



Asymmetrische Katalyse mit CO₂: Die direkte α -Allylierung von Ketonen

Gabriele Pupo, Roberta Properzi und Benjamin List*

Abstract: Quartäre Stereozentren sind Bestandteile einer Vielzahl von bioaktiven Molekülen. In der Vergangenheit erwies sich die Tsuji-Trost-Reaktion als eine umfangreiche Methode zur C-C-Bindungsknüpfung, die prinzipiell den Zugang zu quartären Stereozentren durch α -Allylierung von Ketonen ermöglichen sollte. Trotz bekannter indirekter Methoden ist die direkte katalytische α -Allylierung verzweigter Ketone allerdings bisher unbekannt. Durch die Kombination von Enol-Katalyse und CO₂ als formaler Katalysator konnten wir eine Lösung dieses Problems erarbeiten. Wir berichten hier über die direkte, enantioselektive und atomökonomische Tsuji-Trost- α -Allylierung verzweigter Ketone mit Allylalkohol. Die beschriebene Methode ermöglicht die Synthese von quartären Stereozentren in hoher Enantioselektivität mit Wasser als einzigm Nebenprodukt. Wir erwarten, dass diese Methode Anwendung in der asymmetrischen Katalyse findet und zur Entwicklung neuer atomökonomischer Reaktionen führt.

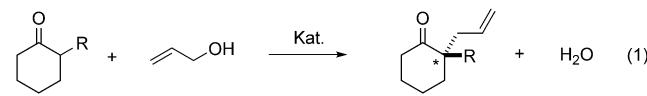
Quartäre Stereozentren sind häufig auftretende Strukturmotive in Naturstoffen und Pharmazeutika. So enthalten beispielsweise mehr als zehn Prozent der Top 200 verschreibungspflichtigen Medikamente ein solches Stereozentrum.^[1] In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der selektiven Synthese quartärer Stereozentren erzielt,^[2] wobei sich, neben anderen Methoden, die asymmetrische Tsuji-Trost- α -Allylierung^[3] als sehr nützlich erwiesen hat.^[4–6] Werden jedoch unsymmetrisch verzweigte Ketone als Substrate verwendet (beispielsweise 2-Phenyl- oder 2-Methylcyclohexanon), so kommt das Problem der selektiven Steuerung der isomeren Enolate erschwerend hinzu (tetra- gegenüber trisubstituiert). Seit den bahnbrechenden Studien der Trost-Gruppe^[7] wurden indirekte Lösungen dieses Problems entwickelt. So ist unter Phasentransferbedingungen (PTC) eine Reaktion mit aktivierten Substraten möglich.^[8] Die meisten der entwickelten Methoden verwenden Pd⁰ sowie chirale Liganden und sind nur auf bestimmte Klassen von Substraten (beispielsweise β -Ketoester, 1,3-Diketone, Tetralone)^[7,9] oder vorab gebildete Enolate (beispielsweise Enoether oder Metallenolate)^[10] anwendbar oder finden unter decarboxylierenden Bedingungen statt.^[5,11] Diese indirekten Methoden leiden unter einer niedrigen Atomökonomie, benötigen zusätzlichen synthetischen Aufwand zur Herstellung speziell funktionalisierter Edukte und haben oft einen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201601545
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201601545

eingeschränkten Anwendungsbereich. Trotz vieler Entwicklungen auf diesem Gebiet wurde eine allgemein anwendbare, direkte, katalytische und enantioselektive α -Allylierung unsymmetrisch substituierter Ketone nicht erreicht.

Kürzlich beschrieben wir eine direkte α -Allylierung verzweigter Aldehyde mit Allylalkoholen unter Verwendung eines katalytischen Systems aus achiralem Amin/chiralem Brønsted-Säure/Pd⁰,^[12] wobei die Enantioselektivität der Reaktion allein durch das chirale Gegenanion bestimmt wurde.^[13] Weiterhin entwickelte die Carreira-Gruppe eine enantio- und diastereodivergente α -Allylierung verzweigter Aldehyde mit einem Katalysatorsystem aus einem chiralen Amin und einem chiralen Iridium- π -Komplex.^[14]

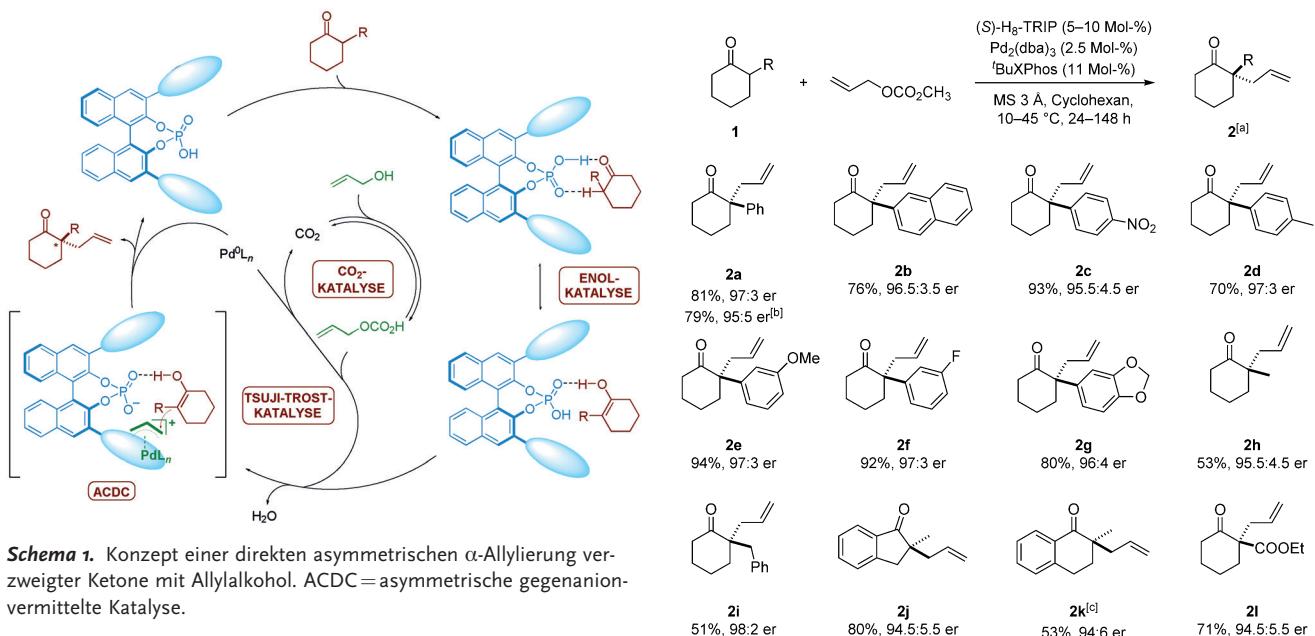
Die Verwendung unsymmetrisch substituierter cyclischer Ketone beinhaltet ein anspruchsvolles Problem der Regioselektivität, da selektiv das sterisch mehr gehinderte Enol reagieren muss. Kürzlich berichteten wir über das Konzept der Enol-Katalyse,^[15] bei der ein nukleophiles Enol durch die Interaktion eines α -verzweigten Ketons mit einer chiralen Phosphorsäure gebildet wird,^[16] analog zur enzymatischen Enolisierung.^[17] Durch die bevorzugte Reaktion über das höher substituierte Enol erschien uns dieser Aktivierungsmechanismus ideal geeignet für die beabsichtigte direkte α -Allylierung. Um weiterhin die Atomökonomie des Prozesses zu erhöhen, strebten wir die Verwendung von einfacherem Allylalkohol an, was in der Kombination mit Ketonen noch unbekannt ist [Gl. (1)].



Obwohl Allylalkohol für die α -Allylierung von Aldehyden geeignet war,^[12b] blieben erste Versuche an Ketonen erfolglos. Wir vermuteten die Lösung des Problems in einer zusätzlichen Aktivierung des Allylalkohols durch CO₂, welches als katalytisches Reagenz fungiert. Dabei könnte eine reaktivere π -Allyl-Vorstufe, wie beispielsweise der entsprechende Kohlensäureester, gebildet werden.^[18] Dementsprechend entwarfen wir einen aus drei Zyklen bestehenden Katalysezyklus (Schema 1). Darin interagiert anfänglich die chirale Phosphorsäure (HA*) mit dem Keton und ermöglicht somit eine Reaktion über das thermodynamisch stabilere Enol. Zeitgleich erfolgt eine Aktivierung des Allylalkohols durch CO₂, vermutlich säure- oder Palladium-katalysiert, zum entsprechenden Kohlensäureester. In einem parallelen Tsuji-Trost-Katalysezyklus wird das π -Allyl-Pd-Elektrophil durch oxidative Addition an den Kohlensäureester generiert. Die

[*] G. Pupo, Dr. R. Properzi, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: list@kofo.mpg.de

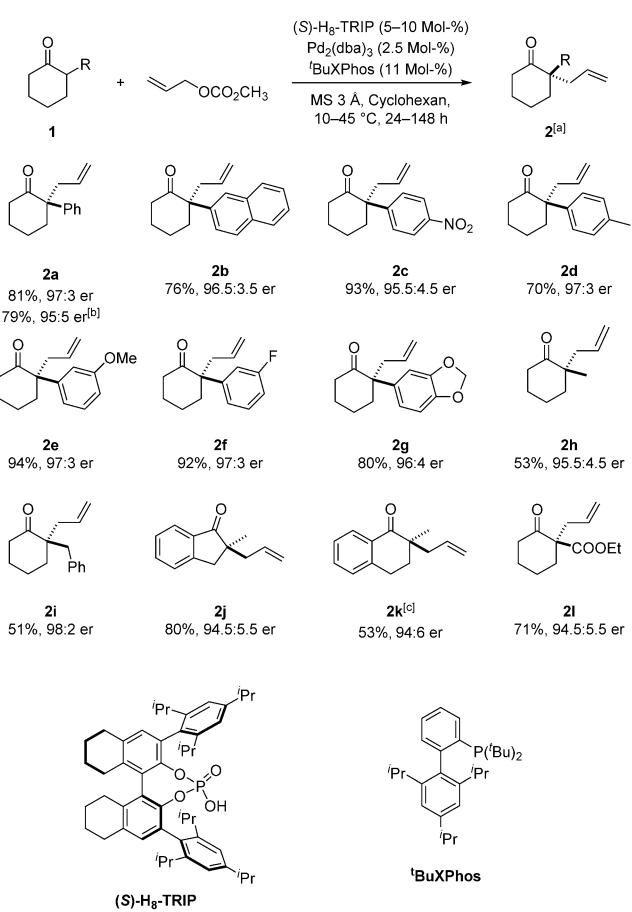
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201601545> zu finden.



Ausbildung eines $[Pd\text{-Allyl}]^+A^{*-}$ -Komplexes würde in diesem Schritt, nach Abgabe von Wasser und Regenerierung des CO_2 , geschehen. Anschließender nukleophiler Angriff des Enols an das π -Allylkation, reduktive Eliminierung sowie Freisetzung der chiralen Säure würden dann das gewünschte Produkt ergeben und den Katalysator regenerieren.

Die Möglichkeit der asymmetrischen α -Allylierung von Ketonen wurde zunächst mit Kohlensäureallylmethylester als Elektrophil untersucht. Dabei reagierte 2-Phenylcyclohexanon in Anwesenheit von 10 Mol-% kommerziell erhältlicher (S)-TRIP-Phosphohorsäure und 2.5 Mol-% verschiedener Pd^0 -Quellen mit einem Überschuss an Allylierungsreagenz (Hintergrundinformationen, Tabelle S1). In der Abwesenheit eines Phosphinliganden wurden, vermutlich aufgrund der geringen Stabilität des Palladium-Komplexes und der raschen Bildung von Palladium-Schwarz, nur Spuren des allylierten Produkts erhalten. Dennoch konnte das Produkt in vielversprechender Enantioselektivität detektiert werden (bis zu 89:11 er). Wir vermuteten, dass der Ligand entscheidend für Ausbeute sowie Enantioselektivität ist, da er Einfluss auf Sterik sowie Stabilität des Elektrophils besitzt. In der Tat konnte bei Verwendung verschiedener Phosphine ein starker Effekt auf die Reaktivität sowie Enantioselektivität beobachtet werden (Hintergrundinformationen, Tabelle S2). Sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche Phosphine auf Biphenylbasis führten fast ausschließlich zum gewünschten Regioisomer. Bei Verwendung des sterisch sehr gehinderten Liganden 'BuXPhos^[19] in Kombination mit der chiralen Säure konnte das gewünschte Produkt in guter Enantioselektivität beobachtet werden (88:12 er). Durch weitere Anpassung des Katalysators und Optimierung der Reaktionsbedingungen (Hintergrundinformationen, Tabellen S3–S6) konnte schlussendlich, durch Verwendung von (S)-Hg-TRIP als Katalysator und einer Reaktionstemperatur von 35 °C, das Produkt **2a** in 81 % Ausbeute sowie 97:3 er isoliert werden.

Unser Reaktionsentwurf ermöglicht die erste allgemeine, enantio- und regioselektive α -Allylierung verzweigter Ketone

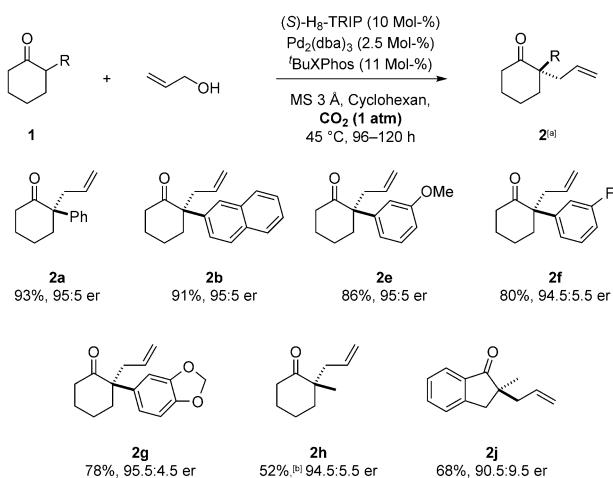


(Schema 2). Ketone mit niedrigerem pK_a (z.B. α -Aryl-substituierte Ketone) sind anspruchsvolle Substrate, da decarboxylierende asymmetrische Allylalkylierungen nur unzureichende Ergebnisse lieferten und nur wenige, von vorab gebildeten Metallenolaten ausgehende Beispiele bekannt sind.^[10e] Unter Anwendung unserer Methode reagierten elektronenreiche und elektronenarme α -Arylketone zu den entsprechenden Produkten in hohen Ausbeuten und bei spielslosen Enantioselektivitäten (bis zu 97:3 er). Substrate mit höherem pK_a , beispielsweise α -Alkyl-substituierte Ketone, ergaben die gewünschten Produkte in exzellenter Enantioselektivität (bis zu 98:2 er) und in moderaten bis guten Ausbeuten, verunreinigt mit kleinen Mengen des entsprechenden Regioisomers. Andere Substratklassen wie beispielsweise β -Ketoester, Indanon- oder Tetralonderivate sind kompatibel mit unserem Protokoll und ergaben die Produkte **2j–2l** in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis zu 94.5:5.5 er).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wendeten wir uns dem eigentlichen Ziel zu: der Verwendung von Allylalkohol als atomökonomische Alternative zu entsprechenden Car-

bonaten. Wie erwartet sank die Ausbeute – unter optimierten Bedingungen und sowohl unter Luft als auch Argon – unter 15%, wobei jedoch die Enantioselektivität nur geringfügig beeinträchtigt war. Reaktivität, Umsatz sowie Enantioselektivität konnten wieder realisiert werden, wenn die Reaktion unter einer Atmosphäre von CO₂ durchgeführt wurde, wobei Produkt **2a** in einer Ausbeute von 93% und 95:5 er isoliert werden konnte (siehe Hintergrundinformationen).

Die Allgemeingültigkeit dieses CO₂-basierten Protokolls und die Richtigkeit unseres Konzepts wurden durch die erfolgreiche Anwendung anderer α -substituierter Ketone bestätigt (Schema 3). Die Ergebnisse deuten auf die In-situ

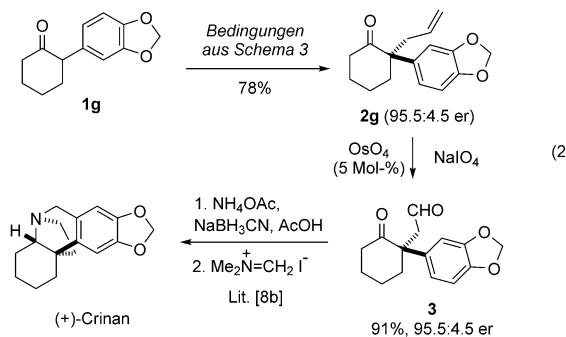


Schema 3. a) Direkte asymmetrische α -Allylierung verzweigter Ketone mit CO₂ und Allylalkohol. [a] Isolierte Ausbeute bei einem Reaktionsansatz von 0.1 mmol des Ketons sowie 3 Äquiv. des Allylalkohols. [b] NMR-Ausbeute, bestimmt mit Triphenylmethan als internem Standard.

Erzeugung einer π -Allyl-Vorstufe ähnlich dem Allylcarbonat. Der genaue Mechanismus der Aktivierung des Allylalkohols durch CO₂ ist zurzeit nicht bekannt, jedoch vermuten wir eine Gleichgewichtseinstellung zwischen CO₂/Allylalkohol und dem entsprechenden Kohlensäureallylester.^[18] Anschließend folgt die oxidative Addition des Palladiums, Regeneration des CO₂ und die Freisetzung eines Moleküls H₂O. Interessanterweise würden formal schon katalytische Mengen Kohlendioxid für diese Art der Aktivierung ausreichen.

Um das Potential unserer Methode für die Synthese von Naturstoffen unter Beweis zu stellen, entwickelten wir eine kurze und enantioselektive formale Totalsynthese des Amaryllidaceae-Alkaloids (+)-Crinan [Gl. (2)] ausgehend vom kommerziell erhältlichen Keton **1g**. Unter Verwendung unserer neuartigen CO₂-vermittelten α -Allylierung konnte das Produkt **2g** in 78% Ausbeute und 95.5:4.5 er isoliert werden. Anschließende Oxidation ergab Verbindung **3**, welche in zwei weiteren Schritten zur Zielverbindung (+)-Crinan umgesetzt werden kann.^[8b] Dieser vierstufige Ansatz ist der bisher kürzeste Zugang zu (+)-Crinan.

Schlüsselfaktoren zur Entwicklung neuer Synthesemethoden sind ihre allgemeine Anwendbarkeit, Selektivität, Effizienz sowie Atomökonomie. Geleitet von diesen Prinzipien entwarfen und entwickelten wir die Lösung für das seit langem bestehende Problem der direkten α -Allylierung verzweigter cyclischer Ketone. Die Kombination von Palladium-, Enol- und der asymmetrischen gegenanionvermittelten Katalyse sowie einer neuartigen CO₂-katalysierten Substrataktivierung führten zu einer Methode zum enantioselektiven Aufbau quartärer Stereozentren. Wir gehen davon aus, dass dieses operativ einfache System breite Anwendung in der Naturstoff- und Arzneimittelsynthese findet und dass das hierin beschriebene Konzept zur Entwicklung weiterer selektiver und atomökonomischer Reaktionen führt.



pien entwarfen und entwickelten wir die Lösung für das seit langem bestehende Problem der direkten α -Allylierung verzweigter cyclischer Ketone. Die Kombination von Palladium-, Enol- und der asymmetrischen gegenanionvermittelten Katalyse sowie einer neuartigen CO₂-katalysierten Substrataktivierung führten zu einer Methode zum enantioselektiven Aufbau quartärer Stereozentren. Wir gehen davon aus, dass dieses operativ einfache System breite Anwendung in der Naturstoff- und Arzneimittelsynthese findet und dass das hierin beschriebene Konzept zur Entwicklung weiterer selektiver und atomökonomischer Reaktionen führt.

Experimentelles

Katalytische asymmetrische Synthese von (*S*)-**2a** mit CO₂-aktiviertem Allylalkohol: In einem Schlenk-Gefäß, ausgestattet mit einem Rückflusskühler/Kühlfinger wurden 2-Phenylcyclohexanon (0.1 mmol, 1 Äquiv.), MS 3 Å (100 mg), (*S*)-Hg-TRIP (10 Mol-%), 'BuXPhos (11 Mol-%) und Pd₂(dba)₃ (2.5 Mol-%) in 1 mL Cyclohexan (0.1M) gelöst. Nach drei Tieffrieren/Vakuum/Tauen/CO₂-Zyklen wurde das Reaktionsgemisch für 96 h bei 45 °C unter einer Atmosphäre von CO₂ (1 atm, Ballon) gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und direkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Für die vollständigen Versuchsvorschriften sowie Charakterisierungen der Produkte siehe die Hintergrundinformationen.

Acknowledgements

Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung (Stipendium an G.P.), der GC-Abteilung des MPI für Kohlenforschung sowie Hendrik van Thienen für die Synthese von (*S*)-TRIP.

Stichwörter: α -Allylierung · Allylalkohole · Atomökonomie · Enol-Katalyse · Quartäre Stereozentren

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6099–6102
Angew. Chem. **2016**, *128*, 6204–6207

[1] a) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters. Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006; b) K. W. Quasdorf, L. E. Overman, *Nature* **2014**, *516*, 181–191.

[2] Für Übersichtsartikel, siehe: a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; b) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, *369*–396.

- [3] Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln über Allylalkylierungen und deren Anwendungen in Totalsynthesen, siehe: a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.
- [4] M. Braun, T. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952–6955; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7106–7109.
- [5] Y. Liu, S.-J. Han, W.-B. Liu, B. M. Stoltz, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 740–751.
- [6] M. Braun, T. Meier, F. Laicher, P. Meletis, M. Fidan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 303–314.
- [7] a) B. M. Trost, R. Radinov, E. M. Grenzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879–7880; b) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759–6760.
- [8] a) E. J. Park, M. H. Kim, D. Y. Kim, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6897–6899; b) T. Kano, Y. Hayashi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7134–7137.
- [9] T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113–120.
- [10] Für ausgewählte Beispiele, siehe: a) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174–184; b) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343–18357; c) F. Nahra, Y. Macé, A. Boreux, F. Billard, O. Riant, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10970–10981; d) T. Graening, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17192–17193; e) B. M. Trost, G. M. Schroeder, J. Kristensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3492–3495; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3642–3645.
- [11] a) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044–15045; b) D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, S. Masaki, S. Ma, Z. Novák, M. R. Krout, R. M. McFadden, J. L. Roizen, J. A. Enquist, Jr., D. E. White, S. R. Levine, K. Petrova, A. Iwashita, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199–14223; c) C. M. Reeves, D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2314–2317.
- [12] a) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337; b) G. Jiang, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471–9474; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9643–9646.
- [13] Für aktuelle Übersichtsartikel zu chiralen Anionen in der asymmetrischen Katalyse, siehe: a) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; b) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499; c) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614.
- [14] S. Krautwald, D. Sarlah, M. A. Schafroth, E. M. Carreira, *Science* **2013**, *340*, 1065–1068.
- [15] I. Felker, G. Pupo, P. Kraft, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1960–1964; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1983–1987.
- [16] a) G. Pousse, F. Le Cavelier, L. Humphreys, J. Rouden, J. Blanchet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3582–3585; b) G. A. Shevchenko, G. Pupo, B. List, *Synlett* **2015**, *26*, 1413–1416; c) X. Yang, D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3205–3208. Für aktuelle Übersichtsartikel über chirale Phosphosäuren in der asymmetrischen Katalyse, siehe: d) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; e) M. Terada, *Synthesis* **2010**, *12*, 1929–1982; siehe auch: f) M. R. Monaco, R. Properzi, B. List, *Synlett* **2016**, *27*, 591–594; g) T. Akiyama, *Synlett* **2016**, *27*, 542–545.
- [17] R. Pollack, *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 341–353.
- [18] M. Sakamoto, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1065–1078.
- [19] C. H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321–4326; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4427–4432.

Eingegangen am 12. Februar 2016

Online veröffentlicht am 13. April 2016