

Allylierungsreagentien

Aktivierung von Bor- und Siliciumreagentien bei stereokontrollierten Allylierungen

Jason W. J. Kennedy und Dennis G. Hall*

Stichwörter:

Aktivierung · Allylierungen · Bor · Silicium · Stereokontrolle

Bor- und Silicium-Allylierungsreagentien sind bei stereokontrollierten Synthesen zwar weit verbreitet, ihre Anwendung unterliegt aber einer Reihe von Einschränkungen, die ihre Weiterentwicklung als Synthesereagentien für nucleophile Additionen an Carbonylverbindungen und Iminderivate verzögert haben. Zu diesen Einschränkungen gehören die geringe Reaktivität und Diastereoselektivität von Allyltrialkylsilanreagentien und das Fehlen von Katalysatoren für die Aktivierung und substöchiometrische Kontrolle der Enantioselektivität bei Additionen von Allylborreagentien. Um wirksamere und allgemein anwendbare Methoden zur Kontrolle der absoluten Konfiguration in den entstehenden Homoallylkoholen zu entwickeln, sind neue Ansätze erforderlich, die sich auf das Problem der Aktivierung von Allylbor- und Allylsiliciumreagentien konzentrieren. Dieser Kurzaufsatz beschreibt eine Reihe neuer Methoden, die zur Lösung dieses Problems entwickelt wurden.

1. Einleitung

Halbmetallische Allylreagentien von Bor, Silicium und Zinn haben in der organischen Synthese breite Anwendung gefunden.^[1] Ihre regioselektive Addition an Carbonylverbindungen bietet einen stereokontrollierten Zugang zu funktionalisierten Homoallylkoholen als wertvollen Synthesestufen zahlreicher komplizierter Naturstoffe.^[2] Die weite Verbreitung dieser Allylierungsmittel ist hauptsächlich auf ihre leichte Bildung und ihre Stabilität zurückzuführen. Hinsichtlich ihrer Struktur haben Allylbor-, Allylsilicium- und Allylzinnverbindungen einige gemeinsame Merkmale (Abbildung 1). Das Metallatom trägt mindestens eine übertragbare Allylgruppe und zur Vervollständigung seiner Valenzschale eine Reihe variabler Alkylreste (R) oder Substituenten mit Heteroatomen (X). Diese Allylierungsreagentien unterscheiden sich aber durch signifikante mechanistische

Merkmale und ihr stereochemisches Verhalten, die ihre jeweiligen Vor- und Nachteile bestimmen.

Denmark und Weber haben zu Beginn der 80er Jahre ein Klassifizierungssystem für Allylierungsreagentien vorgeschlagen, das auf dem postulierten Mechanismus der Addition an Carbonylverbindungen beruht.^[3] Danach gehören Allylborreagentien zum Typ I (Schema 1; M=B) und bilden geschlossene sechsgliedrige cyclische sesselförmige Übergangszustände, in denen die Carbonylgruppe intern durch das Boratom aktiviert wird.^[4] Dagegen werden die Umsetzungen von Typ-II-Reagentien, zu denen die meisten Allyltrialkylsilane und Allyltrialkylstannane (M=Si oder Sn) gehören, mit Aldehyden im Allgemeinen durch eine externe



M = Si oder Sn

substituierte Allylboran-, Allylsilan- und Allylstannanreagentien (R = Alkyl, Aryl)

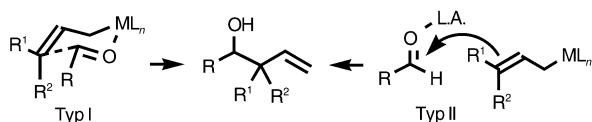


M = Si oder Sn

substituierte Allylboronat-, Allylsilan- und Allylstannanderivate (X = Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, NRSO₂R)

Abbildung 1. Allgemeine Strukturen von Allylbor-, Allylsilicium- und Allylzinnreagentien.

[*] Prof. D. G. Hall, J. W. J. Kennedy
Department of Chemistry
Gunning-Lemieux Chemistry Centre
University of Alberta
Edmonton, Alberta T6G 2G2 (Kanada)
Fax: (+1) 780-492-8231
E-mail: dennis.hall@ualberta.ca



Schema 1. Postulierte Reaktionsmechanismen für Allylierungsreagentien von Typ I und Typ II.^[3] L.A. = Lewis-Säure.

Lewis-Säure aktiviert und verlaufen über offene Übergangszustände. Allyltrialkylzinn-derivate können ohne die Lewis-Säure auch als Typ-I-Reagentien wirken, allerdings nur bei hohen Temperaturen.^[5] Wegen ihres kompakten und geordneten Übergangszustands verlaufen Allylborierungen von Aldehyden mit γ -substituierten Reagentien meistens diastereoselektiver als mit den entsprechenden Silicium- und Zinnreagentien vom Typ II. Außerdem lässt sich die Konfiguration der Homoallylprodukte aus dem Typ-I-Modell weitgehend vorhersagen. Beispielsweise liefern die *E*- und *Z*-Crotylborreagentien zuverlässig die *anti*- bzw. *syn*-Additionsprodukte.

Obwohl Allylzinnreagentien unter Lewis-Säure-Katalyse hohe Reaktivitäten aufweisen, führte die starke Toxizität von Zinnverbindungen zu einer gewissen Abneigung gegen ihre Verwendung. Allylbor- und Allylsiliciumreagentien sind umweltfreundlicher, aber eine Reihe grundlegender Probleme haben ihre Entwicklung als Reagentien in der Synthese verzögert. Als typische Typ-II-Reagentien weisen γ -substituierte Allyltrialkylsilane oft kein diastereoselektives Verhalten auf. Die benötigte externe Lewis-Säure kann zwar katalytische enantioselektive Additionen ermöglichen, aber das üblicherweise verwendete Trimethylsilylallylreagens ist so wenig reaktiv, dass eine wirksame Aktivierung starke Lewis-Säuren erfordert. Bei den Allylboranen und Allylboronaten ist die geringe Reaktivität normalerweise kein Problem, da sie durch Variieren der beiden übrigen Borsubstituenten (d. h. R oder X in Abbildung 1) leicht moduliert werden kann. Da die Diastereoselektivität mit γ -substituierten Allylborreagentien im Allgemeinen hoch ist, fehlte bis vor kurzem der Anreiz, katalytische enantioselektive Varianten zu entwickeln, zumal Lewis-Säuren als Katalysatoren für Allylboradditionen an Aldehyde für ungeeignet gehalten wurden.

Um effizientere und allgemein anwendbare Methoden zur Steuerung der absoluten Konfiguration in den entstehenden Homoallylalkoholen zu entwickeln, sind neue Ansätze er-

forderlich, die das Problem der Aktivierung von Allylbor- und Allylsiliciumreagentien lösen. Dieser Kurzaufsatz behandelt eine Reihe von Strategien zur Lösung dieses Problems, die in den letzten fünf Jahren beschrieben wurden. Dabei unterscheidet man interne Verfahren, bei denen üblicherweise die Reaktivität des Reagens durch Ändern der übrigen Substituenten am Metallzentrum erhöht wird, und externe Strategien, die eine Lewis-Säure oder Lewis-Base als Additiv verwenden, um die Reaktion mit Carbonylverbindungen oder Iminen zu beschleunigen. Diese Strategien sind flexibel, sodass entweder das Allylreagens oder das Carbonylsubstrat (oder das Imin) oder beide gleichzeitig aktiviert werden können.

2. Aktivierung von Allylboronaten durch Lewis-Säure-Katalyse

Trotz ihres enormen Nutzens blieb die Allylborierung von Carbonylverbindungen eine der wenigen wichtigen organischen Reaktionen, denen ein katalytisches System fehlt, das für die Aktivierung und substöchiometrische Steuerung der Enantioselektivität sorgt. Da die Carbonylgruppe im Übergangszustand durch das Boratom selbst intern aktiviert wird, gab es keinen ersichtlichen Grund zur Annahme, dass diese Reaktionen durch externe Lewis-Säuren beschleunigt werden könnten. Außerdem könnte sich die Verwendung von Lewis-Säuren nachteilig auf die Diastereoselektivität der Reaktion auswirken, weil sie möglicherweise ein Umschalten vom Typ-I-Mechanismus zu offenen Übergangszuständen induzieren. Diese Sichtweise änderte sich, als wir kürzlich die ersten Lewis-Säure-katalysierten Additionen von Allylboronaten entdeckten.^[6] Besonders interessante Reagentien sind Allylborpinakolate, die sich mühe-los chromatographisch reinigen lassen; ihre Stabilität ist allerdings von einer abgeschwächten Reaktivität begleitet. Wie wir berichtet haben,^[7] katalysieren einige Metalltriflate die Addition der isomerenreinen tetrasubstituierten Allylborpinakolate **1** (Schema 2) an Aldehyde zu den γ -Lactonprodukten **2** bei Temperaturen, die fast 100°C niedriger sind als bei den entsprechenden unkatalysierten Reaktionen.

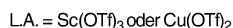
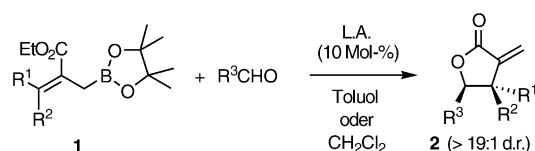
Die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten für die Bildung der α -exo-Methylen- γ -lactone **2** wurden mit 10 Mol-% Cu(OTf)₂ oder Sc(OTf)₃ in Dichlormethan oder Toluol



Dennis Hall, geboren 1968 in Baie-Comeau (Kanada), promovierte 1995 bei Prof. P. Deslongchamps (Sherbrooke) und verbrachte von 1995 bis 1997 einen Postdoc-Aufenthalt bei Prof. P. G. Schultz (Berkeley). Im August 1997 übernahm er eine Position an der Fakultät der University of Alberta und wurde dort 2001 zum Associate Professor ernannt. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Entwicklung neuer synthetischer und biologischer Anwendungen von Organoboronsäurederivaten. Er erhielt den Boehringer Ingelheim Young Investigator Award for Organic Chemistry (1999), den AstraZeneca Award in Chemistry (2003) und den Petro-Canada Young Innovator Award (2003).

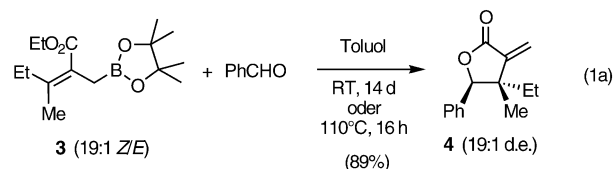


Jason Kennedy, geboren 1973 in St. John's (Kanada), erwarb 1995 den BSc bei Prof. G. J. Bodwell an der Memorial University of Newfoundland und 1998 den MSc bei Prof. J. M. Chong (Waterloo). In seiner Doktorarbeit bei Prof. D. G. Hall beschäftigt er sich mit der Entwicklung neuartiger Organobor-vermittelter asymmetrischer Reaktionen. Er wird in Kürze als Postdoc in die Arbeitsgruppe von Prof. A. Fürstner (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr) wechseln.

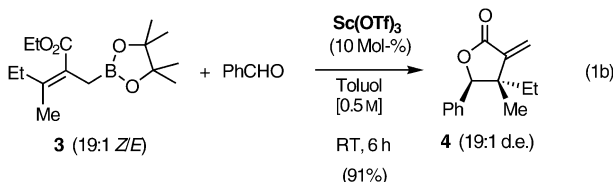


Schema 2. Lewis-Säure-katalysierte Additionen der tetrasubstituierten β -Alkokoxycarbonylallylboronate **1**.^[6]

erreicht; unter diesen Bedingungen ließen sich zahlreiche aliphatische und aromatische Aldehyde innerhalb von 12 h vollständig umsetzen. Überraschend war, dass die bei den unkatalysierten Allylborierungen beobachtete Stereospezifität erhalten blieb, was dafür spricht, dass der Typ-I-Mechanismus auch in dieser neuen katalytischen Reaktion beibehalten wird. Zudem verläuft die Umsetzung wesentlich schneller. So dauerte die Allylborierung von Benzaldehyd mit **3** ohne Katalysator^[7] bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur 14 Tage und bei 110 °C 16–24 h [Gl. (1 a)]! Vergleichende kinetische Untersuchungen ergaben für die

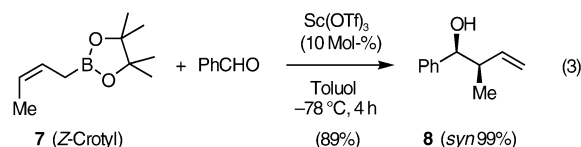
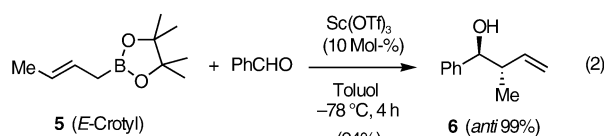


Erhaltung der
Diastereospezifität



Sc(OTf)₃-katalysierte Bildung des Lactons **4** eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit auf das 35fache [Gl. (1 b)].^[6] Unter der Voraussetzung, dass die chiralen Liganden das Metallzentrum nicht nennenswert deaktivieren, sollte eine derartige Geschwindigkeitssteigerung genügen, um bei katalytischen asymmetrischen Allylborierungen eine hohe Selektivität zu erreichen. Die Aussichten für eine Verwendung chiraler Katalysatoren sind daher recht vielversprechend.

Unabhängig von unserer Mitteilung berichteten Ishiyama, Ahiko und Miyaura, dass auch die Umsetzung der *E*- und *Z*-Crotylborpinakolate **5** und **7** durch starke Lewis-Säuren (z. B. AlCl₃, BF₃·OEt₂) oder Sc(OTf)₃ bei –78 °C erheblich beschleunigt wird [Gl. (2) und (3)].^[8] Den Autoren zufolge finden bei dieser Temperatur ohne Katalysator keine Aldehydadditionen mit **5** oder **7** statt. Die Bildung der entsprechenden *anti*- und *syn*-Propionate **6** und **8** bestätigte unsere Ergebnisse, wonach die metallkatalysierte Allylborierung unter Erhaltung der Diastereospezifität verläuft und das



Allylboronat nicht zwangsläufig eine 2-Carboxyestergruppe tragen muss, damit die Geschwindigkeit erhöht wird.

Auch wenn nur relativ wenige Ligandensysteme untersucht wurden, ergaben erste Umsetzungen mit chiralen Aluminium- und Scandiumkatalysatoren zwar mäßige, aber dennoch ermutigende Enantioselektivitäten. Insgesamt sind diese neuen Ergebnisse der Ausgangspunkt für die Entwicklung eines regio- und diastereospezifischen und hoch enantioselektiven katalytischen Allylierungssystems für Aldehyde. Unter der Voraussetzung, dass sowohl das Allylboronat als auch die Aldehydkomponente ein breites Substratspektrum abdecken, wäre ein solches System ideal für C-C-Kupplungen. Dazu muss allerdings der Mechanismus dieser neuen Allylborierung genauer untersucht werden, denn derzeit ist der exakte Typ der Lewis-Säure-katalysierten Aktivierung noch weitgehend hypothetisch. Da die Stereospezifität der unkatalysierten Reaktion bei den katalysierten Allylborierungen erhalten bleibt, scheint ein cyclischer Typ-I-Übergangszustand gegenüber offenen Übergangszuständen begünstigt zu sein. Besonders interessant ist die Frage nach der Bindungsstelle des Metallions. Hierfür kommen die elektrophile Aktivierung des Boronats durch Koordination an das/die Sauerstoffatom(e) (Abbildung 2, **A**) – bei den Allylboronaten **1** möglicherweise unter Beteiligung der Estergruppe – oder die doppelte Koordination des Aldehyds (Abbildung 2, **B**) als vernünftige Möglichkeiten in Betracht.

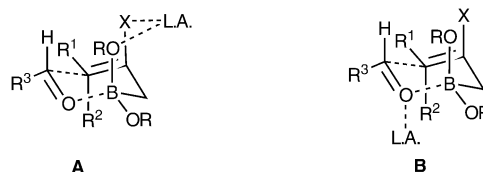


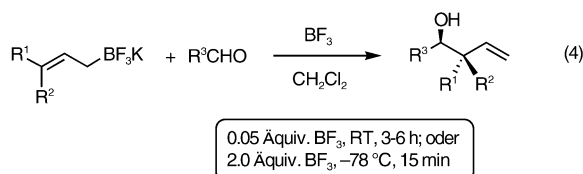
Abbildung 2. Mögliche Übergangszustände bei Lewis-Säure-katalysierten Additionen von Allylboronaten an Aldehyde (X = CO₂R' oder nicht-kordiniertes H).^[6]

Nach der ersten Hypothese (**A**) würde die Koordination des Metalls an eines der Boronatsauerstoffatome die n_O-p_B-Überlappung unterdrücken und den aciden Charakter des Boratoms erhöhen, das zum Ausgleich seine Wechselwirkung mit dem Aldehyd im Übergangszustand verstärkt. Diese Annahme ist in Einklang mit experimentellen Ergebnissen

von Brown et al., wonach die Elektrophilie von Bor entscheidend für die Reaktivität von Allylboronaten ist.^[9] Außerdem wird diese Hypothese durch MO-Rechnungen gestützt, nach denen die Stärke der Bor-Carbonyl-Koordination der Hauptfaktor zur Verringerung der Aktivierungsenergie von Allylborierungen ist.^[10,11] Eine doppelte Koordination des Aldehyds wurde herangezogen, um das stereochemische Ergebnis bei bestimmten Aldolkondensationen zu erklären.^[12] Im vorliegenden Fall würde die Doppelkoordination des Aldehyds, wie in Struktur **B**, die Carbonylgruppe überaktivieren und so die Bildung einer neuen C-C-Bindung erleichtern und gleichzeitig die Reaktion beschleunigen. Auf den ersten Blick erscheint diese zweite Hypothese weniger wahrscheinlich, da Rechnungen zufolge nur ein geringer Grad an C-C-Bindung im Übergangszustand der Allylborierung vorliegt.^[10,11] Da aber auch andere Arten der Aktivierung möglich sein können, sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den genauen Mechanismus dieser Lewis-Säure-katalysierten Allylborierungen aufzuklären.

3. Aktivierung von Allylboranen durch elektronische Modulation der Borsubstituenten: Allyltrifluorboratsalze

Es ist schon lange bekannt, dass die Reaktivität von Allylborreagentien über die sterischen und elektronischen Eigenschaften der beiden verbliebenen Borsubstituenten reguliert werden kann. So drückt sich ein verringertes Elektronendonormvermögen der Borsubstituenten im Allgemeinen in einer erhöhten Reaktivität aus.^[9] Die Verwendung reaktiverer Allylborreagentien ist im Hinblick auf die Stereoselektivität von Vorteil, weil sie sich bei niedrigerer Temperatur umsetzen lassen. Allerdings sind die reaktiveren Allylborane und Allylboronate auch relativ luft- und feuchtigkeitsempfindlich und daher nicht einfach zu handhaben und zu reinigen. Vor wenigen Jahren gelang es Batey et al., die erwünschten Eigenschaften – Stabilität und Reaktivität – in einer Klasse von Allylboranen zu vereinigen. Aufbauend auf einer Arbeit von Vedejs et al.^[13] stellten sie eine Reihe von Allyltrifluorboratsalzen her und untersuchten deren Additionsreaktionen [Gl. (4)].^[14] Diese Reagentien sind



9 ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$)

6 ($\text{R}^3=\text{Ph}$) > 98:2 d.r.

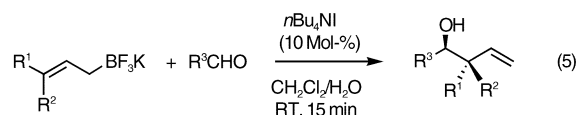
10 ($\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$)

8 ($\text{R}^3=\text{Ph}$) > 98:2 d.r.

durch Umsetzung der entsprechenden Allylboronsäuren mit wässrigem KHF_2 leicht zugänglich, können durch Umkristallisieren gereinigt und als luft- und feuchtigkeitsbeständige Feststoffe lange Zeit bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Allyltrifluorboratsalze sind gegen Carbonylverbindungen inaktiv, werden aber durch eine externe Lewis-Säure aktiviert und in äußerst effektive Allylierungsmitteln umgewandelt, die in hohen Ausbeuten Homoallylalkohole liefern. Es wird angenommen, dass diese neue Aktivierungsmethode mit einem recht ungewöhnlichen Mechanismus verbunden ist, wonach das elektrophile Additiv (im Allgemeinen $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) aus dem Trifluorboratsalz ein Fluoridion abzieht. Dabei wird vermutlich ein hoch elektrophiles trikoordiniertes Allyldifluorboran gebildet. Die effektive allylierende Spezies wurde zwar nicht identifiziert, erwartet wird aber, dass das Allyldifluorboran mit Aldehyden nach dem üblichen Typ-I-Mechanismus reagiert.^[10] In Übereinstimmung mit dieser Hypothese lieferten die *E*- und *Z*-Crotylreagentien **9** und **10** in über 90 % Ausbeute die entsprechenden *anti*- bzw. *syn*-Aldoladdukte, wie sie aus einem cyclischen, sesselförmigen Übergangszustand zu erwarten sind [Gl. (4)]. Gewöhnlich wird die Umsetzung zwar mit 2 Äquivalenten $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ bei -78°C ausgeführt, sie gelingt aber auch mit nur 5 Mol-% des gleichen Additivs, allerdings bei Raumtemperatur. Dieses Verfahren ist deshalb erwähnenswert, weil es das erste formale Beispiel für eine katalysierte Allylborierung ist.

Diese neue Strategie ist zwar eine attraktive Methode für diastereoselektive Allylierungen, es besteht aber wenig Aussicht, sie zur Steuerung der absoluten Konfiguration einzusetzen, da weder das Aktivierungsmittel (BF_3) noch die Allylborsubstituenten (Fluorid) auf einfache Weise durch chirale dirigierende Gruppen modifiziert werden können. In diesem Zusammenhang beschrieben Batey und Thadani die Verwendung von Allyltrifluorboratsalzen in Wasser und in zweiphasigen wässrigen Medien [Gl. (5)].^[15] Während bereits



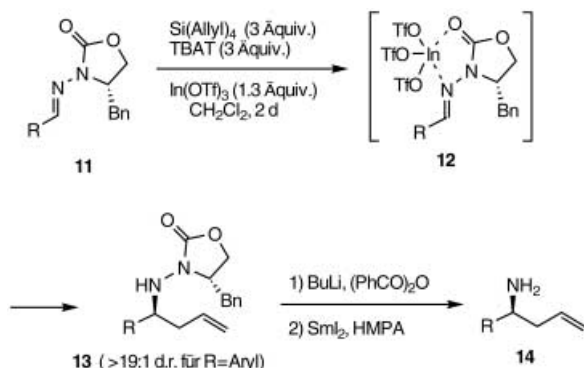
Wasser allein die Allylierung wasserlöslicher Aldehyde beschleunigt, erhöhte sich die Geschwindigkeit der Umsetzungen in zweiphasigen Medien mit dem Phasentransfer-Katalysator $n\text{Bu}_4\text{NI}$ beträchtlich. Der genaue Mechanismus für dieses interessante Verfahren ist noch nicht bekannt, Kontrollversuche lassen aber einen ausgeprägten allgemeinen Ioneneffekt erkennen; dies deutet auf den oben beschriebenen Mechanismus unter Beteiligung einer reversiblen Dissoziation des Fluoridions hin, und nicht auf eine direkte Addition der Allyltrifluorboratsalze. Man nimmt an, dass die Reaktion an der Grenzfläche zwischen wässriger und organischer Phase stattfindet, an der alle reaktiven Spezies in hoher Effektivkonzentration nebeneinander existieren können.

Multikern-NMR-Untersuchungen lassen darauf schließen, dass die Reaktion auf der organischen Seite der Solvensgrenzfläche stattfindet. In Übereinstimmung mit diesen Studien haben Batey und Thadani vorgeschlagen, dass das zugefügte quartäre Ammoniumsalz die Umsetzung beschleunigt, indem es das wasserlösliche Allyltrifluorborat-Anion in die organische Phase transportiert. Enantioselektive

Additionen durch chirale quartäre Ammoniumsalze gelangen mit diesem neuen System zur Aldehydallylierung leider nicht.^[15]

4. Doppelaktivierung von Allylsilanen

Allyltrialkylsilanreagentien erfordern im Allgemeinen die Aktivierung des Aldehyds substrats durch eine starke Lewis-Säure, bevor sie eine Additionsreaktion eingehen können. Ein Nachteil dabei ist, dass manche Substrate diese Bedingungen nicht tolerieren. Die Strategie der Doppelaktivierung, bei der zwei milde Aktivatoren anstelle eines einzigen starken Aktivierungsmittels die Allylierung unterstützen, ist ein geschickter Ansatz zur Lösung dieses Problems.^[16] Die Arbeit von Friestad und Ding ist ein eindrucksvolles Beispiel für das Konzept der Doppelaktivierung (Schema 3).^[17] Demnach addieren die chiralen *N*-Acylhydra-



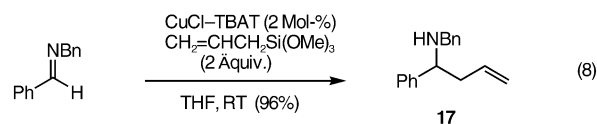
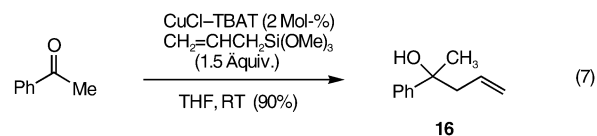
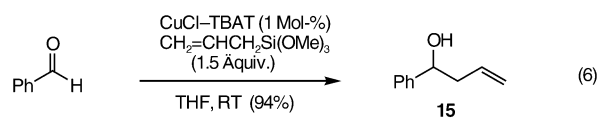
Schema 3. Doppelaktivierungsstrategie zur Addition von Tetraallylsilan an chirale Hydrazone.^[17] HMPA = Hexamethylphosphoramid.

zone **11** in Gegenwart von Indiumtriflat und Tetrabutylammoniumtriphenyldifluorsilicat (TBAT) mit hoher Stereoselektivität an Tetraallylsilan. Diese Reaktionsbedingungen sind mit zahlreichen Aldehyden kompatibel und liefern die chiralen Allylaminderivate **13** in hoher Ausbeute und mit guter Stereoselektivität. Mit aromatischen Hydrazonen wurden die besten Ergebnisse erhalten, die einzige Umsetzung mit einem aliphatischen Hydrazon ergab eine gute, allerdings etwas niedrigere Ausbeute und Selektivität. Mit α,β -ungesättigten Hydrazonen erfolgte regioselektive 1,2-Addition. Nach der Umsetzung können die Hydrazone mit SmI_2 reduktiv gespalten werden, wobei die optisch aktiven α -verzweigten Allylamine **14** entstehen.

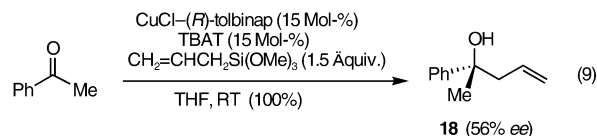
Die Autoren vermuten, dass bei dieser Reaktion ein durch Fluorid aktiviertes hypervalentes Silan den Indium-Hydrazon-Komplex **12** angreift. Das Indiumzentrum aktiviert nicht nur das Hydrazon, sondern fixiert auch das Substrat in einer starren Position, wobei die *Re*-Seite der C-N-Doppelbindung effektiv abgeschirmt wird. Alle beschriebenen stereochemischen Ergebnisse lassen sich mit einem Angriff des Allylsilans an der *Si*-Seite des mutmaßlichen Chelats **12** erklären. Für den angenommenen Effekt der Doppelaktivierung spricht auch, dass die Reaktion in Gegenwart von TBAT oder

$\text{In}(\text{OTf})_3$ allein mit wesentlich niedrigerer Ausbeute und Selektivität verläuft.

Shibasaki et al. beschrieben kürzlich ein weiteres Beispiel für ein zweifach aktiviertes System, bei dem ein Allylsilan durch ein Metallsalz und eine Fluoridionenquelle aktiviert wird.^[18] Dieser Studie zufolge werden Aldehyde, Ketone und Imine in Gegenwart katalytischer Mengen CuCl und TBAT durch Allyltrimethoxysilan wirksam allyliert [Gl. (6)–(8)].



Diese Bedingungen scheinen relativ generell zu sein, da cyclische, acyclische, aliphatische und aromatische Substrate ebenso wie elektronenreiche und elektronenarme Verbindungen gut reagieren. Wie bereits erwähnt, werden α,β -ungesättigte Enone chemoselektiv unter 1,2-Addition umgesetzt. Die in diesem System gebildete allylierende Spezies verhält sich wie ein echtes Typ-II-Reagens (siehe unten), denn sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-Crotylsilane lieferten das gleiche Diastereomerenverhältnis der Produkte. Die Autoren beschreiben nur ein enantioselektives Beispiel, bei dem Acetophenon mit einem Katalysatorsystem aus (*R*)-binap, CuCl und TBAT in 100 % Ausbeute und 56 % Enantiomerenüberschuss zum tertiären Alkohol **18** allyliert wird [Gl. (9)]. Die Enantioselektivität ist zwar nur mäßig, aber es ist das erste Beispiel einer katalytischen enantioselektiven Allylsilylierung eines Ketons.



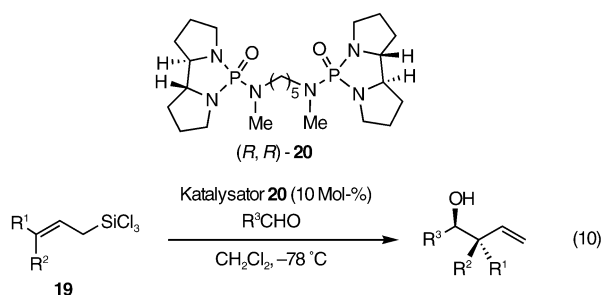
Vermutlich unterscheidet sich dieser neue Ansatz der Aktivierung bei Allylsilylierungen mechanistisch von dem von Friestad und Ding beschriebenen Prozess (siehe oben), die genaue Art ist aber noch spekulativ. Die derzeit verfügbaren Daten deuten auf einen komplizierten Mechanismus hin, bei dem sich die Cu^{I} -Spezies, das Fluoridion und Allyltrimethoxysilan aktiv am katalytischen Kreislauf beteiligen. NMR-Untersuchungen ergaben, dass Kupferchlorid, TBAT und das Allylsilan in mehreren Schritten zu Allylfluoridimethoxysilan reagieren. Die Autoren wiesen

jedoch nach, dass dieses tetrakoordinierte Fluorsilan Benzaldehyd nicht allyliert, sondern mit einem weiteren Molekül Allyltrimethoxysilan unter Bildung der eigentlichen allylierenden Spezies reagiert. Auch wenn zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht entschieden werden kann, ob es sich dabei um eine Allylkupferverbindung oder ein hochaktives Allylsiliciumreagens handelt, wurde angemerkt, dass die derzeit verfügbaren Hinweise für ein Silicium-Intermediat sprechen. Festgestellt wurde außerdem, dass die regioselektive 1,2-Addition von Allyltrimethoxysilan an Benzalaceton (*trans*-4-Phenyl-3-buten-2-on) unter diesen Bedingungen anders verläuft als die Umsetzung in Gegenwart unabhängig hergestellter Allylkupferreagentien. Wie oben erwähnt, entstehen unter diesen Bedingungen aus (*E*)- und (*Z*)-Crotlyltrimethoxysilanen Produkte mit ähnlichen Diastereomerenverhältnissen – ein Ergebnis, das für typische Allylsilanreagentien von Typ II zu erwarten ist.

5. Aktivierung von Allyltrichlorsilanen mit Bisphosphoramiden als Lewis-Basen

Eine weitere Aktivierungsmethode für Allylsilane stammt von Denmark und Fu,^[19] die auf die bekannte Eigenschaft einiger basischer Solventien (z. B. DMF), Additionen von Allylhalogensilanen zu beschleunigen, zurückgriffen.^[20] Als auch in substöchiometrischer Menge wirksamer Aktivator erwies sich Hexamethylphosphoramid. Dieses Verfahren ist inzwischen so ausgereift, dass es erfolgreich zur Kontrolle der absoluten Stereochemie angewendet werden kann.^[21] Bei der neuesten Verbesserung entsteht durch Umsetzung eines Allyltrichlorsilans **19** mit dem dimeren chiralen Phosphoramidkatalysator **20** eine hoch reaktive Silanverbindung, die anschließend die Aldehyde mit hoher Stereoselektivität zu Homoallylalkoholen allyliert [Gl. (10)].^[22]

Unter diesen Bedingungen reagieren ungesättigte Aldehyde glatt in guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten zu Homoallylalkoholen. Die Selektivitäten liegen bei 80–95 % *ee*, wobei elektronenreiche Aldehyde wie **21** zum oberen, elektronenarme Aldehyde wie **22** zum unteren Ende dieses Bereichs tendieren.^[23] Die hohe Diastereoselektivität



15 ($\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=\text{Ph}$)	85%, 87% <i>ee</i>
21 ($\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$)	84%, 88% <i>ee</i>
22 ($\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$)	79%, 80% <i>ee</i>
6 ($\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=\text{Ph}$)	82%, 86% <i>ee</i> (99:1 d.r.)
8 ($\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{Me}, \text{R}^3=\text{Ph}$)	89%, 94% <i>ee</i> (99:1 d.r.)
23 ($\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{Me}, \text{R}^3=\text{Ph}$)	89%, 96% <i>ee</i>
24 ($\text{R}^1=\text{Ph}, \text{R}^2=\text{Me}, \text{R}^3=\text{Ph}$)	64%, 94% <i>ee</i> (99:1 d.r.)

und die Abhängigkeit der Konfiguration des Produkts von der Konfiguration der γ -substituierten Silane, wie sie anhand der Bildung von **6** und **8** beispielhaft gezeigt ist, lassen darauf schließen, dass diese Allyltrichlorsilane nach dem Typ-I-Mechanismus reagieren. Dies stimmt mit dem Reaktionsweg anderer basenkatalysierter Additionen von stark aciden Allylsilanen mit elektronegativen Substituenten überein.^[1] Eine wichtige Anwendung dieser Arbeit war die Synthese des Serotonin-Agonisten LY426965A: Dabei lieferte die effiziente katalytische Addition eines γ,γ -disubstituierten Silans die Schlüsselverbindung **24** mit asymmetrischem quartärem Kohlenstoffzentrum.^[24]

Silicium kann hohe Koordinationszahlen (bis zu 6) mit unterschiedlichen Anordnungen und Konformationen erreichen.^[25] Man nimmt an, dass der Mechanismus dieser Reaktion über ein hexakoordiniertes Siliciumderivat verläuft (Abbildung 3).^[26] In diesem Fall koordinieren die beiden

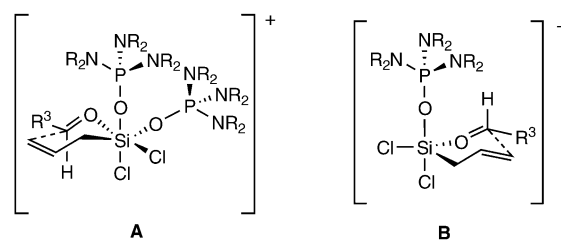
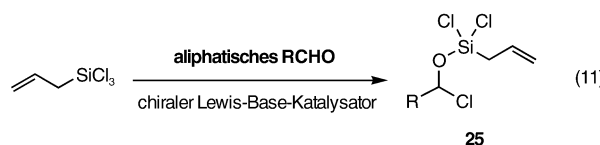


Abbildung 3. Angenommener Übergangszustand bei Phosphoramid-aktivierten Additionen von Allyltrichlorsilanen an aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde.^[26]

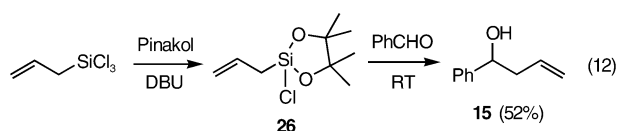
Phosphoramidgruppen über ihre Sauerstoffatome an die stark acide Trichlorsilylgruppe, was unter Abspaltung eines der Chlorid-Ionen zur Ionisierung führt. Dieser Ionisierungsprozess bildet ein kationisches, oktaedrisches Silan (Abbildung 3, **A**), das anschließend mit dem Aldehyd nach einem Typ-I-Mechanismus über einen geschlossenen, sesselförmigen Zustand reagiert. Um bei der Umsetzung konkurrierende Reaktionswege zu unterdrücken und hohe Enantioselektivitäten zu erreichen, ist die Verwendung eines Bisphosphoramidliganden essenziell. Ähnlich wie die Bisphosphoramide katalysieren auch chirale Monophosphoramide eine selektive Umsetzung, allerdings vermitteln sie auch einen weniger selektiven katalytischen Additionszyklus über ein pentakoordiniertes kationisches Silan (Abbildung 3, **B**), in dem nur eine Phosphoramidgruppe an das Silicium bindet. Durch Verknüpfen der beiden Phosphoramide (d. h. Verwendung eines Bisphosphoramids) wird diese Konkurrenzreaktion effektiv unterdrückt.

Erheblich eingeschränkt ist diese Methode dadurch, dass sie gegenwärtig nicht auf aliphatische Aldehyde anwendbar ist. Gesättigte Aldehyde bilden nicht die gewünschten Homoallylalkohole, sondern reagieren mit dem abgespaltenen Chlorid-Ion (siehe oben) zu α -Chlorsilylethern [**25**, Gl. (11)]. Bedingungen, unter denen aliphatische Substrate eingesetzt werden können, müssen noch ermittelt werden.



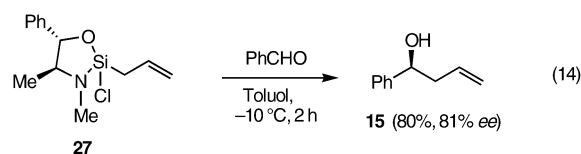
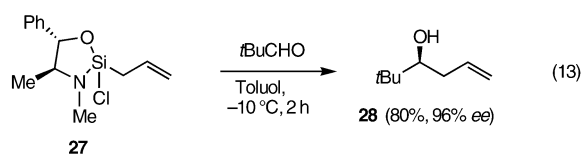
6. Spannungsinduzierte Aktivierung von Allylsilanen durch Verändern der Siliciumsubstituenten

Ein weiterer Ansatz zur Aktivierung von Allylsilanen nutzt die Tatsache, dass der erzwungenen Einbau von Silicium in einen kleinen Ring dessen Lewis-Acidität erhöht.^[27] In diesen Verbindungen, die tetrakoordinierte Siliciumzentren mit ungewöhnlich kleinen Bindungswinkeln enthalten, induziert die Koordination eines weiteren Liganden (z. B. eines Carbonylsauerstoffatoms) die Rehybridisierung zu einer günstigeren trigonal-bipyramidalen Anordnung, die dazu beiträgt, die Ringspannung abzubauen. So entstehen durch Umsetzung von Allyltrichlorsilan mit 1,2-Diolen, Diaminen oder Aminoalkoholen Allylsilane, in denen das Siliciumatom Bestandteil eines gespannten heterocyclischen Fünfrings ist. In einer bahnbrechenden Arbeit zeigten Wang et al., dass Tartratester intern an das Siliciumzentrum koordiniert sein muss, damit die Reaktion ablaufen kann.^[29] Leider lieferten diese beiden Verfahren nur mäßige Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Leighton et al. gelang vor kurzem eine wichtige Verbesserung dieser Methode; sie verwendeten das aus Pinakol erhaltene tetraedrische Allylsilordioxasilacyclopentan **26** und konnten eindeutig nachweisen, dass gespannte cyclische Allylsilane ohne weitere inter- oder intramolekulare Aktivierung des Siliciumatoms an Aldehyde addieren können ([Gl. (12)]; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en).^[30]

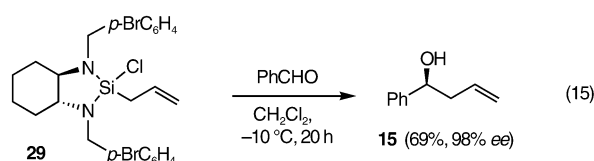


Die Autoren argumentieren, dass die erhöhte Reaktivität zumindest teilweise von der Spannung herrührt, die der kleine Ring induziert, da weder ein acyclisches noch ein sechsgliedriges Analogon von **26** mit Aldehyden reagiert. Ihre Unabhängigkeit von einem Zweitaktivator unterscheidet diese Allylsilane von den anderen hier besprochenen Allylierungsreagentien.

Der interessanteste Aspekt dieser Arbeit betrifft Allylsilane, die anstelle von Pinakol chirale 1,2-Aminoalkohole oder 1,2-Diamine als Substituenten tragen. Beispielsweise entsteht mit Pseudoephedrin ein 2:1-Gemisch der diastereomeren Oxazasilacyclopentane **27**, einer chiralen Variante von **26**. Dieses Gemisch ist ein überraschend wirkungsvolles Allylierungsmittel, das sowohl mit aliphatischen als auch mit ungesättigten Aldehyden in moderaten bis hohen Ausbeuten und mit guten Enantioselektivitäten zu den gewünschten Produkten reagiert [Gl. (13) und (14)].^[30] Durch ihr breiteres Reaktivitätsprofil unterscheiden sich diese Allylsilane von der im vorigen Abschnitt beschriebenen Methode von Denmark et al. Die Allylsilane von Leighton et al. reagieren zwar mit gesättigten und ungesättigten Aldehyden, aber die Selektivitäten sind im Allgemeinen mit gesättigten Substra-



ten höher (*ee* ≈ 90 %) als mit aromatischen oder ungesättigten Aldehyden (*ee* ≈ 80 %). Dagegen verlaufen die Umsetzungen des aus einem Diamin erhaltenen Allylsilans **29** mit zahlreichen Aldehyden äußerst selektiv, auch mit ungesättigten und aromatischen [Gl. (15)].^[31] Die höhere Selektivität kompen-

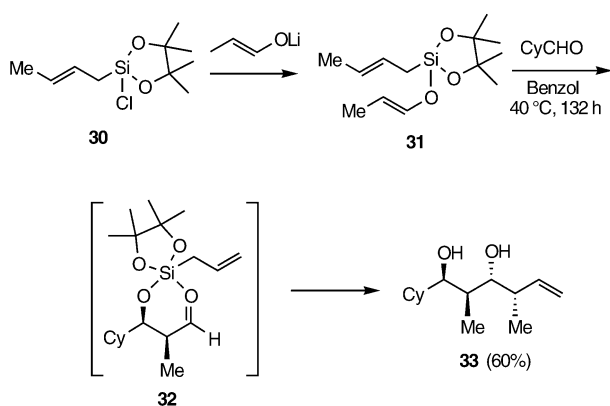


siert den Nachteil, dass Umsetzungen mit diesen Reagentien länger dauern als mit den Pseudoephedrinderivaten und die benötigte Diaminvorstufe nicht kommerziell erhältlich ist.

Trotz ihrer bemerkenswerten Reaktivität gegen Aldehyde sind diese neuartigen Reagentien stabil, leicht zu handhaben und lange lagerfähig. Außerdem zeichnen sich ihre Umsetzungen durch kürzere Reaktionszeiten und erheblich höhere Enantioselektivitäten aus als bis dato angewendete Additionen mit den entsprechenden Tartratderivaten.^[28, 29]

Der genaue Mechanismus und die Art der Stereoinduktion dieser neuartigen Allylierungsmittel ist noch nicht bekannt. Die Autoren vermuten, dass der Aldehyd vor der Allylübertragung mit dem gespannten Allylsilan einen pentakoordinierten Siliconatkomplex bildet. Der Vorschlag legt nahe, dass diese Allylsilane einem für Typ-I-Reagentien üblichen geschlossenen Übergangszustand folgen, es wurden aber keine Umsetzungen mit Crotylderivaten beschrieben, um diesen Aspekt zu untersuchen. Allerdings ist bekannt, dass sich die verwandten Tartrat-modifizierten Crotylsilane wie Typ-I-Reagentien verhalten.^[29] Hinzu kommt, dass das Pseudoephedrinderivat des Allylsilans als – bisher nicht trennbares – Diastereomergemisch eingesetzt wird und noch nicht bekannt ist, ob die beiden Diastereomere gleich oder komplementär reagieren. Die Autoren geben auch an, dass die Selektivität der Reaktion zunimmt, wenn die Temperatur auf -10 °C sinkt, weiteres Abkühlen aber zu einem Selektivitätsverlust führt; diese Beobachtung ist ein weiterer Hinweis auf einen komplizierten Mechanismus.

Als wichtige Erweiterung dieses Konzepts hat die gleiche Arbeitsgruppe eine Tandem-Aldolisierung-Allylierung beschrieben (Schema 4).^[32] Das Chlorsilan **30** reagiert zunächst mit dem (*E*)-Lithiumenolat von Propionaldehyd zu dem



Schema 4. Tandem-Aldolisierung-Allylierung mit gespannten Allylsilanen.^[32]

stabilen bifunktionellen Allylenolsilan **31**. Die Umsetzung dieses (*E*)-Enol-(*E*)-crotylsilans mit Cyclohexancarboxaldehyd verläuft zuerst in Form einer Aldolreaktion, an die sich die intramolekulare Allylsilylierung des intermediären Aldehyds **32** anschließt, wobei das 1,3-Diol **33** als Hauptdiastereomer entsteht. Die Reaktionssequenz ist zwar noch nicht enantioselektiv, aber die Bildung einer Polyketidstruktur mit vier benachbarten stereogenen Zentren aus relativ einfachen Ausgangsverbindungen in nur einem Schritt belegt, wie effektiv und vielversprechend diese neue Methode ist.

7. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kurzaufsatz wird eine Reihe neuer, innovativer Strategien beschrieben, die entwickelt wurden, um das Problem der Aktivierung von Bor- und Silicium-Allylierungsreagentien zu lösen. Ziel dieser Arbeiten ist die Entwicklung effizienter, leicht zu handhabender und allgemein anwendbarer Methoden, um – vorzugsweise mit einem katalytischen System – die Diastereoselektivität und absolute Konfiguration der gebildeten Homoallylalkohole zu steuern. Auch wenn die neuen Methoden dieses Stadium vielleicht noch nicht erreicht haben, sind die Aussichten auf diesem wichtigen Forschungsgebiet vielversprechend, und weitere Fortschritte sind zu erwarten.

Diese Arbeit wurde vom kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) und von der University of Alberta gefördert. J.W.J.K. dankt dem NSERC, der Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) und der University of Alberta für Graduiertenstipendien.

Eingegangen am 28. Januar 2003 [M1632]

Übersetzt von Dr. Kathrin-Maria Roy, Langenfeld

[1] S. E. Denmark, N. G. Almstead in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 10, S. 299–402.

- [2] S. R. Chemler, W. R. Roush in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 11, S. 403–490.
- [3] S. E. Denmark, E. J. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655–1660.
- [4] Y. Li, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1236–1240.
- [5] A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1115.
- [6] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586–11587.
- [7] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 898–899.
- [8] T. Ishiyama, T.-a. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414–12415.
- [9] H. C. Brown, V. S. Racherla, P. J. Pellachia, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868–1874.
- [10] K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8331–8336.
- [11] J. J. Gajewski, W. Bocian, N. L. Brichford, J. L. Henderson, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4236–4240.
- [12] J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, M. Wartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5407–5413, zit. Lit.
- [13] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
- [14] a) R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289; b) R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, A. J. Lough, *Synthesis* **2000**, 990–998.
- [15] A. N. Thadani, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827–3830.
- [16] Zu einem ähnlichen Konzept der Doppelaktivierung von Allyltrimethylsilan mit nur einem Metallfluoridkatalysator siehe: a) B. L. Pagenkopf, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3437–3442, zit. Lit. Zu einer neueren Verwendung von Allyltrimethoxysilan im Zusammenhang mit der Beschleunigung durch Wasser siehe: b) N. Aoyama, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2003**, 676–677.
- [17] G. K. Friestad, H. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4623–4625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4491–4493.
- [18] S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536–6537.
- [19] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Commun.* **2003**, 167–170.
- [20] a) S. Kobayashi, K. Nishio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453–3456; b) S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620–6628.
- [21] S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163.
- [22] S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488–9489.
- [23] Zu einer ähnlichen Methode mit axial-chiralen 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxiden siehe: T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2799–2801.
- [24] S. E. Denmark, J. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951–1953.
- [25] C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371–1448.
- [26] a) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021–12022; b) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2208–2216.
- [27] E. F. Perozzi, R. S. Michalak, G. D. Figuly, W. H. Stevenson, D. B. Dess, M. R. Ross, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1049–1053.
- [28] D. Wang, Z. G. Wang, M. W. Wang, Y. J. Chen, L. Liu, Y. Zhu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 327–338.
- [29] L. C. Zhang, H. Sakurai, M. Kira, *Chem. Lett.* **1997**, 129–130.
- [30] J. W. A. Kinnaird, P. Y. Ng, K. Kubota, X. Wang, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920–7921.
- [31] K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 976–978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946–948.
- [32] X. Wang, Q. Meng, A. J. Nation, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10672–10673.