



# HeidelCat

Newsletter des SFB 623  
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Molekulare Katalysatoren:  
Struktur und Funktionsdesign



We go beyond the surface

Ausgabe 2, Mai 2003

## Editorial

Am 27. Juni findet als sicher größte SFB-Veranstaltung dieses Jahres, des „Jahres der Chemie“, das „**Heidelberg Forum of Molecular Catalysis 2003**“ (**HFMC 2003**) statt, das über unsere Plakate, Anzeigen in Zeitschriften, Flyer, Pressemitteilungen der Universität und via die Web-Seiten unseres SFB (Zugang über [www.sfb623.uni-hd.de](http://www.sfb623.uni-hd.de) oder von den Homepages der Universität / Fakultät für Chemie u. Geowissenschaften aus) schon breit angekündigt wurde. Dieses Symposium mit M. Brookhart (Chapel Hill), J. Hartwig (Yale) und E. Jacobsen (Harvard) als Plenarvortragende und mit der Verleihung des **BASF Catalysis Award 2003** an PD Dr. Stefan Mecking (Freiburg) ist eine gemeinsame Veranstaltung unseres SFB 623, der Ruperto Carola und der BASF AG, die wiederum sehr großzügig die benötigten Mittel zur Verfügung gestellt hat. Wie schon beim HFMC 2001 werden viele führende Wissenschaftler aus dem Bereich der molekularen Katalyseforschung an Hochschulen und in der Industrie unsere Gäste sein und zusammen mit der Heidelberger Fakultät und dem SFB die begleitende Postersession gestalten, deren Beiträge wieder beim Symposium als Posterband herausgegeben werden. Die Veranstaltung am 27. Juni, für die übrigens keine spezielle Anmeldung erforderlich ist, wird mit einem gemeinsamen Abendessen aller Teilnehmer im Foyer des Hörsaalgebäudes ausklingen.

Schon am 24 Juni wird es heuer zusätzlich eine dem HFMC 2003 assoziierte, ebenfalls von der BASF ermöglichte und gemeinsam mit unserem SFB organisierte Veranstaltung für Schüler der gymnasialen Oberstufen der Region und für Studenten geben. Dabei werden unter dem Motto „**Wie wir Molekülen auf die Sprünge helfen**“ durch einen Experimentalvortrag unsererseits (T.J.J. Müller), durch Filmbeiträge und vor allem durch „hands-on“ Experimentierstationen, die von Forschern der BASF im Hörsaalfoyer aufgebaut und betreut werden (Motto: „**Staunen und Verstehen**“), die Grundlagen und unterschiedlichste Aspekte der Katalyse in geeignet aufbereiteter und unterhaltsamer Form präsentiert. Die entsprechenden Aushänge und Flyer werden in Kürze erscheinen. Die Öffentlichkeitsarbeit für die Veranstaltung übernimmt die BASF, wir werden über das Dekanat die Patenschulen der Fakultät einladen.

An die Mitarbeiter des SFB geht die Bitte, beide Veranstaltungen, HFMC 2003 und „HFMC für Schüler“ bei den Studierenden möglichst breit publik zu machen.

Leider hat uns Frau Gabriele Bönisch, die seit November 2002 für die Geschäftsstelle des SFB verantwortlich war und diese Tätigkeit hervorragend ausführte, zum 1. Mai wieder verlassen. Glücklicherweise konnte Frau Dr. Petra Schöcker dafür gewonnen werden, die Aufgaben im SFB-Büro interimswise für 2 Monate zu übernehmen, bis die bereits im April wieder ausgeschriebene Stelle, für die eine große Zahl von Bewerbungen einging, wieder adäquat besetzt werden kann. Die E-mail-Adresse von Frau Dr. Schöcker in der SFB-Geschäftsstelle ist: [sfb623@uni-hd.de](mailto:sfb623@uni-hd.de).

Was die Beschaffung und Installation der High-Throughput-Workstation des SFB betrifft, so warten wir immer noch auf die endgültige Freigabe der schon längst im HBMG-Verfahren bewilligten Gelder durch das Wissenschaftsministerium in Stuttgart, die leider aus allzu offensichtlichen Gründen viel zu lange dauert. Die Besetzung der Technikerstelle für dieses Großgerät ist inzwischen geregelt, die Mitfinanzierung durch die BASF ist gesichert, der vorgesehene Laborraum ist vorbereitet, und wir hoffen nach der jüngsten Intervention der Kanzlerin Gräfin vom Hagen in dieser Angelegenheit in Stuttgart, dass die Dinge nun rasch ins Rollen kommen.

In diesem Newsletter findet sich zum ersten Mal ein Beitrag, der wissenschaftliche Ergebnisse aus einer der Gruppen des SFB betrifft. Wir wollen diese Praxis beibehalten und hoffen auf entsprechende Initiativen seitens der Teilprojektleiter und SFB-Mitarbeiter.

Prof. Dr. P. Hofmann  
Sprecher des SFB 623  
Herausgeber **HeidelCat**

# Termine im Sommersemester 2003

**11. April 2003**

## **5. Werkstattgespräch**

Teilprojekt D2: AK Dinjus

Thomas Zevaco: „*Untersuchung der Reaktivität von Aluminiumalkoxiden mit CO<sub>2</sub> und Einsatz dieser Verbindungen in der Synthese von Polycarbonaten auf CO<sub>2</sub>-Basis*“

Teilprojekt D5: AK Pitter

Dr. Stephan Pitter: „*Ruthenium-katalysierte Hydrosilylierung von Kohlendioxid*“

**16. Mai 2003**

## **Professor Robin N. Perutz**

(Department of Chemistry, University of York, UK)

“*Metal-mediated C-F Activation: Competition with C-H Activation*”

Abstract:

Metal-mediated bond activation of heteroaromatics can be selective for carbon-fluorine over carbon-hydrogen bonds and can be regioselective, ultimately allowing the synthesis of new fluorinated heterocycles. The biggest challenge has been to make these reactions catalytic. The outcome of a bond activation reaction is strongly influenced by the strength of the resulting metal-carbon bond. The lecture will include a new approach to correlation of the strengths of metal-carbon bonds and hydrogen-carbon bonds. The results are surprising and can be tested by experiment.

**06. Juni 2003**

## **6. Werkstattgespräch**

Teilprojekt B3: AK Müller

Christoph Kressierer: “*Übergangsmetallkatalysierte Alder-En-Reaktionen von In-Allylalkoholen*“

Teilprojekt C1: AK Comba

Dr. Alexander Prikhod'ko: “*Electron Self-Exchange Kinetics of Copper(III) Bispidine Complexes*”

**15.-27. Juni 2003: Gastprofessur**

## **Professor Brian T. Heaton**

(Department of Chemistry, University of Liverpool, UK)

His research interests are in NMR spectroscopy of higher nuclearity carbonyl clusters; he has also pioneered the development of high pressure NMR for the *in situ* study of homogeneous catalytic reactions.

**17. Juni 2003**

“*A Review of High Pressure IR/NMR Cells for Spectroscopic Characterisation of Catalytic Intermediates and Measurements of Kinetics*”

**18. Juni 2003**

“*In-situ NMR Measurements on the Pd-catalysed Methoxycarbonylation of Ethene*”

**23. Juni 2003**

“*Hydroformylation / Hydrogenation Reactions*”

**24. Juni 2003 ab 17 Uhr**

## **Heidelberg Forum of Molecular Catalysis**

(Vorveranstaltung für Schüler und Studenten)

Prof. Dr. Thomas J. J. Müller “*Wie wir Molekülen auf die Sprünge helfen*” (Experimentalvorlesung zur Katalyse)

BASF-Versuche zur:

*Polymerkatalyse* (ROMP von Norbornen)

*Biokatalyse* (Enzymatische Spaltung eines Esters, Demonstration von Hg als Katalysatorgift)

*Metallkatalyse* (CO-katalysierte Oxidation von Weinsäure mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

*Brennstoffzelle* (Elektrolyse mit nachgeschalteter Brennstoffzelle und anschließendem Stromverbraucher)

*Film von Prof. Ertel* (Visualisierung von Elementarschritten der CO-Oxidation auf Edelmetall-Oberflächen)

*Katalytische Oxidationen* (Glühendes Platin-Herz, Döbereiners Feuerzeug)

**27. Juni 2003**

## **Heidelberg Forum of Molecular Catalysis**

Prof. Dr. John F. Hartwig “*Discovering and Understanding New Transition Metal-Catalyzed Reactions*”

Dr. Stefan Mecking “*Catalysis and Polymerization with Nanoscale Multiphase Systems*”

Prof. Dr. Eric N. Jacobsen “*Privileged Ligands, Reactions and Substrates in Asymmetric Catalysis*”

Prof. Dr. Maurice S. Brookhart “*Olefin Polymerizations Catalyzed by Late Transition Metal Complexes: Mechanistic and Synthetic Aspects*”

**11. Juli 2003**

## **7. Werkstattgespräch**

Teilprojekt A1: AK Gleiter

Teilprojekt B4: AK Haberhauer

**25. Juli 2003**

(Werkstattgespräch oder Gastvortrag, in Planung)

# Enantioselective Synthesis of (-) (*R*)-Baclofen and Analogues via Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of Boronic Acids

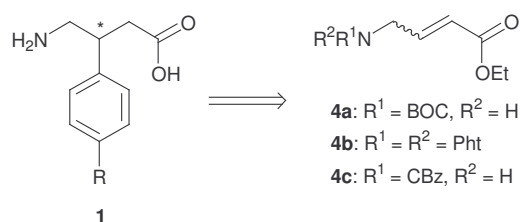
Oliver Meyer, Jean-Michel Becht and Günter Helmchen\*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg

$\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) plays an important role in various nervous system functions.<sup>1</sup> The strongly lipophilic  $\beta$ -substituted analogue 4-amino-3-(4-chlorophenyl)-butyric acid **9** (Baclofen) is until now the only available selective agonist of the GABA<sub>B</sub> receptor. Baclofen is therapeutically used as racemate, although the biological activity is known to reside in the (*R*)-enantiomer.<sup>2</sup> Therefore, a short and efficient synthesis of enantiomerically pure (*R*)-Baclofen is of great interest.

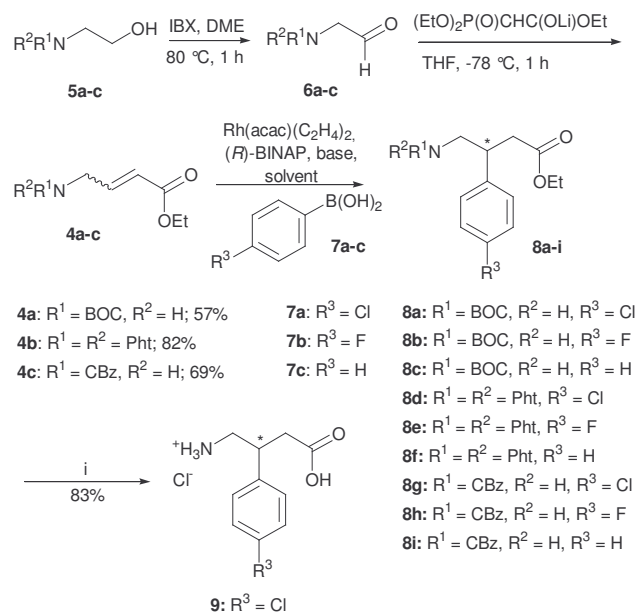
(*R*)-Baclofen has actually been synthesized via several strategies that often require more than ten steps and proceed with a relatively low overall yield.<sup>3</sup> We are now able to present a four step synthesis based on asymmetric catalysis.

Our strategy is based on a Rh(I)-catalysed asymmetric conjugate addition of arylboronic acids to substrates **4a-c** (scheme 1). This type of conjugate addition was discovered by Miyaura et al. in 1997, and further developed in collaboration with Hayashi et al. Using the Miyaura-Hayashi method, we were able, after extensive experimentation, to achieve ee of up to 92%. The ee of product **8e** could be raised to >99% by recrystallisation.



Scheme 1. Strategy for the synthesis of GABA derivatives.

The requisite substrates **4a-c** were efficiently prepared from *N*-protected 2-aminoethanol derivatives **5a-c** (Scheme 2). Oxidation with IBX followed by Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) olefination generated substrates (*E*)-**4a-c** in isolated overall yields of 57–82%. The substrate (*Z*)-**4a** was prepared by HWE olefination, using Ando conditions,<sup>4</sup> in 62% overall yield.



Scheme 2 Asymmetric synthesis of (*R*)-Baclofen

The reaction conditions of the 1,4-addition were optimized for the synthesis of **8a** using (*R*)-BINAP as ligand. Initially, standard conditions were employed, i.e. 3 mol% of [Rh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>], 4.5 mol% of (*R*)-BINAP and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> at 100 °C for 24 h (Table 1).<sup>5</sup> (*S*)-**8a** was obtained in moderate yield of 39% and with up to 86% ee (entry 1). Increasing the reaction time to 48 h led to higher yield (62%) but lower ee (82%) of **8a** (entry 2). Progress was achieved by using Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> instead of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as base and increasing the reaction time from 24 h to 48 h: 89% yield, 87% ee (entry 3). With soluble bases, such as Et<sub>3</sub>N, the yield and the ee were lower (entry 4). As the arylboronic acid is partially hydrolysed under the standard reaction conditions, the amount of **7a** was increased to 5 eq. Using (*S*)-BINAP as ligand, the addition product (*R*)-**8a** was obtained in almost quantitative yield with 89% ee (entry 5). The optimised procedure was then applied to reactions of **4a** with 4-fluorophenylboronic acid **7b** (entry 6) and phenylboronic acid **7c** (entry 7) which gave **8b** in 56% yield with 90% and **8c** in 98% yield with 65% ee, respectively.

Next ester (*Z*)-**4a** was reacted with boronic acid **7a** that, anticipated on the basis of previous work,<sup>6</sup> furnished the expected product (*R*)-**8a** in low yield of 30% with only 23% ee (entry 8); typically, the steric course of the addition was reversed compared to that with (*E*)-**4a**.

Furthermore, the influence of the protecting group at nitrogen was studied. With phthalimide **4b** yield and ee were lower than with the Boc-derivative (entries 9–11). The Cbz-derivative **4c** also gave addition product **8g** in only 46% yield, but with 92% ee (entry 12). Upon reoptimization of reaction conditions for **4c** it was found that in the presence of Et<sub>3</sub>N instead of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> product (*R*)-**8g** was generated in 71% yield with 87% ee using (*S*)-BINAP as ligand (entry 13). Similar improvements were generally obtained (entries 14–15). With Et<sub>3</sub>N as base also rate enhancement was obtained, i.e. the starting material was consumed completely after 24 h at 100 °C.

Deprotection to Baclofen hydrochloride was performed by reacting addition product **8a** with 2M NaOH in MeOH followed by treatment with HCl in ether (Scheme 2). Comparison of the specific optical rotation of **9** ([α]<sub>D</sub> = -1.7 (c = 0.32 in D<sub>2</sub>O)) with literature data proved the absolute configuration to be *R*.<sup>3</sup>

In conclusion, we have completed a general and efficient enantioselective four step synthesis of (-)-(*R*)-Baclofen and analogues by reacting various arylboronic acids with 4-amino-2,3-but-2,3-enoic acid derivatives.

## Notes and references

- A. Mann, T. Boulanger, B. Brandau, F. Durant, G. Evraud, M. Heaulme, E. Desaulles, C.-G. Wermuth, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 1307; R. Karla, B. Ebert, C. Thorkildsen, C. Herdeis, T. N. Johansen, B. Nielsen, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 2053.
- H. R. Olpe, H. Demiéville, V. Baltzer, W. L. Bencze, *Eur. J. Pharmacology*, 1978, **52**, 133.
- C. Herdeis, H. P. Hubmann, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **3**, 1213; N. Langlois, N. Dahuron, H.-S. Wang, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 15117; A. Schoenfelder, A. Mann, S. Le Coz, *Synlett*, 1993, 63; E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 4257; M. Anada, S.-I. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 79; P. Resende, W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 2113.
- K. Ando, T. Oishi, M. Hirama, H. Ohno, T. Ibuka, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4745.
- S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5951.
- T. Hayashi, *Synlett*, 2001, 879.

**Table 1** Rh-catalyzed asymmetric 1,4-additions of arylboronic acids to 4-amino-but-2,3-enoic acid derivatives.<sup>a</sup>

Entry	Amino-ester <b>4</b>	Boronic Acid <b>7</b>	Ligand	Base	Yield [%] <sup>b</sup>	Ee [%] <sup>c</sup>
1	( <i>E</i> )- <b>4a</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	39	86 <sup>d</sup> ( <i>S</i> )
2	( <i>E</i> )- <b>4a</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	62	82 <sup>d</sup> ( <i>S</i> )
3	( <i>E</i> )- <b>4a</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	89	87 <sup>d</sup> ( <i>S</i> )
4	( <i>E</i> )- <b>4a</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Et <sub>3</sub> N	< 10	-
5	( <i>E</i> )- <b>4a</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	96	87 <sup>d</sup> ( <i>R</i> )
6	( <i>E</i> )- <b>4a</b>	<b>7b</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	56	90 <sup>d</sup> ( <i>S</i> )
7	( <i>E</i> )- <b>4a</b>	<b>7c</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	98	65 <sup>d</sup> ( <i>S</i> )
8	( <i>Z</i> )- <b>4a</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	< 30	23 <sup>d</sup> ( <i>S</i> )
9	( <i>E</i> )- <b>4b</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	59	80 ( <i>S</i> )
10	( <i>E</i> )- <b>4b</b>	<b>7b</b>	( <i>S</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	55	85 (99 <sup>e</sup> ) ( <i>R</i> )
11	( <i>E</i> )- <b>4b</b>	<b>7c</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	56	42 ( <i>S</i> )
12	( <i>E</i> )- <b>4c</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	46	92 ( <i>S</i> )
13	( <i>E</i> )- <b>4c</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )-BINAP	Et <sub>3</sub> N	71	87 ( <i>R</i> )
14	( <i>E</i> )- <b>4c</b>	<b>7b</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Et <sub>3</sub> N	70	90 ( <i>S</i> )
15	( <i>E</i> )- <b>4c</b>	<b>7c</b>	( <i>R</i> )-BINAP	Et <sub>3</sub> N	74	86 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Reactions performed with 3 mol% [Rh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>], 4.5 mol% (*R*) or (*S*)-BINAP, general conditions: 1 eq of **4**, 2-5 eq of **7**, 2 eq of the base, 100 °C, 24-48h. <sup>b</sup> Isolated yields after flash-chromatography. <sup>c</sup> Determined by HPLC, chiral AD-H column. <sup>d</sup> Efficient separation of the enantiomers **8a** was achieved after deprotection of the amine function and reprotection by a MOC group, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, rt. <sup>e</sup> 97% ee after one crystallization, 99% ee after two crystallizations from dichloromethane/*n*-hexane.