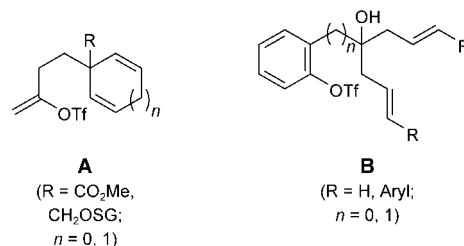


wider,^[1] dass sich die asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktion^[2] zu einer bedeutenden Methode zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung entfaltet hat.^[3] Die Entwicklung asymmetrischer Varianten derartiger Heck-Cyclisierungen ist auf zwei Wegen verwirklicht worden: durch indirekten^[4] und durch direkten^[5] Aufbau des stereogenen Kohlenstoffzentrums.

Die indirekte Bildung stereogener Kohlenstoffzentren wurde durch asymmetrische Heck-Cyclisierung prochiraler Vorstufen **A** (SG = Schutzgruppe) erzielt, die sich als beson-



ders geeignete Substrate für diese so genannten gruppenselektiven Cyclisierungen etabliert haben. Aber trotz eleganter Arbeiten von Shibasaki et al.^[6] scheint diese Methode auf Systeme wie **A** beschränkt zu sein, in denen die enantiotopen Gruppen in ein cyclisches Gerüst eingebettet sind.^[7,8] Interessanterweise wurde über entsprechende desymmetrisierende Heck-Cyclisierungen weniger rigider Systeme **B** noch nicht berichtet.^[9] Uns erschienen Verbindungen des Typs **B** als attraktive Substrate für die Untersuchung derartiger Desymmetrisierungsreaktionen. Mit dieser Arbeit möchten wir sowohl über die erste katalytische desymmetrisierende intramolekulare Heck-Reaktion einer offenkettigen Vorstufe **B** berichten als auch den experimentellen Nachweis einer ungewöhnlichen katalysator dirigierenden Hydroxygruppe^[10] in diesen Ringschlussreaktionen vorstellen.

Eine ausführliche Untersuchung der Reaktionsbedingungen für die Desymmetrisierung des Prototypen von **B** (R = H, n = 1) führte nur zu unbefriedigenden Enantiomerenüberschüssen ($\leq 40\%$ ee).^[11] Diese Beobachtungen haben uns die Einführung von Arylresten in den terminalen Positionen der Allylgruppen in **B** in Erwägung ziehen lassen (R = Ph, n = 1). Von dieser Veränderung erhofften wir uns, dass sie sich in zweierlei Hinsicht als günstig erweisen würde: 1) Vermeidung der Alkenwanderung nach der Heck-Reaktion aufgrund der Styroleinheit und 2) Verbesserung der Enantioselectivität wegen erhöhter sterischer Hinderung und Aryl-Aryl-Wechselwirkungen.

Die erforderlichen Cyclisierungsvorstufen **11** und **12** lassen sich auf das Acetonid **1** bzw. das Lacton **2** zurückführen (Schema 1). Die direkte Synthese von Bishomoallylalkoholen aus Estern durch doppelte Allylierung mit γ -substituierten Allylmetallreagentien ist schwierig, da es keine allgemein anwendbare Methode gibt, mit der Regio- sowie Diastereoselektivität kontrolliert werden können. Wir haben dafür eine zuverlässige Reaktionssequenz entwickelt, die aus einer regioselektiven Bispropargylierung unter Verwendung des Zinkreagens **4** und einer diastereoselektiven Reduktion mit Aluminiumhydriden besteht.^[12] Die Anwendung dieser Vorgehensweise auf **1** und enolisierbares **2** führte zu **5** (n = 0) und

Asymmetrische Heck-Reaktion

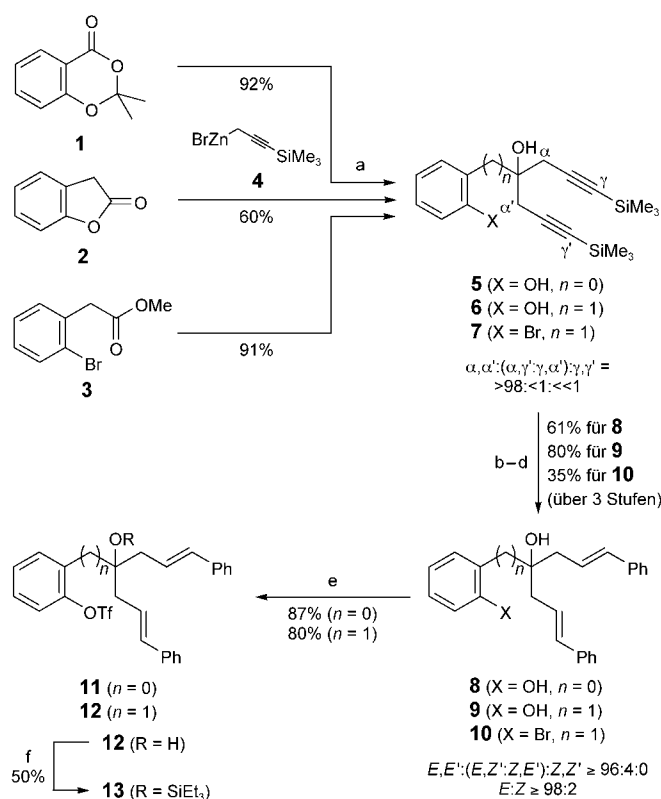
Katalytische desymmetrisierende intramolekulare Heck-Reaktion: Nachweis einer ungewöhnlichen hydroxydirigierten Alkeninsertion**

Martin Oestreich,* Fernando Sempere-Culler und Axel B. Machotta

In einer beachtlichen Zahl schöner Anwendungen in der Synthese strukturell faszinierender Naturstoffe spiegelt sich

[*] Dr. M. Oestreich, Dipl.-Chem. F. Sempere-Culler, A. B. Machotta
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität
Albertstraße 21, 79104 Freiburg im Breisgau (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-6100
E-mail: martin.oestreich@gmail.com, chemie.uni-freiburg.de

[**] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie und durch die Wissenschaftliche Gesellschaft in Freiburg im Breisgau gefördert. M.O. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Emmy Noether-Stipendium (2001–2005) und Professor Reinhard Brückner für seine stetige Unterstützung. Die Autoren bedanken sich bei Ilona Hauser für ihre geschickte technische Unterstützung und bei Gerd Fehrenbach und Dr. Richard Krieger für die Durchführung der HPLC-Analytik. Darüber hinaus danken wir der Bayer Chemicals AG (Leverkusen) für die großzügigen Spenden an Palladiumpräkatalysatoren und (S)-Cl-MeO-biphep.



Scheme 1. Synthese der Cyclisierungsvorstufen **10–13**. Reaktionsbedingungen: a) **4**, THF, RT; b) TBAF·3 H₂O, THF, RT; c) PhI, [PdCl₂(PPh₃)₂], CuI, Et₃N; d) Red-Al (n = 0) oder LiAlH₄ (n = 1), THF, RT; e) Tf₂O, 2,6-Lutidin, DMAP, CH₂Cl₂, –30°C → RT (n = 0) und PhNTf₂, Cs₂CO₃, DMF, RT (n = 1); f) Et₃SiOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0°C. TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, Red-Al = Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid, DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, Tf = Trifluormethansulfonyl.

6 (n = 1) in exzellenten Regio- (**1** → **5** und **2** → **6**) und Diastereoselektivitäten (**5** → **8** und **6** → **9**). Die ungünstige Nähe der beiden Hydroxygruppen in **8** gestaltete dessen chemoselektive Triflatierung recht schwierig, wohingegen die Triflatierung von **9** reibungslos verlief (**8** → **11** und **9** → **12**, Schema 1). Das entsprechende Arylbromid **10** wurde der gleichen Reaktionssequenz folgend hergestellt (**3** → **7** → **10**, Schema 1).

Nach Cyclisierung des Diens **12** in verschiedenen Lösungsmitteln^[13a] unter Standardbedingungen (5.0 Mol-% Pd(OAc)₂, 7.5 Mol-% (*R*)-binap (**L1**), K₂CO₃, 80°C) konnten wir erfreulicherweise nur ein einziges Isomer, **14**,^[14] mit dazu deutlich erhöhter Enantioselektivität isolieren (Tabelle 1, Eintrag 1).^[13b] Ersetzen von **L1** durch das davon abgeleitete Derivat **L2** führte zu einer leicht verminderten Selektivität (Tabelle 1, Eintrag 2); hingegen ergab der neuartige binap-Ersatz (*S*)-Cl-MeO-biphep (**L3**),^[15] für den zuvor keine Anwendungen in asymmetrischen Heck-Reaktionen beschrieben worden waren,^[16] die beste Enantioselektivität (Tabelle 1, Eintrag 3).^[17]

Vollständiger Umsatz begleitet von verbesserter Enantioselektion wurde sogar bei 60 und 50°C erzielt (Tabelle 1, Einträge 4–6). Bei Temperaturen unter 50°C und den damit verbundenen verlängerten Reaktionszeiten wurde jedoch die intramolekulare Wanderung der Triflylgruppe (Transtriflatie-

rung) zur Konkurrenzreaktion. Um diese unerwünschte Nebenreaktion zu vermeiden, stellten wir den Silylether von **12** her (**12** → **13**, Schema 1). Völlig unerwartet ergab die Cyclisierung von **13** unter identischen Reaktionsbedingungen wie für **12** nahezu racemisches **15** (Tabelle 1, Eintrag 7). Das desoxygenierte Substrat **17** lieferte gleichermaßen **18** mit sehr geringer Enantioselektivität (Schema 2).^[18]

Dieser ausgeprägte Effekt (88 gegenüber 0–18% *ee*) deutet bereits an, dass die ungeschützte Hydroxygruppe die entscheidende Rolle im konfigurationsbestimmenden Schritt des Ringschlusses von **12** spielt. Eine plausible Annahme ist, dass die freie Hydroxygruppe als katalysator-dirigierende Gruppe fungiert. Dies wurde ferner durch die Durchführung der Heck-Cyclisierungen von **12** in Gegenwart von äquimolaren Mengen eines Alkoholadditivs (MeOH oder *t*BuOH) verifiziert.^[19] Die Cyclisierung von **12** lieferte **14** mit lediglich mäßigen Enantiomerenüberschüssen (Tabelle 1, Einträge 8 und 9), im Einklang mit der Annahme, dass die *externe* Hydroxygruppe mit der Koordination des Katalysators durch die *interne* tertiäre Hydroxygruppe von **12** konkurriert.

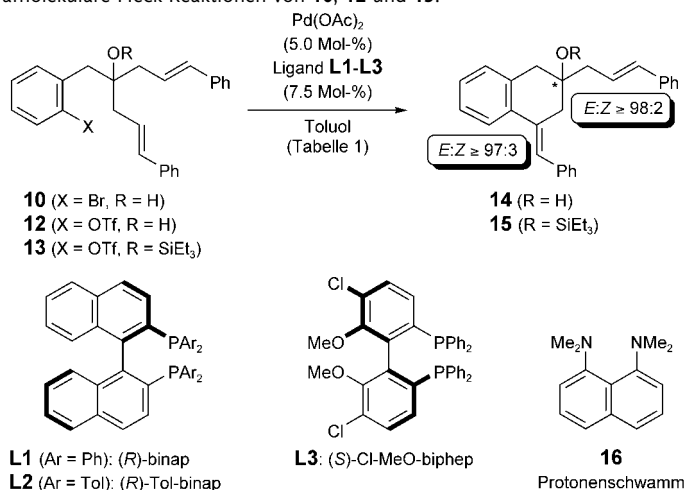
Darüber hinaus erfolgen die Ringschlüsse von **17** und **12** mit deutlich unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten. Während die Cyclisierung von **12** nach 20 h bei 50°C vollständig ist, ist der Umsatz von **17** nur gering. Dieser beschleunigende Effekt stützt erneut den Befund, dass bei diesen Heck-Cyclisierungen die intramolekulare Koordination des Katalysators wichtig ist.^[20] Die Veränderung der Position der ungeschützten Hydroxygruppe relativ zur Triflateinheit hat einen ähnlichen Effekt. Der Bishomoallylalkohol **11**, eine Cyclisierungsvorstufe für einen fünfgliedrigen Ring, cyclisiert in schlechter Ausbeute und mit niedriger Enantioselektivität (**11** → **19**, Schema 3).

Um zu klären, ob die freie Hydroxygruppe oder die entsprechende Alkoxyfunktion die eigentlich dirigierende Gruppe ist, untersuchten wir einige Basen (Tabelle 1, Einträge 10–13). Mit Ausnahme von starken anorganischen Basen hatten alle Basen nur einen geringfügigen Einfluss auf die Enantiomerenreinheit von **14**. So bleibt die hohe Enantioselektivität auch von NaOAc als Base unberührt, ein weiterer Hinweis darauf, dass vermutlich die freie Hydroxygruppe als schwacher Ligand für den Palladiumkatalysator dient.

Die Koordination der Hydroxygruppe erfordert eine freie Koordinationsstelle am Palladiumzentrum, die im Prinzip unter den so genannten kationischen Reaktionsbedingungen verfügbar ist.^[2,3] In einem Kontrollexperiment haben wir unter Verwendung des entsprechenden Arylbromids **10** die Heck-Cyclisierung unter neutralen Bedingungen^[21] durchgeführt. Die Enantioselektivität war erwartungsgemäß gering (Tabelle 1, Eintrag 14). Basierend auf diesen experimentellen Beobachtungen schlagen wir einen Mechanismus vor, in dem die kationische Arylpalladiumspezies **C** reversibel von der tertiären Hydroxygruppe unter Bildung eines sechsgliedrigen Ringes koordiniert wird (**C** und **D**, Schema 4). Das Schicksal des Schlüsselintermediats **D** ist unklar, da die Alkeninsertion unter Einbeziehung fünffach koordinierter Palladiumkomplexe noch nicht vollständig verstanden ist (**D** → **E**).^[21,22]

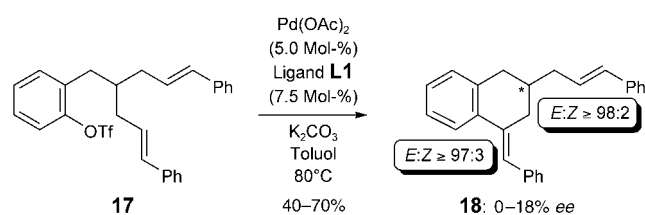
In unserem Fall erscheint ein modifiziertes Szenario wahrscheinlich: Die Koordination durch die Hydroxygruppe in **D** erzeugt einen hoch geordneten Übergangszustand, der

Tabelle 1: Desymmetrisierende intramolekulare Heck-Reaktionen von **10**, **12** und **13**.^[a]

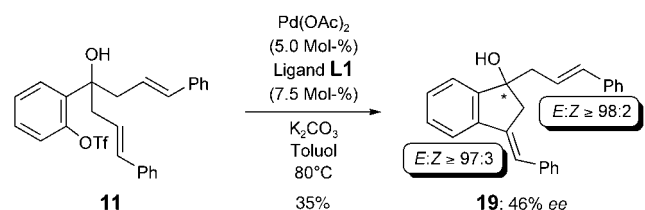


Eintrag	Vorstufe	Base, Additive	L	T [°C]	t [h]	Produkt	ee [%] ^[b]	Ausb. [%] ^[c]
1	12	K ₂ CO ₃	L1	80	15	14	88	74
2	12	K ₂ CO ₃	L2	80	15	14	80	81
3	12	K ₂ CO ₃	L3	80	15	14	90 ^[d]	81
4	12	K ₂ CO ₃	L1	60	20	14	92	85
5	12	K ₂ CO ₃	L3	60	20	14	94 ^[d]	85
6	12	K ₂ CO ₃	L1	50	20	14	92	85
7	13	K ₂ CO ₃	L1	80	15	15	2 ^[e]	55
8	12	K ₂ CO ₃ , MeOH ^[f]	L1	80	15	14	42	85
9	12	K ₂ CO ₃ , <i>t</i> BuOH ^[f]	L1	80	15	14	54	85 ^[g]
10	12	TMP	L1	80	15	14	78	65
11	12	NaOAc	L1	80	15	14	86	85
12	12	16	L1	80	15	14	90	54
13	12	Cs ₂ CO ₃	L1	80	15	14	–	– ^[h]
14	10	K ₂ CO ₃	L1	80	15	14	12 ^[d]	25 ^[i]

[a] Alle Reaktionen wurden bei einer Substratkonzentration von 0.1 M in Toluol in Gegenwart von 4.0 Äquiv. der entsprechenden Base durchgeführt. [b] Der Enantiomerenüberschuss der abgebildeten *E,E*-Diastereomere wurde per HPLC unter Verwendung einer Daicel-Chiralcel-AD-Säule (*n*-Heptan:2-Propanol=90:10 bei 15 °C) bestimmt. [c] Ausbeute an analytisch reinem isoliertem Produkt nach Flashchromatographie an Kieselgel. [d] Entgegengesetzte Absolute Konfiguration im Vergleich zur Cyclisierung von **12** in Gegenwart von **L1** (Tabelle 1, Eintrag 1). [e] Der Enantiomerenüberschuss wurde per HPLC mit einer Daicel-Chiralcel-AD-Säule (*n*-Heptan:2-Propanol=100:1 bei 20 °C) bestimmt. [f] 1.0 Äquiv. des wasserfreien und entgasteten Alkohols. [g] Etwa 80% Umsatz. [h] Kein Produkt nachgewiesen. [i] Die Reaktion wurde unter gleichen Bedingungen wie für **12** durchgeführt; Ausbeute nicht optimiert. TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin.



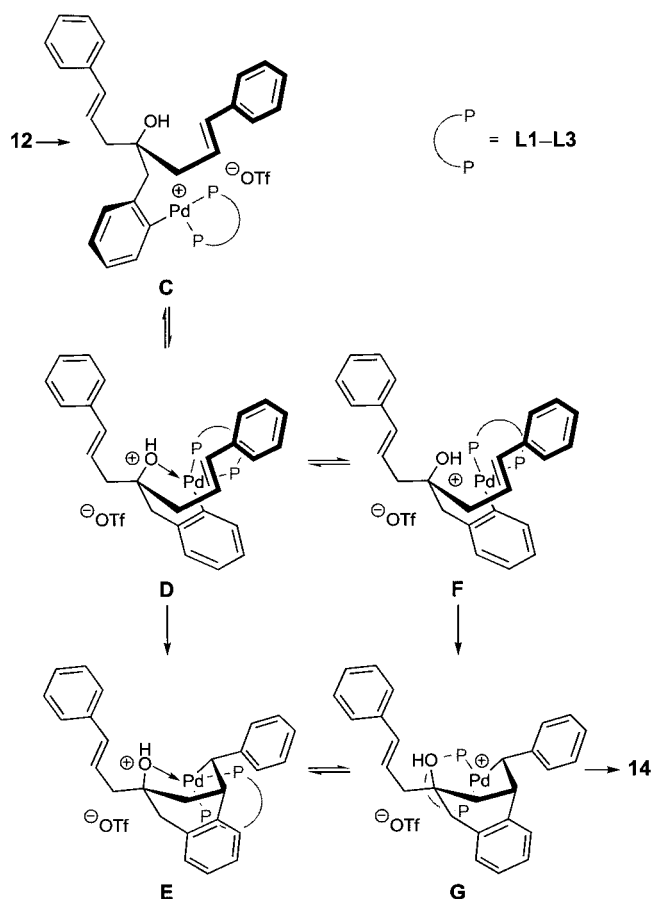
Schema 2. Desymmetrisierende intramolekulare Heck-Reaktion von **17**.



Schema 3. Desymmetrisierende intramolekulare Heck-Reaktion von **11**.

eine effiziente Differenzierung der zuvor enantiotopen Äste erlaubt. Sowohl eine dissoziierte (**D**→**F**→**G**) als auch eine assoziierte (**D**→**E**→**G**) Insertion sind plausible Reaktionspfade auf dem Weg zu **14**. Die hohe beobachtete Enantioselektivität für **12** könnte von der idealen Anordnung der Hydroxygruppe und des Palladiumzentrums stammen.^[23]

Wir haben eine katalytische desymmetrisierende intramolekulare Heck-Reaktion einer strukturell neuen Substanzklasse ausgearbeitet. Diese Untersuchungen haben eine konzeptionell interessante Funktion einer Hydroxygruppe als katalysatorordnende Gruppe in einer asymmetrischen Heck-Reaktion aufgedeckt.^[10] Abgesehen von weiteren Studien zu einem besseren Verständnis des Mechanismus, untersuchen wir momentan den Nutzen von chiralen Alkoholen als zusätzlichen Liganden in asymmetrischen Heck-Reaktionen. Von einer Anwendung dieser Methodik in der formalen Totalsynthese von Anthracyclinen werden wir in Kürze berichten.^[24]



Schema 4. Katalysatordirigierende Hydroxygruppe.

Eingegangen am 9. Juni 2004

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Asymmetrische Synthese · C-C-Kupplungen · Kreuzkupplungen · Palladium

- [1] A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2964.
- [2] a) M. Shibasaki, F. Miyazaki in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: E.-i. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York, **2002**, S. 1283–1315; b) Y. Donde, L. E. Overman in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2nd ed., Wiley, New York, **2000**, S. 675–697.
- [3] a) J. T. Link in *Organic Reactions*, Vol. 60 (Hrsg.: L. E. Overman), Wiley, New York, **2002**, S. 157–534; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [4] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739.
- [5] N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.
- [6] a) Y. Sato, S. Watanabe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2589–2592; b) K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11737–11748.
- [7] Desymmetrisierung von Bicyclodienen: M. Lautens, V. Zunic, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 399–407.
- [8] Eine andere Strategie zur Desymmetrisierung von cyclischen Substraten: S. Bräse, *Synlett* **1999**, 1654–1656.
- [9] Übersicht zu enantioselektiven Desymmetrisierungen: M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784.
- [10] Chelatkontrollierte Heck-Reaktionen: a) P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8217–8225; b) K. Itami, T. Nokami, Y. Ishimura, K. Mitsudo, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577–11585; c) P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3430–3431; d) regioselektive Vinylierung von Allylalkoholen: E. Bernocchi, S. Cacci, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3073–3076.
- [11] Die Bildung zweier Isomere als Folge einer Alkenwanderung war ein zusätzliches Problem; dennoch wurden für beide Isomere identische Enantiomerenüberschüsse bestimmt.
- [12] M. Oestreich, F. Sempere-Culler, *Chem. Commun.* **2004**, 692–693, zit. Lit.
- [13] a) Aus dem Standardrepertoire von Lösungsmitteln, die typischerweise in asymmetrischen Heck-Reaktionen benutzt werden, funktionierten THF und Toluol gleich gut; die Enantioselektion war in Toluol geringfügig besser. b) Die Enantioselektivität wird interessanterweise von niedrigen Katalysatormengen (1.0 Mol-% Pd(OAc)₂ und 1.5 Mol-% **L1**) nicht beeinträchtigt.
- [14] Die Absolutkonfiguration von **14** ist noch nicht bestimmt worden, da bisher alle Bestrebungen **14** zu derivatisieren und zu kristallisieren oder chemisch zu korrelieren, fehl geschlagen sind.
- [15] C. Laue, G. Schröder, D. Arlt (Bayer AG), DE-A1 19522293, **1995**.
- [16] Über asymmetrische Heck-Reaktionen, in denen MeO-biphenyl verwendet wird, wurde bereits berichtet: a) G. Trabesinger, A. Albinati, N. Feiken, R. W. Kunz, P. S. Pregosin, M. Tschoerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6315–6323; b) M. Tschoerner, A. Albinati, P. S. Pregosin, *Organometallics* **1999**, *18*, 670–678; c) L. F. Tietze, K. Thede, R. Schimpf, F. Sannicolò, *Chem. Commun.* **2000**, 583–584.
- [17] Eine kurze Untersuchung von oxazolinhaltigen P,N-Liganden zeigte, dass Diphosphine mit axialer Chiralität die beste Wahl für diese intramolekularen Heck-Reaktionen waren. Erfolgreiche Anwendungen von P,N-Liganden: a) D. Kiely, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9545–9547; b) L. Ripa, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 595–602; c) Übersicht zu P,N-Liganden: O. Loiseleur, M. Hayashi, M. Keenan, N. Schmies, A. Pfaltz, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 16–22.
- [18] Die Cyclisierungsvorstufe **17** wurde über eine zweifache Palladium(0)-katalysierte und Et₃B-vermittelte C-Allylierung von 2-Hydroxyacetophenon mit Zimtalkohol und anschließende Desoxygenierung hergestellt: Y. Horino, M. Naito, M. Kimura, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3113–3116.
- [19] Um die Oxidation eines sekundären Alkohols in einem Substrat zu unterdrücken, haben Shibasaki et al. *t*BuOH als Cosolvens in einer asymmetrischen Heck-Reaktion verwendet, wovon der Enantiomerenüberschuss des Reaktionsproduktes unbeeinträchtigt geblieben ist: K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Synthesis* **1993**, 920–930. Für eine allgemeine Studie über Alkohole als Cosolventien siehe Lit. [3b].
- [20] Exzellente Übersicht zu substratdirigierten Reaktionen: A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [21] A. Ashimori, B. Bachand, M. A. Calter, S. P. Govek, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488–6499.
- [22] Wolfe et al. haben jedoch kürzlich über den Nachweis einer Alkeninsertion in eine Aryl-Palladium-Alkoxy-Zwischenstufe berichtet: J. P. Wolfe, M. A. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1620–1621.
- [23] Im Gegensatz dazu führt diese intramolekulare Koordination bei der Cyclisierung von **11** zur Bildung eines nahezu planaren (und gespannten) fünfgliedrigen Ringes, der möglicherweise für die merklich verringerte Enantioselektivität verantwortlich ist.
- [24] M. Oestreich, F. Sempere-Culler, Manuskript in Vorbereitung.