

## Experimentelles

Die  $T_m$ -Werte wurden durch Aufzeichnung der Absorption bei  $\lambda = 260$  nm mit einem JASCO-V-530-Spektrophotometer gemessen, das mit einer programmierbaren Temperaturregierungseinheit ausgestattet war. Die Geschwindigkeit der Temperaturänderung betrug  $1\text{ K min}^{-1}$ . Die Photoisomerisierung der Azobenzolgruppe von **1a** und **1b** wurde durch 30minütige Bestrahlung mit einer 150-W-Xenonlampe durch einen geeigneten Filter erreicht. Infrarotlicht wurde durch einen Wasserfilter abgetrennt.

Eingegangen am 8. Februar, veränderte Fassung am 4. Mai 1999 [Z 13010]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2393–2395

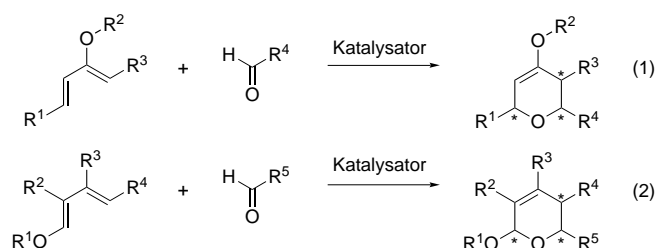
**Stichwörter:** Azoverbindungen • DNA-Strukturen • Isomerisierungen • Nucleotide • Photochemie

- [1] a) A. Kume, M. Fujii, M. Sekine, T. Hata, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2139–2143; b) C. J. Murphy, M. R. Arkin, Y. Jenkins, N. D. Ghatlia, S. H. Bossmann, N. J. Turro, J. K. Barton, *Science* **1993**, 262, 1025–1029; c) K. Yamana, R. Aota, H. Nakano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8427–8430; d) C. Giovannangeli, L. Perrouault, C. Escudé, N. Thuong, C. Hélène, *Biochemistry* **1996**, 35, 10539–10548; e) S. A. Boutorine, D. Brault, M. Takasugi, O. Delgado, C. Hélène, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9469–9476; f) R. L. Letsinger, T. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 811–812; g) E. T. Kool, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1473–1487; h) M. S. Shchepinov, I. A. Udalova, A. J. Bridgman, E. M. Southern, *Nucleic Acids Res.* **1997**, 25, 4447–4454; i) L. Deng, O. D. Schäfer, G. L. Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7856–7866; j) T. E. Lehmann, W. A. Greenberg, D. A. Liberles, C. K. Wada, P. B. Dervan, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2002–2022; k) P. Zhang, W. T. Johnson, D. Klewer, N. Paul, G. Hoops, V. J. Davison, D. E. Bergstrom, *Nucleic Acids Res.* **1998**, 26, 2208–2215; l) K. Berlin, R. K. Jain, M. D. Simon, C. Richert, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1527–1535; m) D. J. Earnshaw, M. J. Gait, *Biopolymers* **1998**, 48, 39–55; n) G. D. Glick, *Biopolymers* **1998**, 48, 83–96, zit. Lit.
- [2] Eine Steuerung der DNA-Replikation und -Transkription könnte möglich sein, da bei beiden Prozessen erst der DNA-Duplex in Einzelstränge getrennt wird, bevor chemische Reaktionen erfolgen.
- [3] H. Asanuma, T. Ito, M. Komiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9015–9018.
- [4] Die Einführung von Azobenzol in die Hauptkette von Oligonucleotiden wurde bereits beschrieben: K. Yamana, A. Yoshikawa, N. Nakao, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 637–640; K. Yamana, A. Yoshikawa, R. Noda, H. Nakao, *Nucleosides Nucleotides* **1998**, 17, 233–242.
- [5] LiChrospher-100-RP-18(e)-Säule von Merck; linearer Acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}$ -Gradient von 5/95 bis 50/50 in 25 min.
- [6] Das durch HPLC isolierte, reine *trans*-Isomer wurde durch Tageslicht teilweise (zu etwa 10 %) in das *cis*-Isomer überführt.
- [7] Bei der Bestimmung des  $T_m$ -Wertes des *cis*-Isomers wurde in der Mitte der Messung mit UV-Licht bestrahlt, um den Effekt der thermischen Isomerisierung zur *trans*-Form zu minimieren. Durch diese Behandlung wurde während der gesamten Messung der Anteil des *cis*-Isomers nahezu konstant bei 70 % gehalten, wie durch HPLC und UV/Vis-Spektroskopie bestätigt wurde.
- [8] Beim Duplex aus 5'-GGGXGGGG-3' und 5'-CCCCCCC-3' führte die *trans*→*cis*-Isomerisierung der eingebauten Azobenzoleinheit zu einer Abnahme der Schmelztemperatur von 32,2 auf 23,0 °C ( $[\text{Oligonucleotid}]_0 = 10\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$  bei pH 7.1 ohne NaCl). Hier wurde das modifizierte Oligonucleotid als Mischung der beiden Diastereomere eingesetzt, da diese nicht durch HPLC getrennt werden konnten.
- [9] Das Argument wird durch die Tatsache gestützt, daß die *trans*-Azobenzoleinheit von **1a** nach Bildung des **1a-2**-Duplexes eine bathochrome Verschiebung aufweist. In wäßrigen Lösungen liegt das Absorptionsmaximum von Azobenzol bei 353 nm. Wird **2** (bei einer Temperatur unterhalb der Schmelztemperatur  $T_m$  des Duplexes) zu den Lösungen gegeben, verschiebt sich jedoch die Absorptionsbande zu höherer Wellenlänge (z. B. liegt das Absorptionsmaximum unter den im Text genannten Bedingungen bei 359 nm). Erwartungsgemäß wird das Absorptionsspektrum durch **2** kaum beeinflusst, wenn die Temperatur oberhalb von  $T_m$  liegt.
- [10] J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1939**, 232–236.

# Hochenantio- und -diastereoselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, katalysiert durch neue chirale Chrom(III)-Komplexe\*\*

Alexander G. Dossetter, Timothy F. Jamison und Eric N. Jacobsen\*

Die formale Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktion zwischen Dienen und Carbonylverbindungen<sup>[1]</sup> ist ein wichtiges Ziel der asymmetrischen Katalyse. Bisherige Erfolge umfassen z. B. die Reaktion von elektronenreichen Dienen, wie 1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)butadien (Danishefsky-Dien), oder elektronenarmen Dienophilen wie Glyoxylaten.<sup>[2–4]</sup> Bis jetzt gibt es aber noch keine effiziente Methode für die asymmetrische HDA-Reaktion von schwach nucleophilen Dienen, die weniger als zwei O-Substituenten tragen, mit nichtaktivierten Carbonylverbindungen [Gl. (1) und (2)]. Diese neue Klasse von asymmetrischen HDA-Reaktionen



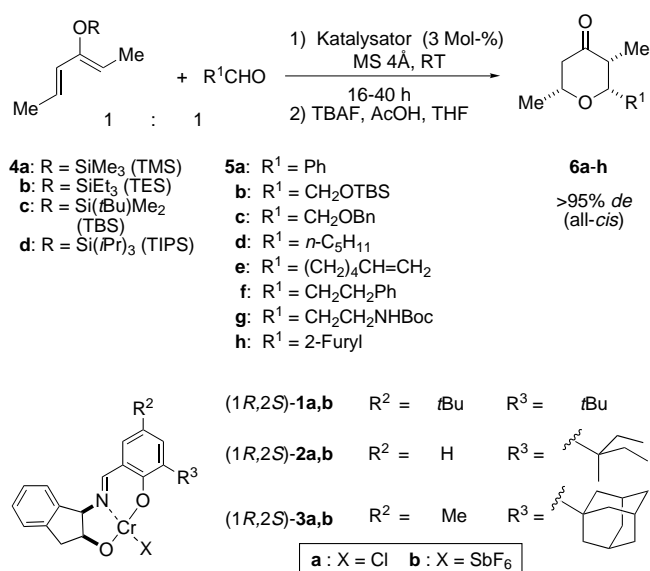
würde aus einfachen Ausgangsprodukten einen direkten Zugang zu enantiomerenangereicherten Dihydropyranen eröffnen. Bei der Cyclisierung werden in einem Schritt bis zu drei Stereozentren aufgebaut, durch weitere Funktionalisierung der Doppelbindung werden Tetrahydropyrane mit fünf definierten stereogenen Zentren erhalten. Hier berichten wir über hocheffiziente Katalysatoren für diesen Typ von HDA-Reaktionen.<sup>[5]</sup>

Cr<sup>III</sup>-Komplexe vom Typ **1a** und **1b** mit dreizähligen Schiff-Base-Liganden katalysierten die HDA-Reaktion von (2*Z*,4*E*)-Triethylsilyloxy-2,4-hexadien **4b** und den Aldehyden **5a** und **5b**; nach Desilylierung wurden die Tetrahydropyrane **6a** und **6b** erhalten (Schema 1). In beiden Fällen wurde eine nahezu perfekte Selektivität für das *endo*-Cyclisierungsprodukt (all-*cis*-Konfiguration) beobachtet, das mit 80 bzw. 57 % *ee* erhalten wurde (Tabelle 1, Nr. 1 und 2).<sup>[6]</sup> Die Chrom(III)-Komplexe **2a** und **2b**, die die sterisch anspruchsvollere 1-Ethyl-1-methylpropylgruppe enthalten, führten

[\*] Prof. E. N. Jacobsen, A. G. Dossetter, T. F. Jamison  
Department of Chemistry and Chemical Biology  
Harvard University  
Cambridge, MA 02138 (USA)  
Fax: (+1) 617-496-1880  
E-mail: jacobsen@chemistry.harvard.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM-59316) sowie von Glaxo-Wellcome und vom Cancer Research Fund der Damon Runyon-Walter Winchell Foundation (Postdoktorandenstipendien für A.G.D. bzw. für T.F.J. (DRG-1431)) gefördert. Wir danken W. Zhang und Z. Li für die Herstellung von einigen Katalysatoren und Katalysatorvorstufen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.



Schema 1. Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen substituierten Hexadienen **4** und Aldehyden **5**. Bn = Benzyl; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; MS = Molekularsieb; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

ebenfalls zu jener hohen Diastereoselektivität, die mit **1a** und **1b** erhalten wurde, bewirkten aber eine Erhöhung der Enantioselektivität, besonders bei aliphatischen Aldehyden wie **5b** (85 % *ee* mit dem Katalysator **2b**; Tabelle 1, Nr. 3).

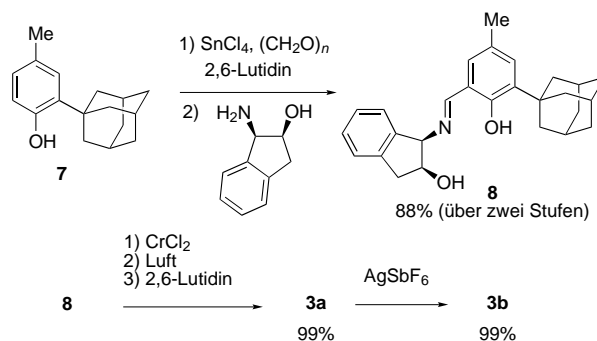
Im Rahmen der Untersuchungen zum Verhältnis der Katalysatorstruktur zur Enantioselektivität der Reaktion

Tabelle 1. Katalytische enantioselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Aldehyden und Trialkylsilyloxy-substituierten 2,4-Hexadienen.<sup>[a]</sup>

Nr.	Dien	Aldehyd	Solvens <sup>[b]</sup>	Kat.	Ausb. [%] <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[d]</sup>
1	<b>4b</b>	<b>5a</b>	A	<b>1b</b>	50	80
2	<b>4b</b>	<b>5b</b>	A	<b>1b</b>	n. b.	57
3	<b>4b</b>	<b>5b</b>	A	<b>2b</b>	n. b.	85
4	<b>4b</b>	<b>5b</b>	A	<b>3a</b>	88	98
5	<b>4b</b>	<b>5b</b>	A	<b>3b</b>	93	98
6	<b>4b</b>	<b>5a</b>	A	<b>3a</b>	n. b.	65
7	<b>4b</b>	<b>5a</b>	A	<b>3b</b>	n. b.	81
8	<b>4b</b>	<b>5a</b>	B	<b>3b</b>	72 (80) <sup>[e]</sup>	90
9	<b>4b</b>	<b>5b</b>	B	<b>3a</b>	90	99
10	<b>4b</b>	<b>5b</b>	B	<b>3b</b>	97	> 99
11	<b>4b</b>	<b>5c</b>	B	<b>3b</b>	89	94
12	<b>4b</b>	<b>5d</b>	A	<b>3b</b>	85	98
13	<b>4b</b>	<b>5e</b>	A	<b>3b</b>	78	98
14	<b>4b</b>	<b>5f</b> <sup>[f]</sup>	B	<b>3b</b>	78 (84) <sup>[e]</sup>	98
15	<b>4b</b>	<b>5g</b>	B	<b>3b</b>	28 (31) <sup>[e]</sup>	96
16	<b>4b</b>	<b>5h</b>	B	<b>3b</b>	77 (86) <sup>[e]</sup>	95
17	<b>4a</b>	<b>5d</b>	A	<b>3b</b>	81	98
18	<b>4c</b>	<b>5d</b>	A	<b>3b</b>	93	96
19	<b>4b</b>	<b>5d</b>	A	<b>3b</b>	77	94

[a] Sofern nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen im 1.0-mmol-Maßstab, einem 1:1-Verhältnis von Dien/Aldehyd, 3 Mol-% Katalysator und pulverisiertem Molekularsieb (4 Å) in 16–40 h wie in Schema 1 skizziert durchgeführt. [b] A: Ohne Lösungsmittel; B: mit 200 µL Aceton. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel. In den Fällen, in denen nichtoptimale Katalysatoren verwendet wurden, wurden die Ausbeuten an isoliertem Produkt nicht bestimmt (n. b.). [d] Enantiomerenüberschüsse (*ee*) wurden durch GC an chiraler Phase (Cylcodex-β) bestimmt. [e] Reaktion erreichte keinen vollständigen Substratumsatz nach 40 h. Angaben in Klammern beziehen sich auf den Substratumsatz nach Aufarbeitung. [f] Zwei Äquivalente an Aldehyd eingesetzt.

wurde der Adamantyl-substituierte Chrom(III)-Komplex **3a** aus leicht erhältlichen Bausteinen synthetisiert (Schema 2). Die Formylierung von käuflichem 2-(1-Adamantyl)-4-methylphenol **7**,<sup>[7]</sup> Umsetzen mit *cis*-1-Amino-2-indanol<sup>[8]</sup> unter



Schema 2. Herstellung des Chrom(III)-Komplexes **3a**.

Bildung einer Schiff-Base und Metallionenkomplexierung lieferten den Cr<sup>III</sup>Cl-Komplex in guter Ausbeute.<sup>[9]</sup> Durch Gegenionenmetathese mit AgSbF<sub>6</sub> in *tert*-Butylmethylether (TBME) wurde der entsprechende Hexafluoroantimonat-Komplex **3b** erhalten.<sup>[10]</sup>

Mit den Adamantyl-substituierten Katalysatoren **3** wurde ein bemerkenswerter Anstieg der Enantioselektivität bei der HDA-Reaktion zwischen dem Aldehyd TBSOCH<sub>2</sub>CHO **5b** und dem Dien **4b** beobachtet. Beispielsweise wurde dabei das Tetrahydropyranon **6b** in 88 % Ausbeute (> 95 % *de*) und mit 98 % *ee* isoliert (Tabelle 1, Nr. 4). Im Unterschied dazu wurde das Tetrahydropyranon **6a** nur mit 65 % *ee* in der analogen HDA-Reaktion mit Benzaldehyd **5a** erhalten, wenn der Chlorid-Katalysator **3a** verwendet wurde (Nr. 6). Obwohl sich der Hexafluoroantimonat-Katalysator **3b** als geringfügig enantioselektiver erwies (81 % *ee*, Nr. 7),<sup>[11]</sup> konnte weder durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur noch durch eine Erhöhung der Katalysatormenge eine weitere Steigerung des *ee*-Wertes erreicht werden.

Bis zu diesem Zeitpunkt waren alle Reaktionen ohne Lösungsmittel durchgeführt worden. Ein Screening von gängigen Lösungsmitteln führte jedoch zur unerwarteten Entdeckung, daß bei der Reaktion mit Benzaldehyd durch Zusatz von Aceton ein signifikanter Anstieg der Enantioselektivität erzielt werden konnte (90 % *ee*, Nr. 8). Obwohl durch die Verwendung dieses Lösungsmittels die Reaktionsgeschwindigkeit leicht herabgesetzt wird, scheint der Anstieg bei der Enantioselektivität ein allgemeines Phänomen bei aliphatischen und aromatischen Aldehyden zu sein.<sup>[12]</sup>

Nachdem diese Reaktionsbedingungen ermittelt worden waren, wurde eine Vielzahl von Aldehyden mit den Dienen **4a–d** umgesetzt (Tabelle 1). Bei allen Reaktionen wurde eine Diastereoselektivität > 95 % zugunsten des *endo*-Cyclisierungsprodukts gemessen. Mit den Katalysatoren **3a** oder **3b** verlief die HDA-Cycloaddition sowohl mit aliphatischen als auch mit aromatischen Aldehyden mit sehr hohen Enantioselektivitäten (Nr. 4, 5, 8–19). In den meisten Fällen verliefen die Reaktionen bei Verwendung des Hexafluoroantimonat-Katalysators **3b** schneller und mit höherer Enantioselektivität als mit dem Chlorid-Katalysator **3a** (Daten für **3a** hier nicht

wiedergegeben). Während die Verwendung von Aceton als Lösungsmittel generell von Vorteil – bei der Verwendung von aromatischen Aldehyden sogar essentiell – war, erwiesen sich für manche Substrate auch solvensfreie Bedingungen als zufriedenstellend (z. B. Nr. 12, 13, 17–19). Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt und erforderten die Verwendung von Molekularsieb (4 Å), um optimale Ergebnisse zu erhalten.<sup>[13]</sup> Die Art der Trialkylsilylgruppe am Dien hatte nur einen geringen Einfluß auf den *ee*-Wert und die Ausbeute an Cycloadditionsprodukt (Nr. 11, 17–19). Leider fand unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen mit sterisch gehinderten aliphatischen Aldehyden wie Isobutyraldehyd und Cyclohexancarboxaldehyd keine Cyclisierung mit dem Dien **4b** statt.

Die Variationsbreite der durch **3a** katalysierten HDA-Reaktionen wurde auch im Hinblick auf andersartig substituierte Diene untersucht (Tabelle 2). Die Reaktion von (2*E*)-2-Triethylsilyloxy-1,3-pentadien **9** mit dem Aldehyd **6b** in Gegenwart des Katalysators **3a** lieferte das entsprechende Tetrahydropyranon **10** in 78 % Ausbeute und mit 98 % *ee* und 98 % *de* (Nr. 1). Das isomere Pentadien **11** lieferte das Dihydropyranon **12** ebenfalls mit einem hohen Enantiomenüberschuß (Nr. 2). Ebenfalls in Gegenwart von Katalysator **3a** (0.5 Mol-%) reagierte **6b** mit 1-Methoxybutadien **13** glatt und mit >99 % *ee* (Nr. 3).<sup>[14]</sup> In Kombination mit der nachfolgenden Hydrolyse und Oxidation zum entsprechenden Lacton **15** bietet diese Methode einen hocheffizienten Zugang zu einer Reihe von interessanten Naturstoffgerüsten.<sup>[15]</sup>

Obwohl man annehmen könnte, daß es einer starken Lewis-Säure bedarf, um HDA-Reaktionen zwischen schwach nucleophilen Dienen und einfachen Aldehyden zu katalysieren, wurde IR-spektroskopisch keine meßbare Komplexbildung zwischen den Katalysatoren **3** und den in dieser Untersuchung verwendeten Aldehyden detektiert. Darüber hinaus

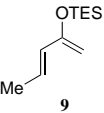
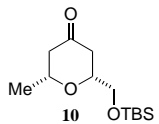
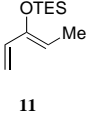
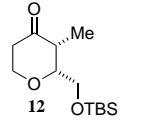
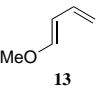
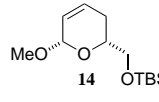
scheint auch die erfolgreiche Verwendung von Aceton als Lösungsmittel einem einfachen Lewis-Säure-Mechanismus bei diesen Reaktionen zu widersprechen. Unsere weiterführenden Arbeiten zielen auf die Aufklärung des Mechanismus der Reaktion mit diesen neuen Katalysatoren und die Ausweitung des Synthesepotentials dieser Cyclisierungsreaktion.

Eingegangen am 12. April 1999 [Z13276]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2398–2400

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse • Chrom • Cycloadditionen • Diels-Alder-Reaktionen • Heterocyclen

Tabelle 2. Katalytische enantioselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von ausgewählten Dienen und Aldehyden mit Katalysator (1*R*,2*S*)-**3a**.<sup>[a]</sup>

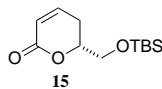
Nr.	Dien	Produkt	Methode <sup>[a]</sup>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[c]</sup>
1			B	78	98 (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ) <sup>[d]</sup>
2			A	50	91 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ) <sup>[d]</sup>
3			A	91	> 99 (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ) <sup>[e]</sup>

[a] Alle Reaktionen wurden wie in Fußnoten [a, b] von Tabelle 1 beschrieben durchgeführt. [b] Produktisolierung erfolgte nach Behandeln mit Trifluoressigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C oder mit TBAF, AcOH, THF bei 0 °C durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (siehe Hintergrundinformationen). [c] *ee*-Werte wurden durch GC an chiraler Phase (Cylcodex-β-Säule) bestimmt. Die Zuordnung der relativen und absoluten Konfiguration ist in den Hintergrundinformationen beschrieben. [d] > 95 % *de*. [e] 97 % *de*.

- [1] Für generelle Übersichten zur HDA-Reaktion siehe: a) S. J. Danishefsky, *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, 2, 273–297; b) S. J. Danishefsky, *Aldrichimica Acta* **1986**, 19, 59–69; c) D. L. Boger in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 451–512; d) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1987**; d) H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535–551.
- [2] Für katalytische asymmetrische HDA-Reaktionen mit dem Danishefsky-Dien und seinen Analoga siehe: a) M. D. Bednarski, C. Maring, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6968–6969; b) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 310–312; c) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907–6910; d) Q. Gao, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1951–1952; e) Y. Motoyama, K. Mikami, *Chem. Commun.* **1994**, 1563–1564; f) G. E. Keck, X. Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5998–5999; g) Y. Motoyama, M. Terada, K. Mikami, *Synlett* **1995**, 967–968; h) K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, *Synlett* **1995**, 975–977; i) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2427–2430; j) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 815–816; k) T. Hanamoto, H. Furuno, Y. Sugimoto, J. Inanaga, *Synlett* **1997**, 79–80; l) S. E. Schaus, J. Brånalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 403–405; m) S. Kobayashi, H. Komiya, T. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1026–1028; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 979–981; n) L.-S. Li, Y. Wu, Y.-J. Hu, L.-J. Xia, Y.-L. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2271–2277.
- [3] Für katalytische asymmetrische HDA-Reaktionen mit Glyoxylat, Pyruvat oder Chinonen als Dienophilen siehe: a) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 935–938; b) K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 643–646; c) T. A. Engler, M. A. Letavic, M. A., F. Takusagawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6731–6734; d) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812–2820; e) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7321–7328; f) M. Johannsen, S. Yao, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1997**, 2169–2170; g) A. Graven, M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1996**, 2373–2374; h) S. Yao, M. Johannsen, H. Audrain, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8599–8605; i) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, X.-F. Zheng, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 299–301.
- [4] Über katalytische asymmetrische HDA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf wurde kürzlich berichtet: a) D. A. Evans, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4895–4896; b) J. Thorhauge, M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2543–2546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2404–2406; c) D. A. Evans, E. J. Olhava, J. S. Johnson, J. M. Janey, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3554–3557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3372–3375.
- [5] Experimentelle Vorschriften und analytische Daten, einschließlich der Bestimmung der *ee*-Werte und der Zuordnung der relativen und absoluten Konfiguration, sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [6] Reaktionen mit den kürzlich vorgestellten vierzähligen (salen)Cr<sup>III</sup>-Komplexen<sup>[21]</sup> (salen = Bis(salicyliden)ethylendiamin) lieferten die Tetrahydropyrane **6a** und **6b** mit 70–82 % bzw. 24–40 % *ee* und > 95 % *de*, aber bei signifikant niedrigerer Reaktionsgeschwindigkeit.

Trotzdem waren uns diese Ergebnisse als Einstieg in dieses Gebiet hilfreich.

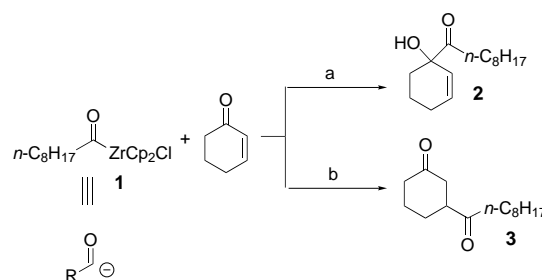
- [7] a) G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 1862–1865; b) W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2296–2298.
- [8] Beide Enantiomere sind käuflich (Aldrich). a) J. F. Larrow, E. Roberts, T. R. Verhoeven, K. M. Ryan, C. H. Senanayake, P. J. Reider, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **1999**, 76, 46–56. Für Übersichten zur Verwendung von *cis*-1-Amino-2-indanol in der asymmetrischen Synthese siehe: b) C. H. Senanayake, *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 3–15; c) A. K. Ghosh, S. Fidanze, C. H. Senanayake, *Synthesis* **1998**, 937–961.
- [9] Analysen mit Fast-atom-bombardment (FAB)-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie weisen darauf hin, daß **3a** als Mischung oligomerer Spezies vorliegt, wobei Wassermoleküle freie Koordinationsstellen besetzen (siehe Hintergrundinformationen).
- [10] Für Details siehe Hintergrundinformationen. Während beim Chrom(III)-chlorid-Katalysator **3a** keine Hinweise auf Zersetzung beim Aufbewahren in einem Exsikkator über mehrere Monate gefunden wurden, hat der Hexafluoroantimonat-Katalysator **3b** eine Haltbarkeitsdauer von ca. zwei Wochen. Ältere Chargen von **3b** führten zu deutlich kleineren Reaktionsgeschwindigkeiten.
- [11] Der Ersatz von koordinierenden Gegenionen durch  $\text{SbF}_6^-$  hat sich auch bei anderen asymmetrischen Katalysatorsystemen als günstig erwiesen: D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 864–866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798–800.
- [12] Benzol, Hexan und halogenierte Lösungsmittel wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hatten einen ungünstigen Einfluß auf die Enantioselectivität der Reaktion.
- [13] So führte z.B. die Reaktion Nr. 5, Tabelle 1, ohne MS ( $4 \text{ \AA}$ ) zum Tetrahydropyranon **6b** nur in 73% Ausbeute und mit 94% ee nach 40 h bei Raumtemperatur.
- [14] Die Verwendung von Katalysator **3b** für diese Reaktion führte zur Polymerisation des Diens. Die Enantioselectivität wurde durch GC-Analyse des Lactons **15** (hergestellt durch Oxidation des Methoxyacetals **14** mit Pyridiniumdichromat/AcOH) an chiraler Phase bestimmt.
- [15] Beispiele: a) Callystatin A (Isolierung): M. Kobayashi, K. Higuchi, N. Murakami, H. Tajima, S. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2859–2862; b) (Synthese): M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9084–9085; c) Fostriecin A: D. L. Boger, M. Hikota, B. M. Lewis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1748–1753, zit. Lit.



## Acylzircononocenchlorid als „unmaskiertes“ Acylanion: enantioselective 1,2-Addition an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone\*\*

Yuji Hanzawa,\* Nobuhito Tabuchi, Kosuke Saito, Satoshi Noguchi und Takeo Taguchi\*

Erst kürzlich berichteten wir über palladiumkatalysierte regioselective Acylierungen<sup>[1]</sup> von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen mit Acylzircononocenchlorid.<sup>[2]</sup> Die Acylgruppe des Zirconocens reagierte dabei als formal „unmaskiertes“ Acylanion.<sup>[3]</sup> Hierbei konnte insbesondere die Regioselectivität der Reaktion durch die Wahl des Palladium-Katalysatorsystems kontrolliert werden. So lieferte die  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ -katalysierte (5 Mol-%) Reaktion von Nonanoylzircononocenchlorid **1** mit Cyclohexenon in Toluol das 1,2-Additionsprodukt **2**, während mit 10 Mol-%  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in THF/Diethylether das 1,4-Additionsprodukt **3** entstand (Schema 1).<sup>[4]</sup> Das Katalysatorsystem aus 5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  ( $\text{Pd}/\text{P} = 1/2$ ) gibt ebenfalls effektiv das 1,2-Acylierungsprodukt **2**. Zweizählige Diphosphanliganden wie 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan (dppe) und 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) führten dagegen zu niedrigeren Regioselectivitäten.



Schema 1. Regioselective Acylierung von Cyclohexenon mit Nonanoylzircononocenchlorid **1**: a) 1,2-Acylierung, 5 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  oder 5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  ( $\text{Pd}/\text{P} = 1/2$ ); b) 1,4-Acylierung, 10 Mol-%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

In der palladiumkatalysierten Reaktion von **1** mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen wurde neben dem erwarteten Produkt das Diketon **4** (< 10%) erhalten.<sup>[5]</sup> Dieses entsteht vermutlich über eine Transmetallierung von **1** mit  $\text{Pd}^{\text{II}}$  und anschließende reduktive Eliminierung von  $\text{Pd}^0$  aus dem resultierenden Bisacylpalladium-Komplex (Schema 2). Die 1,2- oder 1,4-Acylierungsprodukte (**2** bzw. **3**) würden sich also durch einen Elektronentransfer von  $\text{Pd}^0$  auf Cyclohexenon, Bildung des Acylpalladium- $\pi$ -Allylkomplexes **5** und nachfolgend reduktive Eliminierung von  $\text{Pd}^0$  bilden (Schema 2).<sup>[6]</sup> Die Rolle des Triphenylphosphanliganden im regioselectiven Aufbau von **2** kann mit der bevorzugten Bildung der sterisch weniger

[\*] Prof. Dr. Y. Hanzawa, Prof. Dr. T. Taguchi, N. Tabuchi, K. Saito, S. Noguchi  
School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Science  
1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392 (Japan)  
Fax: (+81) 426-76-3257  
E-mail: hanzaway@ps.toyaku.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur (No. (C)(2)10672000) gefördert.