

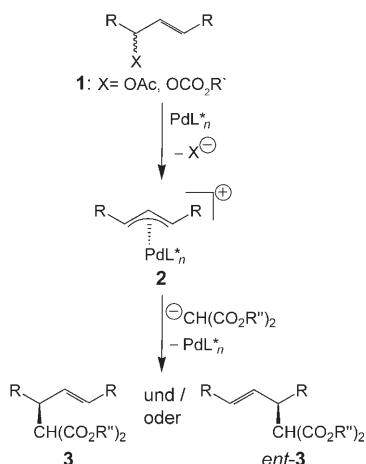
Tsuji-Trost-Allylierung mit Ketonenolaten

Manfred Braun* und Thorsten Meier

Stichwörter:

Chiralität · Homogene Katalyse · Palladium · Stereoselektivität · Substitutionen

Die von Tsuji entdeckte und von Trost intensiv weiterentwickelte palladiumkatalysierte Allylsubstitution mit Kohlenstoffnucleophilen hat sich als eine außerordentlich fruchtbare und vielseitige Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen erwiesen. Im Allgemeinen geht die Reaktion von einem Allylsubstrat **1** aus (meistens ein Acetat oder Carbonat), das mit einer geeigneten Palladium(0)-Verbindung einen π -Allylkomplex **2** bildet (Schema 1). Dabei nimmt das Übergangs-



Schema 1. „Standardversion“ der enantioselectiven Tsuji-Trost-Allylierung.

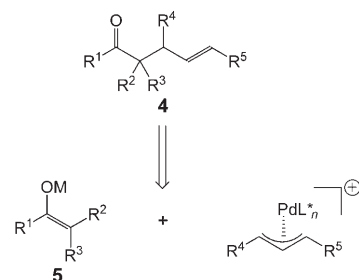
metall die Oxidationsstufe + II an, und die Allyleinheit wird zu einem starken Kohlenstoffelektrophil. In der anschließenden Reaktion mit dem Kohlenstoffnucleophil werden die Allylierungspro-

dukte **3** erhalten; gleichzeitig wird das Edelmetall in der Oxidationsstufe 0 freigesetzt, sodass sich der Katalysezyklus schließt.^[1]

Verschiedenartige chirale Liganden L^* wurden entwickelt, um den Angriff des Nucleophils auf eines der diastereotopen Enden des Allylkomplexes **2** zu lenken, sodass die Alkene **3** oder *ent*-**3** enantioselectiv aus dem racemischen Reaktant **1** entstehen. Darüber hinaus wurden kürzlich Lösungen für das Problem der Bildung von Regioisomeren gefunden, das beim Einsatz von Substraten **1** mit ungleichen Resten R auftritt.^[2]

Ungeachtet der eindrucksvollen Fortschritte seit den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde ein gravierender Nachteil dieser Reaktion nicht behoben: die Beschränkung in der Art des Kohlenstoffnucleophils. So wurden fast ausschließlich „weiche“ Carbanionen verwendet, die sich von C-H-Säuren mit pK_s -Werten unter 20 ableiten, und die Kombination von Malonsäureestern mit Diphenylallylacetat (**1**, $R = Ph$) wurde zu einer Standardvorschrift für palladiumkatalysierte Allylierungen, insbesondere dann, wenn die Leistungsfähigkeit chiraler Liganden L^* getestet werden sollte. Es ist offensichtlich, dass bei dieser Kombination nur ein stereogenes Zentrum gebildet wird, und zwar in der Allylposition. Wenn jedoch, wie in Schema 2 für die Retrosynthese olefinischer Ketone **4** gezeigt, das Ziel die Bildung stereogener Zentren in der Homoallylposition ($R^2 \neq R^3$, $R^4 = H$) oder sowohl in der Allyl- als auch in der Homoallylposition ($R^2 \neq R^3$, $R^4 \neq H$) ist, so sind die vorgebildeten „harten“ Metallenolate **5** die geeigneten Nucleophile.

Die Chemie der vorgebildeten Enolate einerseits und die Tsuji-Trost-



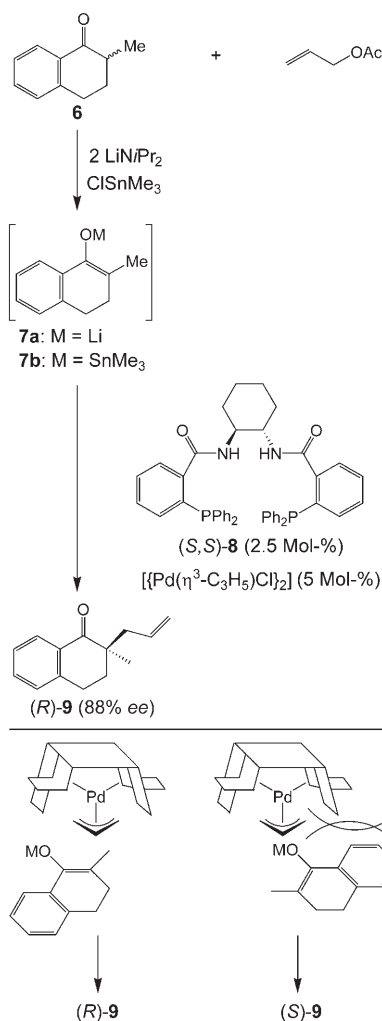
Schema 2. Eine Retrosynthese führt olefinische Ketone **4** auf Enolate **5** und Allylpalladium-Komplexe zurück. $R^1 = \text{Alkyl, Aryl}$; $R^2-R^5 = H, \text{Alkyl, Aryl}$.

Reaktion andererseits entwickelten sich zur gleichen Zeit, nämlich seit den 1970er Jahren.^[3] Überraschenderweise wurden jedoch nur wenige Versuche unternommen, beide Konzepte miteinander zu verbinden. Es scheint, dass man aufgrund früher, enttäuschender Resultate vor Umsetzungen von Allylpalladium-Komplexen mit „harten“ Enolaten zurückschreckte. Vereinzelt Versuche waren entweder wenig erfolgreich^[4a] oder blieben unbeachtet.^[4b,c] Insbesondere stereoselektive Varianten dieser Umsetzung wurden erst mit Beginn dieses Jahrzehnts entwickelt.^[5]

Im Jahr 1999 berichteten Trost und Schroeder über die erste enantioselective Allylierung eines nicht stabilisierten Ketonenolats.^[6a] Wie in Schema 3 gezeigt, wurde das aus 2-Methyltetralon (**6**) erzeugte Zinnenolat **7b** einer palladiumkatalysierten Allylierung unterworfen, die durch den C_2 -symmetrischen Liganden **8** gesteuert wurde. Dabei wurde das Keton (*R*)-**9** in 88% *ee* und 99% Ausbeute erhalten, wenn der Ligand (*S,S*)-**8** zum Einsatz kam, der den Angriff des Enolats auf die *Si*-Seite der Allylpalladium-Zwischenstufe lenkt.

Der stereochemische Verlauf wird durch die in Schema 3 unten gezeigte

[*] Prof. Dr. M. Braun, Dr. T. Meier
Institut für Organische Chemie und
Makromolekulare Chemie
Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-81-15079
E-Mail: braunm@uni-duesseldorf.de

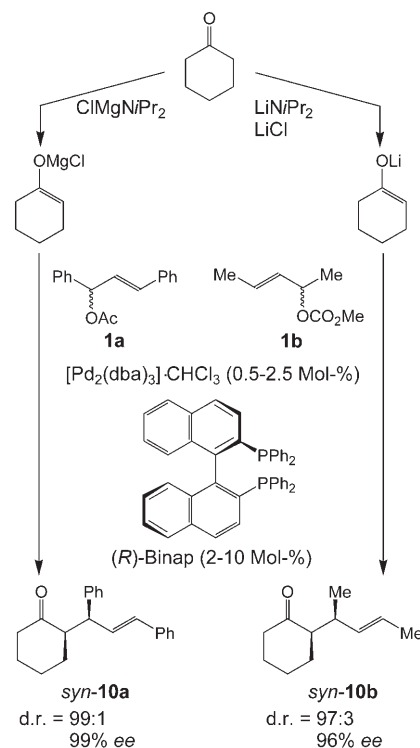


Schema 3. Durch den C_2 -symmetrischen Liganden **8** gesteuerte enantioselective Allylierung von 2-Methyltetralon (**6**).

Darstellung plausibel erklärt, wobei der C_2 -symmetrische Ligand (S,S) -**8** vereinfacht wiedergegeben ist. Es wird deutlich, dass die ungünstige Topizität mit gravierender sterischer Hinderung verbunden ist. Die Methode wurde auf mehrere Allylsubstrate sowie verschiedene Sechsring- und Fünfringketone angewendet.^[6] In allen Fällen befindet sich in α -Stellung zur Carbonylgruppe ein Methylsubstituent, wodurch eine spätere Racemisierung vermieden wird, die als Folge der Verwendung eines Überschusses an Base (Lithiumdiisopropylamid) unweigerlich eintreten würde. Darüber hinaus enthalten die eingesetzten Ketone keine Wasserstoffatome in der α' -Position, sodass eine Zweifachallylierung ausgeschlossen ist. Die Arbeitskreise um Trost^[6] sowie Hou und Dai^[7a] konnten zeigen, dass mit

verschiedenen Liganden am Palladiumzentrum eine enantioselective Allylierung von Methyltetralon **6** auch über das Lithiumenolat **7a** möglich ist.

Über die erste diastereo- und enantioselective Allylierung von Cyclohexanon berichteten wir im Jahr 2000.^[8] Bei der in Schema 4 gezeigten, durch



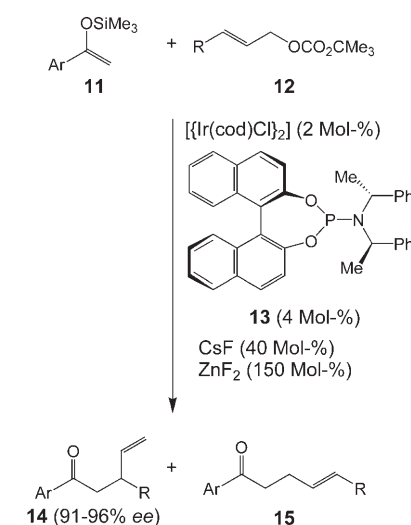
Schema 4. Diastereo- und enantioselective Allylierung von Cyclohexanon-Enolaten.

den Binap-Palladium-Komplex vermittelten Reaktion mit Diphenylallylacetat **1a** ergab das Magnesiumenolat das beste Ergebnis. Überwiegend bildete sich dabei das *syn*-Diastereomer **10a** mit einem Enantiomerenüberschuss von 99% ee.

Bei der Reaktion des dimethylsubstituierten Analogons **1b** war wegen des reaktionsträgen Elektrophils ein reaktiveres Enolat erforderlich. Das Lithiumenolat erwies sich in Verbindung mit Lithiumchlorid als geeignetes Reagens; diese Kombination führte zum Allylierungsprodukt **10b** mit einem *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis von 97:3. Das Hauptdiastereomer entstand mit 96% ee.^[9a] Auch Lithiumenolate acyclischer Ketone erwiesen sich als geeignete Nucleophile für palladiumkatalysierte Allylsubstitutionen.^[8] Für einen hoch

stereoselektiven Allylierungsschritt ist die Kontrolle der Enolatstruktur erforderlich, und der Zusatz von Silbersalzen wirkt sich vorteilhaft aus.^[7b]

Die Arbeitsgruppe von Hartwig stellte kürzlich eine regio- und enantioselective Allylierung von nicht stabilisierten Ketonenolaten vor.^[10] Wird bei nucleophilen Substitutionen an unsymmetrisch substituierten Allylsubstraten wie **12** die Bildung des verzweigten Produkts **14** anstelle des thermodynamisch stabileren, linearen **15** angestrebt, so sind Iridiumkomplexe den Palladiumkomplexen überlegen. Man ließ daher die von Arylmethylketonen abgeleiteten Enolsilane **11** mit den Carbonaten **12** in Gegenwart von Katalysatoren reagieren, die aus $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und verschiedenen Phosphoramiditen gebildet wurden. Dabei lieferte der C_2 -symmetrische Ligand **13** die besten Ergebnisse. Das reaktive Enolat wurde durch Behandlung der Enolsilane **11** mit einer Mischung aus Caesiumfluorid und Zinkfluorid erzeugt (Schema 5). Auf



Schema 5. Regio- und enantioselective iridiumkatalysierte Allylierung von Enolsilanen **11** unter Aktivierung durch Fluoridsalze.

diese Weise wurden überwiegend die verzweigten Produkte **14** (91–96% ee) erhalten (Regioisomerenverhältnis **14/15** zwischen 85:15 und 99:1). Es bleibt offen, ob es sich bei dem reaktiven Nucleophil um ein Caesium-, ein Zink- oder ein hypervalentes Siliciumenolat handelt.

Für die enantioselective allylische Alkylierung können nicht stabilisierte

Enolate elegant in situ erzeugt werden. So haben die Arbeitsgruppen von Stoltz^[11] und Trost^[12] unabhängig voneinander gezeigt, dass Allylenolcarbonate als Enolatvorstufen dienen können. Diese Methode, die auf verschiedene cyclische^[11,12a,b] und acyclische^[12c] Ketone angewendet wurde, ist für die enantioselective Allylierung von 2-Methylcyclohexanon in Schema 6 dargestellt: Die Behandlung des Enolcarbonats **16** mit einem chiralen Katalysator – erzeugt aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ und Phosphanen wie **8**, **20** oder **21** – führt zum allylierten Keton **18** (bis 88% *ee*). Offensichtlich bildet sich zu Beginn der Allylpalladium-Komplex unter Freisetzung des Enolcarbonat-Anions, das spontan decarboxyliert. Dabei nutzt man die Freisetzung von CO_2 als Triebkraft für die Bildung des Ionenpaares **17**. Die Vereinigung von Enolat-Anion und Allylpalladium-Komplex in **17** führt zum Allylierungsprodukt **18**. Mithilfe von Kreuzexperimenten wurde der intramolekulare Verlauf der Reaktion nachgewiesen, insofern als nur ein geringfügiger Austritt aus dem Kontaktionenpaar zu erkennen war.^[12a] Andererseits beobachtete man bei der palladiumkatalysierten Umsetzung von selektiv deuterierten Allylenolcarbonaten

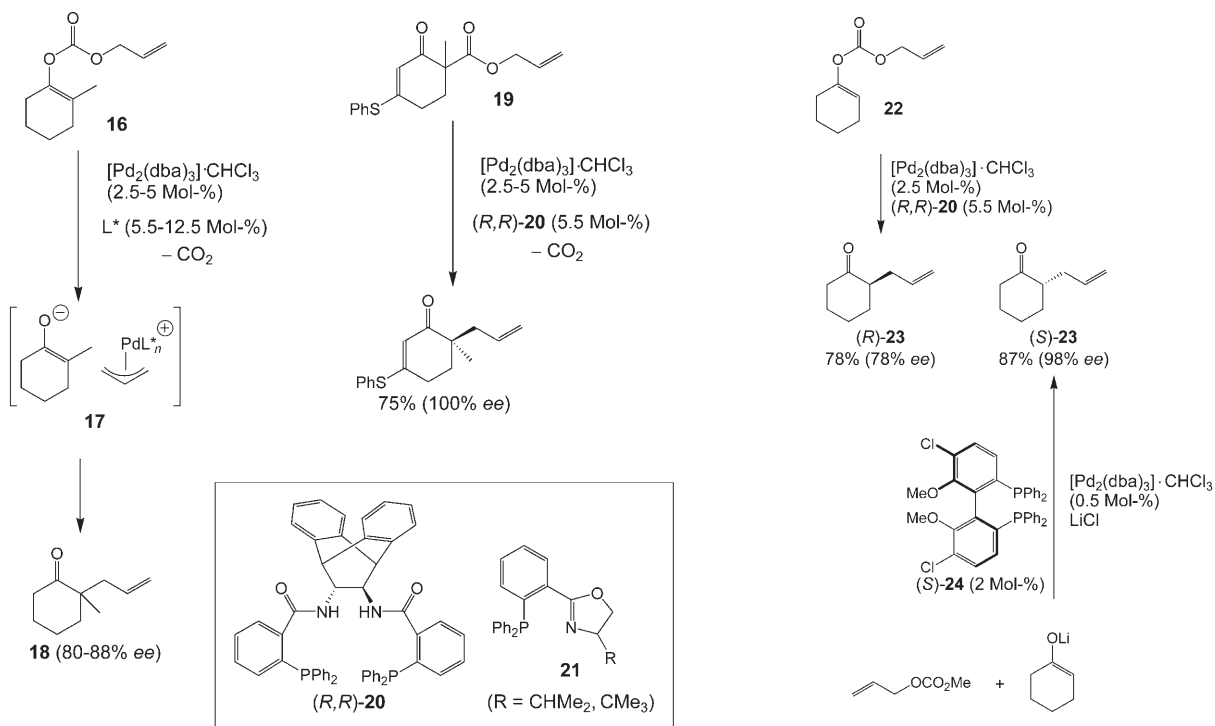
eine Verteilung der Deuterium-Markierung auf verschiedene Positionen im Produkt, was die Autoren dazu veranlasste, ein „diskretes Ketonenolat“ zu postulieren.^[11b]

Eine andere Gruppe von Reaktanten für die In-situ-Bildung von Enolaten sind Allyl- β -ketoester, bei denen ebenfalls die Freisetzung von CO_2 als Triebkraft dient.^[12b,13] Stellvertretend für die in letzter Zeit entwickelten enantioselectiven Varianten^[11b,12b,13] ist in Schema 6 die Reaktion des Allyl- β -ketoesters **19** skizziert.^[12b]

Die stereochemischen Ergebnisse der verschiedenen Allylierungsmethoden geben einen bemerkenswerten Einblick in die Art der Enolat-Zwischenstufe. Wie in Schema 3 dargestellt, werden Zinn- wie auch Lithiumenolat **7** bevorzugt von der *Si*-Seite angegriffen, wenn die Reaktion durch den Liganden (*S,S*)-**8** vermittelt wird. Die *lk*-Topizität wird jedoch umgekehrt, sobald das entsprechende Enolcarbonat als Substrat eingesetzt wird: In diesem Fall nähert sich die Allylpalladium-Zwischenstufe dem Enolat mit *ul*-Topizität von der *Si*-Seite her, sofern die Liganden **8** oder **20** mit *R,R*-Konfiguration verwendet werden. Dieser entgegengesetzte stereochemische Verlauf lässt auf die Existenz

von zwei verschiedenen Mechanismen schließen – für die Reaktion eines Lithium- oder Zinnenolats mit einem Allylpalladium-Komplex einerseits und für die Vereinigung von Enolat-Anion und Allylpalladium-Kation innerhalb eines Kontaktionenpaares **17** andererseits. Für die Allylierung über einen β -Ketoester wurde als Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsschritt eine reduktive Eliminierung des an die Alleinheit und das Enolat-Sauerstoffatom gebundenen Palladiumzentrums postuliert.^[12b]

Auf den ersten Blick erscheint die enantioselective Allylierung einfacher Ketone^[14] wie Cyclohexanon unproblematisch. Sie stellt jedoch die größte Schwierigkeit dar, da im Falle von Cyclohexanon gerade wegen der einfachen Struktur des Substrats weder eine Zweifachallylierung noch eine Racemisierung verhindert wird. Nichtsdestoweniger erhält man durch den Einsatz des Liganden (*R,R*)-**20** bei der Allylierung über das Enolcarbonat **22** das Allylcyclohexanon (*R*)-**23** mit 78% *ee*. Darüber hinaus konnten wir vor kurzem zeigen, dass die Allylierung des Lithiumenolats von Cyclohexanon zum Keton (*S*)-**23** mit Enantioselectivitäten bis 98% *ee* möglich ist (Schema 7).^[9b] Für diese durch den Liganden (*S*)-**24** ver-



Scheme 6. Enantioselective Allylierung in situ aus Enolcarbonaten erzeugter Enolate mit Allyl- β -ketoestern. *L**: (*R,R*)-**8**, (*R,R*)-**20**, (*R*)- oder (*S*)-**21**.

Scheme 7. Enantioselective Allylierungen von Cyclohexanon über Enolcarbonat und Lithiumenolat.

mittelte Umsetzung ist der Zusatz von Lithiumchlorid erforderlich.^[9a]

Die hier vorgestellten Ergebnisse empfehlen die Kombination von Allylpalladium- und Enolat-Chemie als eine neue Synthesemethode. Der Ausarbeitung dieses Konzepts werden Anwendungen in Wirkstoff- und Naturstoffsynthesen folgen. Es erscheint jedenfalls nicht länger angebracht, fortgeschrittene Chemiestudenten zu lehren, die Tsuji-Trost-Methode sei auf stabilisierte Carbanionen beschränkt.

Online veröffentlicht am 9. Oktober 2006

- [1] a) B. M. Trost, *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 2357; b) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 197; c) 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; d) J. A. Davies in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 9 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 323.
- [2] Übersichten: a) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 576; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 547; b) J. M. J. Williams, *Synlett* **1996**, 705; c) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395; d) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203; e) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336; f) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921; g) U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 317.
- [3] C. H. Heathcock in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Scheffold), VCH/VCH, Basel, Weinheim, **1992**, S. 1, zit. Lit.
- [4] a) B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2591; b) J.-C. Fiaud, J.-L. Malleron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1159; c) B. Åkermark, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 217, C 41.
- [5] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2006**, 661.
- [6] a) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6759; b) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 174.
- [7] a) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-Z. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 149; b) X.-X. Yan, C.-G. Liang, Y. Zhang, W. Hong, B.-X. Cao, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6544.
- [8] M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3494.
- [9] a) M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2005**, 2968; b) M. Braun, P. Meletis, M. Fidan, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] T. Graening, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17192.
- [11] a) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15044; b) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6924.
- [12] a) B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2846; b) B. M. Trost, R. N. Bream, J. Xu, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3109; c) B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17180.
- [13] a) E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4113; b) J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715.
- [14] Über vielversprechende, wenngleich nicht enantioselektive Allylierungen von Aldehydenolaten wurde vor kurzem berichtet: M. Kimura, Y. Horino, R. Mukai, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10401; I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1952.