

Allylierungsreagentien

[3,3]-Sigmatrope Umlagerungen von Bor-haltigen Allylalkoholen: Synthese von Allyladditionsreagentien**

Jörg Pietruszka* und Niklas Schöne

In den letzten Jahrzehnten wurde mit großem Aufwand die selektive Bildung von Homoallylalkoholen durch Addition von Allylmetall-Spezies an Aldehyde und Ketone untersucht. Allylbor-Reagentien erwiesen sich dabei als besonders wertvoll, da die durchlaufenen Übergangszustände, in denen die Bor-Atome an den Carbonyl-Sauerstoffen koordiniert sind,

[*] Priv.-Doz. Dr. J. Pietruszka, N. Schöne
Institut für Organische Chemie
Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-4269
E-mail: joerg.pietruszka@po.uni-stuttgart.de

[**] Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung und der Novartis AG für ihre großzügige Unterstützung sowie Dr. Wolfgang Frey für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

zu hoch selektiven Umsetzungen führen.^[1] Während auxiliar-gesteuerte Reaktionen gut etabliert sind, wurde über den Einsatz von Reagentien mit stereogenen Zentren in α -Position zur Boronsäureester-Gruppierung (Struktur 1; Abbildung 1) selten berichtet.^[2] Hoffmann et al. entwickelten

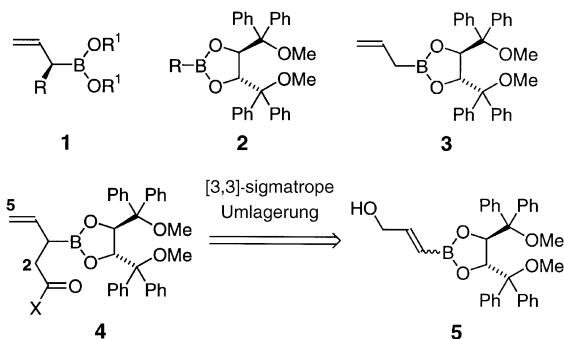
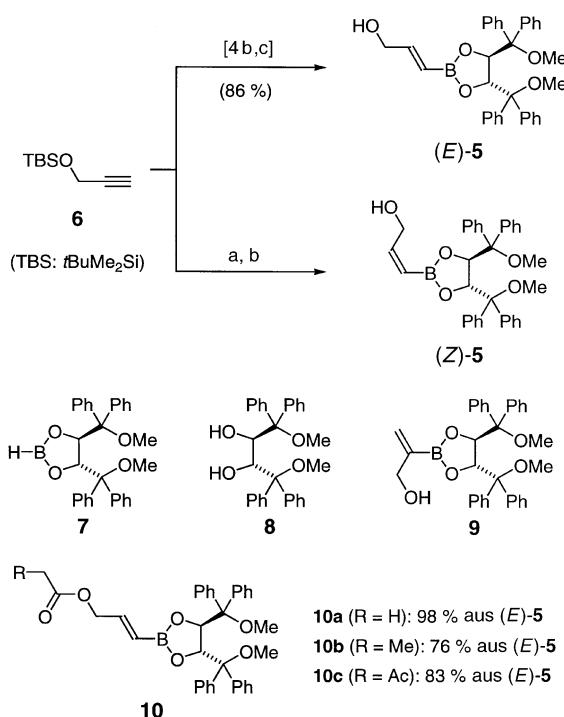


Abbildung 1. Retrosynthese der Allylboronsäureester 4. X = OEt, NMe₂.

eine Anzahl von Derivaten und demonstrierten deren Vielseitigkeit unter anderem durch die Synthese komplexer (von Polypropionaten abgeleiteter) Naturstoffe.^[3] Sie konnten zeigen, dass diese Umsetzungen mit hoher Enantioselektivität verlaufen. Als nachteilig erwies sich die schwierige Synthese der α -chiralen Allylboronsäureester in enantiomerenreiner Form. Die Tatsache, dass die von einem „inversen TADDOL“ abgeleiteten Boronsäureester 2 bemerkenswert stabil gegen unterschiedlichste Reaktionsbedingungen sind und zudem chromatographische Trennungen von Diastereomeren möglichen sind,^[4] führte uns zu Untersuchungen zur Synthese eines neuen Reagentientyps. Zudem hatten Vorversuche mit dem Allylboronsäureester 3 gezeigt, dass der Einfluss des Auxiliars auf die Stereoselektion gering ist,^[5] somit bestand Aussicht auf eine nahezu ausschließliche Kontrolle der Allyladdition durch das stereogene Zentrum in α -Position.

Anlässlich eines aktuellen Problems im Verlaufe einer Naturstoffsynthese waren wir speziell an einer Methode zur Synthese von enantiomerenreinen Reagentien des Typs 4 interessiert (Abbildung 1). Aus einer einfachen retrosynthetischen Analyse dieser γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindungen bietet sich eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung an^[6] – eine Schlüsselreaktion der organischen Synthese, die bereits für die verwandten Si- und Sn-Derivate genutzt wurde;^[7] eine Anwendung in der Bor-Chemie stand noch aus. Im Zusammenhang mit dieser Allyladdition ist wichtig, dass das E/Z-Verhältnis der Produkte von der Art des α -Substituenten und vom sterischen Anspruch der Boronsäureester abhängt. Der stereochemische Verlauf der Reaktion kann somit gelenkt werden.^[8] Unser Ansatz sollte zudem die Möglichkeit bereithalten, zusätzliche Substituenten in die 2- und 5-Position von Reagens 4 einzuführen. Dies sollte entweder durch Variation des Umlagerungs-Reagens oder aber durch den Einsatz modifizierter Allylalkohole 5 gelingen.

Die Ausgangsverbindungen für diese Untersuchungen sind leicht aus dem silygeschützten Propargylalkohol 6 zugänglich (Schema 1). Die direkte Hydroborierung von 6

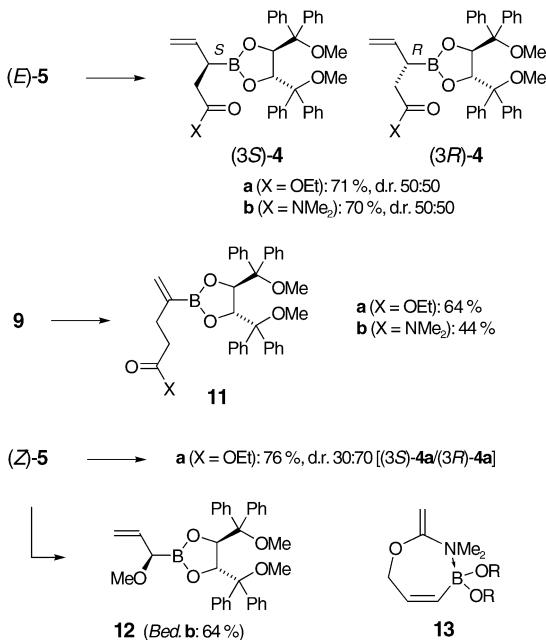


Schema 1. Synthese der Ausgangsverbindungen für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung: a) 1. Catecholboran, kat. $\{[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2, i\text{Pr}_3\text{P}, \text{Et}_3\text{N}$, Cyclohexan, RT; 2. 8, RT (63%); b) HCl, EtOH (62%).

mit dem 1,3,2-Dioxaborolan 7 – erhältlich aus dem $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ -Komplex und dem Diol 8 – lieferte nach Entschüttung den Allylalkohol (E)-5. Als Nebenprodukt trat in geringen Mengen das Regioisomer 9 auf.^[4] Der erste Schritt der verbesserten Synthese von (Z)-5^[4d] wurde nach einem Protokoll von Miyaura et al. ausgeführt:^[9] Umesterung mit 8 und nachfolgende Entschüttung lieferten dann das Produkt (Z)-5. Die Transformationen zu den Estern 10 – den möglichen Startmaterialien für die beabsichtigte Claisen-Ireland- bzw. Carroll-Umlagerung – verliefen glatt unter Standardbedingungen.

Erste Versuche, die Umlagerungen unter basischen Bedingungen auszuführen (wie sowohl für die Claisen-Ireland- als auch für die Carroll-Reaktion erforderlich), scheiterten unabhängig von der angewandten Variante. Erfolgreicher verliefen Umsetzungen im sauren Milieu, wobei die besten Resultate unter den drastischen Standardbedingungen der Johnson-Umlagerung erzielt wurden.^[10] Bei 135°C wurde (E)-5 in Gegenwart katalytischer Mengen Propionsäure mit Orthoessigsäuretriethylester in 71 % Ausbeute zu den γ,δ -ungesättigten Estern 4a umgesetzt (Schema 2); das 1:1-Diastereomerengemisch lässt sich leicht chromatographisch trennen. Mit den Ausgangsverbindungen 9 und (Z)-5 wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Der Ester 11a wurde in 64 % Ausbeute ausgehend von 9 isoliert. Die Umsetzung von (Z)-5 ergab die gleichen Produkte wie zuvor mit (E)-5, allerdings wurde überraschenderweise eine erhöhte Selektivität beobachtet [(3S)-4a/(3R)-4a 30:70, 76 % Ausbeute].

Die Eschenmoser-Umlagerung^[7a,11] lieferte zunächst vergleichbare Resultate: Bei 80°C reagierte (E)-5 mit dem Orthoamid, wobei die diastereomeren Amide 4b erhalten

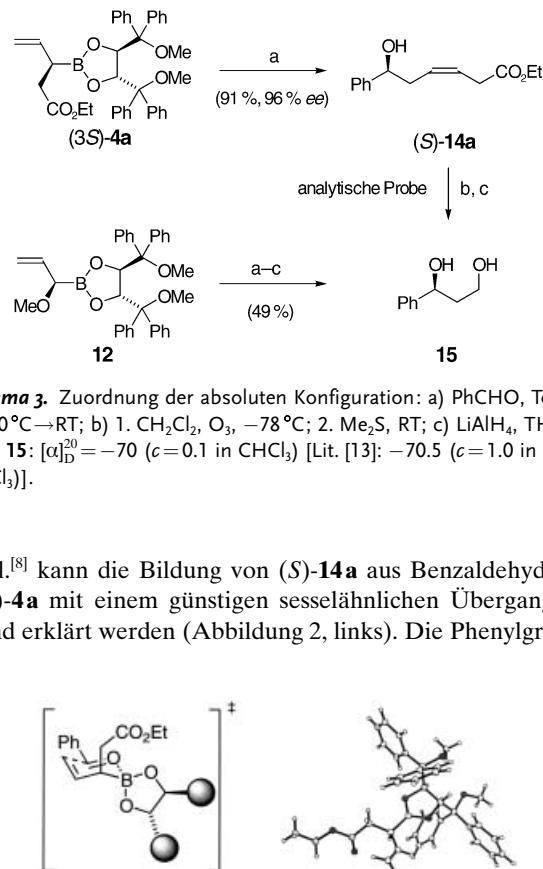


Schema 2. [3,3]-Sigmatrope Umlagerung von Bor-haltigen Allylalkoholen. Bedingungen „a“: MeC(OEt)₃, 135 °C, kat. EtCO₂H; „b“: MeC(OMe)₂NMe₂, Toluol, 80 °C.

wurden (70 % Ausbeute eines 1:1-Gemisches, das leicht durch Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie (MPLC) getrennt wurde); ausgehend von **9** wurde in moderater Ausbeute (44 %) das Umlagerungsprodukt **11b** isoliert. Dagegen wurde bei der Umsetzung von (*Z*)-5 nicht das erwartete Produkt **4b** erhalten, sondern das Homoenolat-Äquivalent **12** als diastereomerenreine, konfigurationsstabile Verbindung. Eine mögliche Erklärung für diesen Sachverhalt wäre eine intramolekulare Komplexierung durch die Aminogruppe (z.B. Intermediat **13**), die die Umlagerung verhindert, gleichzeitig aber auch die Substitution durch das freigesetzte Methanol begünstigen sollte. Eine ähnliche intramolekulare Aktivierung wurde für die fehlgeschlagene Cyclopropanierung des Olefins (*Z*)-5 postuliert.^[4d]

Die absolute Konfiguration der neuen Reagentien wurde nach Allyladdition des reinen Diastereomers (*3S*)-**4a** (Konfiguration wie nach dieser Sequenz bestimmt) an Benzaldehyd aufgeklärt (Schema 3). Der Homoallylalkohol (*S*)-**14a** konnte in 91 % Ausbeute isoliert werden; der Enantiomerenüberschuss wurde mit der Mosher-Methode^[12] zu ca. 96 % ee bestimmt. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass ausschließlich das *Z*-konfigurierte Olefin gebildet wurde und keine Spuren des Diastereomers im Rohprodukt detektierbar waren. Dies ist von entscheidender Bedeutung für die Formulierung des bevorzugten Übergangszustandes der Addition (siehe unten). Eine analytische Probe wurde weiter zum bekannten Diol **15** umgesetzt, und die Konfiguration wurde durch Vergleich der Drehwerte zugeordnet.^[13] Mit der gleichen Sequenz wurde auch die Konfiguration sowie die Diastereomerenreinheit von **12** untermauert.

Aus der stereochemischen Analyse von (*S*)-**14a** konnte die Konfiguration aller Reagentien **4** abgeleitet werden. In voller Übereinstimmung mit den Arbeiten von Hoffmann



Schema 3. Zuordnung der absoluten Konfiguration: a) PhCHO, Toluol, $-100^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) 1. CH_2Cl_2 , O_3 , -78°C ; 2. Me_2S , RT; c) LiAlH_4 , THF, 0°C . **15:** $[\alpha]_D^{20} = -70$ ($c = 0.1$ in CHCl_3) [Lit. [13]: -70.5 ($c = 1.0$ in CHCl_3)].

et al.^[8] kann die Bildung von (*S*)-**14a** aus Benzaldehyd und (*3S*)-**4a** mit einem günstigen sesselähnlichen Übergangszustand erklärt werden (Abbildung 2, links). Die Phenylgruppe

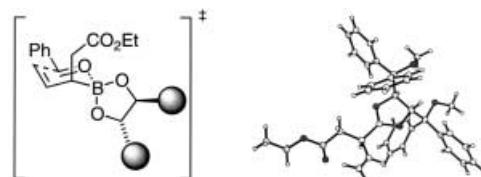


Abbildung 2. Links: günstiger Übergangszustand bei der Allyladdition von (*3S*)-**4a** an Benzaldehyd; rechts: Struktur von (*3R*)-**4a** im Kristall.

nimmt darin erwartungsgemäß die äquatoriale Position ein, während der sterisch anspruchsvolle Boronsäureester den Substituenten in α -Stellung zum Bor in die axiale Position zwingt. Diese Argumentation wird indirekt durch eine Kristallstrukturanalyse des zweiten Diastereomers, (*3R*)-**4a**, gestützt (Abbildung 2, rechts).^[14] Die Konfiguration der Amide **4b** wurde zunächst durch den Vergleich der NMR-Daten und später durch Aufklärung der Struktur von (*3S*)-**4b** im Kristall zugeordnet.

In ersten Synthesestudien konnten wir zeigen, dass alle neuen Reagentien **4** in einfachen Allyladditionen eingesetzt werden können (Abbildung 3). Benzaldehyd war generell ein geeignetes Substrat, das in guten Ausbeuten (78–91 %) und mit hohen Enantiomerenüberschüssen (> 94 % ee; bestimmt über die Mosher-Ester) umgesetzt wurde. Der Versuch einer kinetischen Racematspaltung einer 1:1-Diastereomerenmischung von (*3S*)-**4a** und (*3R*)-**4a** (2 Äquiv. Reagens pro Äquiv. Benzaldehyd) schlug fehl: Die Homoallylalkohole **14** wurden als racemisches Gemisch erhalten, und auch das Verhältnis von (*3S*)-**4a**/*(3R)*-**4a** blieb unverändert. Bei der Umsetzung von 2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-glyceraldehyd, einem Aldehyd mit stereogenem Zentrum, wurde keine reagenssteuerte Addition beobachtet, sondern eine Mismatched- (mit (*3R*)-**4** zum *syn*-Produkt **16**) und eine Matched-Wechselwirkung (mit (*3S*)-**4** zum *anti*-Produkt **17**).^[15] Die *anti*-Alkohole **17a** und **b** wurden dabei in hohen Ausbeuten

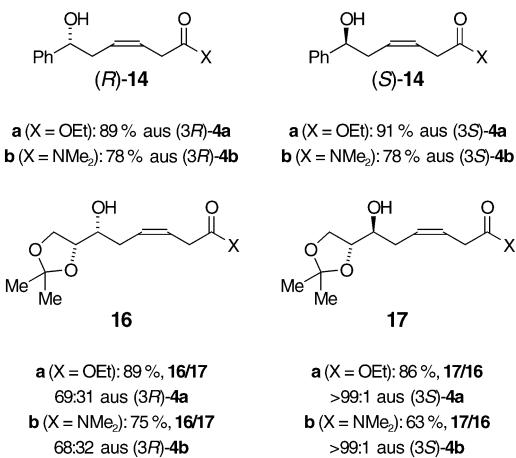


Abbildung 3. Produkte der Allyladdition: Einfluss eines stereogenen Zentrums in der Seitenkette des Aldehyds.

isoliert, und das jeweils zweite Diastereomer wurde nicht detektiert.

Zusammengefasst wurde ein neuer Typ von Allyladditionsreagentien entwickelt, wobei erstmalig Johnson- und Eschenmoser-Umlagerungen zur Synthese von enantiomerenreinen Allylboronsäureestern genutzt wurden. Besonders hervorzuheben ist die Synthese des diastereomerenreinen Homo-enolat-Äquivalents **12** in guter Ausbeute ausgehend von (*Z*)-**5**. Die Konfiguration aller Reagenzien konnte durch chemische Korrelationen und Kristallstrukturanalysen zweifelsfrei bestimmt werden.

Ein eingegangen am 24. Juni 2003,
veränderte Fassung am 15. September 2003 [Z52210]

Stichwörter: Allyladditionen · Boronsäureester · Sigmatrope Umlagerungen · Stereoselektivität

- [1] a) D. Hoppe in *Stereoselective Synthesis*, Vol. E21, 3. Aufl. (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 1357–1409; b) W. R. Roush in *Stereoselective Synthesis*, Vol. E21, 3. Aufl. (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 1410–1486; c) S. E. Denmark, N. G. Almstead in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 299–401; d) S. R. Chemler, W. R. Roush in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 403–490; e) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207–2293.
- [2] Neuere Publikationen: a) E. M. Flamme, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13644–13645; b) A. Schlappach, R. W. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 323–328; c) J. Mortier, M. Vaultier, B. Plunian, L. Toupet, *Heterocycles* **1999**, 50, 703–711; d) J.-Y. Lallemand, Y. Six, L. Ricard, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 503–513.
- [3] Übersicht: a) R. W. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 123–130; Synthese durch Matteson-Homologisierung (D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10555–10607); b) R. W. Hoffmann, K. Ditrich, G. Köster, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1783–1789; c) R. Stürmer, R. W. Hoffmann, *Synlett* **1990**, 759–761; Synthese durch allylische Umlagerung mit SOCl₂; d) R. W. Hoffmann, S. Dresely, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 186–187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 189; e) R. W. Hoffmann, S. Dresely, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 903–909; Synthese durch Diels-Alder-Reaktionen; f) M. Vaultier, F. Truchet, B. Carboni, R. W. Hoffmann, I. Denne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4169–4172.

- [4] a) J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *Liebigs Ann.* **1997**, 2297–2302; b) J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8287–8297; c) J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9194–9200; d) J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2557–2562.
- [5] Mit Benzaldehyd und **3**: 30 % ee (T. Wilhelm, J. Pietruszka, Universität Stuttgart).
- [6] Neuere Übersicht: U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, 961–1008, zit. Lit.
- [7] Si-Derivate: a) P. R. Jenkins, R. Gut, H. Wetter, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1922–1931; b) G. Procter, A. T. Russel, P. J. Murphy, T. S. Tan, A. N. Mather, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3953–3973; c) J. S. Panek, R. Beresis, F. Xu, M. Yang, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7341–7344; d) R. T. Beresis, J. S. Solomon, M. G. Yang, N. F. Jain, J. S. Panek, *Org. Synth.* **1998**, 75, 78–88, zit. Lit.; Sn-Derivate: e) K. Ritter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 869–872; f) J. C. Anderson, C. A. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 159–162; g) U. Kazmaier, D. Schauß, S. Raddatz, M. Pohlmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 456–464.
- [8] R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 195, 137–146.
- [9] T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4990–4991.
- [10] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brockson, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741–743.
- [11] a) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 641, 1–39; b) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425–2429.
- [12] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543–2549.
- [13] N. W. Boaz, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4289–4292.
- [14] CCDC-212769 [(3*R*)-4a] enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] Auswahl weiterer Untersuchungen zur Matched-/Mismatched-Wechselwirkung bei Allyladditionen an 2,3-O-Isopropyliden-D-glyceraldehyd mit Bor-Reagentien: a) I. Chataigner, J. Lebreton, F. Zammattio, J. Villiéras, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3719–3722; b) W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4109–4117; c) W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. A. Straub, A. D. Palkowitz, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4117–4126; d) R. W. Hoffmann, B. Landmann, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2013–2024, zit. Lit.