

DOI: 10.1002/ange.200504572

Effiziente oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen: ein hoch diastereoselektiver Zugang zu Tetrahydropyranen**

Stefanie Roth und Christian B. W. Stark*

Die oxidative Cyclisierung^[1] von 1,5-Dienen bietet einen einzigartigen Zugang zu 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen (Schema 1).^[2] In diesem nicht-klassischen Ansatz

**Schema 1.** Oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen.

sind stöchiometrische Mengen an Permanganat^[3] oder katalytische Mengen an Osmium-^[4] oder Rutheniumtetroxid^[5,6] verwendet worden. Die Methode ist seit einiger Zeit bekannt, und jüngste Untersuchungen haben zu Verfahren mit hohen Ausbeuten sowie einigen Anwendungen in der Synthese geführt.^[7]

Während die oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen somit ein gut etablierter Prozess zu sein scheint, ist die entsprechende oxidative Cyclisierung der homologen 1,6-Diene bislang selten und mit nur mäßigem Erfolg untersucht worden.^[8] Angesichts der großen Bedeutung von Tetrahydropyranen^[2] als Substrukturen vieler Naturstoffklassen haben wir beschlossen, diese Transformation eingehender zu untersuchen. Wir berichten hier über die erste allgemeine Methode zur oxidativen Cyclisierung von 1,6-Dienen, die einen neuen und hoch diastereoselektiven Zugang zu Tetrahydropyranen (THPs) bietet.

Auf Grundlage unserer vorhergehenden Arbeiten auf dem Gebiet der oxidativen Cyclisierung^[6] setzten wir Rutheniumtetroxid als Katalysator und Natriumperodat auf feuchtem Kieselgel^[9] als Cooxidans ein. Erste Experimente an 1,6-Dien **1** (Tabelle 1, Eintrag 1), das als Modells substrat

[*] Dipl.-Chem. S. Roth, Jr.-Prof. Dr. C. B. W. Stark
Institut für Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-838-55367
E-Mail: stark@chemie.fu-berlin.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (STA-634/1-1), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Ernst-Schering-Stiftung (Promotionsstipendium für S.R.) für die finanzielle Unterstützung dieses Projekts. Außerdem sind wir Professor H.-U. Reißig für hilfreiche Diskussionen und großzügige Unterstützung dankbar.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (detaillierte Versuchsprotokolle und repräsentative spektroskopische Daten) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen.^[a]

$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{X} \quad \text{R}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^4 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{X} \quad \text{R}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO} \quad \text{HO} \end{array} $					
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c]	
1			85 ^[d]	> 95:5	
2			53 ^[e]	> 95:5	
3			70	> 95:5	
4			65 ^[e]	> 95:5	
5			58	> 95:5	
6			48	> 95:5	
7			60 ^[d,e]	> 95:5	
8			87 ^[d,e]	> 95:5	
9			41	60:40	
10			52 (72) ^[f]	–	

[a] Reaktionsbedingungen: 5 Mol-% RuCl₃, 4 Äquiv. NaIO₄ auf feuchtem Kieselgel, EtOAc/MeCN (1:1), 0 °C, 10 min. [b] Ausbeute des isolierten Cyclisierungsproduktes nach Säulenchromatographie. [c] Verhältnis bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie oder Gaschromatographie der ungereinigten Reaktionsgemische. [d] 1 Mol-% Rutheniumkatalysator wurde verwendet. [e] Eine reduktive Aufarbeitung wurde vorgenommen, um geringe Mengen an Aldehyd-Nebenprodukt in das gleiche Diol-hauptprodukt zu überführen (siehe Hintergrundinformationen). [f] Die Ausbeute in Klammern entspricht der Summe der Ausbeuten von Diol- und Tetrol-Produkt. [g] 13: PG = Bz (Benzoyl), 15: PG = *p*-NO₂Bz.

gewählt wurde, lieferten das gewünschte Cyclisierungsprodukt lediglich als Unterschusskomponente neben einer Reihe anderer Produkte: Stereoisomere, Dihydroxylierungs- und C-C-Spaltungsprodukte. Erfreulicherweise konnten diese unerwünschten Produkte durch systematische Optimierung der Reaktionsparameter (Lösungsmittel, Temperatur, Konzentration und Präkatalysator) nahezu vollständig unterdrückt werden. Sowohl ein polares Lösungsmittelgemisch (MeCN/EtOAc) als auch ein verdünntes Reaktionsmedium (0.03 M) erwiesen sich als entscheidend, um gute Ergebnisse zu

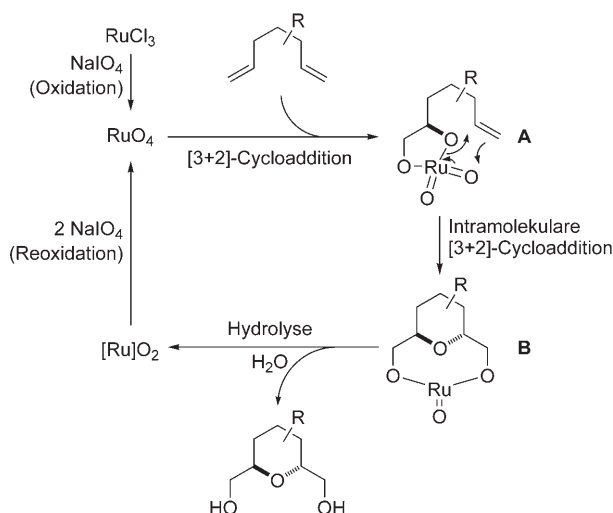
erzielen. Unter optimierten Reaktionsbedingungen mit 5 Mol-% Rutheniumtrichlorid als Präkatalysator (für das in situ generierte Rutheniumtetroxid) konnte das Cyclisierungsprodukt **2** in hoher Ausbeute (85 %) und, wichtiger noch, als einzelnes Diastereomer erhalten werden.

Erfreulicherweise ließ sich dieses Syntheseprotokoll auf eine Reihe von 1,6-Dienen anwenden (Tabelle 1). Unabhängig von der Ausgangsverbindung wurde das Cyclisierungsprodukt rasch (gewöhnlich innerhalb von 10 min bei 0 °C) und in hoher Selektivität gebildet. Terminale Alkene, die im Falle der 1,5-Diene häufig nur moderate Resultate liefern,^[3] ergaben die heterocyclischen Produkte in guten Ausbeuten. Sogar ein chirales Morpholin-Derivat war, ausgehend von einfachem geschütztem Diallylamin, in ausgezeichneter Ausbeute (87 %) zugänglich (Tabelle 1, Eintrag 8). Da ein festphasenfixiertes Cooxidans^[10] verwendet wird, ist die Aufarbeitung extrem einfach und bedarf lediglich der Filtration nach Desaktivierung des Katalysators (siehe Hintergrundinformationen). Somit sind auch hydrophile Diol- und Triolprodukte ohne Schwierigkeiten isolierbar.

Anders als in der oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen^[5,6] gingen α,β-ungesättigte Ester keine Cyclisierung ein, und es wurden lediglich Dihydroxylierungsprodukte^[11] beobachtet (Tabelle 1, Eintrag 10). Weder für das Diol noch für das Tetrol konnte die Cyclisierung bewirkt werden, auch nicht durch verlängerte Reaktionszeiten oder drastischere Reaktionsbedingungen.^[12] Von allen Dienen, die im Zuge dieser Studie untersucht wurden, sind solche elektronenarmen Alkene die einzige Klasse von Substraten, die keine oxidative Cyclisierung eingegangen sind.

Die Diastereoselektivität der Cyclisierung war in allen Fällen hoch, und das 2,6-*cis*-THP war im ungereinigten Reaktionsgemisch gewöhnlich nicht detektierbar (NMR oder GC). Lediglich Isochroman **18** wurde als Isomerenmisch erhalten (60:40; Tabelle 1, Eintrag 9), vermutlich infolge der vorwiegend planaren Verknüpfung zwischen den beiden reagierenden Doppelbindungen. Die relative Konfiguration der THP-Produkte wurde durch spektroskopische Methoden bestimmt und durch den Vergleich mit authentischen Vergleichsproben (für Verbindungen **2** und **4**) bestätigt.^[13] Interessanterweise wurden in allen Fällen die kontra-thermodynamischen 2,6-*trans*-substituierten THP-Derivate gebildet.^[14] Es ist überdies anzumerken, dass die meisten der in Tabelle 1 wiedergegebenen Cyclisierungsprodukte C₂- oder pseudo-C₂-symmetrisch (mit einem zentralen chirotopen C-Atom) sind, für deren Desymmetrisierung vielfältige Methoden zur Verfügung stehen.^[15]

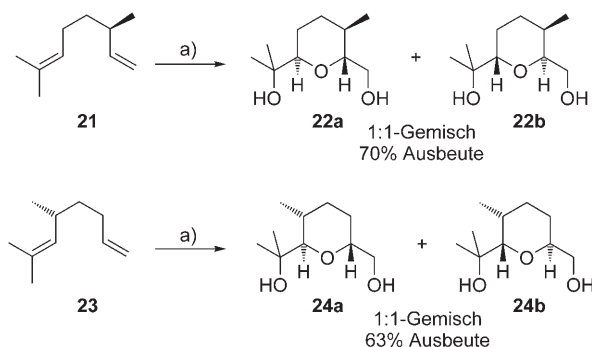
Bezüglich des Mechanismus nehmen wir einen ähnlichen Reaktionsweg an,^[16] wie er erstmals von Baldwin^[16a] für die verwandte Permanganat-vermittelte oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen vorgeschlagen wurde. Demgemäß erfolgt nach Überführung des Präkatalysators in Rutheniumtetroxid zunächst eine erste [3+2]-Cycloaddition^[17] an eine der Doppelbindungen des Substrats (Schema 2). Diesem Schritt folgt eine zweite, intramolekulare [3+2]-Cycloaddition an das benachbarte Olefin. In diesem entscheidenden Schritt wird die relative Konfiguration des THP-Rings festgelegt. Die abschließende Hydrolyse des intermediären Ruthenaesters **B** (Schema 2) setzt das Produkt und eine niedervalente Ruthe-



Scheme 2. Vorgeschlagener Mechanismus für die oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen.

niumspezies frei, die in der Folge oxidativ zum aktiven Ruthenium(VIII)-Katalysator umgewandelt wird.

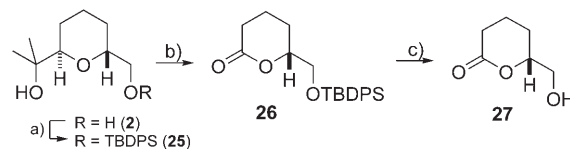
Als nächstes untersuchten wir die Stereoselektivität des Prozesses unter Verwendung von Ausgangsverbindungen mit einem chiralen Zentrum in der C₃-Brücke. Hierfür wurden die beiden chiralen und nichtracemischen Substrate **21** und **23** (Schema 3) den optimierten Oxidationsbedingungen ausge-



Scheme 3. Oxidative Cyclisierung chiraler 1,6-Diene: a) 5 Mol-% RuCl₃, 4 Äquiv. NaIO₄ auf feuchtem Kieselgel, EtOAc/MeCN (1:1), 0°C, 10 min, reduktive Aufarbeitung.

setzt. Leider konnte, unabhängig von der Position des chiralen Zentrums, kein Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion nachgewiesen werden (Schema 3). In beiden Fällen wurden die Cyclisierungsprodukte als 1:1-Gemisch von Diastereomeren erhalten. Das völlige Fehlen stereochemischer Induktion ist höchstwahrscheinlich auf den Umstand zurückzuführen, dass die erste [3+2]-Cycloaddition entfernt vom verzweigten chiralen Zentrum stattfindet.^[4c] Obwohl die Diastereoselektivität dieser Transformation nicht zufriedenstellend ist, ist anzumerken, dass nach Trennung der Diastereomere enantiomerenreine Verbindungen mit zwei neuen Stereozentren erhalten werden können.

Als nächstes versuchten wir den Anwendungsbereich dieser neuen oxidativen Cyclisierung zu erweitern, indem wir Bedingungen zur Umwandlung der 2,6-Bis(hydroxymethyl)tetrahydropyrane in δ -Lactone untersuchten. Ausgehend vom Cyclisierungsprodukt **2**, das für diese Untersuchung im Grammaßstab hergestellt wurde, wurde zunächst die primäre Hydroxygruppe geschützt (Schema 4). Anschließend



Scheme 4. Synthese von 6-Hydroxymethyl- δ -valerolacton **27**:

a) TBDPSCI, Imidazol, DCM, 89%; b) PCC, MS 4 Å, DCM, 50°C, 70%; c) TBAF, THF, 0°C, 88%. TBDPSCI = *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid, DCM = Dichlormethan, PCC = Pyridiniumchlorochromat, MS = Molekularsieb, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

wurden Bedingungen zum Abbau der tertiären Hydroxymethylgruppe gesucht. Aus einer Reihe von Reagentien erwies sich Pyridiniumchlorochromat^[18] als am besten geeignet, und der oxidative Abbau zum δ -Lacton **26** gelang glatt (70% Ausbeute). Fluorid-induziertes Entschützen lieferte den freien Alkohol **27** in einer Gesamtausbeute von 47% (über vier Stufen) ausgehend vom kommerziell erhältlichen Dien **1**. Dieses δ -Lacton ist bereits mehrfach als Schlüsselintermediat in der Naturstoffsynthese eingesetzt worden.^[19]

Zusammenfassend haben wir hier die erste allgemeine und effiziente oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen beschrieben. Die Cyclisierungsprodukte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten und ausgezeichnete Diastereoselektivität erhalten. 1–5 Mol-% Rutheniumtetroxid genügen, um den vollständigen Umsatz des Vorläufers innerhalb von Minuten zu erreichen. Der Anwendungsbereich dieser neuen Cyclisierungsmethode konnte darüber hinaus ausgeweitet werden, indem das Cyclisierungsprodukt exemplarisch in ein präparativ nützliches δ -Lacton umgewandelt werden konnte. Weitere Untersuchungen zum Mechanismus und die Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieser Klasse von Oxidationsreaktionen sind derzeit in unseren Laboratorien im Gange.

Eingegangen am 22. Dezember 2005,
veränderte Fassung am 1. Juni 2006
Online veröffentlicht am 24. Juli 2006

Stichwörter: Cyclisierungen · Heterocyclen · Oxidationen · Rutheniumtetroxid · Tetrahydropyrane

- [1] Übersichtsartikel zur verwandten oxidativen Cyclisierung von Bishomoallylalkoholen: J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 67–84.
- [2] a) T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309–3362; b) U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115–132; c) M. C. Elliott, E. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2303–2340, zit. Lit.
- [3] a) E. Klein, W. Rojahn, *Tetrahedron* **1965**, 21, 2353–2358; b) R. C. D. Brown, J. F. Keily, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4628–

- 4630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4496–4498; c) R. C. D. Brown, C. J. Bataille, R. M. Hughes, A. Kenney, T. J. Luker, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8079–8085.
- [4] a) M. de Champdoré, M. Lasalvia, V. Piccialli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9781–9784; b) T. J. Donohoe, J. J. G. Winter, M. Hellwell, G. Stemp, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 971–974; c) T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 978–981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 948–951.
- [5] a) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938; b) L. Albarella, D. Musumeci, D. Sica, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 997–1003; c) V. Piccialli, N. Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4695–4699; Übersichtsartikel zu Rutheniumtetroxid-vermittelten Reaktionen: B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453–2472.
- [6] S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4109–4118.
- [7] a) D. M. Walba, C. A. Przybyla, C. B. Walker, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5624–5625; b) P. J. Kociński, R. C. D. Brown, A. Pommier, M. Proctor, B. Schmidt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 9–40; c) A. R. L. Cecil, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3715–3718.
- [8] a) V. Piccialli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3731–3733; b) A. R. L. Cecil, R. C. D. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7269–7271.
- [9] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624; siehe auch Lit. [6].
- [10] a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3815–4195; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679.
- [11] a) T. K. M. Shing, V. M. F. Tai, E. K. W. Tam, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2408–2409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312–2313; b) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123–7125; c) B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919–1929.
- [12] Bei verlängerten Reaktionszeiten erhöhte sich die relative Menge an Tetrol-Produkt, und das Cyclisierungsprodukt konnte nicht detektiert werden. Wir vermuten, dass sowohl das Diol als auch das Tetrol von einer konkurrierenden Dihydroxylierung herrühren und keine Intermediate auf dem Weg zum Cyclisierungsprodukt sind.
- [13] Zu einer Untersuchung der relativen Konfiguration von **2** und **4** siehe Lit. [8a]; der Vergleich zu unabhängig hergestelltem *cis*-Isomer von **4** ist ebenfalls sehr aufschlussreich, siehe: A. C. Cope, A. Fournier, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3896–3899.
- [14] Auch in der verwandten oxidativen Cyclisierung von Trishomoallylkoholen wurden *trans*-substituierte THPs erhalten, siehe: F. E. McDonald, A. D. Singhi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7683–7686.
- [15] C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9–17.
- [16] a) J. E. Baldwin, M. J. Crossley, E.-M. M. Lehtonen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 918–920; b) S. Wolfe, C. F. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 940–941.
- [17] D. V. Deubel, G. Frenking, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 645–651.
- [18] S. Baskaran, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2775–2778.
- [19] a) E. J. Corey, S. G. Pyne, W. G. Su, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883–4886; b) P. Coutrot, C. Grison, C. Bômout, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8381–8384.