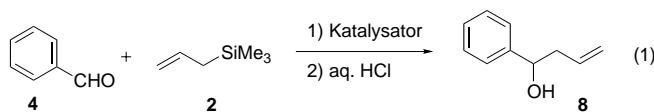


**Aluminumbis(trifluormethansulfonyl)amide:
neue hocheffiziente und vielseitige
Katalysatoren für C-C-Kupplungen****

Andreas Marx und Hisashi Yamamoto*

Lewis-Säuren sind wirksame Reagentien bei vielen Reaktionen wie Diels-Alder-Reaktionen, der Aldol-Synthese und der Sakurai-Reaktion. Die Entwicklung von reaktiveren Lewis-Säuren, die deren Verwendung in katalytischen Mengen ermöglichen, ist das Ziel gegenwärtiger Untersuchungen.^[1] Da die Trifluormethansulfonyl(Tf)-Gruppe eine der am stärksten elektronenziehenden Gruppen ist, werden zahlreiche Metalltriflate (Triflat = OTf) als Lewis-Säuren verwendet, um wichtige Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu vermitteln.^[1, 2] Eine bedeutende Einschränkung besteht bei der Synthese synthetisch wertvoller Homoallylalkohole (z. B. **8**) durch die Lewis-Säure-vermittelte Reaktion zwischen Aldehyden und preiswerten, nicht-toxischen Allyltrimethylsilanen [Gl. (1)], für die die bekannten Metalltriflate nicht eingesetzt werden können. Dies macht die Verwendung von Allylzinnreagentien an deren Stelle erforderlich.^[3, 4]



Bemühungen zur Entwicklung reaktiverer Lewis-Säuren durch Ersatz des Triflat-Ions gegen stärker elektronenziehende Gegenionen waren nicht erfolgreich.^[5] Hier berichten wir über die erste erfolgreiche Entwicklung von neuen Katalysatoren, die von der Supersäure Bis(trifluormethansulfonyl)amin (Tf₂NH) **1**^[6] abgeleitet sind und die Allylierung und andere wichtige Reaktionen mit bisher nicht bekannter Effizienz vermitteln.

Wie kürzlich gezeigt wurde, katalysiert Ytterbiumtriflat (Yb(OTf)₃) die Reaktion zwischen Aldehyden und Allylzinnreagentien, nicht aber zwischen Aldehyden und Allylsilanen.^[7] Versuche zur Herstellung einer wirkungsvolleren Lewis-Säure durch Ersatz der Triflat-Ionen gegen das stärker elektronenziehende Gegenion Bis(trifluormethansulfonyl)amid (Bistriflylamid) waren nicht erfolgreich.^[5] Der gewünschte Homoallylalkohol **8** wird nur als Nebenprodukt gebildet, und es wird angenommen, dass TMSNTf₂ (TMS = Trimethylsilyl) gebildet wird und als eigentlicher Katalysator der Reaktion fungiert. Diese Annahme wird durch unsere

Beobachtung gestützt, dass bei der Verwendung katalytischer Mengen an TMSNTf₂^[8] oder Tf₂NH **1**, aus dem in situ durch Reaktion mit **2** TMSNTf₂ entsteht, **8** nur in mäßigen Ausbeuten, begleitet von Nebenprodukten in beträchtlichen Mengen, gebildet wird (Tabelle 1, Nr. 1 und 2).

Tabelle 1. Reaktion zwischen Benzaldehyd **4** und Allyltrimethylsilan **2** zu **8** unter Verwendung verschiedener Katalysatoren [Gl. (1)].

Nr.	Katalysator	Bedingungen	Ausb. [%] ^[a]
1	TMSNTf ₂	– 20 °C, 3 h	53
2	HNTf ₂	– 20 °C, 3 h	52
3	(iPrO) ₂ Ti(NTf ₂) ₂	– 78 °C, 3 h	45
4	Al(NTf ₂) ₃	– 20 °C, 3 h	35 ^[b]
5	Me ₂ AlNTf ₂	– 20 °C, 3 h	93 ^[c]

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Ausfall von Al(NTf₂)₃ bei – 78 °C.

[c] Keine Reaktion bei – 78 °C.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Verwendung von (iPrO)₂Ti(NTf₂)₂^[9] und Al(NTf₂)₃^[9] erhalten (Tabelle 1, Nr. 3 und 4). Diese Katalysatoren bewirken die Bildung eines Nebenprodukts (37 bzw. 41 %), das aus der BF₃·OEt₂-vermittelten Reaktion bekannt ist.^[10] Nach mechanistischen Überlegungen zur Bildung der Nebenprodukte vermuteten wir, dass die bisher verwendeten Katalysatoren eine zu hohe Reaktivität für eine effiziente Vermittlung dieser Reaktion aufweisen. Weniger reaktive Katalysatoren sollten für die Allylierung von Aldehyden mit Allylsilanen besser geeignet sein. Tatsächlich fanden wir, dass 5 Mol-% Me₂AlNTf₂ **3**, hergestellt durch Behandlung einer Me₃Al-Lösung mit einem Äquivalent käuflichem Tf₂NH, die effiziente Addition von Allyltrimethylsilan **2** an Benzaldehyd **4** bewirkte, woraufhin **8** nach saurer Aufarbeitung in 93 % Ausbeute isoliert werden konnte. Weiter untersuchten wir den Anwendungsbereich dieser Reaktion für den aromatischen Aldehyd **5**, den weniger reaktiven Aldehyd Hexanal **6** und den sterisch gehinderten Aldehyd Trimethylacetaldehyd **7**. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Aromatische Aldehyde wurden in sehr guten Ausbeuten und innerhalb kurzer Reaktionszeiten allyliert. Die gleiche Katalysatormenge (5 Mol-%) bewirkte die Allylierung aliphatischer Aldehyde in guten Ausbeuten. Um die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken, wurden die Reaktionen bei erniedriger Reaktionstemperatur durchgeführt, was zu längeren Reaktionszeiten führte.^[11]

Weiterhin untersuchten wir den generellen Anwendungsbereich von Me₂AlNTf₂ in Reaktionen zur C-C-Bindungsbildung. Die katalytische Pentadienylierung von Aldehyden ist eine Herausforderung in der organischen Synthese. Gewöhnlich in stöchiometrischen Mengen verwendete starke Lewis-Säuren wie TiCl₄ oder BF₃·OEt₂ bewirken die Bildung der gewünschten pentadienylierten Alkohole **13–16** in nur mäßigen Ausbeuten. Ferner werden in Abhängigkeit von den angewendeten Reaktionsbedingungen Mischungen an γ - und ϵ -Addukten erhalten.^[12] **3** (5 Mol-%) vermittelte jedoch die Addition von 5-Trimethylsilyl-1,3-pentadien **12** an Aldehyde unter Bildung von **13–16** in bisher unerreichten Ausbeuten (Tabelle 2). Die Addition verläuft mit hoher Selektivität, so dass ausschließlich die ϵ -Addukte isoliert wurden. Als Nächstes untersuchten wir die Verwendung von **3** als Katalysator in

[*] Prof. Dr. H. Yamamoto, Dr. A. Marx

Graduate School of Engineering, Nagoya University, CREST Japan Science and Technology Corporation (JST)
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603 (Japan)
Fax: (+81) 52-789-3222
E-mail: j45988a@nucc.cc.nagoya-u.ac.jp

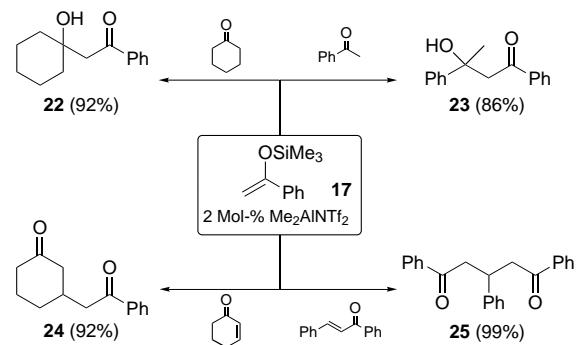
[**] Diese Arbeit wurde vom Ministry of Education, Science and Culture of the Japanese Government gefördert. A.M. dankt der Europäischen Union und der Japan Society for the Promotion of Science (EU/JSPS) für ein Postdoktorandenstipendium.

Tabelle 2. $\text{Me}_2\text{AlNTf}_2$ -katalysierte C-C-Bindungsbildung.

Aldehyd	Nucleophil	

[a] Aldehyd (1 Äquiv.), **2** (1.1 Äquiv.), 5 Mol-% **3**, CH_2Cl_2 , -20°C , 3 h (aromatische Aldehyde) oder -40°C , 10–20 h (aliphatische Aldehyde). Desilylierung: 1N HCl/THF. [b] Die Ausbeuten an isoliertem und gereinigtem Produkt sind in Klammern angegeben. [c] Aldehyd (1 Äquiv.), **12** (1.1 Äquiv.), 5 Mol-% **3**, CH_2Cl_2 , -78°C , 3–20 h. Desilylierung: Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)/THF. [d] Aldehyd (1 Äquiv.), **17** (1.1 Äquiv.), 2 Mol-% **3**, CH_2Cl_2 , -20°C , 3–20 h. Desilylierung: 1N HCl/THF.

der katalytischen Mukaiyama-Aldolreaktion^[13] und fanden, dass 2 Mol-% **3** die Reaktionen von verschiedenen Aldehyden mit dem Silylenolether **17** vermittelt, wobei die Aldole **18–21** in guten Ausbeuten gebildet wurden. Weiterhin untersuchten wir eine mögliche Verwendung dieses bemerkenswert reaktiven Katalysators in zusätzlichen Additions-Reaktionen von **17** und fanden, dass 2 Mol-% **3** die effiziente Aldol-Kreuzkondensation zwischen einfachen Ketonen unter milden Reaktionsbedingungen bewirkt, wobei **22** und **23** in sehr guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 1).^[14]



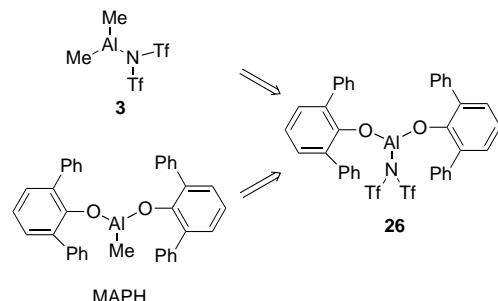
Schema 1. Durch **3** vermittelte Michael-Addition und Aldol-Kreuzkondensation zwischen Ketonen. Reaktionsbedingungen: Keton (1 Äquiv.), Silylenolether **17** (1.1 Äquiv.), 2 Mol-% **3**, CH_2Cl_2 , -45°C , 3 h. Desilylierung: 1N HCl/THF. In Klammern sind jeweils die Ausbeuten an isoliertem und gereinigtem Produkt angegeben.

Werden α,β -ungesättigte Ketone unter den gleichen Reaktionsbedingungen eingesetzt, findet interessanterweise eine 1,4-Addition statt, und die Michael-Addukte **24** und **25** werden in sehr guten Ausbeuten gebildet (Schema 1); Produkte einer 1,2-Addition werden nicht beobachtet.^[15]

Abgesehen von der bemerkenswerten Eigenschaft von **3**, C-C-Bindungsbildungen in nicht bekannter Effizienz und

Vielseitigkeit zu vermitteln, zeigten sich weitere Vorteile dieser Aluminium-Spezies. Die Substitution beider Methylgruppen in $\text{Me}_2\text{AlNTf}_2$ gegen geeignete Liganden sollte das Design von maßgeschneiderten Katalysatoren ermöglichen. Zunächst beabsichtigten wir, Katalysatoren zu entwickeln, die eine weniger sterisch gehinderte Aldehydfunktion erkennen und aktivieren und mit dem weniger sterisch gehinderten Substrat chemoselektiv eine Aldolreaktion eingehen. Da viele bekannte Katalysatoren der Mukaiyama-Aldolreaktion die Bildung von reaktiven Silyl-Spezies bewirken, die dann die Reaktion unter Verlust der Selektivität katalysieren, stellt dieses Ziel sicherlich eine Herausforderung dar.^[13b] Ein chemoselektiver Verlauf dieser Aldolreaktion würde auf einen durch eine Lewis-Säure katalysierten Reaktionsmechanismus hinweisen und einen Reaktionsverlauf, der durch reaktive Silyl-Spezies vermittelt wird, als unwahrscheinlich erscheinen lassen. Es wurde gezeigt, dass Aluminium-2,6-Diphenyl-

phenoxide wie Methylaluminiumbis(2,6-diphenylphenoxid) (MAPH) sich zur Erkennung von weniger sterisch gehinderten Aldehyden eignen. Daher erscheint Verbindung **26** für diesen Zweck geeignet (Schema 2).^[16, 17]



Schema 2. Design eines Katalysators für chemoselektive Aldolreaktionen.

Bei der Umsetzung eines äquimolaren Gemisches aus Hexanal **6** und Trimethylacetaldehyd **7** mit **17** und 5 Mol-% **3** wurde erwartungsgemäß nur eine mäßige Bevorzugung des weniger sterisch gehinderten Aldehyds festgestellt (Tabelle 3, Nr. 1). Dagegen bewirkte **26** die Addition von **17** an den weniger sterisch gehinderten Aldehyd in 84 % Ausbeute. Das Reaktionsprodukt von Trimethylacetaldehyd wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse nur in Spuren nachgewiesen (Tabelle 3, Nr. 2). Tabelle 3 zeigt, dass **26** geeignet ist, chemoselektiv die Funktionalisierung einer Reihe von verschiedenen Substraten zu vermitteln; neben den Anwendungsmöglichkeiten werden auch die Limitierungen deutlich. Während **26** nicht zwischen Hexanal und Cyclohexancarbaldehyd differenzieren kann, wird eine höhere Selektivität erhalten, wenn 2-Phenylpropionaldehyd eingesetzt wird (Tabelle 3, Nr. 3 und 4). Weiterhin kann **26** bei chemoselektiven Aldolreaktionen zwischen Cyclohexancarbaldehyd und Trimethylacetaldehyd oder

Tabelle 3. Chemoselektive Aldolreaktionen.^[a]

Nr.	Aldehyde		Kat.	Verhältnis ^[b]
1		vs.		3 74:26 (–)
2		vs.		26 99:1 (84 %)
3		vs.		26 57:43 (–)
4		vs.		26 93:7 (79 %)
5		vs.		26 99:1 (84 %)
6		vs.		26 92:8 (67 %)

[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd (jeweils 1 Äquiv.), **17** (1 Äquiv.), 5 Mol-% **3**, CH_2Cl_2 , -78°C . Desilylierung: 1N HCl/THF. [b] Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse. Die Ausbeute ist in Klammern angegeben.

2-Phenylpropionaldehyd differenzieren (Tabelle 3, Nr. 5 und 6). Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass das sperrige Aluminium-Reagens **26** die Reaktionen als hochreaktive Lewis-Säure katalysiert und Selektivität durch geeignete Liganden eingeführt werden kann.

Aluminumbis(trifluormethansulfonyl)amide wurden als neue hochreaktive Lewis-saure Katalysatoren für eine Reihe wichtiger Reaktion zur C-C-Bindungsbildung vorgestellt. Weiterhin konnte ein Ligandengerüst zur chemoselektiven Erkennung und Aktivierung eines Substrats rational entwickelt werden, was einen Lewis-Säure-vermittelten Reaktionsverlauf anzeigt. Zeigt man die breite Anwendung von stark elektronenziehenden Gegenionen in Betracht, besteht eine große Wahrscheinlichkeit, dass sich Metallbistriflylamide in der Entwicklung neuer Lewis-Säuren zur Katalyse organischer Transformationen als wertvoll herausstellen werden. Die Korrelation der Fähigkeit von Aluminumbistriflylamiden, Reaktionen zur C-C-Bindungsbildung zu katalysieren, mit den sterischen und elektronischen Eigenschaften der Ligandensphäre sollte die Entwicklung Lewis-saurer Katalysatoren für enantioselektive Verfahren ermöglichen.

Experimentelles

$\text{Me}_2\text{AlNTf}_2$ **3** ist leicht durch Umsetzung von Me_3Al (100 μL einer 0.5 M Lösung in Toluol) mit 1 Äquiv. käuflichem Tf_2NH (100 μL einer 0.5 M Lösung in CH_2Cl_2) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) bei Raumtemperatur (Gasentwicklung) unter Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluss herstellbar. Die farblose Lösung wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Typische Arbeitsvorschrift für die Reaktion von Aldehyden mit Allyltrimethylsilanen: Zu einer Lösung aus **3** (0.05 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) wurden Benzaldehyd **4** (100 μL , 1.00 mmol) und Allyltrimethylsilan **2** (175 μL , 1.10 mmol) bei -20°C unter Argon gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei -20°C gerührt und dann mit 1N wässriger HCl (2.0 mL) und THF (2.0 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 30 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf NaHCO_3 gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und eingeengt; der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert ($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$, 1:10), wobei **8** (138 mg, 93 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde. Die spektroskopischen und analytischen Daten waren mit den in Lit. [18] angegebenen identisch.

- [1] Neuere Bücher: a) *Lewis Acids Reagents* (Hrsg.: H. Yamamoto), Oxford University Press, New York, **1999**; b) M. Santelli, J.-M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press, New York, **1996**. c) Übersichtsartikel: Y. Yamaguchi in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 2. (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 325–354.
- [2] a) P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85; b) P. J. Stang, M. R. White, *Aldrichimica Acta* **1983**, 16, 15. Zur Anwendung zahlreicher Metalltriflate in der Katalyse siehe Lit. [1].
- [3] Allgemeine Übersichtsartikel zur Allylierung von Aldehyden: a) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 31; b) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207; c) W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 2. (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**.
- [4] Erfolgreiche Anwendungen von Allylsilanen: chirale (Acyloxy)bora-ne: K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11490; chirale Ti^{IV} -Komplexe: D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2521; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2363.
- [5] A. Isshi, O. Kotera, T. Saeki, K. Mikami, *Synlett* **1997**, 1145.
- [6] I. A. Koppel, R. W. Taft, F. Anvia, S.-Z. Zhu, L.-Q. Hu, K.-S. Sung, D. D. DesMarteau, L. M. Yagupolski, Y. L. Yagupolski, N. V. Ignatev, N. V. Kondratenko, A. Y. Volkonskii, V. M. Vlasov, R. Notario, P.-C. Maria, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3047.
- [7] a) H. C. Aspinall, A. F. Browning, N. Greeves, P. Ravenscroft, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4639; b) H. C. Aspinall, N. Greeves, E. G. McIver, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9283.
- [8] B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5497.
- [9] K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, M. Maruta, *Synlett* **1996**, 171.
- [10] A. Bottoni, A. L. Costa, D. Di Tommaso, I. Rossi, E. Tagliavini, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12131.
- [11] Ein bei -20°C in beträchtlichen Mengen gebildetes Nebenprodukt wurde als cyclisches Trimer des Aldehyds identifiziert. Siehe: S. E. Denmark, N. G. Alsmstead, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5565.
- [12] a) Y. Nishigaiichi, Y. Hanano, A. Takuwa, *Chem. Lett.* **1998**, 33, zit. Lit.; b) A. Yanagisawa, Y. Nakatsuka, H. Nakashima, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 933, zit. Lit.; b) Y. Nishigaiichi, M. Fujimoto, A. Takuwa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2581; d) D. Seyerth, J. Pornet, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1722.
- [13] a) Übersichtsartikel: R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095; E. M. Vogel, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1571; b) T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570, zit. Lit.
- [14] Aldol-Kreuzkondensationen durch aktivierte Trialkylsilylsulfonate: M. Oishi, S. Aratake, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8271; über Reformatsky-artige Reaktionen: a) M. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7705; b) L. Weissjohan, H. Wild, *Synthesis* **1997**, 512.
- [15] $\text{Sc}(\text{OTf})_3$: S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, *Synlett* **1993**, 472; $\text{TMSCl}/\text{SnCl}_2$: N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 463; Ph_3COTf : S. Kobayashi, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 953.
- [16] Unter den angewendeten Reaktionsbedingungen ist MAPH nicht katalytisch aktiv. Zur chemoselektiven Erkennung durch Verwendung stöchiometrischer Mengen an MAPH siehe: K. Maruoka, S. Saito, A. B. Conception, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1183; für andere Aluminium-2,6-Diphenylphenoxide siehe: a) A. Marx, H. Yamamoto, *Synlett* **1999**, 584; b) T. Ooi, Y. Kondo, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3039; c) K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 439.
- [17] **26** wurde durch Umsetzung von MAPH (siehe Lit. [16]) mit einem Äquivalent Tf_2NH (Gasentwicklung) hergestellt und ohne weitere Reinigung eingesetzt.
- [18] K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3513.

Eingegangen am 26. August 1999 [Z13927]