

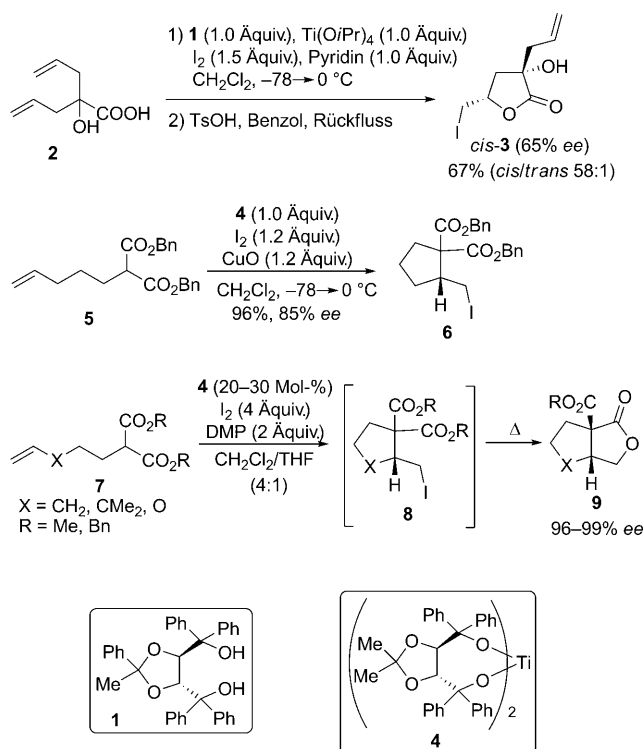
# Enantioselektive Halogencyclisierungen zur Synthese chiraler cyclischer Verbindungen\*\*

Guofei Chen und Shengming Ma\*

Asymmetrische Synthesen · Cyclisierungen · Elektrophile Additionen · Halogenierungen · Homogene Katalyse

Heutzutage ist es dank des großen Angebots an chiralen Liganden, die durch eine problemlose Koordination an Metalle verschiedenste chirale Katalysatoren bilden, verhältnismäßig einfach, übergangsmetallkatalysierte enantioselektive Reaktionen zu entwickeln. Diastereoselektive elektrophile Cyclisierungen mit chiralen elektrophilen Selenreagentien wurden in vielen Fällen mit hervorragenden Selektivitäten durchgeführt,<sup>[1–3]</sup> wogegen die enantioselektive Cyclisierung achiraler ungesättigter Substrate mit achiralen Elektrophilen weiterhin anspruchsvoll ist, da es schwierig ist, die erforderliche Chiralität einzuführen. Zur Lösung dieses Problems müssen zusätzlich zum metallvermittelten Verfahren konzeptionell neue chirale Reagentien entwickelt werden, die mit Elektrophilen wechselwirken können, um noch vor Stattfinden der racemischen Hintergrundreaktion Asymmetrie zu induzieren. In diesem Highlight werden die neuesten Fortschritte auf diesem Forschungsgebiet vorgestellt.

Taguchi und Mitarbeiter beschrieben 1992 die desymmetrisierende enantioselektive Iodlactonisierung von 2-Allyl-2-hydroxy-4-pentensäure (**2**) mit  $I_2$  in Gegenwart eines Äquivalents eines Titankomplexes (gebildet aus dem (Me,Ph)-Taddol (**1**) und  $Ti(OiPr)_4$ ), die das entsprechende  $\gamma$ -Lacton *cis*-**3** mit 65 % *ee* ergibt (Schema 1).<sup>[4a]</sup> Interessanterweise erzeugte die Iodcarbocyclisierung von 2-(4-Pentenyl)malonsäuredibenzylester (**5**) mit  $I_2$ , CuO und dem chiralen Titantaddolat **4** (1.0 Äquiv.) in 96 % Ausbeute und mit 85 % *ee* das Produkt **6**.<sup>[4b]</sup> Verwendete man anstelle von CuO 2,6-Dimethoxypyridin (DMP) als Base, konnte die Reaktion sogar in  $CH_2Cl_2/THF$  (4:1) mit einer katalytischen Menge des chiralen Titantaddolats **4** (20–30 Mol-%) durchgeführt werden, wodurch **8** erhalten wurde, das beim Erhitzen mit 96–99 % *ee* das bicyclische Lacton **9** ergab.<sup>[4c–e]</sup> Die hohe Enantioselektivität dieser Reaktion könnte auf eine starke Koordination



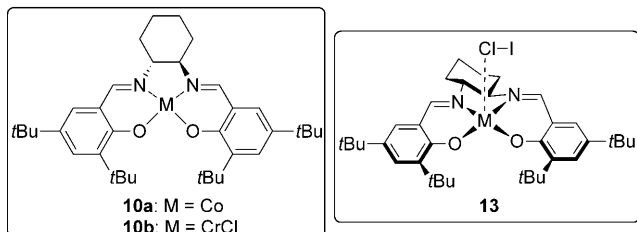
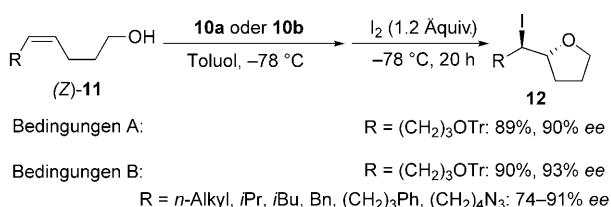
**Schema 1.** Iodcarbocyclisierung mit chiralen Titantaddolaten. Bn = Benzyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl

zwischen dem chiralen Titantaddolat **4** und der Malonatgruppe des Substrats zurückzuführen sein.

Später entwickelten Kang und Mitarbeiter<sup>[5]</sup> eine katalytische enantioselektive Iodveretherung, bei der eine Kombination des chiralen Salen-Cobalt-Komplexes **10a** (0.3 Äquiv.) mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS; 0.75 Äquiv.; Schema 2) verwendet wurde und die Tetrahydrofurane **12** mit bis zu 90 % *ee* entstanden.<sup>[5a]</sup> Unter Verwendung des Salen-Cr-Komplexes **10b** waren 7 Mol-% des Katalysators ausreichend für eine enantioselektive Iodcyclisierung mit bis zu 93 % *ee*.<sup>[5b]</sup> Es wird davon ausgegangen, dass das NCS zunächst mit dem Iodid-anion reagiert, wodurch langsam ICl freigesetzt wird, das zur Minimierung der Nebenreaktion entscheidend ist. Ferner wird angenommen, dass das aus ICl und dem Salen-Metall-Katalysator **10** erzeugte Intermediat **13** die Enantioselektivität bestimmt.<sup>[5b]</sup> In Gegenwart von **10a**<sup>[5a]</sup> wurden zuerst  $I_2$

[\*] G. Chen, Prof. Dr. S. Ma  
Laboratory of Molecular Recognition and  
Synthesis Department of Chemistry, Zhejiang University  
Hangzhou 310027, Zhejiang (V.R. China)  
Fax: (+86) 21-6416-7510  
E-Mail: masm@mail.sioc.ac.cn

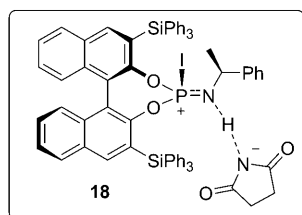
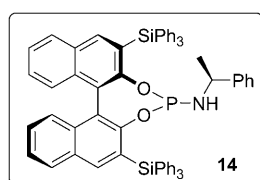
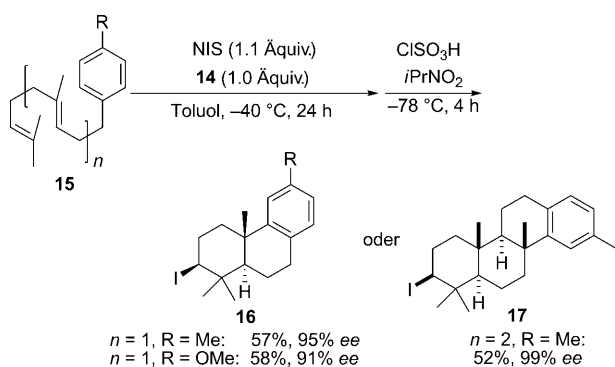
[\*\*] Wir danken dem Major State Basic Research and Development Program (2006CB806105) und der National Natural Science Foundation of China (20732005) für die Unterstützung in einem verwandten Forschungsgebiet.



**Schema 2.** Iodcyclisierung mit chiralen Salen-Metall-Komplexen. Bedingungen A: **10a** (30 Mol-%), NCS (0.75 Äquiv.); Bedingungen B: **10b** (7 Mol-%), NCS (0.7 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 Äquiv.). Tr = Triphenylmethyl (Trityl).

und anschließend das Substrat innerhalb von 8 h mithilfe einer Spritzenpumpe zugegeben; bei Verwendung von **10b** wurde zunächst mit dem Substrat und nachfolgend mit I<sub>2</sub> in einer Portion versetzt.<sup>[5b]</sup>

Kürzlich wurde zur Induktion der Enantioselektivität in der asymmetrischen Iodcarbocyclisierung von Alkadienyl- oder Alkatrienylarenen **15** anstelle eines chiralen Metallkatalysators eine stöchiometrische Menge des auf Binol basierenden Phosphoramidits **14** verwendet, wodurch die Produkte **16** oder **17** mit bis zu 99% ee erhalten wurden (Schema 3).<sup>[6]</sup> In dieser Reaktion wirkt der Phenylring als Nucleophil. Die geringe Reaktivität und die eingeschränkte Drehbarkeit des aus dem chiralen Binol-basierten Phosphoramidit **14** und NIS in Toluol in situ erzeugten Intermediats **18** wurden

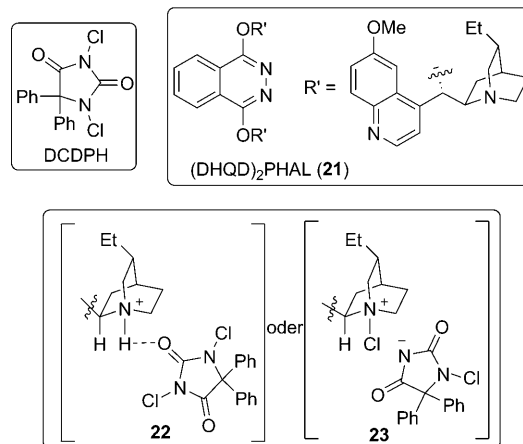
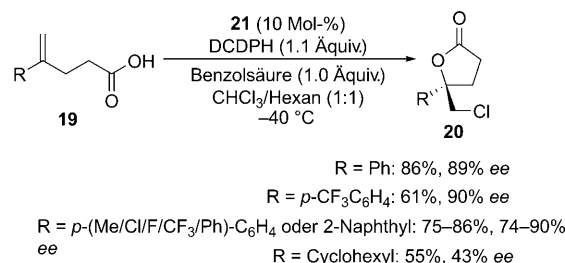


**Schema 3.** Iodcarbocyclisierungen mit Binol-basierten Phosphoramiditen. NIS = N-Iodsuccinimid.

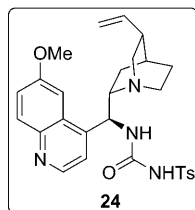
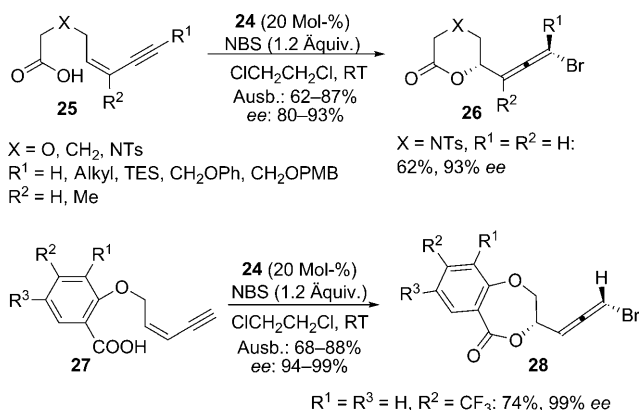
für die hohe Enantioselektivität der Reaktion verantwortlich gemacht. Die entsprechenden enantioselektiven Brom- und Chlorcyclisierungen erwiesen sich hingegen als ineffizient.

Darüber hinaus wurden chirale Amine wie 2-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)pyridin,<sup>[7a]</sup> (*R*)-1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-ylamin,<sup>[7b-c]</sup> *N*-Methylephedrin,<sup>[7d]</sup> Dihydrochinidinbenzoylat<sup>[8a]</sup> und Cinchonidin<sup>[8b]</sup> in enantioselektiven elektrophilen Cyclisierungen getestet, allerdings mit geringem Erfolg. Solche Cyclisierungen liefen sogar mit nur 30 Mol-% des Cinchonidinsalzes ab, wenngleich die Enantioselektivitäten weiterhin niedrig waren.<sup>[8c]</sup> Diese Untersuchungen ebneten den Weg zur weiteren Entwicklung dieser Art enantioselektiver Reaktionen. Vor kurzem wurde in der Gruppe von Borhan ein Durchbruch erzielt: Die katalytische enantioselektive Chlorlactonisierung von 4-arylsubstituierten 4-Pentensäuren **19** ergab durch das Zusammenspiel von (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (**21**; 10 Mol-%) mit 1,3-Dichlor-5,5-diphenylhydantoin (DCDPH) mit hohen Enantioselektivitäten (bis 89% ee) die Lactone **20** (Schema 4).<sup>[9]</sup> Es wird angenommen, dass der assoziative Komplex **22** oder **23** zwischen dem Katalysator **21** und DCDPH das entscheidende Intermediat ist, das für die hohe Enantioselektivität verantwortlich ist. Bei Verwendung von (DHQ)<sub>2</sub>PHAL wurde das entgegengesetzte Enantiomer, *ent*-**20**, erhalten. Die Enantioselektivitäten sind deutlich höher als jene der früher verwendeten Methoden.<sup>[5c,7b]</sup>

Ein weiterer Durchbruch gelang Tang und Mitarbeitern, die eine hoch enantioselektive Bromlactonisierung von 5-En-7-insäuren **25** und 6-En-8-insäuren **27** in Gegenwart des auf Chinolidin basierenden Harnstoffkatalysators **24** (20 Mol-%) beschrieben, in der die Allenylbromide **26** bzw. **28** mit bis zu 99% ee gebildet wurden (Schema 5).<sup>[10]</sup> Der Katalysator **24**



**Schema 4.** Katalytische enantioselektive Chlorlactonisierung mit **21**.



**Schema 5.** Katalytische enantioselective Bromlactonisierung mit **24**.  
 NBS = *N*-Bromsuccinimid, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TES = Triethylsilyl.

dürfte als difunktioneller Katalysator wirken, der das System durch Deprotonierung der Säure und Bildung von Wasserstoffbrücken mit NBS aktiviert. Bei diesen Vorgängen spielen sowohl die Chinuclidin- als auch die Harnstoffgruppe eine entscheidende Rolle. Infolge des Vorhandenseins der konjugierten C-C-Dreifachbindung wurden nicht nur der Lactonring, sondern auch eine präparativ nützliche, chirale Allenylbromid-Funktionalität aufgebaut.

Auf Grundlage der Wechselwirkung einer chiralen Lewis-Säure mit einem ungesättigten Substrat oder der Erzeugung eines chiralen elektrophilen Intermediats aus einem Elektrophil und einem chiralen Reagens *in situ* wurden hoch enantioselective Halogencyclisierungen verwirklicht. Das Beeindruckende an diesen Reaktionen ist, dass zur Gewährleistung der beobachteten Enantioselectivitäten die Reaktivität der chiralen elektrophilen oder nucleophilen Spezies deutlich höher sein muss als diejenige des ursprünglichen achiralen Elektrophils oder Nucleophils. In Zukunft wird diese Chemie auf ein besseres Verständnis der Arbeitshypothesen angewiesen sein, damit vielerlei effektive Kombinationen an Elektrophilen oder Nucleophilen mit chiralen Reagentien einschließlich Lewis-Säuren, chiralen Aminen und anderen chiralen Promotoren für die enantioselective Synthese verschiedener chiraler cyclischer Verbindungen

gefunden werden können. Zudem wurden bisher in den meisten Fällen nur Alkene mit nucleophilen Substituenten als Substrate eingesetzt, weswegen in Zukunft Reaktionen von Substraten, die Alleneinheiten und verschiedene Kombinationen aus ungesättigten Bindungen mit nucleophilen Substituenten enthalten, in den Mittelpunkt der Untersuchungen rücken sollten. Dieses Forschungsgebiet wird in naher Zukunft sicherlich große Aufmerksamkeit erregen.

Eingegangen am 23. Mai 2010

Online veröffentlicht am 13. September 2010

- [1] a) Y. Nishibayashi, S. K. Srivastava, H. Takada, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2321; b) T. G. Back, B. P. Dyck, *Chem. Commun.* **1996**, 2567; c) T. G. Back, B. P. Dyck, S. Nan, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3191; d) T. G. Back, Z. Moussa, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 499; e) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1641; f) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2029.
- [2] T. Wirth, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1872; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1726.
- [3] a) R. Déziel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4660; b) R. Déziel, E. Malenfant, C. Thibault, S. Fréchette, M. Gravel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4753; c) R. Déziel, E. Malenfant, C. Thibault, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5493.
- [4] a) O. Kitagawa, T. Hanano, K. Tanabe, M. Shiro, T. Taguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1005; b) T. Inoue, O. Kitagawa, S. Kurumizawa, O. Ochiai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1479; c) T. Inoue, O. Kitagawa, O. Ochiai, M. Shiro, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9333; d) T. Inoue, O. Kitagawa, A. Saito, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7384; e) O. Kitagawa, T. Taguchi, *Synlett* **1999**, 1191.
- [5] a) S. H. Kang, S. B. Lee, C. M. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15748; b) H. Y. Kwon, C. M. Park, S. B. Lee, J.-H. Youn, S. H. Kang, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1023; ähnliche Untersuchungen: c) S. H. Kang, C. M. Park, S. B. Lee, M. Kim, *Synlett* **2004**, 1279; d) S. H. Kang, S. Y. Kang, C. M. Park, H. Y. Kwon, M. Kim, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1269; e) Z. Ning, R. Jin, J. Ding, L. Gao, *Synlett* **2009**, 2291.
- [6] A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature* **2007**, 445, 900.
- [7] a) X.-L. Cui, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5653; b) J. Haas, S. Piguel, T. Wirth, *Org. Lett.* **2002**, 4, 297; c) J. Haas, S. Bismire, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5777; d) J. M. Garnier, S. Robin, G. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281.
- [8] a) R. B. Grossman, R. J. Trupp, *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 1233; b) M. Wang, L. X. Gao, W. Yue, W. P. Mai, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1023; c) M. Wang, L. X. Gao, W. P. Mai, A. X. Xia, F. Wang, S. B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2874.
- [9] D. C. Whitehead, R. Yousefi, A. Jaganathan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3298.
- [10] W. Zhang, S. Zheng, N. Liu, J. B. Werness, I. A. Guzei, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3664.