

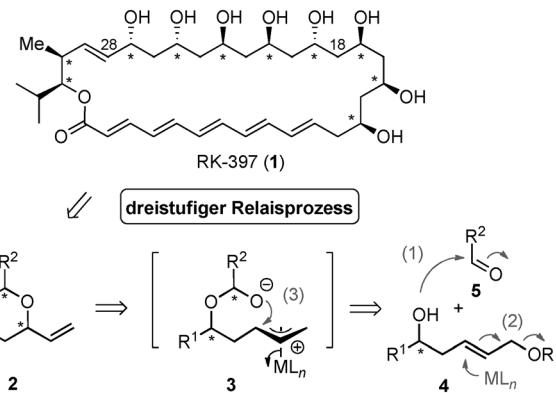
Kurze Synthese von Acetal-geschützten 1,3-syn-Diolen durch einen Tandemprozess aus Halbacetalbildung und Tsuji-Trost-Reaktion**

Liang Wang und Dirk Menche*

Professor Lutz Tietze zum 70. Geburtstag gewidmet

Die palladiumkatalysierte allylische Substitution ist eine der vielseitigsten und effizientesten Methoden zur Knüpfung von C-C- und C-X-Bindungen und konsequenterweise ist eine Vielzahl von Verfahren zur effektiven Kupplung von C- und N-Nucleophilen mit π -Allylmetall-Intermediaten beschrieben worden.^[1] Dagegen sind jedoch Protokolle zur entsprechenden Addition von O-Nucleophilen trotz der überragenden Bedeutung von oxygenierten Mustern in zahlreichen funktionalen Verbindungen^[3] weit weniger entwickelt.^[2] Weiterhin eignen sich die Standardbedingungen für Reaktionen mit C- und N-Nucleophile normalerweise nicht für O-Nucleophile, und die bekannten O-Nucleophile sind vornehmlich auf Phenolate, Alkoxide und Carboxylate beschränkt.^[2,4,5] Aus der Perspektive einer effizienten Synthese ist die Entwicklung neuer Reaktionskaskaden, die allylische Substitutionen mit O-Nucleophilen beinhalten, besonders attraktiv, da diese einen schnellen Zuwachs an struktureller Komplexität ermöglichen.^[6] Hier berichten wir über das Design, die Entwicklung und die Anwendung einer konzeptuell neuen Dominoreaktion, die auf einer Kombination einer Halbacetalbildung mit einer Pd-katalysierten allylischen Substitution beruht und einen kurzen Weg zu Acetal-geschützten 1,3-syn-Diolen öffnet. Beachtenswerterweise stellt diese Sequenz eines der ersten Beispiele für die Verwendung von Halbacetalen als Nucleophile in allylischen Substitutionen dar.^[7]

Wie am Makrolid-Antibiotikum RK-397 (**1**, Schema 1) exemplarisch gezeigt^[8] stellen proximale 1,3-Anordnungen von hydroxysubstituierten stereogenen Zentren weitverbreitete Strukturmotive in einer großen Vielfalt von Naturstoffen, Pharmazeutika und Wirkstoffen dar,^[3] was die Entwicklung von effektiven Synthesewegen zu wichtigen Forschungszielen macht; eine große Zahl von Methoden wurden zu diesem Zweck entwickelt.^[9] Angeregt von aktuellen Zielverbindungen unserer Gruppe^[3e,10] sowie gewissen Einschränkungen



Schema 1. Dreistufiges Tandemkonzept zur Synthese von 1,3-Diol-Motiven in Polyketiden. *: Stereozentrum.

der existierenden Verfahren vor allem hinsichtlich des Zugangs zu den benötigten Startmaterialien und der Effizienz des Chiralitätstransfers, setzten wir uns das Ziel, eine direktere und kürzere Sequenz für die stereoselektive 1,3-Diol-Synthese zu entwickeln. Inspiriert durch frühere in unserer Gruppe etablierte Kaskadenkonzepte,^[6j,11] basiert unser Syntheseansatz auf einer dreistufigen Sequenz. Wie in Schema 1 gezeigt, sollte diesem Konzept entsprechend ein Homoallylalkohol (**4**) zunächst an eine geeignete Carbonylverbindung (**5**) unter Bildung des entsprechenden Halbacetalalkoxids addieren (Stufe 1). Der daraufhin erzeugte elektrophile π -Allylkomplex **3** (Stufe 2) müsste schließlich in einer intramolekularen allylischen Substitution die gewünschten allylischen 1,3-Diole (**2**) in einer geeignet geschützten Form ergeben (Stufe 3).^[12] Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass das Synthesekonzept dieser Zweikomponentenkupplung hochkonvergent ist und einen beachtlichen Zuwachs an struktureller Komplexität ausgehend von einfachen und leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen durch Aufbau von zwei neuen stereogenen Zentren ergibt.

Auf der Grundlage orientierender Experimente mit verschiedenen Ketonen und Aldehyden^[13] wurde die Kupplung des Homoallylalkohols **6** mit Acetaldehyd **5** zur Bildung der 1,3-syn- und 1,3-anti-Produkte **7a** und **7b** untersucht. Es ist wichtig, dass die gebildeten Ethylenacetale wertvolle Schutzgruppen darstellen, was zu dem Wert dieser Transformation beiträgt. Wie in Tabelle 1 für repräsentative Beispiele gezeigt, wurde dieser Prozess für verschiedene Basen und Lösungsmittel (Nr. 1–12) sowie Katalysatoren und Liganden (Nr. 12–20) evaluiert. Hierbei erwies sich KHMDS in Toluol

* Dr. L. Wang

Universität Heidelberg, Organisch-Chemisches Institut
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Prof. Dr. D. Menche
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
E-Mail: dirk.menche@uni-bonn.de

** Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 623 „Molekulare Katalysatoren: Struktur und Funktionsdesign“) und der Wild-Stiftung für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201203911> zu finden.

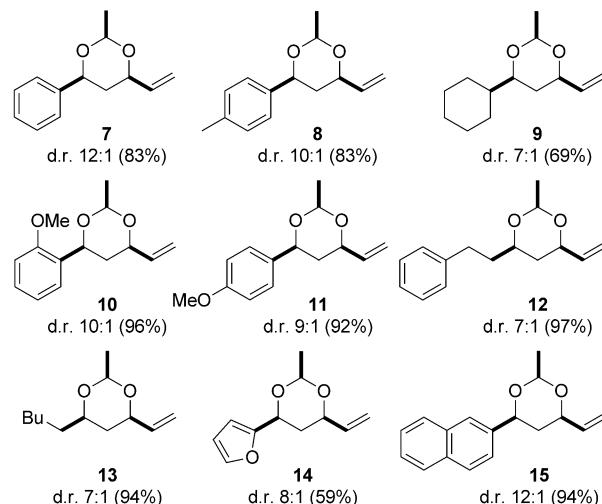
Tabelle 1: Tandemprozess aus Halbacetalbildung und Tsuji-Trost-Reaktion.^[a,b]

Nr.	Pd-Quelle	Ligand	Base	Lösungsmittel	Ausb. [%]	d.r. 7a/7b
1	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$KOtBu$	THF	83	8:1
2	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$LiHMDS$	THF	56	8:1
3	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$LiHMDS/$	THF	71	7:1
			[12]Krone-4			
4	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$NaHMDS$	THF	86	9:1
5	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	LDA	THF	41	8:1
6	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	DBU	THF	–	–
7	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	TMG	THF	–	–
8	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$LiHMDS$	CH_2Cl_2	61	10:1
9	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$KOtBu$	Et_2O	83	9:1
10	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$KOtBu$	CH_3CN	76	8:1
11	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$KOtBu$	DME	93	7:1
12	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	PPh_3	$KHMDS$	Toluol	83	12:1
13	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	$dppp$	$KHMDS$	Toluol	73	6:1
14	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	$dppe$	$KHMDS$	Toluol	93	6:1
15	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	$dppf$	$KHMDS$	Toluol	91	6:1
16	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	$AsPh_3$	$KHMDS$	Toluol	60	8:1
17	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	$P(OiPr)_3$	$KHMDS$	Toluol	69	7:1
18	$[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$	$P(OEt)_3$	$KHMDS$	Toluol	73	7:1
19	$[Pd_2(dba)_3]$	PPh_3	$KHMDS$	Toluol	79	8:1
20	$[Pd(PPH_3)_4]$	–	$KHMDS$	Toluol	78	9:1
21	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	$KHMDS$	Toluol	88	9:1

[a] Bedingungen: **6** (1.0 Äquiv), **5** (130 Äquiv), Katalysator (0.1 Äquiv), Ligand (0.3 Äquiv), Base (1.5 Äquiv), Raumtemperatur, 2 h. [b] Abkürzungen: Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, HDMS = Hexamethyldisilazid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, TMG = 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, DME = 1,2-Dimethoxyethan, dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan, dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone.

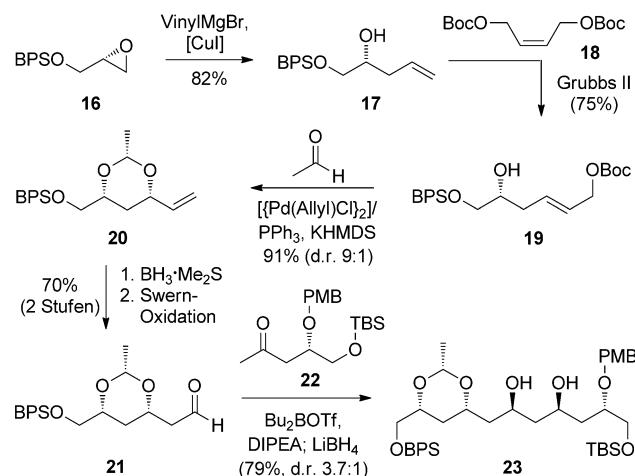
als optimale Kombination (d.r. 12:1, 83%; Nr. 12), während alternative Basen (DBU, TMG, LDA) nur geringen oder keinen Umsatz ergaben (Nr. 5–7). Es wurde nur ein geringer Einfluss des Gegenions (Nr. 1, 2, 4, 9–12), eines Kronenethers (Nr. 3) oder des Lösungsmittels auf das stereochemische Ergebnis beobachtet. Nach Evaluierung von verschiedenen Pd-Quellen mit ein- und zweizähnigen Liganden (Nr. 18–21) sowie von Liganden mit modifizierten elektronischen und/oder sterischen Eigenschaften (Nr. 12–18) wurde gefunden, dass die optimierten Bedingungen für die selektive Bildung des 1,3-syn-Dioxan-Produktes **7a** die Behandlung des Homoallylkohols **6** in Acetaldehyd als Cosolvens^[14] mit einem leichten Überschuss an KHMDS (1.5 Äquiv.), katalytischen Mengen an $[\{Pd(\text{Allyl})Cl\}_2]$ (10 Mol-%) und PPh_3 (30 Mol-%) und Durchführung der Reaktion in Toluol bei Raumtemperatur beinhaltet (Nr. 12).

Verschiedene weitere Dioxane (**7–15**) wurden durch diesen neuen Dominoprozess leicht aufgebaut. In allen Fällen wurden die gewünschten dreifach substituierten Produkte in guten Selektivitäten und Ausbeuten erhalten, ohne dass es



notwendig war, die Reaktionsbedingungen an spezifische Substrate anzupassen.

Darüber hinaus kann das neue Konzept einfach in konvergenten Polyketidsynthesen angewendet werden, wie anhand einer kurzen Synthese des C18-C28-Fragmentes des Makrolids RK-397 demonstriert wurde (Schema 2). Es ist



Schema 2. Kurze Synthese des C18-C28-Fragments **23** von RK-397. BPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, DIPEA = Ethyldiisopropylamin, Tf = Trifluormethansulfonyl.

wichtig zu betonen, dass die benötigten chiralen Homoallylalkohol-Substrate **19** z.B. durch Öffnung eines terminalen Epoxids (d.h. Umwandlung von **16** in **18**) oder asymmetrische Allylierung von Aldehyden (nicht gezeigt) und nachfolgende Kreuzmetathese des abgeleiteten terminalen Alkens (siehe Überführung von **17** in **19** mit **18**) einfach erhalten werden können. Die zentrale Zweikomponentenkupplung von **19** mit Acetaldehyd verlief in hohen Ausbeuten und Selektivitäten, wodurch die generelle Nützlichkeit dieser Methode wiederum demonstriert wurde. Die endständige Alkengruppe des abgeleiteten 1,3-syn-Diol-Products **20** kann effizient zu dessen weiterer Derivatisierung verwendet werden, wie durch

die Überführung von **19** in den entsprechenden Aldehyd **21** gezeigt wurde. Die anschließende Verknüpfung von **21** mit dem Methylketon **22** durch eine 1,5-*anti*-Aldolkupplung^[15] mit nachfolgender 1,3-*syn*-Reduktion *in situ* gibt das gewünschte Polyol **23** nach einer kurzen und effektiven Reaktionssequenz. Bemerkenswerterweise vergleicht sich diese Route günstig mit allen bisherigen Syntheseansätzen zu diesem Fragment.^[16,17]

Stereochemisch platziert dieser Dominoprozess alle drei Substituenten in den sechsgliedrigen Produkten in äquatoriale Positionen, was sich mit einem Reaktionsverlauf über einen Zimmerman-Traxler-Übergangszustand erklären lässt. Mechanistisch können die beobachteten hohen Selektivitäten in diesem Prozess nur erklärt werden, wenn die erste Halbacetalbildung reversibel und nicht stereodiskriminierend ist. Aus dem anfänglichen Gleichgewicht wird eines der beiden möglichen Halbacetalprodukte bevorzugt in das günstigere all-*syn*-Produkt überführt, was darauf hindeutet, dass dieser Kaskadensequenz ein dynamischer kinetischer Prozess zugrundeliegt.

Zusammenfassend haben wir einen neuartigen Ansatz entwickelt, um biologisch signifikante 1,3-*syn*-Diol-Motive stereoselektiv herzustellen. Die mechanistisch interessante Zweikomponentenreaktion beruht auf einer innovativen Dominosequenz, die eine Halbacetalbildung und eine intramolekulare allylische Substitution beinhaltet. Die Ausgangsverbindungen sind leicht in enantiomerreiner Form zugänglich, und die Produkte tragen eine endständige allylische Alkengruppe, welche direkt zur weiteren Derivatisierung verwendet werden kann. Dieser Prozess stellt eines der ersten Beispiele für die Verwendung von Halbacetal-Nucleophilen in allylischen Substitutionen dar.^[7] Die Effektivität dieser Methode zur konvergenten Polyketidsynthese wurde anhand eines kurzen und stereoselektiven Aufbaus des C18-C28-Fragments des Makrolids RK397 demonstriert. Die Methode wird sehr nützlich in der Synthese funktionaler Moleküle sein und weitere Entwicklungen von O-Nucleophilen in allylischen Substitutionen sowie konzeptuell verwandte Relaissequenzen inspirieren.

Eingegangen am 21. Mai 2012

Online veröffentlicht am 15. August 2012

Stichwörter: 1,3-Diole · Allylische Substitutionen · Dominoreaktionen · Polyketide · Relaiskatalyse

- [1] Allgemeine Übersichten: a) B. M. Trost, C. Lee, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, S. 593; b) A. Pfaltz, M. Lautens, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 833; c) B. M. Trost, M. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; d) S. Förster, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, **2010**, S. 497.
- [2] Ausgewählte Beispiele: siehe Lit. [1c] und a) B. M. Trost, M. G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10320; b) C. Morin, L. Ogier, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 277; c) H. Arzoumanian, G. Agrifoglio, H. Krentzien, M. Capparellid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 655; d) H. van der Deen, A. van Overen, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1755; e) H.

Nakano, J. Yokoyama, R. Fujita, H. Hongo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7761; f) A. R. Haight, E. J. Stoner, M. J. Peterson, V. K. Grover, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8092; g) J. W. Faller, J. C. Wilt, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7613; h) D. J. Covell, M. C. White, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448; i) J. S. Cannon, S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15185; j) A. N. Campbell, P. B. White, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15116.

- [3] a) D. O'Hagan, *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, Chichester, **1991**; b) *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice*, 2. Aufl. (Hrsg.: S. Omura), Academic Press San Diego, **2002**; c) D. J. Newman, J. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216; d) K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276.
- [4] Ausgewählte Arbeiten zu O-Nucleophilen in Iridium-katalysierten allylischen Substitutionen: a) F. López, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426; b) I. Lyothier, C. Defieber, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6204; c) M. Gärtner, S. Mader, K. Seehafer, G. Helmchen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2072. Eine Rhodium-katalysierte allylische Substitution durch ein O-Nucleophil: P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7882.
- [5] Diastereoselektive Synthese von Acetal-geschützten 1,3-*syn*-Diolen durch eine basenkatalysierte intramolekulare konjugierte Addition von Alkoxid-Nucleophilen, die sich von Halbacetalen ableiten: D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446.
- [6] Beispiele von Kaskadensequenzen, die allylische Substitutionen beinhalten: a) L. F. Tietze, H. Schirok, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1124; b) D. Flubacher, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3867; c) J.-G. Shim, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1053; d) K.-Y. Lee, Y.-H. Kim, M.-S. Park, C.-Y. Oh, W.-H. Ham, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9459; e) D. C. Butler, G. A. Inman, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5887; C. Jousse-Karinthi, C. Riche, A. Chiaroni, D. Desmaele, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3631; f) M. Amador, X. Ariza, J. Garcia, S. Sevilla, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4511; g) B. M. Trost, S. M. Silverman, J. P. Stambuli, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12398; h) R. Shintani, S. Park, W.-L. Duan, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901; i) R. Shintani, M. Murakami, T. Tsuji, H. Tanno, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5642; j) L. Wang, P. Li, D. Menche, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9270.
- [7] a) R. Lakhmiri, P. Lhoste, B. Kryczka, D. Sinou, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 223; b) I. Frappa, B. Kryczka, P. Lhoste, S. Porwanski, D. Sinou, *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 891; c) I. Frappa, B. Kryczka, P. Lhoste, S. Porwanski, D. Sinou, A. Zawisza, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1117.
- [8] a) K. Koinata, H. Koshino, T. Kudo, K. Isono, H. Osada, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1616; b) H. Koshino, K. Koinata, K. Isono, H. Osada, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1619.
- [9] Übersichten: a) T. Oishi, T. Nakata, *Synthesis* **1990**, 635; b) C. Schneider, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1375; c) K. S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237; d) E. J. Kang, E. Lee, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348; e) S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, 557; f) R. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174; g) J. Li, D. Menche, *Synthesis* **2009**, 2293.
- [10] D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 905.
- [11] M. Morgen, S. Bretzke, P. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4494.
- [12] Eine verwandte Strategie wurde durch die Gruppe von Cossy beschrieben. In dieser Studie wurden cyclische Borate eingesetzt, die 1,3-Diole wurden allerdings nur mit geringen Diaste-

- reoselektivitäten erhalten: J. Cluzeau, J. Capdevieille, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6945.
- [13] Die vielversprechendsten Ergebnisse wurden mit aliphatischen Aldehyden erhalten, während für verschiedene Ketone und aromatische Aldehyde kein Umsatz beobachtet wurde. Gerin-gere Selektivitäten resultierten für sehr elektronenarme Aryl-aldehyde. Acetaldehyd erwies sich am effektivsten unter den untersuchten aliphatischen Aldehyden. Alternative Abgangsgruppen resultierten in geringerer synthetischer Effizienz.
- [14] Verringerung der Menge des Acetaldehyds resultierte in gerin-geren Ausbeuten und Selektivitäten: Beispielsweise ergaben 5 Äquiv. Acetaldehyd unter analogen Bedingungen wie in Nr. 19 eine Ausbeute von 39% und ein *syn/anti*-Verhältnis von 4.3:1.
- [15] a) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8586; b) D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Côté, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788.
- [16] Totalsynthesen: a) S. A. Burova, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495; b) S. E. Denmark, S. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8971; c) M. J. Mitton-Fry, A. J. Cullen, T. Sammakia, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066.
- [17] Fragmentsynthesen: a) C. Schneider, F. Tolksdorf, M. Rehfeuter, *Synlett* **2002**, 2098; b) S. Gerber-Lemaire, A. T. Carmona, K. T. Meilert, P. Vogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 891; c) F. Fu, T. P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3530; d) H. Guo, M. S. Mortensen, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3149; e) P. A. Evans, A. Grisin, M. J. Lawler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2856.