

Enantioselektive Allylethersynthese: selektive Kupplung von zwei Alkoholen**

Markus Roggen und Erick M. Carreira*

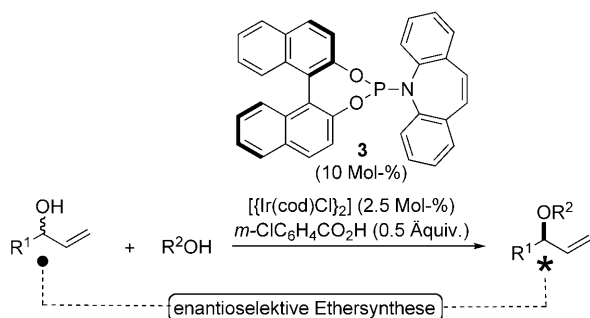
Enantioselektive Allylethersynthesen stellen einen effizienten Zugang zu optisch reinen, nützlichen Bausteinen dar.^[1] Palladium-,^[2] Ruthenium-^[3] und Iridium-Katalysatoren^[4] wurden in diesen Reaktionen bereits genutzt. Die Verwendung von Iridium- und Rhodium-Katalysatoren ist besonders vielversprechend, weil sie die Synthese von optisch reinen sekundären Produkten mit einfach substituierten Doppelbindungen ermöglicht. Enantioselektive Methoden mit Iridium-Katalysatoren wurden von den Gruppen um Alexakis, Hartwig und Helmchen beschrieben. Eine Rhodium-katalysierte enantiospezifische Substitution optisch reiner Allylcarbonate wurde von Evans und Mitarbeitern entwickelt.^[5] Alle heutigen Methoden zur Ethersynthese nutzen aktivierte Elektrophile, zum Beispiel Carbonate oder Ester, und aktivierte Nukleophile, hauptsächlich Alkoxide. Optisch reine Allylether können auch durch Iridium-katalysierte kinetische Racematspaltung von Derivaten sekundärer Allylalkohole hergestellt werden.^[6] Im Folgenden beschreiben wir die direkte enantioselektive Substitution eines nichtaktivierten sekundären Allylalkohols durch eine dynamische kinetische Racematspaltung (DKR; Schema 1).^[7] Des Weiteren präsentieren wir kinetische Daten zu den relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Enantiomere des Allylalkohols, was eine komplementäre kinetische Racematspaltung

zum optisch reinen Allylalkohol und optisch reinen Allylether ermöglicht. Die Arbeitsvorschrift ist robust und kann mit technischen Lösungsmitteln und unter Luft mit in situ erzeugtem Katalysator durchgeführt werden. Unseres Wissens wurde bis heute noch keine enantioselektive Iridium-katalysierte Allylethersynthese beschrieben, die sekundäre Allylalkohole als Substrate verwendet.^[6b,8]

In einer früheren Arbeit haben wir die stereospezifische allylische Substitution von sekundären Allylalkoholen mit Sulfaminsäure (NH_3SO_3) beschrieben, welche primäre Allylamine mit hoher Stereospezifität hervorbrachte.^[9] Daraus folgend waren wir daran interessiert, diesen Prozess auf andere Nukleophile zu erweitern. Im Speziellen versuchten wir einen Prozess zu entwickeln, der eine direkte Substitution eines Allylalkohols durch ein Alkohol-Nukleophil ermöglicht. Es ist erwähnenswert, dass Arbeitsvorschriften für die metallkatalysierte Synthese von Ethern, welche zuvor in der Literatur erschienen sind, auf aktivierte Allyl-Elektrophile (Carbonate, Ester und Chloride) angewiesen waren und die verwendeten Alkohol-Nukleophile zuvor^[4b-d] (ROM: $\text{M} = \text{Li}$, Na , Cu , und $(\text{RO})_2\text{Zn}$) oder in situ^[4e-g] ($\text{ROH} + \text{K}_3\text{PO}_4$ oder Guanidin oder Et_3N) als entsprechendes Alkoxid aktiviert wurden.

Der Ausgangspunkt für unsere Untersuchung war die Beobachtung einer Nebenreaktion in Form einer Kondensation von Phenylvinylcarbinol (**1a**) zum entsprechenden symmetrischen Ether in Gegenwart einer Brønsted-Säure und eines Iridium-Komplexes mit dem P,Alken-Ligand **3**. Dies ermöglicht die Entwicklung eines Syntheseverfahrens für unsymmetrische Ether durch die Kondensation eines Allyl- und eines aliphatischen Alkohols. Eine Reihe verschiedener Säuren wurde getestet, um den Allylalkohol zu aktivieren, wobei ein zweiter Alkohol beigegeben wurde, um die Kupplung zu erreichen. Dabei erwiesen sich Säuren mit pK_a -Werten zwischen 3.4 und 3.9 (in wässriger Lösung) als geeignet für Allylethersynthesen mit einer Reihe von aliphatischen Alkoholen. Schwächere Säuren wie Essig- oder Benzoesäure lieferten vernachlässigbare Umsätzen (Tabelle 1, Nr. 1 und 2), und die Verwendung von stärkeren Säuren, zum Beispiel Camphersulfonsäure, führte zur Zersetzung des Startmaterials (Nr. 3).

Brønsted-Säuren mit einem pK_a -Wert im richtigen Bereich führten zu Unterschieden in der Reaktionsausbeute und Enantioselektivität. Zum Beispiel war Ameisensäure (pK_a : 3.8) weniger effektiv als *m*-Chlorbenzoesäure (pK_a : 3.8), obwohl beide den gleichen pK_a -Wert haben (Nr. 6 und 8). Die leicht stärkere Säure *p*-Nitrobenzoesäure (pK_a : 3.4) wiederum verhielt sich identisch (Nr. 7). Als bestes Lösungsmittel wurde 1,2-Dichlorethan identifiziert, das Toluol und Tetrahydrofuran überlegen war (Nr. 4–6). Wir beobachteten, dass



Schema 1. Direkte enantioselektive Substitution eines nichtaktivierten sekundären Allylalkohols.

[*] M. Roggen, Prof. Dr. E. M. Carreira
ETH Zürich, HCI H335, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1328
E-Mail: carreira@org.chem.ethz

[**] Für die Hilfe mit den kinetischen Studien danken wir Dr. Marc-Olivier Ebert und Dr. Martin Klusmann. M.R. bedankt sich für Unterstützung durch den Stipendienfonds Schweizerische Chemische Industrie (SSCI).

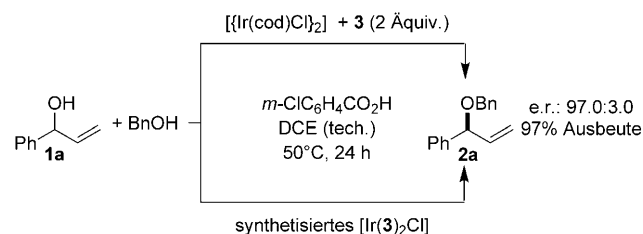
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007716> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Allylethersynthese.^[a]

$ \begin{array}{c} \text{Brønsted-Säure} \\ \text{[[Ir(cod)Cl]}_2\text{]} \\ \text{Ligand 3} \\ \text{Lösungsmittel,} \\ \text{50 °C, 24 h} \end{array} $				
Nr.	Säure	Lösungsmittel	Umsatz [%] ^[b]	e.r.
1	MeCO ₂ H	Toluol	< 10	–
2	PhCO ₂ H	Toluol	0	–
3	CSA ^[c]	Toluol	0	–
4	HCO ₂ H	Toluol	60	92.5:7.5
5	HCO ₂ H	THF	50	81.5:18.5
6	HCO ₂ H	DCE	73	87.0:13.0
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	DCE	74	89.5:10.5
8	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₂ H	DCE	> 95	98.5:1.5
9	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₂ H	BnOH, DCE ^[d]	0	–

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (0.10 mmol, 1.0 Äquiv.), BnOH (5.0 Äquiv.), [[Ir(cod)Cl]₂] (2.5 Mol-%), **3** (10 Mol-%), Säure (0.50 Äquiv.), Lösungsmittel (0.20 mL). [b] Ermittelt durch ¹H-NMR-Spektroskopie. [c] CSA=Camphersulfonsäure. [d] BnOH (0.2 mL, 20 Äquiv.) und DCE (0.05 mL). DCE=1,2-Dichlorethan.

der Einsatz von 5 Äquivalenten des aliphatischen Alkohols die Entstehung des symmetrischen Diallylethers verhinderte und gute Ausbeuten des entsprechenden unsymmetrischen Allylalkylethers zuließ. Interessanterweise führte die Verwendung von mehr als 10 Äquivalenten Alkohol-Nukleophil zu einer Inhibition der Reaktion (Nr. 9). Signale für ein lineares Ether-Produkt wurden in den ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte nie beobachtet. Wichtig ist auch, dass die Allylethersynthese in technischen Lösungsmitteln und unter Luftatmosphäre mit nur wenig verminderter Enantioselektivität durchgeführt werden kann (Schema 2), was die Robustheit des Iridium-Katalysators verdeutlicht.^[9a]


Schema 2. Substitutionsreaktionen in technischem Lösungsmitteln, wobei der Katalysator entweder in situ erzeugt (oben) oder zuvor synthetisiert wurde (unten).

Des Weiteren erwies sich der [Ir(**3**)₂Cl]-Komplex, der zuvor synthetisiert und kristallisiert wurde, als katalytisch aktiv: Die Verwendung dieses Komplexes in der Allylethersynthese erbrachte identische Ausbeuten und Enantioselektivitäten wie Reaktionen, in denen [[Ir(cod)Cl]₂] und der Ligand **3** nacheinander und vor der Zugabe des Allylalkohols in das Reaktionsgefäß gegeben wurden (Schema 2; vergleiche Tabelle 1, Nr. 8). Diese Ergebnisse deuten an, dass der cod-Ligand kein Bestandteil des aktiven Katalysators ist. Die Reaktionszeit kann auf 5 Stunden verkürzt werden, wenn die Mischung auf 80 °C erhitzt wird, dies führt allerdings zu

Einbußen in der Enantioselektivität (e.r.: 80:20).^[10] Die optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Nr. 9) wurden genutzt, um die Übertragbarkeit auf andere Substrate zu untersuchen. Verschiedenste aliphatische und Allylalkohole wurden getestet. Neben Benzylalkohol (Tabelle 2, **2a**) rea-

Tabelle 2: Stereoselektive Allylethersynthese.^[a]

$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2a, 98\%} \\ \text{e.r.: 98.5:1.5} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Me-O} \\ \text{2b, 36\%} \\ \text{e.r.: 98.0:2.0} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Et-O} \\ \text{2c, 65\%} \\ \text{e.r.: 99.0:1.0} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{iPr-O} \\ \text{2d, 85\%} \\ \text{e.r.: >90.5:0.5} \end{array} $
$ \begin{array}{c} \text{PMB-O} \\ \text{2e, 97\%} \\ \text{e.r.: 99.0:1.0} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2f, 98\%} \\ \text{e.r.: 99.5:0.5} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2g, 70\%} \\ \text{e.r.: 99.5:0.5} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2h, quant.} \\ \text{e.r.: 97.0:3.0} \end{array} $
$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2i, 99\%} \\ \text{e.r.: 99.5:0.5} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2j, 95\%} \\ \text{e.r.: 97.5:2.5} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2k, 56\%} \\ \text{e.r.: 96.0:4.0} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2l, 65\%} \\ \text{e.r.: 98.0:2.0} \end{array} $
$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2m, 98\%} \\ \text{e.r.: 93.0:7.0} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2n, quant.} \\ \text{e.r.: 93.5:6.5} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{Bn-O} \\ \text{2o, 99\%} \\ \text{e.r.: 83.0:17.0} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{EtO} \\ \text{2p, 44\%} \\ \text{e.r.: 81.5:18.5} \end{array} $

[a] Ausbeuten des isolierten Produkts nach vollem Umsatz des Startmaterials **1**; e.r.-Werte wurden mit SFC an chiraler Phase bestimmt; absolute Konfigurationen wurden durch Vergleich mit [α]_D von bekannten Verbindungen bestätigt.^[10]

gierten andere gebräuchliche Alkohole, wie Methanol (**2b**), Ethanol (**2c**) und 2-Propanol (**2d**), als Nukleophile mit *rac*-**1a**. Der von *p*-Methoxybenzylalkohol abgeleitete Ether **2e** wurde mit 97 % Ausbeute und einem e.r. von 99.0:1.0 erhalten. Es ist wichtig zu verdeutlichen, dass sich alle Ausbeuten in Tabelle 2 auf isolierte Produkte bei vollem Umsatz der Ausgangsverbindung beziehen. Diesbezüglich wurde die Reaktion, die zu dem Produkt **2k** führte, bis zum vollständigen Verbrauch des Allylalkohols fortgeführt.

Aromatische (**2f**, **2g**), heteroaromatische (**2j**, **2k**) und elektronenarme Allylalkohole (**2l**) reagierten mit Benzylalkohol in der Allylethersynthese. Die Umsetzung von *rac*-mischem Ethyl-3-hydroxypent-4-enoat zu dem Ether **2p** unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen eröffnet eine alternative direkte Route zu geschützten Acetat-Aldoladdukten des Acroleins, die zuvor noch nicht untersucht wurde.

Um zu zeigen, dass beide Substrat-Enantiomere zum Ether-Produkt mit der gleichen absoluten Konfiguration reagieren, wurden optisch reine Allylalkohole beider Konfigurationen einzeln dem Ethersyntheseprotokoll unterzogen. (*S*)-**1a** bildete (*S*)-**2a** in einer optischen Reinheit von e.r. > 99.5:0.5. (*S*)-**2a** entstand ebenfalls aus (*R*)-**1a** mit e.r.: 97.0:3.0 (Abbildung 1). Der Reaktionsverlauf wurde mithilfe

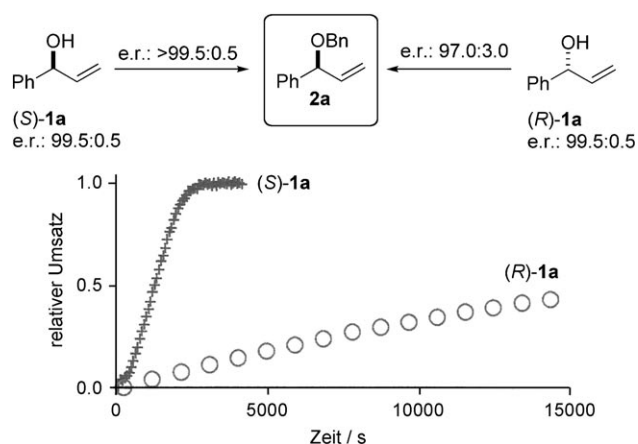
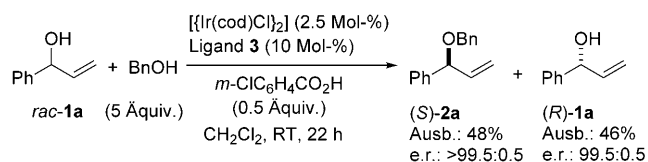


Abbildung 1. Profil der Allylethersynthese aus beiden Substratenanantiomeren, (S)-1a (+) und (R)-1a (o), ermittelt durch ^1H -NMR-Spektroskopie bei 52 °C. Reaktionsbedingungen: $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, Ligand 3, BnOH. Vollständiger Umsatz von (R)-1a wurde nach einem Tag beobachtet.^[10]

von ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt, und es zeigte sich ein deutlicher Geschwindigkeitsunterschied zwischen dem schneller reagierenden Enantiomer (S)-1a und (R)-1a.

Der beobachtete Unterschied der Reaktionsgeschwindigkeiten veranlasste uns dazu, eine mögliche kinetische Racematspaltung des Allylkohols zu untersuchen.^[8c] Der Allylkohol *rac*-1a wurde bei Raumtemperatur erfolgreich in seine Enantiomere getrennt, wobei unter Katalyse durch den beschriebenen Ir(P,Alken)-Komplex selektiv nur (S)-1a zum Benzylether reagierte (Schema 3). Die Verwendung von



Schema 3. Kinetische Racematspaltung bei Raumtemperatur.

5 Äquivalenten Benzylalkohol führte zu keinen Problemen, da beide Produkte mit guten Ausbeuten (46 und 48 %) und exzellenter optischer Reinheit (e.r.: 99.5:0.5 oder besser) isoliert werden konnten.

Zusammenfassend haben wir eine robuste enantioselektive Allylethersynthese entwickelt, bei der Allylkohole als Elektrophile und kommerziell verfügbare aliphatische Alkohole als Nukleophile fungieren. Erste ^1H -NMR-Spektroskopie-Studien weisen auf einen signifikanten Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit beider Substrat-Enantiomere hin. Mit einer angepassten Arbeitsvorschrift zur Racematspaltung des Allylkohols sollte es daher möglich sein, das nicht umgesetzte Enantiomer des Allylkohols und den entsprechenden Ether in hoher optischer Reinheit zu isolieren. Dies wurde an einem Testsubstrat demonstriert. Die von uns beschriebenen Resultate unterstreichen die einzigartigen Eigenschaften des Ir(P,Alken)-Komplexes. Diese ermögli-

chen eine signifikante Vereinfachung bei der Herstellung von optisch aktiven Allylkylethern. Außerdem ist der Iridium-Katalysator in der Lage, Allylkohole direkt als Substrate zu nutzen, unterstützt durch eine Brønsted-Säure als Kokatalysator. Dies erweitert die Möglichkeiten zur Aktivierung dieser Substrate über die von uns und anderen zuvor veröffentlichten Verfahren. Weiterführende Studien zum genauen Reaktionsmechanismus sind in Arbeit.

Experimentelles

Eine Lösung aus $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (8.40 mg, 13.0 μmol , 2.50 Mol-%), Ligand 3 (25.4 mg, 50.0 μmol , 10.0 Mol-%) und *m*-Chlorbenzoesäure (39.1 mg, 250 μmol , 0.50 Äquiv.) in Dichlorethan (1.00 mL, 0.5 M im Bezug auf 1a) wurde unter Schutzgas 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Benzylalkohol (260 μL , 2.50 mmol, 5.00 Äquiv.) gefolgt von Allylkohol 1a (67.1 mg, 0.500 mmol, 1.00 Äquiv.) per Spritze hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Tag bei 50 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung auf konz. Natriumcarbonatlösung (10.0 mL) gegossen und mit Dichlormethan (2×5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester) aufgereinigt. Dabei fiel 2a als farbloses Öl an [98 % Ausbeute (110 mg, 0.49 mmol). e.r.: 98.5:1.5 (OJ-H; Flussgeschwindigkeit: 3.00 mL min⁻¹; 24.5 min (groß), 26.4 min (klein); 100 % CO_2 bei 100 bar, 25 °C) $[\alpha]_{\text{D}}^{22.9} = -2.19$ ($c = 0.1$ in CHCl_3)].

Eingegangen am 8. Dezember 2010

Online veröffentlicht am 5. Mai 2011

Stichwörter: Alkohole · Allylische Substitution · Asymmetrische Synthesen · Iridium · Metallorganische Verbindungen

- [1] a) L. A. Oro, C. Claver, *Iridium Complexes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009; b) J. F. Hartwig, *Allylic Substitution*, University Science Books, Sausalito, CA, 2010; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* 2003, 103, 2921.
- [2] a) T. Mandai, *Palladium-Catalyzed Allylic, Propargylic, and Allenic Substitution with Nitrogen, Oxygen, and Other Groups 15–17 Heteroatom Nucleophiles: Palladium-Catalyzed Substitution Reactions of Allylic, Propargylic, and Related Electrophiles with Heteroatom Nucleophiles*, Wiley, New York, 2003; b) B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, 1; c) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5813; d) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* 2008, 120, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 258; e) S. F. Kirsch, L. E. Overman, N. S. White, *Org. Lett.* 2007, 9, 911; f) F. L. Lam, T. T.-L. Au-Yeung, F. Y. Kwong, Z. Zhou, K. Y. Wong, A. S. C. Chan, *Angew. Chem.* 2008, 120, 1300; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1280; g) Z. Liu, H. Du, *Org. Lett.* 2010, 12, 3054; h) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4545; i) Y. Uozumi, M. Kimura, *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 161.
- [3] a) M. D. Mbaye, J.-L. Renaud, B. Demerseman, C. Bruneau, *Chem. Commun.* 2004, 1870; b) K. Onitsuka, H. Okuda, H. Sasai, *Angew. Chem.* 2008, 120, 1476; K. Onitsuka, H. Okuda, H. Sasai, *Angew. Chem.* 2008, 120, 1476; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1454; c) M. Saporita, G. Bottari, G. Bruno, D. Drommi, F. Faraone, *J. Mol. Catal. A* 2009, 309, 159; d) H. B. Ammar, B. B. Hassine, C. Fischmeister, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 4752.
- [4] a) C. A. Kiener, C. Shu, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14272; b) F. López, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426; c) C. Shu, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4898; C. Shu, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794; d) A. Leitner, C. T. Shu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1093; e) S. Ueno, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1954; S. Ueno, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1928; f) C. Welter, A. Dahnz, B. Brunner, S. Streiff, P. Dübön, G. Helmchen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1239; g) M. Kimura, Y. Uozumi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 707; h) I. Lyothier, C. Defieber, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6204.
- [5] a) P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5012; b) P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7882; c) P. A. Evans, D. K. Leahy, W. J. Andrews, D. Uraguchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4788.
- [6] a) C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628; b) L. M. Stanley, C. Bai, M. Ueda, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8918.
- [7] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291.
- [8] a) B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741; b) B. Bartels, C. Garcia-Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569; c) D. Polet, A. Alexakis, K. Tissot-Croset, C. Corminboeuf, K. Ditrich, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3596.
- [9] a) M. Roggen, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11917; frühere Berichte über die Iridium-katalysierte allylische Aminierung mit Sulfaminsäure: b) C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200; C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139.
- [10] Siehe die Hintergrundinformationen für weitere Einzelheiten.