

Asymmetrische allylische Substitution mit chiralen Kupferkomplexen als Katalysatoren

Hideki Yorimitsu* und Koichiro Oshima*

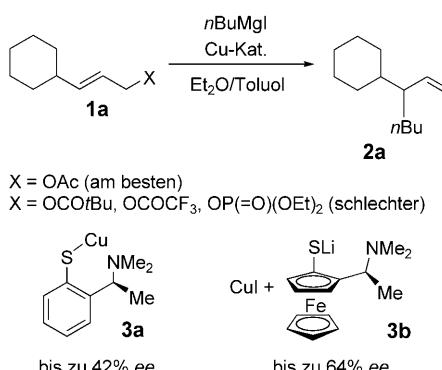
Stichwörter:

Allylische Substitution · Asymmetrische Synthesen · Grignard-Reagentien · Kupfer · Organozink-Reagentien

Die allylische Substitution (auch allylische Alkylierung) zählt zu den wichtigsten Reaktionen bei der Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in der organischen Synthese. Die Palladium-katalysierte allylische Substitution und ihre asymmetrische Variante wurden bereits eingehend erforscht und werden mittlerweile bei einer Vielfalt von Totalsynthesen eingesetzt.^[1] Für hohe Stereo- und Regioselektivitäten müssen dabei meistens weiche Nucleophile wie Malonsäureester-Carbanionen verwendet werden. Bei der Kupfer-katalysierten Reaktion hingegen können auch harte Nucleophile, darunter Grignard- und Organozink-Reagentien, eingesetzt werden: Kupfer ergänzt Palladium. Zudem garantiert die Kupfer-katalysierte Reaktion durch eine hohe S_N2' -Regioselektivität die Bildung eines Stereozentrums. Trotz dieses vielversprechenden Potenzials geriet die Kupfer-katalysierte allylische Substitution ein wenig in den Hintergrund, insbesondere bei der Entwicklung von asymmetrischen Reaktionen.^[2] Dessen ungeachtet sind seit 1995, als zum ersten Mal eine durch einen chiralen Kupferkomplex katalysierte allylische Substitution beschrieben wurde,^[3] bemerkenswerte Fortschritte bei den Kupfer-katalysier-

ten asymmetrischen Reaktionen erzielt worden.

Bäckvall, van Koten und Mitarbeiter berichteten, dass bei der asymmetrischen allylischen Substitution von Allylacetat mit einem Butylmagnesium-Reagens die chirale Arenthiolatokupfer(I)-Verbindung **3a** als Katalysator fungierte (Schema 1).^[3] Dieser bedeutende Bei-

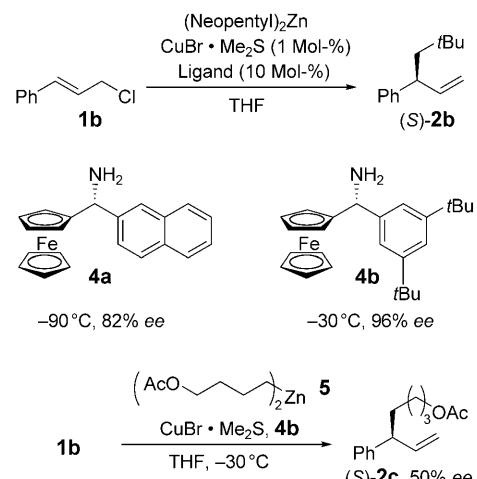


Schema 1.

trag beschreibt nicht nur die erste Kupfer-katalysierte asymmetrische Substitution, er hebt auch die Schwierigkeiten bei dieser asymmetrischen allylischen Substitution hervor. Die Höhe des Enantiomerenüberschusses des Produkts hing stark von einer Reihe von Faktoren ab, darunter die Koordinationsfähigkeit der Abgangsgruppe im allylischen Substrat, die Temperatur sowie die Art und Weise, wie das Substrat und das Grignard-Reagens zugegeben wurden. Bei 0 und 20 °C waren die Enantioselektivitäten der Reaktion von Butylmagnesium-iodid mit **1a** ($X = \text{OAc}$) mit **3a** als Katalysator ähnlich hoch (29 bzw. 31 % ee). Eine Temperaturverringerung auf

–20 °C verminderte dagegen die Enantioselektivität (7 % ee). Wurden Substrat und Grignard-Reagens gleichzeitig zur Lösung von **3a** gegeben, so entstand das Produkt mit 42 % ee. Diese Beobachtungen unterstreichen die Schwierigkeit, einen einheitlichen Übergangszustand zu generieren, um eine hohe Enantioselektivität zu erzielen; augenscheinlich enthielt die Reaktionsmischung viele unterschiedliche Spezies. Kürzlich erreichten Bäckvall und Mitarbeiter bei der Reaktion von **1a** mit Butylmagnesiumiodid den höchsten ee-Wert in Gegenwart der Ferrocenthiolatokupfer(I)-Verbindung **3b**.^[4] Auch bei diesem neuesten Liganden **3b** mussten aber Lösungsmittel, Temperatur und Zugabemethode fein abgestimmt werden.

Ein maßgeblicher Fortschritt bei der Kupfer-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution gelang Dübner und Knochel 1999 mit dem Einsatz von Dialkylzink als Alkylquelle (Sche-

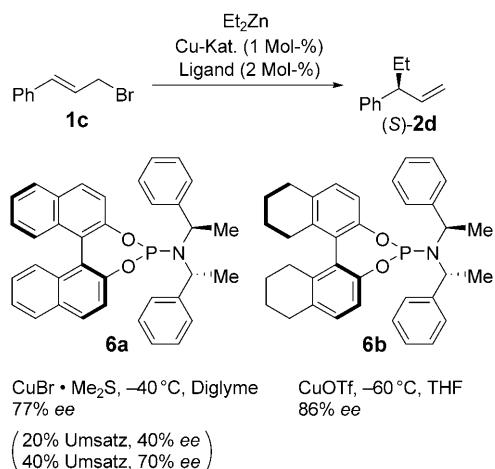


Schema 2.

[*] Dr. H. Yorimitsu, Prof. Dr. K. Oshima
Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering
Kyoto University
Kyoto-daigaku Katsura
Nishikyo-ku, Kyoto 615-8510 (Japan)
Fax: (+81) 75-383-2438
E-mail:
yori@orgrxn.mbox.media.kyoto-u.ac.jp
oshima@orgrxn.mbox.media.kyoto-u.ac.jp

ma 2).^[5] Für eine hohe Enantioselektivität mussten das Verhältnis von Ligand zu Kupfer hoch und die Temperatur sehr niedrig sein, und das Zinkreagens benötigte raumfüllende Alkylgruppen. Beispielsweise wurde bei der Reaktion von Cinnamylchlorid mit Dineopentylzink bei -90°C unter Katalyse von $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ /**4a** (1:10) das Produkt (*S*)-**2b** mit 82% *ee* gebildet. Mit Alkylzinkchlorid (R_2Zn , siehe die Arbeiten von Woodward et al.^[6]) ließ sich bemerkenswerterweise keine Enantioselektivität beobachten. Später wurde mit **4b** ein noch effektiverer Ligand eingesetzt, der zu **2b** mit 96% *ee* führte. Die besten Ergebnisse lieferte dabei weiterhin Dineopentylzink. Wurden lineare Dialkylzinkverbindungen wie Dipentylzink oder das funktionalisierte Dialkylzink **5** verwendet, so entstand das entsprechende Produkt mit 44–65% *ee*. Trotz der Einschränkung durch die Erfordernis raumfüllender Alkylgruppen trugen diese Arbeiten zur Entwicklung der Kupfer-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution bei.

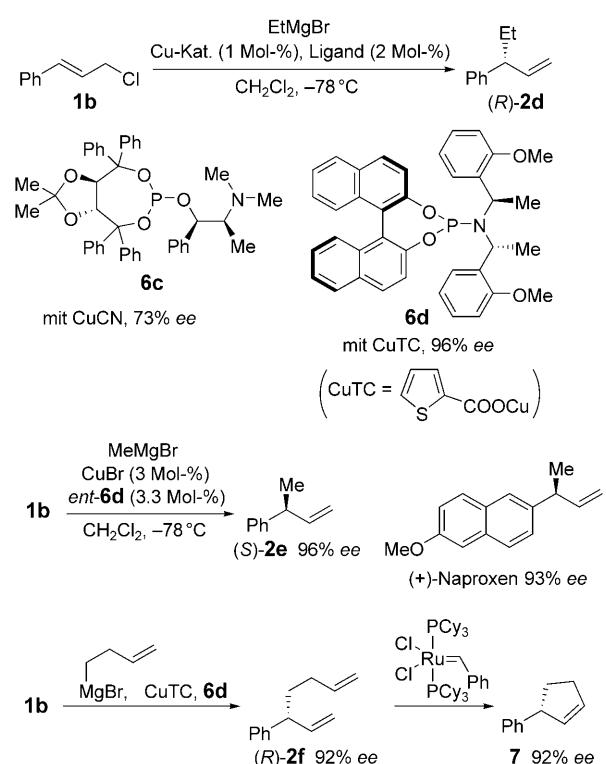
Die vordringliche Aufgabe blieb zunächst, allylische Substitution hoch enantioselektiv mit linearen Alkylzinkreagentien durchzuführen. Feringa und Mitarbeiter schlugen als Lösung des Problems chirale Phosphoramidit-Liganden vor (Schema 3).^[7] Wurde Cinnamylbromid in Gegenwart von $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ und Phosphoramidit **6a** mit Diethylzink umgesetzt (-40°C , Diglyme), so entstand **2d** mit 77% *ee*. Der Enantiomerenüberschuss erhöhte sich



mit Fortschreiten der Reaktion, und es wurde vermutet, dass im frühen Stadium der Reaktion unterschiedliche katalytische Spezies vorhanden waren. Die chiralen Phosphoramidite wurden dann weiter intensiv auf ihre Katalyseeigenschaften hin untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass **6b** die Enantioselektivität verbessert.

Unabhängig davon entwickelten Alexakis und Mitarbeiter ein System, das ähnlich wie das von Feringa auf der Reaktion mit Grignard-Reagentien aufbaute (Schema 4).^[8] Wie auch Bäckvall und van Koten anmerkten, waren sowohl die Enantio- als auch die Regioselektivität eine Funktion vieler Variablen, selbst bei Verwendung des chiralen Phosphit-Liganden **6c**. Erst kürzlich wurde dann der sehr effektive Phosphoramidit-Ligand **6d** entwickelt, mit dem (*R*)-**2d** hoch enantioselektiv hergestellt werden konnte. Dieser Ligand ließ sich auch für die asymmetrische allylische Substitution mit Diethylzink (91% *ee*, ausgehend von Cinnamylbromid, -40°C) und Methylmagnesiumbromid verwenden (96% *ee*). Die hoch enantioselektive Methylierung kam bei einer formalen Synthese von (+)-Naproxen zum Einsatz. In einem Eintopfverfahren wurden zunächst eine asymmetrische Substitution mit dem 3-Butenyl-Grignard-Reagens und dann die Ringschlussmetathese durchgeführt. Als Produkt entsteht das chirale Cyclopenten **7** (Schema 4). Diese Reaktion ist die derzeit effizienteste asymmetrische allylische Substitution mit einem Grignard-Reagens.

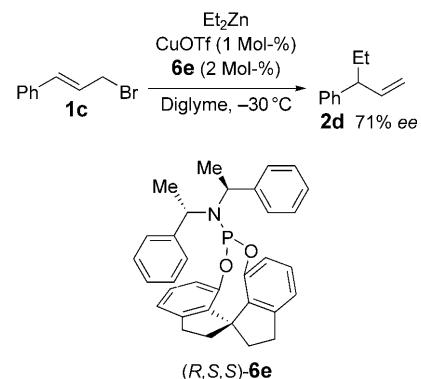
Zhou und Mitarbeiter konstruierten chirale Spirophosphoramidit-Verbindungen und Phosphit-Liganden und wandten sie in der asymmetrischen allylischen Substitution an (Schema 5).^[9] Der Enantiomerenüberschuss der Produkte war dabei im Allgemeinen mäßig. Erfolgreich isolierten sie aber einen Einkristall des Komplexes von $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ mit einem Spirophosphoramidit-Liganden **L** mit einer ähnlichen



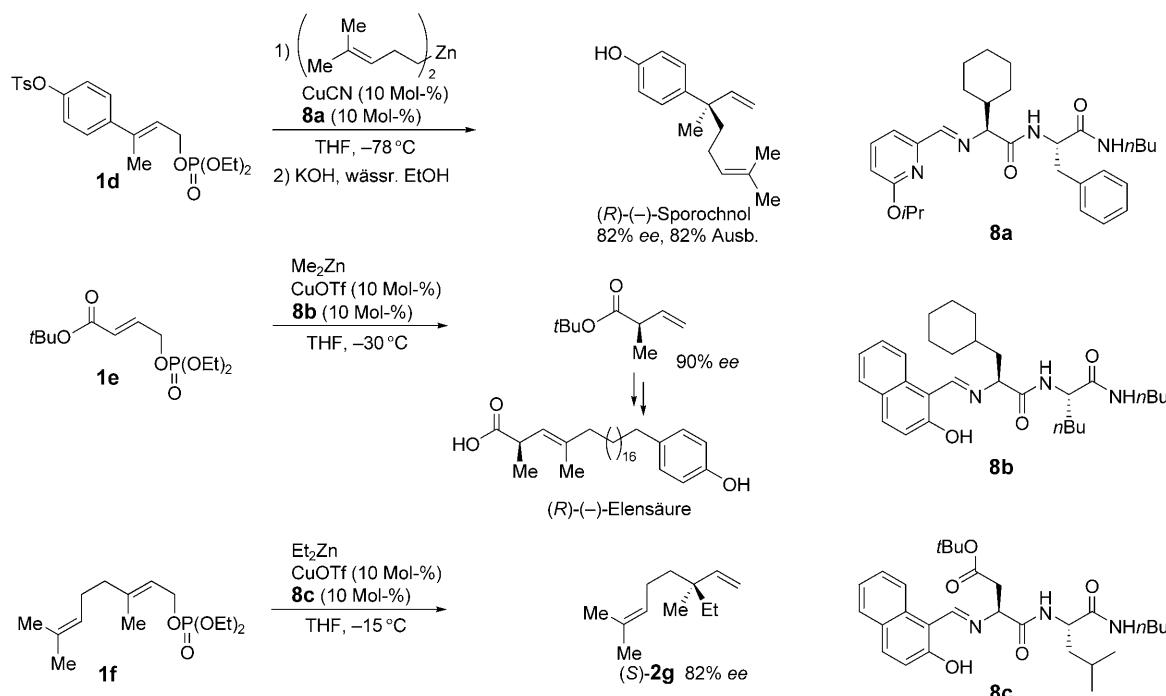
Schema 4. Cy = Cyclohexyl; CuTC = Kupfer(i)-thiophen-2-carboxylat.

Struktur wie **6e**. Gemäß Röntgenkristallographie lag die dimere Struktur $[(\text{CuBrL}_2)_2]$ vor. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein Cu/Ligand-Verhältnis von 1:2 optimal ist. Diese Beobachtungen sind informativ, doch die tatsächliche Form der aktiven Spezies ist auf diese Weise noch nicht bewiesen.

Hoveyda und Mitarbeiter entwickelten für die asymmetrische allylische Substitution unter Kupfer-Katalyse verschiedene chirale Liganden (Schema 6).^[10] Sie synthetisierten und analysierten eine Ligandenbibliothek und erhielten so ein Baukastensystem, das sie zur Steigerung der Effizienz, Regio- und



Schema 5.



Schema 6. $Ts = p$ -Toluolsulfonyl.

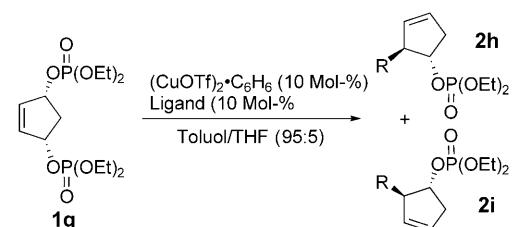
Stereoselektivität der Reaktion nutzten. Ausgehend von den allylischen Phosphaten wie **1d**–**1f** ermöglichen die Di-peptid-Liganden **8** die asymmetrische Synthese von Verbindungen mit quartären Kohlenstoffatomen und von α -Alkyl- β,γ -ungesättigten Estern (Schema 6). Diese Reaktion wurde in der Synthese des Naturstoffs (R) –(–)-Sporochnol und des Topoisomerase-II-Inhibitors (R) –(–)-Elensäure eingesetzt. Mit dem neuen Liganden **8c** gelingt eine effiziente Addition des Alkylieragens an dreifach substituierte aliphatische, nichtaromatische Substrate. Dadurch werden quartäre Kohlenstoffzentren aufgebaut (z.B. von **1f** zu **2g**, siehe Schema 6). Weiterhin schlügen die Autoren das intensive Screening von Peptid-Liganden als plausibles Arbeitsmodell vor.

Piarulli, Gennari und Mitarbeiter verwendeten eine eigene Bibliothek von Schiff-Basen für die asymmetrische Desymmetrisierung von cyclischen Allylbis(diethylphosphat)-meso-Verbindungen mit Organozink-Reagentien (Schema 7).^[11] Zwar führte nur die Reaktion mit einem 4-Cyclopenten-1,3-diol-Derivat zu befriedigenden Ergebnissen, allerdings wiesen die Liganden **8d** und **8e** hohe Effizienzen auf. Bei der asymmetrischen Phenylierung lieferte

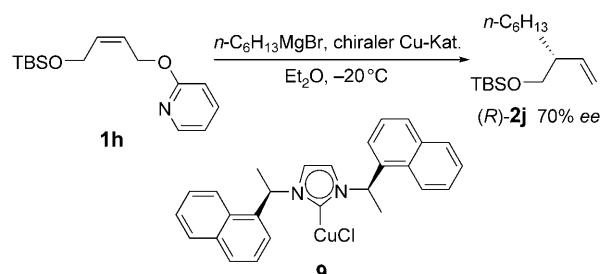
die selektive Phenylgruppenübertragung von einem gemischten Organozink-Reagens ($2\text{Ph}_2\text{Zn} + \text{Me}_2\text{Zn}$) interessanterweise das phenylierte Produkt mit hoher Enantioselektivität.

Okamoto und Mitarbeiter nutzten für die asymmetrische allylische Substitution C_2 -symmetrische Carben-Kupfer-Komplexe (Schema 8).^[12] Die sterisch anspruchsvolle Verbindung **9** gab die höchsten *ee*-Werte. Die Pyridin-2-yloxy-Gruppe (**1h**) und die OAc-Gruppe waren gute Abgangsgruppen. Obwohl bei ersten Untersuchungen nur ein mäßiger *ee*-Wert erzielt wurde, lohnen sich intensivere Forschungen, da die Carben-Liganden einfach zu modifizieren sind.

Hoveyda und Mitarbeiter entwickelten für die effiziente Kupfer-katalysierte asymmetrische allylische Substitution einen zweizähnigen chiralen



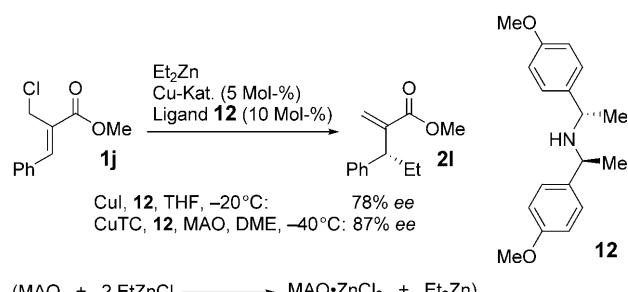
Schema 7.



Schema 8. $TBS = \text{tert-Butyldimethylsilyl}$.

Liganden auf Carbenbasis (Schema 9).^[13] Mit Kupfersalzen wandelte sich der zweikernige Silberkomplex **10** durch Ligandenaustausch in hoch effektive chirale Kupferkomplexe um. Die erforderliche Katalysatormenge war erheblich geringer als bei den Schiff-Base-Liganden wie **8c**. Auch die asymmetrische Induktion bei der Alkylierung von trisubstituierten Olefinen war höher als bei den in Schema 6 gezeigten Umsetzungen. Die Verwendung des nicht luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Katalysators $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ zählt zu den Vorteilen dieser asymmetrischen Reaktionen.

Woodward und Mitarbeiter untersuchten die asymmetrische Substitution von 2-(Halogenmethyl)zimtsäure-Derivaten (Schema 10).^[14] Diese Substrate lassen sich leicht im großen Maßstab durch Morita-Baylis-Hillman-Verfahren in zwei Stufen herstellen. Der Binol-Katalysator **11** (Binol = 2,2'-binaphthol) der ersten Generation lieferte Produkte mit bis zu 64% ee. Andere Liganden vom Binol-Typ führten zu niedrigeren Enantioselektivitäten; eine weitere Optimierung des Systems gelang nicht. Erst kürzlich identifizierten Woodward und Mitarbeiter chirale sekundäre Amine



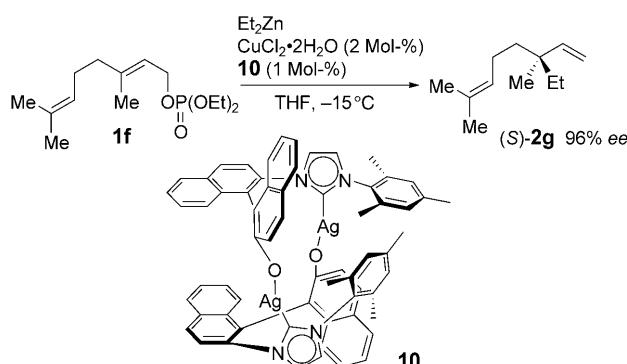
Schema 11. $\text{DME} = 1,2\text{-Dimethoxyethan}$.

als alternative Liganden für die asymmetrische Umwandlung von 2-(Halogenmethyl)zimtsäure (Schema 11).^[15] Als unabdingbar für eine effiziente Stereoselektion erwies sich dabei das C_2 -symmetrische Di(1-arylethyl)amin-Grundriss. Durch ein Hochdurchsatz-Screening wurde die 4-Methoxy-substituierte Verbindung **12** als optimaler Ligand ermittelt.

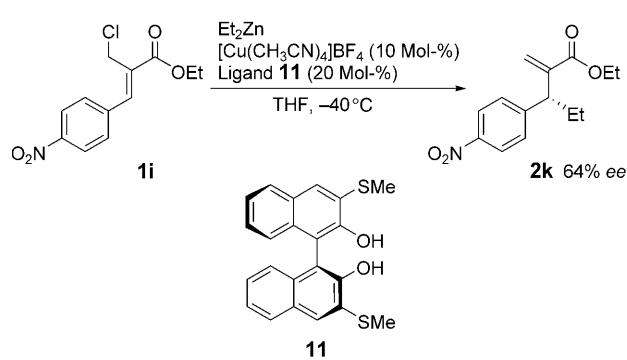
Während des Hochdurchsatz-Screenings von Liganden bemerkten Woodward und Mitarbeiter, dass die freien Amine wie **12** im Allgemeinen den entsprechenden Hydrochloridsalzen überlegen waren (Schema 11). Studien zur Kinetik belegten weiterhin, dass die

Enantioselektivität mit Fortschreiten der Reaktion sank. Wie auch schon Dübner und Knochel beobachtet hatten,^[5] führte der geplante Einsatz von Ethylzinkchlorid anstelle von Diethylzink ebenfalls zu einer verminderten Enantioselektivität. Daher wurde erwartet, dass sich durch Entfernen von EtZnCl , das sich während der Reaktion allmählich bildet, die Enantioselektivität erhöht. Zu diesem Zweck beschlossen die Autoren, das Zink-Schlenk-Gleichgewicht mit Methylaluminoxan (MAO) zu verschieben. Tatsächlich ergab MAO wie vorausgesagt eine Verbesserung der Enantioselektivität. Nach weiterer Optimierung erreichten die Autoren bis zu 87% ee (CuTC mit **12** in DME; Schema 11). Obwohl der Unterschied an Enantiomerenüberschuss ohne und mit MAO hier nicht allzu groß war, wurden auch in anderen Reaktionen Vorteile aus dem Zink-Schlenk-Gleichgewicht gezogen.^[15] Im Bericht von Woodward und Mitarbeitern fehlt allerdings eine detaillierte Untersuchung des Schlenk-Gleichgewichts, für das sich die Reaktion ja auszeichnet. Daher werden weitere mechanistische Studien sowie effizientere Systeme mit Spannung erwartet.

Kupfersalze sind billiger als Palladiumsalze. Weitere großer Vorteile der Kupfer-katalysierten allylischen Substitution liegen darin, dass die Reaktion in der Regel mit hoher $S_{N}2'$ -Regioselektivität abläuft und dass die Kupferkatalyse auch mit harten Nucleophilen durchführbar ist. Eine Ausweitung des Anwendungsbereiches von metallorganischen Reagentien könnte zu chiralen organischen Molekülen von beträchtlicher Komplexität führen: Arylmetallverbindungen wurden beispielsweise noch nicht gut untersucht. Obwohl die Zahl von Kupfer-katalysierten allyli-



Schema 9.



Schema 10.

schen Substitutionen angestiegen ist, wurde dem Mechanismus bislang nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Auch die Identifizierung der aktiven Spezies in diesen Reaktionen steht noch am Anfang. Ein tiefergehendes Verständnis der Mechanismen der Enantioselektion durch experimentelle und theoretische Studien an einfacheren Systemen^[16] sollte eine größere Diversität bei der Kupfer-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution zugänglich machen.

Online veröffentlicht am 9. Juni 2005

- [1] a) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144–152; b) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140–145; c) B. M. Trost, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615–2649; d) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; e) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.
- [2] Für Übersichten siehe: a) R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901–1930; b) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135–631; c) A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall in *Modern Organocopper Chemistry* (Ed.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 259–288; Kupfer-katalysierte S_N2'-Reaktionen von Vinyl-epoxiden: d) M. Pineschi, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 657–665; Kupfer-katalysierte Reaktionen mit weichen Nucleophilen: e) Y. Kanda, O. Onomura, T. Maki, Y. Matsumura, *Chirality* **2003**, *15*, 89–94.
- [3] M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059–3062.
- [4] a) A. S. E. Karlström, F. F. Huerta, G. J. Meuzelaar, J.-E. Bäckvall, *Synlett* **2001**, 923–926; b) G. J. Meuzelaar, A. S. E. Karlström, M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, J.-E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2895–2903.
- [5] a) F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 391–393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379–381; b) F. Dübner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9233–9237.
- [6] P. J. Goldsmith, S. J. Teat, S. Woodward, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2275–2277; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2235–2237.
- [7] a) H. Malda, A. W. van Zijl, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1169–1171; b) A. W. van Zijl, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413–420.
- [8] a) A. Alexakis, C. Malan, L. Lea, C. Benhaim, X. Fournioux, *Synlett* **2001**, 927–930; b) A. Alexakis, K. Croset, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147–4149; c) K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2480–2482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426–2428; d) K. Tissot-Croset, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7375–7378.
- [9] W.-J. Shi, L.-X. Wang, Y. Fu, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3867–3872.
- [10] a) C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1504–1508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456–1460; b) K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4690–4691; c) M. A. Kacprzynski, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10676–10681; d) K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1255–1258.
- [11] a) U. Piarulli, P. Daubos, C. Claverie, M. Roux, C. Gennari, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 244–246; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 234–236; b) S. Ongeri, U. Piarulli, M. Roux, C. Monti, C. Gennari, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3388–3399.
- [12] S. Tominaga, Y. Oi, T. Kato, D. K. An, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5585–5588.
- [13] A. O. Larsen, W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130–11131.
- [14] C. Börner, J. Gimeno, S. Gladiali, P. J. Goldsmith, D. Ramazzotti, S. Woodward, *Chem. Commun.* **2000**, 2433–2434.
- [15] Weitere Details zum Zink-Schlenk-Gleichgewicht in der modernen organischen Synthese: a) S. Matsubara, Y. Yamamoto, K. Utimoto, *Synlett* **1999**, 1471–1473; b) S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390–3401; c) Y. Mori, M. Seki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7343–7345; d) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188.
- [16] a) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902–3924; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771; b) E. Nakamura, M. Yamanaka, N. Yoshikai, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1935–1938; c) M. Yamanaka, S. Kato, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6287–6293; d) W. Nakanishi, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446–1453; e) N. Kinoshita, K. H. Marx, K. Tanaka, K. Tsubaki, T. Kawabata, N. Yoshikai, E. Nakamura, K. Fuji, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7960–7964; f) S. Mori, E. Nakamura in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 315–346; g) A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1981–1989; h) A. E. Dorigo, J. Wanner, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 492–494; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 476–478.