

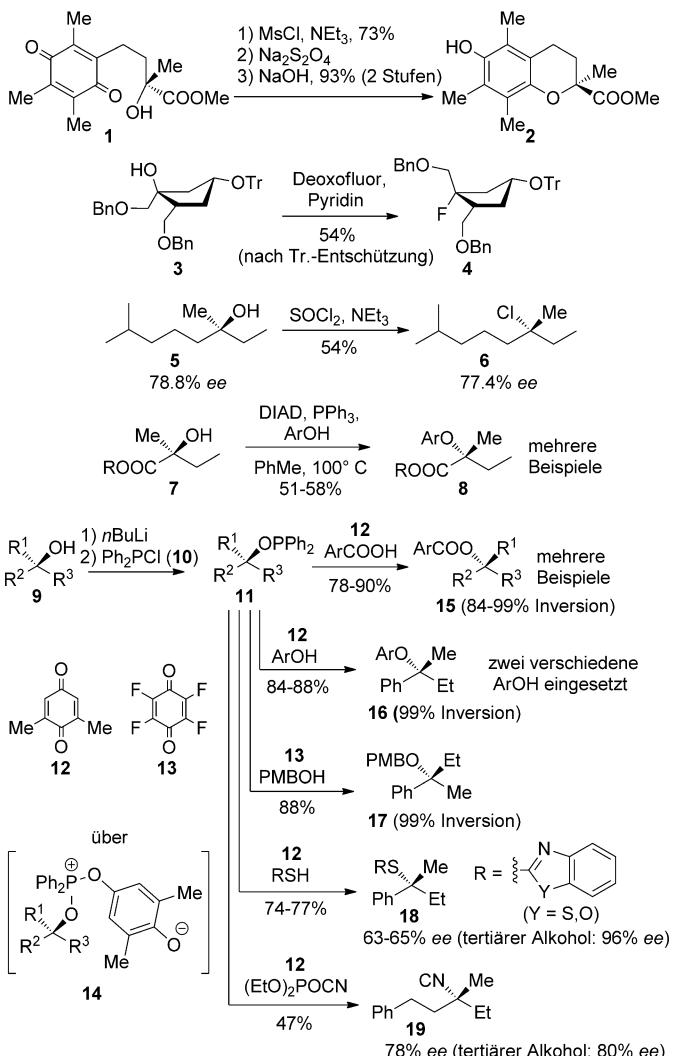
Tertiäre Alkohole als Substrate für eine S_N2-artige Stereoinversion

Andreas F. B. Räder und Konrad Tiefenbacher*

Isocyanide · Nucleophile Substitution ·
Stereoinversion · Tertiäre Alkohole

Gemäß organisch-chemischen Lehrbüchern ist die bimolekulare nucleophile Substitution (S_N2) auf primäre und sekundäre Substrate beschränkt. Im Fall von stereogenen sekundären Kohlenstoffelektrophilen führt der Rückseitenangriff des Nucleophils zu einer kompletten Stereoinversion. Bei tertiären Elektrophilen ist, aufgrund von sterischen Argumenten, lediglich der S_N1-Mechanismus möglich, der zum Verlust der Stereoinformation am betroffenen Kohlenstoffatom führt. Ein Studium der Primärliteratur offenbart allerdings einige Ausnahmen von dieser Regel.

Wir konzentrieren uns hier auf erfolgreiche formale S_N2-Reaktionen an einem asymmetrisch substituierten tertiären Alkohol (Schema 1). Cohen et al. zeigten, aufbauend auf frühere Arbeiten,^[1] dass eine intramolekulare Cyclisierung des Chinons **1** durch eine Inversion am Kohlenstoffatom der tertiären Hydroxygruppe möglich ist.^[2] Mesitylierung der Hydroxygruppe, Reduktion der Chinoneinheit und basenvermittelte Cyclisierung lieferten das Chroman **2** in hervorragenden Ausbeuten. Samuelsson et al. setzten das tertiäre Cyclopentanol **3** erfolgreich zur fluorierten Verbindung **4** um.^[3] Die Gruppe von Müller führte mit nahezu vollständiger Inversion einen Chlorsubstituenten in Tetrahydrolinalool (**5**) ein.^[4] Shi et al. gelang eine Mitsunobu-Reaktion an einer tertiären Hydroxygruppe, die zu einer Estergruppe benachbart war, indem sie Phenole als Nucleophile einsetzten (**7** → **8**).^[5] Die Gruppe von Mukaiyama nutzte Chlordiphenylphosphan (**10**) und die Chinone **12** oder **13**, um tertiäre Alkohole in situ via Intermediat **14** zu aktivieren, aus dem der Phosphanyloxy-Substituent durch eine Vielzahl an Nucleophilen verdrängt wurde. Mit Arylcabsonsäuren, Phenolen und 4-Methoxybenzylalkoholen erreichten sie ein exzellentes Maß an Konfigurationsinversion (**15–17**).^[6] Thiolnucleophile ergaben bei einem chiralen tertiären Alkohol nur ein moderate Maß an Inversion (**18**).^[7] Mukaiyama et al. präsentierte auch ein einziges Beispiel mit Cyanid als Reaktionspartner, bei dem das Ausmaß der Inversion zufriedenstellend, die Ausbeute aber nur mäßig war (**19**).^[8] Obwohl also einige Beispiele in der Literatur beschrieben wurden, ist der Anwendungsbereich ziemlich beschränkt oder bislang uner-



Schema 1. Beispiele für nucleophile Substitutionen an tertiären Hydroxygruppen, die ein hohes Maß an Stereoinversion zeigen. PMB: para-Methoxybenzyl. In Klammern sind die ee-Werte der Ausgangsverbindung tertiärer Alkohol angegeben.

forscht. Besonders limitiert ist die Auswahl an Nucleophilen, bei denen es sich hauptsächlich um Sauerstoffspezies handelt.

Die Shenvi-Gruppe berichtete kürzlich von der erfolgreichen Verwendung von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) als Stickstoffnucleophil und belegte eine breite Anwendbarkeit

[*] M. Sc. A. F. B. Räder, Prof. Dr. K. Tiefenbacher
Department Chemie, Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
E-Mail: konrad.tiefenbacher@tum.de

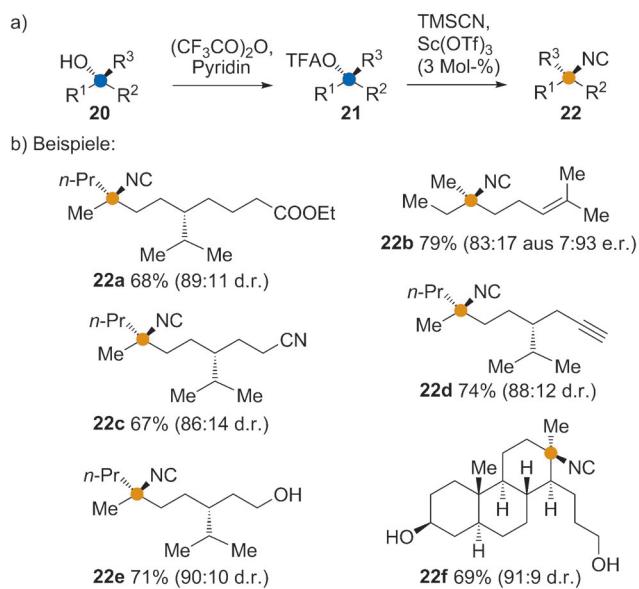
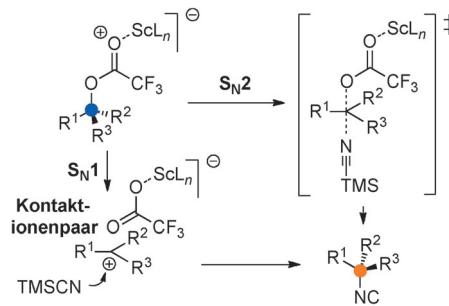


Abbildung 1. a) Zweistufige Umwandlung tertiärer Alkohole in Isocyanide unter Inversion der Konfiguration. b) Ausgewählte Beispiele für Reaktionsprodukte.

dieser Reaktion, die aus zwei Schritten besteht (Abbildung 1a).^[9] Zuerst wird der tertiäre Alkohol in das Trifluoracetat **21** überführt. Nach einer wässrigen Aufarbeitung wird das rohe Trifluoracetat mit einer katalytischen Menge Scandium(III)-triflat (3 Mol-%) und einem Überschuss an TMSCN behandelt, wodurch das tertiäre Isocyanid **22** im Allgemeinen in guten Ausbeuten und mit hoher Stereoselektivität erhalten wird. Etliche acyclische und cyclische von Terpenen abgeleitete tertiäre Alkohole wurden erfolgreich umgesetzt (Beispiele siehe Abbildung 1b). Das Verfahren war zuvor bei der Totalsynthese eines marinen Diterpens erfolgreich angewendet worden.^[10]

Die beschriebene Reaktionssequenz zeigt eine sehr gute Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Alken-, Alkin-, Ester-, Nitril- oder Dihydrochinonfunktionalitäten beeinflussen die Stereoselektivität nicht (Abbildung 1b), auch wenn bei Anwesenheit von Lewis-basischen Gruppen wegen der geringeren Reaktionsgeschwindigkeit höhere Katalysatorbeladungen notwendig waren. Noch interessanter ist die Tatsache, dass ungeschützte primäre und sekundäre Hydroxygruppen unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stören! Sie werden zwar in die entsprechenden Trifluoracetate überführt, sind aber beim Verdrängungsschritt nur „Zuschauer“: Nach Freisetzung der Alkoholfunktionalität durch Behandlung mit Triethylamin in Methanol wurden die primären oder sekundären Hydroxygruppen enthaltenden Produkte (**22e**, **22f**) in guten Ausbeuten gewonnen. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die erhaltenen Isocyanide durch Hydrolyse mit wässriger HCl in chirale *tert*-Alkylamine überführt werden können. Die Hydrolyse unter milder Bedingungen lieferte Formamide. Alternativ kann das Isocyanid auch in ein Isothiocyanat überführt werden.

Die Autoren beschreiben auch einige Fälle, bei denen die Inversion an einer tertiären Hydroxygruppe mit ihrer Methode nicht funktionierte. So stellten sich Cyclohexanole als problematische Substrate heraus, da axiale tertiäre Hydro-



Schema 2. Möglicher Reaktionsmechanismus, der die beobachtete Stereoinversion erklärt. L = Ligand (OTf oder TMSCN).

xygruppen hier unter Stereoretention reagieren. Dies wurde auf die konformative Flexibilität des monocyclischen Ringsystems zurückgeführt, da am starreren Decalin die erwartete Stereoinversion beobachtet wurde. Eine weitere Einschränkung betrifft sterisch gehinderte tertiäre Alkohole mit verzweigten Substituenten: Sie ergaben unter den beschriebenen Bedingungen niedrige Stereoselektivitäten. Der Mechanismus der Reaktion ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Das hohe Ausmaß der Stereoinversion könnte von einem echten S_N2 -Mechanismus stammen. Wahrscheinlicher ist aber ein S_N1 -Mechanismus, bei dem das kationische Intermediat als Kontaktionenpaar vorliegt und dadurch eine Seite gegen einen nucleophilen Angriff wirkungsvoll abgeschirmt wird (Schema 2).

Die Shenvi-Gruppe hat also die erste robuste Methode vorgestellt, um tertiäre Alkohole in Isocyanide mit invertierter Konfiguration zu überführen. Besonders interessant ist die Tatsache, dass tertiäre Hydroxygruppen selektiv in Gegenwart ungeschützter primärer und sekundärer Hydroxygruppen umgewandelt werden – komplett entgegengesetzt zur klassischen S_N2 -Reaktivität. Diese Arbeit wird zu wachsendem Interesse an der Stereoinversion bei tertiären Elektrophilen führen, was hoffentlich zu einer Erweiterung des Arsenal's chemischer Reaktionen beiträgt, die Organikern zur Verfügung stehen.

Eingegangen am 9. Oktober 2013

Online veröffentlicht am 4. Dezember 2013

- [1] P. Schudel, H. Mayer, J. Metzger, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 333.
- [2] N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2445.
- [3] J. Wachtmeister, A. Mühlman, B. Classon, B. Samuelsson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10761.
- [4] P. Müller, J.-C. Rossier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2232.
- [5] Y.-J. Shi, D. L. Hughes, J. M. McNamara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3609.
- [6] a) T. Mukaiyama, T. Shintou, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538; b) T. Shintou, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7359.
- [7] T. Mukaiyama, K. Ikegai, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1522.
- [8] K. Masutani, T. Minowa, Y. Hagiwara, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1106.
- [9] S. V. Pronin, C. A. Reiher, R. A. Shenvi, *Nature* **2013**, *501*, 195.
- [10] S. V. Pronin, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19604.