

Kontrollierte Cycloadditionen

Solvenskontrollierte Selektivität bei der Synthese fünfgliedriger Carbocyclen aus Carbenkomplexen

Florencio Zaragoza Dörwald*

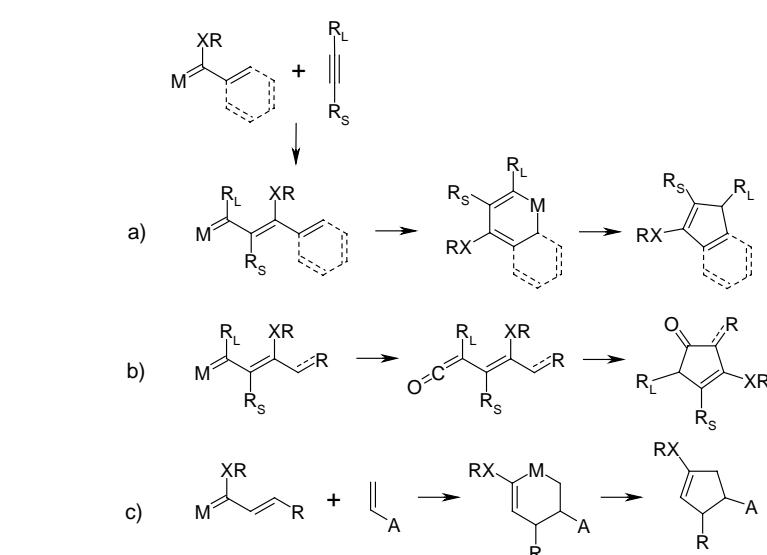
Stichwörter:

Carbenliganden · Cycloadditionen · Cyclopentene ·

Dienliganden · Solvenseffekte

Substituierte Cyclopentanone sind in vielen Naturstoffen wie Terpenen, Steroiden und Prostaglandinen enthalten und sind daher wichtige Ziel- und Zwischenverbindungen in der präparativen Chemie. Cyclopentanone und Cyclopentenone wurden bisher hauptsächlich durch Nazarov-, Weiss-, Pauson-Khand-, Dieckmann- oder verwandte Cyclisierungen hergestellt. Auch wurde eine Reihe von Reagentien entwickelt, die Alkene durch Addition eines C₃-Bausteins in fünfgliedrige Carbocyclen überführen.^[1]

Neuartige, substituierte Cyclopentanone wurden in den letzten Jahren auch durch Reaktionen von Carbenkomplexen des Typs $[(CO)_5M=C(XR)R']$ (Fischer-Carbenkomplexe) zugänglich.^[2] Hierbei wurden entweder direkt die Cyclopentanone erhalten oder aber die entsprechenden Enolether (1-Alkoxy-cyclopentene), die sich leicht zu Cyclopentanonen hydrolysieren lassen. Die meisten beschriebenen Cyclopentanon-synthesen, die auf der Verwendung von Fischer-Carbenkomplexen als Edukte beruhen, lassen sich einem der folgenden Reaktionstypen in Schema 1 zuordnen: a) Elektrocyclisierung von 1-Metalla-1,3,5-trienen, die sich leicht aus Alkenylcarbenkomplexen und Alkinen herstellen lassen, mit anschließender reduktiver Eliminierung des Metalls,^[3] b) Bildung von Ketenen durch Insertion von CO in Alkenylcarbenkomplexe mit anschließender intramolekularer C-Acylierung^[3f,4] und c) Metalla-Diels-Alder-Reaktion von Alkenylcarbenkomplexen mit Dienophilen und anschließende reduktive Eliminierung des Metalls.^[5]



Schema 1. Verschiedene Reaktionstypen für Cyclopentanonsynthesen ausgehend von Fischer-Carbenkomplexen. X=O, NR; M=(CO)₅Cr, (CO)₅Mo, (CO)₅W; A=NR₂, CO₂R; R_L=großer Substituent; R_S=kleiner Substituent.

lierung^[3f,4] und c) Metalla-Diels-Alder-Reaktion von Alkenylcarbenkomplexen mit Dienophilen und anschließende reduktive Eliminierung des Metalls.^[5]

Weitere Methoden, die sich keinem der oben erwähnten Reaktionsmechanismen (siehe Schema 1) zuordnen lassen, sind die Umwandlung von Alkinen in Cyclopentenone durch Umsetzung mit Alkoxy(cyclopropyl)carbenchromkomplexen^[6] und die Herstellung substituierter Cyclopentadiene aus Enaminen und Alkoxy(alkinyl)carbenwolframkomplexen.^[7]

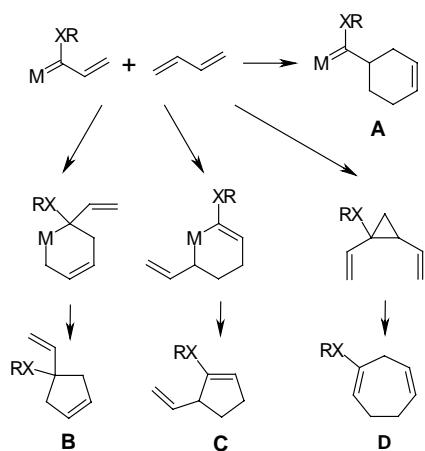
In diesen Reaktionen ist die Produktbildung stark abhängig vom genauen Substitutionsmuster der Edukte, vom Lösungsmittel sowie von der Reaktionstemperatur und lässt sich oft kaum vorhersagen. Außerdem führen viele der bisher beschriebenen Umsetzungen

zu Produktgemischen, was die Anwendbarkeit dieser Reaktionen in zielgerichteten, mehrstufigen Synthesen stark einschränkt. Dies gilt ebenfalls für die Umsetzung von Alkenylcarbenkomplexen mit 1,3-Dienen, die zu einer Vielfalt unterschiedlicher Produkte führen kann (Schema 2). Hauptsächlich erhält man hierbei die Produkte einer Diels-Alder-Reaktion. Als Dienophil reagiert entweder die Alkenylgruppe des Carbenkomplexes unter Bildung der Cyclohexene **A**^[8] oder aber die M-C-Doppelbindung oder eine der Doppelbindungen des Diens, wobei zunächst Metallacyclohexene und, nach reduktiver Eliminierung des Metalls, Cyclopentene wie **B** oder **C** gebildet werden.^[9] Auch die Entstehung von Cycloheptadienen **D** wurde beobachtet, die wahrscheinlich durch Cyclopropanierung des 1,3-Diens

[*] Dr. F. Zaragoza Dörwald
Medicinal Chemistry, Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Park
2760 Måløv (Dänemark)
Fax: (+45) 4466-3450
E-mail: flo@novonordisk.com

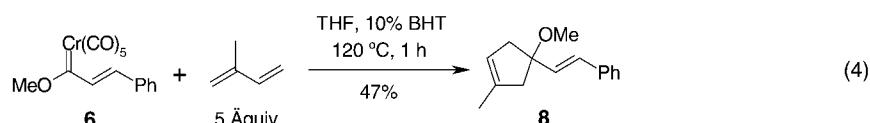
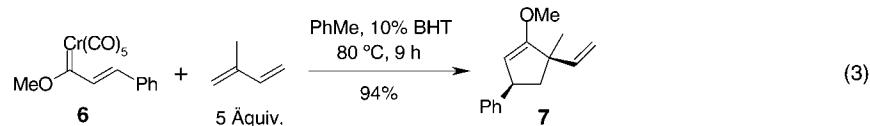
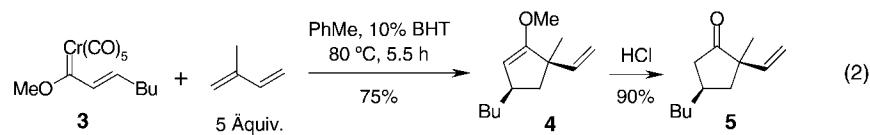
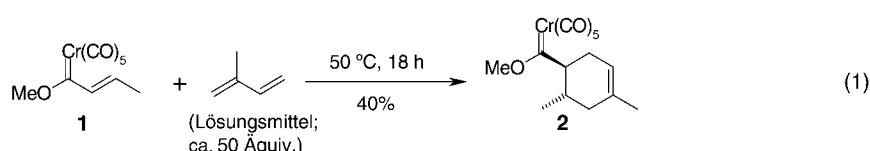
mit anschließender Cope-Umlagerung erfolgt.^[9b,10]

Die bisher publizierten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Produkte dieser Reaktionen in hohem Maße von der Wahl des Lösungsmittels bestimmt werden. Beträchtliche Lösungsmittelfekte sind für die Dötz-Reaktion bekannt,^[11] bei der Herstellung von Fünfringen aus Fischer-Carbenkomplexen wurden dagegen bisher kaum systematische Untersuchungen zum Einfluss des Lösungsmittels durchgeführt.^[3e,5c]



Schema 2. Beobachtete Produkte der Reaktion von Alkenylcarbenkomplexen mit 1,3-Dienen. X = O, NR; M = $(CO)_5Cr$, $(CO)_5Mo$, $(CO)_5W$.

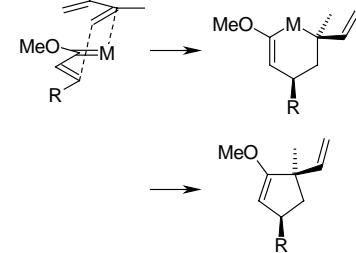
Über bemerkenswerte Lösungsmittelfekte bei der Reaktion von Alkenylcarbenkomplexen und 1,3-Dienen hat kürzlich die Arbeitsgruppe von Barluenga berichtet,^[12] die die Umsetzung von Alkenylcarbenkomplexen mit einfachen, alkylsubstituierten 1,3-Butadienen untersucht hat. Anders als bei den Ergebnissen von Wulff et al.,^[8b] die ausschließlich die Reaktion der Alkenylcarbenkomplexe als Dienophil beobachtet hatten, wenn das entgaste 1,3-Dien als Lösungsmittel verwendet wurde [Gl. (1)], isolierten Barluenga et al. bei der Verwendung von Toluol oder THF als Lösungsmittel unter Zusatz des Radikalfängers 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT) hauptsächlich fünfgliedrige Carbocyclen [Gl. (2)–(4)]. Interessanterweise konnten sie die Selektivität der Reaktion durch die Wahl des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur steuern [Gl. (3) und (4)]. Unter optimierten Reaktionsbedingungen liefern die Enolether (z. B. **4** und **7**) in hoher



Ausbeute und Diastereoselektivität an. Substituierte Cyclopentenone wie **5** konnten durch Hydrolyse dieser Enolether unter sauren Bedingungen erhalten werden. Ein zu Wulffs Produkten analoges Cyclohexenderivat wurde von Barluenga et al. nur dann in geringer Ausbeute erhalten, wenn ein Alkenylcarbenwolframkomplex mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien zur Reaktion gebracht wurde.

Die hohe Diastereoselektivität bei der Bildung von Enolethern wie **4** und **7** deutet darauf hin, dass diese Verbindungen nach dem für Enolether **C** (Schema 2) angegebenen Mechanismus entstehen. Es handelt sich hier um eine *endo*-Metalla-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf mit anschließender stereokonservativer, reduktiver Eliminierung des metallhaltigen Fragments (Schema 3).

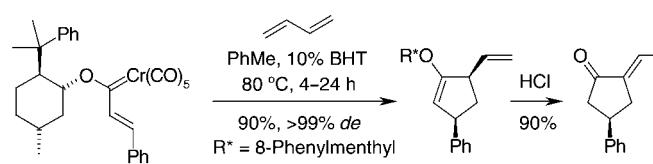
Zur Herstellung nichtracemischer Cyclopentanone untersuchten Barluenga et al. auch die Reaktion enantiomerenreiner 8-Phenylmethyl(alkenyl)carbenchromkomplexe mit 1,3-Dienen.^[12] Im Falle des unsubstituierten 1,3-Butadien verlief die Reaktion mit hoher



Schema 3. Möglicher Mechanismus für die Bildung von Enolethern wie **7**. M = $(CO)_5Cr$, $(CO)_5W$.

Diastereoselektivität ($> 99\% de$, Schema 4), während mit Isopren eine etwas niedrigere Stereoselektivität erzielt wurde ($74\% de$). Die Enolether konnten racemisierungsfrei zu den entsprechenden Cyclopentanonen hydrolysiert werden.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass Fischer-Carbenkomplexe geeignete Vorstufen zur Synthese hochsubstituierter Cyclopentanone sein können. Wie bei der Dötz-Reaktion hängt das Produktspektrum dieser Reaktionen jedoch stark von der Wahl des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur ab. Das trotz nahezu identischer



Schema 4. Cycloaddition eines enantiomerenreinen Alkenylcarbenkomplexes an 1,3-Butadien.^[12]

Edukte und Reaktionsbedingungen unterschiedliche Ergebnis der Reaktionen (1) und (2) ist bemerkenswert, und beide Reaktionen sollten nochmals hinsichtlich der entscheidenden selektivitätsbestimmenden Faktoren genau untersucht werden. Deren Kenntnis ist erforderlich, um die zu erwartenden Produkte genauer vorhersagen zu können und damit die Anwendung dieser eleganten Umsetzungen in zielgerichteten Synthesen zu ermöglichen.

- [1] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1–20; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1–20; b) P. Beak, K. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 218–225; c) D. A. Singleton, B. E. Schulmeier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9313–9317; B. M. Trost, J. R. Paquette, A. L. Marquart, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3284–3285.
- [2] a) A. de Meijere, H. Schirmer, M. Duetsch, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4124–4162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3964–4002; b) F. Zaragoza Dörwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [3] a) K. H. Dötz, C. Christoffers, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 163–166; b) D. F. Harvey, E. M. Grenzer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 159–165; c) K. H. Dötz, T. O. Schäfer, K. Harms, *Synthesis* **1992**, 146–150; d) R. Aumann, B. Jasper, R. Fröhlich, *Organometallics* **1995**, 14, 231–237; e) B. L. Flynn, F. J. Funke, C. C. Silveira, A. de Meijere, *Synlett* **1995**, 1007–1010; f) B. L. Flynn, H. Schirmer, M. Duetsch, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1747–1754; g) H. Schirmer, B. L. Flynn, A. de Meijere, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4977–4984.
- [4] a) C. A. Challener, W. D. Wulff, B. A. Anderson, S. Chamberlin, K. L. Faron, O. K. Kim, C. K. Murray, Y. C. Xu, D. C. Yang, S. D. Darling, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1359–1376; b) B. L. Flynn, C. C. Silveira, A. de Meijere, *Synlett* **1995**, 812–814; c) B. L. Flynn, F. J. Funke, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11141–11148.
- [5] a) J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballesteros, J. Santamaría, C. Brillet, S. García-Granda, A. Pinera-Nicolas, J. T. Vázquez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4516–4517; b) J. Barluenga, M. Tomás, A. L. Suárez-Sobrino, *Synthesis* **2000**, 935–940; c) M. Hoffmann, H.-U. Reissig, *Synlett* **1995**, 625–627; d) A. Wieden, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 957–965.
- [6] a) J. W. Herndon, S. U. Turner, W. F. K. Schnatter, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3334–3335; b) S. U. Turner, J. W. Herndon, L. A. McMullen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8394–8404; c) J. W. Herndon, J. Zhu, D. Sampedro, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4985–4993.
- [7] R. Aumann, A. G. Meyer, R. Fröhlich, *Organometallics* **1996**, 15, 5018–5027.
- [8] a) J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, S. Barluenga, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9323–9340; b) W. D. Wulff, W. E. Bauta, R. W. Kaesler, P. J. Lankford, R. A. Miller, C. K. Murray, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3642–3659; c) J. Christoffers, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 157–161; d) B. A. Anderson, W. D. Wulff, T. S. Powers, S. Tribbitt, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10784–10798; e) T. S. Powers, W. Jiang, J. Su, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6438–6439.
- [9] a) M. Hoffmann, M. Buchert, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 281–283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 283–285; b) M. Hoffmann, M. Buchert, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 876–882.
- [10] a) J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, J. T. Vázquez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9419–9426; b) J. Barluenga, F. Aznar, M. Fernández, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1629–1637; c) D. F. Harvey, E. M. Grenzer, P. K. Gantzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6719–6732; d) J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, A. Martín, S. García-Granda, E. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4403–4404; e) J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, *Organometallics* **1995**, 14, 1429–1433.
- [11] a) W. D. Wulff, B. M. Bax, T. A. Brandvold, K. S. Chan, A. M. Gilbert, R. P. Hsung, J. Mitchell, J. Clardy, *Organometallics* **1994**, 13, 102–126; b) K. S. Chan, G. A. Peterson, T. A. Brandvold, K. L. Faron, C. A. Challener, C. Hyldeahl, W. D. Wulff, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 9–56; c) M. E. Bos, W. D. Wulff, R. A. Miller, S. Chamberlin, T. A. Brandvold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9293–9319.
- [12] J. Barluenga, S. López, J. Flórez, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 241–243, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 231–233.