

Die katalytisch durchgeführte Desymmetrisierung cyclischer Anhydride durch nucleophile Ringöffnung mit Alkoholen**

Alan C. Spivey* und Benjamin I. Andrews

Die asymmetrisch induzierte Desymmetrisierung (asymmetric desymmetrization, ADS) von *meso*-Verbindungen hat sich gleichermaßen auf enzymatischem^[1] wie auf nichtenzymatischem^[2] Weg als vielseitige und effektive Strategie der asymmetrischen Synthese bewährt. Besonders wertvoll ist das ADS-Verfahren bei *meso*-Verbindungen, weil durch einen einzigen Symmetriebruch mehrere Stereozentren zugleich erzeugt werden können. Bei topologisch komplexen *meso*-konfigurierten Zwischenprodukten in mehrstufigen Synthesen, die man durch simultane bidirektionale Reaktionsfolgen erhält, zeigt das ADS-Konzept seine Stärke vor allem dann, wenn man es in einem späten Reaktionsschritt anwendet.^[3] Hat die gleichzeitige Einführung mehrerer Stereozentren unbestritten einen ästhetischen Reiz, so beschränkt sich ihr Nutzen doch auf Zielmoleküle mit hoher latenter oder realer Symmetrie. Dagegen bietet die ADS bei relativ simplen *meso*-Verbindungen einen bequemen Zugang zu einer Vielzahl zweckmäßig funktionalisierter chiraler Bausteine für asymmetrische Synthesen,^[4] etwa bei der selektiven Ringöffnung cyclischer *meso*-Anhydride an einer der enantiotopen Carbonylgruppen.^[5] Dies erwies sich als attraktiver Syntheseweg, denn viele solche Anhydride sind z. B. durch Diels-Alder-Reaktion von Maleinsäureanhydrid gut zugänglich, und die Ringöffnungs-Produkte mit ihren chemisch differenzierten Carboxygruppen können als Basis für eine große Zahl weiterführender Reaktionen dienen. Hier beleuchten wir die neuen Fortschritte auf dem Gebiet der nichtenzymatischen Katalysatoren (besonders der chiralen tertiären Amine) für diesen Reaktionstyp. Überdies diskutieren wir einige mechanistische Aspekte, welche bei anderen durch tertiäre Amine gesteuerten Prozessen ebenso von Belang sein können.

Die ADS bei *meso*-Formen cyclischer Anhydride durch Ringöffnung mit enantiomerenreinen Alkoholen, Aminen und anderen Nucleophilen verläuft meist hochgradig diastereoselektiv.^[6] Der präparative Wert wird jedoch durch die

erforderlichen Mengen des chiralen Nucleophils eingeschränkt: Solange dieser „chirale Hilfsstoff“ im Zielmolekül verbleibt und weitere Reaktionsschritte zu seiner Beseitigung nötig sind, ist der Prozess nicht sehr ökonomisch.

Wünschenswerter sind daher durch chirale Katalysatoren vermittelte Umsetzungen mit achiralen Nucleophilen. Oda et al. beschrieben 1988 erstmals enzymkatalysierte Prozesse: Die Lipase Amano P bewirkte eine asymmetrische Ringöffnung an in 3-Stellung substituierten Glutarsäureanhydriden mit primären Alkoholen in Toluol oder Diisopropylether bei Raumtemperatur innerhalb von 6 bis 48 Stunden.^[7] Die entsprechenden Halbesteile entstanden in 67–94 % Ausbeute und mit 60–91 % *ee*, was vorzüglich mit den Ergebnissen der alternativen enzymatischen Syntheseroute durch ADS der entsprechenden Diester übereinstimmt.^[8] Von da an wurden bei weiteren derartigen cyclischen Anhydriden analoge enzymatische Reaktionen häufig mit hohen Enantioselektivitäten durchgeführt.^[8]

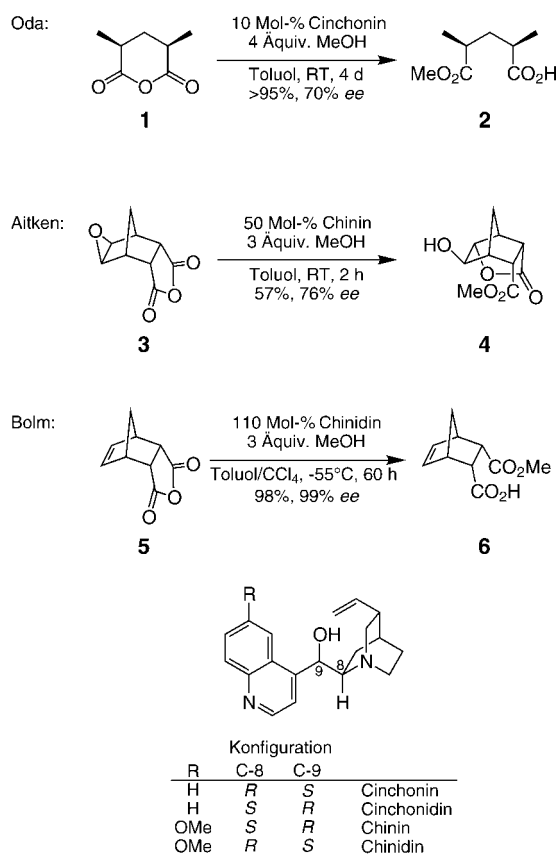
Oda et al. berichteten 1985 auch über den ersten nicht-enzymatischen Katalysevorgang: Die asymmetrische Ringöffnung von *cis*-Dimethylglutarsäureanhydrid **1** mit 4–20 Äquivalenten Methanol in Toluol katalysierten Cinchonaalkaloide bei Raumtemperatur binnen 1–12 Tagen (Schema 1).^[9] Cinchonin (10 Mol-%) lieferte den Halbesteile **2** in >95 % Ausbeute und zeigte mit 70 % *ee* die höchste Enantioselektivität, das Diastereomer Cinchonidin mit entgegengesetzter Konfiguration an C-8 und C-9 ergab das Enantiomer von **2** mit 64 % *ee*.

Kurz danach veröffentlichten Aitken et al. Einzelheiten über eine ähnliche Prozedur, diesmal durch Chinin vermittelt (50 Mol-%), wobei das *meso*-Epoxyanhydrid **3** mit 3 Äquivalenten Methanol in Toluol bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden mit 57 % Ausbeute und 76 % *ee* in das Lacton **4** überführt wurde (Schema 1).^[10] Hierbei folgt der Methanolyse eine intramolekulare Öffnung des Epoxidrings. Das Enantiomer von **4** entstand allerdings in diesem Fall bei Verwendung des Chinin-Diastereomers Chinidin (spiegelbildliche Konfigurationen an C-8 und C-9) mit deutlich geringerer Enantioselektivität.

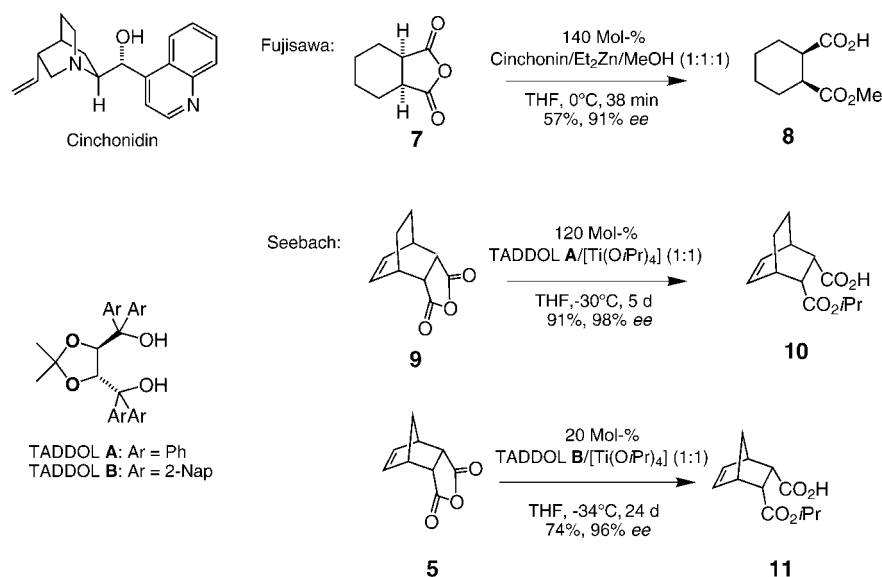
In den neunziger Jahren wurden von den Arbeitsgruppen von Fujisawa^[11] und Seebach^[12] zwei ADS-Verfahren mit chiralen Lewis-Säuren (Cinchonidin-Diethylzink- bzw. Diisopropoxytitan-TADDOL-Komplexe) entwickelt (Schema 2). Mechanistisch unterscheiden sie sich von den aminkatalysier-

[*] Dr. A. C. Spivey, B. I. Andrews
Department of Chemistry, University of Sheffield
Brook Hill, Sheffield S3 7HF (Großbritannien)
Fax: (+44) 114-273-8673
E-mail: a.c.spivey@sheffield.ac.uk

[**] Die Autoren danken Dr. N. H. Williams (University of Sheffield) für hilfreiche Diskussionen.



Schema 1. Beispiele für Cinchonaalkaloid-vermittelte ADS-Reaktionen mit *meso*-konfigurierten cyclischen Anhydriden.



Schema 2. Beispiele für durch chirale Lewis-Säure-Komplexe vermittelte ADS-Reaktionen mit *meso*-konfigurierten cyclischen Anhydriden. 2-Nap = 2-Naphthyl.

ten Systemen; eine nähere Diskussion jedoch sprengt den Rahmen dieses Beitrags. Nur soviel: Die Seebach-Methode ist zwar die selektivere und besser untersuchte von beiden, hat aber den Nachteil besonders langer Reaktionszeiten.

Bolm et al. konzipierten 1999 auf den Erkenntnissen von Oda und Aitken fußend eine enantioselektivere Methanoly-

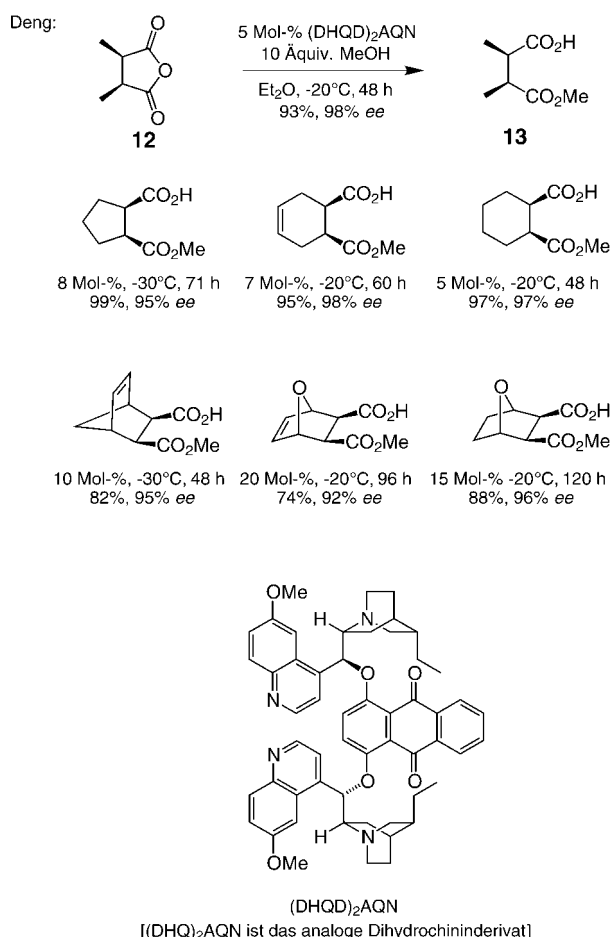
semethode mit Chinidin (110 Mol-%).^[13] Aus einer Reihe von cyclischen Anhydriden erhielten sie mit 3 Äquivalenten Methanol in Toluol/Tetrachlorkohlenstoff (1:1) bei -55°C Methyl-Halbester mit 61–99% Ausbeute und 85–99% *ee* innerhalb von 60 Stunden (Schema 1). Chinin lieferte unter gleichen Bedingungen die spiegelbildlich konfigurierten Produkte mit vergleichbarer Enantioselektivität (75–99% *ee*). Letztere ging jedoch samt Ausbeute drastisch zurück, wenn das Chinidin nur in katalytischen Mengen (10 Mol-%) zugesetzt wurde (z.B. 50% Ausbeute und 35% *ee* für das Anhydrid 5). Eine wesentliche Verbesserung erzielte man durch Addition eines Äquivalents 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (98% Ausbeute und 90% *ee* beim Anhydrid 5, wenngleich erst nach 6 Tagen bei -55°C).

Eine neuere Arbeit von Deng et al. zur ADS-Methanolyse verschiedener Anhydride besagten Typs unter Katalyse modifizierter Bis-Cinchonaalkaloide erbrachte wohl einen Durchbruch auf diesem Gebiet:^[14] Screening-Tests an bekannten Bis-Cinchona-Derivaten, zuvor von Sharpless et al. als chirale Liganden für asymmetrische Dihydroxylierungen mit OsO_4 eingeführt, ergaben im Falle des Katalysators $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ auf Dihydrochinidin-Basis (5–20 Mol-%) Methyl-Halbester in 70–99% Ausbeute und mit 90–98% *ee* (10 Äquivalente Methanol in Diethylether zwischen -20°C und -40°C binnen 48–120 Stunden; Schema 3). Das entsprechende Dihydrochininderivat $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ katalysierte die Entstehung der optischen Antipoden mit ähnlicher Enantioselektivität (82–98% *ee*). Weder bedurfte es einer achiralen Base noch des giftigen Lösungsmittels CCl_4 (ver-

gleiche die Ergebnisse von Bolm et al.). Der Katalysator ist durch saure Extraktion leicht abzutrennen (wie allgemein bei Alkaloid-katalysierten Prozessen, siehe z.B. Seebachs „TADDOLat“-Verfahren) und kann erneut eingesetzt werden. Die Möglichkeit, durch einfachen Wechsel zwischen diastereomeren Katalysatoren das jeweils gewünschte Enantiomer des Produktes zu erhalten, ist in der Praxis gegenüber den enzymatischen Prozessen ein klarer Vorteil.

Dennoch wäre auch dieser Methode eine weitere Verbesserung zu wünschen, denn für einen größeren Synthesemaßstab ist eine mehrtägige Reaktion bei -20°C ungünstig. Wie also sehen die Perspektiven bezüglich höherer Effizienz aus? Da alle bisherigen Aminkatalysatoren auf Cinchonaalkaloiden basieren, könnten wirksamere durch Methoden des Screenings, Moleküldesigns oder eine Kombination von beiden aufzuspüren sein. Kürzlich erschien auch die erste

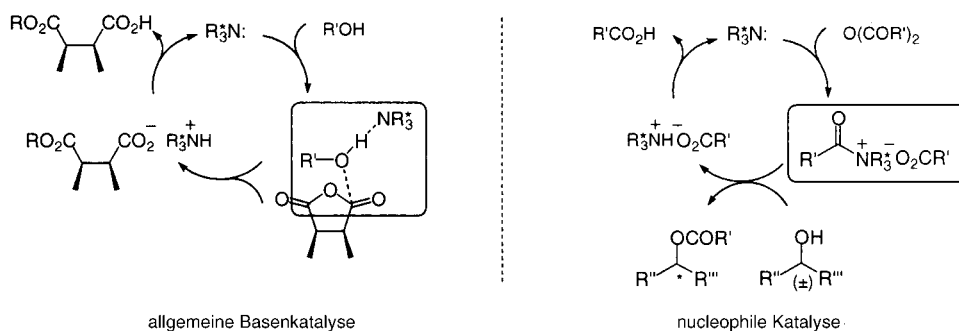
Arbeit über den Gebrauch von Katalysatoren, die als chirale Hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolone nicht vom Cinchonaalkaloid-Typ waren: Die ADS von *cis*-Hexahydrophthal-säureanhydrid ergab bis zu 89% *ee*.^[15] Vergleiche mit der verwandten kinetischen Racematspaltung (kinetic resolution, KR) sekundärer Alkohole durch Amin- oder Phosphan-



Schema 3. Beispiele für durch Bis-Cinchona-Derivate vermittelte ADS-Reaktionen mit *meso*-konfigurierten cyclischen Anhydriden. Ausbeuten und *ee*-Werte in Klammern beziehen sich auf die Katalyse durch (DHQ)₂AQN mit dem jeweils anderen (nicht gezeigten) Enantiomer als Produkt.

katalysierte Acylierung mehrten die Hoffnung auf weitere Erfolge. Noch vor fünf Jahren galt das Alkaloid Brucin als der Katalysator schlechthin für solche KR-Prozesse, bis dann die Pionierarbeiten der Arbeitsgruppen von Vedejs, Fu und Oriyama^[16] chirale Amin- und Phosphan-Nucleophile als „Designer“-Katalysatoren vorstellten und deutliche Fortschritte erzielten.

Die KR durch Acylierung sekundärer Alkohole und die ADS durch Alkohololyse *meso*-konfigurierter cyclischer Anhydride können zwar beide durch chirale Amine katalysiert werden, doch ist der Katalysomechanismus in beiden Fällen offenbar unterschiedlich. Im ersten Fall greift meist das Aminstickstoffatom am Anhydrid nucleophil an, und es bildet sich ein reaktives chirales Acylammoniumsalz, welches seinerseits vom Alkohol unter Abspaltung desamins nucleophil angegriffen wird (nucleophile Katalyse; Schema 4). Bei diesen Reaktio-



Schema 4. Vergleich möglicher Mechanismen der aminkatalysierten KR durch Acylierung sekundärer Alkohole und der ADS-Alkohololyse cyclischer *meso*-Anhydride.

nen wird allgemein eine äquimolare Menge einer achiralen und nicht nucleophilen Base (z. B. Et₃N) zugegeben, damit das chirale Amin unprotoniert wieder in den Katalysatorkreislauf eintritt. Der gleiche Mechanismus mag – wie von Aitken et al. und Bolm et al. diskutiert – auch die Ringöffnung cyclischer Anhydride bewirken. Doch weder das Stickstoffatom des Chinolins noch das des α -substituierten Chinuclidins lassen hohe Nucleophilie erwarten; diese wird bekanntermaßen durch sterische Effekte stark abgeschwächt.^[17] Außerdem kommt dem Carboxylat als Abgangsgruppe eine hohe effektive Molarität zu ($EM = 10^4 M$), welche das Gleichgewicht zwischen Anhydrid und Acylammoniumsalz zu Lasten des letzteren verschiebt.^[18] In den (auch bei Cinchonaalkaloid-katalysierten Reaktionen verwendeten) unpolaren Solventien liegt bereits das Gleichgewicht zwischen dem stark nucleophilen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und dem acyclischen Acetanhydrid ungünstig.^[19] Dies legt bestenfalls die Präsenz einer äußerst geringen Konzentration an Acylammoniumsalz nahe, die für die Kinetik kaum von Belang sein dürfte. Oda et al. schlugen daher für die von Cinchonaalkaloiden gesteuerte Ringöffnung der *meso*-Anhydride eine eher basische denn nucleophile Wirkung des Chinuclidins vor.^[9] In gleiche Richtung zielt der von Wynberg vorgeschlagene Mechanismus der Cinchonaalkaloid-katalysierten asymmetrischen Addition von Thiolen an Enone.^[20] Diese allgemeine Basenkatalyse wird auch durch Befunde von Oda et al. gestützt: Die Cinchonin-katalysierte (10 Mol-%) Ringöffnung von *cis*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid durch Methanol (20 Äquivalente) in Toluol zeigte einen kinetischen Isotopeneffekt (k_{MeOH}/k_{MeOD}) von 2.3 – wohl mehr, als für eine nucleophile Katalyse zu erwarten ist, selbst wenn der geschwindigkeitsbestimmende Schritt eine dem C-N-Bindungsbruch vorausgehende Protonenübertragung wäre.^[21] Schließlich liefert auch die Effizienz der nichtnucleophilen Base Et₃N als achiraler Katalysator für die Ringöffnungs-Alkohololyse von *meso*-Anhydriden, aber nicht für Acylierungen sekundärer Alkohole, ein Argument gegen eine nucleophile Katalyse der erstgenannten Reaktion.^[9] Schema 4 zeigt die beiden unterschiedlichen Mechanismen, doch sollte man – besonders im Fall der dimeren Katalysatoren von Deng et al. – eine synergistische Kombination beider keinesfalls ausschließen.

Ungeachtet der mechanistischen Details verdient Dengs katalytische ADS-Reaktion aus zweierlei Gründen Beachtung: Erstens ist (DHQD)₂AQN ein Bis-Ether-Derivat; zwei-

tens bedarf es keiner Base in äquimolarer Menge. Zuvor ging man von einer im Vergleich zu den Stammalkaloiden verringerten Enantioselektivität der Etherderivate aus, obwohl der Hydroxygruppe weder eine besondere Rolle bei der Katalyse noch für die Konformation des Alkaloidmoleküls zugeschrieben wurde. Ab-initio-Berechnungen zufolge soll jedoch überhaupt das Dipolmoment für die Konformation monomerer Cinchonaalkaloide wichtiger sein als Wasserstoffbrücken, woran weder Protonierung noch Bildung einfacher Etherderivate etwas ändern.^[22] In Dengs dimeren Verbindungen scheinen auch wenigstens während der Katalyse durch π - π -Wechselwirkung aufgebaute Nahordnungen wirksam zu sein (etwa wie beim Gebrauch solcher Dimere als Liganden für die asymmetrische Dihydroxylierung).^[23] Die Abwesenheit äquimolarer Mengen chiraler Basen bei Deng und Oda erklären sich entweder durch die Wirksamkeit sowohl der protonierten als auch der nichtprotonierten Form von (DHQD)₂AQN bei der enantioselektiven Ringöffnung, oder aber durch eine für die Katalyse genügend hohe Gleichgewichtskonzentration an unprotoniertem Alkaloid. Letzteres leuchtet eher ein, denn die Monobasen Et₃N und Chinuclidin wirken ebenfalls katalytisch.^[9] NR₃H⁺ könnte plausiblerweise in Toluol saurer als RCO₂H reagieren, wodurch das unprotonierte Alkaloid im Gleichgewicht die Oberhand gewinnt.^[24] Da Aitken et al. und Bolm et al. bei (vermutlich am stärker basischen Chinuclidinstickstoffatom) protonierten Cinchonaalkaloiden eine trotz Katalysewirkung nur geringe asymmetrische Induktion verzeichneten, müssen die protonierten und unprotonierten Formen der von Deng et al. verwendeten Katalysatoren wohl deutliche Aktivitätsunterschiede aufweisen. Sie spekulieren weder über den Katalysemechanismus (sie beschreiben ihr Reagens nur als „chirale Lewis-Base“), noch berichten sie von der Wirkung einer äquimolar zugesetzten achiralen Base.

Übereinstimmend mit allen anderen auf diesem Gebiet Tätigen vermerken Deng et al., dass man die stereochemische Richtung der Ringöffnung unabhängig von der Struktur des Anhydrids vorhersagen könne. Damit ist das geometrische Muster des Anhydrids das primäre molekulare Erkennungsmerkmal für den Alkaloid-Katalysator. Die dafür maßgeblichen nichtkovalenten Wechselwirkungen hängen entscheidend von der Konfiguration des Alkaloids am C-8- und C-9-Atom ab und müssen zu einem Komplex führen, in dem eine der enantiotopen Carbonylgruppen aktiviert wird. Wenn einmal der genaue Verlauf dieser Aktivierung näher bekannt ist, werden die Aussichten auf maßgeschneiderte schnellere und selektivere Katalysatoren wesentlich besser sein. Da diese Art der Katalyse viel mit enzymatischen und „Enzymartigen“ Vorgängen gemein hat (einschließlich einer Reihe anderer asymmetrischer Reaktionen, die von niedermolekularen organischen Katalysatoren gesteuert werden^[25]), sind in nicht allzu ferner Zukunft weitere signifikante Fortschritte zu erwarten.

- [1] Allgemeiner Überblick zum Thema ADS: C.-H. Wong, G. M. Whitesides in *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry* (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Elsevier, Oxford, **1994**.
- [2] Neuere Übersichten über nichtenzymatische ADS: a) M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 175; b) A. C. Spivey, B. I. Andrews, *Recent Research Developments in Organic Chemistry, Vol. 4*, Transworld Research Network, Trivandrum, India, **2001**, im Druck.
- [3] a) C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 9; b) S. R. Magnuson, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2167.
- [4] T.-L. Ho, *Symmetry: A Basis for Synthesis Design*, Wiley Interscience, New York, **1995**.
- [5] ADS bei cyclischen *meso*-Anhydriden durch Reduktion (mit Hydrogenasen, chiralen Hydriden usw.) ist ein für diesen Beitrag zu umfangreiches Thema. Für wichtige Publikationen siehe: K. Matsuki, H. Inoue, A. Ishida, M. Takeda, M. Nakagawa, T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 9.
- [6] Für wichtige Publikationen siehe: a) Alkohole: P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 142; b) Amine: D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, I. G. Jones, W. Jones, K. M. A. Malik, M. North, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5413; c) Carbanionen: S. D. Real, D. R. Kronenthal, H. Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8063.
- [7] K. Yamamoto, T. Nishioka, J. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1717.
- [8] U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [9] a) J. Hiratake, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1717; b) J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1053.
- [10] a) R. A. Aitken, J. Gopal, J. A. Hirst, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 632; b) R. A. Aitken, J. Gopal, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 517.
- [11] M. Shimizu, K. Matsukawa, T. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 2128.
- [12] a) D. Seebach, G. Jaeschke, Y. M. Wang, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2395; b) D. Seebach, R. E. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1710; c) D. Seebach, G. Jaeschke, K. Gottewald, K. Matsuda, R. Formisano, D. A. Chaplin, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7539; d) G. Jaeschke, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1190.
- [13] a) C. Bolm, A. Gerlach, C. Dinter, *Synlett* **1999**, 195; b) C. Bolm, I. Schiffrers, C. L. Dinter, A. Gerlach, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6984, zit. Lit.
- [14] Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9542.
- [15] Y. Uozumi, K. Yasoshima, T. Miyachi, S. Nagai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 411.
- [16] Übersicht: a) P. Somfai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2849; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2731; b) A. C. Spivey, A. Maddaford, A. J. Redgrave, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 331.
- [17] A. Hassner, L. R. Krepski, V. Alexanian, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2069.
- [18] R. Kluger, J. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3325, zit. Lit.
- [19] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 569.
- [20] H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, 16, 87.
- [21] a) M. F. Aldersley, A. J. Kirby, P. W. Lancaster, R. S. McDonald, C. R. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 1487; b) M. F. Aldersley, A. J. Kirby, P. W. Lancaster, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 1504.
- [22] T. Burgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12920, zit. Lit.
- [23] E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11038.
- [24] Eine nützliche Zusammenstellung von pK_s-Werten findet sich unter: <http://daecr1.harvard.edu/pKa/pka.html>. Beispielsweise betragen die pK_s-Werte von MeCO₂H und Et₃NH⁺ 4.76 bzw. 12.3 in H₂O, in Dimethylsulfoxid liegen sie bei 10.75 bzw. 9.0. Siehe auch: F. Maran, D. Celadon, M. G. Severin, E. Vianello, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9320, zit. Lit.
- [25] H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 529.