

## Kohlenstoff-Allylierung

### Titan(IV)-katalysierte dynamisch-kinetische asymmetrische Umwandlung von Alkoholen, Silylethern und Acetalen unter Kohlenstoff-Allylierung\*\*

Manfred Braun\* und Wolfgang Kotter

Professor Reinhard W. Hoffmann zum 70. Geburtstag gewidmet

Umwandlungen, die ein achirales Ausgangsmaterial vollständig in ein enantiomerenreines Produkt überführen, gelten als chiral ökonomisch.<sup>[1]</sup> Ebenso wertvoll sind Reaktionen, bei denen beide Enantiomere eines racemischen Substrats in ein Produkt mit hoher Enantiomerenreinheit überführt werden, insbesondere wenn dieser Prozess mit der Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung einhergeht. Diese Reaktionen sind kinetisch<sup>[2]</sup> oder thermodynamisch<sup>[3]</sup> kontrollierte dynamische Racematspaltungen, von denen die meisten bisher bekannten enzymatisch katalysiert werden.<sup>[2c,e]</sup> Das Spektrum der Umwandlungen konnte durch die Kombination von Enzym- und Übergangsmetallkatalyse in den 1990er Jahren erweitert werden.<sup>[2e,4]</sup> Die verhältnismäßig seltenen nichtenzymatischen Methoden beruhen auf stöchiometrisch eingesetzten Auxiliaren,<sup>[5]</sup> auf Cosolvatien<sup>[3,6]</sup> oder auf chiralen Übergangsmetallkatalysatoren.<sup>[7]</sup>

Nur wenige dynamische Racematspaltungen ermöglichen die Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung am stereogenen Zentrum ohne stöchiometrischen Einsatz eines Auxiliars.<sup>[7e]</sup> Als Voraussetzung dafür, dass beide Enantiomere einer racemischen Verbindung mit hohem Enantiomerenüberschuss in das gleiche Produkt umgewandelt werden, ist ein In-situ-Racemisierungsschritt unerlässlich. Beruht dieser auf der konfigurativen Labilität metallorganischer Intermediate, die anschließend in das Endprodukt überführt werden, so wird der Begriff der „dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung“ (dynamic kinetic asymmetric transformation, DYKAT)<sup>[2g,7d]</sup> verwendet. Wir berichten hier über eine neuartige Titan(IV)-katalysierte Substitution einer Kohlenstoff-Sauerstoff- durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, die als dynamisch-kinetische Umwandlung erfolgt und mit hoher Enantioselektivität zu Kohlenstoff-Allylierungsprodukten führt.

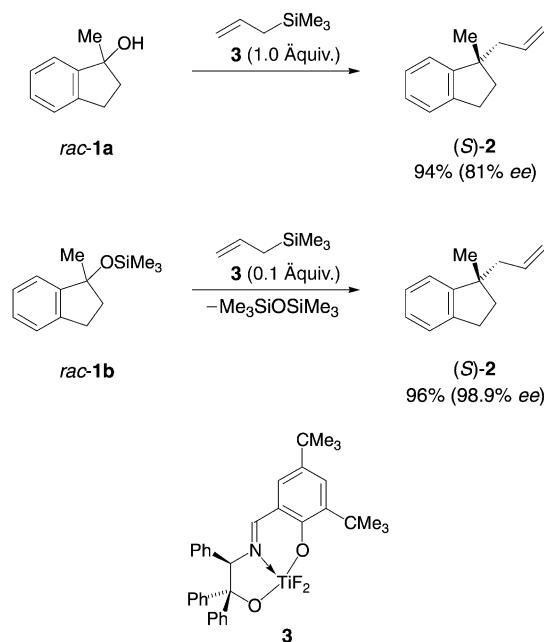
Die Kohlenstoff-Allylierung tertiärer Alkohole, eine einfache Möglichkeit zum Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren,<sup>[8]</sup> wurde erstmals im Zuge der geminalen Dialkylierung von Ketonen beobachtet;<sup>[9]</sup> sie gelingt mit Allylsilanen unter

[\*] Prof. Dr. M. Braun, Dipl.-Chem. W. Kotter  
Institut für Organische und Makromolekulare Chemie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)  
Fax: (+49) 211-81-15079  
E-mail: braunm@uni-duesseldorf.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Zusatz starker Lewis-Säuren in stöchiometrischen Mengen.<sup>[10]</sup> Das Indanol **1a**<sup>[11]</sup> ließ sich entsprechend mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart von Titan tetrafluorid in das C-Allylierungsprodukt **rac-2** mit quartärem Kohlenstoffatom überführen (siehe Schema 1). Da eine stereoselektive Variante der C-Allylierung tertärer Alkohole unbekannt war, prüften wir zunächst, ob sich racemische Alkohole wie **1a** in einer durch chirale Lewis-Säuren gesteuerten Reaktion stereoselektiv in nichtracemische Allylierungsprodukte **2** umwandeln lassen. Als chirales Reagens mit ausreichender Lewis-Acidität schien der aus (*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol zugängliche Difluortitan-Komplex **3**<sup>[12]</sup> geeignet zu sein.

Zunächst wurde der racemische Alkohol **rac-1a** mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart stöchiometrischer Mengen des Titan-Komplexes **3** umgesetzt (Schema 1). Die Reaktion



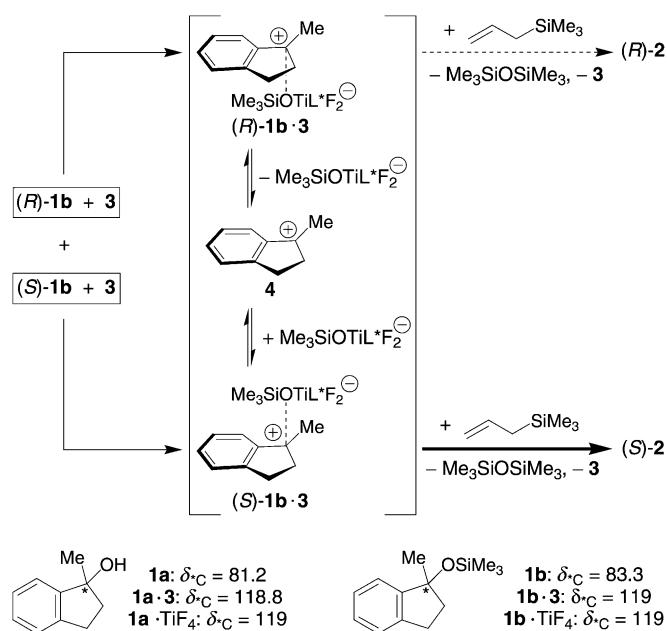
**Schema 1.** Umwandlung von racemischem Alkohol **1a** bzw. Silylether **1b** in das (S)-Alken **2**.

lieferte das Alken (*S*)-**2** mit 81% ee. Die Ausbeute von 94% belegt eindeutig, dass beide Enantiomere des racemischen Stoffes **1a** umgewandelt wurden. Es liegt demnach keine einfache kinetische Racematspaltung vor. Bei der Reaktion wird vermutlich infolge des protischen Substrats **rac-1a** die Lewis-Säure **3** verbraucht, was ihren Einsatz in stöchiometrischen Mengen erforderlich macht und damit eine, im Sinn der chiralen Ökonomie, ungünstige Situation hervorruft. Hier sollte der Ersatz der Hydroxygruppe im Substrat **rac-1a** durch eine andere Abgangsgruppe für Abhilfe sorgen.

Setzt man den aus dem Alkohol **rac-1a** nach Standardmethoden<sup>[13]</sup> leicht zugänglichen Silylether **rac-1b** mit Allyltrimethylsilan um, so genügen bereits 0.1 Äquivalente der Titanverbindung **3**, um das Alken (*S*)-**2** mit 96% Ausbeute zu erhalten. Zugleich stieg der Enantiomerenüberschuss des Alkens (*S*)-**2** auf 98.9%. Bei dieser katalytischen Variante wird der Titan-Komplex **3** offenbar nicht durch die Silanolabgangsgruppe blockiert; diese findet sich im

Begleitprodukt  $\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$  wieder, dessen Bildung gaschromatographisch nachgewiesen wurde.

Die nahezu vollständige Umwandlung des racemischen Substrats **rac-1b** in das Allylierungsprodukt (*S*)-**2** mit hoher Enantiomerenreinheit lässt sich als dynamisch-kinetische asymmetrische Umwandlung (Schema 2) interpretieren: Wir



**Schema 2.** Dynamisch-kinetische asymmetrische Kohlenstoff-Allylierung des racemischen Silylethers **1b** zu (*S*)-**2** mithilfe des Titan(IV)-Komplexes **3**.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen der Methinkohlenstoffatome von **1a** und **1b** sowie von **1a** und **1b** mit äquimolaren Mengen an **3** oder  $\text{TiF}_4$  (Lösungsmittel:  $\text{CD}_3\text{CN}$ ).

nehmen an, dass aus der chiralen Lewis-Säure **3** und den beiden Enantiomeren des Silylethers **1b** die diastereomeren Kontaktionenpaare (*R*)-**1b**·**3** und (*S*)-**1b**·**3** entstehen. Diese stehen über das planare, achirale Carbeniumion **4** in einem schnellen Gleichgewicht. Der Allylrest wird dann vermutlich jeweils an der Seite des Indanylkatons übertragen, die nicht durch das Titanat besetzt ist,<sup>[14]</sup> und die Reaktion muss mit dem Diastereomer (*S*)-**1b**·**3** deutlich rascher ablaufen als mit dem Diastereomer (*R*)-**1b**·**3**.

Hinweise auf eine positive Partialladung des Methinkohlenstoffatoms in Gegenwart des Titan-Komplexes **3** liefern die in  $\text{CD}_3\text{CN}$  aufgenommenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 1:1-Gemischen aus den Indanderivaten **1a** und **1b** und dem Komplex (Schema 2). Ähnliche Tieffeldverschiebungen resultieren auch, wenn die Substrate **1a** und **1b** in Gegenwart von äquimolaren Mengen Titan tetrafluorid vermessen werden.<sup>[15]</sup>

Um die Anwendungsbreite der enantioselektiven C-Allylierung zu ermitteln, wurden weitere racemische Substanzen (**5–8**) mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart der chiralen Lewis-Säure **3** umgesetzt (Tabelle 1). Mit dem Tetrahydronaphthylether **5** entsteht das Alken in etwas geringerer Enantiomerenreinheit als mit dem Indanylderivat **1b**. Um zu prüfen, ob die Methode auf Substrate beschränkt ist, deren stereogenes Zentrum in einen carbo- oder hetero-

**Tabelle 1:** C-Allylierung der Ether **5** und **6** sowie der N,O- und O,O-Acetale **7** bzw. **8** zu den Alkenen **9–12**.

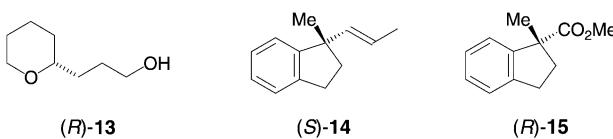
Substanz	Alken	Ausb. [%]	% ee	Bemerkung
<i>rac</i> - <b>5</b>	( <i>S</i> )- <b>9</b>	96	93	[a]
<i>rac</i> - <b>6</b>	( <i>S</i> )- <b>10</b>	62	90	[a]
<i>rac</i> - <b>7a</b> : R = Me <i>rac</i> - <b>7b</b> : R = SiMe <sub>3</sub>	( <i>R</i> )- <b>11</b>	82	56	[a]
<i>rac</i> - <b>8</b>	( <i>R</i> )- <b>12</b>	75 82	54 79	[b] [c]

[a] 10 Mol-% Titankomplex **3**. [b] 10 Mol-% Titankomplex **3** und 90 Mol-% TiF<sub>4</sub>. [c] 200 Mol-% Titankomplex **3**.

cyclischen Ring eingebaut ist, wurde der Silylether **6** von racemischem Phenylethanol eingesetzt. Offenbar besteht die Einschränkung nicht, da auch dieses Allylierungsprodukt (*(S)*-**10**) mit einer Enantiomerenreinheit von 90% erhalten wurde. Daraus folgt zugleich, dass die Methode nicht auf die Silylether tertärer Alkohole beschränkt ist. Schließlich wurden auch heterocyclische Substrate eingesetzt. Die Cbz-geschützten<sup>[16]</sup> Piperidine **7a**<sup>[17a]</sup> und **7b**<sup>[17b]</sup> ergaben bei der Umsetzung mit Allyltrimethylsilan erwartungsgemäß das C-Allylierungsprodukt **11**. Bei Verwendung von 0.1 Äquivalenten der chiralen Lewis-Säure wurde unabhängig davon, ob von **7a** oder **7b** ausgegangen wurde, das Alken (*R*)-**11** mit 56% ee erhalten.

In allen bisherigen C-Allylierungsreaktionen wurde der chirale Titan(iv)-Komplex **3** in substöchiometrischen Mengen, in der Regel 0.1 Äquivalente, eingesetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen lieferte der Tetrahydropyranylether **8** das Allylierungsprodukt **12** jedoch nur in 9% Ausbeute. Offenbar bindet die chirale Lewis-Säure **3** irreversibel an das Tetrahydropyran **8**. Um dennoch zu einer substöchiometrischen Reaktionsführung bezüglich des chiralen Alkoxyimintitan(iv)-Komplexes **3** zu gelangen, wurde eine Mischung von **3** und TiF<sub>4</sub> im Molverhältnis 1:9 verwendet. Damit sollte der chirale Titankomplex **3** in situ regeneriert werden. Diese Reaktionsbedingungen lieferten das Alken **12** in 75% Ausbeute. Die moderate Enantioselektivität von 54% ee konnte durch den Einsatz von 2.0 Äquivalenten **3** auf 79% ee gesteigert werden.

Die Enantiomerenüberschüsse der C-Allylierungsprodukte **2** und **9–11** wurden durch HPLC an einer chiralen Säule (Chiracel OJ) bestimmt. Das Enantiomerenverhältnis von **12** konnte erst nach der Derivatisierung zum Alkohol **13** (durch Hydroborierung mit 9-BBN) mittels HPLC bestimmt werden. Die absoluten Konfigurationen des Alkens **10** und



des Carbamats **11** wurden durch Drehwertvergleich mit literaturbekannten Daten<sup>[18]</sup> ermittelt. Das Indanylderivat **2** wurde wie folgt in den Ester **15** mit bekannter Konfiguration<sup>[19]</sup> überführt: Rhodium(III)-chlorid-katalysierte Doppelbindungsverschiebung<sup>[20]</sup> lieferte das Alken **14**, dessen Ozonolyse nach oxidativer Aufarbeitung die Carbonsäure und durch anschließende Behandlung mit Diazomethan den Ester (*R*)-**15** ergab. Die Konfiguration wurde durch Drehwertvergleich<sup>[19]</sup> bestimmt. Durch diese Korrelation kann unter Berücksichtigung der formalen Konfigurationsumkehr infolge der bei der Umwandlung eintretenden Prioritätsänderung dem Indanylderivat **2** die (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden. Aus Analogiegründen wird für das Tetrahydronaphthalinderivat **9** die gleiche Konfiguration angenommen wie für das Allylindan (*S*)-**2**.

Mithilfe des chiralen Titan(iv)-Komplexes **3** gelang somit erstmals die Substitution einer Hydroxy-, Siloxy- oder Alkoxygruppe durch einen Allylrest in einer dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung. Die Methode, die von Substraten mit Abgangsgruppen in besonders aktivierten Positionen ausgeht, ermöglicht den Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren mit hoher Enantioselektivität und ist dabei nicht auf Substrate beschränkt, in denen das stereogene Kohlenstoffatom in ein Ringsystem einbezogen ist.

## Experimentelles

(*S*)-1-Methyl-1-(2-propenyl)indan [(*S*)-**2**]: In einem 50-mL-Zweihalskolben, der mit einem Magnetrührstäbchen, einem Septum und einem Anschluss an eine kombinierte Stickstoff/Vakuum-Apparatur versehen ist, wurde unter Stickstoff eine Lösung des Titankomplexes **3** (0.021 g, 0.035 mmol) in 12 mL absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -78°C gerührt. In einem zweiten, gleichermaßen ausgestatteten 25-mL-Zweihalskolben wurde das Siloxyindanol **1b** (0.077 g, 0.35 mmol) in 3 mL absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über eine Kanüle zur Lösung des Titankomplexes **3** getropft. Danach wurde Allyltrimethylsilan (0.048 g, 0.42 mmol) eingespritzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 12 h auf 0°C erwärmt und anschließend bei dieser Temperatur noch 6 h gerührt. Nach Zugabe von 15 mL gesättigter NH<sub>4</sub>F-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL gesättigter NaF-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das zurückgebliebene Öl durch Destillation gereinigt. Ausbeute an (*S*)-**2**: 0.058 g (94%); Sdp. 118°C/12 mbar; HPLC (Chiracel OJ; Daicel Chemical Industries; *n*-Hexan/2-Propanol, 96:4); (*S*)-**2**: *t*<sub>R</sub> = 8.2 min, (*R*)-**2**: *t*<sub>R</sub> = 9.4 min; ee = 98.9%. – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 1.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (dt, *J*<sub>d</sub> = 12.6, *J*<sub>t</sub> = 7.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 2.05 (dt, *J*<sub>d</sub> = 12.6, *J*<sub>t</sub> = 7.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 2.29 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH=), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-H), 5.01 (d, *J*<sub>cis</sub> = 10.0 Hz, 1 H, CHH=CH), 5.01 (d, *J*<sub>trans</sub> = 17.0 Hz, 1 H, CHH=CH), 5.72 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>=CH), 7.15 ppm (m, 4 H, aromatische H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 26.6, 30.1, 38.2, 45.7, 47.2, 117.1, 122.6, 124.3, 125.7, 126.1, 135.7, 143.2, 151.0 ppm. – GC/MS (70 eV; *t*<sub>R</sub> = 9.28 min): *m/z* (%): 172 (7) [M<sup>+</sup>],

170 (38) [ $M^+ - 2H$ ], 155 (100)  $C_{12}H_{11}$ . – Elementaranalyse  $C_{13}H_{16}$  (172.27): ber. C 90.64, H 9.36; gef. C 90.62, H 9.38.

Eingegangen am 12. Juni 2003 [Z52128]

**Stichwörter:** Allylierungen · Asymmetrische Katalyse · C-C-Kupplungen · Lewis-Säuren · Nucleophile Substitutionen

- [1] A. Fischli, *Chimia* **1976**, *30*, 4.
- [2] Übersichten: a) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475; b) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36; c) H. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, *1*; d) E. J. Eppers, G. J. A. Arians, J. P. M. Houbiers, A. Bruggink, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417; e) U. T. Strauss, U. Felfer, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 107; f) S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 447; g) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321.
- [3] Übersicht: P. Beak, D. R. Anderson, M. D. Curtis, J. M. Laumer, D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715.
- [4] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623; J. V. Allen, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859; M. T. Reetz, K. Schimossek, *Chimia* **1996**, *50*, 668; A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1211; R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1221; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1173, zit. Lit.
- [5] S. G. Davies, D. Middlemiss, A. Naylor, M. Wills, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 797; R. W. Hoffmann, T. Rühl, F. Chemla, T. Zahneisen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 719; D. S. Matteson, H.-W. Man, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5734; D. Enders, R. Maaßen, J. Runsink, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2155; R. N. Ben, T. Durst, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7700; A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5830; P. N. Devine, U.-H. Dolling, R. M. Heid, Jr., D. M. Tschaen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2683; T. Rein, R. Kreuder, P. von Zezschwitz, C. Wulff, O. Reiser, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1099; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1023.
- [6] T. Heinl, S. Retzow, D. Hoppe, G. Fraenkel, A. Chow, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3464.
- [7] a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 41; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40; b) E. Coulon, M. C. C. de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6467; c) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086; d) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543; e) G. C. Lloyd-Jones, C. P. Butts, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 901; f) J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154.
- [8] Übersicht: E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388; J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591.
- [9] Übersicht: M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1.
- [10] T. Seitz, Dissertation, Universität Marburg, **1988**.
- [11] E. C. Friedrich, D. B. Taggart, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 805.
- [12] R. Fleischer, H. Wunderlich, M. Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1063*.
- [13] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1991**, S. 68–73.
- [14] Vgl. H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1; I. Fleming, J. Dunoguès, R. Smithers, *Org. React.* **1989**, *37*, 57.
- [15] Die hier beobachtete Tieffeldverschiebung von über 35 ppm ist deutlich ausgeprägter als die bei der Komplexierung von Ketonen mit  $TiCl_4$  oder  $CH_3TiCl_3$  beobachtete (etwa 11 ppm); vgl. M. T. Reetz, M. Hüllmann, T. Seitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 478; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 477, zit. Lit.
- [16] A. Gioannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228.
- [17] a) O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809; b) durch Silylierung des N-Cbz-geschützten 2-Hydroxypiperidins hergestellt; vgl. Lit. [13].
- [18] a) **10**: L. Lardicci, P. Salvatori, A. M. Caporosso, R. Menicagli, E. Belgodere, *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, *102*, 64; b) **11**: T. Yasuo, A. Kumiko, T. Kentaro, A. Mitoshi, K. Hye-Sook, W. Yusuke, H. Takahashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1213.
- [19] H. des Abbayes, M. A. Boudeville, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2137.
- [20] Vgl. M. Ando, N. Kataoka, M. Yasunami, K. Takase, N. Hirata, Y. Yanagi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1429.