

Allylalkohole: nachhaltige Substrate für die katalytische enantioselektive Alkylierung**

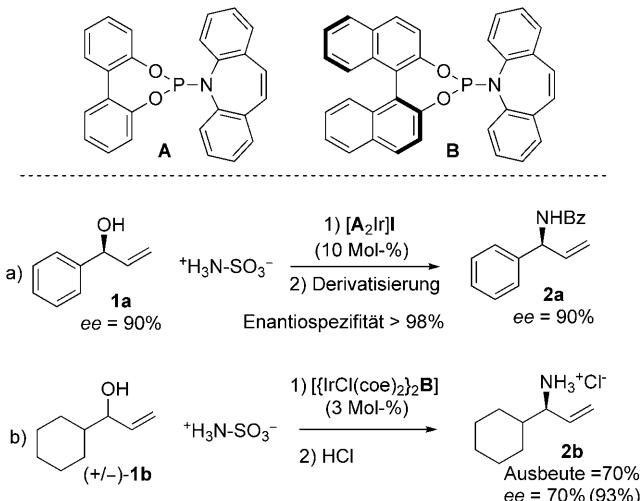
Marco Bandini*

Alkohole · Allylische Alkylierung · Aminierungen · Asymmetrische Katalyse

Die katalytische asymmetrische allylische Alkylierung (AAA) ist eine gängige Methode zum Aufbau komplexer, stereochemisch definierter Verbindungen. Die Methode setzt eine zuvor eingebaute oder in situ gebildete allylische Abgangsgruppe voraus (z.B. Acetate, Carbonate oder Phosphate), um einen η^3 -Metall-Allyl-Komplex zu generieren, der für einen nukleophilen Angriff am allylischen Terminus zugänglich ist.

Ein konzeptionell einfacher Weg, um AAA-Reaktionen wirtschaftlicher und umweltschonender zu machen, wäre die Verwendung von allylischen Alkoholen als Vorstufen des η^3 -Allylfragments. Tatsächlich stehen Alkohole in großem Umfang zur Verfügung, und als Nebenprodukt der Reaktion entsteht nur Wasser. Nicht zuletzt würde ihr Einsatz auch den Syntheseprozess verkürzen, da die meisten der benötigten Reaktionspartner aus den entsprechenden Alkoholen erhalten werden. Zwei Umstände haben dazu geführt, dass Allylalkohole lange Zeit nicht für AAA-Reaktionen in Betracht gezogen wurden: 1) Die Hydroxygruppe ist eine schlechte Abgangsgruppe, und 2) entstehendes Wasser kann die Metallkatalyse hemmen.

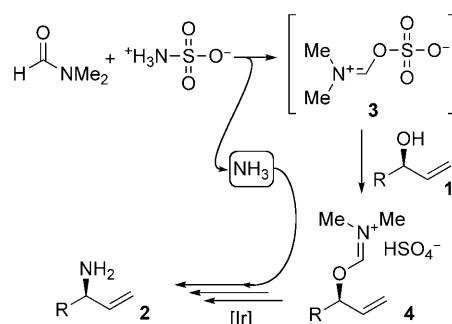
Gegenwärtig ist das Gebiet in rascher Veränderung begriffen, und innovative metallkatalysierte AAA-Verfahren, die auf starke Redoxpaare $M^{n+}/M^{(n+2)+}$ und späte Übergangsmetallkatalysatoren zurückgreifen, wurden als Strategien für die erfolgreiche Umsetzung von Alkoholen vorgeschlagen. Allerdings erfordern diese Methoden den Zusatz von Aktivierungsreagentien, um die Reaktivität der Alkohole zu erhöhen.^[2] Ein Durchbruch in dieser Hinsicht gelang kürzlich Roggen und Carreira, die erstmals eine stereoselektive Synthese von primären Aminen aus Alkoholen mithilfe von Sulfaminsäure als Ammoniakäquivalent beschrieben.^[3] Die Leistungsfähigkeit der hierbei verwendeten Phosphoramiditkomplexe $[(P\text{Olefin})_2\text{IrX}]$ zeigte sich besonders deutlich in der stereospezifischen Substitution einer se-



Schema 1. Stereospezifische Iridium(I)-katalysierte Synthese primärer Amine aus Allylalkoholen. Bz = Benzoyl, coe = Cycloocten.

kundären Alkoholgruppe durch die Aminogruppe (Schema 1a).

Ein Schlüssel bei dieser Methode ist die Verwendung von *N,N*-Dimethylformamid, das die Aktivierung des sekundären Allylalkohols durch die Bildung des Vilsmeier-Intermediats **3** mit Sulfaminsäure begünstigt (Schema 2).^[4] Obwohl die Methode noch weit von einer Anwendung in der Synthese entfernt ist, ist die beobachtete enantioselektive Umsetzung racemischer Alkohole zu den optisch aktiven Aminen



Schema 2. Das Lösungsmittel macht den Unterschied in der Ir^{I/III}-katalysierten stereoselektiven Aminierung von Allylalkoholen.

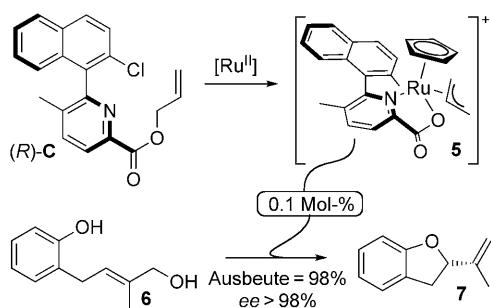
[*] Dr. M. Bandini

Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“
Alma Mater Studiorum, Università di Bologna
via Selmi 2, Bologna 40126 (Italien)
Fax: (+ 39) 051-209-9456
E-Mail: marco.bandini@unibo.it
Homepage: <http://www.mbandini-group.com>

[**] Ich danke dem italienischen Ministerium für Hochschule und Forschung, der Universität Bologna und der Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna.

($\{[\text{IrCl}(\text{coe})_2\}_2\text{B}\}$): $ee = 70\%$ (93%); Schema 1b) ein vielversprechendes Ergebnis.^[4]

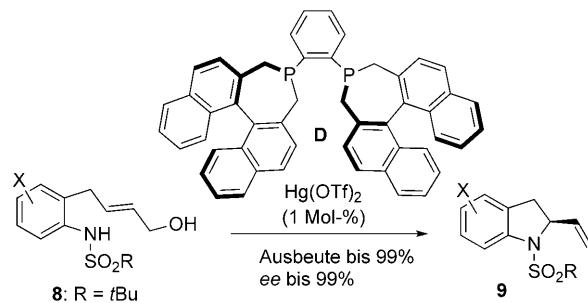
Die Erweiterung des Substratspektrums auf primäre Allylalkohole wird entscheidend sein, um die Methode zum bewährten Einsatz allylischer Acetate und Carbonate konkurrenzfähig zu machen. Diesbezüglich haben Kitamura und Mitarbeiter kürzlich die Verwendung von primären Allylalkoholen für die enantioselektive dehydratisierende Alkoxy-alkylierung von aliphatischen Alkoholen und Phenolen untersucht.^[5a] Vorherige Ergebnisse derselben Arbeitsgruppe gaben den Rahmen für das Katalysatordesign vor.^[5b] Ein bis dahin unbekannter $[\text{CpRu}^{\text{IV}}(\pi\text{-Allyl})]\text{-Carboxylatokomplex } \mathbf{5}$ (S/K bis zu 10000), der *in situ* aus dem chiralen allylischen Pyridin-2-carboxylester (*R*)-**C** und $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ ($\text{Cp} = \text{Cyclopentadienyl}$) synthetisiert wurde, lieferte cyclische Ether mit hoher Stereoselektivität ($ee > 98\%$; Schema 3).



Schema 3. Enantioselektive Ru-katalysierte dehydratisierende Alkoxy-allylierung von Alkoholen ($[\text{Ru}^{\text{II}}] = [\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$).

Entsprechende Strategien zur stereoselektiven Aktivierung elektrophiler prochiraler C-C-Doppelbindungen durch chirale späte Übergangsmetallkatalysatoren finden zurzeit großes Interesse. Die Kombination aus chiralen weichen π -Säuren und Allylalkoholen gewährleistet eine hoch chemoselektive Aktivierung der Olefingruppe und minimiert Deaktivierungsphänomene aufgrund der geringen Oxophilie dieser Substrate. In diesem Zusammenhang entwickelten Yamamoto et al. eine enantioselektive intramolekulare allylische Aminierung primärer Alkohole (**8**) in Gegenwart eines chiralen Binaphan(**D**)- $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ -Komplexes.^[6] Trotz der Giftigkeit von Quecksilberderivaten spricht die geringe Katalysatorkonzentration (1 Mol-%) in Verbindung mit den milden Reaktionsbedingungen (-30°C , < 1 h Reaktionszeit) für die Anwendung dieses Protokolls in der Synthese von enantiomerenreinen *N*-Sulfonyl-2-vinylindolen **9** (99% *ee*; Schema 4).

Der aktuelle Boom im Bereich der Goldkatalysatoren findet auch seinen Niederschlag in der katalytischen stereoselektiven Umwandlung von C-C-Mehrachsfachbindungen. Allerdings ist die enantioselektive Funktionalisierung von nichtaktivierten Alkenen noch nicht sehr weit entwickelt –



Schema 4. Quecksilberkatalysierte enantioselektive Synthese von 2-Vinylindolinen **9** durch allylische Aminierung mit Alkoholen **8**.

ganz anders etwa als die von Allenen und Alkinen. Interessanterweise erwiesen sich konfigurativ definierte Allylalkohole als geeignete Substrate sowohl für die stereoselektive goldkatalysierte Aminierung als auch für die Friedel-Crafts-Alkylierung, was faszinierende Einblicke in die Rolle der Konfiguration der olefinischen Einheiten für die chemischen Umwandlungen erlaubte.^[7]

Die hier vorgestellten Studien zeichnen ein klares Bild vom gegenwärtigen Stand der katalytischen AAA mit Allylalkoholen. Das unbestrittene Potential dieser Synthesestrategie geht noch einher mit erheblichen Einschränkungen, was auf viele weitere Fortschritte in diesem faszinierenden Forschungsfeld hoffen lässt. Das besondere Augenmerk liegt hierbei auf dem Substratspektrum, der katalytischen Aktivität und, voraussichtlich, der Organokatalyse.^[8]

Eingegangen am 18. Oktober 2010
Online veröffentlicht am 14. Januar 2011

- [1] 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; c) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264–303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297; d) B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427–440.
- [2] a) B. M. Trost, J. Quancard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314–6315; b) Y. Yamashita, A. Gopalarathnam, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7508–7509.
- [3] M. Roggen, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11917–11919.
- [4] C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200–3204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139–3143.
- [5] a) S. Tanaka, T. Seki, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9110–9113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8948–8951; b) H. Saburi, S. Tanaka, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1758–1760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1730–1732.
- [6] H. Yamamoto, E. Ho, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11271–11274.
- [7] a) H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671–2674; b) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9697–9701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9533–9537.
- [8] M. Guiteras Capdevila, F. Benfatti, L. Zoli, M. Stenta, P. G. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11237–11241.