

## Mittlere Ringe und Cycloadditionen

# Neue katalytische Dreikomponenten-Cycloadditionen zur Synthese achtgliedriger Carbocyclen

Masahiro Murakami\*

### Stichwörter:

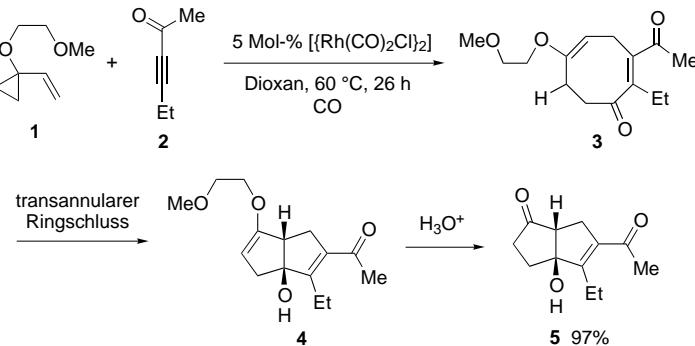
Cycloadditionen · Homogene Katalyse · Mehrkomponenten-Reaktionen · Mittlere Ringe · Rhodium

Die Entdeckung neuer Reaktionen ist ein Forschungsschwerpunkt in der Organischen Chemie. Viele der in der letzten Zeit entwickelten Reaktionen wurden erst durch die Verwendung von Übergangsmetallkomplexen möglich. Zwar sind Cycloadditionsreaktionen herausragende Methoden für den Aufbau cyclischer, strukturell und funktional komplexer Verbindungen, doch sind die gebräuchlichen Aktivatoren wie Wärme, Licht und Lewis-Säuren hierfür nur begrenzt geeignet. Übergangsmetalle stellen, bedingt durch ihre Wirkungsweise, eine weitere nützliche Klasse von Aktivatoren dar und können hier Abhilfe schaffen.<sup>[1]</sup> Ein Übergangsmetallkomplex dient als Templat für ungesättigte Substrate, bringt diese an einem Metallzentrum zusammen und ordnet sie in einer Form an, die ansonsten schwierig oder gar unmöglich zugänglich ist. So ist z. B. die Zweikomponenten-[*m+n*]-Variante<sup>[2]</sup> am häufigsten bei unkatalysierten Cycloadditionen anzutreffen, während Dreikomponenten-Cycloadditionen des [*m+n+o*]-Typs, beispielsweise [2+2+1],<sup>[3]</sup> [2+2+2]<sup>[4]</sup> und [4+4+1],<sup>[5]</sup> nur unter Mithilfe von Übergangsmetallen durchführbar sind. Kürzlich wurden neue, rhodiumkatalysierte [*m+n+o*]-Cycloadditionen beschrieben, die neue Synthesewege zu achtgliedrigen Carbocyclen eröffnen.

Wender et al. beschrieben im vergangenen Jahr die erste metallkatalysierte intermolekulare [5+2+1]-Cycloaddition.<sup>[6]</sup> Die Reaktion des Alkens **2** mit dem Vinylcyclopropan **1** unter CO in Gegenwart einer katalytischen Menge an  $[(\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl})_2]$  führt zunächst zur Bildung des achtgliedrigen Cycloaddukts **3** (Schema 1). Das Ringgerüst ist aus drei Komponenten aufgebaut: einer C<sub>5</sub>-Einheit, die dem Vinylcyclopropan **1** entstammt, einer C<sub>2</sub>-Einheit als Beitrag des Alkins **2** und einem einzelnen Kohlenstoffatom, das aus Kohlenmonoxid hervorgeht. Der Einbau von Alkinen, die durch eine Carbonylgruppe aktiviert sind, erfolgt regioselektiv. Die Zwischenstufe **3** reagiert spontan in einer transannularen Ringschlussreaktion weiter, die stereoselektiv zum Bicyclo[3.3.0]octadien **4** führt. Anschließende Hydrolyse ergibt das Diketon **5** in fast quantitativer Ausbeute.

In zwei neueren Arbeiten, die hintereinander im *J. Am. Chem. Soc.* publiziert wurden, beschrieben die Forschungsgruppen um Evans und Gilbert unabhängig voneinander neue Dreikomponenten-Cycloadditionen. Obgleich beide Reaktionen als Cycloadditionen vom [4+2+2]-Typ bezeichnet werden,<sup>[7]</sup> so bauen sie auf ganz unterschiedliche Weise anderweitig schwierig herstellbare achtgliedrige Carbocyclen auf.

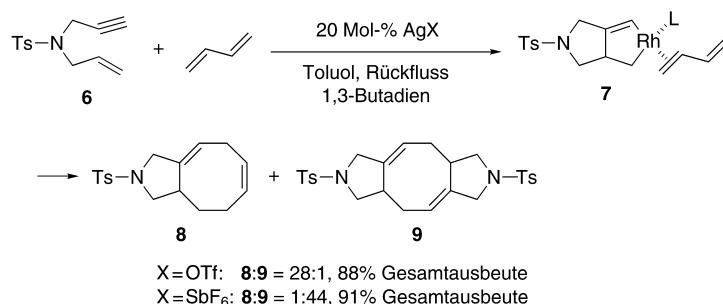
Die Evans-Gruppe entwickelte die rhodiumkatalysierte bimolekulare [4+2+2]-Cycloaddition des Heteroatom-verbrückten Alkenins **6** mit 1,3-Butadien (Schema 2).<sup>[8]</sup> Das Enin **6** hat je eine einfache und eine doppelt ungesättigte C<sub>2</sub>-Einheit, welche über eine Sulfonamidgruppe verknüpft sind. Beim Erhitzen in Toluol unter Rückfluss in einer 1,3-Butadienatmosphäre und in Gegenwart einer katalytischen Menge eines modifizierten Wilkinson-Katalysators bilden sich zwei achtgliedrige Carbocyclen (**8** und **9**), die an einen bzw. zwei Heterocyclen angrenzen. Das bicyclische Ringsystem **8** wird in einer [4+2+2]-Cycloaddition aus dem Alkinanteil, dem Alkenanteil und der C<sub>4</sub>-Einheit Butadien aufgebaut. Zunächst koordiniert das Enin **6** an das Metallzentrum unter Bildung des Metallacyc-



**Schema 1.** Rhodiumkatalysierte intermolekulare [5+2+1]-Cycloaddition ausgehend vom Vinylcyclopropan **1**, vom Alkin **2** und von Kohlenmonoxid.

[\*] Prof. Dr. M. Murakami

Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry  
Kyoto University  
Yoshida, Kyoto 606-8501 (Japan)  
Fax: (+81) 75-753-5668  
E-mail: murakami@sbchem.kyoto-u.ac.jp



**Schema 2.** Rhodiumkatalysierte intermolekulare [4+2+2]-Cycloaddition des Heteroatom-verbrückten Enins **6** mit 1,3-Butadien. Ts = 4-Toluolsulfonyl (Tosyl).

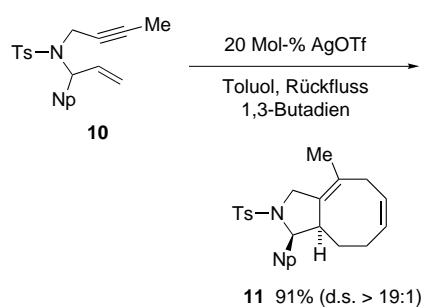
lus **7**. Die Insertion von 1,3-Butadien unter Ringerweiterung und reduktive Eliminierung ergeben das bicyclische Produkt **8**. Interessanterweise wird 1,3-Butadien als C<sub>4</sub>- und nicht als C<sub>2</sub>-Einheit eingebaut, was zu einem thermodynamisch stabileren, sechsgliedrigen Carbocyclus führen würde. Die tricyclische Verbindung **9** entsteht durch Homodimerisierung des Enins **6** in einer [2+2+2+2]-Cycloaddition ohne Einbau von 1,3-Butadien. Bemerkenswert ist hierbei, dass die Produktselektivität – Bildung des [4+2+2]-Cycloaddukts **8** oder des [2+2+2+2]-Homodimers **9** – stark vom Gegenion des Rhodiumkatalysators abhängt: Bei Verwendung von Silbertriflat entsteht bevorzugt das [4+2+2]-Cycloaddukt (**8:9 = 28:1**), dagegen führt die Verwendung von Hexafluoroantimonat als Gegenion fast ausschließlich zum Homodimer **9** (**8:9 = 1:44**). In letzterem Fall wird das 1,3-Butadien durch schnelle Oligomerisierung aufgebraucht, bevor es an der gewünschten Dreikomponenten-Cycloaddition teilnehmen kann.

Auch Substrate mit einer Ether- oder Sulfon-Verknüpfung zwischen Al-

kin und Alken lassen sich einsetzen, doch führen Derivate mit Kohlenstoff-Verknüpfung zu Produktmischungen, wobei u.a. Cycloisomerisierung des Enins erfolgt. Ein substituiertes Alkin konnte ebenfalls als Substrat eingesetzt werden. Mit dem Substrat **10**, das ein stereogenes Zentrum enthält, wurde eine hohe Stereoselektivität von >19:1 zu Gunsten des Produkts **11** beobachtet (Schema 3). Dies spricht für die Eignung dieser neuen Methode für zielgerichtete Synthesen.

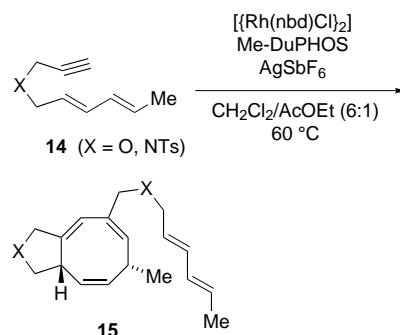
Durch Verknüpfung dieser neuen Cycloadditionsreaktion mit einer rhodiumkatalysierten Substitution in Allylstellung<sup>[3b]</sup> zum Aufbau von **6** wurde eine Dreikomponenten-Dominosequenz geschaffen (Schema 4). Zunächst wird in Toluol eine rhodiumkatalysierte Reaktion des Allylcarbonats **12** mit dem Lithiumamid **13** bei Raumtemperatur durchgeführt, die das Enin **6** liefert; dieses wird dann direkt durch Erhitzen in 1,3-Butadienatmosphäre zum achtgliedrigen Carbocyclus **8** umgesetzt. Diese Methode umgeht die sonst notwendige vorherige Isolierung des Enin-Substrats.

Gilbertsons Gruppe entwickelte ein anderes [4+2+2]-Verfahren.<sup>[9]</sup> Die Entdeckung basiert auf der vorherigen Untersuchung einer intramolekularen



**Schema 3.** Stereoselektive Synthese des achtgliedrigen Carbocyclus **11** mit anelliertelem Heterocyclus. Np = 2-Naphthyl.

[4+2]-Cycloadditionsreaktion eines verbrückten Dienins unter Bildung eines sechsgliedrigen Carbocyclus.<sup>[10]</sup> Dabei identifizierten sie **15** als Nebenprodukt mit einer achtgliedrigen Ringstruktur (Schema 5). Der Bicyclus **15** entsteht

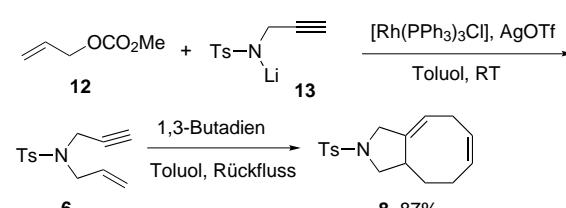


**Schema 5.** Rhodiumkatalysierte [4+2+2]-Dimerisierung des Dienins **14**. nbd = Norbornadien.

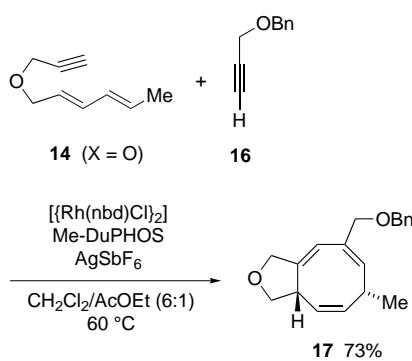
durch eine [4+2+2]-Cycloaddition durch Einbringung des Alkinanteils eines zweiten Moleküls **14** als zusätzliche C<sub>2</sub>-Einheit. Unter den für die Begünstigung der [4+2+2]-Dimerisierung optimierten Reaktionsbedingungen wird der Katalysator durch ein sorgfältig ausgearbeitetes, schrittweises Verfahren hergestellt, d.h. durch Mischen von  $[(\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl})_2]$ , Me-DuPHOS (ein Molekül pro Rhodiumatom) und  $\text{AgSbF}_6$  (0.5 Moleküle pro Rhodiumatom) in THF, nachfolgenden Austausch des Lösungsmittels durch eine Mischung aus Dichlormethan/Essigester (6:1) und Einleiten von Wasserstoff. Dass dabei ein braunes, heterogenes Material entsteht, ist wesentlich für die Bildung des gewünschten Produkts in guten Ausbeuten. Drei- bis vieratomige Verbrückungseinheiten, die entweder Ether- oder Sulfonamidfunktionalitäten enthalten, sind geeignet. Ebenfalls verwendbar sind Kohlenstoffbrücken in

Form eines aromatischen Ringes. Regiokontrollierter Alkineinbau ist bei Substraten mit einer Alkylgruppe an der Dien-Einheit möglich.

Der Anwendungsbe-reich dieser Reaktion wurde wesentlich erweitert, indem eine gekreuzte Cycloaddition mit ei-



**Schema 4.** Die [4+2+2]-Cycloaddition als Bestandteil einer Dominoreaktion.



**Schema 6.** Rhodiumkatalysierte bimolekulare [4+2+2]-Cycloaddition des Dienins **14** mit dem Alkin **16**.

ner zweiten Alkinkomponente entwickelt wurde. Die Verwendung von 5 Äquivalenten Benzylpropargylether (**16**) in der Reaktion mit dem Dien **14** ( $X = O$ ) ergibt das gewünschte gekreuzte Cycloaddukt **17** in 73% Ausbeute (Schema 6). Propargylether wurden generell bevorzugt als zweite Alkin-komponente eingesetzt.

Achtgliedrige Carbocyclen sind ein häufiges Strukturmerkmal biologisch aktiver Substanzen. Deshalb ist die Entwicklung direkter Methoden zu ihrer Herstellung eine wichtige Herausforderung. Die hier beschriebenen neuen katalysierten Cycloadditionen liefern anderweitig schwer herstellbare achtgliedrige Carbocyclen in einer einzigen chemischen Reaktion mit guter Atomökonomie. Rhodium dient dabei als Templat, um die drei Komponenten in die richtige Anordnung für die gewünschte Cycloaddition zu bringen. Die hier vorgestellten Arbeiten belegen, dass die Reaktionen vom [5+2+1]-Typ und vom [4+2+2]-Typ wertvolle Methoden für eine zielgerichtete Synthese darstellen. Obgleich das Gesamtpotenzial dieser Reaktionen noch weiterer Untersuchungen bedarf, führt die Erweiterung des bestehenden Methodenrepertoires und der Substratstrukturen schon jetzt zur Erweiterung der präparativen Anwendungsmöglichkeiten von Cycloadditionsreaktionen.

- [1] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.
- [2] Die Variablen  $m$  und  $n$  stehen für die Zahl der Atome, die jede Komponente zur Ringbildung beiträgt.
- [3] a) K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263; b) P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4609, zit. Lit.
- [4] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539, zit. Lit.
- [5] M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3418.
- [6] P. A. Wender, G. G. Caber, R. D. Hubbard, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2876.
- [7] Y. Chen, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2060.
- [8] P. A. Evans, J. E. Robinson, E. W. Baum, A. N. Fazal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8782.
- [9] S. R. Gilbertson, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8784.
- [10] S. R. Gilbertson, G. S. Hoge, D. G. Genov, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10077.