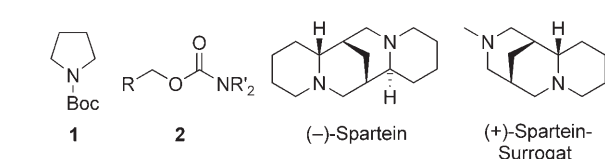


# Das Potenzial asymmetrischer Deprotonierungen in der Synthese: Arylierung von Carbanionen

Peter O'Brien\* und Julia L. Bilke

Arylierungen · Asymmetrische Synthesen · Carbanionen · Negishi-Kupplung · Transmetallierungen

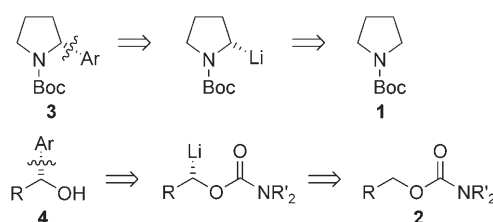
Seit über 15 Jahren ist es möglich, durch Verwendung chiraler Basen aus *s*BuLi und (–)-Sparteine (Schema 1) enantiomerenangereicherte Carbanionen zu erzeugen, die sich von *N*-Boc-Pyrrolidin **1** (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) und *O*-Alkylcarbamaten **2** ableiten.<sup>[1,2]</sup> Diese asymmetrischen Deprotonierungen wurden von den Gruppen um Hoppe und Beak in die organische Synthese eingeführt<sup>[3]</sup> und durch die Entwicklung eines leicht zugänglichen (+)-Sparteine-Surrogats verbessert (Schema 1).<sup>[4]</sup> Infolgedessen kann nach Deprotonierung der Carbamate **1** und **2** mit *s*BuLi und (–)-Sparteine oder dem (+)-Sparteine-Surrogat und elektrophile Abfänger ein Enantiomer der substituierten Pyrrolidine bzw. der geschützten sekundären Alkohole erhalten werden. Allerdings wurde der Einsatz dieser Reaktionen in der Synthese durch die Verfügbarkeit geeigneter Elektrophile eingeschränkt. Diesem Problem begegneten die Gruppen von Dieter<sup>[5]</sup> und Taylor,<sup>[6]</sup> die die Auswahl an elektrophilen Reaktionspartnern durch Transmetallierung der Organolithiumverbindung zum Organokupferreagens (RCu(CN)Li oder R<sub>2</sub>CuLi·LiCl) beträchtlich erweiterten. Dieser Transmetallierungsschritt kann allerdings die Enantioselektivität senken,<sup>[5,7]</sup> und bis vor Kurzem war es überhaupt nicht möglich, enantiomerenangereicherte Carbanionen zu arylisieren.



**Schema 1.** Die Carbamate **1** und **2** werden durch *s*BuLi und (–)-Sparteine zu enantiomerenangereicherten Carbanionen deprotoniert. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; R, R' = Alkyl.

Hier werden zwei recht verschiedene Wege zusammengefasst, um enantiomerenangereicherte Carbanionen, die aus *N*-Boc-Pyrrolidin (**1**) oder einem *O*-Alkylcarbamate **2** gebildet werden, zu arylisieren. Die Methode ermöglicht neuartige retrosynthetische Schnitte bei der Herstellung chiraler Benzylamine und -alkohole (Schema 2): Die Arylpyrrolidine **3** und Benzylalkohole **4** leiten sich von **1** bzw. **2** ab. Die zunächst nicht offenkundigen Schnitte gelingen nach der Transmetallierung zum Organozinkreagens (für **3**) oder durch den Weg über Organoborzwischenstufen (für **4**). Die absolute Konfiguration wird durch die chiralen Basen aus *s*BuLi und (–)-Sparteine oder dem (+)-Sparteine-Surrogat festgelegt.

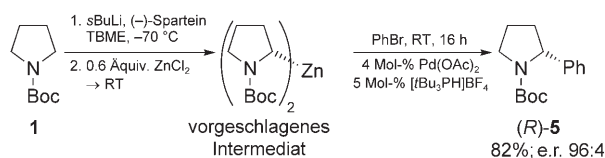
Die direkte asymmetrische Arylierung von *N*-Boc-Pyrrolidin **1** wurde von Campos und Mitarbeitern bei Merck entwickelt.<sup>[8]</sup> Sie nutzten Beaks asymmetrische Deprotonierung, um eine enantiomerenangereicherte Organolithiumverbindung zu erhalten, die dann in eine Organozinkverbindung (RZnCl, R<sub>2</sub>Zn oder R<sub>3</sub>ZnLi) transmetalliert und in einer palladiumvermittelten Negishi-Kupplung mit einem Arylbromid umgesetzt wird. Die optimierten Reaktionsbedingungen sind anhand eines Beispiels in Schema 3 wiedergegeben. Somit wurde *N*-Boc-Pyrrolidin **1** unter Verwendung von *s*BuLi und (–)-Sparteine in TBME bei –70 °C lithiiert. Daraufhin wurden 0.6 Äquivalente ZnCl<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Aufgrund des stöchiometrischen Verhältnisses ist es wahrscheinlich, dass ein Dialkylzinkreagens gebildet wird, das dann mit Brombenzol in Gegenwart von 4 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 5 Mol-% [tBu<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub> zum arylierten Pyrrolidin (*R*)-**5** reagiert.



**Schema 2.** Retrosynthese der Arylierungen von **1** und **2** zu **3** bzw. **4** über carbanionische Zwischenstufen. Ar = Aryl; R, R' = Alkyl.

Die absolute Konfiguration wird durch die chiralen Basen aus *s*BuLi und (–)-Sparteine oder dem (+)-Sparteine-Surrogat festgelegt.

Die direkte asymmetrische Arylierung von *N*-Boc-Pyrrolidin **1** wurde von Campos und Mitarbeitern bei Merck entwickelt.<sup>[8]</sup> Sie nutzten Beaks asymmetrische Deprotonierung, um eine enantiomerenangereicherte Organolithiumverbindung zu erhalten, die dann in eine Organozinkverbindung (RZnCl, R<sub>2</sub>Zn oder R<sub>3</sub>ZnLi) transmetalliert und in einer palladiumvermittelten Negishi-Kupplung mit einem Arylbromid umgesetzt wird. Die optimierten Reaktionsbedingungen sind anhand eines Beispiels in Schema 3 wiedergegeben. Somit wurde *N*-Boc-Pyrrolidin **1** unter Verwendung von *s*BuLi und (–)-Sparteine in TBME bei –70 °C lithiiert. Daraufhin wurden 0.6 Äquivalente ZnCl<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Aufgrund des stöchiometrischen Verhältnisses ist es wahrscheinlich, dass ein Dialkylzinkreagens gebildet wird, das dann mit Brombenzol in Gegenwart von 4 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 5 Mol-% [tBu<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub> zum arylierten Pyrrolidin (*R*)-**5** reagiert.

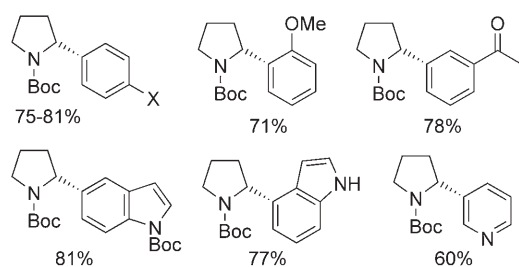


**Schema 3.** Synthese eines Aryl-*N*-Boc-Pyrrolidins **5** aus **1**. TBME = *tert*-Butylmethylether.

[\*] Prof. Dr. P. O'Brien, Dr. J. L. Bilke  
Department of Chemistry, University of York  
Heslington, York YO10 5DD (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1904-432-535  
E-Mail: paob1@york.ac.uk

Diese enantioselektive Negishi-Reaktion ist aus mehreren Gründen bemerkenswert. Die nichtenantioselektive palladiumkatalysierte Kupplung eines lithiierten *N*-Boc-Pyrrolidins mit Aryliodiden unter Verwendung von Kupfer(I)-cyanid nach Dieter und Li<sup>[9]</sup> diente der Gruppe von Merck als Vorbild für die erste direkte asymmetrische Arylierung eines enantiomerenangereicherten Carbanions. Bedeutenderweise wird die bei der Deprotonierung mit *s*BuLi und (–)-Sparteine eingeführte Enantioselectivität während des gesamten Transmetallierungs-Kupplungs-Prozesses beibehalten. Die Negishi-Kupplung eines weniger reaktiven Brompyridins gelang erst bei 60°C, doch auch bei dieser Temperatur war das Organozinkreagens konfigurationsstabil. Außerdem wird das Produkt der Negishi-Kupplung in hoher Ausbeute erhalten, obwohl zu erwarten ist, dass der sekundäre Alkyligand am Palladium eine  $\beta$ -Hydrideliminierung eingeht. Die Bedingungen in Schema 3 sind das Ergebnis einer umfassenden Optimierung bezüglich der Palladiumquelle und der Liganden. Die Reaktion erfolgt glatt mit 1.0, 0.6 oder 0.35 Äquivalenten ZnCl<sub>2</sub>, was nahelegt, dass alle möglichen Organozinkreagentien (RZnCl, R<sub>2</sub>Zn oder R<sub>3</sub>ZnLi) für den Negishi-Schritt geeignet sind.

Diese Methode ist allgemein anwendbar, beispielsweise für elektronenreiche und -arme Arylbromide, *ortho*-substituierte Arylbromide und heteroaromatische Systeme (Schema 4). Selbst ungeschützte Bromindole konnten erfolgreich



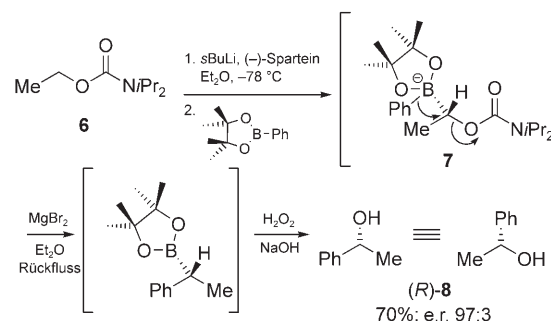
**Schema 4.** Ausbeuten bei der Synthese von 2-Aryl-*N*-Boc-Pyrrolidinen. X = F, NMe<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Me.

gekuppelt werden. Die Reaktion des Organozinkreagens mit 3-Brompyridin bei 60°C lieferte eine direkte Vorstufe für (*R*)-Nicotin in 60% Ausbeute.

Für die Arylierung von aus *O*-Alkylcarbamaten **2** abgeleiteten enantiomerenangereicherten Carbanionen wurde eine vollkommen andere Strategie entwickelt. In diesem Fall wird das enantiomerenangereicherte Carbanion in Form einer Organoborverbindung abgefangen, die dann eine 1,2-Metallat-Umlagerung durchläuft. Nach oxidativer Hydrolyse der Kohlenstoff-Bor-Bindung wird schließlich ein Alkohol erhalten. Die 1,2-Metallat-Umlagerung eines chiralen  $\alpha$ -Chlorboronesters wurde zuerst von Matteson beschrieben,<sup>[10]</sup> aber erst Hoppe et al.<sup>[11]</sup> und später Kocienski und Mitarbeiter<sup>[12]</sup> erkannten, dass dieser Ansatz mit der asymmetrischen Deprotonierung von *O*-Alkylcarbamaten **2** kombiniert werden kann.

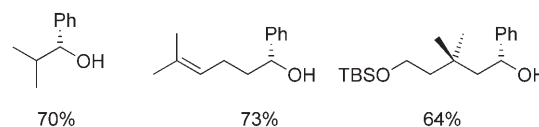
Aggarwal et al.<sup>[13]</sup> haben die Hoppe-Kocienski-Methode optimiert und auf neue Substrate und Reaktionen angewendet; sie untersuchten auch die Arylierung von Carbanionen

und einen interessanten iterativen Ansatz. Ein Beispiel ist in Schema 5 dargestellt. So wurde das *O*-Alkylcaramat **6** unter Verwendung von *s*BuLi und (–)-Sparteine in Et<sub>2</sub>O bei –78°C lithiiert und mit einem Borpinacolat unter Bildung von **7**



**Schema 5.** Synthese von arylierten Alkoholen aus *O*-Alkylcarbamaten.

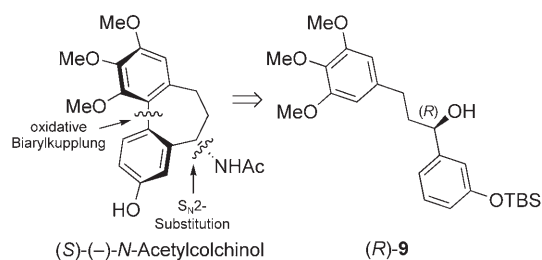
abgefangen. Wie Hoppe vorhergesehen hatte, konnte das Boronat **7**, das den chiralen  $\alpha$ -Chlorboronsäureestern von Matteson entspricht, unter Rückfluss in Gegenwart von MgBr<sub>2</sub> zu einer 1,2-Metallat-Umlagerung gebracht werden. Das neu gebildete Organoboraddukt wurde dann mit NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidativ zum Alkohol (*R*)-**8** hydrolysiert. Ein Hauptmerkmal dieser Methode ist die effektive Entschützung des *O*-Alkylcarbamats unter Bildung einer freien Hydroxygruppe während der Umsetzung. Normalerweise sind schärfere Bedingungen (LiAlH<sub>4</sub>/Rückfluss) notwendig, um solche Carbamatschutzgruppen zu spalten. Eine Reihe von *O*-Alkylcarbamaten wurde erfolgreich eingesetzt (Schema 6), und die



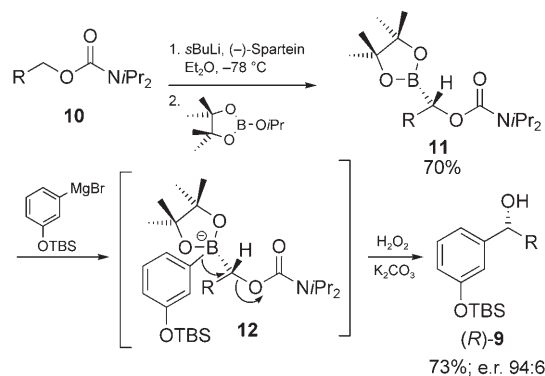
**Schema 6.** Beispiele für Alkohole, die aus *O*-Alkylcarbamaten gebildet werden können. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Umwandlung gelang auch mit Trialkylboranen. Außerdem beschrieb Aggarwals Gruppe einen iterativen Ansatz mit (–)-Sparteine und dem (+)-Sparteine-Surrogat (allerdings ohne Arylierung von Carbanionen), der alle vier Stereoisomere eines chiralen Alkohols mit zwei stereogenen Zentren lieferte.

Schon vor Aggarwals Arbeiten haben Kocienski et al. das Potenzial dieser 1,2-Metallat-Umlagerung durch die Totalsynthese des Tubulinpolymerisationshemmers (*S*)-(–)-*N*-Acetylcolchinol aufgezeigt.<sup>[12]</sup> Ein Teil ihrer Retrosynthese ist in Schema 7 dargestellt: Ausgehend vom Alkohol (*R*)-**9** gelang es, die Synthese durch oxidative Biarylkupplung und Aktivierung der Hydroxygruppe mit S<sub>N</sub>2-Substitution abzuschließen. Die Zwischenstufe (*R*)-**9** ist das Produkt der Arylierung eines von einem *O*-Alkylcarbamate abgeleiteten Carbanions (Schema 8). Die asymmetrische Deprotonierung von *O*-Alkylcarbamate **10**, gefolgt von einer Abfangreaktion mit einem Borsäureester als Elektrophil lieferte das Boronat **11** in 70% Ausbeute. Daraufhin wurde **11** in einem getrennten Schritt mit einem Grignard-Reagens zum Boronat **12** umgesetzt, das wiederum nach oxidativer Hydrolyse glatt



**Schema 7.** Retrosynthese von (S)-(-)-N-Acetylcolchicinol ausgehend von dem Alkohol (R)-9. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ac = Acetyl.

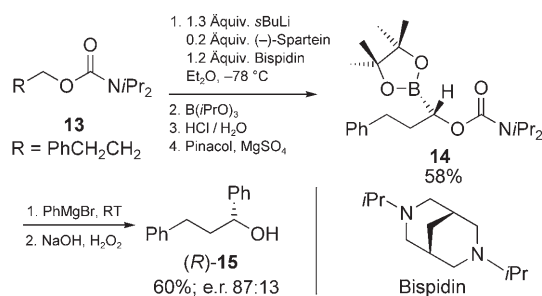


**Schema 8.** Synthese von (R)-9 aus dem O-Alkylcarbamat **10**. R = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

zum Alkohol (R)-9 umlagerte (73 % Ausbeute, Schema 8). Alternativ war **12** direkt auf dem in Schema 5 gezeigten Weg zugänglich; der Alkohol (R)-9 wurde dann in 65 % Ausbeute erhalten (e.r. 98:2). Ausgehend von (R)-9 wurde die elegante Synthese von (S)-(-)-N-Acetylcolchicinol zu Ende gebracht. In dieser Synthese bewährte sich die Sequenz aus asymmetrischer Deprotonierung und 1,2-Metallat-Umlagerung, da sowohl das O-Alkylcarbamat als auch die Arylgruppe funktionalisiert waren.

Als letztes Beispiel sei eine Arbeit genannt, in der unsere Gruppe die Hoppe-Kocienski-Methode mit einer katalytischen asymmetrischen Deprotonierung mit substöchiometrischem (-)-Sparteine-Zusatz kombinierte (Schema 9).<sup>[14]</sup> So wurde das O-Alkylcarbamat **13** unter Verwendung von 1.3 Äquivalenten *s*BuLi, 0.2 Äquivalenten (-)-Sparteine und 1.2 Äquivalenten Bispidin zur Organolithiumverbindung deprotoniert, die entsprechend der Originalvorschrift von Hoppe und Mitarbeitern durch Triisopropylborat abgefangen wurde.<sup>[11]</sup> Die Umesterung mit Pinacol ergab dann das Boronat **14** in 58 % Ausbeute. Nach der Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid und anschließendem Versetzen mit basischer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung wurde **14** in den Alkohol (R)-15 überführt. Die Enantioselektivität ist beachtlich, wenn man bedenkt, dass nur 0.2 Äquivalente (-)-Sparteine eingesetzt wurden.<sup>[15]</sup> Die Zugabe eines zweiten Diaminliganden bei der katalytischen asymmetrischen Deprotonierung ist notwendig, um das (-)-Sparteine wieder freizusetzen.

Zusammenfassend wurden zwei unterschiedliche Wege für die direkte Arylierung enantiomerenangereicherter Carbanionen aus *N*-Boc-Pyrrolidin **1** oder O-Alkylcarbamaten **2** vorgestellt. Dank der Fortschritte bei der asymmetri-



**Schema 9.** Synthese des arylierten Alkohols (R)-15 aus dem Alkylcarbamate **13** mit nur 0.2 Äquivalenten (-)-Sparteine.

schen Deprotonierung kann schon mit substöchiometrischen Mengen eines chiralen Diamins gezielt ein Enantiomer erhalten werden. Der Schwerpunkt dieses Highlights lag auf der neuartigen asymmetrischen Arylierung von Carbanionen, darüber hinaus sind aber noch viele weitere Einsatzgebiete für die beiden Methoden denkbar. Für die asymmetrische Deprotonierung mit anschließender Negishi-Kupplung können sich viele andere Kupplungspartner eignen. Durch die 1,2-Metallat-Umlagerung konnte die Methode auch auf nichtaromatische Substituenten angewendet werden. Dies ist besonders nützlich für sperrige Gruppen, z.B. *t*Bu, die nicht durch Abfangen nach der Deprotonierung eingeführt werden konnten. Wie Kocienski's Gruppe am Beispiel von (S)-(-)-N-Acetylcolchicinol gezeigt hat, ist das hier beschriebene Verfahren schließlich auch für Anwendungen in der Totalsynthese geeignet.

Online veröffentlicht am 10. März 2008

- [1] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1424–1425.
- [2] S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708–9710.
- [3] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316.
- [4] a) M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870–11871; b) P. O'Brien, *Chem. Commun.* **2008**, 665–667.
- [5] a) R. K. Dieter, C. M. Topping, K. R. Chandupatla, K. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5132–5133; b) R. K. Dieter, G. Oba, K. R. Chandupatla, C. M. Topping, K. Lu, R. T. Watson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3076–3086.
- [6] J. P. N. Papillon, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 119–122.
- [7] K. Tomooka, H. Shimizu, T. Nakai, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 364–366.
- [8] K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C.-y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538–3539.
- [9] a) R. K. Dieter, S. Li, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3613–3616; b) R. K. Dieter, S. Li, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7726–7735.
- [10] D. S. Matteson, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 294–330.
- [11] E. Beckmann, V. Desai, D. Hoppe, *Synlett* **2004**, 2275–2280.
- [12] G. Besong, K. Jarowicki, P. J. Kocienski, E. Sliwinski, F. T. Boyle, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2193–2207.
- [13] J. L. Stymiest, G. Dutheil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7635–7638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7491–7494.
- [14] M. J. McGrath, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16378–16379.
- [15] M. J. McGrath, P. O'Brien, *Synthesis* **2006**, 2233–2241.