409.
- [15] Siehe die Hintergrundinformationen.