

Brandaktuelles von der enantioselektiven intermolekularen Heck-Reaktion**

Martin Oestreich*

Asymmetrische Katalyse · Heck-Matsuda-Reaktion · Hemilabile Liganden · Mizoroki-Heck-Reaktion

Die Heck-Reaktion ist eine der grundlegenden Palladium(0)-katalysierten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen, und ihre Bedeutung für die Art und Weise, wie Moleküle heutzutage aufgebaut werden, wurde mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Die Breite und der Tiefgang der Forschung, die ihrem Facettenreichtum über die Jahrzehnte gewidmet wurde,^[1] hinterlässt die irrierte Annahme, dass Heck-Chemie jetzt ein ausgereiftes Gebiet ist. Das mechanistische Verständnis, auf welche Weise die zahllosen Parameter einer Heck-Reaktion deren Ergebnis beeinflussen, ist noch immer unterentwickelt, was auch die undurchsichtigen Faktoren betrifft, die die Regioselektivität der Alkeninsertion sowie der β -Hydrideliminierung bestimmen. Deutlich werden diese Aspekte besonders in intermolekularen Szenarien mit internen (sterisch und elektronisch unvoreingenommenen) Alkenen. Das Unvermögen, diese Schritte vorhersagbar zu kontrollieren, ist vermutlich für den überschaubaren Fortschritt bei der asymmetrischen Variante verantwortlich. Enantio-selektive intermolekulare Heck-Reaktionen bedürfen normalerweise cyclischer Alkene, bei denen konformative Starrheit und folglich eingeschränkte Drehung um C-C-Bindungen die β -Hydrideliminierung von der neu geknüpften C-C-Bindung weg lenkt (Abbildung 1, links). Diese offenkundige Einschränkung wurde jüngst von Sigman und Mitarbeitern mit dem Design von Liganden überwunden, die es er-

lauben, bei der β -Hydrideliminierung zwischen nahezu identischen C-H-Bindungen zu differenzieren (Abbildung 1, rechts).^[2] Dieses Highlight fasst die spannende Entwicklung der enantioselektiven intermolekularen Heck-Reaktion acyclischer Alkene zusammen.^[2,3] Wir verbinden das hier mit einer weiteren Entdeckung, die den synthetischen Nutzen enantioselektiver intermolekularer Kupplungen cyclischer Alkene ungemein erweitert: dem Einsatz hemilabiler gemischter Phosphin-/Phosphinoxidliganden.^[4–7]

Sigman und Mitarbeiter bewerkstelligten eine bemerkenswerte intermolekulare Heck-Reaktion allylischer und homoallylischer Alkohole (Schema 1).^[2] Die Regioselektivität der Alkeninsertion ist in der Nähe der Hydroxygruppe nicht völlig unerwartet,^[8,9] die Regioselektivität der β -Hydrideliminierung, die das Alken weg von der neu geknüpften

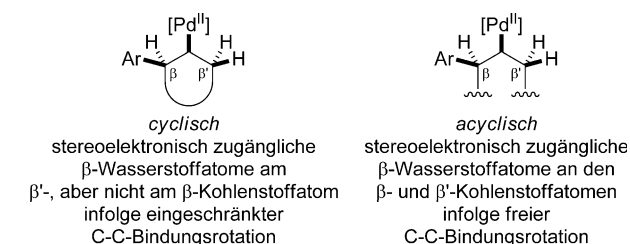
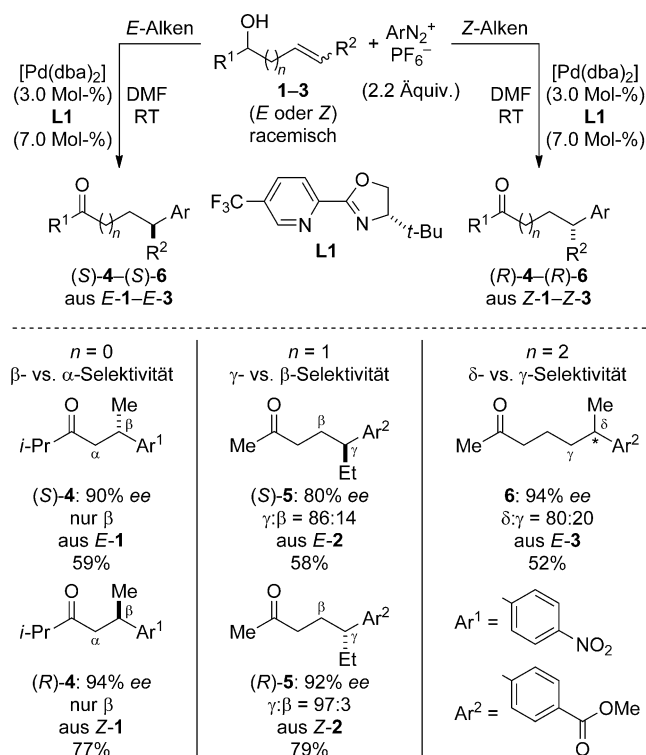


Abbildung 1. β -Hydrideliminierung in cyclischen (links) und acyclischen (rechts) Systemen.

[*] Prof. Dr. M. Oestreich
Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 115, 10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: martin.oestreich@tu-berlin.de
Homepage: <http://www.organometallics.tu-berlin.de>

[**] M.O. dankt der Einstein-Stiftung (Berlin) für eine Stiftungsprofessur.



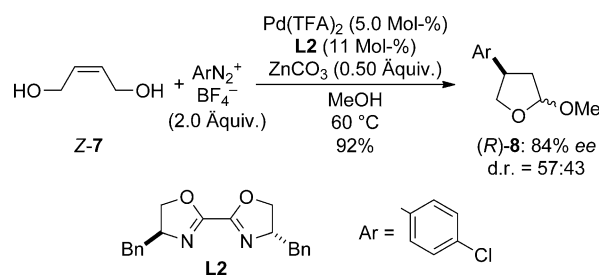
Schema 1. Enantioselektive intermolekulare Matsuda-Heck-Reaktion interner, an einen Alkohol angeknüpfter Alkene.^[2] dba = Dibenzyliden-aceton.

C-C-Bindung zurückbildet, ist hingegen spektakulär. Das pyridinbasierte **L1** aus einer Familie chiraler, in asymmetrischer Heck-Chemie noch unbekannter Liganden wird für die Ursache dieses außergewöhnlichen Ergebnisses gehalten. **L1** macht das Palladium(II)-hydrid zudem hinreichend elektrophil, damit es das Alken nach der β -Hydrideliminierung wieder inseriert anstatt von ihm zu dissoziieren. Die sich wiederholende Sequenz aus β -Hydrideliminierung und Rückinsertion mit umgekehrter Regioselektivität bewegt das Alken durch die Kohlenstoffkette und wandelt letztlich die angeknüpfte Hydroxygruppe in eine Carbonylfunktion um. Diese Alken-Zipper-Reaktion entspricht einer Redoxisomerisierung, von den Autoren als „redox-relay strategy“ bezeichnet. Demzufolge werden nicht nur Allylalkohole, sondern auch Homoallylalkohole und ein höheres Homologes in Carbonylverbindungen überführt.

Der Ligand **L1** nimmt noch eine andere Rolle ein, nämlich die der Enantioinduktion. Der Grad der Enantiokontrolle ist für eine Breite Palette von Alkenen mit Hydroxygruppen durchweg hoch, aber die Tatsache, dass die Doppelbindungsgeometrie die Absolutkonfiguration festsetzt, und das auch noch unbeeinträchtigt vom vorhandenen Stereozentrum, ist noch beachtlicher ($E \rightarrow S$ und $Z \rightarrow R$, Schema 1). Heck-Arylierungen von E - und Z -Paaren der racemischen Allyl- und Homoallylalkohole **1** und **2** ergaben die Carbonylverbindungen **4** und **5** mit hoher Enantio- und respektabler Regioselektivität. Letztere ist nicht optimal für homoallylisches E -**2** ($\gamma:\beta = 86:14$), und dieser Trend setzt sich für E -**3** mit einer zusätzlichen Methylengruppe fort ($\delta:\gamma = 80:20$). Trotzdem müssen diese Kennzahlen in Anbetracht des früheren Forschungsstandes als eindrucksvoll eingestuft werden.

Noch ein weiterer Aspekt verdient besondere Betonung. Die Arbeit von Sigman und Mitarbeitern ist zugleich eine enantioselektive Heck-Matsuda-Reaktion, d.h. eine Heck-Reaktion, bei der Diazoniumsalze als Kupplungspartner zum Einsatz kommen.^[10,11] Asymmetrische Varianten waren vor Sigmans Durchbruch und der unabhängigen Arbeit von Correia und Mitarbeitern unerreicht geblieben.^[3] Das letztgenannte Team hatte ebenfalls erkannt, dass phosphinfreie Liganden, beispielsweise mit Bis(oxazolin)-Gerüst, mit Diazoniumsalzen vereinbar sind. Intermolekulare Arylierungen einiger substituierter Cyclopentene unter Verwendung von Ligand **L2** waren bereits vielversprechend gewesen, wurde doch ein Maximum von 84% *ee* erzielt (nicht gezeigt).^[3a] Außerdem waren die Enantiomerenüberschüsse auch bei Allylalkoholen gut, aber im Gegensatz zu Sigmans Befunden war keine Regioselektivität der Alkeninsertion vorhanden. Symmetrisches Z -**7** reagierte jedoch glatt mit hoher Enantioselektivität zum Acetal (R)-**8** (Schema 2).^[3b] Die Absolutkonfiguration war unabhängig von der Alkengeometrie (stereokonvergente Reaktion von Z -**7** und E -**7**), und auch das unterscheidet die Katalysatorsysteme von Correia und Sigman.

Die Entwicklung der enantioselektiven Heck-Matsuda-Reaktion geschah zeitgleich mit einer anderen fundamentalen Entdeckung. Chirale gemischte Phosphin/Phosphinoxide^[12] wurden als exzellente Liganden für asymmetrische intermolekulare Heck-Reaktionen identifiziert. Diese hemila-



Schema 2. Enantioselektive intermolekulare Heck-Matsuda-Reaktion eines symmetrischen Allylalkohols.^[3b] Bn = Benzyl und TFA = Trifluoressigsäure.

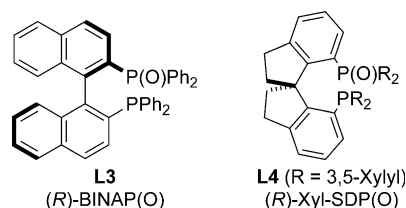
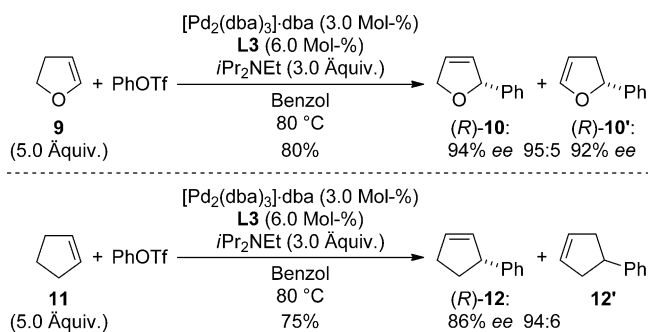


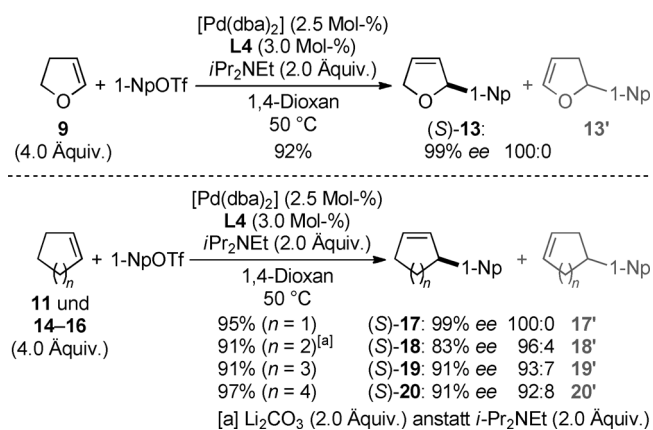
Abbildung 2. Hemilabile gemischte Phosphin/Phosphinoxide als Liganden für enantioselektive intermolekulare Heck-Reaktionen. BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Xyl-SDP = 7,7'-Bis[di(3,5-dimethylphenyl)phosphino]-1,1'-spirobiindan.

bilen Liganden übertreffen in der Tat ihre nicht oxidierten Gegenstücke, d.h. herkömmliche Diphosphine. Monooxidiertes BINAP **L3** (Abbildung 2), das sogar in der Reduktion von Palladium(II) zu Palladium(0) in Katalysen mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Präkatalysator erzeugt wird,^[13] erwies sich als besonders wirkungsvoll (vgl. Schema 3 und Schema 5, oben).^[4,6] Zhou und Mitarbeiter zeigten obendrein die hervorragende Leistungsfähigkeit des spirocyclischen Liganden **L4** in mehreren repräsentativen intermolekularen Heck-Reaktionen auf (vgl. Schemata 4–6).^[5–7]

Wöste und Oestreich erkannten, dass BINAP und BINAP(O) unterschiedliche Ergebnisse in der typischen Arylierung von 2,3-Dihydrofuran ergeben ($9 \rightarrow 10$ und $10'$, Schema 3, oben).^[4] Mit BINAP wird vorwiegend thermodynamisch stabileres $10'$ gebildet, und (S)-**10** (67% *ee*) und (R)-**10'** (93% *ee*) weisen entgegengesetzte Absolutkonfigurationen auf (nicht gezeigt).^[14] Mit **L3** wird kaum Alkenwanderung beobachtet, und die asymmetrische Induktion ist für (S)-**10**



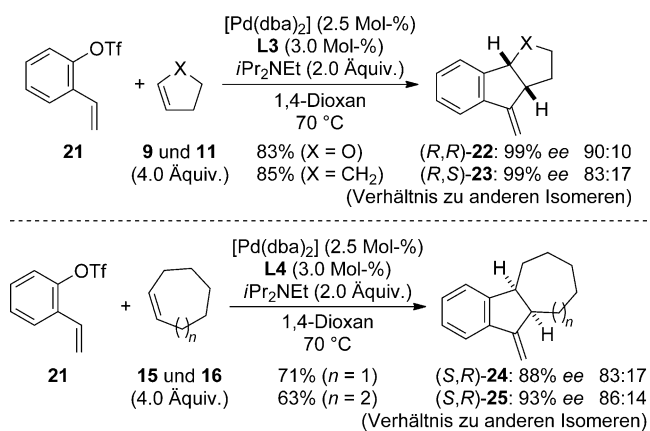
Schema 3. BINAP(O) als überlegener Ligand in enantioselektiven Heck-Reaktionen cyclischer Alkene.^[4] Tf = Trifluormethansulfonyl.



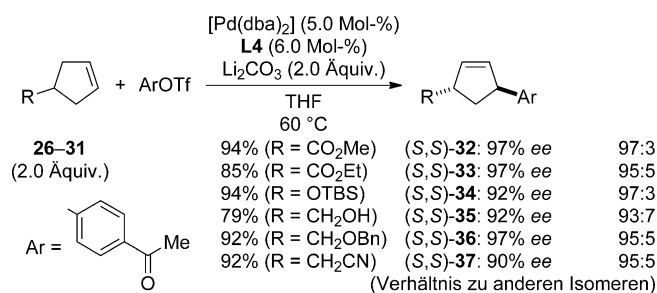
Scheme 4. Allgemeine Methode für die enantioselective intermolekulare Heck-Reaktion.^[5] 1-Np = 1-Naphthyl.

und **(S)-10'** bei gleich hohem Enantiomerenüberschuss identisch. Die schwierige Arylierung von Cyclopenten verläuft gleichermaßen glatt mit guten Selektivitäten (**11**→**(R)-12** und **12'**, Schema 3, unten).^[4] Zhou und Mitarbeiter brachten **L4** in diese und verwandte enantioselective Heck-Reaktionen ein (Schema 4).^[5] Die Enantiomerenüberschüsse waren äußerst hoch, und die Alkenwanderung wurde nahezu vollständig unterdrückt. Die Allgemeingültigkeit des Katalysatorsystems ist ungewöhnlich, und die anspruchsvollen Arylierungen der cyclischen Alkene **14–16** und anderer typischer Substrate (nicht gezeigt) sind wirklich beachtlich.

Eine wunderbare Anwendung von Zhou's Ansatz ist eine asymmetrische Version einer ursprünglich von de Meijere und Mitarbeitern entworfenen Dominoreaktion.^[15] Die Anellierung des Triflats **21** mit cyclischen Alkenen beginnt mit einer enantioselectiven intermolekularen Heck-Reaktion gefolgt von einer diastereoselectiven Heck-Cyclisierung (**21**→**22–25**, Schema 5).^[6] Der Grad der Enantioselectio- n ist exzellent mit **L3** (oben) und gewiss gut mit **L4** (unten), und die Bildung nicht cyclisierter Isomere ist vor dem Hintergrund der in einer einzigen Syntheseoperation aufgebauten Komplexität vertretbar.



Scheme 5. Enantioselective Dominoreaktion mit einer hochgradig enantioselectiven intermolekularen Heck-Reaktion.^[6]



Scheme 6. Enantioselective Desymmetrisierung durch intermolekulare Heck-Reaktion.^[7]

Der Erfolg mit unsubstituierten cyclischen Alkenen, ganz besonders **11**, muss Zhou und Mitarbeiter veranlasst haben, ihre Methode auf funktionalisierte, aber achirale Cyclopentene auszuweiten (**26–31**→**32–37**, Schema 6).^[7] Das verwandelt die enantioselective Arylierung in eine Desymmetrisierung, bei der zusätzlich die Diastereoselektivität kontrolliert werden muss. Die erzielten Selektivitäten waren abermals ausgezeichnet, was einmal mehr die breite Anwendbarkeit der Kombination aus einem Palladium(0)-Präkatalysator und einem gemischten Phosphin-/Phosphinoxidliganden unterstreicht.

Die asymmetrische intermolekulare Heck-Reaktion hatte immer im Schatten der intramolekularen Variante gestanden, was überwiegend auf die eingangs diskutierten Probleme zurückzuführen ist. Es ist mehr als wahrscheinlich, dass der hier zusammengefasste enorme Entwicklungsschub jene auf Augenhöhe mit letzterer bringt. Die enantioselective Arylierung endständig substituierter Allyl- und Homoallylalkohole auf einem derart hohen Niveau an Regioselectivität und Regiocontrolle ist zweifelsohne ein riesiger Fortschritt. Das alleine wäre schon spektakulär gewesen, aber es ist bemerkenswert, dass das mit einer Heck-Matsuda-Reaktion erreicht wurde. Keine asymmetrische Version war zuvor bekannt gewesen. Die Arbeiten von Sigman und auch Correia eröffnen geradezu ein neues Arbeitsgebiet auf der Grundlage einer alten Reaktion. Hinzu kommt noch, dass gemischte Phosphin/Phosphinoxide als (chirale) Liganden für die Heck-Chemie über Jahrzehnte unbeachtet geblieben waren, und die Beiträge vor allem von Zhou veranschaulichen die Schlagkraft dieser Ligandenklasse. Fast alle bisher beschriebenen enantioselectiven intermolekularen Heck-Reaktionen wurden verbessert und neuartige asymmetrische Umsetzungen enthüllt, und das alles mit einem allgemein anwendbaren Katalysatorsystem.^[16]

Eingegangen am 6. Dezember 2013
Online veröffentlicht am 30. Januar 2014

- [1] *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**.
- [2] E. W. Werner, T.-S. Mei, A. J. Burckle, M. S. Sigman, *Science* **2012**, 338, 1455–1458.
- [3] a) C. R. D. Correia, C. C. Oliveira, A. G. Salles, Jr., E. A. F. Santos, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3325–3328; b) C. C. Oliveira,

- R. A. Angnes, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4373–4385.
- [4] T. H. Wöste, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11914–11918.
- [5] J. Hu, Y. Lu, Y. Li, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9425–9427.
- [6] J. Hu, H. Hirao, Y. Li, J. Zhou, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8838–8842; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8676–8680.
- [7] S. Liu, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11758–11760.
- [8] L.-C. Kao, F. G. Stakem, B. A. Patel, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1267–1277.
- [9] Eine Zusammenfassung von Nachbargruppeneffekten bietet: M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 783–792.
- [10] a) J. G. Taylor, A. V. Moro, C. R. D. Correia, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403–1428; b) F.-X. Felpin, L. Nasser-Hardy, F. Le Calonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815–2831.
- [11] Allgemeiner Übersichtsbeitrag über den Einsatz von Diazoniumsalzen in Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen: A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643.
- [12] Maßgeblicher Übersichtsbeitrag: V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1629–1662.
- [13] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
- [14] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419.
- [15] S. Bräse, J. Rümper, K. Voigt, S. Albecq, G. Thureau, R. Villard, B. Waegell, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 671–678.
- [16] Als dieses Manuskript bereits im Druck war, lösten Zhou und Wu ein weiteres, seit langem bestehendes Problem der asymmetrischen intermolekularen Heck-Chemie mit einem modifizierten Katalysatorsystem unter Verwendung von Ligand **L4**. Arylhalogenide^[14] können jetzt ebenfalls in ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen in der enantioselektive Heck-Arylierung cyclischer Alkene eingesetzt werden: C. Wu, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 650–652.