

Regio- und enantioselektive Silicium-terminierte intramolekulare Heck-Reaktionen**

Lutz F. Tietze* und Ralph Schimpf

Professor Wolfgang Lüttke zum 75. Geburtstag gewidmet

Die als Heck-Reaktion bekannte Pd^0 -katalysierte Umsetzung von Aryl- oder Vinylhalogeniden RX mit Alkenen ist eine wichtige Methode zur C-C-Verknüpfung, die bereits in zahlreichen Naturstoffsynthesen^[1, 2] Anwendung gefunden hat und die auch für die chemische Industrie von großer Bedeutung ist. Ein entscheidender Nachteil dieser C-C-Verknüpfungsreaktion ist jedoch die häufig geringe Selektivität bezüglich der Position der gebildeten C-C-Doppelbindung im Produkt^[2–4]. Dies ist auf die im Katalysecyclus auftretende β -Hydrideliminierung, die bei vielen Substraten unselektiv in mehrere Richtungen erfolgen kann, und auf die Tendenz der eliminierten HPdX-Spezies zur Readdition mit erneuter Eliminierung zurückzuführen.

Der im Hinblick auf eine asymmetrische Reaktionsführung besonders bedeutsame regioselektive Aufbau von tertiären sp^3 -C-Zentren durch Heck-Reaktionen ist daher nur begrenzt möglich. So beschränken sich enantioselektive Heck-Reaktionen^[5, 6] bislang vorwiegend auf cyclische Olefine, bei denen die Eliminierungsrichtung vorgegeben ist, und auf Reaktionen, in denen quartäre stereogene Zentren gebildet werden. Wir haben nun zeigen können, daß bei intramolekularen Heck-Reaktionen mit Allylsilanen als Alkenkomponente hochselektiv tertiäre sp^3 -C-Zentren aufgebaut werden können^[7]. Hierbei entstehen in guten Ausbeuten in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entweder Vinyl- oder (*E*)-Trimethylsilylvinyl-substituierte Hetero- und Carbocyclen. Durch Verwendung von (*S*)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) als Liganden konnten außerdem Enantioselektivitäten von bis zu 90% ee erzielt werden.

Um die Bedeutung der Trimethylsilylgruppe in Substraten wie **1**, **3** und **5** für die Richtung der Eliminierung zu dokumentie-

ren, haben wir zum Vergleich auch die Heck-Reaktionen der entsprechenden Verbindungen **7a–c** ohne Trimethylsilylgruppe



7 - 11	X	n	R ¹	R ²
a	NCOOC ₃	1	H	H
b	NCOOC ₃	2	OMe	OMe
c	CH ₂	1	OMe	H

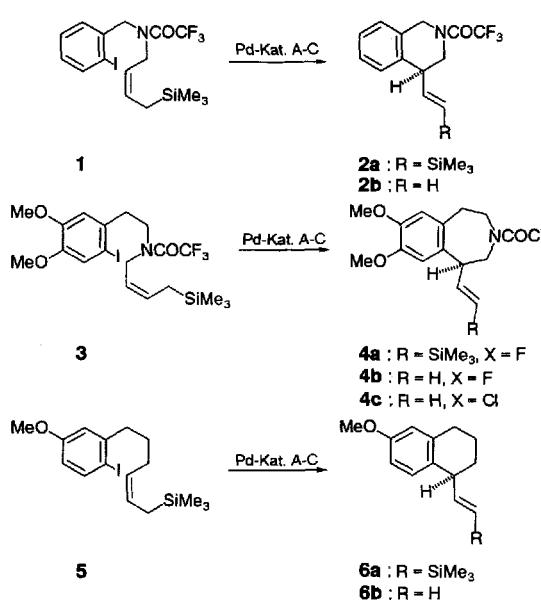
untersucht. Als Katalysatorsysteme wurden $Pd(OAc)_2/PPPh_3/KOAc/NPr_4Br$ (A)^[3, 8, 9], $[Pd_2(dbu)_3]/PPPh_3/Ag_2O$ (B)^[10] und $[Pd_2(dbu)_3]/(S)$ -BINAP/ Ag_3PO_4 (C)^[16] (*dba* = Dibenzylidenacetone) verwendet. Die Umsetzung der Verbindung **1** mit dem Katalysatorsystem A ergab ausschließlich das Vinyl-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin **2b** in 81% Ausbeute, während mit Katalysatorsystem B in 69% Ausbeute **2a** zusammen mit geringen Mengen **2b** (93:7) erhalten wurde. Vergleichbare Selektivitäten und Ausbeuten haben wir auch bei Umsetzung von **3** zu den 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-3-benzazepinderivaten **4a** und **4b** erhalten. Bei keiner dieser Reaktionen konnten Doppelbindungsisomere wie **8–11** detektiert werden (Tabelle 1). Ein etwas anderes Reaktionsverhalten zeigte Verbindung **5**. Hier wurde mit Katalysatorsystem A ein Gemisch der 1,2,3,4-Tetrahydronaphthaline **6a** und **6b** und des 3,4-Dihydronaphthalins **9c** in 70% Ausbeute erhalten; Verwendung von Katalysatorsystem B führte dagegen in 80% Ausbeute ausschließlich zu **6a** (Tabelle 1)^[10].

Tabelle 1. Heck-Reaktionen von **1**, **3** und **5** mit den Katalysatorsystemen A–C.

Edukt	Kat.	<i>t</i> [a]	<i>T</i> [b] [°C]	Ausb. [%] (Umsatz [%])	Produkt	Produktverhältnisse [b] und Enantioselektivitäten [11]		
						a	b	ee [%]
1	A	3	55	81 (100)	2	<1	100	– <1
	B	5	55	69 (100)		93	7	– <1
	C	48	75	70 (95)		10	90	72 [c] <1
3	A	4	80	56 (70)	4	10	90	– <1
	B	24	80	76 (100)		95	5	– <1
	C	40	80	79 (100)		9	91	64 [d] <1
5	A	3	65	70 (88)	6	44	37	– 19 (9c)
	B	20	65	80 (95)		100	<1	– <1
	C	24	80	92 (100)		17	83	90 [e] <1

[a] A: 5 Mol-% $Pd(OAc)_2/10$ Mol-% $PPPh_3/3$ Äquiv. $KOAc/1$ Äquiv. NPr_4Br , Dimethylformamid (DMF); B: 2.5 Mol-% $[Pd_2(dbu)_3]/10$ Mol-% $PPPh_3/1$ Äquiv. Ag_2O , DMF; C: 2.5 Mol-% $[Pd_2(dbu)_3]/7$ Mol-% (*S*)-BINAP/1 Äquiv. Ag_3PO_4 , DMF (1, 5) bzw. Dimethylacetamid (3). [b] Die Trennung der Produktgemische erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel; bei **6a** und **6b** mußte mit $AgNO_3$ dotiertes Kieselgel (10%) verwendet werden. Das Verhältnis von **6a**, **6b** und **9c** wurde aus den 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren bestimmt. [c] $[\alpha]_D^{20} = +70.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$). [d] $[\alpha]_D^{20} = +44.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$). [e] $[\alpha]_D^{20} = +94.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

Von besonderem Interesse ist natürlich die Umsetzung von **1**, **3** und **5** mit dem chiralen Katalysatorsystem C. Die höchste Enantioselektivität von 90% ee wurde für die Cyclisierung von **5** zu **6b** erhalten, für die Bildung von **2b** aus **1** wurden 72% ee und von **4b** aus **3** 64% ee bestimmt^[11]; **4b** konnte durch Um-



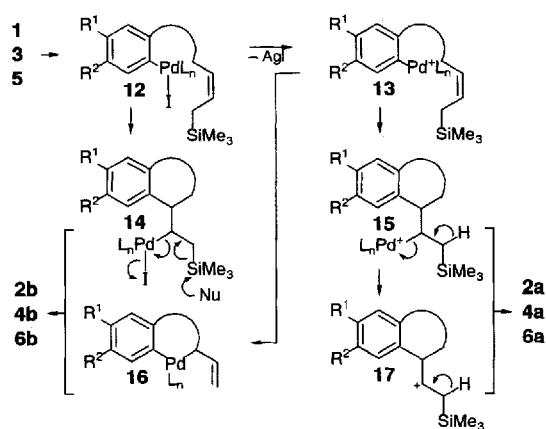
[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. R. Schimpf
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. +551/39-9476

[**] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Bayer AG und der Degussa AG danken wir für großzügige Sachbeiträge.

kristallisieren enantiomerenrein erhalten werden^[12]. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde **4b** in das Trichloracetyl-Derivat **4c** überführt, von dem eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt wurde, die für das stereogene Zentrum die (*S*)-Konfiguration ergab^[13]. Aufgrund der sehr ähnlichen Drehwerte von **2b**, **4b** und **6b**^[12] wird angenommen, daß auch **2b** und **6b** in der (*S*)-Konfiguration vorliegen. Erstaunlicherweise findet man für die als Nebenprodukte gebildeten Vinylsilane **2a**, **3a** und **6a** nur eine sehr geringe optische Aktivität. Durch Isomerisierungsversuche wurde gezeigt, daß **2a**, **b**, **4a**, **b** und **6a**, **b** unter den Reaktionsbedingungen stabil sind. Es muß deshalb angenommen werden, daß die Cyclisierung zu den Vinyl- und Trimethylsilylvinyl-substituierten Verbindungen zumindest bei Verwendung des Katalysatorsystems C nach einem unterschiedlichen Mechanismus erfolgt. Überraschend ist weiterhin, daß durch Zusatz von (*S*)-BINAP die dirigierende Wirkung des Silbersalzes aufgehoben wird, wie ein Vergleich der Produktverhältnisse bei Umsetzung von **1**, **3** und **5** mit den Katalysatorsystemen B und C zeigt (Tabelle 1).

Die Umsetzung von **7a–c** ergab erwartungsgemäß größtenteils untrennbare Gemische von **2b**, **4b** und **6b** bzw. **8a–c**, **10a–c** und **11a–c**^[14]. Bemerkenswert ist hierbei, daß auch der Zusatz von Silbersalzen im Gegensatz zu Angaben in der Literatur^[15] kaum zu einer Selektivitätsverbesserung führte. Die Reaktion von **7a** mit Katalysatorsystem A lieferte **2b** und **10a/11a** im Verhältnis 2.5:1 und mit Katalysatorsystem B im Verhältnis 4.1:1. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für **7b** und **7c** erhalten (für **7b**: **4b**:**10b**/**11b**; A = 1:1; B = 1.4:1; für **7c**: **6b**:**8c**; A = 1.2:1; B = 1.3:1).

Eine abschließende Erklärung für die unterschiedlichen Phänomene, insbesondere des Einflusses von Silbersalzen auf die Produktverteilung in den Silicium-terminierten Reaktionen, ist zur Zeit nicht möglich; wir gehen allerdings davon aus, daß aus der primär gebildeten Aryl(iodo)palladium-Spezies **12** in Gegenwart von Silbersalzen durch Bildung von AgI ein Aryl-Pd⁺-Intermediat **13**^[16] entsteht, das entweder über **15** oder über das Silylethyl-Kation **17** weiterreagiert. Aufgrund des Fehlens eines Nucleophils wie I[−] erfolgt eine baseninduzierte Abspaltung eines Protons unter Bildung von **2a**, **4a** bzw. **6a**^[17]. Die Bildung der Vinyl-substituierten Cyclen **2b**, **4b** und **6b** läßt sich über einen inter- oder intramolekularen nucleophilen Angriff, z.B. durch I[−], auf die Trimethylsilylgruppe in **14** erklären. Für die Reaktion mit Silbersalzen in Gegenwart von (*S*)-BINAP muß wiederum eine andere Zwischenstufe wie **16** angenommen werden (Schema 1).



Schema 1. Postulierter Mechanismus für die selektive Bildung von **2a**, **b**, **4a**, **b** und **6a**, **b** aus **1**, **3** bzw. **5**.

Die Ergebnisse zeigen, daß durch Verwendung von Allylsilane als Alkenkomponente in der intramolekularen Heck-Reaktion eine Steuerung der Eliminierungsrichtung unter regioselektiver Bildung eines tertiären sp³-Zentrums möglich ist und bei Verwendung von (*S*)-BINAP als chiralem Liganden dieses auch Verwendung von (*S*)-BINAP als chiralem Liganden dieses auch mit guter Enantioselektivität aufgebaut werden kann.

Experimentelles

Zu 20 mL entgastem DMF gibt man unter Argon [Pd₂(dba)₃] (0.025 mmol) und (*S*)-BINAP (0.07 mmol) und erhitzt langsam unter kräftigem Rühren auf 50 °C bis zur Homogenisierung (ca. 30 min). Anschließend werden Ag₃PO₄ (1.1 mmol) und **1**, **3** oder **5** (1 mmol) zugesetzt und bis zur angegebenen Temperatur erhitzt (Tabelle 1). Nach beendet Reaktion (DC-Kontrolle) filtriert man vom festen Rückstand ab, wäscht mit 20 mL Ether nach und gibt zum Filtrat 20 mL Wasser. Die Ether-Phase wird abgetrennt, die Wasser-Phase zweimal mit 5 mL Ether extrahiert und die vereinigten Ether-Phasen mit je 10 mL Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Mg₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Ether = 100:1 [6], 20:1 [2]; Petrolether/Essigester = 4:1 [4]).

Eingegangen am 8. Oktober,
veränderte Fassung am 17. Dezember 1993 [Z 6403]

- [1] Zwei Beispiele jüngeren Datums: K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6094–6100; C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *ibid.* **1993**, *115*, 11028–11029.
- [2] L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042–2044.
- [3] L. F. Tietze, R. Schimpf, *Synthesis* **1993**, 876–880.
- [4] R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, P. Stevenson, A. Teasdale, M. Thornton-Pett, T. Worakun, *Tetrahedron* **1991**, *46*, 9703–9720.
- [5] K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Synthesis* **1993**, 920–930, zit. Lit.; T. Takemoto, M. Sodeoka, E. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8477–8478; F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, *Organometallics* **1993**, *12*, 4188–4196; H. Brunner, K. Kramler, *Synthesis* **1991**, 1121–1124.
- [6] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571–4572; A. Ashimori, T. Matsura, L. E. Overman, D. J. Poon, *ibid.* **1993**, *58*, 6949–6951.
- [7] Allyltrimethylsilan wurde bereits in intermolekularen Heck-Reaktionen verwendet, ohne jedoch eine wesentlich verbesserte Reaktionsführung zu ermöglichen: C. M. Andersson, K. Karabelas, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3891–3895; K. Karabelas, C. Westerlund, A. Hallberg, *ibid.* **1985**, *50*, 3896–3900; K. Karabelas, A. Hallberg, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 257–261.
- [8] T. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287–1289; T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670.
- [9] Bei Verwendung der achiralen Pd-Katalysatorsysteme entstehen **2**, **4** und **6** als racemische Gemische.
- [10] **4a**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6.7H; Si(CH₃)₃), 0.05 (s, 2.3H; Si(CH₃)₃), 2.73 (ddd, *J* = 15.5, 5.5, 1.5 Hz, 0.75H; ArCH₂H₂CH₂), 2.83 (ddd, *J* = 15.5, 6.5, 3.0 Hz, 0.25H; ArCH₂H₂CH₂), 3.00–3.11 (m, 1H; ArCH₂H₂CH₂), 3.23–3.31 (m, 1.5H; CH₂CH₂N), 3.62–3.84 (m, 2H, CH₂CH₂N; ArCH₂H₂CH₂N), 3.85, 3.87, 3.89, 3.90 (4s, 6H; OCH₃), 4.01 (br.d, *J* = 13.5 Hz, 0.75H; ArCH₂H₂N), 4.66 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 0.75H; ArCH₂H₂N), 5.38 (dd, *J* = 19.0, 2.0 Hz, 0.75H; =CH(Si(CH₃)₃)), 5.63 (dd, *J* = 18.5, 1.5 Hz, 0.25H; =CH(Si(CH₃)₃)), 6.15 (dd, *J* = 18.5, 6.5 Hz, 0.25H; CH-CH=), 6.17 (dd, *J* = 19.0, 4.0 Hz, 0.75H; CH-CH=), 6.62 (s, 0.25H; ArH), 6.65 (s, 1.75H; ArH).
- [11] Die ee-Werte wurden durch Reversed-Phase-HPLC bestimmt (Trennbedingungen: **2b**: Baker Chiracel [2 Säulen in Reihe], H₂O/CH₃CN 59:41; **4b** und **6b**: Grom Chiral-AGP, 0.02 M Na₂HPO₄/Isopropanol 95:5 bzw. 93:7. Für **6b** wurde keine Basislinientrennung erhalten, die Standardfehler-Abweichung beträgt 2%).
- [12] (+)-**4b**: [α]_D²⁰ = +97.0 (*c* = 1.0, CHCl₃). Berechnete Drehwerte: **2b**: +97.5; **6b**: +104.8.
- [13] E. Pohl, R. Herbst-Irmer, R. Schimpf, L. F. Tietze, *Acta Crystallogr. Sect. A*, eingereicht. Reduktion von (+)-**4b** mit LiAlH₄ in THF und anschließende Acylierung mit Trichloracetylchlorid in Gegenwart von Hünig-Base in CH₂Cl₂ ergab (+)-**4c**, [α]_D²⁰ = +50.0 (*c* = 1.0, CHCl₃). (+)-**4c** liegt in der (*S*)-Konfiguration vor.
- [14] Die Umsetzung von **7b** mit dem Katalysatorsystem A wurde bereits veröffentlicht; siehe Lit. [3].
- [15] M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130–4133.
- [16] K. Karabelas, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4909–4914.
- [17] Die selektive Bildung der Vinylsilane **2a**, **4a** und **6a** mit (*E*)-Konfiguration läßt sich problemlos sowohl durch syn- als auch anti-Eliminierung aus der Vorzugskonformation von **15** erklären.