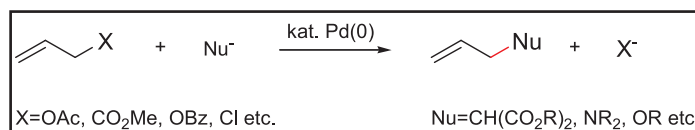


Palladiumkatalyseret allylisk alkylering, Tsuji-Trost-reaktionen

I tre artikler beskrives nogle af de væsentligste palladiumkatalyserede reaktioner i organisk syntese. Denne anden artikel beskriver Tsuji-Trost-reaktionen, dens mekanisme og eksempler på anvendelse i totalsyntese

Af Thomas Jensen, Kemisk Institut, DTU og Peter Fristrup, California Institute of Technology (Caltech)

Den palladiumkatalyserede allyliske alkylering udgør en af grundpillerne i moderne organisk syntese. Reaktionen er baseret på aktivering af en gruppe i den allyliske position og dannelse af et allyl-palladium-intermediat. Dette intermediat angribes derefter af en nukleofil, hvorved en udskiftning af gruppen i den allyliske position er gennemført (figur 1). Siden den støkiometriske reaktion blev opdaget af Tsuji i 1965 [1], er den løbende blevet udviklet og omfatter i dag mange forskellige *leavinggrupper* og nukleofiler. Trost opnåede i 1970'erne to store gennembrud: For det første blev reaktionen gjort enantio-selektiv i 1973 [2] og var således blandt de første enantioselektive reaktioner inden for organisk syntese, og for det andet blev der udviklet en katalytisk version [3]. Det markerede starten til en voldsom udvikling af katalysatorsystemer, der kunne bruges til asymmetrisk, allylisk alkylering (AAA).



Figur 1. Den palladiumkatalyserede allyliske alkylering resulterer i udskiftning af en funktionel gruppe i den allyliske position med en anden.

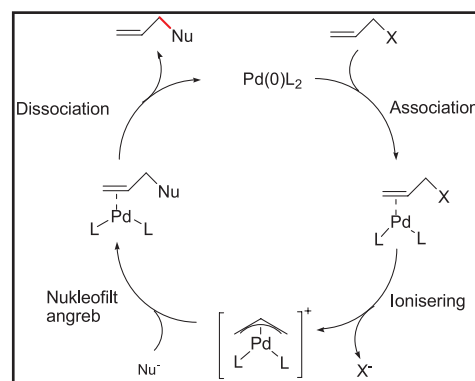
Tsuji-Trost-reaktionen forløber typisk under meget milde reaktionsbetingelser og generelt med høj og forudsigelig kemo-, regio- og stereoselektivitet. Den mest anvendte type substrater er allyliske acetater, men også allyliske halider, sulfonater, carbonater, carbamater, epoxider og phosphater er blevet anvendt med stor succes. Selvom reaktionen oftest bruges til at danne C-C-bindinger, er også N-, O-, og S-nukleofiler fremragende koblingspartnere i reaktionen.

Mekanisme for Tsuji-Trost-reaktionen

Den generelt accepterede mekanisme for Tsuji-Trost-reaktionen involverer fire trin (figur 2). I lighed med andre palladiumkatalyserede koblingsreaktioner kan dannelsen af den katalytisk aktive palladium(0)-specie godt involvere forudgående trin som ikke medtages her [4].

Reaktionen begynder med, at alkenen koordinerer til palladium(0). Derefter brydes C-O-bindingen til *leavinggruppen*, hvilket resulterer i dannelsen af et kationisk allyl-palladium-kompleks. Dette trin sker med inversion af konfigurationen. Allyl-komplekset kan efterfølgende angribes af en nukleofil, hvilket i tilfælde af bløde nukleofiler sker fra siden modsat palladium, og dermed inverteres konfigurationen endnu engang, dvs. at processen overordnet forløber med retention. Den dannede alken udskiftes dernæst med substratet, og det leder umid-

delbart videre til næste runde i den katalytiske cyklus. Hårde nukleofiler vil først koordinere til palladium og efterfølgende reduktiv elimination giver koblingsproduktet (ikke vist på figuren). I dette tilfælde leveres nukleofilen fra samme side som metallet, dvs. med retention og derfor overordnet inversion.



Figur 2. Den generelt accepterede katalytiske cyklus for palladiumkatalyseret allylisk alkylering.

Allyliske substrater og nukleofiler

Allyl-palladium-komplekser kan dannes ved en støkiometrisk reaktion mellem palladium(II) og alken/diener eller ved reaktionen mellem palladium(0) og allyliske substrater med en *leavinggruppe*.

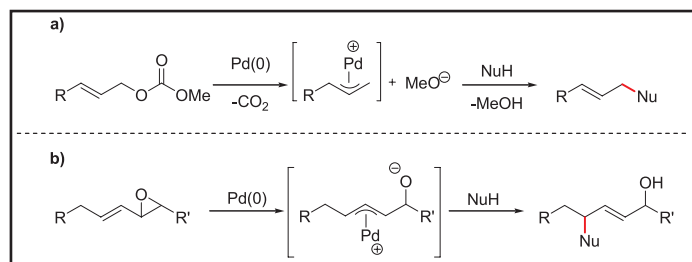
Basiske reaktionsbetingelser

Allyliske estere er de oftest benyttede substrater for allylisk alkylering. Acetater er blevet anvendt i vid udstrækning, selvom også andre estere kan bruges. Generelt er reaktiviteten af de allyliske substrater og syrestyrken af den til esteren svarende syre positivt korreleret. Eksempelvis er allyliske trifluoracetater langt mere reaktive end acetater. Grunden, til at allyliske estere er særligt populære, er, at allyliske estere generelt ikke deltager i substitutionsreaktioner, mens de reagerer villigt via allyl-intermediater, når der er palladium(0) til stede. Når man benytter allyliske estere udføres reaktionen under basiske betingelser. Ofte benyttes NaH og tertiære aminer, men også basisk alumina og KF på alumina er attraktive baser, da disse nemt kan fjernes ved filtrering. Det er muligt at udføre reaktionen under næsten neutrale betingelser, hvis man benytter N,O-bis(trimethylsilyl-amid)acetamid til at generere basen *in situ*. Ud over estere er også allyliske phosphater og halider gode substrater for Tsuji-Trost-reaktionen. Både allyliske phosphater og halider er mere reaktive end de tilsvarende acetater, og derfor er kemoselektiv substitution af allyliske halider/phosphater mulig under tilstedeværelsen af et allylisk acetat [5].

Neutrale reaktionsbetingelser

Det er ofte ønskværdigt at udføre den allyliske alkylering under

neutrale reaktionsbetingelser. Det kan f.eks. lade sig gøre med allyliske carbonater, carbamater og vinyl epoxider. Allyliske carbonater er de mest reaktive af disse substrater. Oxidativ addition til et allyl-carbonat efterfølges af decarboxylering, hvorved der frigives CO₂ og alkoxid, der fungerer som base ved deprotonering af nukleofilen (figur 3a). *In situ*-dannelsen af alkoxid bevirker, at det ikke er nødvendigt at tilsætte base til reaktionen.



Figur 3. Allylering med carbonater og epoxider.

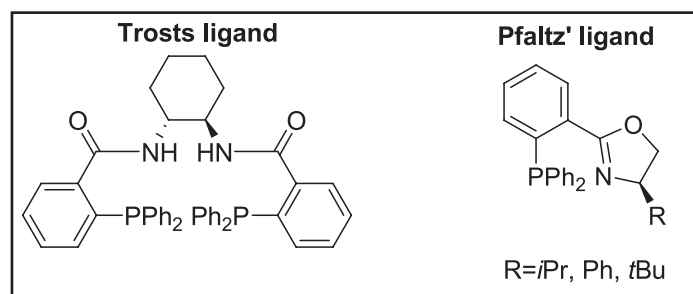
Samme princip gør sig gældende for vinyloxyder og carbamater. I tilfælde af vinyloxyder åbnes epoxidet ved oxidativ addition af palladium(0) under dannelse af et allyl-palladium-kompleks og et alkoxid (figur 3b). Både allyl-carbonater og vinyloxyder er mere reaktive end allyliske acetater [5].

Nukleofiler

Allyl-palladium-komplekser kan betragtes som bløde elektrofiler og reagerer bedst med bløde nukleofiler. Der er givet en række eksempler i figur 1. Typisk er der tale om aktiverede methylenforbindelser såsom malonater. Ud over bløde nukleofiler kan også organometalliske reagenser (hårde nukleofiler) angribe allyl-komplekset. De oftest anvendte reagenser er Zn-, B-, Al-, Sn- og Si-forbindelser [5].

Chirale ligander

Der er blevet konstrueret et utal af chirale ligander til denne reaktion. To af de mest succesfulde er blevet opdaget af Barry Trost og Andreas Pfaltz (figur 4).



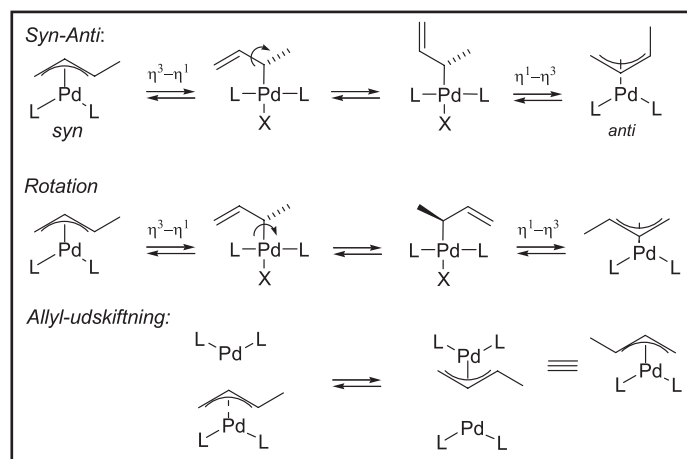
Figur 4. Trosts og Pfaltz' chirale ligander.

Begge ligander skaber et chiralt miljø omkring allyl-gruppen, hvorved enten ionisering, nukleofil addition eller begge kan kontrolleres. Trosts ligand anvendes ofte til *meso*-desymmetrisering, hvor liganden styrer, at kun den ene af de to enantiotope leavinggrupper ioniseres. Pfaltz' ligand benyttes ofte til inter- og intramolekylære reaktioner, og er særdeles effektiv da den ene reaktionsvej er både sterisk og elektronisk favoriseret. Allyl-positionen *trans* til phosphor er aktiveret over for nukleofil addition, da phosphor er en bedre π -acceptor end nitrogen [5].

Isomerisering

Hvis allyl-gruppen har én eller flere substituer, kan der observeres flere forskellige produkter, som skyldes isomerisering, idet gruppen kan sidde enten på samme side (*syn*) eller på den

modsatte side (*anti*) ift. den centrale proton i allyl-gruppen. Figur 5 illustrerer de tre hyppigst forekommende typer af isomerisering, nemlig *syn-anti*-isomerisering, tilsyneladende rotation (*apparent rotation*) og udskiftning mellem to palladium(0)-specier. De to første involverer begge et halid (X, ofte chlorid) som ved binding til palladium kan inducere dannelsen af et η^1 -allyl-kompleks. I dette kompleks er der mulighed for rotation omkring henholdsvis C-C (*syn-anti*) eller Pd-C (tilsyneladende rotation)-enkeltbindingerne. Efter rotation gendannes η^3 -allylen med en ændret geometri ift. udgangspunktet.

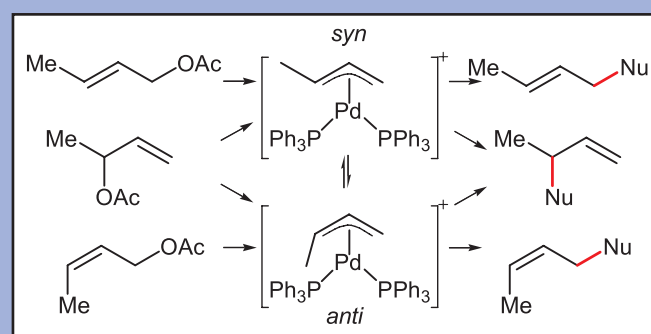


Figur 5. Oversigt over tre af de mulige mekanismer for isomerisering af allyl-palladium-komplekser.

Ved at fintune hastigheden for isomerisering relativt til hastigheden for nukleofil addition kan en vis kontrol over *E/Z*-selektiviteten opnås. Således kan isomerisering undertrykkes ved brug af høj-reaktive nukleofiler [6], mens chloridioner derimod accelererer isomeriseringen.

Hukommelseeffekt

For Tsuji-Trost-reaktionen er der blevet rapporteret en såkaldt hukommelseffekt, hvor stereokemien af substratet (oftest *E/Z*) påvirker produktfordelingen. Denne effekt er ofte

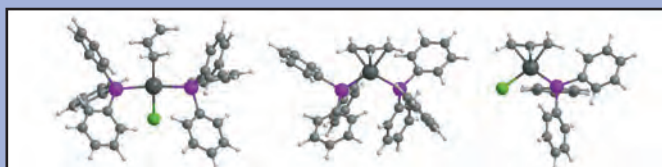


Figur 6. De tre isomere allyl-acetater kan hver især give tre isomere produkter. For hver enkelt substrat kan produktfordelingen benyttes til at give et indblik i graden af isomerisering af det intermediære allyl-palladium-kompleks.

observeret under tilstedeværelse af chloridioner, som f.eks. ved brug af PdCl₂ eller [PdCl(allyl)]₂ som prækatalysatorer. Hukommelseffekten er for nylig blevet studeret ved brug af tre methylsubstituerede allyl-acetater [7]. Produktfordelingerne for de tre substrater blev analyseret iht. reaktions-skemaet i figur 6.

En matematisk model kunne forklare produktfordelingen

som et resultat af delvis isomerisering af det intermediære allyl-palladium-kompleks. Derimod viste forsøg med til-sætning af chloridioner dannelse af uforholdsmæssigt store mængder af det "interne" produkt, når det "interne" acetat blev benyttet som substrat. Denne type hukommelseffekt kan forklares vha. *trans-effekt* forårsaget af forskellen i π -acceptor-egenskaberne for chlorid henholdsvis phosphor i det ikke-symmetriske $\text{PdClPPh}_3(\text{allyl})$ -kompleks (figur 7).

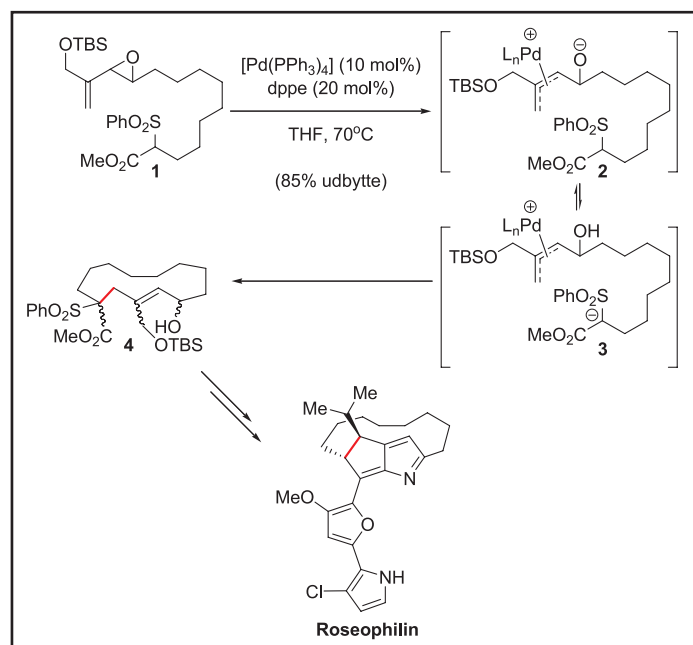


Figur 7. Beregnede strukturer af allyl-palladium-komplekser. Venstre side: Det symmetriske, neutrale, $\text{Pd}(\text{allyl})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$. Midtfor: Det symmetriske, kationiske $\text{Pd}(\text{allyl})(\text{PPh}_3)_2$. Højre side: Det ikke-symmetriske, neutrale $\text{Pd}(\text{allyl})\text{PPh}_3\text{Cl}$.

Dette kompleks bliver normalt ignoreret, da det kationiske diphosphinkompleks er mere reaktivt over for nukleofiler. Under typiske reaktionsbetingelser med små mængder palladium relativt til substrat og nukleofil (5 mol% eller mindre) kan det ikke-symmetriske allyl-palladium-kompleks dog dannes frem for det kationiske diphosphinkompleks, da den negative $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ er væsentlig mere reaktiv i oxidativ addition med allyliske substrater, hvilket for nylig er blevet understøttet ved computermodellering [8].

Anvendelse i syntese

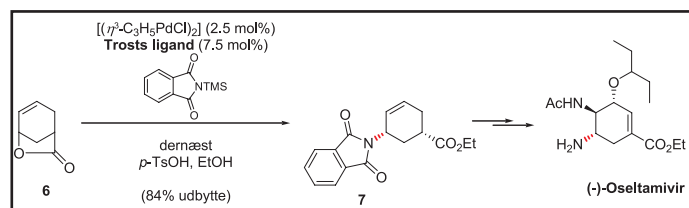
Tsuji-Trost-reaktionen har fundet bred anvendelse inden for totalsyntese, da en lang række nukleofiler og allyliske substrater reagerer under tilstedeværelsen af en katalytisk mængde palladium. Et elegant eksempel på anvendelsen af Tsuji-Trost-reaktionen findes i Fürstners syntese af alkaloidet roseophilin. En af hovedudfordringerne ved syntesen var dannelsen af en spændt 13-leddet ring. Det viste sig, at Tsuji-Trost-reaktionen var det rette instrument til at danne makrocyclen (figur 8). Epoxidet **1** blev åbnet under tilstedeværelsen af en katalytisk



Figur 8. Fürstners syntese af Roseophilin.

mængde palladium(0). Det dannede alkoxid **2** var i ligevægt med carbanionen **3**. Carbanionen angreb π -allyl-systemet fra den sterisk mindst hindrede ende og dannede makrocyclen **4** som en blanding af alle de mulige stereoisomerer. Den manglende stereoselektivitet var ingen hindring for fuldførelsen af syntesen, da alle isomererne til sidst kunne omdannes til det ønskede produkt [9].

Et eksempel på anvendelsen af den asymmetriske version af reaktionen er Trosts korte syntese af (-)-oseltamivir (figur 9). (-)-Oseltamivir fosfat er det aktive stof i lægemidlet Tamiflu, der benyttes til at behandle influenza. Syntesen tog udgangspunkt i laktonen **5**, der ved behandling med en katalytisk mængde palladium, Trosts ligand, og TMS-phthalimid gav **6** (efter *in situ*-esterdannelse) med den rette stereokemi. Herefter kunne syntesen af (-)-oseltamivir gennemføres i 7 trin, idet det første stereocenter blev brugt til at sætte stereokemien i den resterende del af syntesen [10].



Figur 9. Trosts syntese af (-)-Oseltamivir.

Det syntesemæssige potentiale af Tsuji-Trost-reaktionen er enormt. For nylig har Whites gruppe på University of Illinois Urbana-Champaign udviklet en version af reaktionen, der benytter en ufunctionaliseret allyl-gruppe [11]. Det første trin i reaktionen er oxidation af denne allyl-gruppe med palladium(II). Dvs. at reaktionen foregår ved aktivering af en allylisk C-H-binding. Det bevirker, at man undgår et eller flere syntesetrin, hvor det allyliske substrat skal aktiveres ved at introducere en leavinggruppe. Endnu er den type allylisk alkylering ikke blevet udført på asymmetrisk vis, men det vil uden tvivl ske inden for den nærmeste fremtid.

E-mail-adresser

Thomas Jensen: thje@kemi.dtu.dk

Peter Fristrup: peter.fristrup@gmail.com

Referencer

1. Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.
2. Trost, B. M.; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8200.
3. Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1650.
4. For en diskussion af det aktive kompleks i Pd-katalyserede reaktioner, se artiklen om Heck-reaktionen i forrige nummer.
5. Bräse, S.; de Meijere, A. I *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
6. Kazmaier, U.; Zumpfe, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 802.
7. Fristrup, P.; Jensen, T.; Hoppe, J.; Norrby, P.-O. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5352.
8. Fristrup, P.; Ahlquist, M.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, 112, 12862.
9. Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2817.
10. Trost, B. M.; Zhang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3759.
11. Reed, S. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3316.