

Eine durch chirale Diphosphoranpalladium-Komplexe katalysierte enantioselektive Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen

Andreas Goeke, Masaya Sawamura, Ryoichi Kuwano und Yoshihiko Ito*

Die von Trost et al. beschriebene Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen in Gegenwart von Pd^0 , Essigsäure und Phosphoranliganden bietet einen eleganten Zugang zu mitunter schwierig herzustellenden 1,3- und 1,4-Dienen, wobei 1,3-Diene mit exocyclischen Doppelbindungen für Diels-Alder-Reaktionen geeignet sind^[1, 2]. Von besonderem Interesse ist die Alder-En-artige Synthese von 1,4-Dienen, da wegen der Bildung des stereogenen Zentrums optisch aktive fünfgliedrige Homo- und Heterocyclen entstehen, die in Naturstoffen sehr weit verbreitet sind. Bisher wurden nur zwei Beispiele für asymmetrische Induktionen beschrieben: 1) die Verwendung von optisch aktiven Carbonsäuren in Verbindung mit Pd^0 ^[3] und 2) die Verwendung von chiralen Diphosphanen bei der doppelten Stereodifferenzierung mit optisch aktiven Ausgangsverbindungen^[4]. Wir zeigen nun, daß chirale Diphosphoran-Pd-Komplexe die interessante Cycloisomerisierung unter Bildung von 1,4-Dienen mit mittleren bis hohen Enantioselektivitäten katalysieren.

Phosphoranliganden vermindern die Reaktionsgeschwindigkeit der Cyclisierung, sind jedoch für einen glatten Reaktionsablauf und die Unterdrückung von Nebenreaktionen entscheidend. Pd-Komplexe mit (*S,S*)-(R,R)-TRAP-Liganden **4**^[5] katalysieren die Cyclisierung von **1a** ($\text{R} = \text{SiMe}_3$) bei Raumtemperatur besonders effizient [Gl. (a), Tabelle 1]. Die Selektivität und die

Tabelle 1. Enantioselektive Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen **1a** ($\text{R} = \text{SiMe}_3$), katalysiert durch TRAP-Palladium-Komplexe [a].

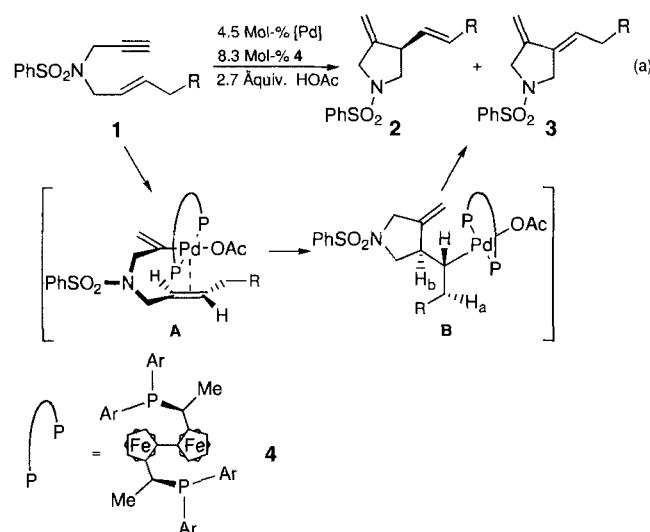
Nr.	TRAP 4 (Ar) [b]	Produkt 2a	Ausb. [%] [c]	ee [%] [d]	Konfig. [e]
1	4a (C_6H_5)		77	36	(R)
2	4b ($p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$)		71	34	(R)
3	4c ($p\text{-ClC}_6\text{H}_4$)		66	41	(R)
4	4d ($p\text{-FC}_6\text{H}_4$)		70	40	(R)
5	4e ($p\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$)		72	48	(R)
			66[f]	58[f]	(R)[f]
			24[g]	76[g]	(R)[g]
6	4f ($m\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$)		61	10	(R)
7	4g ($3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$)		60	10	(R)
8	4h (2-Furyl)		76	4	(R)

[a] Die Reaktionen wurden in Benzol bei 40 °C in 5 h durchgeführt; **1a**:[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃:**4**:HOAc = 100:2.25:8.3:180. [b] Die (*S,S*)-(R,R)-konfigurierten TRAP-Liganden wurden verwendet. [c] Nach chromatographischer Reinigung. [d] Bestimmt durch HPLC mit Chiralcel OJ. [e] Analog zum Elutionsverhalten von **2e** bei der HPLC-Analyse an einer chiralen Phase (Tabelle 2, Nr. 5) angegeben. [f] 25 °C, 12 h. [g] 0 °C, Toluol, 24 h, 2.7 Äquiv. Essigsäure; die Ausgangsverbindung wurde zurückgewonnen.

gebnisse erzielt, was im Falle der *meta*-substituierten TRAP-Liganden **4f** und **g** auf sterische Hinderung zurückgeführt werden kann. Auch mit optisch aktiven, *cis*-chelatisierenden Liganden wie CHIRAPHOS^[6], DIOP^[7], BPPFA^[8] und PPFA^[8] wurden bei Umsätzen von 56–85% nur Selektivitäten von 6–15% ee erhalten, und mit BINAP^[9] sowie mit dem elektronenschiebenden Et-TRAP^[10] fand unterhalb von 80 °C keine Umsetzung statt. Weder Isomerisierung zum Konstitutionsisomer **3** noch Racemisierung, mit der die niedrigen Enantiomerenüberschüsse erklärt werden könnten, wurde bei der Behandlung von **2** mit [Pd(PPh₃)₄] unter den Reaktionsbedingungen der Cyclisierung festgestellt.

Die regioselektive Bildung der 1,4-Diene **2** ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß im postulierten Pd^{II}-Intermediat **B** die β -Eliminierung von H_a leichter verläuft als die von H_b. Die β -Eliminierung von H_a wird allerdings von sterischen sowie elektronischen Faktoren beeinflußt und führt in den meisten Fällen zu einer Mischung aus den jeweiligen 1,4- und 1,3-Dienen **2** bzw. **3**^[2, 3]. Mit einer Silylallyleinheit^[11] als Alkenkomponente werden wegen der kinetisch erhöhten Acidität der zum Siliciumatom α -ständigen CH₂-Gruppe selektiv die 1,4-Diene erhalten. Die Doppelbindung in **2** war stets *E*-konfiguriert (*E*:*Z* > 50:1), was auf eine *cis*- β -Eliminierung aus der sterisch weniger gehinderten Konformation schließen läßt. Zwar ist der Reaktionsmechanismus weiterhin sehr spekulativ, doch nehmen wir an, daß die *trans*-Chelatisierung des Palladiumatoms durch die TRAP-Liganden für den enantioselektivitätsbestimmenden Schritt entscheidend ist. Gestützt wird diese These durch den Befund, daß im ³¹P-NMR-Spektrum einer Lösung des Katalysatorkomplexes (81 MHz, C₆D₆, **4a** als Ligand, 30 °C) unter Bedingungen, die den in Tabelle 1 angegebenen Reaktionsbedingungen ähneln, zwei Doublets bei δ = 21.4 und 38.3 auftreten ($J = 455$ Hz).

Die Ergebnisse der Cycloisomerisierungen von unterschiedlichen 1,6-Eninen **1a–i** mit (*S,S*)-(R,R)-*p*-CF₃C₆H₄-TRAP **4e** sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Der Austausch einer Methylgruppe des Silylsubstituenten durch einen Phenylrest hatte weder auf die Reaktivität noch auf die Enantioselektivität einen großen Einfluß (Nr. 1, 2). Die mit einer Silylallyleinheit festgestellte Bevorzugung des 1,4-Diens war bei Substraten mit einer Silylgruppe in Homoallyl- (**1c**, Nr. 3) oder noch weiter entfernten Positionen (**1d**, Nr. 4) weniger ausgeprägt, so daß etwas 1,3-Dien gebildet wurde. Die durch die Verschiebung der Silyl-



Reaktivität nehmen dabei mit der elektronenziehenden Wirkung der Arylsubstituenten an den P-Atomen des Liganden zu (**4a–e**). So fand die Cyclisierung mit **4e** auch bei 0 °C statt (76% ee, 24% Ausbeute), während **4a** bei dieser Temperatur nicht reagierte. Mit **4f–h** wurden allerdings keine besseren Er-

* Prof. Dr. Y. Ito, Dr. A. Goeke, R. Kuwano
Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry
Faculty of Engineering, Kyoto University
Sakyo-ku, Kyoto 606-01 (Japan)
Telefax: Int. +75/753-5668

Dr. M. Sawamura
Department of Chemistry, School of Science
University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)

Tabelle 2. Enantioselektive Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen 1, katalysiert durch den Palladium-Komplex mit *p*-CF₃C₆H₄-TRAP 4e als Ligand [a].

Nr.	R (1)	T[°C]	2:3[b]	Ausb.[%]	ee[%][c] (Konfig.)[d]
1	SiMe ₃ (1a)	0	>98:2	24	76 (R)
2[e]	SiMe ₂ Ph (1b)	0	>98:2	27	66 (R)
3[f]	CH ₂ SiMe ₃ (1c)	25	3.5:1	68	95 (R)
4	C ₂ H ₅ SiMe ₃ (1d)	35	>15:1	71	65 (R)
5	Me (1e)	35	8.1:1	71	34 (R)[h]
6	Et ((E)- 1f)	35	8.9:1	74	69 (R)
7[g]	Et ((Z)- 1f)	35	>15:1	66	59 (S)
8	C ₅ H ₁₁ (1g)	35	6.8:1	73	67 (R)
9	CH ₂ Ph (1h)	35	5:1	75	75 (R)
10	CH ₂ CHMe ₂ (1i)	35	>15:1	80	53 (R)

[a] Siehe Experimentelles, Reaktionszeit 24 h. [b] Bestimmt durch ¹H-NMR. [c] Für alle Verbindungen durch HPLC (Chiralcel OJ) bestimmt. Zur Ermittlung der ee-Werte wurde 3 durch Behandlung mit einem Überschuss an Phenylmaleinsäureamid in CH₂Cl₂ entfernt. [d] Analog zum Elutionsverhalten von **2e** (R = Me) bei der HPLC-Analyse an einer chiralen Phase angegeben. [e] Reaktionszeit 48 h. [f] Reaktionszeit 20 h. [g] Z:E = 96:4. [h] Lit. [12].

gruppe in die Homoallylposition verringerte sterische Hindernisse führte interessanterweise zu einer deutlich erhöhten Enantioselektivität von bis zu 95 %. Allerdings kann dieses Ergebnis nicht allein mit sterischen Effekten erklärt werden, denn die ee-Werte mit Verbindungen, die in der Homoallylposition Alkyl- oder Phenylgruppen aufweisen (**1g–i**), gaben niedrigere Werte (Nr. 8–10). Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß (*Z*)-**1f** das entgegengesetzt konfigurierte Produkt ergab wie (*E*)-**1f** (Nr. 6, 7). Die Verwendung von diastereomererenreinen Eninen ist daher eine wesentliche Voraussetzung für hohe Produkt-Enantiomerenüberschüsse.

Die Enantioselektivität hing auch vom Substituenten der Sulfonamidgruppe ab. Das Konzept, die Konformation des Intermediates **A** durch große Substituenten zu stabilisieren, erwies sich als nicht tragfähig, da die Selektivitäten mit der Größe dieser Gruppe kontinuierlich abnahmen (Werte nicht angegeben). Die Cyclisierung eines entsprechenden Methansulfonamid-Enins (R = SiMe₃) verlief mit sehr geringer Enantioselektivität (0 °C, 11 % ee). Dieser niedrige Wert deutet darauf hin, daß der Einfluß der Sulfonamidgruppe elektronischer Art ist.

Experimentelles

Eine Lösung von [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (2.2 mg, 2.25 Mol-%) und *p*-CF₃C₆H₄-TRAP **4e** (8.6 mg, 8.1 Mol-%) in Toluol (0.5 mL) wurde unter Stickstoff bei 25 °C 30 min gerührt (dba = Dibenzylidenacetone). Dann wurden Essigsäure (15 mg) und nach 5 min **1c** (31.0 mg, 0.093 mmol, Nr. 3 in Tabelle 2) zugegeben und die Mischung 20 h gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigen des Rückstands durch préparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 5/1) wurde ein Gemisch aus **2c** und **3c** erhalten (2c:3c = 3.5:1, 21.1 mg, 68%). Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde **3c** durch Röhren einer Lösung dieses Gemisches in CH₂Cl₂ (1 mL) mit Phenylmaleinsäureamid (ca. 10 Äquiv.) entfernt. Durch préparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 5/1) wurde reines **2c** isoliert (95% ee (R), Chiralcel OJ, $[\alpha]_D^{25} = +31.9$ (c = 0.31 in CHCl₃)).

Ein eingegangen am 30. September 1995 [Z 8437]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Cyclisierungen · Enine · Komplexe mit Phosphorliganden · Palladiumverbindungen

- [1] Übersichtsartikel: a) B. M. Trost in *Studies in Natural Product Chemistry. Stereoselective Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, 1991, S. 277–282; b) *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34–42.
- [2] a) B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255–4267; b) B. M. Trost, D. L. Romero, F. Rise, *ibid.* **1994**, *116*, 4268–4278; c) B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebaratnam, T. Mueller, *ibid.* **1991**, *113*, 636–644; d) B. M. Trost, M. Lautens, *ibid.* **1985**, *107*, 1781–1783.
- [3] B. M. Trost, D. C. Lee, F. Rise, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651–654.

- [4] B. M. Trost, B. A. Czeskis, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 211–214.
- [5] (*R,R*)-(S,S)-TRAP = (*R,R*)-2,2'-Bis[(*S*)-1-(diarylphosphanyl)ethyl]-1,1'-bisferrocen: a) M. Sawamura, H. Hamashima, M. Sugawara, R. Kuwano, Y. Ito, *Organometallics* **1995**, *14*, 4549–4558; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 593–596.
- [6] CHIRAPHOS = 2,3-Butandiylibis(diphenylphosphan): M. Fryzuk, B. J. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262–6267.
- [7] DIOP = 2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan: H. B. Kagan, T.-P. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.
- [8] BPPFA = 1-[1-(Dimethylamino)ethyl]-1'-2-bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, PPFA = 1-[1-(Dimethylamino)ethyl]-2-(diphenylphosphanyl)ferrocen: T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kogotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138–1151.
- [9] BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl: A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [10] R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5239–5242.
- [11] Allylsilane wurden bereits in einer asymmetrischen intramolekularen Heck-Reaktion verwendet: L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138–1139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089–1090.
- [12] Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses und der absoluten Konfiguration wurde der Phenylsubstituent der Sulfonamidgruppe gegen eine *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe ausgetauscht [Li/NH₃ / –78 °C, Boc₂O/Et₃N]. Der Drchwert des resultierenden Carbamates ($[\alpha]_D^{20} = +12.9$ (c = 0.35 in CHCl₃)) wurde mit dem bekannten Wert für das (*S*)-konfigurierte Carbamat (>96 % ee) verglichen ($[\alpha]_D^{20} = -37.3$ (c = 0.55 in CHCl₃), W. Oppolzer, T. N. Birkinshaw, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6995–6998).

Isolierte Hg₄O₄-Quadrate in BaHg₂O₂Cl₂: Strukturbestimmung mittels Röntgenpulverdiffraktometrie **

William T. A. Harrison*, Lumei Liu und Allan J. Jacobson

In vielen Arbeiten wurde in den vergangenen Jahren über quecksilberhaltige Hochtemperatur-Supraleiter^[1–4] berichtet, die alle isolierte, lineare, hantelförmige O-Hg^{II}-O-Einheiten enthalten. Bei eigenen Synthesen von barium- und quecksilberhaltigen Phasen beobachteten wir die Bildung der neuen Verbindung BaHg₂O₂Cl₂ **1**, die nachstehend beschrieben wird. Einkristalle von BaHg₂O₂Cl₂ konnten unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden, die Struktur^[5] von **1** ließ sich aber aus Röntgenpulverdaten mittlerer Auflösung bestimmen^[6]. Diese Phase mit isolierten Hg₄O₄-Quadraten ist das erste gut charakterisierte Bariumquecksilberoxidchlorid.

Die Struktur von **1** (Tabelle 1; Abb. 1) wird aus verzerrten Quadraten alternierender Quecksilber- und Sauerstoffatome aufgebaut. Die Hg-Atome befinden sich auf den Seiten des Quadrats und die O-Atome in den Ecken [*d*(Hg-O) = 2.03(3) Å und 2.09(4) Å]. Der O-Hg-O-Winkel beträgt 169.0(2)° und der Hg-O-Hg-Winkel 101.1(2)°. Diese absolut ebenen Hg₄O₄-Einheiten sind in der *ab*-Ebene ausgerichtet. Vier lange Hg-Cl-Bindungen (*d* > 3.03 Å) zu zwei Cl(2)- und zwei Cl(3)-Atomen ver-

[*] Dr. W. T. A. Harrison
Department of Chemistry
University of Western Australia
Nedlands, WA 6907 (Australia)
Telefax: Int. +9/380 1005
E-mail: wtah@chem.uwa.edu.au

L. Liu, Prof. A. J. Jacobson
Center for Superconductivity and Department of Chemistry
University of Houston, Houston, TX 77204-5641 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde teilweise durch die National Science Foundation unterstützt.