

Formamide als Lewis-Basen-Katalysatoren in S_N-Reaktionen: Effiziente Transformationen von Alkoholen zu Chloriden, Aminen und Ethern

Peter H. Huy,* Sebastian Motsch und Sarah M. Kappler

Abstract: Ein einfacher Formamidkatalysator ermöglicht effiziente Transformationen von Alkoholen zu Alkylchloriden mit Benzoylchlorid als einzigem Reagenz. Diese nukleophilen Substitutionsreaktionen verlaufen über iminiumaktivierte Alkohole als Intermediate. Die neue Methode, die sogar lösungsmittelfrei durchgeführt werden kann, zeichnet sich durch eine exzellente Kompatibilität mit funktionellen Gruppen, Skalierbarkeit (> 100 g) und Abfallbilanz aus (E-Faktor bis zu 2). Chirale Substrate werden unter einem hohen Grad an stereochemischer Inversion in die entsprechenden Chloride überführt (99% → ≥ 95 % ee). In einem praktischen Eintopfverfahren konnten die primär gebildeten Chloride direkt zu Aminen, Aziden, Ethern, Sulfiden und Nitrilen weiter umgesetzt werden. Der praktische Nutzen der Methode wurde darüber hinaus in kurzen Synthesen von rac-Clopidogrel und S-Fendilin bewiesen.

Nukleophile Substitutionen an sp³-hybridisierten Kohlenstoffzentren gehören zu den fundamentalsten Transformationen in der organischen Chemie.^[1] Insbesondere die Umsetzung von Alkoholen zu anderen wichtigen funktionellen Gruppen, wie Chloriden, Aminen und Ethern, stellt eine unersetzbare Aufgabe der organischen Synthese dar. Beispiele für chlorierte Naturstoffe^[2] und Blockbuster-Medikamente, die potentiell durch S_N2-artige Bindungsknüpfung erschlossen werden können, sind in Abbildung 1 A wiedergegeben (siehe auch Schema 2). Konventionelle Verfahren für S_N-Reaktionen jedoch erzeugen große Abfallmengen (wie z.B. die Appel-^[3] und Mitsunobu-Reaktion),^[4] die ihre Nachhaltigkeit signifikant vermindern.^[5,6] Einige Substitutionsprozeduren, die auf einfachen Säurechloriden wie Thionylchlorid (SOCl₂) und Phosgen (COCl₂) basieren, weisen formal eine bessere Atomeffizienz auf. Nichtsdestotrotz sind die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen und Regio- und Stereoselektivität im Falle von allylischen bzw. nicht-racemischen Substraten üblicherweise gering,^[1c-e] was sich auf die Bildung von Hydrogenchlorid als stark saures Koppelprodukt zurückführen lässt.

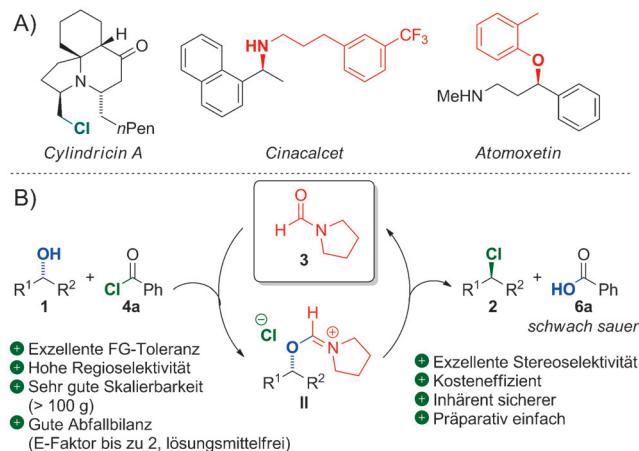


Abbildung 1. A) Ausgewählte chlorierte Naturstoffe und Pharmazeutika, die Amino- und Etherfunktionen enthalten. B) Vorgestellte Methode.

Um die ursprünglichen Verfahren zu verbessern, wurden Lewis-Basen-katalysierte nukleophile Substitutionen entwickelt.^[1a,7-9] Aber auch in diesen katalytischen Verfahren wird HCl als Koppelprodukt freigesetzt, wodurch die Kompatibilität insbesondere von säureempfindlichen funktionellen Gruppen begrenzt bleibt.^[7,8] Daher ist die Entwicklung von effizienten Methoden zur nukleophilen Substitution von OH-Gruppen, die eine gute Abfallbilanz mit einem hohen Maß an Regio- und Stereoselektivität sowie Kompatibilität mit funktionellen Gruppen verbinden, von großem Interesse und würde eines der wichtigsten Begehren der chemischen Industrie erfüllen.^[10]

In diesem Zusammenhang erkannten wir, dass die Bildung von stöchiometrischen Mengen HCl vermieden werden kann, wenn ein Carbonsäurechlorid **4a** als Reagenz verwendet wird (Abbildung 1B). In diesem Falle würde eine Carbonsäure **6a** (z.B. Benzoësäure **6a**) als einziges und nur schwach saures Nebenprodukt entstehen: Die milderden Reaktionsbedingungen versprechen eine verbesserte Selektivität und Kompatibilität mit funktionellen Gruppen. Während die Reaktion von Alkoholen mit Carbonsäurechloriden normalerweise die entsprechenden Ester liefert,^[11] stellen wir eine erste und hocheffiziente Methode zur Chlorierung von Alkoholen mit preiswertem Benzoylchlorid (**BzCl**, **4a**) als exklusivem Reagenz in der Gegenwart von einfachen Formamiden als Katalysatoren vor.^[12,13]

Anhand der Umsetzung des benzylischen Alkohols **1** mit verschiedenen Carbonsäurechloriden in Gegenwart von 10 Mol-% DMF wurde **BzCl** als optimales Reagenz identifi-

[*] Dr. P. H. Huy, S. Motsch, S. M. Kappler
Universität des Saarlandes, Institut für Organische Chemie
Postfach 151150, 66041 Saarbrücken (Deutschland)
E-Mail: peter.huy@uni-saarland.de
S. Motsch
Derzeitige Adresse: Universität zu Stuttgart, Institut für Organische Chemie, Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Hintergrundinformationen (experimentelle Vorschriften und analytische Daten) und Identifikationsnummern (ORCID) der Autoren sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201604921> zu finden.

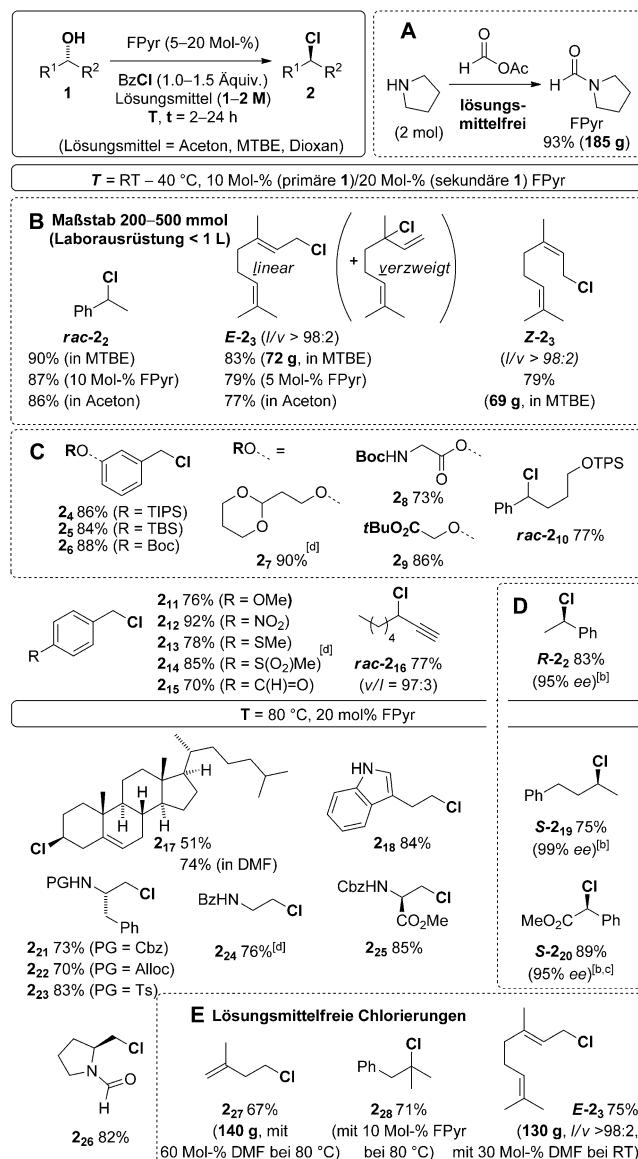
Tabelle 1: Entwicklung der Methode.^[a]

Eintrag	R ¹	3 [Mol-%]	Verhältnis 2 ₁ /7 ₁ ^[b]	Ausbeute 2 ₁ [%]
1	Ph	DMF (10)	96:4	90 ^[c]
2	Me	DMF (10)	6:94	6 ^[d]
3	tBu	DMF (10)	24:76	23 ^[d]
4	Ph	DMF (1)	69:31	61 ^[c,e]
5	Ph	–	≤2:98	≤2
6	Ph	MF (10)	95:5	86 ^[d]
7	Ph	F (10)	≤2:98	≤2 ^[d]
8	Ph	DMA (10)	≤2:98	≤2 ^[d]
9	Ph	FPyr (10)	96:4	96 ^[d]

[a] Reaktionsbedingungen: BzCl (1.2 Äquiv.), Dioxan (2 M), 24 h RT. MF = Methylformamid, F = Formamid, DMA = Dimethylacetamid. [b] Das Verhältnis 2₁/7₁ wurde gemäß dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ermittelt. [c] Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. [d] Ausbeute wurde mittels internem NMR-Standard bestimmt. [e] Umsetzung erfolgte mit 1.5 Äquiv. BzCl, und die Reaktionsmischung wurde für zusätzliche 2 d bei 40°C gerührt.

ziert (Tabelle 1, Eintrag 1; siehe auch Schemata S5 und S6 in den Hintergrundinformationen (SI)). In der Tat ist BzCl eine gängige Grundchemikalie, die sogar preiswerter ist als die meisten konventionellen Chlorierungsmittel (siehe Tabelle S1, SI). Im Gegensatz zu BzCl wurde bei Verwendung von aliphatischen Säurechloriden, wie Acetyl- und Pivaloylchlorid, das benzylische Chlorid 2₁ nur in Spuren gebildet (Einträge 2 und 3). Ohne Katalysator entstand gar kein Chlorid 2₁, was den grundlegenden katalytischen Effekt des Formamids belegt (Eintrag 5). Erstaunlicherweise reicht schon 1 Mol-% DMF aus, um die Chemoselektivität (Verhältnis 2:7) zugunsten von Chlorid 2₁ zu verschieben (Eintrag 4). Eine Evaluierung der Struktur-Wirkungs-Beziehung des Katalysators zeigte, dass mindestens ein N-Alkylsubstituent benötigt wird und dass das Formyl-H-Atom nicht durch eine Alkylgruppe ersetzbar ist (Einträge 6–8). Ein Screening von verschiedenen „kleinen Molekülen“ mit einem Lewis-basischen Sauerstoffatom (inklusive Harnstoffen und Triphenylphosphinoxid) offenbarte die einzigartige katalytische Aktivität bestimmter Formamide (siehe Schemata S7 und S8, SI).

Während der Untersuchungen zum Substratspektrum stellten wir fest, dass Formylpyrrolidin (FPyr) ein noch effizienterer Katalysator als DMF ist (Eintrag 9): Sowohl Reaktionszeiten wie auch Ausbeuten konnten in vielen Fällen deutlich verbessert werden. Zusätzlich konnte bei aliphatischen Substraten die Katalysatorladung von 40 Mol-% (DMF) auf 20 Mol-% (FPyr) gesenkt werden. Bemerkenswert ist, dass die drei besten Formamide (DMF, MF, FPy) im Gegensatz zur Mehrheit der etablierten nukleophilen Katalysatoren^[7,8] kommerziell erhältlich sind und sehr geringe Molekulargewichte aufweisen (59–99 g mol⁻¹). Darüber hinaus kann FPy auch sehr leicht im Molmaßstab synthetisiert werden (Schema 1 A, siehe Kap. 2.5, SI). Unter den op-



Schema 1: Chlorierung verschiedener Alkohole (für detaillierte Reaktionsbedingungen siehe SI). Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte. Abweichungen von den Standardbedingungen sind in Klammern angegeben. [a] ee der Edukte S-1₂, R-1₁₉ und R-1₂₀ ≥ 99%. [b] ee wurde mittels chiraler GC bestimmt. [c] Mit 2-FBzCl. [d] Mit 4-MeOBzCl.

timierten Reaktionsbedingungen begannen wir ein Substratspektrum zu etablieren: Wie in Schema 1 gezeigt, konnten strukturell vielfältige primäre, sekundäre(!), tertiäre(), allylische, benzylische, propargyliche und aliphatische Alkohole 1 effizient in die entsprechenden Chloride 2 umgewandelt werden. Im Allgemeinen benötigen aliphatische Alkohole höhere Reaktionstemperaturen, um den Umsatz der katalytischen Komponente sicherzustellen. In Abhängigkeit von der Nukleophilie des Ausgangsmaterials wurden entweder 10 oder 20 Mol-% Katalysator (FPyr) verwendet. Wie an den Beispielen **rac-2₂** und **E-2₃** verdeutlicht ist, konnte die Katalysatormenge jedoch durch Erhöhung der Temperatur oder Reaktionszeit halbiert werden (5–10 Mol-%, siehe Schema 1 B).

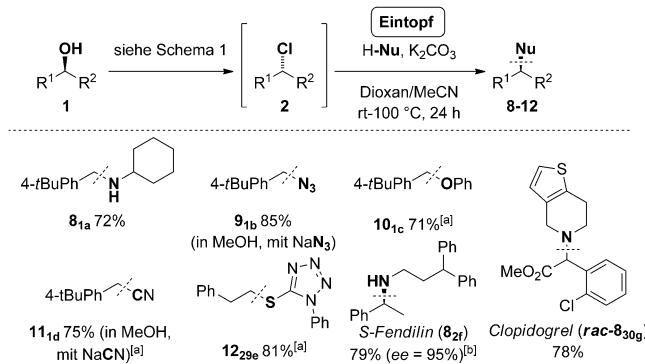
Hervorheben möchten wir, dass die Chlorierungen sogar ohne Lösungsmittel effizient verlaufen (Schema 1 E).^[14] Dennoch verbessert die Verwendung eines Lösungsmittels wie MTBE (Methyl-*tert*-butylether) oder Aceton die Chemoselektivität (Verhältnis 2:7) und erlaubt es, die Menge an Katalysator zu verringern. Beachtenswert ist, dass Aceton bei industriellen Prozessen das favorisierte Lösungsmittel (nach Wasser) ist.^[5c,d] Aceton kann zudem nicht als Lösungsmittel in konventionellen Substitutionsprotokollen eingesetzt werden, da diese auf hochreaktiven Chlorierungsreagenzien basieren.^[1d,e] In Übereinstimmung mit unserem ursprünglichen Reaktionsdesign ist BzCl auch ein sichereres (weniger giftiges und gefährliches) Reagenz als die klassischen Chlorierungsmittel (z.B. SOCl₂, COCl₂ und Oxalylchlorid). Dies kann primär der geringeren Flüchtigkeit und Reaktivität z.B. gegenüber Wasser (bei der HCl gebildet wird) zugeschrieben werden. Eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen wird unter den optimierten Reaktionsbedingungen toleriert: Unter ihnen sind verschiedene Ester, Amide, Carbamate, Aldehyde, Ether, Sulfide, Sulfone, Heterocyclen und Nitrogruppen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass säureempfindliche Funktionalitäten, wie Boc-Carbamate, cyclische Acetale, *tert*-Butylester und Silylether, die schnell von HCl gespalten werden würden, mit den Reaktionsbedingungen kompatibel sind, was unser ursprüngliches Konzept belegt (Schema 1 C). Herausstellen möchten wir, dass, anders als in früheren katalytischen Verfahren,^[8] bei diesen Beispielen kein Zusatz einer Base, die automatisch zu einer schlechteren Atomökonomie und Abfallbilanz führen würde, notwendig ist.

Des Weiteren konnten verschiedene sterisch gehinderte β-verzweigte Aminoalkohole effizient zu den entsprechenden Chloriden umgesetzt werden (Beispiele 2₂₁ bis 2₂₆). Wie schon von Chlorierungen mit Vilsmeier-Haack-Reagenzien bekannt,^[13a] sind sterisch abgeschirmte Cyclohexanolderivate anspruchsvolle Substrate. Dennoch lieferte die Chlorierung von Cholesterin 1₁₇ das Steroidderivat 2₁₇ (unter Retention)^[8b] in 51 % Ausbeute. Die Ausbeute konnte durch Verwendung von DMF als Lösungsmittel (und Katalysator) auf 74 % verbessert werden. Neben der exzellenten Kompatibilität mit funktionellen Gruppen zeichnet sich unsere Methode durch eine hervorragende Skalierbarkeit aus: So konnten Geranylchlorid (**E-2**₃) und die nicht kommerziell erhältlichen Chloride Z-2₃ und 2₂₇ leicht im Molmaßstab synthetisiert werden (Schema 1 B und E). Dabei wurden diese Experimente in Standardlaborgeräten mit einem Volumen ≤ 1 L durchgeführt.

In der Tat ist die Synthese von allylischen Chloriden wie Z- und **E-2**₃, bei denen es sich um wichtige Bausteine für Naturstoffe handelt, alles andere als trivial:^[15] In der Vergangenheit waren spezialisierte und abfallintensive Verfahren notwendig, weil einfache Reagenzien wie SOCl₂ und HCl zu komplexen Mischungen von linearen und verzweigten Regioisomeren und E/Z-Diastereomeren führen (siehe Kap. 2.1 sowie Tabellen S4 und S5, SI).^[1c-e] Im Gegensatz dazu liefert unser katalytisches Chlorierungsprotokoll Z- und **E-2**₃ nicht nur in einer exzellenten Regioselektivität sondern auch in einer herausragenden Abfallbilanz mit E-Faktoren (die dem Verhältnis von Masse Abfall/isoliertes Produkt entsprechen)

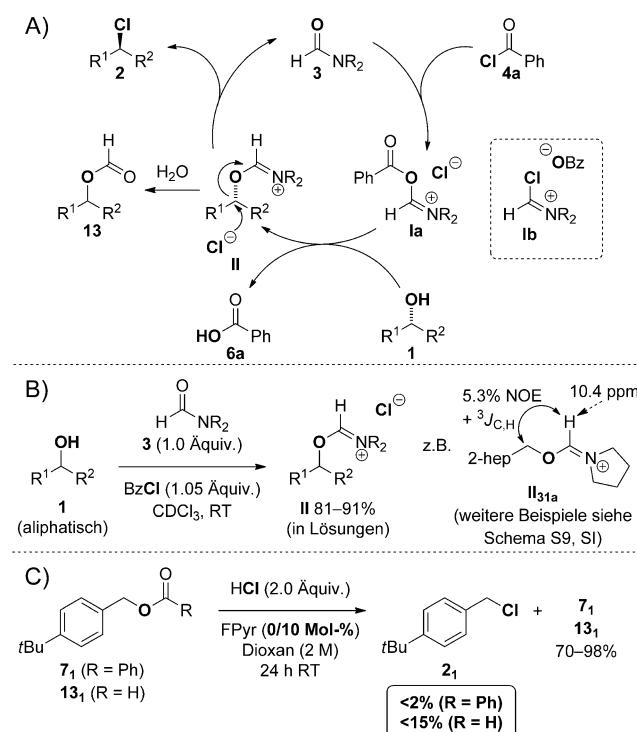
bis zu 2. Diese Bilanz liegt in einem Bereich, der typisch ist für die Produktion von Bulkchemikalien im Multitonnenmaßstab (E-Faktor 1–5).^[5] Nach Metzgers „environmental assessment tool for organic synthesis (EATOS)“^[6] generiert unser Synthese für **E-2**₃ 89–94 % weniger Abfall als die konventionellen Protokolle (wie unter Appel-Bedingungen mit CCl₄/PPh₃). Durch die geringen Lösungsmittelmengen (oder den vollständigen Verzicht auf selbiges) und die weniger gefährlichen Chemikalien wird die potentielle Umweltbelastung, die auch human- und ökotoxikologische Effekte berücksichtigt,^[5,6] auf ≤ 7 % minimiert (siehe Abbildungen S1–S3, SI). Die Mehrheit der bisherigen katalytischen Protokolle hingegen ist auf vergleichsweise große Lösungsmittelmengen angewiesen, um die Bildung von Nebenprodukten zu unterbinden (z.B. Oxalsäureester mit dem Reagenz Oxalylchlorid).^[8] Ein Vergleich der vorliegenden Methode mit aktuellen katalytischen Verfahren für die Chlorierung von 1-Phenylethanol (**1**₂) legte offen, dass die Abfallmenge tatsächlich auf ≤ 4 % reduziert werden konnte (Abbildung S4).

Zudem war es uns möglich zu zeigen, dass enantiomerenreiche Alkohole (99 % ee) unter Inversion zu den entsprechenden Chloriden in exzellenter Stereoselektivität umgesetzt werden (≥ 95 % ee, Schema 1 D). Bemerkenswert ist insbesondere die Chlorierung von 1-Phenylethanol (**S-1**₂) zu dem benzylischen Chlorid **R-2**₂ als repräsentatives Beispiel mit einem ee von 95 %: Andere Methoden wie die Appel-Reaktion, die üblicherweise das Verfahren der Wahl für stereospezifische Chlorierungen ist,^[1c-e] liefern **R-2** in deutlich geringerem ee (≤ 88 %, siehe Kap. 2.3, SI). Daher muss unserer Meinung nach die vorgestellte Methode als das effizienteste Protokoll auch in Bezug auf einfache präparative Durchführung und Abfallbilanz für die Chlorierung nicht-racemischer Alkohol angesehen werden. Wie in Schema 2 dargelegt, konnten wir des Weiteren durch Verdünnung der Reaktionsmischung mit MeCN oder MeOH nach Chlorierung und Zugabe der Base K₂CO₃ und geeigneter N-, O-, S- und C-Nukleophile direkt Amine, Azide, Ether, Sulfide und Nitrile des Typs **8–12** erzeugen.



Schema 2. Chlorierung und Substitution im Eintopfverfahren (für detaillierte Reaktionsbedingungen siehe SI). Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte nach chromatographischer Reinigung. [a] Transformation 2 → 9–12 wurde in Gegenwart von 10 Mol-% TBAI vollzogen. [b] ee wurde über $[\alpha]_D^{25}$ -Wert bestimmt. Als Edukt wurde Phenylethanol **S-1**₂ mit einem ee von 99 % eingesetzt.

Vorteilhaft ist, dass diese praktische Eintopfvorschrift die Isolierung von Alkylchloriden **2** umgeht, da diese häufig empfindlich gegenüber (thermischer und SiO₂-induzierter) HCl-Eliminierung und Hydrolyse sind. Auch hier wurde eine exzellente Stereoselektivität beobachtet (99 % → 95 % ee): Umsetzung des nicht-racemischen Alkohols **S-1₂** unter den optimierten Bedingungen lieferte den Wirkstoff *S*-Fendilin (**S-8_{2f}**) unter Retention (zweifache S_N2-Inversion). Um die breite Anwendbarkeit zu beweisen, wurde zusätzlich racemisches Clopidogrel (ausgehend von einer racemischen Vorstufe) hergestellt. Der postulierte Mechanismus für die Chlorierung **12** ist in Schema 3A wiedergegeben.



Schema 3. A) Postulierter Mechanismus, B) Synthese von Iminiumsalzen **II** und C) Vergleichsexperimente.

Ein erster Hinweis auf Zwischenstufen des Typs **II** wurde durch Identifizierung von Formylestern **13** als Nebenprodukte erhalten. Die Reaktion von aliphatischen Alkoholen **1** mit äquimolaren Mengen Formamid **3** und BzCl bei Raumtemperatur (in CDCl₃) führt zur Bildung von Iminiumsalzen des Typs **II**, wie NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte (Schema 3B). Während Hydrolyse dieser Iminiumchloride **II** Formiate des Typs **13** lieferte, konnte durch Erhitzen auf 60°C vollständiger Umsatz zu Chloriden **2** erreicht werden (Schema S10, SI). Vergleichsexperimente belegten außerdem, dass Ester des Typs **7** und **13** (Nebenprodukte in Spuren) keine produktiven Intermediate des katalytischen Chlorierungszyklus sind: Selbst in Gegenwart eines Überschusses an HCl wurde weder Benzoat **7** noch Formiat **13** in nennenswertem Umfang zum Chlorid **2** umgesetzt (Schema 3C).

Zusammenfassend wurde eine hocheffiziente Methode zur Transformation von Alkoholen **1** zu Chloriden **2** unter

Verwendung von BzCl als einzigem Reagenz und einfachen Formamidkatalysatoren entwickelt. Außerdem konnten in einem Eintopfprotokoll für Chlorierung und anschließende Substitution die direkte Umwandlung von Alkoholen **1** zu Aminen, Aziden, (Thio)Ethern und Cyaniden des Typs **8–12** realisiert werden. Wie durch die Synthese von *S*-Fendilin gezeigt, ermöglicht dieses Verfahren einen direkten Zugang zu biologisch aktiven Verbindungen. Die vorgestellte Methode bietet zahlreiche Vorteile, wie eine herausragende Kompatibilität mit funktionellen Gruppen, gute Regio- und Stereoselektivität und Skalierbarkeit (Abbildung 1B). Im Vergleich zu früheren katalytischen und nicht-katalytischen Protokollen konnten Abfallbilanz und Umweltbelastung signifikant verbessert werden. Bemerkenswert ist, dass diese Vorteile maßgeblich durch Ersatz der üblichen, stark elektrophilen Reagenzien durch schwach elektrophiles BzCl erreicht wurden. Daher ist die vorliegende Methode von großem präparativem Nutzen und wird breite Anwendung in akademischen Bereichen und der Industrie finden.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium) für großzügige Unterstützung.

Stichwörter: Grüne Chemie · Halogenierungen · Homogene Katalyse · Nukleophile Substitution · Organokatalyse

Zitierweise: Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 10145–10149
Angew. Chem. **2016**, *128*, 10300–10304

- [1] a) J. An, R. M. Denton, T. H. Lambert, E. D. Nacsá, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2993–3003; b) E. Emer, R. Sinisi, M. G. Capdevila, D. Petruzzello, F. D. Vincenti, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647–666; c) M. B. Smith in *March's Advanced Organic Chemistry*, 7th ed., Wiley, Hoboken, **2013**, S. 500–503; d) P. Margaretha in *Science of Synthesis*, Vol. 35 (Hrsg.: E. Schaumann), Georg Thieme, Stuttgart, **2007**, S. 1–188; e) R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, New York, **1999**, S. 689–702.
- [2] Ausgesuchte Übersichtsartikel zu halogenhaltigen Naturstoffen:
a) G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141–152; b) C. Nilewski, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1685–1698.
- [3] a) R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874; b) D. L. Hughes in *Organic Reactions*, Vol. 42 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1992**, S. 335–656; c) B. R. Castro in *Organic Reactions*, Vol. 29 (Hrsg.: W. G. Dauben), Wiley, New York, **1983**, S. 1–162.
- [4] Kürzlich erschienene Übersichtsartikel zur Mitsunobu-Reaktion: a) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651; b) T. Y. S. But, P. H. Toy, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340–1355; c) Siehe Lit. [3c].
- [5] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Nachhaltigkeit in der Chemie: a) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273–1283; b) C. J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 13197–13202; c) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010–3021; d) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312; e) R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451; f) P. J. Dunn, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1452–1461.
- [6] M. Eissen, J. O. Metzger, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3580–3585.

- [7] Patente der BASF über katalytische Chlorierungen von Alkoholen: a) H. Pasedach, R. Fischer, Patent DE 1,135,893, **1962**; b) D. Ludsteck, G. Neubauer, H. Pasedach, M. Seefelder, Patent DE 1,133,716, **1962**; c) J. Henkelmann, I. Troetsch-Schaller, T. Wetling, T.-M. Kahl, L. Hupfer, W. Franzischka, H. Koehler, Patent EP 0,514,683 B1, **1995**; d) T. Rohde, O. Hutenloch, F. Osswald, K. Wissel, Patent WO 2007/028761 A1, **2007**.
- [8] Katalytische Halogenierungen: a) R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3025–3027; b) R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, A. J. Blake, W. Lewis, A. M. Poulton, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6749–6767; c) C. M. Vanos, T. H. Lambert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12222–12226; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12430–12434; d) H. A. van Kalkeren, S. H. A. M. Leenders, C. Rianne, A. Hommersom, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11290–11295; e) C. Dai, J. M. R. Narayanan, C. R. J. Stephenson, *Nat. Chem.* **2011**, 3, 140–145; f) T. V. Nguyen, A. Bekensir, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1720–1723; siehe auch: g) J. G. Lee, K. K. Kang, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3634–3637; h) D. C. Snyder, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2638–2639.
- [9] Katalytische Mitsunobu-Reaktionen: a) T. Y. S. B. But, P. H. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9636–9637; b) D. Hirose, T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4613–4617; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4711–4715; c) J. A. Buonomo, C. C. Aldrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13041–13044; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 13233–13236.
- [10] Die pharmazeutische Industrie hat ein großes Interesse an der Entwicklung „grünerer“ OH-Aktivierungen (von Alkoholen **1**) bekundet: D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaksh, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, 9, 411–420.
- [11] P. Strazzolini, A. G. Giumanini, G. Verardo, *Tetrahedron* **1994**, 50, 217–254. Weitere Beispiele sind in Tabelle 1 (Eintrag 5) und den SI angegeben.
- [12] Nach unserem Wissen wurden Formamid-katalysierte Dehydroxychlorierungen von Alkoholen bisher nur in zwei Patenten der BASF in den früher 1960er Jahren beschrieben (Lit. [7a,b]). Da hier SOCl_2 und COCl_2 als Reagenzien verwendet wurden, ist die Kompatibilität dieser katalytischen Verfahren mit funktionalen Gruppen gering (da HCl entsteht). Für Formamid-katalysierte Chlorierungen von Carbonsäuren siehe: a) R. Richter, B. Tucker, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1653–1658; b) H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 836–845.
- [13] Dehydroxychlorierungen von Alkoholen mit Vilsmeier-Haack-Reagenzien: a) D. R. Hepburn, H. R. Hudson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 754–757; b) M. Yoshihara, T. Eda, K. Sakai, T. Maeshima, *Synthesis* **1980**, 746–748; c) L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 553–555; d) A. Dubey, A. K. Upadhyay, P. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 744–746; e) siehe Lit. [8e].
- [14] Ausgewählte Übersichtsartikel zur lösungsmittelfreien organischen Synthese: a) J. O. Metzger in *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 9, S. 82–92; b) J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2975–2978; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3145–3148.
- [15] In der Tat sind Chlorierungen von allylischen Alkoholen (mit der Ausnahme von einfacherem Zimtalkohol) bisher kaum in vorherigen katalytischen Arbeiten (Lit. [7,8]) beschrieben worden. In Lit. [8g] lieferte die Chlorierung von Geraniol **E-1**, eine 1:1-Mischung von Regioisomeren.

Eingegangen am 19. Mai 2016

Online veröffentlicht am 4. Juli 2016