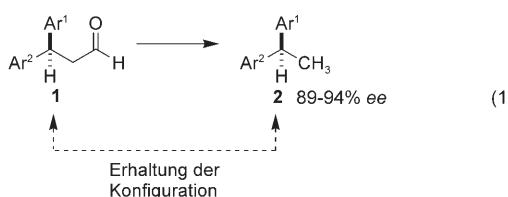


Enantioselektive Synthese von 1,1-Diarylethanen: Aldehyde als entfernbare Steuerungsgruppen in der asymmetrischen Synthese**

Thomas C. Fessard, Stephen P. Andrews, Hajime Motoyoshi und Erick M. Carreira*

Unter den zahlreichen Beiträgen der asymmetrischen Synthese zur Wirkstoffentwicklung und zur Materialforschung ist der Zugang zu Bibliotheken von neuen, diversen Bausteinen für chemische Synthesen von hervorgehobener Bedeutung.^[1] Insbesondere an neuen optisch aktiven Synthesebausteinen besteht zunehmend Bedarf. Wir berichten hier über die Synthese von optisch aktiven 1,1-Diarylethanen ausgehend von β,β -Diarylpropionaldehyden [Gl. (1)] und beschreiben praktische Vorschriften für die Decarbonylierung ($\text{RCHO} \rightarrow \text{RH}$) von funktionalisierten Substraten, die hinsichtlich der Synthese von komplexen Verbindungen relevant sind. Weiterhin eröffnet eine enantioselektive „Eintopf“-Sequenz aus 1,4-Addition und Decarbonylierung eine Route zu 1,1-Diarylethanen. Im weiteren Sinne führen wir damit eine neue Strategie in der asymmetrischen Synthese ein, die Aldehydfunktionen als entfernbare Steuerungsgruppen nutzt.^[2]

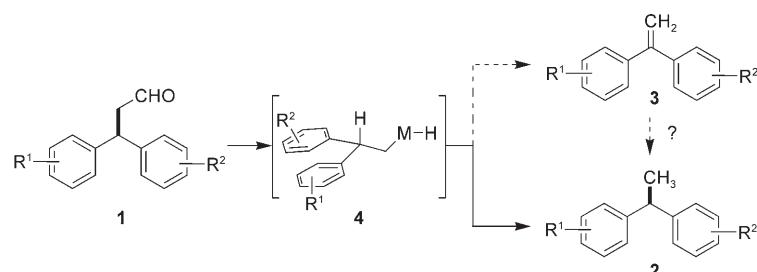


Heutzutage müssen optisch aktive Diarylalkane über aufwändige Synthesewege hergestellt werden.^[3] Wichtige Methoden umfassen die asymmetrische Alkylierung von lithiierten Diarylmetanen^[4] sowie die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Benzylsilanen mit Aryl triflaten.^[5] Während die Anwendungsbreite des ersten Prozesses beschränkt ist und Produkte nur in niedrigen Ausbeuten erhalten werden, erfordert der Kreuzkupplungsansatz die problematische Synthese von optisch aktiven Benzylsilan-Vorstufen.^[6] Bei der enantioselektiven Reduktion von $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen

wurden bedeutende Fortschritte gemacht,^[7] doch alle Ansätze für eine asymmetrische Induktion beruhen auf einer sterischen oder elektronischen Differenzierung durch benachbarte Substituenten. Es ist folglich kaum überraschend, dass bisher keine enantioselektive Hydrierung eines 1,1-Diarylethens beschrieben wurde.

Wir haben kürzlich über die katalytische enantioselektive 1,4-Addition von Arylboronsäuren an Zimtaldehydderivate mit Rhodium-Dienkomplexen^[8] zur Synthese hoch enantiomerenreiner β,β -Diarylpropionaldehyde **1** berichtet.^[9] Der große Nutzen von **1** als Synthesebaustein wird ersichtlich, wenn man die nachfolgenden Schritte in Betracht zieht: Eingehend untersucht und angewendet wurden in diesem Zusammenhang Kondensationen, Additionen, reduktive Aminierungen oder Olefinierungen. Mit dem Ziel, das Repertoire an möglichen Umwandlungen von **1** zu erweitern, haben wir diese Aldehyde als Substrate für eine katalytische Decarbonylierung untersucht.

Es war am Anfang unserer Untersuchungen nicht ersichtlich, ob die Decarbonylierung der β,β -disubstituierten Aldehyde **1** einen enantioselektiven Zugang zu den 1,1-Diarylethanen **2** eröffnen könnte (Schema 1). Weiterhin war weder klar, ob die Reaktion selbst zu den gewünschten optisch aktiven Produkten führen würde, noch ob die Bildung



Schema 1. Metallvermittelte Decarbonylierung und Dehydroformylierung im Vergleich.

ungesättigter Nebenprodukte wie **3** zu Komplikationen führen würde. In Experimenten mit Rh-, Pd-^[10] und Ir-Katalysatoren^[11] war beispielsweise die konkurrierende Bildung des 1,1-Diarylethens **3** beobachtet worden, das wahrscheinlich aus einer β -Hydrideliminierung des Intermediats **4** resultiert. Die Bildung von **3** könnte schwerwiegende Auswirkungen haben, da eine nachfolgende Reduktion die optische Reinheit der Produkte **2** senken würde.

Um zu untersuchen, ob die Decarbonylierung von β,β -disubstituierten Aldehyden zu 1,1-Diarylethanen führt, wurde das Testsubstrat **1a** ($\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$)

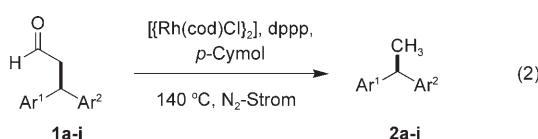
[*] Dr. T. C. Fessard, Dr. S. P. Andrews, Dr. H. Motoyoshi, Prof. Dr. E. M. Carreira
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Zürich, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1328
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde durch die ETH Zürich (INIT), den SNF und die Uehara Memorial Foundation unterstützt (H.M.)

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

einer Reihe verschiedener Reaktionsbedingungen unterworfen. Das Standardprotokoll für diese Reaktion erfordert stöchiometrische Mengen des Wilkinson-Komplexes $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$,^[12] weil die im Verlauf der Reaktion gebildete Rh-CO-Spezies bis 200°C stabil ist und keine weiteren Decarbonylierungen vermittelt. Stöchiometrische Mengen des Wilkinson-Komplexes überführten **1a** in Toluol bei 110°C mit 90% Ausbeute in das Produkt **2a**; dabei entstanden 4% des entsprechenden Ethenderivats.

Zahlreiche Methoden wurden entwickelt, um die aktive decarbonylierende Rhodiumspezies *in situ* zu regenerieren.^[13] Beispielsweise wurden Reaktionen mit katalytischen Rhodiummengen oberhalb 200°C ausgeführt, um CO zu entfernen. Alternativ wurden Additive wie Diphenylphosphorylazid (DPPA, typischerweise 1–2 Äquivalente) eingesetzt.^[14] Im Fall von **1a** gelang die Reaktion unter Zugabe von 1,2 Äquivalenten DPPA bei 50°C mit 10 Mol-% $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, wobei **2a** in 77% Ausbeute erhalten wurde. Es war jedoch notwendig, Feuchtigkeit strikt auszuschließen, und destilliertes DPPA musste langsam mit einer Spritzenpumpe zugegeben werden. Da DPPA und dessen Hydrolyseprodukt HN_3 explosiv sind, erschien es uns sinnvoll, nach einer praktischeren katalytischen Decarbonyierungsmethode zu suchen.



Ein Test verschiedener Reaktionsbedingungen ergab, dass der Ligand 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) rhodiumkatalysierte Decarbonylierungen ermöglicht.^[15] Wurde die Reaktion mit $[\text{RhCl}(\text{dppp})_2]$ (*in situ* hergestellt aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und dppp) in einem geschlossenen Reaktionsgefäß ausgeführt, so wurde in siedendem Toluol kein Umsatz beobachtet, und in siedendem *m*-Xylool wurde lediglich ein komplexes Produktgemisch erhalten. Aus der Reaktion in dem höher siedenden Lösungsmittel *p*-Cymol (140°C), wobei ein kontinuierlicher N_2 -Strom das entstehende CO entfernte, wurde **2a** in 92% Ausbeute isoliert.

Mit dieser Decarbonyierungsvorschrift (2 Mol-% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, 8 Mol-% dppp, *p*-Cymol, 140°C , kontinuierlicher N_2 -Strom) wurde die Anwendungsbreite der Reaktion untersucht (Tabelle 1). Die Produkte hatten dabei die gleichen optischen Reinheiten wie die eingesetzten Aldehyde.^[16,17] Viele funktionelle Gruppen, unter anderem Ether-, Ester- und Nitrofunktionen sowie Halogensubstituenten, sind mit dem Prozess kompatibel (Tabelle 1, Nr. 1–6). Die Methode toleriert auch Substrate, die Furan-, Thiophen- oder Indolringe enthalten (Tabelle 1, Nr. 7–9). Die Decarbonylierungsprodukte wurden jeweils in hohen Ausbeuten erhalten.

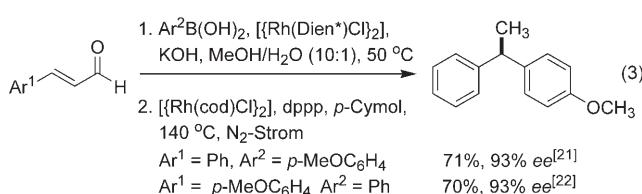
In der Folge waren wir bestrebt, ein „Eintopf“-Verfahren für die direkte Umwandlung von Zimtaldehyden in 1,1-Diarylethane zu entwickeln, um auf diese Weise die Isolierung der Aldehyd-Zwischenstufen zu umgehen. Die Reaktion zwischen *trans*-Zimtaldehyd und 4-Methoxyphenylboron-

Tabelle 1: Synthese von 1,1-Diarylethanen aus Zimtaldehyden über die β,β -Diarylpropionaldehyde **1** als Zwischenstufen.^[a]

Nr.	Aldehyd	Diarylalkan	Ausb. [%]	ee [%] ^[b]
1			92	94
2			89	92
3			96	89
4			97	90
5			90	90
6			92	—
7			83	93
8			89	92
9			98	94

[a] Typische Reaktionsbedingungen: $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (2 Mol-%), dppp (8 Mol-%), *p*-Cymol, 140°C , N_2 -Strom. [b] Die Enantiomerenreinheiten von **2a–d** und **2i** wurden mit HPLC und dem Vergleich mit authentischen Racematen ermittelt. Die Enantiomerenreinheiten von **2e** und **2g–h** konnten nicht auf diese Weise bestimmt werden und wurden daher in Analogie zu **2a–d** und **2i** mit derjenigen des entsprechenden Ausgangsaldehyds korreliert. Die Enantiomere **1f** und **2f** konnten nicht mit HPLC an chiraler Phase getrennt werden.

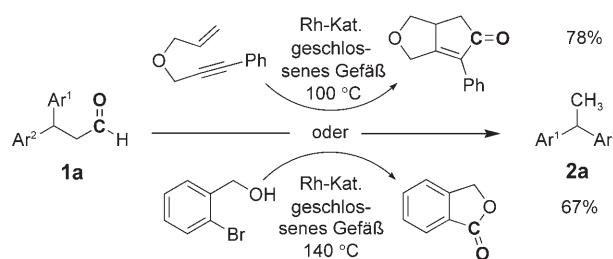
säure mit $[(\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl})_2]$ und dem Dolefin-Ligand wurde nach einer Literaturvorschrift ausgeführt.^[9] Sobald die Bildung von **1a** abgeschlossen war, wurde MeOH im Vakuum entfernt und durch *p*-Cymol ersetzt.^[18] Der Decarbonylierungsschritt wurde dann mit dem gleichen Rhodium-Dienkomplex und einem N₂-Strom bei 140°C ausgeführt. Das gewünschte Produkt wurde nach 40-stündigem Erhitzen in 33% Ausbeute isoliert. Dieses Resultat stellt unseres Wissens die erste katalytische Decarbonylierung eines Aldehyds mit einem Rhodium-Dienkomplex ohne Phosphanliganden dar. Eine weitere Optimierung und Steigerung der Ausbeute wurde durch Zugabe von dppp sowie durch eine geringe Erhöhung der Katalysatormenge erreicht. So konnte **2a** nach der konjugierten Addition (1.5 Mol-% $[(\text{Rh}(\text{dolefin})\text{Cl})_2]$) durch Zugabe von 1.5 Mol-% $[(\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl})_2]$ und 3.3 Mol-% dppp in 71% Ausbeute erhalten werden. Die optische Reinheit des Diarylethanprodukts betrug dabei 93% ee [Gl. (3)].



Im Verlauf unserer Untersuchungen wurde klar, dass der Decarbonylierungsschritt unter den oben beschriebenen Bedingungen bei Reaktionen in kleinem Maßstab und/oder mit flüchtigen Aldehyden problematisch sein könnte. Folglich suchten wir nach einer Möglichkeit, die Decarbonylierung mit einem Prozess zu verknüpfen, der CO verbraucht. Dies würde einerseits den Durchsatz erhöhen, andererseits das Austreiben des CO vermeiden. Eine solche Reaktion wäre nur für solche Substrate, Intermediate und Produkte geeignet, die nicht mit Aldehyden reagieren oder den Decarbonylierungskatalysator deaktivieren.

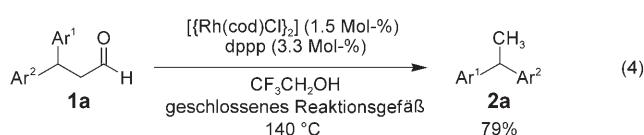
Interessiert nahmen wir zwei wichtige Beiträge zur Kenntnis, die Aldehyde als CO-Quellen nutzen. Im ersten Bericht wurde gezeigt, dass Aldehyde an Pauson-Khand-Reaktionen teilnehmen können,^[19] der zweite beschrieb die carbonylierende Cyclisierung von Benzylalkoholen.^[20] Diese Ergebnisse legten nahe, dass wir die Decarbonylierung für unsere Zwecke mit einer carbonylierenden Cyclisierung koppeln könnten. In der Tat führte die Decarbonylierung von **1a** in Gegenwart von 2 Äquivalenten [3-(Allyloxy)prop-1-inyl]benzol (Schema 2) bei 100°C ohne Lösungsmittel in einem geschlossenen Reaktionsgefäß in 78% Ausbeute zu **2a**. Weiterhin ergab die Decarbonylierung von **1a** mit einem Äquivalent des käuflichen *o*-Brombenzylalkohols bei 140°C in einem geschlossenen Reaktionsgefäß **2a** in 67% Ausbeute.

Im Verlauf unserer anfänglichen Untersuchungen zum Einfluss des Lösungsmittels hatten wir eine weitere Decarbonylierungsvorschrift aufgestellt, die ohne das Entfernen von CO durch einen N₂-Strom oder CO-Abfangreagenten auskommt. Wurde die Reaktion mit 1.5 Mol-% $[(\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl})_2]$ und 3.3 Mol-% dppp in CF₃CH₂OH in einem geschlossenen Reaktionsgefäß ausgeführt, so konnte **2a** in 79%



Schema 2. Chemisches Abfangen von CO führt zu einer katalytischen Decarbonylierung. Ar¹ = Ph, Ar² = *p*-CH₃OC₆H₄.

Ausbeute isoliert werden [Gl. (4)]. Dieser ungewöhnliche Lösungsmittelleffekt könnte neue Möglichkeiten eröffnen, eine nützliche präparative Vorschrift für die Decarbonylierung zu entwerfen.



Zusammenfassend haben wir über eine effiziente Synthese von 1,1-Diarylethenanen in hoher Ausbeute und hoher optischer Reinheit berichtet. Weiterhin haben wir die Möglichkeit aufgezeigt, den Prozess als Reaktionsfolge aus einer 1,4-Addition von Boronsäuren an Zimtaldehyde und einer Tsuji-Wilkinson-Decarbonylierung zu führen. Es ist hervorzuheben, dass die Produkte bislang nicht auf einfachem Weg enantioselektiv zugänglich waren. Ein weiteres wichtiges Merkmal unserer Arbeit ist die Beschreibung verschiedener Decarbonylierungsprotokolle und überraschender Lösungsmittelleffekte. Die Arbeit stellt daher eine nützliche Strategie für die asymmetrische Synthese vor, wobei eine Aldehydfunktion als aktivierende und/oder steuernde Gruppe wirkt und nachfolgend entfernt wird. Dieses Konzept war zuvor auf Systeme mit Heteroatomen, wie Sulfone oder Nitroalkane, beschränkt. Die Verwendung ungesättigter Aldehyde in der enantioselektiven Synthese hat in letzter Zeit beeindruckende Fortschritte gemacht. In diesem Zusammenhang könnte unsere Decarbonylierungsstrategie weitere nützliche Anwendungen finden.

Eingegangen am 5. Juli 2007

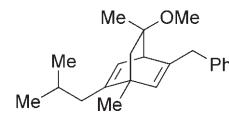
Online veröffentlicht am 6. November 2007

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Decarbonylierungen · Diarylethane · Fragmentierungen · Syntheseplanung

[1] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.

[2] a) T. C. Fessard, H. Motoyoshi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2078; b) J.-N. Desrosiers, A. B. Charette, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955; c) K. Itami, K. Mitsudo, J.-

- i. Yoshida, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2337.
- [3] K. Okamoto, Y. Nishibayashi, S. Uemura, A. Toshimitsu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3588.
- [4] a) J. A. Wilkinson, S. B. Rossington, S. Ducki, J. Leonard, N. Hussain, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1833; b) J. A. Wilkinson, S. B. Rossington, S. Ducki, J. Leonard, N. Hussain, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3011; c) L. Prat, G. Dupras, J. Duflos, G. Queguimer, J. Bourguignon, V. Levacher, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4515.
- [5] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793.
- [6] Fortschritte in der metallkatalysierten Hydroarylierung von Styrolderivaten haben kürzlich den Zugang zu racemischen 1,1-Diarylalkanen eröffnet: a) H.-B. Sun, B. Li, R. Hua, Y. Yin, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4231; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, T. Scheidt, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3717; c) J. Kischel, I. Jovel, K. Martins, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 19.
- [7] Zum „Goldstandard“ in der asymmetrischen Reduktion von nichtfunktionalisierten C=C-Bindungen: a) S. Bell, B. Wuestenberg, S. Kaiser, F. Menges, A. Pfaltz, *Science* **2006**, *311*, 5761; b) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *C. R. Chim.* **2007**, *10*, 178, zit. Lit.
- [8] Der optisch aktive Dienligand [(1*R*,4*R*,8*R*)-5-Benzyl-8-methoxy-1,8-dimethyl-2-(2'-methylpropyl)bicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien] und sein Enantiomer werden von Aldrich unter dem Namen „Dolefin“ vertrieben.
- [9] J.-F. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10850.
- [10] Kürzlich erschien eine Übersicht zu palladiumkatalysierten Decarbonylierungen: J. Tsuji in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**.
- [11] Beispiele für Anwendungen von iridiumkatalysierten Decarbonylierungen: a) F. Y. Kwong, H. W. Lee, W. H. Lam, L. Qiu, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1238; b) T. Yasukawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12680.
- [12] a) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711; b) J. Tsuji, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3969.
- [13] Beispiele rhodiumkatalysierter Decarbonylierungen: a) C. M. Beck, S. E. Rathmill, Y. J. Park, J. Chen, R. H. Crabtree, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, *Organometallics* **1999**, *18*, 5311;
- b) F. Abu-Hasanayn, M. E. Goldman, A. S. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2523; c) M. Dennis, P. E. Kolattukudy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 5306.
- [14] J. M. O'Connor, J. Ma, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5075.
- [15] a) D. H. Doughty, L. H. Pignolet, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7083; b) M. Kreis, A. Palmelund, L. Bunch, R. Madsen, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2148.
- [16] Die optisch aktiven Aldehyde **1a**, **1b**, **1d** und **1g** sind bekannt. Entsprechende *ee*-Werte und experimentelle Daten können in Lit. [9] gefunden werden, in allen anderen Fällen sei auf die Hintergrundinformationen verwiesen.
- [17] Signale für die β -Eliminierungsprodukte **3** wurden im ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches nicht beobachtet.
- [18] Es ist notwendig, sämtliches Methanol sorgfältig zu entfernen, um eine oxidative Tishchenko-Reaktion des Alkohols mit dem intermediär auftretenden Aldehyd **1a** zu verhindern, die zu Methylestern als Nebenprodukten führen würde.
- [19] Wegweisende Beiträge: a) T. Morimoto, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3806; b) T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7446; c) T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1619.
- [20] T. Morimoto, M. Fujioka, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 625.
- [21] Die Reaktion wurde mit (+)-Dolefin [(1*R*,4*R*,8*R*)-5-Benzyl-8-methoxy-1,8-dimethyl-2-(2'-methylpropyl)bicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien] als Ligand ausgeführt.



- [22] Die Reaktion wurde mit *epi*-(–)-Dolefin [(1*S*,4*S*,8*R*)-5-Benzyl-8-methoxy-1,8-dimethyl-2-(2'-methylpropyl)bicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien] als Ligand ausgeführt.

