

Pd-katalysierte enantioselektive allylische Substitution: neue strategische Optionen für die Naturstoffsynthese

Timm Graening und Hans-Günther Schmalz*

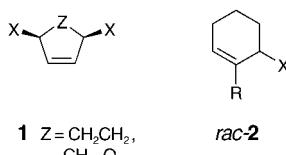
Stichwörter:

Asymmetrische Synthese · Desymmetrisierung · Homogene Katalyse · Naturstoffe · Palladium

Die enantioselektive Variante der Pd-katalysierten allylischen Substitution, die gelegentlich auch als AAA (asymmetrische allylische Alkylierung) bezeichnet wird, hat sich zu einer besonders leistungsfähigen Synthesemethode entwickelt.^[1] Seit in den siebziger Jahren erstmals über eine stöchiometrische AAA-Reaktion berichtet wurde,^[2] dauerte es nahezu 20 Jahre bis effiziente katalytische Systeme auf Basis chiraler Liganden entwickelt wurden. Eine Schwierigkeit bei dem Bemühen, solche Reaktionen enantioselektiv zu gestalten, besteht darin, dass sowohl der Austritt der allylischen Abgangsgruppe unter Bildung eines kationischen π -Allyl-Pd-Komplexes als auch der Angriff des Nucleophils (zumindest in den meisten Fällen) auf der Seite des π -Systems des Substrates erfolgen, die dem Metall abgewandt ist. So ist es eine besondere Herausforderung, trotz der großen Entfernung zu den chiralen Liganden eine asymmetrische Induktion zu erzielen. Mittlerweile konnten einige sehr erfolgreiche Konzepte zur Lösung dieses Problems entwickelt werden,^[3] und mehr als hundert Katalysatorsysteme sind beschrieben worden.

Neben einem hohen Maß an asymmetrischer Induktion bietet die AAA-Methodik den Vorteil einer breiten Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und, im Gegensatz zu vielen anderen Methoden der asymmetrischen

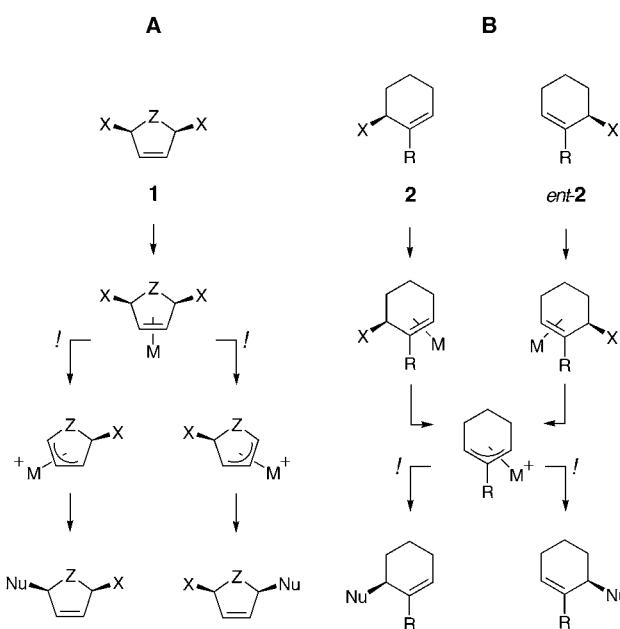
Katalyse, eine hohe Flexibilität bezüglich der Art der zu knüpfenden Bindung. Es können z. B. H-, O-, N-, S-, P- und C-Nucleophile eingesetzt werden. Hieraus ergeben sich viele neue Möglichkeiten für den Synthesechemiker.^[4] AAA-Reaktionen von cyclischen Substraten des Typs **1** und **2** haben sich in letzter Zeit als besonders wertvoll erwiesen, da sie



neuartige und hocheffiziente Strategien für die Totalsynthese komplexer Naturstoffe eröffnen. Sowohl das häufige

Vorkommen der zugrunde liegenden cyclischen Struktureinheiten in vielen Naturstoffen als auch die Möglichkeit der Stereokontrolle in cyclischen Systemen im Verlauf einer Synthese machen die hohe Attraktivität dieser Substrate aus.

Die Reaktionen von *meso*-Verbindungen des Typs **1** und von chiralen Cyclohexenen des Typs **2** mit allylischen Abgangsgruppen **X** unterscheiden sich im enantiodiskriminierenden Schritt (Reaktionspfade **A** bzw. **B** in Schema 1). Bei Reaktionen von *meso*-Verbindungen des Typs **1** (Pfad **A**) besteht der enantiodiskriminierende Schritt in der Bildung des intermediären η^3 - π -Allyl-Metallkomplexes. Das Nucleophil wird dann am weniger gehinderten Allylterminus eingeführt, sodass insgesamt eine Retention der Konfiguration beobach-

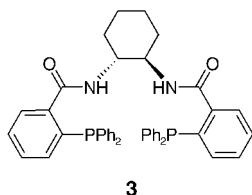


Schema 1. Unterschiedliche Reaktionspfade der Pd-katalysierten Substitution von Substraten des Typs **1** (*meso*; Pfad **A**) und des Typs **rac-2** (Pfad **B**).

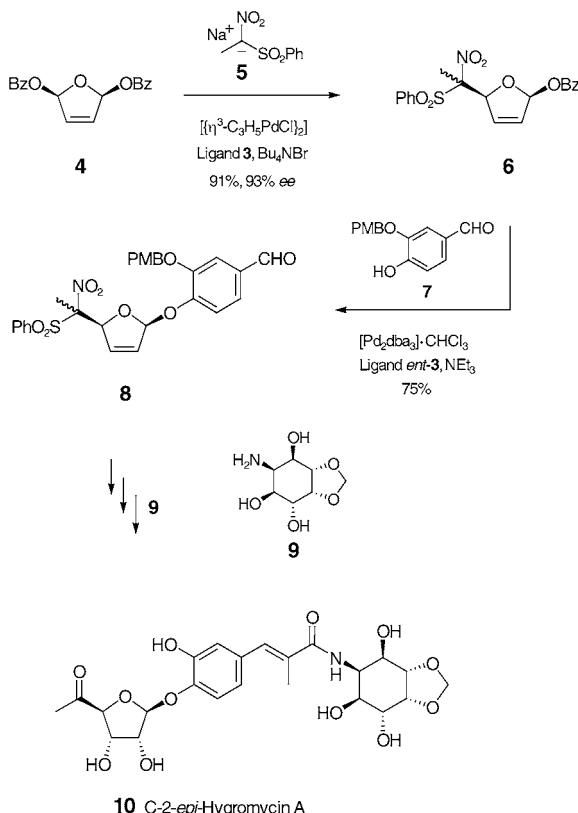
[*] Prof. Dr. H.-G. Schmalz,
Dipl.-Chem. T. Graening
Institut für Organische Chemie
Universität zu Köln
Greinstrasse 4, 50939 Köln (Deutschland)
Fax: (+49) 221-470-3064
E-mail: schmalz@uni-koeln.de

tet wird. Bei Pfad **B** können Substrate des Typs **2** als Racemate eingesetzt werden. Mit der Bildung des π -Allyl-Komplexes geht die stereochemische Information des Substrates verloren, und in diesem Falle stellt der Angriff des Nucleophils von der dem Metall abgewandten Seite den enantiodiskriminierenden Schritt dar. Frei nach Trost kann dieser Deracemisierungsprozess als ein so genannter DYKAT-Prozess aufgefasst werden (dynamische kinetische asymmetrische Transformation).^[4] Beide Wege erlauben die selektive Einführung von Chiralität und bilden den Ausgangspunkt für einige kürzlich publizierte hocheffiziente Naturstoffsynthesen.

In einer Synthese von *epi*-Hygromycin A (Schema 2) nutzten Trost et al. gleich vier Pd-katalysierte allylische Substitutionsschritte, wobei in allen Fällen die vielseitigen Diphosphan-Diamid-Liganden vom Typ **3** eingesetzt wurden.^[5] Aufgrund des aufgeweiteten Bisswinkels der Phosphanylgruppen vermutet man, dass diese Liganden das Allylsystem förmlich umklammern. Die Reaktion des *meso*-Dihydrofurans **4** mit



dem Nucleophil **5** als Acylanion-Äquivalent lieferte das Monosubstitutionsprodukt **6** mit exzellenter Ausbeute und Enantioselektivität (93% ee). In der zweiten allylischen Substitution kam der Ligand *ent*-**3** zum Einsatz, denn obwohl hier ein chiraler Ligand eigentlich nicht notwendig ist, wird so eine gesteigerte Reaktivität beobachtet. Darüber hinaus wurde das phenolische Glycosid **10** mit perfekter *cis*-Diastereoselektivität gebildet, im Unterschied zu einer früheren Synthese, bei der im Glycosylierungsschritt eine Anomerenmischung erhalten worden war. Zur Komplettierung der Synthese waren noch mehrere Stufen notwendig, darunter die Dihydroxylierung der Doppelbindung, Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinition und das Anbringen des Aminocyclitolbausteins **9**.

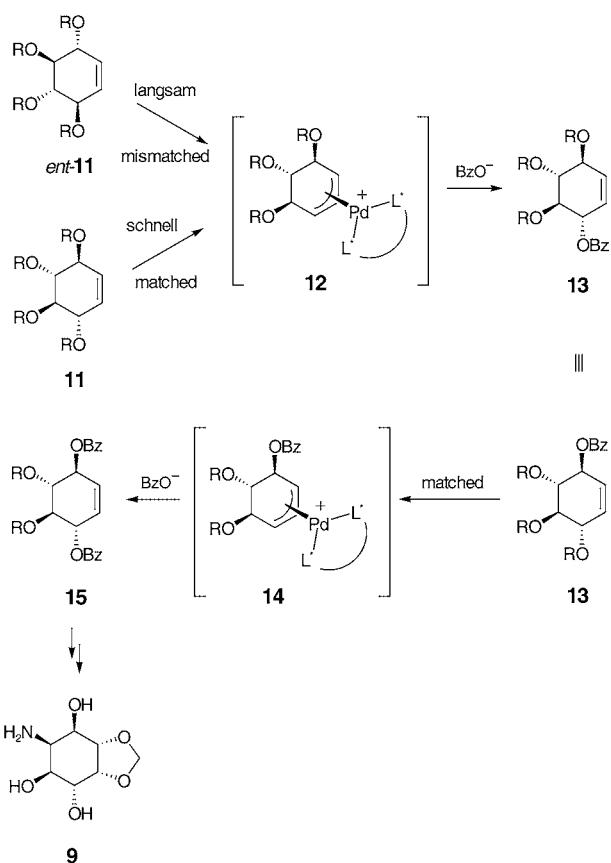


Schema 2. Synthese von *epi*-Hygromycin A nach Trost (dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton, PMB = *para*-Methoxybenzyl).

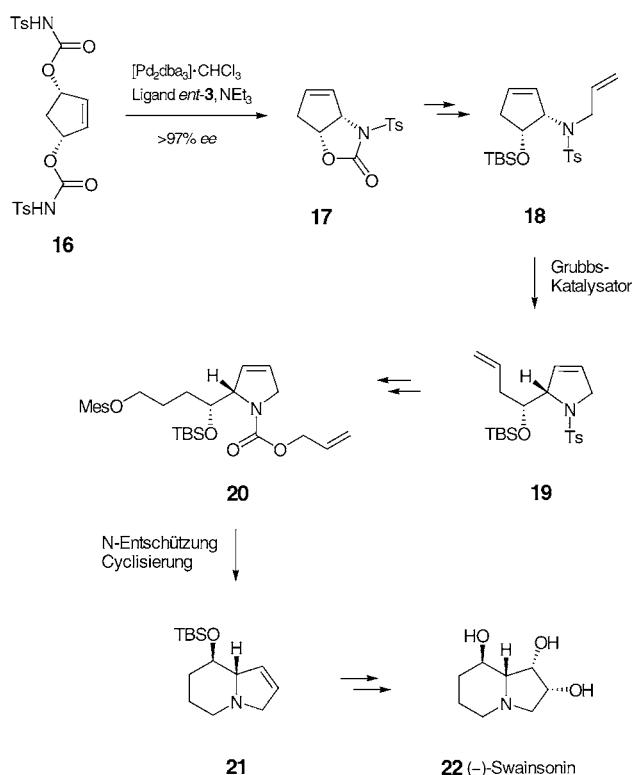
Die Synthese von **9** (Schema 3) beginnt mit dem gut verfügbaren racemischen Conduritol-Tetraester *rac*-**11**. In einem bemerkenswerten zweifachen asymmetrischen allylischen Substitutionsprozess wurden beide Enantiomere unter Verwendung des chiralen Liganden **3** in ein und dasselbe Bisbenzoat **15** transformiert.^[5b] Angemerkt sei, dass die Ionisierung der Tetraester **11** und *ent*-**11** mit unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeit erfolgt (*Matched*- und *Mismatched*-Fall). Für das Tetraacetat (*rac*-**11**, R = Ac) wurde eine nahezu perfekte kinetische Racematspaltung beobachtet, wobei nur 50% des Materials, nämlich das Enantiomer **11**, umgesetzt wird. Ersetzt man das Acetat durch ein Alkylcarbonat (R = $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$) als reaktivere Abgangsgruppe, so werden beide Enantiomere rasch zum Komplex **12** umgesetzt. Der Angriff des Benzoatnucleophils führt dann zunächst zum enantiomerenreinen Monosubstitutionsprodukt **13**, das immer noch eine allylische Abgangsgruppe enthält, und zwar mit der gleichen Konfiguration wie im *Matched*-Substrat **11**. Eine zweite Substitution führt danach zum Conduritol-Tetraester **15**, der in > 99% ee erhalten wurde. Auf die reduktive Abspaltung der Carbonatgruppen R und die Desymmetrisierung des Systems durch Derivatisierung nur einer der homotopen Hydroxygruppen folgten fünf weitere Schritte, um das benötigte Aminocyclitol-Derivat **9** bereitzustellen.

Hervorzuheben ist, dass die sehr geradlinige Strategie der Synthese des Glycosidteils von *epi*-Hygromycin A nicht von einem Zuckerderivat aus dem chiralen Pool ausgeht. Stattdessen wird die gut verfügbare *meso*-Verbindung **4** eingesetzt, die übrigens für enzymatische Desymmetrisierungsmethoden nicht geeignet ist.

AAA-Reaktionen eröffnen auch einen einfachen Zugang zu chiralen Stickstoff-substituierten Cyclopentenderivaten, die als Bausteine für die Synthese von Alkaloiden eingesetzt werden können, wie Blechert und Mitarbeiter zeigten. In einer kürzlich veröffentlichten Synthese von (–)-Swainsonin (**22**, Schema 4) wurde die Schlüsselzwischenstufe **17** durch intramolekulare Substitution einer der beiden enantiotopen Carbamoylgruppen von **16** hergestellt.^[6a] Er-



Schema 3. Synthese des Aminocyclitols **9** durch eine zweifache allylische Substitutions-/Deracemisierungs-Strategie (Bz = Benzoyl).

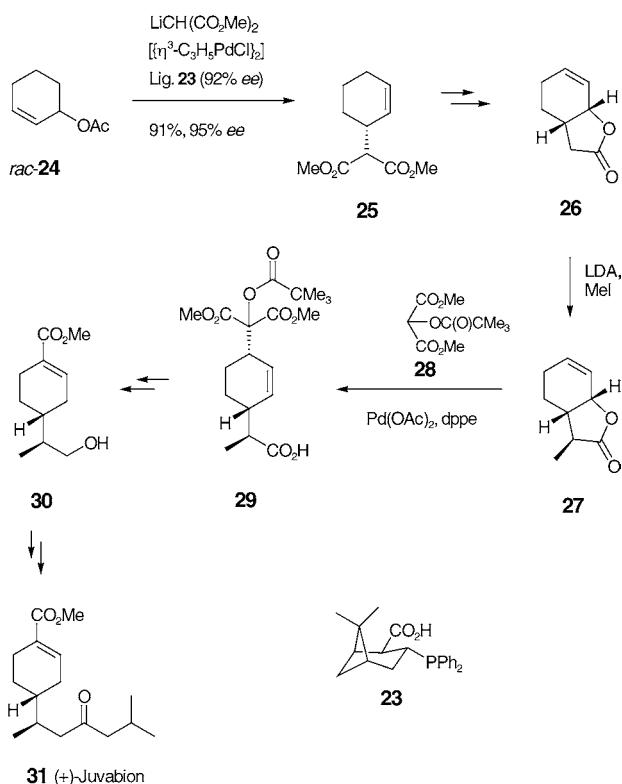


Schema 4. Synthese von $(-)$ -Swainsonin nach Blechert (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ts = *para*-Toluolsulfonyl).

wartungsgemäß lieferte der Ligand **3** ausgezeichnete Enantioselektivitäten in dieser Transformation, allerdings nur bei Verwendung von NEt_3 als Base.^[6b] Im Cyclisierungsprodukt **17** sind nun bereits zwei vicinale Stereozentren von Swainsonin angelegt. Durch Behandlung des Allyltosylamids **18** mit dem Grubbs-Katalysator in einer Ethylenatmosphäre wurde eine bemerkenswerte Ringöffnungs-/Ringschluss-Metathesekaskade ausgelöst, bei der das oxyfunktionalisierte Stereozentrum in die Seitenkette des neu gebildeten Dihydro-pyrrols **19** transferiert wurde. Nur wenige weitere Stufen waren nötig, um das Indolizidingerüst aufzubauen und die Synthese durch Dihydroxylierung und Entschützung zu vollenden.

In einer Synthese von $(+)$ -Juvabion (**31**, Schema 5) nutzten Bergner und Helmchen zwei Pd-katalysierte allylische Substitutionsreaktionen, um die Seitenketten am Cyclohexenring anzu bringen.^[7] Zunächst wurde, unter Einsatz des Liganden **23**, Cyclohexenylacetat (*rac*-**24**) mit Malonsäuredimethylester in 91 % Ausbeute und mit 95 % *ee* zu **25** alkyliert. In einer Sequenz aus Krapcho-Decarbomethoxylierung, Esterverseifung, Iodlactonisierung und Dehydrohalogenierung wurde dann das enantiomerenreine Schlüsselintermediat **26** hergestellt, das an anderer Stelle auch für die Synthese von $(-)$ -Weinlacton eingesetzt wurde.^[7b] Die α -Methylierung von **26** lieferte vollständig diastereoselektiv das Lacton **27**, in dem die C-C-Doppelbindung für eine weitere allylische Substitution bereits richtig positioniert ist. Unter Verwendung des 2-Acyloxy malonsäureesters **28** als Formylanion-Äquivalent führte dann die zweite Pd-katalysierte Allylierung mit vollständiger Regio- und Diastereoselektivität zum Produkt **29**. Im abschließenden Teil der Synthese wurde zunächst die maskierte Carbonsäurefunktion durch Reduktion und Glycolspaltung freigesetzt. Veresterung und Isomerisierung der Doppelbindung lieferte dann Verbindung **30**, die schließlich in drei Stufen in $(+)$ -Juvabion (**31**) überführt wurde.

Wie Mori et al. kürzlich zeigten, eröffnen AAA-Reaktionen vom Typ **B** (Schema 1), bei denen *N*-sulfonylierte *ortho*-Bromaniline als Nucleophile dienen, mit anschließender Heck-Cyclisie-



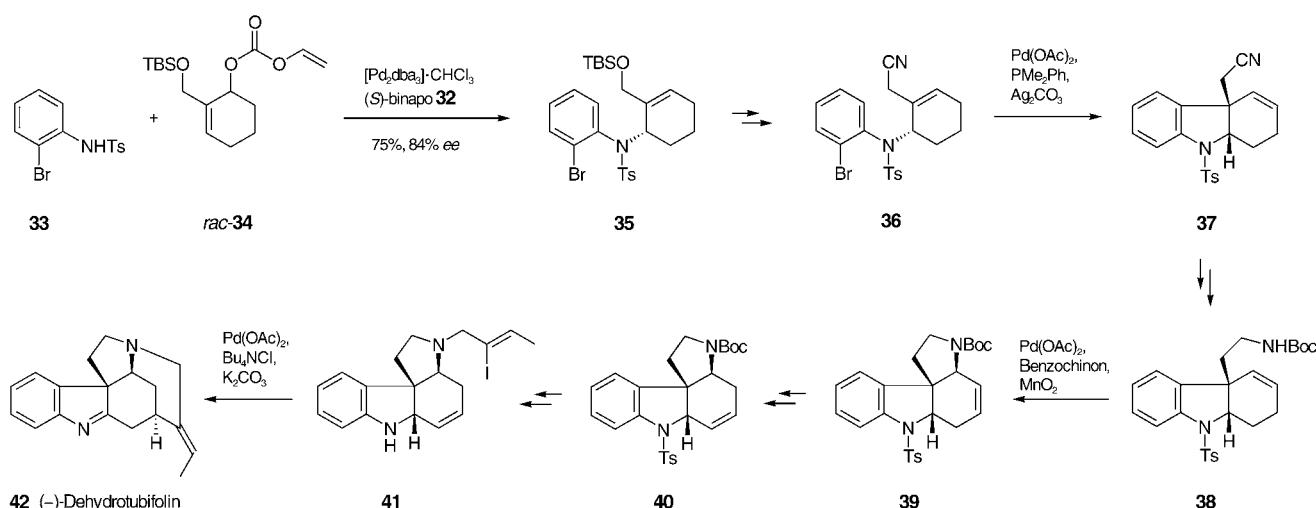
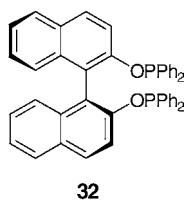
Schema 5. Synthese von (+)-Juvabion nach Helmchen (dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)-ethan).

zung einen einfachen Zugang zu optisch aktiven Indolinen. Auf dieser Basis wurde eine neue Strategie zum Aufbau von *Strychnos*-Alkaloiden ausgearbeitet und in der Synthese von (–)-Dehydro-tubifolin (**42**) und (–)-Tubifolin angewendet (Schema 6).^[8] Im ersten Schritt führte die Pd-katalysierte Reaktion des Cyclohexens **rac-34** mit dem Anilid **33** in Gegenwart von (*S*)-binapo (**32**) als chi-

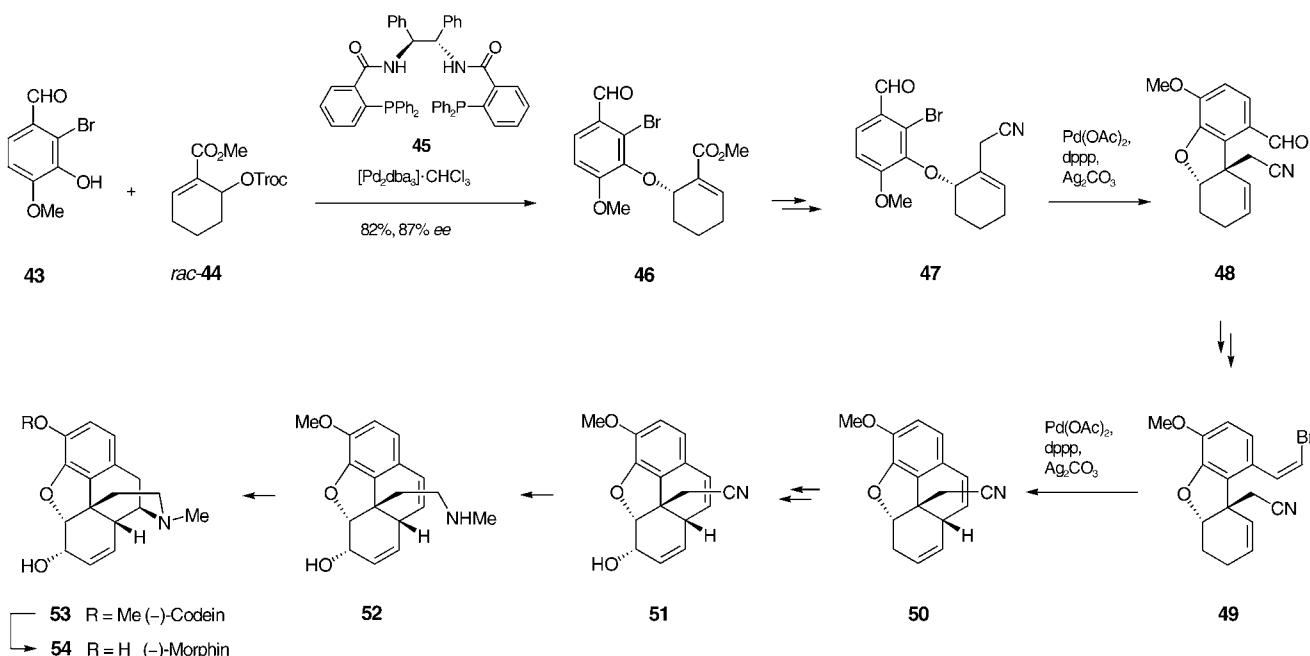
ralem Ligand zum Baustein **35** mit 84 % ee. Enantiomerenreines **35** wurde durch Umkristallisation erhalten. Nach

Einführung einer Nitrilfunktion lieferte die Heck-Cyclisierung von **36** das anellierte Indolin **37**, unter Etablierung des entscheidenden quartären Stereozentrum. Dabei wurde die Cyclohexen-Doppelbindung in die richtige Position gebracht für die Cyclisierung von **38** zu **39** durch Pd-vermittelte allylische Oxidation. In einer vierstufigen Sequenz wurde die Doppelbindung nun um eine weitere Position verschoben, um sie für die abschließende Heck-Cyclisierung zu positionieren. Nach Entfernen der Schutzgruppe am Stickstoffatom und Alkylierung des reaktiveren Pyrrolidin-stickstoffatoms mit einer Iodalken-C₄-Einheit (→ **41**) führte eine Heck-Reaktion direkt zur Zielverbindung **42**. Die Synthese zeichnet sich dadurch aus, dass alle Cyclisierungen mit vollständiger Diastereoselektivität durch Pd-katalysierte Reaktionen gelingen und die absolute stereochemische Information im ersten AAA-Schritt eingebracht wird.

In einer spektakulären Synthese von (–)-Codein (**53**) und (–)-Morphin (**54**, Schema 7) verfolgten Trost und Tang eine verwandte Strategie zum stereo-kontrollierten Aufbau eines komplexen Ringsystems um einen Cyclohexan-ring.^[9] Die asymmetrische allylische Substitution von *rac*-**44** mit dem funktionalisierten Phenol **43** lieferte die Schlüsselzwischenstufe **46** mit 87 % ee. Auf der Stufe des homologen Nitrils **47** ließ sich die Enantiomerenreinheit durch Umkristallisation auf 96 % ee steigern. In einer intramolekularen Heck-Reaktion wurde das zweite, quar-



Schema 6. Synthese von (–)-Dehydrotubifolin nach Mori mit einer AAA/Heck-Cyclisierungs-Strategie (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl).



Schema 7. Synthese von (-)-Morphin nach Trost (Troc = 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl; dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan).

täre Stereozentrum mit vollständiger Diastereoselektivität aufgebaut. Angemerkt sei, dass das Produkt **48** auch als Zwischenstufe zur Synthese von (-)-Galanthamin diente.^[9b] Zur Synthese von Morphin wurde **48** zunächst in das (*Z*)-Bromalken **49** überführt, bevor durch eine zweite Heck-Cyclisierung das Phenanthren-Gerüst mit der korrekt platzierten Doppelbindung aufgebaut wurde. Allylische Oxidation von **50** (SeO_2 , dann Dess-Martin-Reagens) und nachfolgende diastereoselektive DIBAH-Reduktion ergaben den Alkohol **51**, der dann in das sekundäre Amin **52** überführt wurde. Die abschließende Cyclisierung durch photochemische intramolekulare Hydroaminierung liefernte (-)-Codein (**53**, R = Me), aus dem (-)-Morphin (**54**, R = H) nach einer bekannten Vorschrift hergestellt wurde. Eine Besonderheit dieser Synthese der prominenten Zielverbindung Morphin ist die meisterhafte Nutzung der Doppelbindung im zentralen Cyclohexenring als Basis für drei aufeinander folgende Pd-katalysierte Transformationen.^[10]

Die wenigen hier diskutierten Beispiele beleuchten nur einen kleinen Teil des breiten Anwendungsspektrums der

asymmetrischen allylischen Alkylierung. Die vielfältigen Optionen zur weiteren Transformation der Doppelbindung in den AAA-Produkten und die Möglichkeit der enantioselektiven Verknüpfung hochfunktionalisierter Bausteine in konvergenter Weise kennzeichnen die besondere Leistungsfähigkeit dieser Methodik, die in Zukunft sicherlich breite Anwendung finden wird.

- [1] Neuere Übersichtsartikel: a) B. M. Trost, C. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, S. 593–649; b) A. Pfaltz, M. Lautens in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 833–886; c) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; d) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203.
- [2] B. M. Trost, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200.
- [3] a) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7; b) C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015; c) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566; d) J. Sprinz, G. Helmchen,

Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 1769; e) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355.

- [4] Synthetische Anwendungen von AAA-Reaktionen: B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1.
- [5] a) B. M. Trost, O. Dirat, J. Dudash, Jr., E. J. Hembre, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3770; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3658; b) B. M. Trost, J. Dudash, Jr., E. J. Hembre, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1619.
- [6] a) N. Buschmann, A. Rückert, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325; b) B. M. Trost, D. E. Patterson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1339.
- [7] a) E. J. Bergner, G. Helmchen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5072; b) E. J. Bergner, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419.
- [8] a) M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishima, Y. Sato, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1913; b) für eine ähnliche Strategie siehe: H. Yoshizaki, H. Satoh, Y. Sato, S. Nukui, M. Shibasaki, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2016.
- [9] a) B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542; b) B. M. Trost, W. Tang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2795.
- [10] Neuere Übersichtsartikel zu Morphin-Synthesen: a) B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, J. Mulzer, D. Trauner, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 343; b) P. R. Blakemore, J. D. White, *Chem. Commun.* **2002**, 1159.