

Die erste organokatalytische Cope-Umlagerung

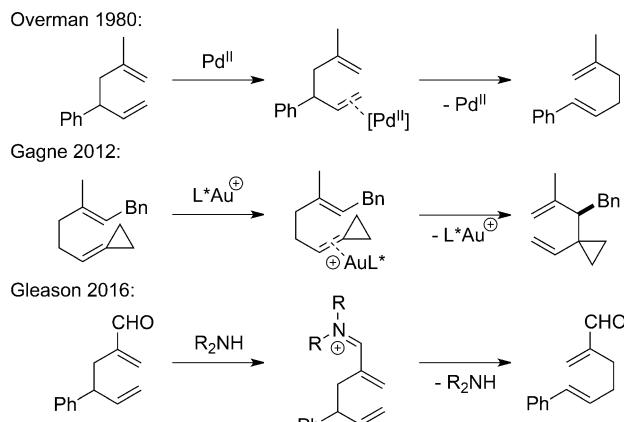
Konrad Gebauer und Christoph Schneider*

Cope-Umlagerung · Diazepane · Iminiumionen ·

Organokatalyse · Sigmatrope Umlagerungen

Die Cope-Umlagerung von 1,5-Hexadienen ist ein klassisches Beispiel aus dem weiten Feld [3,3]-sigmatroper Umlagerungen. Sie umfasst typischerweise die stereospezifische und konzertierte Wanderung eines Allylfragments entlang einer zweiten Allyleinheit innerhalb eines 1,5-Diens, wobei gleichzeitig das σ - und π -Bindungsgerüst reorganisiert wird.^[1] Da es sich prinzipiell um eine reversible Reaktion handelt und oft drastische Reaktionsbedingungen erforderlich sind, ist die Cope-Umlagerung als Transformation in der organischen Synthesekemie weniger verbreitet als die verwandte Claisen-Umlagerung.^[2]

Einen Meilenstein in der Entwicklung von katalytischen Varianten der Cope-Umlagerung stellten die Arbeiten der Gruppe um Overman dar. In diesen wurde gezeigt, dass die Umlagerung durch Pd^{II}-Salze katalysiert werden kann, die das Dien durch π -Bindung aktivieren können (Schema 1).^[3]



Schema 1. Metallkatalysierte (asymmetrische) Cope-Umlagerungen und der neue organokatalytische Aktivierungsmodus.

Seitdem wurde lediglich eine weitere metallkatalysierte enantioselektive Cope-Umlagerung entwickelt: Die Gruppe von Gagne berichtete im Jahr 2012 über die Verwendung eines chiralen Goldkomplexes für diese Transformation (Schema 1).^[4] Ihr Erfolg beruhte sowohl auf der Freisetzung

von Ringspannung aus dem Substrat als auch auf dem carbophilen Charakter des Goldkatalysators.

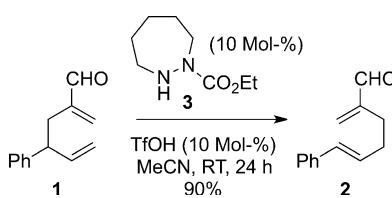
Ein konzeptionell alternativer Ansatz für die Aktivierung eines 1,5-Diens würde im Gegensatz zur direkten Wechselwirkung des Katalysators mit dem 1,5-Dien auf einer Wechselwirkung des Katalysators mit einem Substituenten außerhalb des eigentlichen 1,5-Diens basieren. Es ist gut etabliert, dass Carbonylgruppen in 2-Position des 1,5-Diens die Reaktionsgeschwindigkeit von Cope-Umlagerungen erhöhen. Dieser Effekt kann zusätzlich durch die Aktivierung des Carbonylsubstituenten mit Lewis- oder Brønsted-Säuren und die damit einhergehende Absenkung der LUMO-Energie verstärkt werden.^[5]

Auf diesem Wissen aufbauend postulierten Gleason und Kaldre, dass die reversible Bildung eines Iminiumions ausgehend von 1,5-Hexadien-2-carboxaldehyden einen vergleichbaren Effekt haben sollte und so die Aktivierungsenergie der sigmatropen Umlagerung deutlich herabsetzen könnte (Schema 1).^[6] Durch den katalytischen Einsatz eines chiralen Amins bestünde zudem die Möglichkeit, einen enantioselektiven Prozess zu entwickeln. Konzeptionell basiert diese Idee auf den wegweisenden Arbeiten von MacMillan und Mitarbeitern, in denen chirale N-Heterocyclen für Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfungen von Aldehyden und Ketonen genutzt wurden.^[7]

Für die Verifizierung dieses Konzepts wurde die Cope-Umlagerung von 4-Phenyl-1,5-hexadien-2-carboxaldehyd (**1**) zum konjugierten 1,5-Hexadien **2** gewählt, da diese ein vorteilhaftes thermodynamisches Gleichgewicht aufweist (thermische Umlagerung: Toluol, 110 °C, 24 h, 90%). Es zeigte sich, dass die Umlagerung nicht mit primären Aminen katalysiert werden kann. Wurden sekundäre Amine eingesetzt (z.B. Prolin), konnten selbst bei erhöhter Temperatur nur geringe Ausbeuten des Cope-Produkts erhalten werden. Dieses Ergebnis deutete auf eine langsame Bildung des Iminiums mit dem sterisch gehinderten, α -verzweigten Aldehyd hin. Die fehlende Reaktivität wurde durch den Einsatz von nucleophileren *N*-Acylhydraziden (α -Effekt) kompensiert, die die Bildung des Iminiums erleichtern. Tatsächlich wurden mit einer Auswahl an acyclischen und cyclischen *N*-Acylhydraziden wesentlich bessere Umsätze beobachtet. Nach weiterer Optimierung sowohl des Katalysators als auch der Reaktionsbedingungen wurde schließlich ein Protokoll entwickelt, das nur 10 Mol-% des siebengliedrigen cyclischen *N*-Acylhydrazids **3** und 10 Mol-% Trifluormethansulfonsäure als Kokatalysator in CH₃CN als Lösungsmittel benötigte. Unter diesen Bedingungen wurde innerhalb von 24 h bei

[*] Dr. K. Gebauer, Prof. Dr. C. Schneider
Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
E-Mail: schneider@chemie.uni-leipzig.de

Raumtemperatur vollständiger Umsatz erreicht, und das Produkt **2** konnte in einer Ausbeute von 90% isoliert werden (Schema 2).



Schema 2. Organokatalytische Cope-Umlagerung mit *N*-Acyldiazepan **3** als Katalysator.

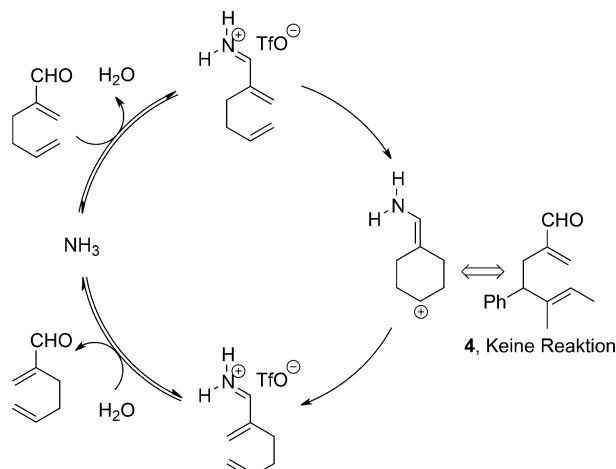
Dieses Protokoll wurde anschließend für die Cope-Umlagerung einer Reihe weiterer 1,5-Hexadiene genutzt, und die entsprechenden Produkte wurden typischerweise in 70–90% Ausbeute erhalten.

Die *N*-methylierte Variante des Diazepans **3** katalysierte die Cope-Umlagerung nicht, was die Annahme stützte, dass es sich um eine Aktivierung des Startmaterials durch Iminiumionenbildung handelt. Warum das Diazepan **3** aktiver ist als Katalysatoren mit kleineren Ringen, wurde nicht abschließend geklärt. Basierend auf den berechneten Protoneaffinitäten der Verbindungen vermuten die Autoren jedoch eine schnellere Bildung des Iminiumions. Unabhängig durchgeführte DFT-Rechnungen für Reaktionen an Zimtaldehyd zeigen weiterhin, dass die Absenkung des LUMOs mit zunehmender Ringgröße effektiver wird.^[8]

Um einen genaueren Einblick in den Mechanismus der Cope-Umlagerung zu erlangen, führten die Autoren DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31*) an einem vereinfachten Substrat und mit Ammoniak als Katalysator durch. Diese Rechnungen legen eine schrittweise Reaktion über ein energetisch günstiges Carbokation nahe anstelle eines konzertierten Mechanismus. Insofern kann die Reaktion als eine konjugierte Addition eines Alkens an ein α,β -ungesättigtes Iminiumion mit darauffolgender Fragmentierung des Cyclohexylkations betrachtet werden (Schema 3). Dieses Szenario würde dem cyclisierungsinduzierten Umlagerungsmechanismus ähneln, der für Pd^{II}-katalysierte Cope-Umlagerungen von Overman vorgeschlagen worden ist.^[3]

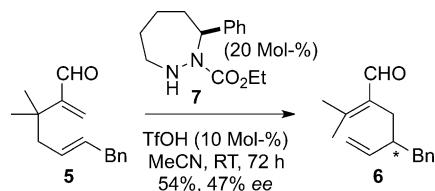
Im Anbetracht dieses Vorschlags überrascht es jedoch etwas, dass das 5,6-disubstituierte 1,5-Hexadien **4** unter den etablierten Bedingungen nicht das gewünschte Umlagerungsprodukt lieferte. Die sich an C5 bildende positive Ladung sollte durch die benachbarte Alkylgruppe zusätzlich stabilisiert werden. Aus dem gleichen Grund ist ein Alkylsubstituent an C2 oder C5 eine Grundvoraussetzung für die Pd^{II}-katalysierte Cope-Umlagerung. Die Autoren haben diesen Widerspruch klar erkannt und betonen, dass der gegenwärtig postulierte Mechanismus einer schrittweisen Reaktion bis jetzt nur durch die DFT-Rechnungen gestützt wird. Weitere experimentelle und theoretische Arbeiten sind sicher notwendig, um den Mechanismus dieser Reaktion abzuschließen.

Zur Erweiterung dieses Konzepts stellten die Autoren vier neue chirale Diazepane her und überprüften ihre Eignung als Katalysatoren für diese Reaktion. Mit 20 Mol-% des chiralen *N*-Acyldiazepans **7** wurde für die Cope-Umlagerung



Schema 3. Vorgeschlagener Katalysezyklus basierend auf DFT-Rechnungen.

des 1,5-Hexadiens **5** zum Produkt **6** eine Ausbeute von 54% und ein Enantiomerenüberschuss von 47% erzielt (Schema 4). Dieses Ergebnis zeigt klar die Möglichkeit auf, dass der Ansatz zu einem katalytischen enantioselektiven Protokoll ausgebaut werden kann. Ohne Frage werden in Zukunft noch aktiveren und enantioselektiveren *N*-Acylhydrazide als Katalysatoren für diesen wichtigen Reaktionstyp gefunden werden.



Schema 4. Asymmetrische Variante der organokatalytischen Cope-Umlagerung.

Zusammenfassend haben Gleason und Kaldre die erste organokatalytische Cope-Umlagerung eines einfachen 1,5-Hexadien entwickelt. Mit einem Carbonylsubstituenten in 2-Position des 1,5-Hexadien sowie mit *N*-Acylhydraziden als Katalysatoren waren sie erstmals in der Lage, das Konzept der Iminiumionenkatalyse durch LUMO-Absenkung auch auf Cope-Umlagerungen zu übertragen. Dieser Prozess konnte am besten mit *N*-Acylhydraziden katalysiert werden, was deren einzigartige Fähigkeit aufzeigt, α -verzweigte Enale zu aktivieren. Diese Ergebnisse sollten den Weg für weitere Fortschritte im Feld organokatalytischer sigmatroper Umlagerungen ebnen und darüber hinaus die Entwicklung neuer chiraler cyclischer *N*-Acylhydrazide als eine vielversprechende Klasse von Organokatalysatoren stimulieren.

Zitierweise: Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 14208–14209
Angew. Chem. **2016**, *128*, 14416–14418

[1] Übersicht: C. Schneider, C. F. Weise in *Comprehensive Organic Synthesis*, 2. Aufl., Vol. 5 (Hrsg.: P. Knochel, G. Molander), Elsevier, Amsterdam, **2014**, S. 867–911.

- [2] Übersicht: A. M. Martin-Castro, M. Tortosa in *Comprehensive Organic Synthesis*, 2. Aufl., Vol. 5 (Hrsg.: P. Knochel, G. Molander), Elsevier, Amsterdam, **2014**, S. 912–977.
- [3] L. E. Overman, F. M. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 865–866.
- [4] R. J. Felix, D. Weber, O. Gutierrez, D. J. Tantillo, M. R. Gagne, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 405–409.
- [5] W. G. Dauben, A. Chollet, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1583–1586.
- [6] D. Kaldre, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11557–11561; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 11729–11733.
- [7] a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875; Übersichten: c) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87; d) A. Erkkilä, I. Majander, P. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [8] J. B. Brazier, J. L. Cavill, R. L. Elliott, G. Evans, T. J. K. Gibbs, I. L. Jones, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9961–9966.

Eingegangen am 31. August 2016
Online veröffentlicht am 22. September 2016
