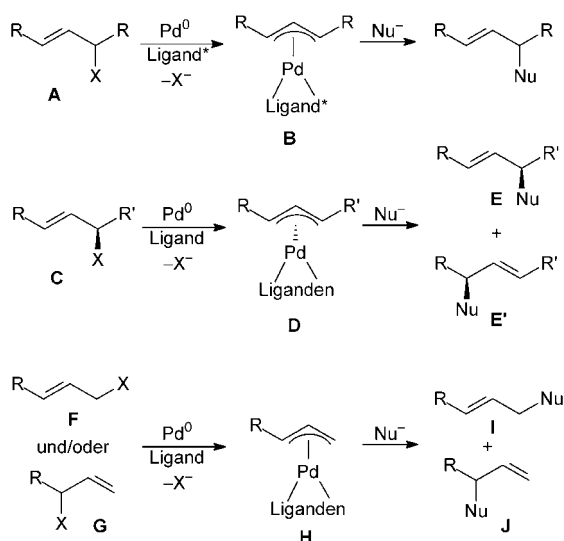


Effizienter 1,5-Chiralitätstransfer bei Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen chelatisierter Aminosäureesterenolate**

Uli Kazmaier* und Thomas Lindner

Professor Franz Effenberger zum 75. Geburtstag gewidmet

Unter den Palladium-katalysierten Reaktionen erfreuen sich nach wie vor die allylischen Alkylierungen großer Beliebtheit, nicht zuletzt wegen der guten Möglichkeiten zur asymmetrischen Reaktionsführung.^[1] In der Regel kommen hierbei neben Heteroatom-Nucleophilen vor allem symmetrische stabilisierte Carbanionen wie Malonate als Kohlenstoff-Nucleophile zum Einsatz. Diese haben den Vorteil, dass im C-C-Kupplungsschritt lediglich ein stereogenes Zentrum, nämlich im Allylteil, generiert wird, während es bei unsymmetrischen Nucleophilen (Nu) wie β -Ketoestern^[2] oder Iminen von Aminosäureestern^[3] zu Diastereomergemischen kommt. Die meisten Arbeiten zum stereochemischen Verlauf der allylischen Alkylierung konzentrieren sich auf 1,3-disubstituierte Allylsysteme (Schema 1). So besteht bei Substraten **A**, die einen symmetrischen achiralen Allylkomplex **B** bilden, die Möglichkeit, die Reaktion durch Verwendung chiraler Liganden (L*) zu beeinflussen, während bei unsymmetri-



Schema 1. Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen.

[*] Prof. Dr. U. Kazmaier, Dipl.-Chem. T. Lindner
Institut für Organische Chemie
Universität des Saarlandes
Im Stadtwald, Geb. 23.2, 66123 Saarbrücken (Deutschland)
Fax: (+49) 681-302-2409
E-mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de

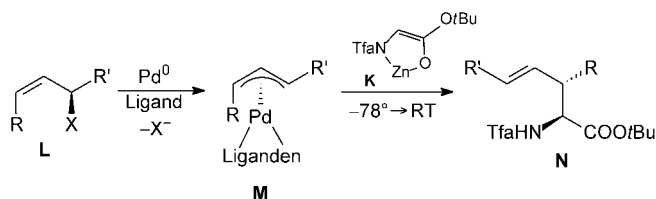
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247 und Ka880/5) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

schen Substraten **C** über einen chiralen Allylkomplex **D** die stereogene Information des Substrats in das Produkt **E** übertragen werden kann.^[1] Allerdings stellt sich hierbei das Problem der Regioselektivität. Vor allem bei sehr ähnlichen Resten R und R' werden daher Produktgemische (**E** + **E'**) erhalten.^[4]

Dieses Problem ist weniger ausgeprägt bei Allylsubstraten **F** und **G**, die einen terminalen Allylkomplex **H** bilden, da solche Palladium-Allyl-Komplexe in der Regel an der sterisch weniger gehinderten Position angegriffen werden (**I**). Für stereoselektive Synthesen sind solche Substrate daher uninteressant, da bei Verwendung symmetrischer Nucleophile achirale Verbindungen und beim Einsatz unsymmetrischer Nucleophile ausschließlich Racemate erhalten werden. Daran kann auch die Verwendung enantiomerenreiner Substrate **G** nichts ändern, da die chirale Information der terminalen Allylkomplexe über die π - σ -Isomerisierung^[5] verlorenght. Über die Möglichkeit zur Steuerung der Konfiguration im „eingeführten Nucleophil“ ist uns ebenfalls nichts bekannt.

Terminale Komplexe wie **H** können nur dann zu optisch aktiven Produkten **J** führen, wenn es gelingt, den Angriff an die sterisch höher substituierte Position zu lenken. Nach Pfaltz et al. lässt sich dies erreichen, wenn man den Reaktionsmechanismus vom S_N2 -Typ hin in Richtung S_N1 verschiebt.^[6] So erhält man mit Phosphitliganden^[7] (anstelle von Phosphanen) bevorzugt verzweigte Produkte **J**, die dann durch Verwendung von chiralen Liganden wie Phosphitoxazolin^[6] oder auch sterisch anspruchsvollen Monophosphanen^[8] enantiomerenangereichtert erhalten werden können. Andere Metalle wie Molybdän,^[9] Wolfram^[10] oder Iridium^[11] neigen ebenfalls bevorzugt zur Bildung des verzweigten Produkts. Von Rhodium-Komplexen ist bekannt, dass bei ihnen die π - σ -Isomerisierung keine Rolle spielt und sie daher dazu neigen, aus optisch aktiven Substraten **G** die chirale Information in das Produkt **J** zu übertragen.^[12]

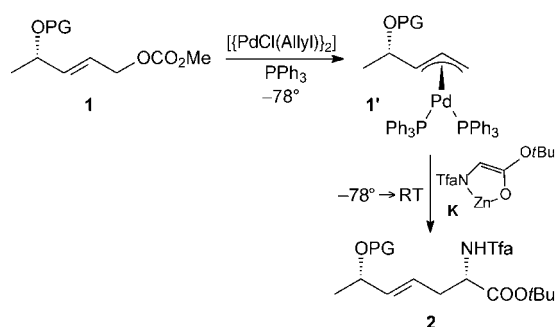
Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Umsetzung chelatverbrückter Aminosäureesterenolate (**K**), unter anderem auch mit deren Anwendung als Nucleophile in der allylischen Alkylierung.^[13] Diese Nucleophile reagieren unter sehr viel milderen Bedingungen als die „Standardnucleophile“ und ermöglichen zudem die Generierung eines neuen stereogenen Zentrums, und dies häufig auch noch stereoselektiv. Da die chelatisierten Enolate bereits bei -78°C abreagieren, lassen sich mit ihnen ebenfalls Isomerisierungen unterdrücken.^[14] Dadurch wird es z.B. möglich, aus *Z*-konfigurierten Allylsubstraten **L** isomerisierungsfrei chirale *syn/anti*-Allylkomplexe **M** herzustellen (Schema 2), die dann von **K** regioselektiv an der „anti-Position“ angegriffen werden,



Schema 2. Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen chelatisierter Enolate; Tfa = Trifluoracetyl.

wobei ebenfalls die Chiralität aus **L** übertragen werden kann. Die Diastereoselektivität, mit der das Allylierungsprodukt **N** gebildet wird, hängt dabei vom Substituenten **R** ab und ist umso höher, je kleiner **R** ist.

Die beste Selektivität sollte man daher für **R** = **H** erwarten. Dabei werden zwar keine Diastereomere mehr gebildet, aber wir hatten die Hoffnung, dass die hohe Selektivität des Angriffs am *syn/anti*-Komplex in diesem Fall zu einem Chiralitätstransfer direkt in die α -Position der Aminosäure führen könnte. Für **R** = **H** ergibt sich jedoch die bereits diskutierte Problematik der terminalen Allylkomplexe und der sehr schnellen π - σ - π -Isomerisierung, sodass ein Chiralitätstransfer von **L** nach **N** nicht möglich ist. Wir wandten uns daher den von der Milchsäure abgeleiteten Substraten **1** zu und untersuchten den stereochemischen Verlauf der Reaktion in Abhängigkeit von der Sauerstoff-Schutzgruppe (PG) (Schema 3, Tabelle 1). Als Abgangsgruppe wurde die Me-



Schema 3. Diastereoselektive Allylierung chelatisierter Enolate; siehe auch Tabelle 1.

Tabelle 1: Diastereoselektive Allylierung chelatisierter Enolate; siehe auch Schema 3.

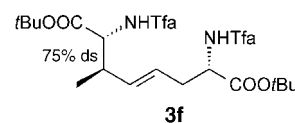
Nr.	Substrat	PG ^[a]	Ausbeute [%]	ds [%] ^[a]
1	1a	MOM	89	71 ^[b]
2	1b	THP	96	80 ^[b]
3	1c	Bn	99	87 ^[b]
4	1d	TBDMS	99	84 ^[c]
5	1e	TBDPS	93	96 ^[c]
6	1f	Trt	–	–
7	1g	Piv	85	93 ^[b]

[a] MOM = Methoxymethyl, THP = Tetrahydropyranyl, Bn = Benzyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, Trt = Trityl, Piv = Pivaloyl, ds = Diastereoselektivität. [b] Bestimmt durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. [c] Bestimmt durch HPLC.

thylcarbonat-Gruppe verwendet, und als Nucleophil kam der Trifluoracetyl-geschützte Glycin-*tert*-butylester zum Einsatz. Nahezu unabhängig von der verwendeten O-Schutzgruppe waren die Ausbeuten exzellent, lediglich bei der Verwendung der Trityl-Schutzgruppe (Eintrag 6) wurde keinerlei Umsatz beobachtet. Offenbar ist die Koordination des Palladiumzentrums an das Alken hierbei aus sterischen Gründen gehindert. Die Koordination erfolgt offensichtlich von der dem Sauerstoff gegenüberliegenden Seite unter Bildung des Allylkompleses **1'**, der dann vom Chelatenolat **K** von der Rückseite her angegriffen wird. Die erhaltenen Diastereoselektivitäten kor-

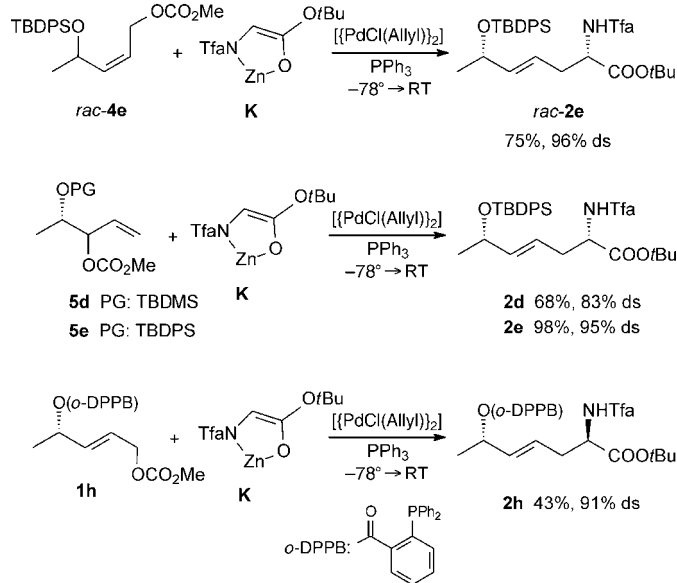
relieren sehr gut mit dem sterischen Anspruch der O-Schutzgruppe, was besonders deutlich wird beim Übergang von der TBDMS- zur erheblich größeren TBDPS-Schutzgruppe. Mit dieser wurde mit 96 % ds ein exzellentes Ergebnis erzielt, vor allem wenn man bedenkt, dass es sich hierbei um eine 1,5-Induktion handelt.

Ein ähnlich gutes Ergebnis wurde auch mit dem Pivaloyl-derivat **1g** erhalten. Dieses Substrat war deshalb besonders interessant, weil es über zwei allylische Abgangsgruppen verfügt, die prinzipiell beide ersetzt werden können. Die primäre Allylcarbonatgruppe ist jedoch die deutlich reaktivere. Bei Umsetzung mit einem Äquivalent **K** wurde ausschließlich das Monosubstitutionsprodukt **2f** gebildet (Eintrag 7, Tabelle 1), während bei Verwendung von 2.6 Äquivalenten **K** bei vollständigem Umsatz eine Mischung aus **2f** (55 %) und dem Disubstitutionsprodukt **3f** (44 %, 75 % ds)



entstand. Es sollte also prinzipiell möglich sein, die Pivaloatgruppe im ersten Schritt zur Steuerung des α -Aminosäure-zentrums einzusetzen, um sie dann im zweiten Schritt gegen beliebige Nucleophile auszutauschen.

Um einen Eindruck zu bekommen, wie schnell die π - σ - π -Isomerisierung terminaler Allylsubstrate abläuft, haben wir das zu **1e** analoge *Z*-Substrat *rac*-**4e** unter den gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 4). Im Falle der disubstituierten Substrate des Typs **L** (Schema 2) ließ sich die Isomerisierung komplett unterdrücken.^[14] Im vorliegenden Fall hätte man hier das zu **2e** analoge *Z*-konfigurierte Produkt erwartet. Stattdessen wurde *rac*-**2e** mit der exakt gleichen Selektivität gebildet wie ausgehend von **1e**. Dies zeigt, dass bei terminalen Allylsubstraten die π - σ - π -Isomerisierung auch mit diesen hochreaktiven Nucleophilen viel schneller ist als die Allylierung.

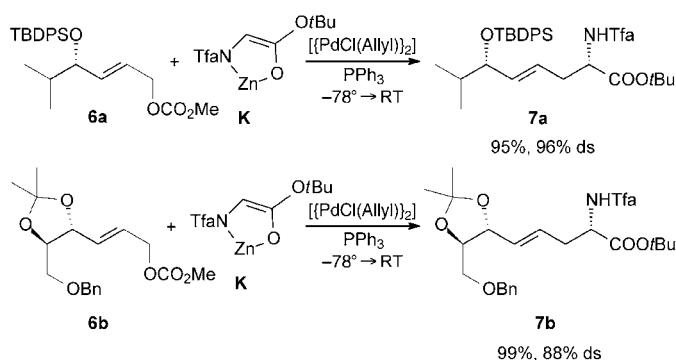


Schema 4. Diastereoselektive Allylierung chelatisierter Enolate.

Demzufolge sollte man erwarten, dass die analogen Substrate **5** mit sekundärer Abgangsgruppe die gleichen Produkte liefern sollten, und zwar unabhängig von der Konfiguration der Abgangsgruppen. Dies ist natürlich besonders interessant, da diese Substrate durch (unselektive) Vinyl-Grignard-Addition an beliebige Aldehyde sehr einfach zugänglich sind. Wir haben dies am Beispiel der Silylgeschützten Derivate **5d** und **5e** untersucht. In der Tat waren die erhaltenen Selektivitäten völlig identisch zu denen der linearen Substrate **1d** und **1e**.

In allen bisher beschriebenen Beispielen wurde vorzugsweise das *syn*-konfigurierte Produkt gebildet. Um nun das entsprechende *anti*-Isomer zu erhalten, muss man das Palladium an die gegenüberliegende Seite der Doppelbindung koordinieren, also auf die Seite des O-Substituenten. Wie Breit et al. am Beispiel der Hydroformylierung zeigen konnten, eignen sich hierzu koordinierende Schutzgruppen, wie etwa die Diphenylphosphanylbenzoat-Gruppe (*o*-DPPB).^[15] Wie die Umsetzung des *o*-DPPB-geschützten Substrats **1h** zeigt, lässt sich ein solcher steuernder Effekt auch für die stereoselektive Allylierung nutzen. Auf diese Weise sind also beide stereoisomeren Produkte mit guten Selektivitäten zugänglich.

Um zu prüfen, ob sich dieses Konzept auch etwas allgemeiner anwenden lässt, wurden die Substrate **6a** (mit einem sterisch anspruchsvollen Isopropyl-Substituenten) und **6b** (mit einer Ketal-Schutzgruppe) umgesetzt (Schema 5). Es wurden ähnliche Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten wie mit den einfachen Methyl-substituierten Substraten **1**.



Schema 5. Umsetzungen substituierter Allylsubstrate.

Zusammenfassend gelangen mit chelatverbrückten Ester-enolaten nicht nur stereoselektive Allylierungen mit substituierten, sondern auch mit linearen chiralen Substraten. Die Position und die Konfiguration der Abgangsgruppe spielt dabei genauso wenig eine Rolle wie die Olefingeometrie. Der stereochemische Verlauf der Reaktion wird ausschließlich durch die Schutzgruppe bestimmt. Weitere Untersuchungen hierzu sind im Gange.

Experimentelles

Allgemeines Syntheseprotokoll zur Palladium-katalysierten Allylierung: In einem Schlenk-Kolben wurden unter Argonatmosphäre

226 mg (1.40 mmol) Hexamethyldisilazan (Reinheit 99.9%) in 1.5 mL THF gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -78°C wurden 0.80 mL einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung (1.25 mmol) tropfenweise zugegeben. Es wurde noch 20 min bei dieser Temperatur und weitere 15 min ohne Kühlung gerührt. In einem zweiten Schlenk-Kolben wurden unter Argonatmosphäre 114 mg (0.50 mmol) *N*-Trifluoroacetyl-glycin-*tert*-butylester in 3 mL THF gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt, dann wurde die frisch bereitete Lithium-hexamethyldisilazid-Lösung tropfenweise zugegeben. Nach 15 min wurde eine Lösung von 75 mg (0.55 mmol) ZnCl_2 (das zuvor im Vakuum intensiv ausgeheizt wurde) in 0.5 mL THF zugegeben. Es wurde weitere 30 min gerührt.

Die Katalysatorlösung wurde aus 10 mg (0.025 mmol) $[\text{PdCl}(\text{Allyl})_2]$ und 30 mg (0.113 mmol) Triphenylphosphan in 5 mL THF bereit und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.5 mL der Katalysatorlösung zum Zink-enolat wurden 0.3 mmol des in 0.5 mL THF gelösten Allylsubstrates bei -78°C tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Zur Hydrolyse wurde mit Diethylether verdünnt und anschließend 1 M wässrige Kaliumhydrogensulfat-Lösung (bei Ketal-geschützten Substraten gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Eingegangen am 11. Januar 2005

Online veröffentlicht am 25. April 2005

Stichwörter: Allylierungen · Aminosäuren · Chelate · Enolate · Palladium

- [1] Übersichten: a) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 585–661; b) T. Lübbers, P. Metz in *Houben-Weyl – Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 2371–2473; c) B. M. Trost, D. L. VanVranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422; d) J. M. J. Williams, *Synlett* **1996**, 705–710; e) U. Kazmaier, M. Pohlman in *Metal Catalyzed C-C and C-N Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 531–584, zit. Lit.
- [2] a) I. Shimizu, M. Toyoda, T. Terashima, M. Oshima, H. Hasegawa, *Synlett* **1992**, 301–302; b) N. Greeves, J. S. Torode, *Synthesis* **1993**, 1109–1112; c) T. Hayashi, A. Ohno, S. Lu, Y. Matsumoto, E. Fukuyo, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4221–4226; d) K. Hiroi, A. Hidaka, R. Sezaki, Y. Imamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 769–777.
- [3] a) D. Ferroud, J. P. Genet, R. Kiolle, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 23–26; b) J. C. Baldwin, J. M. J. Williams, R. P. Beckett, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1515–1518.
- [4] a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 799–938; b) L. S. Hegedus in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **1994**, S. 427–444; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**.
- [5] P. Corradini, G. Maglio, A. Musco, G. Paiaro, *Chem. Commun.* **1966**, 618–619.
- [6] R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 337–339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 323–325.
- [7] J. Ansell, M. Wills, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 259–268.
- [8] a) T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *Chem. Commun.* **1997**, 561–562; b) T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195–202.

- [9] a) B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4817–4840; b) B. M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104–1105; c) B. M. Trost, S. Hildbrand, K. Dogra, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10416–10417; d) F. Glorius, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 141–144; e) A. V. Malkov, I. R. Baxendale, D. J. Mansfield, P. Kočovský, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1234–1240; f) F. Glorius, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3178–3196.
- [10] a) B. M. Trost, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757–7759; b) J. Lehmann, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8863–8874; c) G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 534–536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462–464.
- [11] a) R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268–270; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 263–265; b) R. Takeuchi, M. Kashio, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647–8655; c) B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741–742; d) K. Fuji, N. Kinoshita, K. Tanaka, T. Kawabata, *Chem. Commun.* **1999**, 2289–2290.
- [12] a) P. A. Evans, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581–5582; b) P. A. Evans, L. J. Kennedy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2213–2215; c) P. A. Evans, L. J. Kennedy, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1234–1235.
- [13] a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572–1574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468–1470; b) U. Kazmaier, D. Schaub, M. Pohlman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1017–1019; c) U. Kazmaier, M. Pohlman, D. Schaub, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2761–2766; d) T. D. Weiss, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270–1271; e) U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 317–328.
- [14] a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 802–804; b) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4067–4076; c) U. Kazmaier, M. Pohlman, *Synlett* **2004**, 623–626.
- [15] B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3874–3877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3786–3789.