

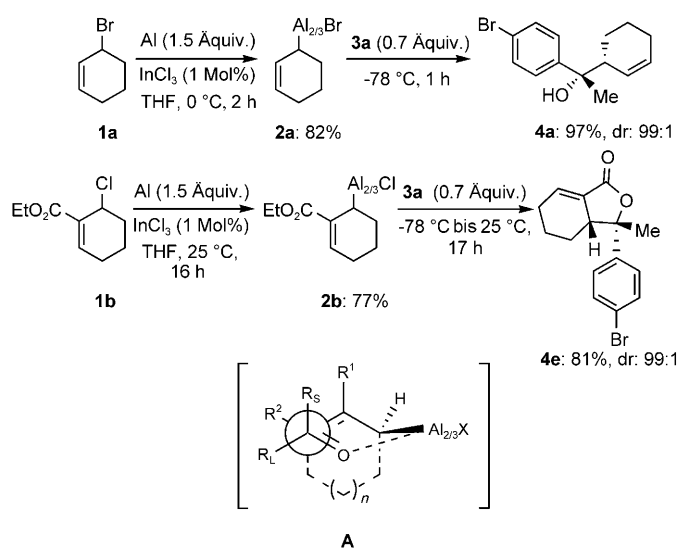
# Diastereoselektive Synthese von Homoallylkoholen mit benachbarten tertiären und quartären Zentren mithilfe funktionalisierter allylischer Aluminiumreagentien\*\*

Zhihua Peng, Tobias D. Blümke, Peter Mayer und Paul Knochel\*

Die Addition von Nucleophilen an Carbonylverbindungen ist eine exzellente Möglichkeit, um diastereoselektiv quartäre Zentren zu erzeugen.<sup>[1]</sup> Besonders die Addition von allylischen Organometallverbindungen verläuft in einigen Fällen höchst stereoselektiv.<sup>[2]</sup> Vor wenigen Jahren haben wir gezeigt, dass funktionalisierte allylische Zinkverbindungen aus Allylchloriden und Zinkstaub in Gegenwart von LiCl hergestellt werden können. Bei der Addition dieser Verbindungen an Aldehyde und Ketone werden ebenfalls hohe Diastereoselektivitäten erzielt.<sup>[3]</sup> Allylische Organozinkverbindungen mit empfindlichen Gruppen (z. B. Cyano- oder Estergruppen) sind auf diese Art jedoch wegen der hohen Reaktivität von allylischen Organometallverbindungen nur eingeschränkt zugänglich.<sup>[4]</sup> Neben Zink besitzt auch Aluminium einige interessante Eigenschaften: Das Metall ist billig, weist eine geringe Toxizität auf und könnte wegen des geringen ionischen Charakters der Kohlenstoff-Aluminium-Bindung eine hohe Toleranz gegenüber wichtigen funktionellen Gruppen aufweisen.<sup>[5]</sup> Die Synthese von ungesättigten Organoaluminiumverbindungen ausgehend von Aluminiumpulver ist im allgemeinen schwierig, doch durch geeignete Aktivierung der Aluminiumoberfläche wird eine effektive Insertion in Arylhalogenide möglich.<sup>[6]</sup> Bisher wurden allylische Aluminiumreagentien ausgehend von Allylbromiden gemäß Gaudemar et al.<sup>[7]</sup> und Miginiac et al.<sup>[8]</sup> in Diethylether als Lösungsmittel mithilfe einer katalytischen Menge HgCl<sub>2</sub> hergestellt. Hier möchten wir über eine praktische Synthese von funktionalisierten allylischen Aluminiumverbindungen (die auch Ester- oder Cyanosubstituenten tragen können) durch die Insertion von kommerziell erhältlichem Aluminiumpulver in diverse Allylbromide und -chloride in Gegenwart einer katalytischen Menge InCl<sub>3</sub> berichten. Berichtet wird ebenso über die diastereoselektive Addition dieser Reagentien an Aldehyde und Ketone.

Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass eine angemessene Aktivierung des Aluminiums entscheidend für eine

reibungslose Insertion in organische Halogenide ist.<sup>[9,10]</sup> In Einklang damit reagierte 3-Bromcyclohexen (**1a**) mit Al-Pulver und InCl<sub>3</sub><sup>[11]</sup> in THF bei 0 °C innerhalb von 2 h mit einer Ausbeute von 82 %<sup>[12]</sup> zum allylischen Aluminiumreagens **2a** (Schema 1). Die anschließende Reaktion von **2a** mit



**Schema 1.** Synthese der allylischen Aluminiumreagentien **2a** und **2b** und ihre diastereoselektive Addition an 4'-Bromacetophenon (**3a**).

4'-Bromacetophenon (**3a**) ergab den *syn*-Homoallylkohol **4a** in 97% Ausbeute als einziges Diastereomer. Die Diastereoselektivität kann am besten mit einem sesselförmigen Übergangszustand (**A**; Schema 1) erklärt werden.<sup>[13]</sup> Funktionelle Gruppen wie eine Esterfunktion werden ebenfalls toleriert: Ausgehend von Ethyl-6-chlorcyclohex-1-encarboxylat<sup>[14]</sup> (**1b**) erhält man das Al-Reagens **2b** in 77% Ausbeute. Dieses reagiert mit 4'-Bromacetophenon (**3a**) ebenfalls diastereoselektiv und liefert das Homoallyllacton **4e** (Schema 1). Die relative Konfiguration wurde durch eine NOE-Analyse aufgeklärt (siehe die Hintergrundinformationen).


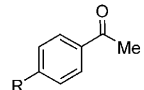
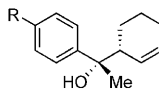
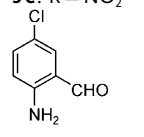
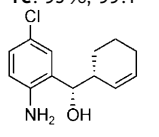
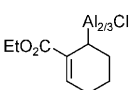
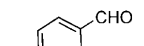
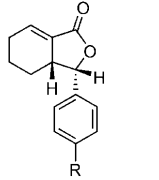
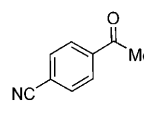
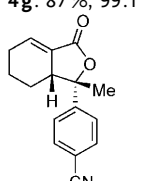
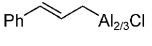
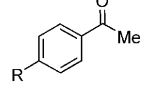
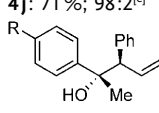

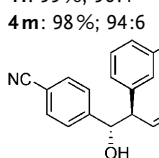

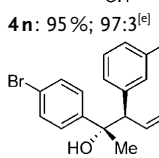
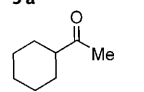
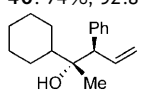
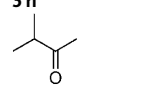
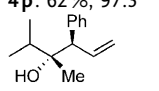
Die Untersuchung der Anwendungsbreite dieser Addition ergab, dass das Aluminiumreagens **2a** mit einer Vielzahl unterschiedlich substituierter aromatischer Ketone reagiert. So liefert die Addition an Methyl-4-acetylbenzoat (**3b**) den Homoallylkohol **4b** (Tabelle 1, Eintrag 1). Erstaunlicherweise addiert **2a** trotz seiner scheinbar hohen Nucleophilie auch an 1-(4-Nitrophenyl)ethanon (**3c**), ohne die Nitrogruppe anzugreifen, und der Homoallylkohol **4c** konnte in 95%

[\*] Z. Peng, T. D. Blümke, Dr. P. Mayer, Prof. Dr. P. Knochel  
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77680  
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und dem European Research Council (ERC) für finanzielle Unterstützung sowie Evonik Industries AG (Hanau) und der BASF AG (Ludwigshafen) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201003813> zu finden.

**Tabelle 1:** Diastereoselektive Synthese von Homoallylalkoholen und -lactonen vom Typ **4** unter Verwendung von Aluminiumreagentien vom Typ **2**.

Eintrag	Aluminiumreagens <sup>[a]</sup>	Carbonylelektrophil <sup>[b]</sup>	Produkt <sup>[c,d]</sup>
1			
2	<b>2a</b>	<b>3c:</b> R = NO <sub>2</sub>	<b>4c:</b> 95%; 99:1
3	<b>2a</b>		
4			
5	<b>2b</b>	<b>3f:</b> R = CN	<b>4g:</b> 87%; 99:1
6	<b>2b</b>		
7	<b>2c</b>	<b>3b:</b> R = CO <sub>2</sub> Me	<b>4i:</b> 70%; 98:2
8	<b>2c</b>	<b>3a:</b> R = Br	<b>4j:</b> 71%; 98:2 <sup>[e]</sup>
9			
10	<b>2d</b>	<b>3b:</b> R = CO <sub>2</sub> Me	<b>4l:</b> 99%; 96:4
11	<b>2d</b>	<b>3g:</b> R = CN	<b>4m:</b> 98%; 94:6
12	<b>2e</b>		
13	<b>2e</b>		
14	<b>2f</b>		
15	<b>2f</b>		

[a] Alle Reaktionen wurden im 1–4 mmol-Maßstab durchgeführt. [b] 0.6–0.7 Äquiv. wurden verwendet. [c] Ausbeute an analytisch reinem Produkt. [d] Die Diastereoselektivitäten wurden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [e] Die Strukturen wurden durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt.<sup>[18]</sup>

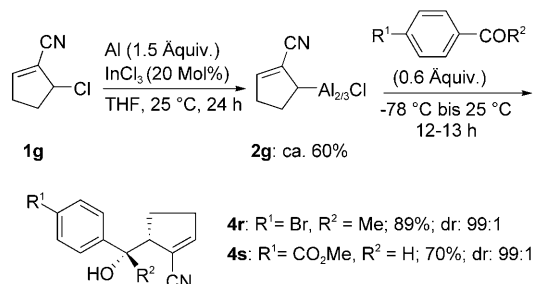
Ausbeute isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 2). Unter diesen Reaktionsbedingungen ist auch eine ungeschützte Aminogruppe kompatibel mit dem Aluminiumreagens, wie die Addition von **2a** an 2-Amino-5-chlorbenzaldehyd (**3d**) zum Aminoalkohol **4d** in 95 % Ausbeute belegt (Tabelle 1, Eintrag 3). Eine Reihe aromatischer Aldehyde und Ketone (**3e–g**) reagiert mit dem funktionalisierten Reagens **2b** zu den entsprechenden Lactonen (**4f–h**) in 77–87 % Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 4–6). Die Struktur des bicyclischen Lactons **4f** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden.<sup>[18]</sup>

Ethyl-5-chlorcyclopent-1-encarboxylat (**1c**) reagierte ebenfalls mit Al-Pulver (3 Äquiv.) und InCl<sub>3</sub> (5 Mol-%) in THF und bildete dabei in 16 h bei 25 °C das Aluminiumreagens **2c** mit einer Ausbeute von 60 %. Anders als beim Sechsringanalogen **2b** ist die Lactonbildung jedoch nicht bevorzugt: Die Reaktion von **2c** mit 4-Acetylbenzoat (**3b**) oder 4'-Bromacetophenon (**3a**) ergibt die uncyclisierten Homoallylalkohole (**4i,j**) mit einer Ausbeute von 70 bzw. 71 % (Tabelle 1, Eintrag 7 bzw. 8). Die Struktur von **4j** konnte wiederum durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden.<sup>[18]</sup>

Zimtchlorid (**1d**) reagiert innerhalb von 2 h bei 25 °C unter den gleichen Bedingungen (Al (1.5 Äquiv.) und InCl<sub>3</sub> (1 Mol-%)) zum Aluminiumreagens **2d** (Ausbeute: 73 %). Nach der Addition an Methylketone wie 4'-Bromacetophenon (**3a**), Methyl-4-acetylbenzoat (**3b**) oder 4-Acetylbenzonitril (**3g**) konnten die diastereoselektiv gebildeten Alkohole **4k–m** nahezu quantitativ isoliert werden (Tabelle 1, Einträge 9–11). Anders als bei der Synthese des entsprechenden Zinkreagens<sup>[15]</sup> wird bei der Synthese von **2d** nur wenig Homokupplung des Allylreagens beobachtet. Selbst ein noch elektronreicheres Zimtchlorid mit einer Methoxygruppe (**1e**) ergibt das Aluminiumreagens (**2e**) unter den gleichen Bedingungen (25 °C, 11 h, 71 % Ausbeute). **2e** reagiert mit 4-Cyanobenzaldehyd (**3f**) oder 4'-Bromacetophenon (**3a**) zu polyfunktionalisierten *anti*-Homoallylalkoholen (**4n**,<sup>[18]</sup> **4o**) in 95 bzw. 74 % Ausbeute (Tabelle 1, Eintrag 12 bzw. 13). Interessanterweise kann durch Reaktion des Cinnamylphosphats **1f** mit Aluminium (1.5 Äquiv.) und InCl<sub>3</sub> (1 Mol-%) in THF (25 °C, 12 h) auch ein Cinnamylaluminiumphosphat (**2f**) hergestellt werden (Ausbeute: 70 %). Dieses neue Organometallreagens konnte mit aliphatischen Methylketonen wie 1-Cyclohexylethanon (**3h**) oder 3-Methylbutan-2-on (**3i**) abgefangen werden. Die entstandenen Homoallylalkohole mit zwei benachbarten stereokontrollierten tertiären und quartären Zentren (**4p,q**) konnten mit 62 bzw. 90 % Ausbeute isoliert werden. (Tabelle 1, Eintrag 14 bzw. 15).

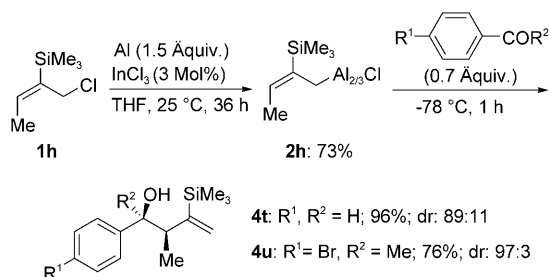
Gewöhnlich reagieren Cyanogruppen schnell mit Alkylmetallverbindungen wie Zinkreagentien (Blaise-Reaktion).<sup>[16]</sup> Bei der Aluminiuminsertion hingegen wird eine Cyanofunktion toleriert. So kann sogar ein cyanosubstituiertes Cyclopentylaluminium-Reagens

(**2g**) aus 5-Chlorcyclopent-1-encarbonitril<sup>[17]</sup> (**1g**) und Al-Pulver in Gegenwart von  $\text{InCl}_3$  hergestellt werden (Schema 2). Die Homoallylalkohole **4r** und **4s** können nach Reaktion mit einem Carbonylelektrophil in 89 bzw. 70 % Ausbeute isoliert werden. An **4s** wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.<sup>[18]</sup>



**Schema 2.** Synthese eines cyanosubstituierten allylischen Aluminiumreagens (**2g**) und dessen Additionsreaktionen.

Im Falle eines  $\beta$ -silylsubstituierten Crotylaluminiumreagens (**2h**), das aus dem  $\beta$ -silylsubstituierten Crotylchlorid **1h** hergestellt wurde (Schema 3), verlief die Addition an Benzaldehyd (**3j**) und 4'-Bromacetophenon (**3a**) ebenfalls selektiv und lieferte die *syn*-Homoallylalkohole **4t** bzw. **4u**.



**Schema 3.** Synthese eines trimethylsilylsubstituierten Allylaluminiumreagens (**2h**) und dessen Additionsreaktionen.

Wir konnten zeigen, dass allylische Aluminiumreagentien aus Allylchloriden oder -bromiden und Al-Pulver in Gegenwart einer katalytischen Menge  $\text{InCl}_3$  bequem hergestellt werden können. Die Addition dieser Reagentien an Aldehyde und Ketone führt mit guter Stereoselektivität zu polyfunktionalisierten Homoallylalkoholen. An Erweiterungen dieser Methode und mechanistischen Studien wird von uns momentan gearbeitet.

## Experimentelles

**Synthese von 4a:** In einen trockenen und mit Argon befüllten Kolben mit Septum wurden Al-Pulver (81 mg, 3 mmol) und  $\text{InCl}_3$  (4.4 mg, 0.02 mmol) vorgelegt. Nach Zugabe von THF (5 mL) wurde eine Lösung von 3-Bromcyclohexen (**1a**, 322 mg, 2 mmol) in THF (5 mL) innerhalb von 1 h bei 0 °C über eine Spritzenpumpe zugetropft und anschließend die entstandene Lösung 1 h bei 0 °C gerührt. Die Insertionsreaktion wurde durch GC-Analyse von hydrolysierten Reaktionsaliquots verfolgt. Das entstandene allylische Aluminiumrea-

gens (**2a**) wurde zu einer  $-78$  °C kalten Lösung von 4'-Bromacetophenon (**3a**, 279 mg, 1.4 mmol) in THF (1.5 mL) gegeben und die Mischung 2 h bei  $-78$  °C gerührt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung über Silica (Laufmittel: Pentan:Ether = 1:10) ergaben **4a** als farblose Flüssigkeit (384 mg, 97 %).

Eingegangen am 22. Juni 2010

Online veröffentlicht am 6. September 2010

**Stichwörter:** Aluminium · Diastereoselektivität · Nucleophile Additionen · Organometallverbindungen

- [1] a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388; b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591; c) M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1376; d) G. Sklute, D. Amsallem, A. Shabli, J. P. Varghese, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11776; e) G. Sklute, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4642; f) B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3786; g) H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538; h) J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 898; i) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488; j) S. E. Denmark, J. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951; k) J.-N. Heo, G. C. Micalizio, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1693; l) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128.
- [2] Addition von allylischen Organometallverbindungen an Carbonylverbindungen: a) S. R. Chemler, W. R. Roush in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 10; b) S. E. Denmark, N. G. Almstead in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 11; c) *Stereoselective Synthesis Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. 3 (Hrsg.: G. Helmchen, R. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**; d) S.-W. Li, R. A. Batey, *Chem. Commun.* **2004**, 1382; e) C. T. Buse, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1685; f) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107; g) Y. Yatsumonji, T. Nishimura, A. Tsubouchi, K. Noguchi, T. Takeda, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2680.
- [3] a) H. Ren, G. Dunet, P. Mayer, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376; b) M. D. Helm, P. Mayer, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 1916.
- [4] a) N. El Alami, C. Belaud, J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *348*, 1–9; b) N. El Alami, C. Belaud, J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *353*, 157–168; c) M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, *7*, 1475.
- [5] Organoaluminiumreagentien: a) E.-i. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393; b) E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 304; c) S.-L. Ku, X.-P. Hui, C.-A. Chen, Y.-Y. Kuo, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2007**, 3847; d) G. Zweifel, J. A. Miller in *Organic Reactions* (Hrsg.: W. G. Dauben), Wiley, New York, **1984**.
- [6] T. D. Blümke, Y.-H. Chen, Z. Peng, P. Knochel, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 313.
- [7] a) M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1475; b) A. Stefani, P. Pino, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1110.
- [8] a) G. Picot, P. Miginiac, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1299; b) L. Miginiac-Groizeleau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1449.
- [9] Aluminium wurde bereits durch  $\text{PbCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$  und  $\text{TiCl}_4$  aktiviert. Für Insertionen in Allylbromide und -chloride siehe a) K. Uneyama, N. Kamaki, A. Moriya, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5396; b) H. Tanaka, T. Nakahara, H. Dhimane, S. Torii, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4161; c) H. Tanaka, K. Inoue, U. Pokorski, M. Taniguchi, S. Torii, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3023.

- [10] Zur generellen Aktivierung von Aluminium siehe S. Saito, *Sci. Synth.* **2004**, 7, 5.
- [11] Wir nehmen an, dass  $\text{InCl}_3$  die Al-Oberfläche aktiviert; siehe auch: a) K. Takai, Y. Ikawa, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1727; b) S. Araki, S.-J. Jin, Y. Idou, Y. Butsugan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 1736.
- [12] Die Ausbeuten wurden durch iodometrische Titration nach Transmetallierung mit  $\text{ZnCl}_2$  bestimmt: A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890.
- [13] Die Konfiguration wurde durch Vergleich der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten bestimmt: M. Yasuda, K. Hirata, M. Nishino, A. Yamamoto, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13442.
- [14] B. List, A. Doehring, M. T. H. Fonseca, A. Job, R. R. Torres, *Tetrahedron* **2006**, 62, 476.
- [15] M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 974.
- [16] a) P. Knochel, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 309, 1; b) E. E. Blaise, *Compt. Rend.* **1901**, 132, 478.
- [17] J. Villieras, M. Rambaud, M. Graff, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 149.
- [18] CCDC 775024 (**4f**), CCDC 775025 (**4j**), CCDC 775023 (**4n**) und CCDC 775026 (**4s**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.