

stimmen mit denen überein, die schon bei der Epoxidierung und der Aziridinierung beobachtet wurden.

Zur Erklärung der bei der Aziridinierung und Cyclopropanierung auftretenden hohen Enantioselektivität kann auf das gleiche Modell zurückgegriffen werden, das wir auch bei der Epoxidierung angewendet haben.<sup>[5]</sup> Für das Verständnis der Diastereoselektivität sind weitere Untersuchungen vonnöten, die Gegenstand unserer Forschung sind.<sup>[19]</sup>

Wir haben hier ein hochgradig effizientes und anwenderfreundliches katalytisches asymmetrisches Verfahren zur Aziridinierung von Iminen und zur Cyclopropanierung elektronenarmer Alkene vorgestellt. Die Methode ist allgemeingültig und kann auf eine große Bandbreite von Elektrophilen und Diazovorstufen angewendet werden. Die Erweiterung dieser Methode in der asymmetrischen Synthese ist ein lohnenswertes Ziel weiterer Untersuchungen.

Eingegangen am 22. November 2000 [Z16155]

- [1] Übersichten: a) E. N. Jacobsen in *Comprehensive Asymmetric Catalysis II* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 607–620; b) H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1693–1715; c) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 625–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599–619. d) Ein exzellentes katalytisches asymmetrisches Verfahren ist beschrieben in: J. C. Antilla, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5099–5100.
- [2] Neuer Übersichtsartikel zur asymmetrischen Cyclopropanierung: A. Pfaltz in *Comprehensive Asymmetric Catalysis II* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 513–538. Nichtkatalytische asymmetrische Cyclopropanierung elektronenarmer Alkene: A. Solladie-Cavallo, A. Diep-Vohuule, T. Isarno, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1824–1827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1689–1691.
- [3] V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8368–8369.
- [4] a) V. K. Aggarwal, H. W. Smith, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, *Chem. Commun.* **1997**, 1785–1786; b) V. K. Aggarwal, H. W. Smith, G. Hynd, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, S. E. Spey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3267–3276.
- [5] V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1479–1482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1430–1433.
- [6] Synthese der *N*-SES-Imine: a) W. R. McKay, G. R. Proctor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2435–2442; b) Synthese von SES-Cl: M. Weinreb, C. E. Chase, P. Wipf, S. Venkatraman, *Org. Synth.* **1997**, 75, 161–169.
- [7] Die in Lit. [6a] und die von Chemla beschriebene Methode wurden zur Herstellung der Imine verwendet: F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 75–77.
- [8] B. Nyasse, L. Grehn, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, U. Ragnarsson, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7135–7139.
- [9] a) Herstellung von TcBoc-Iminen aus *N*-Silylimin und den entsprechenden Chlorformiaten: R. Kupfer, S. Meier, E.-U. Würthwein, *Synthesis* **1984**, 688–690; b) Herstellung der Boc-Imine: A. M. Kanazawa, J.-N. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1238–1240.
- [10] Man vergleiche Nr. 1 oder 6 mit unseren besten Ergebnissen aus früheren Arbeiten unter Verwendung des Sulfids **1**, bei denen wir das Produkt in 55 % Ausbeute und mit 97 % *ee* und d.r. = 3:1 erhielten.<sup>[3]</sup> Erinnert sei daran, dass dieses Resultat mit stöchiometrischen Mengen an **1** erzielt wurde, und an die Problematik, die Reaktion in großen Ansätzen durchzuführen (siehe Zitat [3] in Lit. [5]). Die Methode von Wulff<sup>[10]</sup> ist eine Ergänzung zu unserer Methode, da dort zuvor hergestellte Diazoester zur Bildung von *cis*-Aziridinen eingesetzt werden (wir verwenden Diazoalkane/Diazoalkene und erhalten *trans*-Aziridine).

- [11] Von Ketonen abgeleitete Imine wurden hergestellt nach: H.-J. Cristau, J.-M. Lambert, J.-L. Pirat, *Synthesis* **1998**, 1167–1170.
- [12] a) G. W. Spears, K. Nakanishi, Y. Ohfune, *Synlett* **1991**, 91–92; b) D. Tanner, P. Somfai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2415–2418.
- [13] J. G. Knight, S. W. Ainge, A. M. Harm, S. J. Harwood, H. I. Maughan, D. R. Armour, D. M. Hollinshead, A. A. Jaxa-Chamiec, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2944–2945.
- [14] Man vergleiche Nr. 2 mit unserem besten Ergebnis aus früheren Arbeiten unter Verwendung von **1**, wobei wir das Produkt in 38 % Ausbeute und mit d.r. = 4:1 und 97 % *ee* erhielten.
- [15] Der 1-Pyrrolidinessigsäure  $\alpha$ -methyl-2,5-dioxoethylester wurde aus Propiolsäureethylester und Succinimid hergestellt: B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7595–7596.
- [16] 2-Propensäure-2-bis-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]methylester wurden aus Serin und 2-(*tert*-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril (Boc-ON) hergestellt: P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9575–9578. Wir konnten zeigen, dass dieses Acrylat auch in einem Schritt aus Serinmethylester und (Boc)<sub>2</sub>O erhalten werden kann.
- [17] W. Kuni, O. Koichiro, U. Kiitiro, *Chem. Lett.* **1987**, 10, 2029–2032.
- [18] C. Alcaraz, M. D. Fernández, M. P. de Frutos, J. L. Marco, M. Bernabé, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12443–12456.
- [19] In Kreuzexperimenten haben wir festgestellt, dass die Betain-Bildung irreversibel verläuft. Demzufolge wird die Diastereoselektivität durch nichtbindende Wechselwirkungen bei der Bildung des Betains kontrolliert.

## Vereitelte $\beta$ -Hydrideliminierung: Abfangen der Alkylpalladiumzwischenstufe einer asymmetrischen intramolekularen Heck-Reaktion\*\*

Martin Oestreich, Philip R. Dennison,  
Jeremy J. Kodanko und Larry E. Overman\*

Professor Dieter Hoppe zum 60. Geburtstag gewidmet

Die asymmetrische Heck-Reaktion<sup>[1, 2]</sup> hat sich als eine der effizientesten Methoden zum enantioselektiven Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren erwiesen.<sup>[3]</sup> Wir beschäftigen uns seit einiger Zeit mit der Entwicklung von katalytischen asymmetrischen Heck-Cyclisierungen mit besonderem Augenmerk auf der enantioselektiven Synthese von Oxindolen, die ein quartäres Stereozentrum enthalten.<sup>[4]</sup> Für derartige chirale

[\*] Prof. Dr. L. E. Overman, Dr. M. Oestreich, Dr. P. R. Dennison,<sup>[+]</sup>  
J. J. Kodanko  
Department of Chemistry  
University of California, Irvine  
516 Rowland Hall, Irvine, CA 92697-2025 (USA)  
Fax: (+1) 949-824-3866  
E-mail: leoverma@uci.edu

[+] NMR-Analysen

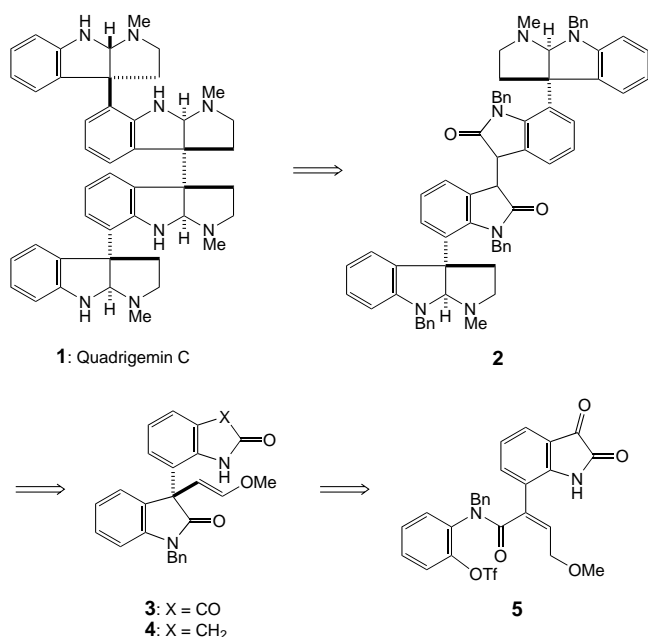
[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (NIH) gefördert (GM-12389). M.O. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für ein Forschungsstipendium im Rahmen des Emmy-Noether-Programms (Oe 249/1-1). Die verwendeten NMR- und Massenspektrometer wurden durch die NSF und die NIH finanziert. Wir sind Dr. Joseph W. Ziller und Dr. John Greaves für die Hilfe bei den Röntgenstrukturanalysen bzw. massenspektrometrischen Messungen dankbar.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Oxindole gibt es zahlreiche Anwendungen in der organischen Synthese, und sie sind Schlüsselzwischenstufen bei unserem Konzept zur Synthese von Pyrrolidinoindolin-Alkaloiden,<sup>[5]</sup> was wir kürzlich anhand der enantioselektiven Totalsynthesen von monomeren<sup>[6]</sup> und dimeren<sup>[7]</sup> Mitgliedern dieser großen Naturstofffamilie zeigen konnten.

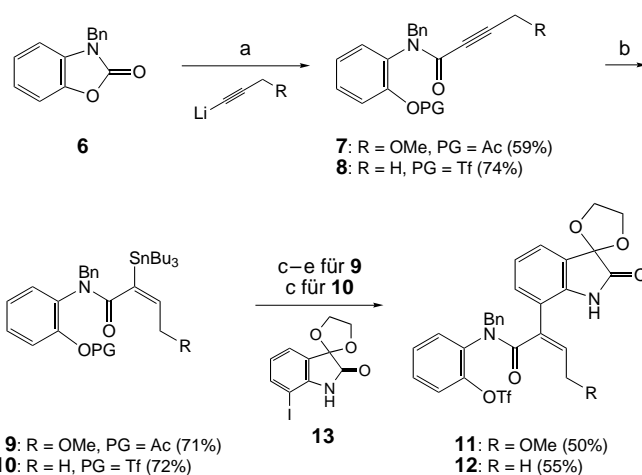
Ein Ziel unserer derzeitigen Arbeiten ist die enantioselektive Totalsynthese eines tetrameren Mitglieds der Familie der Polypyrrolidinoindolin-Alkaloide, Quadrigemin C **1**,<sup>[8]</sup> von dem angenommen wird, dass es einen *meso*-konfigurierten Bis(pyrrolidinoindolin)-Kern enthält, der mit zwei Pyrrolidinoindolinen identischer Absolutkonfiguration substituiert ist. Dieser ungewöhnliche stereochemische Aspekt hat uns zu einer konvergenten Dimerisierungsstrategie bei der Synthese von **1** geführt (Schema 1). Wir halten die Dihydroisindigo-



Schema 1. Retrosynthese von Quadrigemin C **1**.

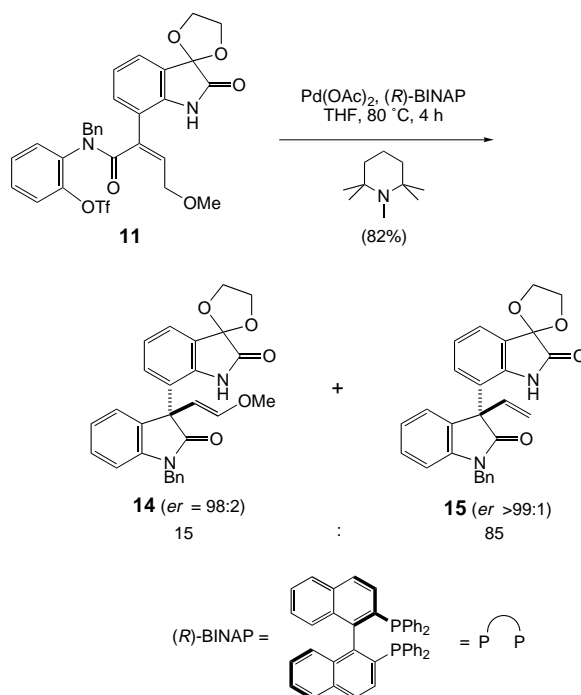
Zwischenstufe **2**, die die beiden *äußeren* Pyrrolidinoindolin-Einheiten enthält, für ein geeignetes Substrat für unsere Dialkylierungsmethode zum Aufbau der vicinalen stereogenen quartären Kohlenstoffzentren der sechs zentralen Ringe.<sup>[9]</sup> **2** sollte durch eine Aldolkondensation eines Isatins (**3**, X = CO) und eines daraus abgeleiteten Oxindols (**4**, X = CH<sub>2</sub>) und nachfolgende Reduktion zugänglich sein. Enantiomerenangereichertes Isatin **3** und Oxindol **4** könnten wiederum über eine asymmetrische Heck-Cyclisierung des Triflats **5** erhalten werden.<sup>[10]</sup> Wir berichten hier über hoch enantioselektive Heck-Reaktionen von Substraten des Typs **5** und die Isolierung einer  $\sigma$ -Alkylpalladiumzwischenstufe dieser Heck-Reaktionsfolge mit stereoelektronisch zugänglichen  $\beta$ -ständigen Wasserstoffatomen.<sup>[11]</sup>

Die Cyclisierungsvorstufen **11** und **12** wurden jeweils auf kurzem Weg, analog den zuvor beschriebenen Routen,<sup>[10]</sup> aus 3-Benzyl-3*H*-benzoxazol-2-on **6**<sup>[12]</sup> hergestellt (Schema 2). Stille-Kupplung<sup>[13]</sup> des Vinylstannans **9** oder **10** mit ketalgeschütztem 7-Iodisatin **13**<sup>[14]</sup> und weitere Umwandlungen funktioneller Gruppen lieferten **11** und **12**.



Schema 2. a) 1. Lithiumacetylid, THF, **6**,  $-78 \rightarrow -25^\circ\text{C}$ , 5 h, 2. AcCl oder PhNTf<sub>2</sub>, THF,  $-25^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 12 h; b) Bu<sub>3</sub>SnH, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], THF (BHT-stabilisiert),  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; c) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] · CHCl<sub>3</sub>, P(2-furyl)<sub>3</sub>, CuI, NMP, RT, 12 h; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF/MeOH (1:1), RT, 2 h; e) PhNTf<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, RT, 12 h. Ac = Acetyl, BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, Bn = Benzyl, dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, NMP = 1-Methyl-2-pyrrolidinon, PG = Schutzgruppe, Tf = Trifluormethansulfonyl.

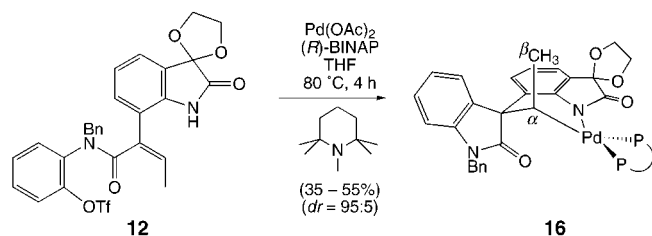
Als das Triflat **11** unter den in unserer früheren Modellstudie optimierten Bedingungen (40 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 60 Mol-% (*R*)-BINAP, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (PMP), THF,  $80^\circ\text{C}$ , 4 h)<sup>[10]</sup> cyclisiert wurde, wurden zwei Produkte im Verhältnis von 85:15 und 82 % Gesamtausbeute gebildet (Schema 3). Nur geringe Mengen des erwarteten Heck-Produktes **14** wurden isoliert; das Hauptprodukt war **15**, eine Verbindung, die aus einer  $\beta$ -Methoxid- statt aus einer  $\beta$ -Hydrideliminierung resultiert. Die Struktur von **15** wurde zweifelsfrei durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert.<sup>[15]</sup> Die quartären Kohlenstoffzentren der beiden Oxindole **14**



Schema 3. Asymmetrische Heck-Reaktion von **11**.

und **15** wurden in hohen Enantiomerenverhältnissen ( $er = 98:2$  bzw.  $>99:1$ ) gebildet.<sup>[16]</sup> O-Tosylierung des geschützten Isatinfragments und Röntgenstrukturanalyse des resultierenden O-Tosylimidatderivats belegten die Absolutkonfiguration von **15**.<sup>[15, 17]</sup>

Mit der Absicht, **15** aus einer einfacheren Vorstufe zu erhalten, untersuchten wir die Heck-Cyclisierung des Triflats **12**, dem die Methoxygruppe von **11** fehlt (Schema 4). Die



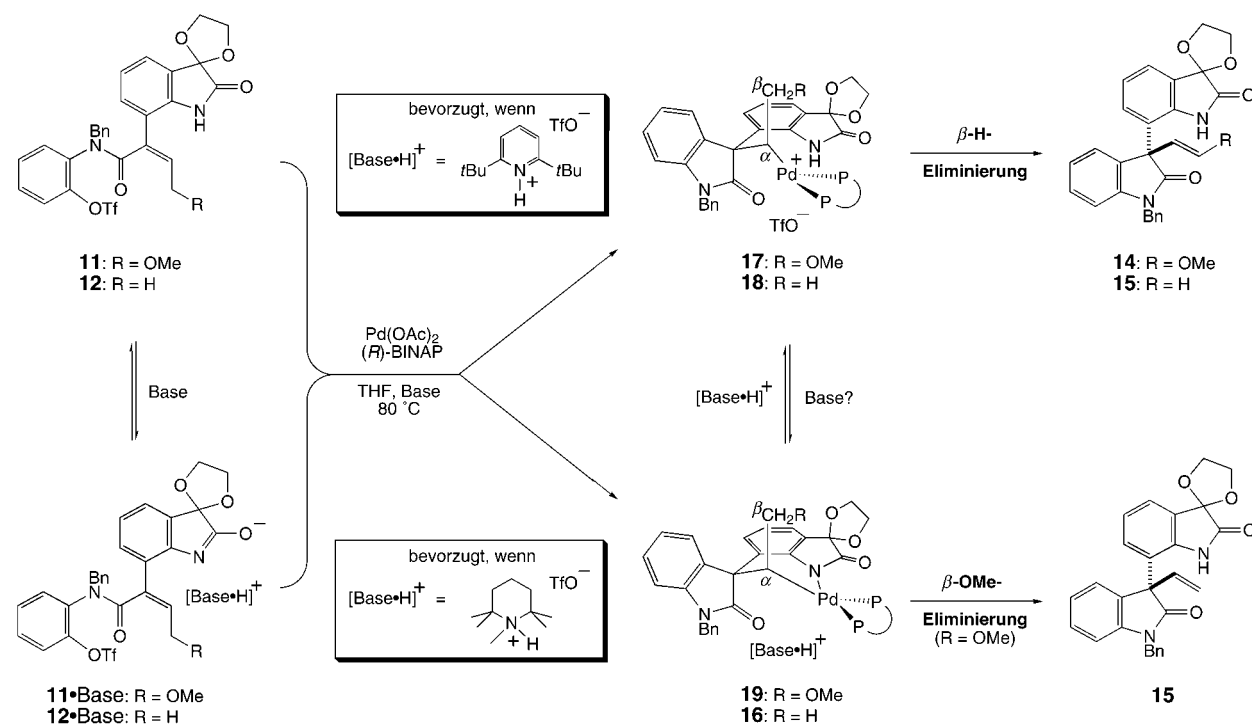
Schema 4. Asymmetrische Heck-Reaktion von **12**.  $P^*P = (R)$ -BINAP.

asymmetrische Heck-Reaktion von **12** lieferte aber unter identischen Bedingungen zu unserer Überraschung nur Spuren an **15** neben nicht umgesetztem Edukt und uncharakterisierten Nebenprodukten. Wenn **12** in Gegenwart von 100 Mol-%  $Pd(OAc)_2$  und 150 Mol-%  $(R)$ -BINAP cyclisiert wurde, konnten nach Aufarbeitung und Flashchromatographie beträchtliche Mengen (ca. 35–55 % bezogen auf **12**) der stabilen, Palladium enthaltenden Verbindung **16** isoliert werden.

Sorgfältige massenspektrometrische Analyse und NMR-Studien stützen die in Schema 4 für **16**  $[C_{27}H_{22}N_2O_4Pd \cdot (R)$ -BINAP] abgebildete Struktur. Besonders eine  $^{31}P$ - $^1H$ -Korrelation belegt das Vorliegen des relevanten Fragments des Palladacyclus **16**: Beide Phosphoratome,  $P_{cis}$  und  $P_{trans}$ ,

koppeln mit den Wasserstoffatomen an  $C_\alpha$  und  $C_\beta$ ; die individuellen Kopplungskonstanten wurden anhand von Entkopplungsexperimenten aufgelöst.<sup>[18a]</sup> Das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom hat eine chemische Verschiebung von  $\delta = 43.7$  im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum, was mit Literaturdaten für  $sp^3$ -hybridisierte Palladiumalkyle in Einklang steht.<sup>[19]</sup> Das  $^1H$ -entkoppelte  $^{31}P$ -NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze im Verhältnis 95:5, die wir zwei epimeren Palladacyclen, **16** und *epi*-**16**, zuordnen, was für die hohe Stereoselektion bei der Bildung des quartären Kohlenstoffzentrums in der Oxindoleinheit spricht.<sup>[18b]</sup>

Um die Struktur **16** weiter zu belegen, wurde eine reine Probe dieses Produkts in THF bei 80 °C vier Stunden in Gegenwart eines Überschusses an PMP, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (TBP) oder PMP-Hydrotriflat erhitzt. Der Palladiumkomplex **16** erwies sich unter diesen Reaktionsbedingungen, nur geringfügige Zersetzung erleidend, als stabil. In drastischem Unterschied dazu bewirkte die Zugabe einer äquimolaren Menge der stärkeren Säure TBP-Hydrotriflat<sup>[20]</sup> zur gelben Lösung von **16** in THF bei Raumtemperatur einen augenblicklichen Farbumschlag von Gelb nach Rot, was auf die Bildung eines  $Pd^0$ -BINAP-Komplexes hindeutet. Das  $\beta$ -Hydrideliminierungsprodukt **15** wurde nach vierstündigem Erhitzen dieser Lösung bei 80 °C in einer Ausbeute von 48 % ( $er = 95:5$ ) isoliert. Wie diese Beobachtungen nahelegen, hatte der Austausch von PMP gegen TBP in den Heck-Reaktionen von **11** und **12** einen profunden Effekt auf die Produktverteilung. Die Ausführung dieser Reaktionen in Gegenwart von TBP führte, im Unterschied zu den entsprechenden Cyclisierungen unter Verwendung von PMP als Base (Schema 3 und 4), in guten Ausbeuten zu den erwarteten, über  $\beta$ -Hydrideliminierung gebildeten Heck-Produkten (**11**  $\rightarrow$  **14** und **12**  $\rightarrow$  **15**, Schema 5).<sup>[21]</sup>



Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung von **14** und **15**.

Wir schlagen auf der Grundlage dieser Beobachtungen vor, dass der Reaktionspfad der Heck-Reaktionen von **11** und **12** durch die Acidität der konjugierten Säure der verwendeten Base, die dem Abfangen der gebildeten Trifluormethansulfonsäure dient, gelenkt wird. Zwar liegen für THF als Lösungsmittel keine direkten Abschätzungen vor, doch sollte TBP-Hydrotriflat eine um 7 pK<sub>a</sub>-Einheiten stärkere Säure als PMP-Hydrotriflat sein.<sup>[22, 23]</sup> Die Palladacyklen **16** und **19** werden gebildet, wenn die Heck-Cyclisierungen in Gegenwart der starken Base PMP durchgeführt werden. Obwohl **16** und **19** drei bzw. zwei  $\beta$ -Wasserstoffatome aufweisen, gehen diese Zwischenstufen keine  $\beta$ -Hydrideliminierung ein, da ein fest gebundener Ligand (BINAP oder die konjugierte Base des geschützten Isatins) dissoziieren müsste, um eine freie Koordinationsstelle zu schaffen.<sup>[24, 25]</sup> Daher ist der Palladacyclus **16** stabil, während **19** eine  $\beta$ -Methoxideliminierung unter Bildung von **15** eingeht.<sup>[26]</sup> Werden hingegen die Heck-Reaktionen in Gegenwart der schwächeren Base TBP durchgeführt, so zeigt sich, dass die Acidität von TBP-Hydrotriflat ausreicht, um das Gleichgewicht von den palladacyclischen Zwischenstufen auf die Seite der kationischen Pd<sup>II</sup>-Spezies **17** und **18** zu verschieben, die leicht  $\beta$ -Hydrideliminierung unter Bildung der „konventionellen“ Heck-Produkte **14** und **15** eingehen.

Wir haben hier beschrieben, wie eine asymmetrische Heck-Reaktion erfolgreich zum enantioselektiven Aufbau (*er* > 99:1) des quartären Stereozentrums einer fortgeschrittenen Zwischenstufe der Totalsynthese von Quadrigemin C **1** angewendet wurde. Das ungewöhnliche Resultat der Pd<sup>0</sup>-BINAP-katalysierten Cyclisierung von **11** wird durch das Vorliegen der Zwischenstufe **19**, die vorzugsweise  $\beta$ -Methoxideliminierung eingeht, gedeutet. Die entsprechende palladacyclische Zwischenstufe **16**, der die Methoxygruppe am  $\beta$ -Kohlenstoffatom fehlt, ist eine stabile Verbindung und somit eines der seltenen Beispiele für einen stabilen  $\sigma$ -Alkylpalladiumkomplex, der  $\beta$ -Wasserstoffatome an einem frei rotierbaren  $\beta$ -Kohlenstoffatom trägt.<sup>[11]</sup> Dies ist unseres Wissens das erste Beispiel der Isolierung einer derartigen Zwischenstufe in einer Heck-Reaktion.

Eingegangen am 8. Januar 2001 [Z 16380]

- [1] Aktuelle Übersichten zur Heck-Reaktion: a) I. P. Beletskaya, A. V. Chepurakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; b) A. de Meijere, F. E. Meyer in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 3; c) J. T. Link, L. E. Overman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 6.
- [2] Aktuelle Übersichten zur asymmetrischen Heck-Reaktion: a) Y. Donde, L. E. Overman in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley, New York, **2000**, Kap. 8 G; b) M. Shibasaki in *Advances in Metal-Organic Chemistry* (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, Greenwich, **1996**, S. 119–151.
- [3] Neuere Übersichten zur asymmetrischen Synthese von quartären Zentren: a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; b) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066.
- [4] a) A. Ashimori, B. Bachand, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477–6487; b) A. Ashimori, B. Bachand, M. A. Calter, S. P. Govek, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488–6499.
- [5] U. Anthoni, C. Christophersen, P. H. Nielsen in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 13 (Hrsg.: W. S. Pelletier), Pergamon, New York, **1999**, S. 163–236, zit. Lit.
- [6] Totalsynthesen von Physostigmin und Physovenin: T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500–6503.
- [7] Totalsynthesen der Chimonanthine: L. E. Overman, D. V. Paone, B. A. Stearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7702–7703.
- [8] F. Guéritte-Voegelein, T. Sévenet, J. Pusset, M. T. Adeline, B. Gillet, J. C. Beloeil, D. Guénard, P. Potier, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 923–930.
- [9] a) L. E. Overman, J. F. Larrow, B. A. Stearns, J. M. Vance, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 219–221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 213–215; b) S. B. Hoyt, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3241–3244.
- [10] Wir haben kürzlich in einer Modellstudie gezeigt, dass (Z)- $\alpha$ -Aryl- $\alpha,\beta$ -ungesättigte *o*-Triflatanilide Heck-Reaktionen in hohen Ausbeuten und Enantiomerenverhältnissen eingehen: K. Hatanaka, J. J. Kodanko, M. Oestreich, L. E. Overman, L. A. Pfeiffer, J. W. Ziller, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] Andere Beispiele für  $\sigma$ -Alkyl-Pd<sup>II</sup>-Komplexe mit konformativ freien  $\beta$ -Wasserstoffatomen: a) R. Arnek, K. Zetterberg, *Organometallics* **1987**, *6*, 1230–1235; b) L. Zhang, K. Zetterberg, *Organometallics* **1991**, *10*, 3806–3813.
- [12] H. Ucar, K. Vanderpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, J. P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, J. H. Poupaert, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1138–1145.
- [13] a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595; b) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905–5911.
- [14] Die Carbonylgruppe des Isatins wurde als Ketal geschützt, um Nebenreaktionen zu verhindern, die durch die hohe Elektrophilie dieser Gruppe verursacht werden. Synthese von ketalisierten Isatinen: M. Rajopadhye, F. D. Popp, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1001–1005.
- [15] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-155109 (**15**) und -155110 (*O*-Tosylderivat von **15**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [16] HPLC-Analyse unter Verwendung einer Daicel-Chiralcel-OD-H-Säule (*n*-Hexan/*i*PrOH 90:10) ergab Basislinientrennung der Enantiomere.
- [17] Versuche, **14** und **15** chemisch zu korrelieren, sind bisher fehlgeschlagen. Daher wurde die Absolutkonfiguration von **14** auf der Grundlage der zu **15** ähnlichen HPLC-Charakteristika an einer chiralen stationären Phase<sup>[16]</sup> und der Analogie zur unserer früheren Modellstudie zugeordnet.<sup>[10]</sup>
- [18] a) Der vollständige Datensatz ist in den Hintergrundinformationen angegeben, und Kopien der NMR-Spektren sind von den Autoren erhältlich; b) das <sup>1</sup>H-entkoppelte <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum mit Zuordnung der Signale ist in den Hintergrundinformationen abgebildet.
- [19] G. R. Hoel, R. A. Stockland, G. K. Anderson, F. T. Ladipo, J. Braddock-Wilking, N. P. Rath, J. C. Mareque-Rivas, *Organometallics* **1998**, *17*, 1155–1165.
- [20] Ein farbloses Salz: G. A. Crispino, R. Breslow, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1849–1855.
- [21] Reaktionen in Gegenwart von TBP zeigten keinen quantitativen Umsatz innerhalb von 4 h. Nach 4 h ergab **11** das Heck-Produkt **14** in 40% Ausbeute (40 Mol-% Katalysatorbeladung), und **12** lieferte **15** in 75% Ausbeute (100 Mol-% Katalysatorbeladung).
- [22] Die pK<sub>a</sub>-Werte für die konjugierten Säuren von PMP und TBP sind in wässrigem Ethanol gemessen und für Acetonitril geschätzt worden. PMP: pK<sub>a</sub>(50-proz. wässriges Ethanol) = 9.54<sup>[23a]</sup> und pK<sub>a</sub>(Acetonitril) = 18.7<sup>[23b]</sup>; TBP: pK<sub>a</sub>(50-proz. wässriges Ethanol) = 2.70<sup>[23a]</sup> und pK<sub>a</sub>(Acetonitril) = 11.8<sup>[23a]</sup>.  $\Delta$ pK<sub>a</sub> ist ca. 7 pK<sub>a</sub>-Einheiten in beiden Lösungsmitteln.
- [23] a) J. C. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7355–7357; b) M. Dworniczak, K. T. Leffek, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1657–1661; c) C. Schlessner, C. Amatore, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7472–7482.

- [24] Übersicht zu  $\beta$ -Hydrideliminierungen von  $\sigma$ -Alkylübergangsmetallkomplexen: J. Cross in *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Vol. 2 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**, Kap. 8.
- [25] Der sechsgliedrige Palladacyclus trägt vermutlich auch zur Stabilität von **19** bei.<sup>[11, 24]</sup>
- [26] Für *syn*- ebenso wie *anti*- $\beta$ -Alkoxideliminierungen als abschließender Schritt bei intramolekularen Heck-Reaktionen siehe: a) J.-F. Nguen-fack, V. Bolitt, D. Sinou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1893–1894; b) K. Bedjeglal, L. Joseph, V. Bolitt, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 87–90.

## Oxoammoniumharze als metallfreie, hochreaktive, vielseitige polymere Oxidationsreagentien\*\*

Steffen Weik, Graeme Nicholson, Günther Jung und Jörg Rademann\*

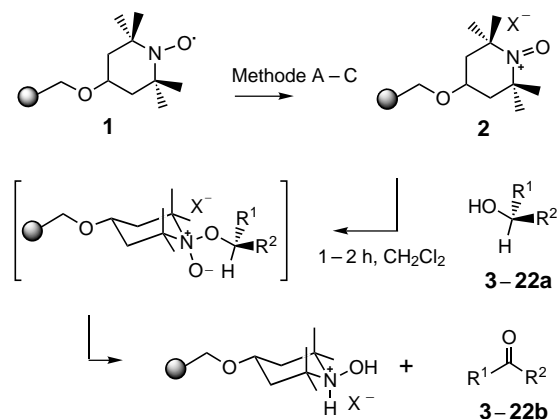
Komplexe organische Moleküle können entweder in Lösung oder angebunden an einen unlöslichen polymeren Träger hergestellt werden. Die polymerunterstützte Synthese in Lösung (PASP)<sup>[1–3]</sup> mit polymeren Reagentien und Abfangreagentien bietet eine attraktive Ergänzung zu diesen Konzepten, wobei die Vorteile beider traditioneller Methoden kombiniert werden können. Polymere Reagentien<sup>[4, 5]</sup> können in großem Überschuss eingesetzt und durch Filtration entfernt werden, wobei die Produkte leicht analysiert und in Lösung weiter umgesetzt werden können. Sie sind darüber hinaus hervorragend für die parallele kombinatorische Synthese<sup>[6, 7]</sup> geeignet. Sie ermöglichen die Herstellung von komplexen Verbindungsbibliotheken durch mehrstufige Synthesen in Lösung, können in automatisierten wie auch in Durchflusssystemen verwendet werden, und schließlich können sie – wie wir hier demonstrieren – eingesetzt werden, um Einzelverbindungen wie auch komplexe Gemische umzusetzen.<sup>[8]</sup>

Die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen ist eine der wichtigsten Reaktionen in der organischen Synthese, vor allem auf Grund der großen Produktvielfalt, die ausgehend von Aldehyden und Ketonen erhalten werden kann.<sup>[9]</sup> Zu den gebräuchlichen Oxidationsmitteln für diese Umsetzung zählen Dimethylsulfoxid (DMSO),<sup>[10]</sup> Periodinan<sup>[11]</sup> und verschiedene Schwermetallreagentien, letztere zumeist auf der Basis entweder von Chrom-<sup>[12]</sup> oder von Rutheniumoxiden.<sup>[13]</sup> Es gibt einige polymerunterstützte Oxidationsreagentien,<sup>[14]</sup> z. B. Schwermetalloxide, die an Ionenaustauscherharze gebunden sind.<sup>[15, 16]</sup> Ein Harz dieses Typs wurde kürzlich in

einer Reaktionssequenz eingesetzt, die zu Heterocyclen führt.<sup>[17]</sup> Allerdings schränkt die niedrige Reaktivität gegenüber anderen als Benzylalkoholen, der mögliche Verbleib von hochtoxischen Schwermetallen in den Produkten und die mögliche Überoxidation von Aldehyden die Anwendung von festphasengebundenen Metalloxiden in Parallelsynthesen ein.

Hier berichten wir über die Herstellung von Oxoammoniumhalogeniden als oxidierende reaktive Gruppen auf einem festen Trägermaterial und die Verwendung dieses Reagens bei der Oxidation von einzelnen Alkoholen und von komplexen Verbindungskollektionen. Oxoammoniumsalze wurden als reaktive Intermediate bei Oxidationen unter Verwendung des 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxylradikals (TEMPO) postuliert, welches üblicherweise unter Phasentransferbedingungen verwendet wird, z. B. mit Natriumhypochlorit als aktivierendem Oxidationsmittel in der wässrigen Phase.<sup>[18, 19]</sup> Kürzlich wurde TEMPO in Lösung zusammen mit einem polymergebundenen Oxidationsmittel<sup>[20]</sup> sowie als Katalysator auf Kieselgel<sup>[21]</sup> eingesetzt. Über die Verwendung von Oxoammoniumsalzen auf unlöslichen, quervernetzten Polymeren, die eine Integration in die übliche festphasenunterstützte Lösungssynthese zulassen, gibt es bis heute keine Berichte.<sup>[22]</sup> Wir entschieden uns, Oxoammoniumsalze im wasserfreien System zu verwenden, um hochreaktive Oxidationsmittel zu erhalten, die eine Überoxidation zu Säuren durch den Ausschluss von Sauerstoffdonoren vermeiden.<sup>[23]</sup>

Das 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxyl-Radikal wurde mit Natriumhydrid als Base an mit 1 % Divinylbenzol quervernetztes Polystyrolharz gebunden (Schema 1).<sup>[24]</sup> Die



Schema 1. Das Oxoammoniumharz **2** wurde in einer dreistufigen Synthese ausgehend von chlormethyliertem Polystyrolharz hergestellt und in der Oxidation der Alkohole **3a–22a** eingesetzt. Die Oxidation des Harzes **1** wurde mit Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub> oder NCS/HCl durchgeführt (Methoden A–C).

Elementaranalyse des so erhaltenen Harzes **1** ergab eine Beladung von 0.93 mmol g<sup>−1</sup> mit Radikal; ESR-spektroskopisch wurde die Anwesenheit des freien Radikalelektrons belegt, dabei wurde das charakteristische Triplettssignal detektiert, welches durch die Kopplung mit dem <sup>14</sup>N-Kern entsteht. Dementsprechend war im HR-MAS-NMR-Spektrum eine deutliche Linienverbreiterung beobachtbar, die durch die verstärkte Relaxation der Kernmagnetisierung auf Grund der Wechselwirkung mit den persistenten Elektronen-

[\*] Dr. J. Rademann, Dipl.-Chem. S. Weik, G. Nicholson, Prof. Dr. G. Jung  
Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen  
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 7071-29-5560  
E-mail: joerg.rademann@uni-tuebingen.de

[\*\*] J.R. bedankt sich bei Prof. M. E. Maier, Tübingen, dem Strukturfonds der Universität Tübingen und der Fa. Merck KGaA, Darmstadt, für großzügige Unterstützung.