

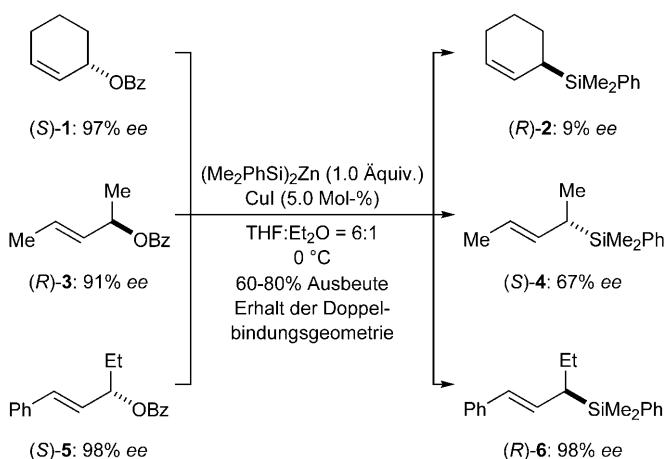
Stereoselektive Synthese

Enantiospezifische Synthese und Allylierung ausschließlich Kohlenstoff-substituierter, α -chiraler Allylstannane**

Eric S. Schmidtman und Martin Oestreich*

Stereochemisch einheitliche α -chirale Allylstannane gehören zu den gut etablierten nucleophilen Allylierungsmitteln in der reagentsgesteuerten asymmetrischen Synthese.^[1–3] Die hinreichende chemische Stabilität dieser sekundären Zinnverbindungen wird für gewöhnlich durch einen Sauerstoffs substituenten am α -^[4] oder γ -Kohlenstoffatom^[5] gewährleistet, während allylische Systeme ohne jedwede Substitution durch ein Heteroatom wegen ihrer ausgeprägten Tendenz zur 1,3-Zinnverschiebung oder gar Zersetzung als empfindlich gelten.^[1] Das Fehlen milder Verfahren zur Synthese dieser schwer zu fassenden nur-Kohlenstoff-substituierten Allylstannane mag die Fortentwicklung ihrer Chemie bislang vereitelt haben.^[6] Im Folgenden berichten wir über eine außergewöhnlich einfache Synthese α -chiraler Allylstannane durch gleichermaßen enantiospezifische wie regioselektive allylische Substitution^[7] mit einer unterbewerteten zinnbasierten Zinkverbindung^[8,9] und veranschaulichen den Wert dieser neuen Allyltransferreagentien in enantiospezifischen und diastereoselektiven thermischen^[1,4] und Lewis-Säure-vermittelten Carbonylallylierungen.^[1,10]

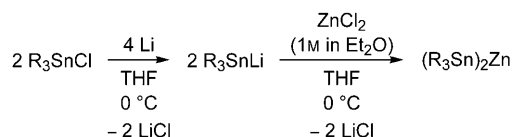
Vor wenigen Jahren hatten wir die vielfältigen kupferkatalysierten Reaktionen weicher Bis(triorganosilyl)zink- anstelle harter Triorganosilyllithiumverbindungen zur Kohlenstoff-Silicium-Bindungsknüpfung eingeführt.^[11] Der Erfolg dieser Chemie beruht darauf, dass durch den Wechsel von Lithium zu Zink Nucleophilie und Basizität des Siliciumatoms merklich abgeschwächt werden. Das macht den ansonsten erforderlichen Einsatz stöchiometrischer Mengen an Kupfer überflüssig. So verläuft die allylische Substitution von Allylbenzoaten in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid als Katalysator mit $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{Zn}$ als Siliciumquelle reibungslos.^[11b] Regioselektivität und – in Verbindung damit – Erhaltung der stereochemischen Information waren in hohem Maße vom Substitutionsmuster abhängig (Schema 1):^[12] Cyclische und acyclische „symmetrische“ Substrate wurden nahezu vollständig [(*S*)-1 \rightarrow (*R*)-2] bzw. teilweise [(*R*)-3 \rightarrow (*S*)-4] racemisiert, während acyclische „nichtsymmetrische“ Vorläufer regioselektiv mit makelloser Inversion der Absolutkonfiguration am α -Kohlenstoffatom reagierten [(*S*)-5 \rightarrow (*R*)-6]. Diese experimentellen Erkenntnisse hatten uns auch bewogen, die in Konkurrenz stehenden Reaktionspfade dieser Katalyse aufzuklären.^[12]



Schema 1. Synthese α -chiraler Silane durch kupferkatalysierte allylische Substitution mit $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{Zn}$. OBz = Benzoat.^[12]

siert, während acyclische „nichtsymmetrische“ Vorläufer regioselektiv mit makelloser Inversion der Absolutkonfiguration am α -Kohlenstoffatom reagierten [(*S*)-5 \rightarrow (*R*)-6]. Diese experimentellen Erkenntnisse hatten uns auch bewogen, die in Konkurrenz stehenden Reaktionspfade dieser Katalyse aufzuklären.^[12]

Auf der Grundlage dieser enantioselektiven Synthese α -chiraler Allylsilane begannen wir, einen präparativ nützlichen Zugang zu den schwer zugänglichen, stereochemisch einheitlichen nur-Kohlenstoff-substituierten Allylstannanen auszuarbeiten. Das setzte die Erzeugung von Bis(triorganostannyl)zinkverbindungen voraus, die ausgehend vom entsprechenden Triorganostannylchlorid durch reduktive Metallierung mit elementarem Lithium und nachfolgende Lithium-Zinn-Transmetallierung^[13] gelang (Schema 2).^[8]



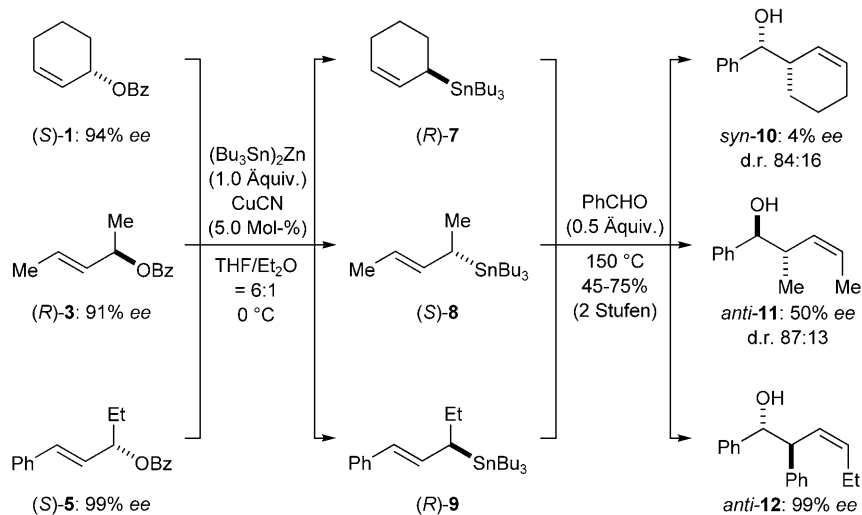
Schema 2. Synthese der Bis(triorganostannyl)zinkreagentien.^[8]

Als nächstes testeten wir $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{Zn}$ mit Kupfer(I)-cyanid (5.0 Mol-%) in der allylischen Substitution unserer drei Modellverbindungen (*S*)-1, (*R*)-3 und (*S*)-5 (vgl. Schema 1). Zu unserer Freude wurden alle Allylstannane nahezu quantitativ gebildet [(*R*)-7, (*S*)-8 und (*R*)-9, Schema 3]. Diese nur-Kohlenstoff-substituierten Stannane waren erwartungsgemäß in Substanz stabil, aber bemerkenswert labil in (polaren) Lö-

[*] Dipl.-Chem. E. S. Schmidtman, Prof. Dr. M. Oestreich
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36501
E-Mail: martin.oestreich@uni-muenster.de
Homepage: http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/oestreich/oe_welcome.html

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Oe 249/3-1) für finanzielle Unterstützung und der BASF AG (Ludwigshafen) für die großzügige Bereitstellung von Enzymen. M.O. dankt der Aventis Foundation für ein Karl-Winnacker-Stipendium (2006–2008).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200901384> zu finden.



Scheme 3. Synthese der α -chiralen Stannane **7–9** durch kupferkatalysierte allylische Substitution mit $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{Zn}$ und thermische $\text{S}_{\text{E}}2'$ -Reaktion mit Benzaldehyd.




ungsmitteln^[1b] und an Kieselgel; eine Reinigung durch Blitzchromatographie war grundsätzlich machbar (siehe NMR-Spektren in den Hintergrundinformationen), die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels analytischer

HPLC oder GLC scheiterte hingegen.^[14] Wir entschieden uns daher, die nicht weiter gereinigten Stannane (*R*)-**7**, (*S*)-**8** und (*R*)-**9** umgehend in thermischen $\text{S}_{\text{E}}2'$ -Reaktionen mit einem Aldehyd umzusetzen, um auf diese Weise den stereochemischen Verlauf der allylischen Substitution indirekt ermitteln zu können. Diese enantiospezifischen thermischen Carbonylallylierungen begünstigen ausgehend von *Z*-Vorläufern eine *syn*- und ausgehend von *E*-Vorläufern eine *anti*-Relativkonfiguration und immer eine *Z*-Alkengeometrie; erklärt wird das anhand eines cyclischen Übergangszustands mit dem Substituenten am α -Kohlenstoffatom in axialer Stellung, was sich in eine *Z*-Doppelbindung im Homoallylalkohol übersetzt.^[15] Alle drei Allylstannane unbekannter Enantiomerenanreicherung reagierten mit Benzaldehyd zu den Homoallylalkoholen in Enantiomerenüberschüssen (*syn*-**10**: 4% *ee*, *anti*-**11**: 50% *ee*, *anti*-**12**: 99% *ee*), die exakt mit dem für die α -chiralen Allylsilane erhaltenen Datensatz in Einklang sind (vgl. Schemata 1 und 3). Wir nehmen daher an, dass die kupferkatalysierten allylischen

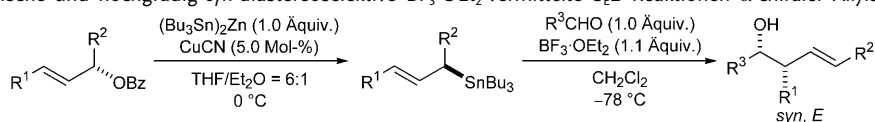
Tabelle 1: Enantiospezifische und hochgradig *anti*-diastereoselektive thermische $\text{S}_{\text{E}}2'$ -Reaktionen α -chiraler Allylstannane mit Aldehyden.

Nr.		Allylbenzoat		Aldehyd	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[a]	<i>ct</i> [%] ^[h]
R ¹	R ²	<i>ee</i> [%] ^[a]	R ³						
1	Ph	Et	99 (<i>S</i>)	Ph		76	90:10	99	100
2 ^[d]	Ph	Et	94 (<i>R</i>)			44	91:9	91	97
3	Ph	Et	99 (<i>S</i>)	Cy		35	> 95:5	93 ^[e]	94
4	Ph	Et	99 (<i>S</i>)	<i>i</i> Pr		32	> 95:5	83 ^[f]	84

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	R ¹	Allylbenzoat R ²	ee [%] ^[a]	Aldehyd R ³	Produkt Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c]	ee [%] ^[a]	ct [%] ^[h]	
5		Me	99 (S)			48	81:19	92 ^[g]	93

[a] Wenn nicht anders vermerkt, wurde der Enantiomerenüberschuss durch HPLC-Analyse unter Verwendung von Daicel-Chiralcel/Chiralpak-Säulen (Basislinientrennung des jeweiligen Enantiomerenpaares) bestimmt. [b] Ausbeute (bezogen auf den Aldehyd) an analytisch reinem Produkt nach Blitzchromatographie an Kieselgel.^[15] [c] Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte durch Integration der basisliniengetretenen Resonanzsignale der Diastereomere bestimmt. Die konkurrierende thermische allylische 1,3-Zinnverschiebung führt zum regioisomeren Allylstannan und dem davon abgeleiteten Homoallylalkohol (durch S_E2'-Reaktion mit dem Aldehyd) als Nebenprodukt. [d] Das Acetat, nicht das Benzoat wurde verwendet. [e] Trotz Basislinientrennung der Signale ist deren Integration durch eine Verunreinigung, höchstwahrscheinlich das Diastereomer, verfälscht; der Enantiomerenüberschuss ist zweifellos > 95%. [f] Der Enantiomerenüberschuss wurde durch GLC-Analyse unter Verwendung einer HYDRODEX-β-PM-Säule (Basislinientrennung des Enantiomerenpaares) bestimmt. [g] Bestimmung durch HPLC-Analyse nach reduktiver Ozonolyse (siehe Hintergrundinformationen). [h] ct = Chiralitätstransfer.

Tabelle 2: Enantiospezifische und hochgradig *syn*-diastereoselektive BF₃·OEt₂-vermittelte S_E2'-Reaktionen α-chiraler Allylstannane mit Aldehyden.


Nr.	Allylbenzoat			Aldehyd		Produkt	d.r. ^[c]	ee [%] ^[a]	ct [%]
R ¹	R ²	ee [%] ^[a]	R ³	Ausb. [%] ^[b]					
1	Ph	Et	99 (S)	Ph		56	> 95:5	99	100
2	Ph	Et	99 (S)			49	92:8	92 ^[d]	93
3	Ph	Et	99 (S)			63	92:8	94 ^[d]	95
4	Ph	Et	99 (S)	Cy		62	> 95:5	99	100
5	Ph	Et	99 (S)	iPr		46	> 95:5	98	99
6 ^[e]		Me	99 (S)			50	93:7	99	100

[a] Siehe [a] in Tabelle 1. [b] Ausbeute (bezogen auf die anfängliche Menge an Allylbenzoat) an analytisch reinem Produkt nach Blitzchromatographie an Kieselgel. [c] Siehe [c] in Tabelle 1. [d] Siehe [e] in Tabelle 1. [e] Der abgebildete Homoallylalkohol wurde nicht isoliert; noch vorhandener 3-Anisaldehyd reagierte mit dem erwarteten Produkt zu einem Isochroman (alle Details in den Hintergrundinformationen).

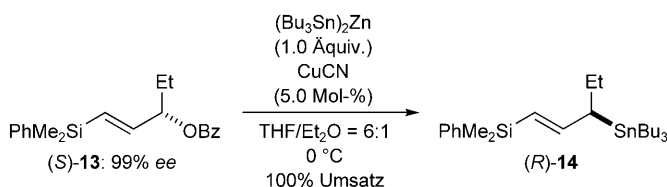
Substitutionen mit $(R_3Si)_2Zn$ und $(R_3Sn)_2Zn$ identischen Mechanismen gehorchen.^[12]

Für das „nichtsymmetrische“ Allylbenzoat (*S*)-**5** verlaufen beide Schritte, die regioselektive allylische Substitution $[(S)-5 \rightarrow (R)-9]$ und die diastereoselektive elektrophile Substitution $[(R)-9 \rightarrow anti-12]$, enantiospezifisch und liefern *anti*-**12** mit einem ausgezeichneten *ee*-Wert von 99%. Die mittelmäßige chemische Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1) entspricht den Erwartungen für eine thermische S_E2' -Reaktion.^[1,4] Indem wir in einem gesonderten Experiment das Stannan (*R*)-**9** mehrere Stunden bei 150°C beließen, konnten wir zeigen, dass die allylische Transposition der Zinngruppe langsam ist; nach 36 h wurde ein Isomerenverhältnis von etwa 75:25 zugunsten von (*R*)-**9** festgestellt. Diese vielversprechenden Ergebnisse ermutigten uns, einige repräsentative Aldehyde in der S_E2' -Reaktion mit (*R*)-**9** zu untersuchen. Außer bei *i*PrCHO als Elektrophil wurden die *anti*-konfigurierten Homoallylkohole^[16] allesamt fast enantiomerenrein erhalten (Tabelle 1, Nr. 1–4). Da *meta*-methoxysubstituierte Arene als maskierte β -Ketocarbonsäureester gesehen werden können,^[17] synthetisierten wir auch das entsprechend substituierte Allylstannan und brachten es mit 3-Anisaldehyd zur Reaktion (Tabelle 1, Nr. 5).

Lewis-Säure-vermittelte Carbonyllallylierungen, beispielsweise mit $BF_3 \cdot OEt_2$ als Lewis-Säure,^[1,2,10] sind erheblich weiter verbreitet als thermische S_E2' -Reaktionen. Sie verlaufen über acyclische Übergangszustände, deren genaue Konformation, also antiperiplanar oder synclinal, noch immer diskutiert wird;^[18] unabhängig davon wird jeweils das *syn*-Produkt erhalten. Beim Versetzen einer äquimolaren Mischung aus unserem enantiomerenreinen nur-Kohlenstoff-substituierten Stannan (*R*)-**9** und einem Aldehyd mit $BF_3 \cdot OEt_2$ entstanden die *syn*-konfigurierten,^[16] hochgradig enantiomerenangereicherten Homoallylkohole in guten chemischen Ausbeuten; die Diastereoselektivitäten waren in allen Fällen annehmbar (Tabelle 2, Nr. 1–5). Das methoxyfunktionalisierte System war ähnlich gut, lieferte allerdings den gewünschten Homoallylkohol nur als Zwischenprodukt (Tabelle 2, Nr. 6), das mit dem verbliebenen Aldehyd zu einem Isochroman weiterreagierte (mechanistische Erklärung in den Hintergrundinformationen).

In einem ersten Ansatz, die Anwendungsbreite der vorgestellten Reaktion zu erweitern, nutzten wir das siliciumhaltige Benzoat (*S*)-**13** für einen enantioselektiven Einstieg in die attraktive Chemie zinn- und siliciumfunktionalisierter Allylbausteine.^[19,20] Die kupferkatalysierte Kohlenstoff-Zinn-Bindungsknüpfung führte auch tatsächlich zum enantiomerenangereicherten difunktionellen Synthesebaustein (*R*)-**14** (Schema 4), doch war dieser zu instabil für weitere Syntheseoperationen. Kontrollversuche bestätigten, dass schon $BF_3 \cdot OEt_2$ allein in der Lage ist, (*R*)-**14** innerhalb von Minuten quantitativ zu zersetzen, während (*R*)-**9** einigermaßen stabil gegenüber Lewis-Säuren ist. Die Anwendung von (*R*)-**14** bleibt demnach eine Herausforderung.

Unsere kupferkatalysierte allylische Substitution mit einem Bis(triorganostannyl)zinkreagens füllt eine Lücke in der Liste enantiokontrollierter Allylierungen. Enantiospezifische und diastereoselektive sowohl thermische als auch



Schema 4. Synthese eines α -chiralen, difunktionellen allylischen Synthesebausteins.

Lewis-Säure-vermittelte Carbonyllallylierungen veranschaulichen das Synthesepotenzial, das in der bislang schwer zugänglichen Verbindungsklasse α -chiraler Allylstannane steckt. Wir untersuchen derzeit Glyoxalate als Elektrophile und werden uns danach der anspruchsvollen Chemie der obengenannten difunktionellen Allylsysteme zuwenden.

Eingegangen am 12. März 2009

Online veröffentlicht am 13. Mai 2009

Stichwörter: Allylierungen · Allylische Substitutionen · Enantiospezifität · Stannane · Stereoselektive Synthesen

- [1] Umfangreiche Zusammenfassungen: a) B. W. Gung in *Organic Reactions*, Vol. 64 (Hrsg.: L. E. Overman), Wiley, Hoboken, **2004**, S. 1–113; b) R. L. Marshall in *Science of Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: M. G. Molony), Thieme, Stuttgart, **2003**, S. 573–605.
- [2] Wichtige Zusammenfassungen: a) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8153–8166; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 31–47.
- [3] Ausgewählte Überblicke über Carbonyllallylierungen: a) schöne Zusammenstellung chiraler Allylmethylreagentien in der Einleitung: J. F. Bower, I. S. Kim, R. L. Patman, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 36–48; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 34–46; b) vollständige Zusammenfassung der Allylborierung: H. Lachance, D. G. Hall in *Organic Reactions*, Vol. 73 (Hrsg.: S. E. Denmark), Wiley, Hoboken, **2008**, S. 1–573; c) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763–2794; d) S. E. Denmark, N. G. Almstead in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley, Weinheim, **2000**, S. 299–401; e) S. E. Chemler, W. R. Roush in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 403–490; f) C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1293–1316; g) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207–2293.
- [4] a) V. J. Jephcote, A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 800–802; b) A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1521–1527.
- [5] a) T. Krämer, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7037–7040; b) J. A. Marshall, G. S. Welmaker, B. W. Gung, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 647–656.
- [6] Unseres Wissens existiert nur eine einzige Arbeit zur gezielten Synthese *Z*-konfigurierter, α -chiraler Allylstannane: S. Okamoto, S.-i. Matsuda, D. K. An, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6323–6326.
- [7] Ausgewählte Synthesen von (primären) Allylstannanen durch allylische Substitution: a) Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1264–1265; b) B. M. Trost, J. W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6835–6837; c) S. Matsubara, K. Wakamatsu, Y. Morizawa, N. Tsuboniwa, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 1196–1199; d) S. Weigand, R. Brückner, *Synthesis* **1996**, 475–482; e) O. A. Wallner, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1829–1831.

- [8] Oshima und Nozaki testeten im Rahmen ihrer wegweisenden Beiträge zu Übergangsmetallkatalysierten Kohlenstoff-Element-Bindungsknüpfungen Bis(triorganostanny)zinkverbindungen als nucleophile Zinnquellen: a) J.-i. Hibino, S. Matsubara, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2151–2154; b) S. Matsubara, J.-i. Hibino, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 163–172.
- [9] Zinnbasierte Zinkreagentien wurden jüngst in 1,2-Additionen an Aldehyde eingesetzt: a) S. Mohapatra, A. Bandyopadhyay, D. K. Barma, J. H. Capdevila, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4759–4762; b) A. He, J. R. Falck, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6688–6691; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6586–6589.
- [10] Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 243–249.
- [11] Kupferkatalysierte Reaktionen von siliciumbasierten Zinkreagentien: a) konjugierte Addition: M. Oestreich, B. Weiner, *Synlett* **2004**, 2139–2142; b) allylische Substitution: M. Oestreich, G. Auer, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 637–640; c) Reaktionen mit Alkinen, 1,3-Dienen und Styrol: G. Auer, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2006**, 311–313.
- [12] E. S. Schmidtman, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2006**, 3643–3645.
- [13] Obwohl die Triorganostannyllithium- anders als die analogen Triorganosilyllithiumverbindungen bereits recht weich sind, werden ihre Zinkanaloga benötigt, um die allylische Substitution von Benzoaten und Acetaten ohne Desacylierung zu ermöglichen.
- [14] Sowohl die reduktive Metallierung als auch die Lithium-Zink-Transmetallierung setzen beträchtliche Mengen an Lithium- und Zinkchlorid frei. Die Entfernung dieser Lewis-Säuren durch wiederholte Extraktion mit H₂O könnte von Vorteil sein (vgl. Hintergrundinformationen).
- [15] M. A. Vincent, I. H. Hillier, R. J. Hall, E. J. Thomas, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4680–4684.
- [16] Die relative Konfiguration wurde für beide Diastereomere nach einer Sequenz aus reduktiver Ozonolyse und Acetalisierung eindeutig zugeordnet (siehe Hintergrundinformationen).
- [17] G. Bringmann, G. Künkel, T. Geuder, *Synlett* **1990**, 253–255.
- [18] S. E. Denmark, E. J. Weber, T. M. Wilson, T. M. Willson, *Tetrahedron* **1989**, 45, 1053–1065.
- [19] Reaktionen mit Aldehyden: a) Y. Yamamoto, Y. Saito, K. Maruyama, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 292, 311–318; b) G. E. Keck, D. R. Romer, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6083–6089; c) J. M. Tinsley, E. Mertz, P. Y. Chong, R.-A. F. Rarig, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4245–4248.
- [20] Die Reaktion mit Glyoxalaten schuf einen vielseitigen Zugang zu Panek-artigen Systemen: R. T. Beresis, J. S. Solomon, M. G. Yang, N. F. Yain, J. S. Panek, *Org. Synth.* **1997**, 75, 78–86.