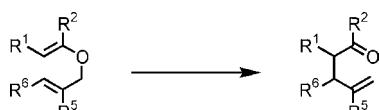


Die katalytische enantioselektive Claisen-Umlagerung eines Allylvinylethers**

Lars Abraham, Regina Czerwonka und Martin Hiersemann*

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung eines Allylvinylethers wurde erstmals 1912 von Claisen beschrieben.^[1] Seitdem ist die nach ihm benannte Umlagerung zu einer der leistungsfähigsten C-C-Verknüpfungsmethoden weiterentwickelt worden (Schema 1).^[2] Es gibt verschiedene Ansätze, die Claisen-Umlagerung und verwandte [3,3]-sigmatrope Umlagerungen

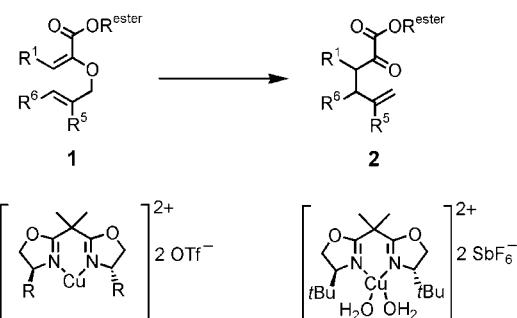


Schema 1. Die Claisen-Umlagerung eines Allylvinylethers. Welche Katalysatoren können diesen Prozess diastereo- und enantioselektiv katalysieren?

durch chirale Reagenzien enantioselektiv zu führen.^[3, 4] Die einzige bekannte katalytische enantioselektive [3,3]-sigmatrope Umlagerung wurde für Allylimidate beschrieben.^[5] Für die enantioselektive Claisen-Umlagerung von acyclischen aliphatischen Allylvinylethern wurden von Yamamoto et al. chirale Lewis-Säuren auf Al^{III}-Basis eingesetzt. Allerdings müssen 1–2 Äquivalente der chiralen Lewis-Säure eingesetzt werden, und das Substratspektrum ist sehr speziell.^[6]

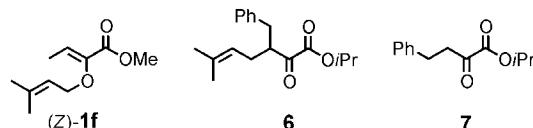
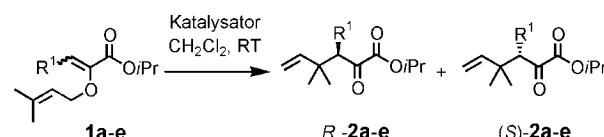
Bei unserer Suche nach einem chiralen Katalysator für die Claisen-Umlagerung von 2-Alkoxy carbonyl-substituierten Allylvinylethern **1** stellte sich Cu(OTf)₂ in Kombination mit Molekularsieb als geeignet heraus.^[7] In Erweiterung dieser Arbeit haben wir nun chirale Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-Komplexe als Katalysatoren für die Claisen-Umlagerung eingesetzt (Schema 2).

Chirale [Cu^{II}(box)]-Komplexe haben sich als Katalysatoren für eine große Zahl von Reaktionen bewährt.^[8, 9] Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir die kommerziell erhältlichen Ph-BOX- und *t*Bu-BOX-Liganden (Schema 2). Zunächst untersuchten wir die [Cu^{II}(box)](OTf)₂-katalysierte Claisen-Umlagerung von Allylvinylethern, bei deren Umlagerung nur ein Chiralitätszentrum entsteht (Schema 3, Tabelle 1).^[10] Mit dem 1-Methyl-6,6-dimethyl-substituierten Allylvinylether **1a** konnten wir zeigen, dass der Katalysator (*S,S*)-**3** die Claisen-Umlagerung mit perfekter Chemoselektivität und sehr guter Enantioselektivität katalysiert (Tabelle 1, Nr. 1–5). Ein Wechsel der Konfiguration der Vinyletherdoppelbindung oder der absoluten Konfiguration des Katalysators führt erwartungsgemäß zur Umkehr der ab-



3 (*R* = Ph): [Cu{*S,S*}-Ph-box](OTf)₂ **5**: [Cu{*S,S*}-*t*Bu-box](H₂O)(SbF₆)₂
4 (*R* = *t*Bu): [Cu{*S,S*}-*t*Bu-box](OTf)₂

Schema 2. Allgemeine Substratstruktur und verwendete Katalysatoren in dieser Arbeit.



Schema 3. Katalytische enantioselektive Claisen-Umlagerung. Ergebnisse siehe Tabelle 1.

soluten Konfiguration des Umlagerungsproduktes **2a** (Tabelle 1, Nr. 1, 2, 5).^[11] Mit (*S,S*)-**4** als Katalysator war die katalysierte Umlagerung deutlich langsamer (Tabelle 1, Nr. 3). Die Kombination von 4-Å-Molekularsieb und (*S,S*)-**4** zeigte eine zufriedenstellende Reaktivität und ergab die höchsten Enantiomerüberschüsse (Tabelle 1, Nr. 4). Bemerkenswerterweise beobachteten wir die gleiche absolute Konfiguration im Umlagerungsprodukt **2a** bei der Verwendung von (*S,S*)-**4** und (*R,R*)-**3** (Tabelle 1, Nr. 2, 4). Dieser Effekt wurde erstmals bei der Katalyse der Hetero-Diels-Alder-Reaktion durch [Cu^{II}(box)]-Katalysatoren beschrieben.^[12]

Außer der Methylgruppe werden an C1 des Allylvinylethers auch andere Alkyl- und Alkenylgruppen toleriert (Tabelle 1). Die katalysierte Umlagerung des Methylesters (*Z*)-**1f** brachte keine Verbesserung der Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 14). Bei der katalysierten Umlagerung des 1-Benzyl-substituierten Allylvinylethers (*Z*)-**1e** zeigte wiederum (*S,S*)-**4** in Kombination mit Molekularsieb die höchste Enantioselektivität, allerdings bei einer inakzeptablen Reaktionszeit von 3 d (Tabelle 1, Nr. 11). Der Einsatz des kationischen Cu^{II}-Komplexes (*S,S*)-**5** hatte eine drastisch verringernde Chemoselektivität zur Folge;^[14] neben dem Claisen-Umlagerungsprodukt **2e** wurde das [1,3]-Umlagerungsprodukt **6** und der α -Oxoester **7** isoliert (Tabelle 1, Nr. 12). Offensichtlich kann der Lewis-acidere Katalysator (*S,S*)-**5** die Dissoziation des Allylvinylethers (*Z*)-**1e** bewirken, was zur Bildung von [1,3]-Umlagerungsprodukt und zur Hydrolyse der Vinyletherinheit führen kann. Interessanterweise verhindert die Addition von Molekularsieb in diesem Fall die

[*] Dr. M. Hiersemann, L. Abraham, R. Czerwonka

Institut für Organische Chemie
Technische Universität Dresden, 01062 Dresden (Deutschland)
Fax: (+49) 351-463-33162
E-mail: martin.hiersemann@chemie.tu-dresden.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Dr. Otto Röhm Gedächtnisstiftung finanziell unterstützt. M.H. dankt Prof. P. Metz und Prof. H.-U. Reißig für deren Unterstützung.

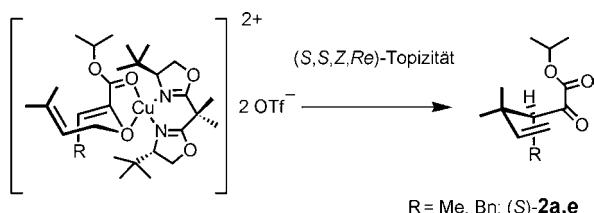
Tabelle 1. Katalytische enantioselektive Claisen-Umlagerung.

Nr.	Substrat	R ¹	Z:E	Katalysator	t [h]	Ausb. [%] ^[a]	R:S ^[b]
1	(Z)- 1a	Methyl	96:4	5 Mol-% (S,S)- 3	1	100	91:9
2	(Z)- 1a	Methyl	96:4	5 Mol-% (R,R)- 3	1	100	9:91
3	(Z)- 1a	Methyl	96:4	10 Mol-% (S,S)- 4	24	47 ^[c]	6:94
4	(Z)- 1a	Methyl	96:4	10 Mol-% (S,S)- 4 ^[d]	24	99	6:94
5	(E)- 1a	Methyl	4:96	5 Mol-% (S,S)- 3	1	99	9:91
6	(Z)- 1b	Ethyl	100:0	5 Mol-% (S,S)- 3	2	99	92:8
7	(Z)- 1c	2-Propyl	90:10	5 Mol-% (S,S)- 3	24	98	89:11
8	(Z)- 1d	2-Propenyl	100:0	5 Mol-% (S,S)- 3	1	100	93:7
9	(Z)- 1e	Benzyl	97:3	5 Mol-% (S,S)- 3	1	99	88:12
10	(Z)- 1e	Benzyl	97:3	10 Mol-% (S,S)- 4	72	7 ^[e]	—
11	(Z)- 1e	Benzyl	97:3	10 Mol-% (S,S)- 4 ^[d]	72	94 ^[f]	8:92
12	(Z)- 1e	Benzyl	97:3	10 Mol-% (S,S)- 5	24	62 ^[g]	27:73
13	(Z)- 1e	Benzyl	97:3	0.5 Mol-% (R,R)- 3 ^[h]	24	100	12:88
14	(Z)- 1f	Methyl	100:0	5 Mol-% (S,S)- 3	3	99	90:10

[a] Ausbeute an isoliertem analysenreinem Produkt nach Entfernen des Katalysators durch Filtration durch eine Kieselgelsäule (4 × 0.5 cm). Reaktionen wurden mit 0.4 mmol Substrat durchgeführt. [b] Bestimmt durch HPLC: Chiracel OD 14025, Hexan/iPrOH 99.9:0.1. [c] Im Gemisch mit 52 % Substrat. [d] Zusätzlich 4-Å-MS. [e] Im Gemisch mit 93 % Substrat. [f] Im Gemisch mit 6 % Substrat. [g] Im Gemisch mit 24 % [1,3]-Umlagerungsprodukt **6** und 13 % α -Oxoester **7**. [h] Im 4-mmol-Maßstab.

Bildung des α -Oxoesters **7.** Die Katalyse der Claisen-Umlagerung gelingt auch im größeren Maßstab: Die Umlagerung von 4 mmol des Allylvinylethers (Z)-**1e** konnte mit nur 0.5 Mol-% (R,R)-**3** katalysiert werden, wenn die Reaktionszeit auf 24 h verlängert wurde (Tabelle 1, Nr. 13).

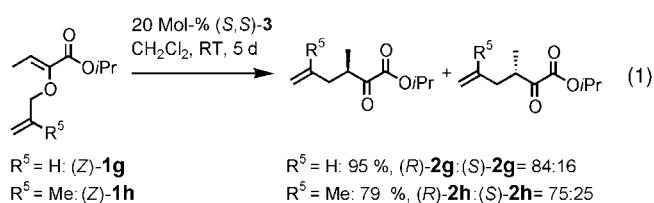
Auf der Grundlage bekannter Modellvorstellungen kann die absolute Konfiguration der Produkte beim Einsatz von (S,S)-**4** veranschaulicht werden (Schema 4):^[9] Wir nehmen



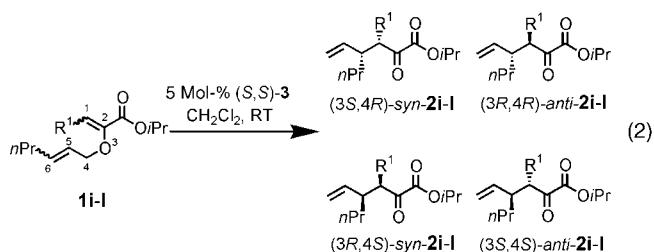
Schema 4. Modell für den stereochemischen Verlauf der katalysierten Claisen-Umlagerung.

eine zweizähnige Koordination des Allylvinylethers am Cu^{II}-Ion an. Eine Chelatbildung zwischen [Cu^{II}(box)]-Katalysator und Substrat wird allgemein als Voraussetzung für hohe Enantioselektivitäten akzeptiert.^[9] Die Chelatisierung sollte zu einer relativ starren, idealisierend planar dargestellten Ebene aus BOX-Ligand, Cu^{II}-Ion und Vinylether-Einheit führen. Bei einer sesselförmigen Konformation des Allylvinylethers würde sich die Allyleinheit dann der Vinyletherdoppelbindung von der zur *tert*-Butylgruppe am BOX-Liganden abgewandten Seite nähern. Dies führt zum bevorzugten *Re*-Angriff auf die *Z*-konfigurierte Vinyletherdoppelbindung bei der Katalyse mit (S,S)-**4**. Letztlich handelt es sich also um eine Enantiotopos-differenzierende Reaktion, wobei der Katalysator zwischen den beiden enantiotopen Elektronenpaaren am Sauerstoffatom des Allylvinylethers differenziert.

Als wir die in 6-Position unsubstituierten Allylvinylether (Z)-**1g** und (Z)-**1h** einsetzten, stellten wir fest, dass erheblich höhere Katalysatorkonzentrationen und Reaktionszeiten notwendig waren, aber niedrigere Enantioselektivitäten erreicht wurden [Gl. (1)]. Der diastereo-selektive Aufbau von zwei



benachbarten Chiralitätszentren ist eine der Stärken der thermischen Claisen-Umlagerung.^[2] Daher haben wir untersucht, unter welchen Bedingungen die inhärente Diastereo-selektivität der thermischen Claisen-Umlagerung mit der Enantioselektivität der katalysierten Claisen-Umlagerung kombinierbar ist [Gl. (2)]. Wiederum in Übereinstimmung



mit unseren Ergebnissen zur Cu(OTf)₂/Molekularsieb-katalysierten Claisen-Umlagerung ist die Diastereo-selektivität der Claisen-Umlagerung von der Konfiguration der Allyletherdoppelbindung abhängig (Tabelle 2). Die Allylvinylether mit einer *Z*-konfigurierten Allyletherdoppelbindung lagern mit sehr guten Diastereo- und Enantioselektivitäten um (Tabelle 2, Nr. 3–5, 7, 9, 10). Durch die Wahl der Konfiguration der Vinyletherdoppelbindung kann die relative Konfiguration des Umlagerungsproduktes bestimmt werden (Tabelle 2, Nr. 3, 4). Dabei gilt der gleiche Zusammenhang zwischen Doppelbindungskonfiguration im Allylvinylether und relativer Konfiguration des Umlagerungsproduktes wie bei der thermischen Umlagerung [„(Z,Z) zu *syn*“ und „(E,Z) zu *anti*“].^[2] Diese Beobachtung spricht für einen sesselförmigen Übergangszustand bei der katalysierten Claisen-Umlagerung

Tabelle 2. Diastereo- und Enantioselektivität der katalysierten Claisen-Umlagerung.

Nr.	Substrat	R ¹	Konfiguration	t [h] ^[a]	Ausb. [%] ^[b]	syn:anti ^[c]	ee [%] ^[d]
1	(E,E)-1 <i>i</i>	Methyl	1E,5E	12	100	86:14	82 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)
2	(Z,E)-1 <i>i</i>	Methyl	1Z,5E	4	100	28:72	72 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
3	(E,Z)-1 <i>i</i>	Methyl	1E,5Z	38	99	3:97	88 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)
4	(Z,Z)-1 <i>i</i>	Methyl	1Z,5Z	38	98	99:1	84 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)
5	(Z,Z)-1 <i>j</i>	Methyl	1Z,5Z	12 ^[e]	99	96:4	84 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)
6	(Z,E)-1 <i>j</i>	Benzyl	1Z,5E	6	100	44:56	n.b. ^[f]
7	(Z,Z)-1 <i>j</i>	Benzyl	1Z,5Z	48	100	95:5	82 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)
8	(Z,E)-1 <i>k</i>	2-Propyl	1Z,5E	7	96 ^[g]	85:15	n.b. ^[f]
9	(Z,Z)-1 <i>k</i>	2-Propyl	1Z,5Z	24 ^[h]	97	94:6	n.b. ^[f]
10	(Z,Z)-1 <i>l</i>	2-Propenyl	1Z,5Z	24	98	92:8	86 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)

[a] Reaktionszeit nicht optimiert. [b] Ausbeute an isoliertem analysenreinem Produkt nach Entfernen des Katalysators durch Filtration durch eine Kieselgelsäule (4 × 0.5 cm). Reaktionen wurden mit 0.4 mmol Substrat durchgeführt. [c] Bestimmt aus den ¹H-NMR-Spektren. [d] Bestimmt durch HPLC: Chiracel OD 14025, Hexan/iPrOH 99.9:0.1. Absolute Konfiguration zugeordnet unter Annahme einer (S,S,1*Z*,1*S*)- bzw. (S,S,1*E*,1*Re*)-Topizität eines sesselförmigen Übergangszustandes. ee-Wert des Mindermengendiastereomers nicht bestimmbar. [e] Mit 10 Mol-% Katalysator. [f] Nicht bestimmbar. [g] Im Gemisch mit 4% Substrat. [h] Mit 7.5 Mol-% Katalysator.

der Allylvinylerher **1i–l** mit einer *Z*-konfigurierten Allyl-etherdoppelbindung.

Die Diastereoselektivität der katalysierten Claisen-Umlagerung der Allylvinylerher mit einer *E*-konfigurierten Allyl-etherdoppelbindung ist generell unvollständig. Das Ausmaß der Diastereoselektivität ist dabei abhängig von der Konfiguration der Vinyletherdoppelbindung und dem Substituenten an C1 (Tabelle 2, Nr. 1, 2, 6, 8). Besonders bemerkenswert ist die Präferenz für das *syn*-Diastereomer bei der katalysierten Umlagerung des *Z,E*-konfigurierten 1-Isopropyl-substituierten Allylvinylerher (*Z,E*-1*k*), da man auf der Basis eines sesselartigen Übergangszustandes die Bildung des *anti*-Diastereomers erwarten sollte (Tabelle 2, Nr. 8).^[15]

Wir haben hier die erste katalytische enantioselektive Claisen-Umlagerung vorgestellt. Unter Nutzung des Potentials von chiralen [Cu^{II}(box)]-Lewis-Säure-Katalysatoren und der Fähigkeit unserer 2-Alkoxy carbonyl-substituierten Allylvinylerher, zweizähnig komplexiert zu werden, konnten wir überragende Chemoselективitäten und akzeptable Enantioselektivitäten erzielen. Derzeit arbeiten wir daran, durch Variation von Substratstruktur und Katalysator Enantiomerenüberschüsse und Substrattoleranz weiter zu verbessern.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einem Rundkolben unter Argon bei Raumtemperatur wurden der Ligand (6–22 Mol-%) und Cu(OTf)₂ (5–20 Mol-%) in CH₂Cl₂ (2 mL) 1–3 h gerührt. Anschließend wurde der entsprechende Allylvinylerher (0.4 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) zugegeben. Nach Röhren für eine angemessene Reaktionszeit wurde der Katalysator durch Filtration der Reaktionslösung durch eine kurze Kieselgelsäule (4 × 0.5 cm) entfernt. Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Hochvakuum ergab das Umlagerungsprodukt, welches in der Regel als analysenreines farbloses Öl anfällt.

Eingegangen am 8. August 2001 [Z17689]

- [1] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157–3166.
- [2] Übersichtsartikel: a) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423–1452; b) H. Frauenrath in *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E21d, **1995**, S. 3301–3756.
- [3] T. P. Yoon, D. W. C. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2911–2912.
- [4] Übersichtsartikel: a) H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 43–50; b) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1847–1882.

- [5] a) Y. Jiang, J. M. Longmire, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1449–1450; b) Y. Donde, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2933–2934; c) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1065–1072; d) F. Cohen, L. E. Overman, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3213–3222; e) T. K. Hollis, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8837–8840; f) M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overman, J. Ziller, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449–1456.
- [6] a) K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7791–7793; b) K. Maruoka, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 793–794; c) K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 647–662.
- [7] M. Hiersemann, L. Abraham, *Org. Lett.* **2001**, 3, 49–52.
- [8] Siehe die Literaturzitate in W. Zhuang, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1009–1013.
- [9] Übersichtsartikel: a) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325–335; b) D. A. Evans, T. Rovis, J. S. Johnson, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1407–1415; c) A. K. Gosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1–45.
- [10] Synthese der 2-Alkoxy carbonyl-substituierten Allylvinylerher entsprechend unserer Vorschrift und anschließende Trennung der Vinyletherdoppelbindungsisomere durch präparative HPLC: M. Hiersemann, *Synthesis* **2000**, 1279–1290.
- [11] Die Bestimmung der absoluten Konfiguration gelang unter anderem für das Umlagerungsprodukt **2e** durch chemische Korrelation unter Verwendung der Auxiliarmethode nach Evans.^[12] Alkylierung des (S)-3-(3,3-Dimethyl-pent-4-enoyl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-ons (LDA, THF, –78 °C, dann Benzylbromid; 76%) und anschließende reduktive Auxiliarabspaltung (LiAlH₄, THF, –78 °C → RT; 16%) ergab den Alkohol (S)-(–)-2-Benzyl-3,3-dimethyl-pent-4-en-1-ol mit >95% ee. Die Reduktion von **2e** (Tabelle 1, Nr. 13) zum Diol (LiAlH₄, THF, –78 °C → RT) und anschließende oxidative Spaltung (NaIO₄, THF/H₂O, RT, 20 min) sowie erneute Reduktion (NaBH₄, EtOH) ergab (S)-(–)-2-Benzyl-3,3-dimethyl-pent-4-en-1-ol mit 79% ee (85% über drei Stufen).
- [12] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737–1739.
- [13] a) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5757–5762; b) D. A. Evans, J. S. Johnson, C. S. Burgey, K. R. Campos, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2879–2882; b) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3702–3733; *Angew. Chem.* **2000**, 39, 3558–3588.
- [14] D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7936–7943.
- [15] Die thermische Umlagerung aller hier vorgestellten Allylvinylerher führt mit sehr hoher bis vollständiger Diastereoselektivität zu dem Diastereomer, dessen relative Konfiguration durch die Annahme eines sesselförmigen Übergangszustandes während der Umlagerung erklärt werden kann.