

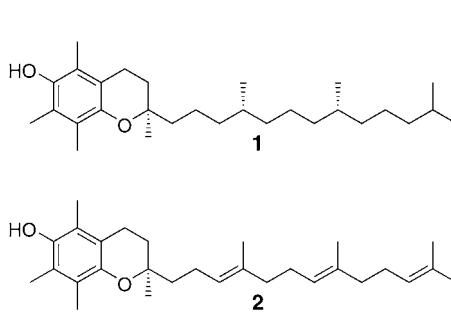
Dominoreaktionen

Palladium-katalysierte enantioselektive Dominoreaktion zur effizienten Synthese von Vitamin E**

Lutz F. Tietze,* Konrad M. Sommer, Julia Zinngrebe und Florian Stecker

Professor Hiriyakkanavar Ila zum 60. Geburtstag gewidmet

Vitamin E gehört zu den fettlöslichen Vitaminen und ist ein Sammelbegriff für alle Tocopherole und Tocotrienole. Es handelt sich hierbei um acht natürliche Verbindungen, die in Abhängigkeit vom Methylierungsgrad ihres aromatischen Rings als α , β , γ und δ bezeichnet werden und die alle ein Chroman-Gerüst mit einem stereogenen Zentrum an C2 mit der (*R*)-Konfiguration aufweisen (Beispiele: α -Tocopherol: **1**, α -Tocotrienol: **2**).^[1] Hierbei ist das natürliche α -

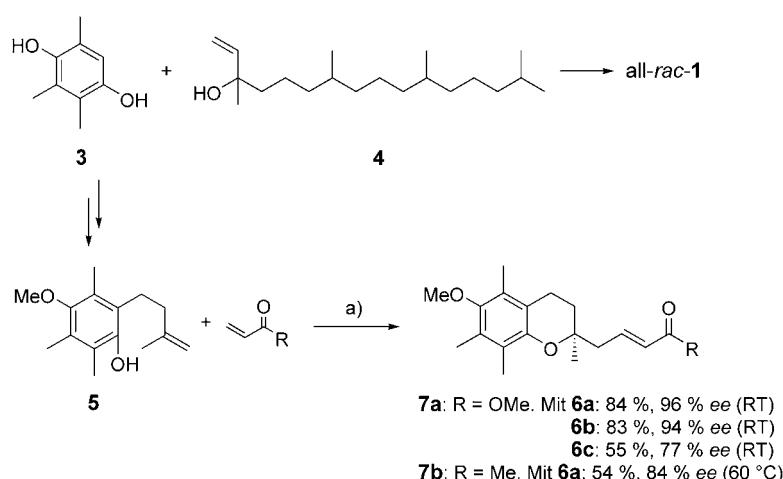


Tocopherol (**1**) mit der (*R*)-Konfiguration an allen stereogenen Zentren die biologisch aktivste Verbindung. Vitamin E wirkt als Antioxidans und wird als essentieller Schutzfaktor gegen die Lipidperoxidation angesehen; es schützt besonders die für den tierischen und menschlichen Organismus essenziellen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch Auffangen der im Körper als Nebenprodukte des normalen oxidativen Stoffwechsels gebildeten hochreaktiven freien Radikale, die eine irreversible Zerstörung der Zellmembranen bewirken.^[2]

Technisch wird α -Tocopherol (**1**) in großem Maßstab durch säurekatalysierte Umsetzung von Trimethylhydrochinon (**3**) mit all-*rac*-Isophytol (**4**) hergestellt (siehe Schema 1), wobei

ein Gemisch aus acht Stereoisomeren entsteht. Auf diese Weise werden allerdings auch Verbindungen mit einer (*S*)-Konfiguration am Chroman-Gerüst und damit einer sehr viel geringeren antioxidativen Wirkung gebildet.^[3] Auch vonseiten der Industrie besteht daher ein großes Interesse an der Entwicklung eines Verfahrens für den effizienten enantioselektiven Aufbau von α -Tocopherol (**1**); besonders gilt dies für die stereoselektive Bildung des stereogenen Zentrums am Chromanring, möglichst unter gleichzeitiger Einführung der Seitenkette.

Es gibt bereits einige enantioselektive Synthesemethoden von **1**, die jedoch für einen industriellen Einsatz nicht geeignet sind.^[4] Hier beschreiben wir ein neues enantioselektives Palladium-katalysiertes Verfahren,^[5] das es ermöglicht, nicht nur das chirale Chroman-Gerüst^[6] mit einer Enantioselektivität von 96 % *ee* aufzubauen, sondern gleichzeitig einen Teil der Seitenkette von Vitamin E im Rahmen einer Dominoreaktion^[7] einzuführen. Es handelt sich dabei um eine



Schema 1. Oben: Technische Herstellung von racemischem α -Tocopherol (**1**) durch Umsetzung von Trimethylhydrochinon (**3**) mit all-*rac*-Isophytol (**4**). Unten: Dominoreaktion zur Herstellung von **7** unter Verwendung der BOXAX-Liganden **6a–c**.
Bn = Benzyl.

enantioselektive Wacker-Oxidation^[8] mit nachfolgender Heck-Reaktion (Schema 1).^[9]

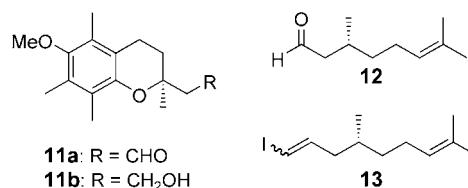
Als Substrat wurde das Alken **5** verwendet, das aus Trimethylhydrochinon (**3**) in wenigen Stufen über eine säurekatalysierte Kondensation mit Methylvinylketon und Umsetzung mit dem Lombardo-Reagens^[10] in einer Gesamtausbeute von 60 % synthetisiert werden konnte. Die Reaktion von **5** mit Acrylsäuremethylester in Dichlormethan in Gegenwart von katalytischen Mengen Pd(TFA)₂ (TFA = Trifluoracetat), dem chiralen Liganden (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX **6a**^[11] und *p*-Benzochinon führte mit 96 % *ee* und in 84 % Ausbeute

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. K. M. Sommer, Dipl.-Chem. J. Zinngrebe, Dipl.-Chem. F. Stecker
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-9476
E-mail: ltietze@gwdg.de

[**] Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 416) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Roche Vitamins (jetzt DSM-Vitamins) für die Bereitstellung von Referenzproben und Symrise für (*R*)-Citronellol.

zum gewünschten Chroman **7a**^[12] vergleichbar gute Selektivitäten wurden mit (S,S)-Bn-BOXAX (**6b**) erhalten. Bei Verwendung von **6c** als Ligand, der aus (L)-t-Leucin hergestellt wird, war die Selektivität deutlich geringer; ähnliche Effekte wurden bereits bei anderen katalytischen Prozessen beobachtet.^[13] Die Dominoreaktion kann auch mit Methylvinylketon unter Bildung von **7b** durchgeführt werden; allerdings wurden hier eine niedrigere Selektivität von 84% ee und eine niedrigere Ausbeute erhalten. Die Umsetzung mit einfachen Alkenen wie 3-Methyl-1-penten lieferte nicht das gewünschte Produkt.

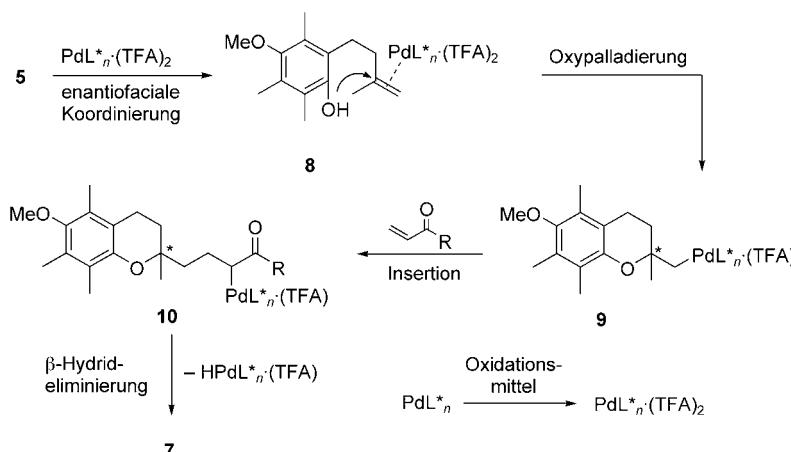
Wir gehen davon aus, dass im ersten Schritt der Dominoreaktion **5** über seine Doppelbindung enantiofacial an den chiralen Katalysator aus $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ und dem enantiomerenreinen Liganden **6** koordiniert, wobei **8** gebildet wird, das anschließend über eine Oxypalladierung unter Bildung des Chroman-Gerüstes und Aufbau des stereogenen Zentrums zu **9** weiterreagiert (Schema 2). Die Palladium-Spezies kann dann in einer nachgeschalteten Heck-Reaktion mit Acrylat



Die vorgestellte enantioselektive Dominoreaktion ermöglicht den effizienten und stereoselektiven Aufbau des Chroman-Gerüstes von Vitamin E unter gleichzeitiger Einführung eines Teils der Seitenkette mit sehr guten ee-Werten und in hohen Ausbeuten.

Eingegangen am 12. August 2004
Online veröffentlicht am 26. November 2004

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Dominoreaktionen · Heck-Reaktionen · Palladium · Vitamine · Wacker-Oxidation



Schema 2. Mechanismus der Palladium-katalysierten Dominoreaktion von **5**.

oder Methylvinylketon das Intermediat **10** bilden, das unter $\text{Pd}-\beta$ -Hydrideliminierung zum Endprodukt **7** und Pd^0 führt. Für den Katalysezyklus ist es erforderlich, dass Pd^0 wieder zu Pd^{2+} oxidiert wird – dies gelingt durch Zugabe von *p*-Benzochinon, das den Reaktionsablauf nicht stört.

Für die weitere Umsetzung von **7a** oder **7b** zu α -Tocopherol (**1**) sind zahlreiche Möglichkeiten denkbar: So wurde der ungesättigte Ester **7a** durch Dihydroxylierung^[14] unter Verwendung von AD-mix- β in das entsprechende Diol überführt, das durch oxidative Spaltung mit Natriumperiodat den Aldehyd **11a** lieferte; **11a** kann in wenigen Stufen in literaturbekannter Weise in α -Tocopherol überführt werden.^[15] Eine direkte ozonolytische Spaltung von **7a** zu **11a** gelang nicht. Über eine Reduktion des Aldehyds **11a** zum Alkohol **11b** konnte zudem durch einen Vergleich der Daten mit bekannten Werten^[16] die absolute Konfiguration des stereogenen Zentrums in **7a** bestimmt werden. Alternativ ließe sich Vitamin E aus dem Keton **7b** über eine Reaktion mit dem aus (*R*)-Citronellal (**12**) leicht zugänglichen Vinyliodid **13** mit nachfolgender Dehydratisierung und Hydrierung herstellen.

- [1] a) T. Netscher, *Chimia* **1996**, *50*, 563–567; b) M. K. Horwitt, *Am. J. Clin. Nutr.* **1986**, *44*, 973–985; c) H. M. Evans, K. S. Bishop, *Science* **1922**, *56*, 650–651.
- [2] a) G. T. Vatessary, W. E. Smith, H. T. Quach, *Lipids* **1989**, *24*, 1043–1047; b) H. N. Jacobson, *Free Radical Biol. Med.* **1987**, *3*, 209–213; c) G. W. Burton, A. Joyce, K. U. Ingold, *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 281–290; d) G. W. Burton, A. Joyce, K. U. Ingold, *Lancet* **1982**, *2*, 327–328; e) J. E. Packer, T. F. Slater, R. L. Willson, *Nature* **1979**, *278*, 737–738; f) E. J. Simon, C. S. Gross, A. T. Milhorat, *J. Biol. Chem.* **1956**, *221*, 797–805.
- [3] a) J. Kreimayer, M. Schmidt, *Pharm. Ztg.* **1998**, *143*, 823–828; b) R. V. Acuff, R. G. Dunworth, L. W. Webb, J. R. Lane, *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *67*, 459–464; c) C. Kiyose, R. Maramatsu, Y. Kameyama, T. Ueda, O. Igarashi, *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *65*, 785–789; d) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Band A27, VCH, Weinheim, **1996**, S. 478–488; e) K. U. Ingold, G. W. Burton, D. O. Foster, L. Hughes, D. A. Lindsay, A. Webb, *Lipids* **1987**, *22*, 163–172; f) S. C. Cheng, G. W. Burton, K. U. Ingold, D. O. Foster, *Lipids* **1987**, *22*, 469–473; g) G. Leibold, *Vitamin E*, ECON Taschenbuchverlag, **1986**.
- [4] a) B. M. Trost, N. Asakawa, *Synthesis* **1999**, 1491–1494; b) L. F. Tietze, J. Görlitzer, A. Schuffenhauer, M. Hübner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1075–1084; c) B. M. Trost, D. F. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9074–9075; d) J. A. Hyatt, C. Skelton, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 523–526; e) L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synlett* **1996**, *11*, 1041–1042; f) E. Mizuguchi, T. Suzuki, K. Achiwa, *Synlett* **1994**, 929–930; g) K. Takabe, K. Okisaka, Y. Uchiyama, T. Katagiri, H. Joda, *Chem. Lett.* **1985**, 561–562; h) H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 650–671.
- [5] L. F. Tietze, H. Ilia, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453–3516.
- [6] Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064.
- [7] a) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; b) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibusaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64; c) L. F. Tietze, M. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 363–371; d) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**,

- [96, 115–136; e) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; f) M. F. Semmelhack, W. R. Epa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7205–7208.

[8] a) R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2998–3001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892–2895; b) M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907–2908.

[9] a) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; c) A. de Meijere, E. F. Meyer in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; d) M. Beller, T. H. Riermeir, G. Stark in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

[10] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293–4296.

[11] a) H. Hocke, Y. Uozumi, *Synlett* **2002**, 2049–2053; b) T. Furutani, M. Hatsuda, R. Imashiro, M. Seki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4763–4768; c) F. Dubois, M. Gingras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039–5040; d) M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Scalfani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368; e) Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1603–1606; f) T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658; g) J. I. Kim, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9309–9317; h) A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245–1253.

[12] Eine Mischung aus Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 0.0214 mmol, 0.1 Äquiv.) und (S,S)-iPr-BOXAX **6a** (40.7 mg, 0.0856 mmol, 0.4 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (0.1 mL, ent gast) wurde 30 min bei RT gerührt, nachfolgend mit *p*-Benzochinon (93.1 mg, 0.855 mmol, 4.0 Äquiv.) versetzt und erneut 10 min gerührt. Zu der Suspension wurde eine Lösung von **5** (50 mg, 0.214 mmol, 1.0 Äquiv.) und Acrylsäuremethylester (91.9 mg, 1.07 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (0.20 mL, ent gast) gegeben und die Mischung 3.5 d bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Nach Ende der Reaktion wurde mit 1N HCl (5 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1N NaOH-Lösung (3×5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan/Diethylether) gereinigt. Das Chroman **7a** (57 mg, 0.181 mmol, 84 %) wurde als klares Öl erhalten. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase (OD-Chiracel, Hexan/Isopropanol) und lieferte einen Wert von 96 % ee. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte durch Überführung in den Alkohol **11b** und Vergleich des Drehwertes mit literaturbekannten Werten.^[16]^{[1]H-NMR} (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, 2'- CH_3), 1.77 (dd, 1 H, $J = 7.1, 14.2$ Hz, 3'- H_a), 1.85 (dd, 1 H, $J = 7.1, 14.1$ Hz, 3'- H_b), 2.09, 2.14, 2.19 (3 × s, 9 H, 5'- CH_3 , 7'- CH_3 , 8'- CH_3), 2.45 (ddd, 1 H, $J = 1.2, 8.2, 14.1$ Hz, 4'- H_a), 2.53 (ddd, 1 H, $J = 1.2, 8.2, 14.1$ Hz, 4'- H_b), 2.60 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 4'- H_2), 3.63 (s, 3 H, 6'- OCH_3), 3.74 (s, 3 H, 1'- OCH_3), 5.88 (dt, 1 H, $J = 1.2, 15.9$ Hz, 2-H), 7.05 ppm (dt, 1 H, $J = 7.8, 15.9$ Hz, 3-H).^{[13]C-NMR} (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.66, 11.76, 12.52$ (5'- CH_3 , 7'- CH_3 , 8'- CH_3), 20.43 (C4'), 24.38 (2'- CH_3), 31.20 (C4), 42.31 (C3'), 51.44 (1'- OCH_3), 60.36 (6'- OCH_3), 74.22 (C2'), 117.1 (C4a'), 123.1 (C8'), 123.8 (C2), 125.8 (C7'), 128.1 (C5'), 144.7 (C3), 147.1 (C8a'), 149.7 (C6'), 166.7 ppm (C1). $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ ($c = 0.52$, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2977 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2936, 1725 (C=O). UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 202.5 nm (5.609), 287.0 (1.558). MS (70 eV, EI): m/z (%) = 179 (30), 219 (60), 318 (100) [M^+]. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (318.41): ber.: 318.1831; gef.: 318.1831 (HRMS).

[13] L. F. Tietze, J. K. Lohmann, *Synlett* **2002**, 2083–2085.

[14] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

[15] a) N. Cohen, C. G. Scott, C. Neukom, R. J. Lopresti, G. Weber, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1158–1173; b) N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3505–3511.

[16] (S)-(–)-6-Benzylxylo-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-ethanol: S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3619–3622: $[\alpha]_D^{20} = -15.99$ ($c = 1.15$, CHCl_3).