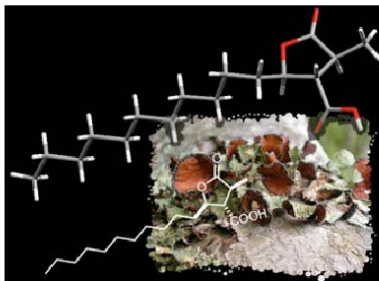




Florian Schleth (Autor)
**Metallierte Cyclohexadiene in
Desymmetrisierungsreaktion und deren
Anwendungen in der organischen Synthese**

Florian Schleth

**Metallierte Cyclohexadiene in
Desymmetrisierungsreaktionen und
deren Anwendungen in der organischen Synthese**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2370>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 EINLEITUNG

Die Desymmetrisierung einer *meso*-^[2] oder einer achiralen Verbindung um daraus eine enantiomerenangereicherte Verbindung zu erhalten, stellt eine effektive Methode in der organischen Chemie dar. Aus leicht zugänglichen σ -symmetrischen Vorläufermolekülen können in einer einzelnen Transformation oft mehrere Stereozentren gleichzeitig aufgebaut werden^[3]. Die Desymmetrisierung stellt daher ein besonders elegantes Werkzeug der stereoselektiven Synthese dar.

Desymmetrisierungen können nach zwei Strategien erfolgen. Bei einer synthetischen Operation wird durch den Einsatz eines chiralen Reagenzes oder Katalysators ein Chiralitätselement in der Verbindung erzeugt, durch das die Symmetrie gebrochen wird. Die Desymmetrisierung nach dem Prinzip einer kinetischen Racematspaltung erfolgt häufig unter Einsatz eines Enzyms^[4]. Bei dieser (Bio)-Transformation können maximal 50% des gewünschten Stereoisomers erhalten werden; eine Hälfte des Racemats reagiert nicht oder nur sehr langsam. Bei der dynamischen, kinetischen Racematspaltung hingegen erfolgt eine fortwährende Racemisierung des Substrates während der Reaktion, so dass bei dieser Methode die theoretische Möglichkeit besteht, das gesamte racemische Startmaterial in das gewünschte Isomer zu überführen. Viele Substrate einer enzymkatalysierten Reaktion unterliegen dieser *in situ*-Racemisierung jedoch nicht. Daher ist die Entwicklung von Synthesemethoden zur Durchführung einer selektiven quantitativen Desymmetrisierung eines Racemats besonders attraktiv.

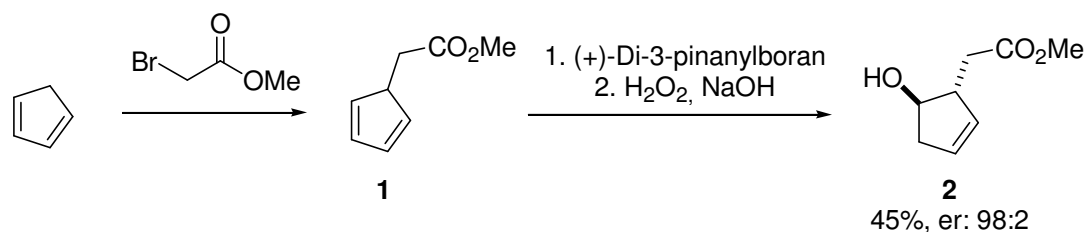
Auf dem Gebiet der Entwicklung solcher Methoden und neuer Strategien zur Durchführung einer Desymmetrisierungsreaktion wird seit langer Zeit intensiv geforscht. Die neusten Entwicklungen auf diesem Gebiet wurden in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefasst und sollen an dieser Stelle nicht näher diskutiert werden.^[3-5]

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Desymmetrisierung verschiedener 1,4-Cyclohexadiene. Es soll daher im Folgenden ausschließlich auf bekannte Methoden sowie die neusten Entwicklungen auf dem Gebiet der Desymmetrisierung zyklischer Diene^[5] eingegangen werden. Bei einer Desymmetrisierung findet während der Reaktion eine Unterscheidung enantiotoper Gruppen statt. Befindet sich dagegen bereits mindestens ein Stereozentrum im Molekül, spricht man von einer diastereotopen Gruppendifferenzierung. Beide Formen der Gruppendifferenzierung werden Gegenstand der nachfolgenden Diskussion sein. Dabei erfolgt eine Unterteilung nach Art der im Differenzierungsschritt neu geknüpften Bindung. Jeweils ein Extrakapitel ist den

metallvermittelten Differenzierungsreaktionen und den Biotransformationen gewidmet. Des Weiteren werden auch diastereoselektive Reaktionen an 1,3-Dienen behandelt.

1.1 Differenzierungen unter Knüpfung einer C-Heteroatombindung

Die erste in der Literatur beschriebene Desymmetrisierung eines zyklischen Diens gelang *Partridge et al.* im Jahr 1973 durch eine asymmetrische Hydroborierung (*Schema 7*)^[6]. Cyclopentadien **1** konnte unter Verwendung eines chiralen Borans nach anschließender Oxidation in Alkohol **2** überführt werden. Das Produkt wurde in mäßiger Ausbeute und 96% optischer Reinheit erhalten. Asymmetrische Hydroborierungen an verschiedenen Cyclohexadienen wurden auch von *Brown et al.* durchgeführt^[7]. Das Dien wurde im großen Überschuss zugegeben. Dabei konnten exzellente Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten erzielt werden.



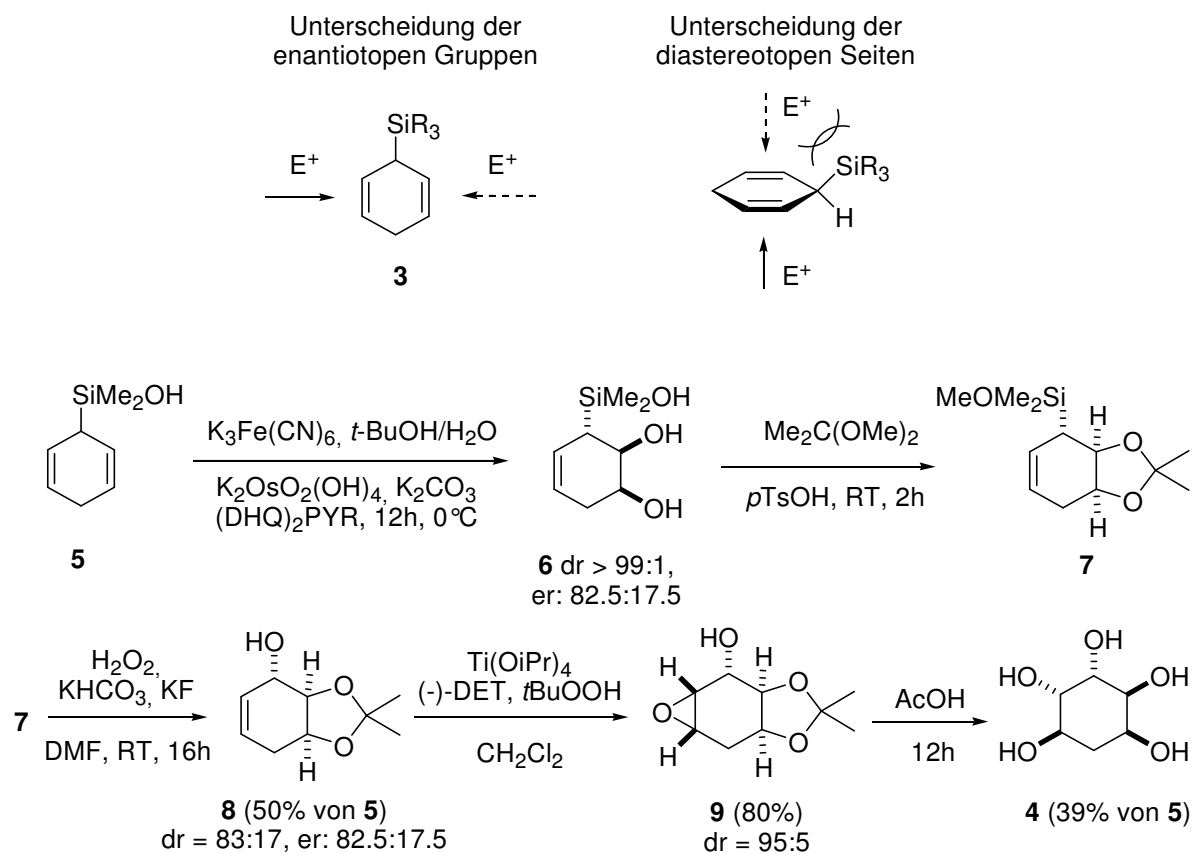
Schema 7: Erste literaturbekannte Desymmetrisierung eines zyklischen Diens.

Bei der Desymmetrisierung substituierter zyklischer Diens wie **1** bedarf es der Unterscheidung seiner diastereotopen Seiten einerseits und der beiden enantiotopen Doppelbindungen andererseits. *Landais et al.* führten solche enantio- und diastereoselektiven Desymmetrisierungen an silylierten 1,4-Cyclohexadienen **3** durch und stellten über diesen Ansatz neben (-)-2-Deoxy-*allo*-Inositol (**4**) verschiedene polyhydroxylierte Cycloalkane her (*Schema 8*)^[5, 8, 9].

Die Unterscheidung der diastereotopen Seiten des Cyclohexadiens erfolgt substratkontrolliert. Sowohl sterische als auch elektronische Effekte des Silylrests führen dazu, dass der Angriff des elektrophilen Reagenzes E^+ *anti* relativ zur Silylgruppe erfolgt^[10].

Die enantiotopen Doppelbindungen in Dien **5** konnten effizient in einer asymmetrischen Bishydroxylierung nach *Sharpless* (SAD) reagenzkontrolliert unterschieden werden (\rightarrow **6**). Die Umsetzung erfolgt hoch diastereoselektiv mit gutem Enantiomerenüberschuß. Nach Acetalisierung und Überführung in den Methylether **7** wurde der sperrige Silylrest unter Retention der Konfiguration oxidativ entfernt und so Allylalkohol **8** erhalten. *Sharpless*-Epoxidierung (\rightarrow **9**) und säurekatalysierte Epoxidöffnung vollendeten die fünfstufige Synthese von **4** und demonstrierten die Effizienz der Methode. Auch verschiedene

Carbazucker^[11] und das Anitibiotikum (-)-Palitantin^[12] konnten unter Verwendung einer Desymmetrisierungsreaktion silylierter Cyclohexadiene als Schlüsselschritt hergestellt werden.

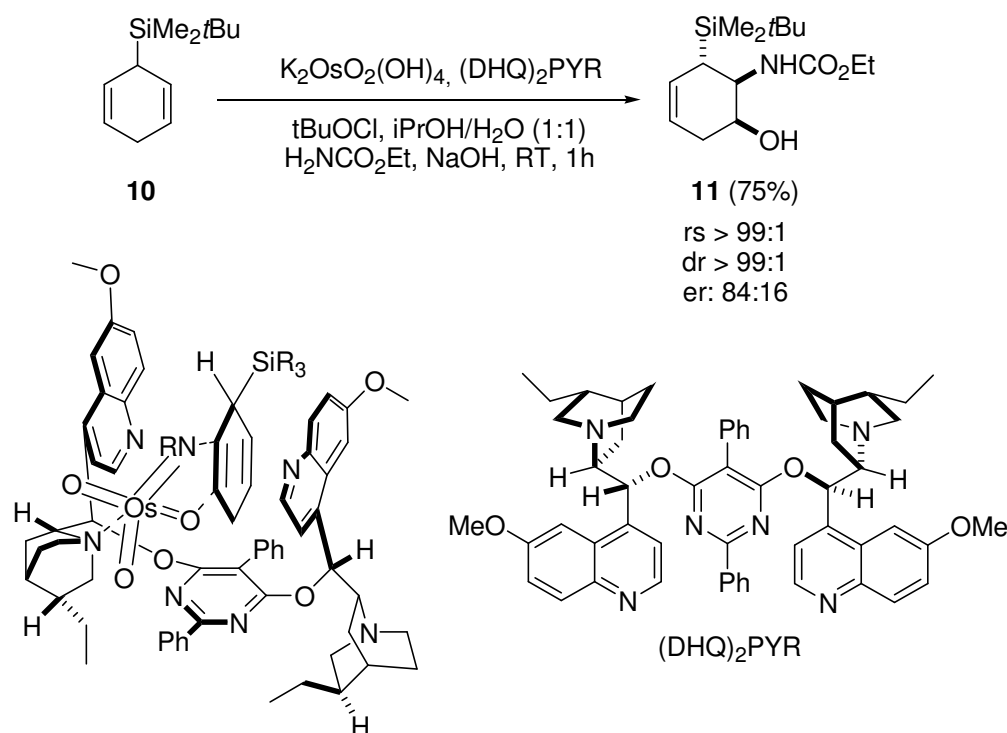


Schema 8: Enantio- und diastereofaciale Differenzierung bei Cyclohexadienen; Herstellung von **4**.

Neben der SAD gelang auch die asymmetrische Aminohydroxylierung an silylierten Cyclohexadienen als Desymmetrisierungsschritt mit sehr guter Stereoselektivität^[12, 13].

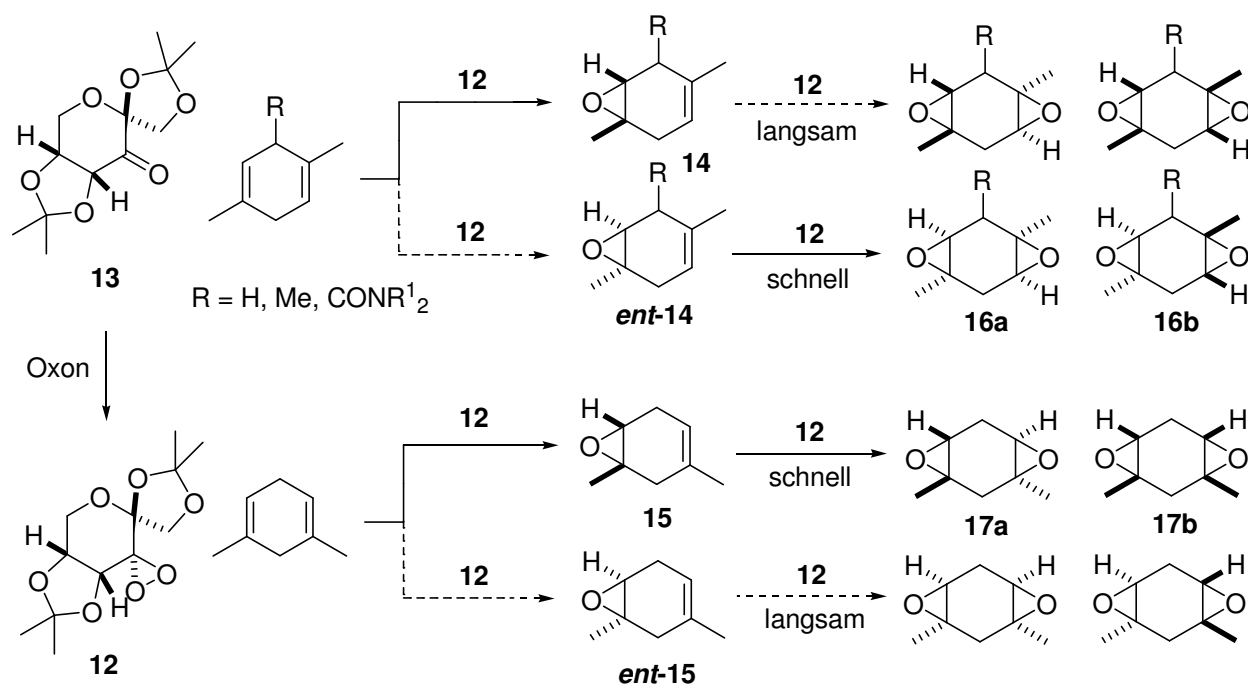
Hierbei muß neben der Diastereo- und der Enantioselektivität zusätzlich die Regioselektivität der Reaktion kontrolliert werden. Die Realisierung gelang unter Verwendung des (DHQ)₂PYR-Liganden (Schema 9).

Silan **10** konnte in 75% Ausbeute mit perfekter Regio- und Diastereoselektivität und mit einem Enantiomerenverhältnis von 84:16 zum Produkt **11** umgesetzt werden^[13]. Als Modell zur Erklärung der Selektivitäten bei der Aminohydroxylierung schlagen Landais^[12] sowie Han und Janada^[14] die in Schema 9 aufgezeigte „Reaktionstasche“ vor. Dabei liegt der sterisch anspruchsvolle Silylrest außerhalb der „Tasche“.



Schema 9: Aminohydroxylierung zur Desymmetrisierung eines silylierten Cyclohexadiens.

Shi *et al.* nutzten eine Epoxidierungsreaktion, um eine Desymmetrisierung verschiedener 1,4-Cyclohexadiene zu erzielen (Schema 10)^[15]. Das chirale Dioxiran **12** wird *in situ* aus Oxon und dem von Fructose abgeleiteten Keton **13** erzeugt.

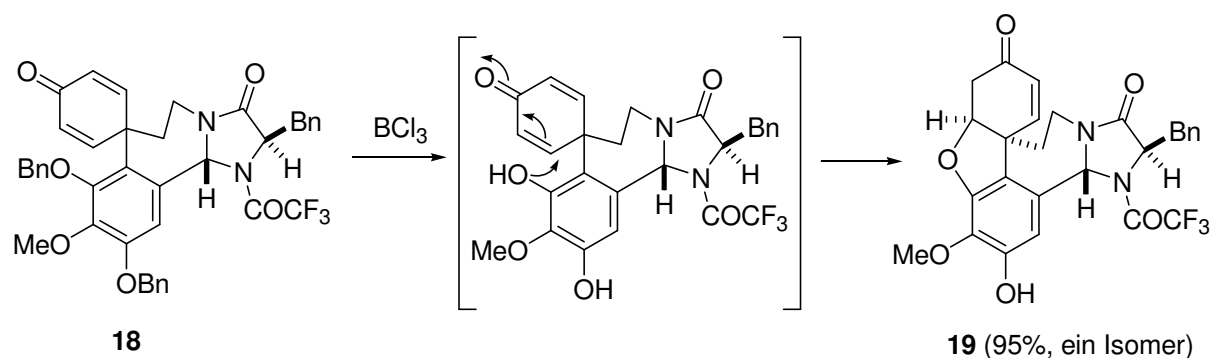


Schema 10: Epoxidierung von Cyclohexadienen zur Desymmetrisierung.

Nach dem Desymmetrisierungsschritt zu den Epoxiden **14/ent-14** und **15/ent-15** schließt sich eine erneute Epoxidierung als kinetische Racematspaltung an, bei der in

Abhängigkeit des eingesetzten Cyclohexadiens das Haupt- oder das Mindermengenenantiomer schneller epoxidiert wird. Im Falle der schnelleren Epoxidierung des Mindermengenenantiomers (*ent*-**14** → **16**) kann das Hauptenantiomer **14** hochrein isoliert werden, im anderen Fall (**15** → **17**) kommt es zum Abbau des Hauptenantiomers **15**.

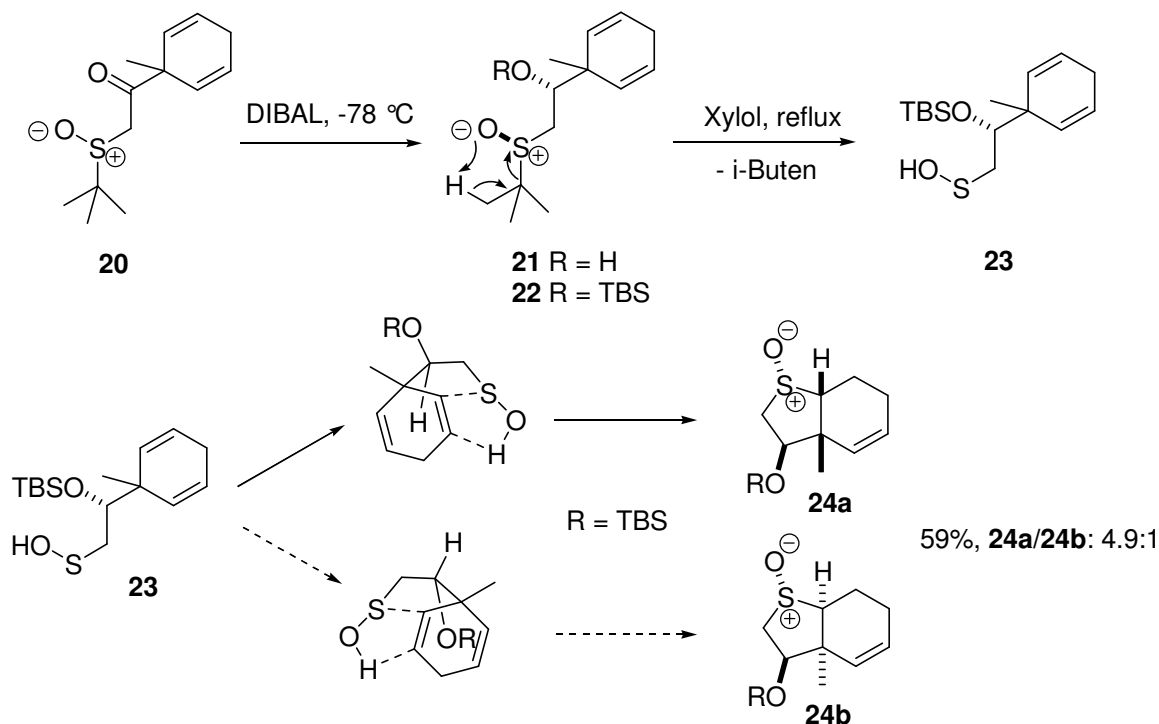
Eine diastereotopie Gruppenunterscheidung während der Totalsynthese von (-)-Galanthamin führten *Node et al.* durch (Schema 11)^[16]. Dabei erfolgte eine *Michael*-Addition an Cyclohexadienon **18** unter Ausbildung nur eines Diastereoisomers **19** hoch selektiv allein durch Substratkontrolle. Die durch Rechnungen vorhergesagte Vorzugskonformation des Moleküls ermöglicht diese hochstereoselektive Transformation und wird von den Autoren als neuer Typ einer „remote asymmetric induction“ bezeichnet.



Schema 11: Desymmetrisierung während der Totalsynthese von (-)-Galanthamin.

Grainger et al. konnten in einer diastereoselektiven Sulfensäureaddition eine Unterscheidung der Doppelbindungen in 1,4-Cyclohexadienen erreichen (Schema 12)^[17].

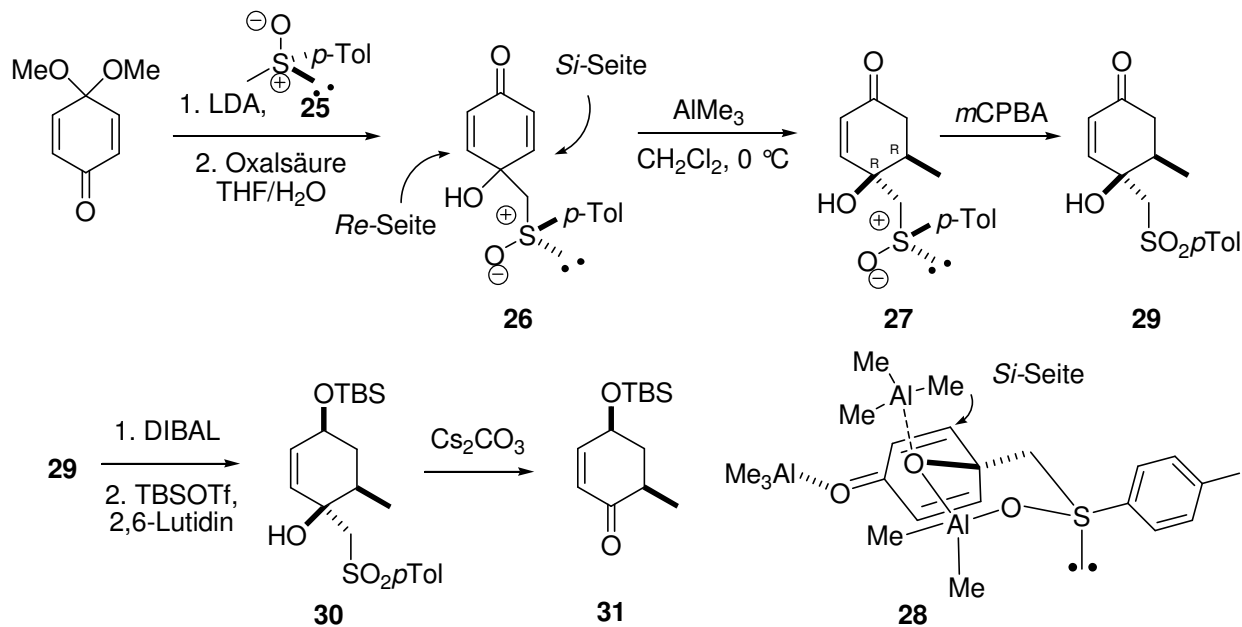
Keton **20** konnte in einer diastereoselektiven Reduktion in Alkohol **21** überführt werden. Nach Einführung einer sperrigen Schutzgruppe (→ **22**) wurde die Zyklisierung der Sulfensäure **23** studiert, die sich nach Thermolyse aus Sulfoxid **22** bildet. Mit zunehmendem sterischen Anspruch der Schutzgruppe konnte die bevorzugte Bildung von **24a** gegenüber seinem Epimer **24b** beobachtet werden, was sich aus der Bevorzugung der pseudoequatorialen Lage des sperrigen Silylrestes während der Addition erklären lässt. Auf diese Weise konnte eine Differenzierung der beiden diastereotopen Doppelbindungen erzielt werden. Es wurde jedoch nur eine mäßige Selektivität erzielt (4.9:1).



Schema 12: Unterscheidung diastereotoper Gruppen bei intramolekularer Cycloaddition.

1.2 C-C-Bindungsknüpfung zur Gruppendifferenzierung

Zur Differenzierung von Cyclohexadienonen setzte die Gruppe von Carreño chirale Sulfoxide ein (Schema 13)^[18-20].



Schema 13: Diastereoselektive Methylierung unter Verwendung eines chiralen Sulfoxids.

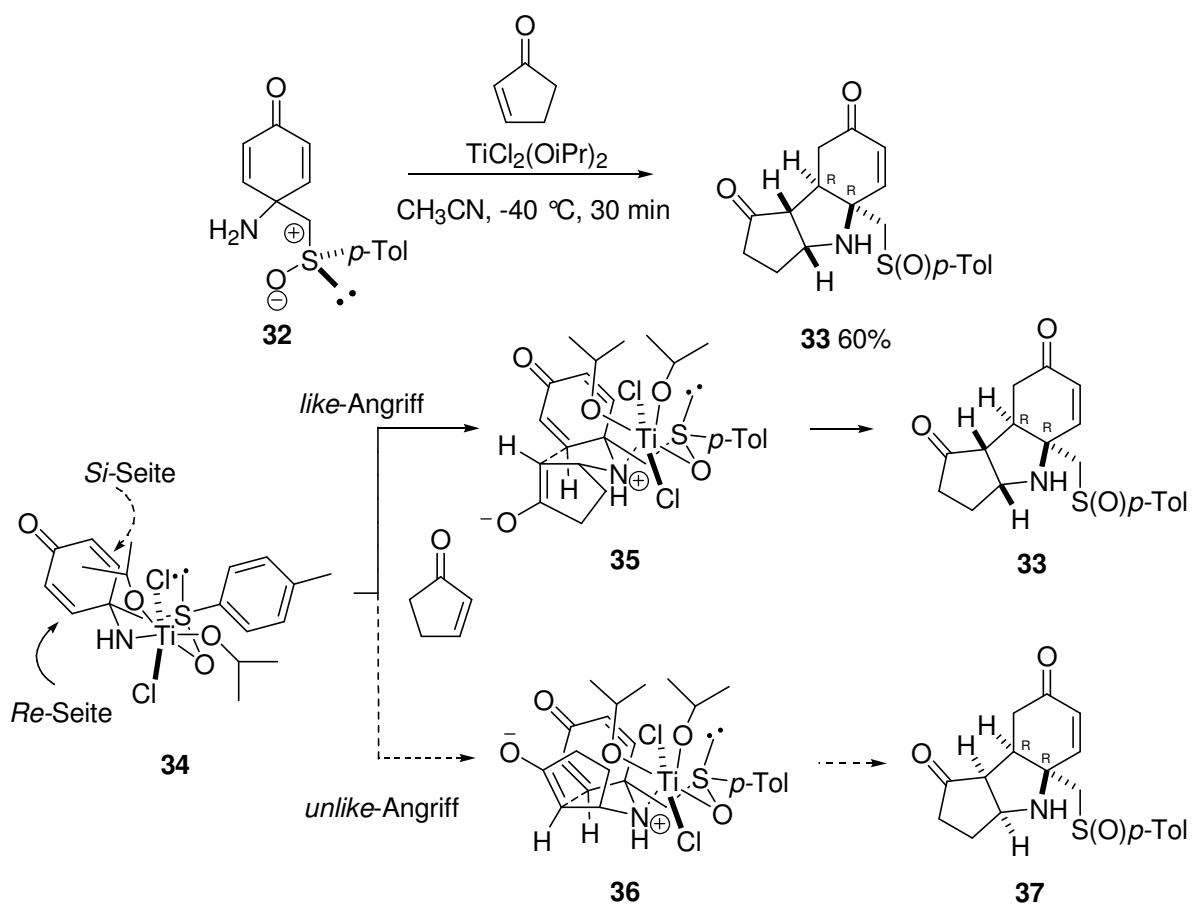
Nach Addition des chiralen Sulfoxids **25** an monoacetalgeschütztes *p*-Benzochinon wurde der dabei gebildete Alkohol **26** mit Trimethylaluminium umgesetzt und

ausschließlich 1,4-Addition beobachtet. Die diastereotopen Gruppen des Cyclohexadienons konnten bei der Methylierung unter Verwendung eines Überschusses an Trimethylaluminium unterschieden werden. Als einziges Produkt bildete sich Cyclohexenon **27**. Als Erklärung für die hohe Selektivität schlagen die Autoren den sechsgliedrigen sesselförmigen Übergangszustand **28** vor^[19, 20]. Dieser ist durch die Bevorzugung der äquatorialen Position des *p*-Tolylrest konformativ fixiert. Die *Re*-Seite des Dienons wird durch die Methylgruppen am chelatisierten Aluminium gegen Nucleophile abgeschirmt, so dass ein Angriff nur auf die *Si*-Seite erfolgen kann. Die Übertragung der Methylgruppe findet aus einem an der Hydroxygruppe koordinierenden Trimethylaluminiumäquivalent statt und somit selektiv *syn*-ständig zur Hydroxygruppe. Nach Oxidation zum Sulfon **29** konnte die Ketogruppe diastereoselektiv reduziert werden und der freie Alkohol als Silylether geschützt werden (→ **30**). Behandlung mit Base lieferte schließlich das Keton **31**. Das Sulfoxidauxiliar dient somit als chirales Ketonäquivalent. Dieser Hilfsstoff wurde bereits in mehreren Naturstoffsynthesen erfolgreich eingesetzt^[18, 21, 22].

Unter Einsatz des gleichen Auxiliars gelang der *Carreño*-Gruppe auch die Gruppendifferenzierung in Cyclohexadienon **32** durch 1,4-Addition verschiedener Enone (*Schema 14*).

Als einziges Produkt wurde bei der Reaktion mit Cyclopentenon unter Zugabe von Dichlordiisopropoxytitan der Tricyclus **33** erhalten. Für die meisten untersuchten auch offenkettigen Enone wurde ebenfalls ausschließlich ein Produkt isoliert. Als Erklärung für diese hochdiastereoselektive, seitendifferenzierende Addition geben die Autoren die Bildung des Komplexes **34** an, in dem das Titan unter Komplexierung durch die Aminogruppe und das Sulfoxid eine rigide tetragonale Bipyramide bildet. In der postulierten Struktur schirmen die Alkoxid-Liganden die *Si*-Seite des Dienons ab, so dass Nucleophile nur an die *Re*-Seite addieren können.

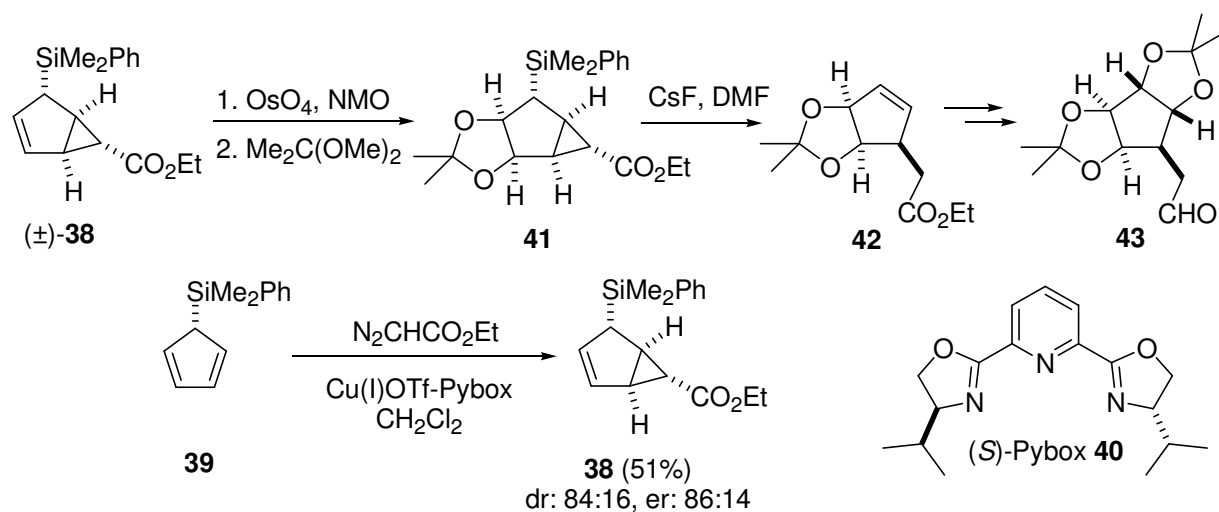
Das Enolat zur *Michael*-artigen 1,4-Addition an die *Re*-Doppelbindung in **34** wird seinerseits durch eine 1,4-Addition des Amins an das Enon intermediär gebildet. Dabei führt nur der Angriff des Amins auf die *Re*-Seite des Enons (→ **35**) zur Bildung eines reaktiven Enolats, da bei dessen Addition an den *Michael*-Akzeptor eine 1,3-bisaxiale Abstossung vermieden wird. Übergangszustand **36** wird daher nicht erreicht, weshalb es zur selektiven Bildung von **33** gegenüber **37** kommt.



Schema 14: Asymmetrische 1,4-Addition an einen Titankomplex.

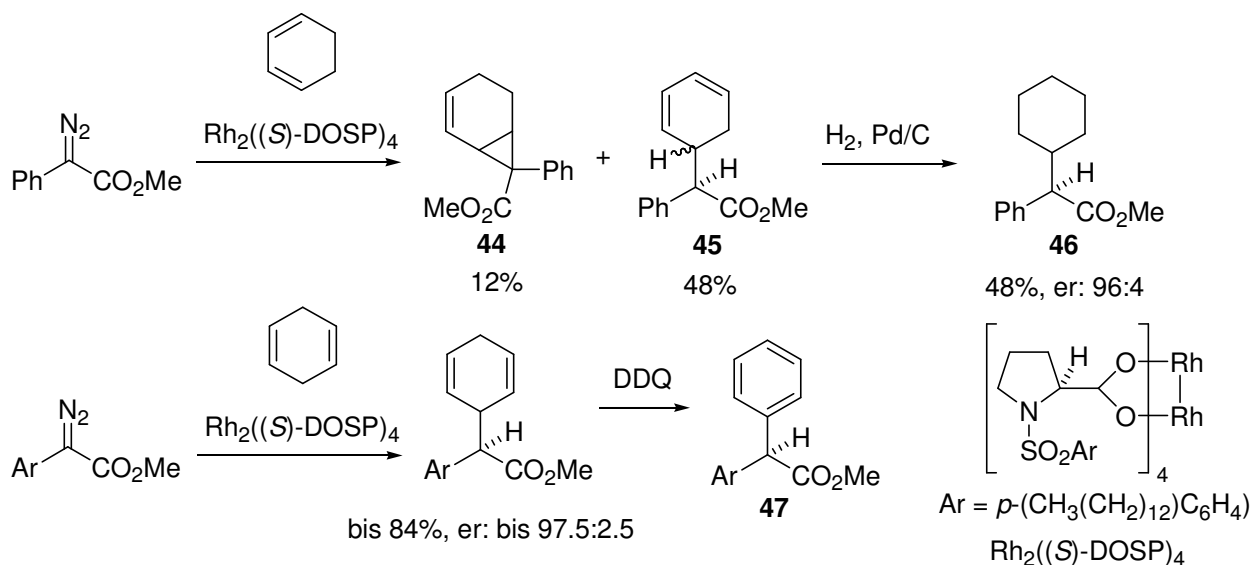
Landais et al. studierten auch die SAD an silylierten Cyclopentadienen. Während die Bishydroxylierung an silylierten Cyclohexadienen problemlos durchgeführt werden kann (vgl. *Schema 8*), zersetzten sich silylierte Cyclopentadiene während der Bishydroxylierungsreaktion^[23]. Eine Desymmetrisierung wie bei den silylierten Cyclohexadienen konnte daher nicht durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu konnte das cyclopropanierte Allylsilan **38** problemlos bishydroxyliert werden (*Schema 15*). Es wurde daher die Entwicklung einer diastereo- und enantioselektiven Cyclopropanierungsreaktion angestrebt, um die Desymmetrisierung des Silylcyclopentadiens **39** zu erzielen. In den durchgeführten Studien erwies sich das pyridinverbrückte Bisoxazolin **40** („Pybox“)^[24] als bester Ligand, mit dem die asymmetrische Cyclopropanierung kupferkatalysiert in 51% Ausbeute mit guter Selektivität gelang (dr: 84:16, er: 86:14)^[25]. *Landais* und Mitarbeitern gelang mit ihrer Arbeit erstmals die Desymmetrisierung eines zyklischen Diens durch eine Cyclopropanierungsreaktion. Bishydroxylierung und Acetalschützung (\rightarrow **41**) gefolgt von Cäsiumfluorid-vermittelter nucleophiler Öffnung des Cyclopropans ergaben unter gleichzeitiger Desilylierung Cyclopenten **42**, welches

anschließend in einer mehrstufigen Sequenz zum pentasubstituierten Cyclopentan **43** umgesetzt wurde.



Schema 15: Desymmetrisierung von Silylcyclopentadien **39** durch Cyclopropanierung.

Davies *et al.* führten hoch enantioselektive Carbeninsertionen an 1,3- und 1,4-Cyclohexadien durch^[26]. Unter Verwendung von Dirhodium-tetrakis((*S*)-*N*-(dodecylbenzolsulfonyl)prolinat) ((Rh-(*S*)-DOSP)₄) planten die Autoren eine asymmetrische Cyclopropanierungsreaktion an 1,3-Cyclohexadien (Schema 16).



Schema 16: Desymmetrisierung von Cyclohexadienen durch Carbeninsertion.

Statt des erwarteten Cyclopropan **44** entstand jedoch nach Carbeninsertion Dien **45** als Hauptprodukt. Nach Reduktion zum Cyclohexan **46** konnte ein Enantiomerenverhältnis von 96:4 festgestellt werden. Bei der Umsetzung verschiedener Aryldiazoacetate mit 1,4-Cyclohexadien wurden hervorragende Ausbeuten und exzellente Enantioselektivitäten