

Metathese

DOI: 10.1002/ange.200503321

Diastereoselektive Ringumlagerungsmetathese**

Verena Böhrsch, Jürgen Neidhöfer und
Siegfried Blechert*

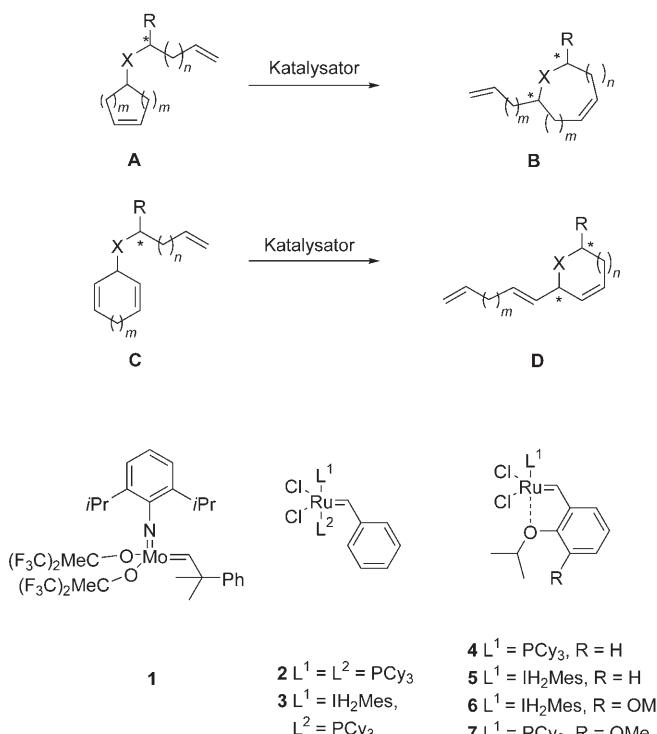
Die Olefinmetathese ist mit ihrer großen Anwendungsbreite und Kompatibilität mit funktionellen Gruppen eines der vielseitigsten Werkzeuge in der organischen Synthese.^[1] Unter den verschiedenen Metathesearten hat sich die Ringumlagerungsmetathese (ring rearrangement metathesis, RRM) als besonders leistungsfähig erwiesen. Sie ermöglicht den einfachen Transfer von Stereozentren aus einem Ring in

[*] V. Böhrsch, J. Neidhöfer, Prof. Dr. S. Blechert
Institut für Chemie
Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-314-23619
E-mail: blechert@chem.tu-berlin.de

[**] V.B. dankt dem Graduiertenkolleg 352 für ein Stipendium
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter
<http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

die Seitenkette. Die RRM ist in der Synthese sowohl von anellierten Carbocyclen^[2] und polycyclischen Ethern^[3] als auch von Piperidinderivaten,^[4,5] Pyrrolidinderivaten^[5] und Naturstoffen^[6] angewendet worden.

Unser Ziel war es, diese Methode zu erweitern, indem wir über RRM ein neues Stereozentrum aufbauen. Vor einigen Jahren hatten wir erstmals die diastereoselektive Ringschlussmetathese beschrieben,^[7] deren Selektivität vom verwendeten Katalysator abhing. Die diastereoselektive RCM ist seitdem in der Synthese hoch funktionalisierter Ringe,^[8] auch solcher mit quartären Stereozentren,^[9] sowie in der Naturstoffsynthese, z.B. der Synthese von (-)-Limaspermin^[10] und der formalen Synthese von (-)-Eburnamonin, zum Einsatz gekommen.^[11] Wir stellen hier das Konzept der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese vor. Die RRM prochiraler Ringe **A** oder **C** mit Stereozentren in der Seitenkette sollte zu Carbo- oder Heterocyclen wie **B** oder **D** führen, die ein neues Stereozentrum enthalten (Schema 1).

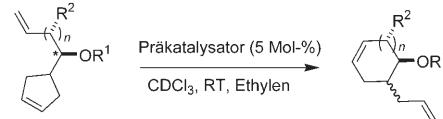


Die Schwierigkeit besteht darin, die Reaktion in Richtung des gewünschten Produktes zu steuern. Aus mechanistischer Sicht kann die Reaktion entweder an der terminalen oder an der endocyclischen Doppelbindung beginnen und thermodynamisch oder kinetisch kontrolliert ablaufen.

Für die ersten Experimente wurden 1-(Cyclopent-3-enyl)-but-3-en-1-ol (**8a**) und das *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-geschützte Derivat **9a** als Substrate gewählt und mit unterschiedlichen Präkatalysatoren (**1–7**) unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt. Dabei stellte sich heraus, dass die Reaktionsführung in einer Ethylenatmosphäre die Dimeri-

sierung und Oligomerisierung unterband und die Initiierungs geschwindigkeit der Katalysatoren erhöhte. Die mono-substituierten Cyclopentenderivate **8a** und **9a** ($n=0$) wurden zu den höher substituierten Fünfringen umgelagert (Tabelle 1). Wie erwartet waren Umsatz und Diastereoselektivität

Tabelle 1: Umlagerung von Cyclopentenderivaten.



	8a–14a			8b–14b		
	<i>n</i>	R ¹	R ²	Kat.	Umsatz ^[d]	<i>trans/cis</i> ^[d]
8a	0	H	H	3	79 %	4:1
9a	0	TBDMS	H	4	79 %	4:1
10a	1	H	H	3 ^[b]	88 %	1:4 ^[a]
11a	1	TBDMS	H	3	95 %	2:1
12a	1	MEM	H	3	95 %	2:1
13a	1	H	TMS	4	86 %	1:6
14a	1	H	Ph	3	82 %	3:1 ^[c]

[a] 1.5 Äquiv. Ti(O*i*Pr)₄ wurden als Additiv verwendet. [b] 3 Mol-% Katalysator wurden eingesetzt. [c] Die Reaktion wurde bei 50 °C durchgeführt.

[d] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

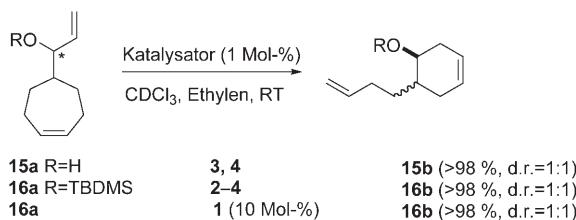
katalysatorabhängig: So wurde **8a** zu **8b** unter Verwendung des Präkatalysators **3** mit 79 % Umsatz (d.r. = 4:1, *trans/cis*) umgelagert. Mit **4** wurden nur 19 % Umsatz erreicht. Der geschützte Allylalkohol **9a** wurde mit 5 Mol-% **4** mit 79 % Umsatz und einem Diastereomerieverhältnis von 4:1 umgelagert, wohingegen 10 Mol-% **1** zu d.r. = 3:1 bei 70 % Umsatz führten. Ausgewählte Resultate sind in Tabelle 1 aufgeführt. Umsatz und Diastereoselektivität wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die reinen Diastereomere konnten in den meisten Fällen nach Säulenchromatographie isoliert werden und wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Die Details sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt. Im Falle des Allylalkohols **8a** wurde die thermodynamische Kontrolle der Reaktion durch Äquilibrierungsexperimente belegt: Wurde reines *trans*-**8b** den Umlagerungsbedingungen ausgesetzt, so resultierte erneut eine Mischung aus **8a**, *trans*-**8b** und *cis*-**8b** (3:9:2).

Das homologe Substrat ($n=1$) lagert zu Cyclohexen-derivaten um. Bemerkenswerterweise wurde durch RRM des freien Homoallylalkohols **10a** das *cis*-Produkt (d.r. = 3:2) als Hauptprodukt erhalten. Um den sterischen Anspruch des Alkohols zu erhöhen, wurde das Reaktionsgemisch mit Ti(O*i*Pr)₄ versetzt, was zu einer Selektivitätssteigerung zugunsten des *cis*-Produktes führte (d.r. = 4:1) und nicht, wie aus sterischen Gründen erwartet, zugunsten des *trans*-Produktes. In Äquilibrierungsexperimenten änderte sich das Diastereomerieverhältnis nicht, was in diesem Fall für eine kinetische Kontrolle spricht. Um den Effekt einer Vorkoordinierung des Metallzentrums im Vergleich zum sterischen Einfluss zu untersuchen, wurden unterschiedliche Schutzgruppen eingeführt. Wir verglichen die Auswirkungen einer sterisch anspruchsvollen, nicht koordinierenden TBDMS- und einer koordinierenden (2-Methoxyethoxy)methyl-(MEM)-Gruppe. **11a** und **12a** ergaben mit dem Präkataly-

sator **3** das *trans*-Produkt als Hauptprodukt mit mäßiger Selektivität (d.r.=2:1). Die Prækatalysatoren der ersten Generation, **2**, **4** und **7**, führten zu vollständigem Umsatz, waren jedoch nicht diastereoselektiv. Die Katalysatoren der zweiten Generation, **5** und **6**, führten zur gleichen Selektivität wie **3**. In keinem der Fälle beeinflusste die Natur der Schutzgruppe die Selektivität.

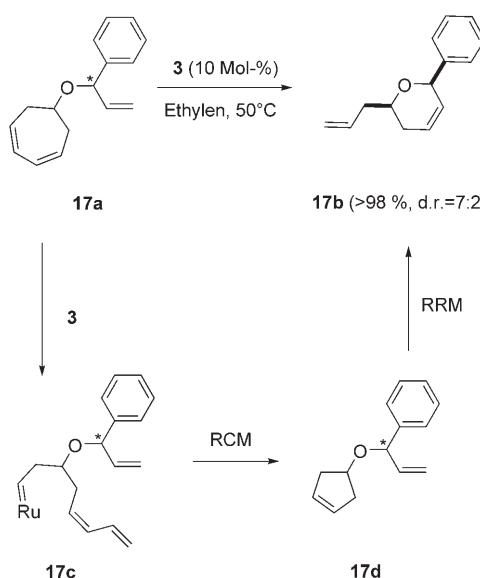
Um die Reaktion weiter zu testen, wurde ein zusätzliches Stereozentrum in die Seitenkette eingeführt. Als Beispiele wurden das Trimethylsilyl(TMS)-substituierte **13a** und das phenylsubstituierte **14a** gewählt. Es zeigte sich, dass die Stereozentren in Allylstellung die Diastereoselektivität der Reaktion stark beeinflussten. Die Umlagerung von **13a** mit 5 Mol-% **4** ergab **13b** mit 86% Umsatz und einem Verhältnis von 6:1 zugunsten des *cis*-Isomers. Bei diesem Beispiel wurden mit beiden Prækatalysatoren, **3** und **4**, identische Selektivitäten erreicht, jedoch war **4** reaktiver als **3**. Überraschenderweise ergab das phenylsubstituierte **14a** das *all-trans*-Produkt **14b** mit inverser Selektivität (d.r.=3:1) in Bezug auf das unsubstituierte Substrat **10a**. Die Verwendung von $Ti(OiPr)_4$ führte nicht zu anderen Selektivitäten.

Im Anschluss wurden weitere prochirale Ringe von unterschiedlicher Größe untersucht, um so die Länge der Seitenkette im Produkt zu variieren. Die Reaktion der Cycloheptenderivate **15a** und **16a** verlief mit keinem der Prækatalysatoren selektiv (Schema 2), allerdings war bereits eine Katalysatorbeladung von 1 Mol-% für einen vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur ausreichend. Die Zugabe von $Ti(OiPr)_4$ zum freien Alkohol **15a** hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis.



Schema 2. RRM von Cycloheptenderivaten.

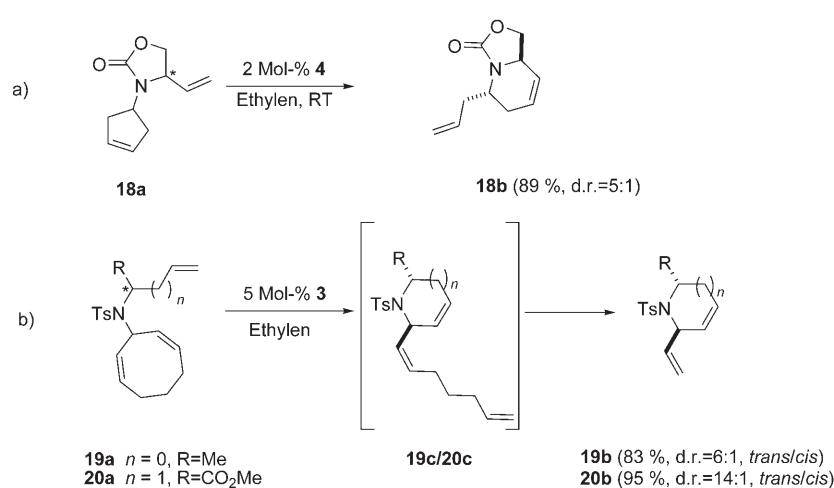
Da Heterocyclen Bestandteil vieler biologisch und präparativ interessanter Naturstoffe sind, waren wir auch an der Anwendung unserer Methode auf Heterocyclen interessiert. Cyclische Diene wie **17a** sollten zu Produkten mit einer internen Doppelbindung in der Seitenkette umlagern. Stattdessen reagierte **17a** zum Dihydropyran **17b** mit einem Diastereomerieverhältnis von 7:2 zugunsten des 2,6-*cis*-Produktes (Schema 3). Mittels GC-MS-Untersuchungen und NMR-Kontrolle wurde das Cyclopentenderivat **17d** als Zwischenprodukt identifiziert, dessen Konzentration im Laufe der Reaktion zunahm und wieder abnahm. Ein plausibler Mechanismus ist der Angriff des Prækatalysa-



Schema 3. Synthese von Dihydropyanderivaten über RRM.

tors an die Ringdoppelbindung, der zum Carbenkomplex **17c** führt, der unter Abspaltung von Butadien eine RCM zu **17d** eingeht. Das neue, prochirale Substrat lagert nun zum isolierten Dihydropyran **17b** um.

Im Folgenden untersuchten wir ein Cyclopentenderivat zur Synthese von N-Heterocyclen. Die Umlagerung des Carbamat **18a** verlief am effizientesten mit dem Hoveyda-I-Prækatalysator **4** (Schema 4a). Wir beobachteten eine gute Diastereoselektivität (5:1) bei hohem Umsatz (89%) mit einer geringen Katalysatormenge (2 Mol-%). Mit **2** wurde nahezu die gleiche Selektivität erzielt, jedoch waren hier 4 Mol-% Prækatalysator für einen guten Umsatz erforderlich. Überraschenderweise lieferten bei diesem Beispiel die Katalysatoren der zweiten Generation das Produkt mit schlechteren Selektivitäten (2:1).^[12] Zur Untersuchung der Reversibilität der Reaktion wurde das *cis*-konfigurierte Carbamat **18b** den Umlagerungsbedingungen (4 Mol-% **2**)



Schema 4. RRM zu Pyrrol- und Piperideinderivaten als Umlagerungsprodukten. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

unterworfen. Es fand keine Reaktion statt, sodass wir für dieses Substrat eine kinetische Kontrolle annehmen.

Zum Abschluss untersuchten wir 1,4-Cyclooctadienderivate, die keine Ringverengung eingehen können. Da Pyrrol-derivate und Piperidinderivate wichtige Grundstrukturen von Naturstoffen sind, wurden die Cyclooctadiene **19a** und **20a** hergestellt (Schema 4b). Unter Verwendung von 5 Mol-% **3** wurde das Dihydropyrrolderivat **19b** mit einer guten Selektivität von 6:1 erhalten, wobei für einen guten Umsatz höhere Temperaturen benötigt wurden. Die RRM ergibt zunächst das Zwischenprodukt **19c** mit einem 1,6-Dienfragment in der Seitenkette. Diese Kette wird durch Kreuzmetathese mit Ethylen oder Cyclisierung zu Cyclopenten abgespalten, wodurch eine Äquilibrierung verhindert wird. Mit den Präkatalysatoren der ersten Generation, **2** und **4**, wurde ein Gemisch aus **19b** und **19c** erhalten. Dem Hauptisomer wurde durch Vergleich seines NMR-Spektrums mit den für die *cis*-Verbindung beschriebenen Daten die *trans*-Konfiguration zugeordnet.^[13] Das von Allylglycin abgeleitete Cyclooctadienderivat **20a** wurde zum Piperideinderivat **20b** mit hohem Umsatz und einer exzellenten Diastereoselektivität bei Raumtemperatur umgelagert (95%, 14:1, Schema 4b). Dieses Beispiel ist wegen des Vorkommens von Piperideinderivaten in zahlreichen Naturstoffen besonders interessant.^[14]

Wir haben das neue Konzept der diastereoselektiven Ringumlagerungs-metathese entwickelt. Unterschiedliche Carbo- und Heterocyclen konnten mit moderaten bis exzellenten Diastereoselektivitäten und guten Umsätzen hergestellt werden. Dabei wurde ein großer Einfluss des Substitutionsmusters am dirigierenden Stereozentrum auf die Konfiguration des neuen Stereozentrums beobachtet. Die Stereo-selektivität war zudem vom eingesetzten Präkatalysator abhängig. Es wurden sowohl unterschiedlich substituierte Cyclopenten- und Cyclohexenderivate als auch 2,6-disubstituierte Dihydropyran- und Dihydropyridinderivate sowie 2,5-disubstituierte Dihydropyrrolderivate hergestellt. Die Anwendung der Methode in der Naturstoffsynthese ist in Arbeit. Die spektroskopischen Daten und experimentellen Vorschriften finden sich in den Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 19. September 2005
Online veröffentlicht am 19. Januar 2006

Stichwörter: Diastereoselektivität · Heterocyclen · Metathese · Synthesemethoden · Umlagerungen

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490; R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117; S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944; A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
- [2] R. Stragies, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 169.
- [3] S. D. Burke, K. J. Quinn, V. J. Chen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8626; J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488; W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634.
- [4] J. Neidhöfer, S. Blechert, *Synthesis* **2004**, *18*, 3047; U. Voigtmann, S. Blechert, *Synthesis* **2000**, *6*, 893.

- [5] H. Ovaa, C. Stapper, G. A. van der Marel, H. S. Overkleef, J. H. van Boom, S. Blechert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7503.
- [6] N. Holub, J. Neidhöfer, S. Blechert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1227; S. Basra, S. Blechert, *Strategies Tactics Org. Synth.* **2004**, *4*, 315.
- [7] C. M. Huwe, J. Velder, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2376.
- [8] P. A. Evans, J. Cui, G. P. Buffone, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1734.
- [9] Y.-i. Fukuda, H. Sasaki, M. Shindo, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2047; B. Schmidt, B. Costisella, R. Roggenbuck, M. Westhus, H. Wildemann, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7658.
- [10] Y.-i. Fukuda, M. Shindo, K. Shishido, *Heterocycles* **2004**, *62*, 787.
- [11] Y. Murakami, M. Shindo, K. Shishido, *Synlett* **2005**, *4*, 664.
- [12] Eine ähnlicher Effekt wurde von Wallace für die doppelte RCM beschrieben: D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 591.
- [13] K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2509.
- [14] F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 83.