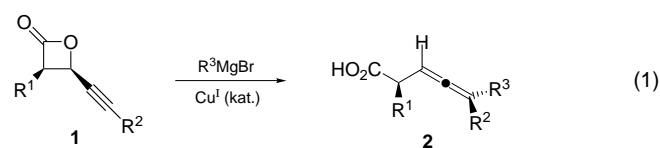


Enantioselektive Synthese von und mit Allenen

Anja Hoffmann-Röder und Norbert Krause*

Im Laufe der letzten Jahre haben sich Allene zunehmend zu wichtigen und interessanten Synthesebausteinen in der modernen Organischen Chemie entwickelt. So beweisen sie nicht nur ihr Synthesepotenzial in einer Vielzahl von regio- und stereoselektiven C-C-Bindungsknüpfungen (beispielsweise in Diels-Alder-Reaktionen), sondern erlauben es zudem häufig, bei Vorhandensein von axialer Chiralität nachfolgende Reaktionen mit effizientem Chiralitätstransfer durchzuführen und somit ein oder mehrere neue Stereozentren selektiv aufzubauen.^[1] Diese Eigenschaften, wie auch das Auftreten allenischer Strukturelemente in einer Vielzahl von Naturstoffen und pharmakologisch aktiven Substanzen, nährten letztlich ein gesteigertes Interesse an stereoselektiven Allensynthesen.^[2] In diesem Beitrag berichten wir über einige neuere Entwicklungen der letzten beiden Jahre in der enantioselektiven Synthese von Allenen und allenischen Naturstoffen, wobei die Auswahl der präsentierten Arbeiten mitnichten einen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

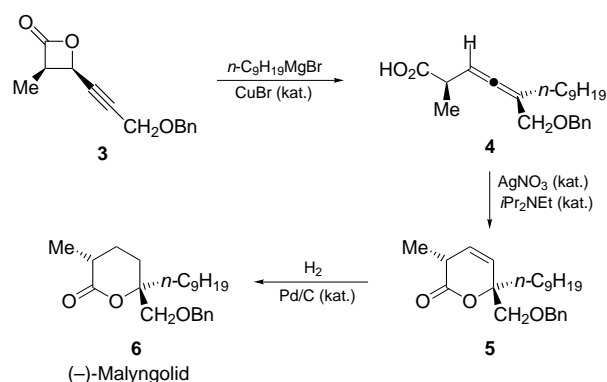
Ein wohlbekannter, präparativ breit anwendbarer Zugang zu den verschiedensten enantiomerenangereicherten und -reinen Allenen basiert auf der S_N2'-Substitution von chiralen Propargylderivaten mit Nucleophilen, allen voran Organocupraten.^[1-4] Diesem Prinzip folgend, berichteten Wan und Nelson über die Verwendung von enantiomerenangereicherten Alkynyl-substituierten β -Lactonen als besonders reaktive Allenvorstufen in einer Kupfer-katalysierten S_N2'-Reaktion mit Grignard-Reagentien [Gl. (1)].^[4] Die hierfür benötigten



β -Lactone **1** sind leicht durch Kondensation von Propargylaldehyden mit Säurehalogeniden zugänglich und liefern über eine S_N2'-Ringöffnung die entsprechenden β -Allenylcarbonsäuren **2**. Diese werden dabei nicht nur in guten Ausbeuten,

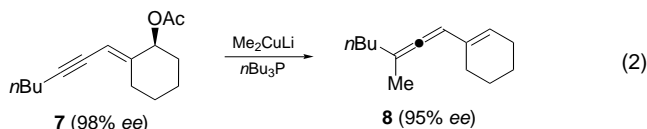
sondern auch mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten, da die Reaktion strikt *anti*-stereoselektiv unter vollständigem Chiralitätstransfer vom stereogenen Zentrum des Lactons auf die Chiralitätsachse des resultierenden Allens verläuft.

Die präparative Anwendbarkeit dieser Reaktion belegen die Autoren zum einen durch die Verwendung unterschiedlicher Nucleophile (u.a. ein Zink-Esterenolat) und zum anderen anhand der stereoselektiven Synthese des Naturstoffs (–)-Malyngolid **6**, welcher ausgehend vom β -Lacton **3** in lediglich drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 64 % erhalten wurde (Schema 1).^[4]



Schema 1. Synthese von (–)-Malyngolid **6**. Bn = Benzyl.

Einen direkten Zugang zu enantiomerenangereicherten und -reinen Vinylallenen liefert demgegenüber die von Krause und Purpura beschriebene 1,5-(S_N'')-Substitution von chiralen Eninacetaten mit Organocupraten.^[5] Zwar wurden die entsprechenden Vinylallene des Typs **8** zumeist als Gemische der *E*- und *Z*-Isomere gebildet, doch konnten, ausgehend von entsprechenden enantiomerenangereicherten Eninacetaten wie **7**, hohe Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99 % erreicht werden [Gl. (2)]. Dabei erwies sich insbeson-

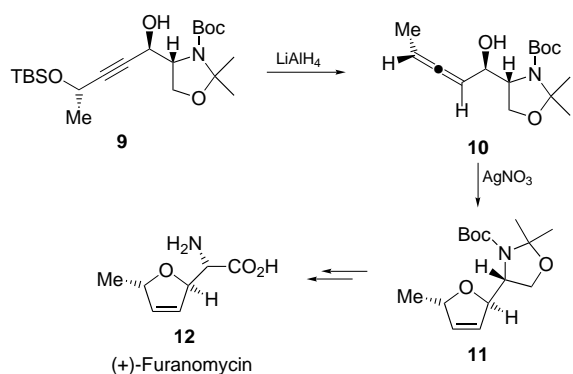


[*] Prof. Dr. N. Krause, Dipl.-Chem. A. Hoffmann-Röder
Lehrstuhl für Organische Chemie II
Universität Dortmund
44221 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-3884
E-mail: nkrause@pop.uni-dortmund.de

dere der Einsatz von Tri-*n*-butylphosphan oder Triethylphosphit als zusätzlicher Ligand zur Unterdrückung der Racemisierung der gebildeten Produkte durch reaktive Kupferspezies

in der Reaktionsmischung als unverzichtbar für hohe Enantioselektivitäten. Da zudem die Enantioselektion durch ein vergleichsweise weit entferntes stereogenes Zentrum kontrolliert wird, handelt es sich bei dieser 1,5-Substitution um eines der wenigen Beispiele für „Stereofernkontrolle“ in der Organokupferchemie. Des Weiteren lässt sich die 1,5-Substitution chiraler, nichtracemischer Eninacetate auch mittels katalytischer Mengen an Kupfersalz ohne Einbußen durchführen, ein Aspekt, der in ökonomischer und präparativer Hinsicht nicht zu unterschätzen ist.

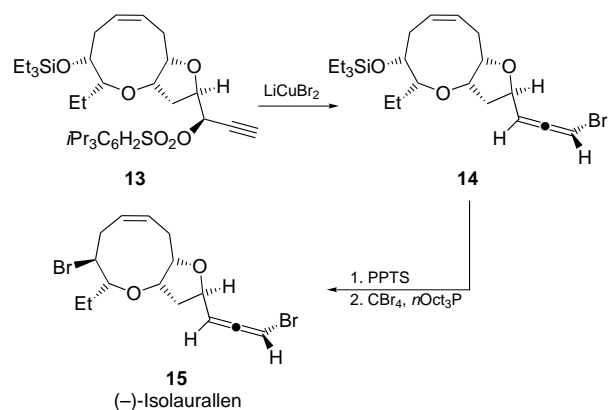
Die hohe Stereoselektion vieler S_N2' -Substitutionen sowie die Möglichkeit, die hierbei generierte Allen-Einheit im Sinne eines Chiralitätstransfers für hochstereoselektive Folgereaktionen (vor allem Cyclisierungen^[6–8]) zu nutzen, lassen diese Reaktionssequenz immer wieder in Naturstoffsynthesen Eingang finden. So stellen die Bildung des α -Hydroxyallens **10**, sowie dessen Ag-vermittelte Cyclisierung zum Dihydrofuran **11**, Schlüsselschritte in der von VanBrunt und Standaert beschriebenen Synthese von (+)-Furanomycin **12** dar (Schema 2).^[8]



Schema 2. Synthese von (+)-Furanomycin **12**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Ausgehend von Garners Aldehyd erhielten die Autoren durch diastereoselektive Acetylidaddition den Propargylsilyl-ether **9**, der mittels Lithiumaluminiumhydrid in einer *anti*-stereoselektiven Hydrometallierungs-Eliminierungs-Sequenz in den Allenylalkohol **10** überführt wurde (Schema 2). Zwar verlief diese Umsetzung nur mit mäßiger Ausbeute, doch konnte durch nachfolgende diastereoselektive Cyclisierung in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an $AgNO_3$ das Dihydrofuran **11** erhalten werden. Spaltung des *N,O*-Acetals und Freisetzung der Carboxygruppe führten schließlich zu (+)-Furanomycin **12** mit einer Gesamtausbeute von 12 % über acht Stufen.

Allenylgruppen sind allerdings nicht nur als reaktive Einheiten in der organischen Synthese von Bedeutung, sondern sie finden sich auch, wie bereits erwähnt, als Strukturelemente in den unterschiedlichsten Natur- und Wirkstoffen wieder.^[1, 9, 10] Ein sehr interessanter Vertreter allenischer Naturstoffe ist dabei das aus marinen Rotalgen isolierte Bromallen (–)-Isolaurallen **15**, über dessen erste Totalsynthese kürzlich Crimmins und Emmitte berichteten (Schema 3).^[9] Auch hier beruht der Aufbau der Allen-Einheit auf einer kupfervermittelten S_N2' -Substitution, wobei Triisopropylbenzolsulfonat

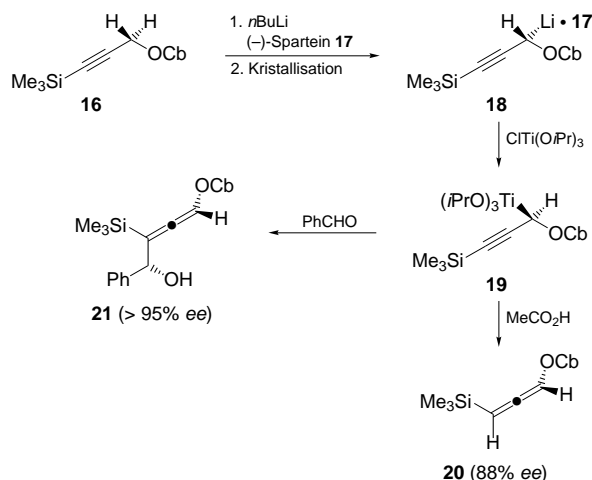


Schema 3. Synthese von (–)-Isolaurallen **15**. PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

(Trisylat) als Austrittsgruppe fungiert. Die aus **13** durch Behandlung mit $LiCuBr_2$ mit einer Ausbeute von 67 % erhaltene Isolaurallenvorstufe **14** wurde anschließend durch Abspaltung der Silylschutzgruppe und Einführung des sekundären Bromids in die Zielverbindung **15** umgewandelt.

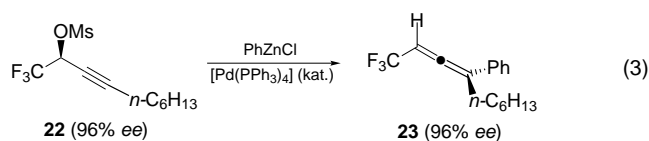
Konzeptionell gänzlich andere Wege zu enantiomerenangereicherten und -reinen Allenen basieren auf gerüstaufbauenden Synthesemethoden (z. B. enantioselektiven Wittig-Horner-Wadsworth-Emmons(WHWE)-Reaktionen von Ketenen^[11]) sowie auf kinetischen Racematspaltungen.^[12, 13] So zeigten Hoppe et al.,^[13] dass die Deprotonierung des prochiralen sekundären Alkynylcarbamats **16** mit *n*-Butyllithium in Gegenwart von (–)-Sparteine **17** in Pentan zur spontanen Kristallisation des diastereomerenreinen Komplexes **18** führt (Schema 4). Dieser konnte mittels $ClTi(OiPr)_3$ unter Inversion der Konfiguration zur korrespondierenden Titanspezies **19** transmetalliert werden, die wiederum durch Protonierung mit Essigsäure oder in einer Abfangreaktion mit einem Aldehyd hochenantioselektiv die Allene **20** bzw. **21** lieferte.

Neben dem Element Kupfer finden auch weitere Übergangsmetalle, allen voran Palladium, Anwendung in der S_N2' -Substitution von chiralen, nichtracemischen Propargyl deriva-

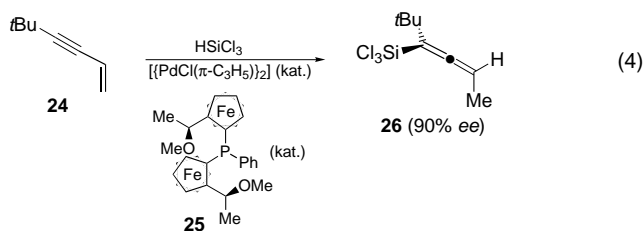


Schema 4. Synthese der Allene **20** und **21** durch Spartein-vermittelte Lithiierung des Alkynylcarbamats **16**. Cb = iPr_2NCO .

ten zu Allenen. Dabei steht die durch oxidative Addition und Insertion gebildete intermediäre Allenyl-Pd-Spezies mit der korrespondierenden Propargyl-Pd-Zwischenstufe im Gleichgewicht, wodurch häufig eine Racemisierung des allenischen Produktes resultiert. Über derartige Probleme bei einer Pd-katalysierten Reaktion von Allylalkoholen zu Allenen berichteten beispielsweise kürzlich Tanaka et al.^[14] Demgegenüber konnten Konno et al. fluoridierte Allene des Typs **23** durch Umsetzung des entsprechenden enantiomerenangereicherten Propargylmesylates **22** mit Organozinkreagentien in Gegenwart katalytischer Mengen an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in hoher optischer Reinheit erhalten [Gl. (3)].^[15] Offensichtlich unterdrückt die Anwesenheit des perfluorierten Alkylsubstituenten effizient die Bildung der Propargyl-Pd-Spezies und verhindert somit eine Racemisierung des Produktes.



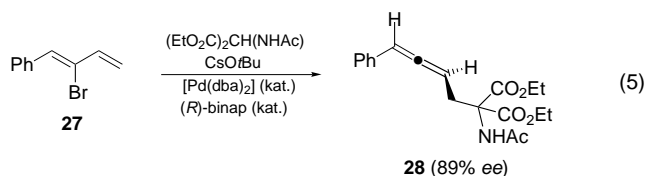
Unter (atom)ökonomischen Gesichtspunkten betrachtet ist in der stereoselektiven Katalyse die Generierung enantiomerenreiner Produkte aus achiralen Vorstufen unter Verwendung von katalytischen Mengen an Übergangsmetall und chiralem Ligand als besonders erstrebenswert zu erachten. Bis vor kurzem existierte allerdings kein Beispiel für eine derartige Übergangsmetall-katalysierte Synthese enantiomerenreiner Allene. So ergab die von Tillack et al. beschriebene Rh- oder Ni-katalysierte Hydrosilylierung von Butadienen die gewünschten chiralen Allene lediglich in geringer Enantioselectivität.^[16] Der lang ersehnte Durchbruch auf diesem Gebiet gelang nun Hayashi und Mitarbeitern, die gleich zwei neue, hocheffiziente katalytische Allensynthesen entwickelten. So wurden bei der Palladium-katalysierten Hydrosilylierung von Alk-1-en-3-inen wie **24** mit Trichlorsilan in Gegenwart des chiralen Ferrocenylphosphanliganden **25** präparativ nützliche Stereoselektivitäten von bis zu 90 % *ee* erzielt [Gl. (4)].^[17] Ausschlaggebend für die erreichte Enantioselectio-



bei insbesondere die Größe des Substituenten an der Dreifachbindung des Enins **24**, wobei die erzielte Enantioselectivität mit steigendem sterischem Anspruch zunimmt. Die resultierenden enantiomerenangereicherten Trichlorsilane **26** lassen sich zudem in Allenyltrimethylsilane, aber auch unter Chiralitätstransfer in präparativ wertvolle chirale Homopropargylalkohole überführen.

Die zweite, ebenfalls von Hayashi et al. entwickelte katalytische enantioselective Allensynthese basiert auf der Palla-

dium-katalysierten $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution prochiraler 2-Brombuta-1,3-diene wie **27** mit weichen Nucleophilen.^[18] In Gegenwart von 10 Mol-% (*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthalin (binap) als chiralem Liganden, $\text{CsO}t\text{Bu}$ als Base sowie $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ als Prækatalysator konnte das gewünschte Allen **28** mit 89 % *ee* erhalten werden [Gl. (5)]. Interessanterweise erwies sich dabei die Anwesenheit von Dibenzyldenacetone (dba) in der Reaktionsmischung als unverzichtbar zur Erzielung hoher Enantiomerenüberschüsse.



Wie diese Beispiele belegen, haben die Methoden zur enantioselectiven Synthese chiraler Allene in jüngster Vergangenheit einen hohen Standard erreicht. Insbesondere die Entwicklung weiterer effizienter katalytischer Verfahren dürfte zu einer breiteren Anwendung von Allenen in der stereoselektiven Synthese führen, vor allem bei der Herstellung von Natur- und Wirkstoffen.

- [1] a) *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1980**; b) *The Chemistry of the Allenes* (Hrsg.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**; c) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**.
- [2] a) R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandanan, F. A. Khan, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067–3125; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163–3186; c) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3737–3740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590–3593; d) N. Krause, A. Hoffmann-Röder in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 145–166.
- [3] C. Spino, S. Fréchette, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8033–8036.
- [4] Z. Wan, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470–10471.
- [5] N. Krause, M. Purpura, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4512–4514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4355–4356.
- [6] A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538, zit. Lit.
- [7] R. K. Dieter, H. Yu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3855–3858.
- [8] M. P. VanBrunt, R. F. Standaert, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 705–708.
- [9] M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1533–1534.
- [10] N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1065–1068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023–1026.
- [11] J. Yamazaki, T. Watanabe, K. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 669–675.
- [12] Z. K. Sweeney, J. L. Salsman, R. A. Andersen, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2429–2433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2339–2343.
- [13] C. Schultz-Fademrecht, B. Wibbeling, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1221–1224.
- [14] H. Ohno, K. Miyamura, T. Tanaka, S. Oishi, A. Toda, Y. Takemoto, N. Fujii, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1359–1367.
- [15] T. Konno, M. Tanikawa, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Chem. Lett.* **2000**, 1360–1361.
- [16] A. Tillack, C. Koy, D. Michalik, C. Fischer, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 116–121.
- [17] J. W. Han, N. Tokunaga, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12915–12916.
- [18] M. Ogasawara, H. Ikeda, T. Nagano, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2089–2090.