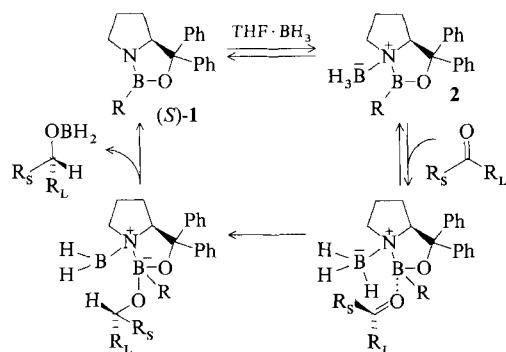


Oxazaborolidine und Dioxaborolidine in der enantioselektiven Katalyse**

Von Braj B. Lohray* und Vidya Bhushan

Der Erfolg enantioselektiver Organometallkatalysatoren hängt von der Art des Metalls sowie von der Struktur und den elektronischen Eigenschaften der chiralen Liganden ab. Es gibt inzwischen zahlreiche hocheffiziente Katalysatoren für die verschiedensten Reaktionen^[1]. Auch Borane können als chirale Reagentien für asymmetrische Reaktionen dienen. Einen der ersten Borankatalysatoren für die Reduktion von Ketonen und Ketoximethern zu sekundären Alkoholen bzw. Aminen beschrieben Itsuno et al.^[2], die (*S*)-Valinol als chiralen Liganden einsetzten. Zur gleichen Zeit untersuchten Corey et al.^[3a] die enantioselektive Reduktion von Ketonen mit THF · BH₃ und einem (*S*)-Diphenylprolinol-Boran-Addukt als Katalysator. Später setzten sie auch andere Oxazaborole, z. B. **1**, R = Me, nBu, als Katalysatoren ein und nutzten andere Borane als Reduktionsmittel^[3b, c]. (Die Katalysatoren **1**, die sowohl in der (*R*)- als auch in der (*S*)-Form leicht zugänglich sind, werden als CBS-Reagenzien bezeichnet.) Unter sehr milden Bedingungen (0–25 °C) erreichten sie sehr gute Ausbeuten und Selektivitäten (80–99 % ee). Die Umsetzung (Schema 1) erfordert beide



Schema 1. Möglicher Mechanismus der borankatalysierten enantioselektiven Reduktion von Ketonen mit THF · BH₃.

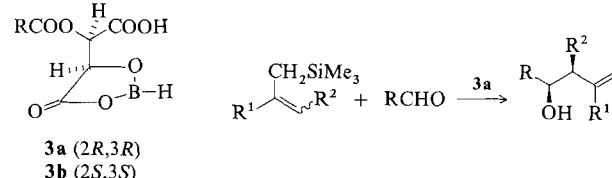
Reagentien: Weder der Katalysator (*S*)-**1** noch THF · BH₃ allein reduzieren das Keton in nennenswertem Umfang. Die aktive reduzierende Spezies, das „Chemzym“, wurde als intermediärer Komplex **2** postuliert, der aus (*S*)-**1** und BH₃ besteht. Die Industriechemiker Mathre et al.^[4a] haben die Herstellung von (*S*)-**1** modifiziert und verwendeten es zur Synthese von MK-0471, einem Carboanhydrase-Inhibitor^[4b]. Martens et al.^[4c] beschrieben die Verwendung eines Oxazaborolidins, hergestellt aus (*S*)-Indol-2-carbonsäure, für die asymmetrische Reduktion aromatischer Ketone. Allerdings ist dessen Enantioselektivität geringer.

Zwei weitere besonders aktuelle Beispiele für borankatalysierte Reduktion seien kurz vorgestellt: Corey und Link^[5] berichteten über eine allgemeine Methode zur Synthese von α -Aminosäuren, bei der (*S*)-**1** (R = nBu) als chiraler Kataly-

sator zur enantioselektiven Reduktion von Alkyl(trichlormethyl)ketonen mit Catecholboran verwendet wird. Das hierdurch erhaltene (2*R*)-1,1,1-Trichloralkan-2-ol liefert bei der Behandlung mit NaOH (4 Äquiv.) und NaN₃ (2 Äquiv.) bei 23 °C (S)- α -Azidosäuren, die zu α -Aminosäuren reduziert werden. Bringmann und Hartung^[6] synthetisierten substituierte chirale Biaryle durch Reduktion substituierter 2-Pyranone mit THF · BH₃ in Gegenwart von Oxazaborolidinen.

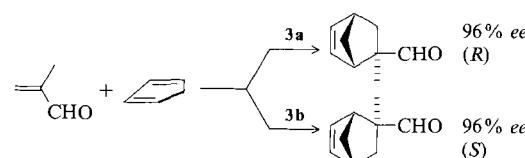
Brown et al.^[7] gelang in hohen Ausbeuten die enantioselektive Addition von Diethylzink an etliche Aldehyde (bis zu 96 % ee), indem sie (4*S,5R*)-3,4-Dimethyl-5-phenyl-1,3,2-oxazaborolidin als Katalysator verwendeten. Weil B-O- und B-N-Bindungen kürzer sind als Metall-O- und -N-Bindungen, sind die Chancen, daß Borkatalysatoren effektivere Katalysatoren sind, groß.

Nach Yamamoto et al.^[8] sollten die als gemischte Anhydride auffassbaren Acyloxyborane infolge des elektronegativen dreibindigen Boratoms aktiviert sein und viele Reaktionen wirksam katalysieren können. Das chirale Acyloxyboran (CAB) **3** aus der Reaktion von monoacylierter Weinäsäure mit einem Äquivalent THF · BH₃ (Dichlormethan, 0 °C) ist ein ausgezeichneter Katalysator für die asymmetrische Allylierung von Aldehyden durch Allylsilane (Schema 2)^[8]. Bei –78 °C entstehen, ungeachtet der Konfigu-



Schema 2. Asymmetrische Allylierung mit Allylsilanen in Gegenwart von 20 Mol-% **3a**. R = 2,6-Dimethoxyphenyl.

ration der Allylsilane, überwiegend *erythro*-Homoallylalkohole (*erythro:threo* = 80:20 bis 97:3). CAB katalysiert ähnlich gut auch Diels-Alder-Reaktionen vieler Diene mit einer Reihe von Dienophilen (α,β -ungesättigten Säuren und Aldehyden) unter sehr milden Bedingungen (–78 °C) (Schema 3)^[9]. In den meisten Fällen sind die Diastereo- (99:1 bis



Schema 3. Durch 10 Mol-% **3** enantioselektiv katalysierte Diels-Alder-Reaktionen.

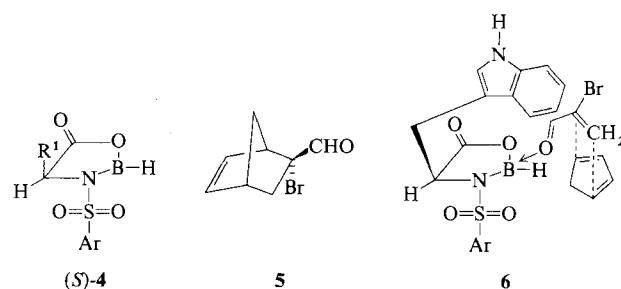
88:12) und Enantioselektivitäten (80–97 % ee) gut bis sehr gut. Als reaktive Spezies wird ein Komplex aus dem 1,3,2-Dioxaborolidin **3** und dem Dienophil vermutet.

* Dr. B. B. Lohray, Dr. V. Bhushan

Division of Organic Chemistry
National Chemical Laboratory
Pune 411008 (Indien)

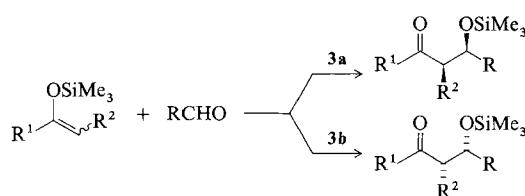
** N.C.L. communication No. 5394.

Yamamoto et al.^[10] erweiterten diese Untersuchungen auf Diels-Alder-Reaktionen mit *N*-Arylsulfonyl-1,3,2-oxazaborolidinen **4** als Katalysatoren. Die Stereoselektivität ist bei diesen Katalysatoren geringer als bei **3**. Ähnliches beobachteten Helmchen et al.^[11] bei der Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und Methacrolein (*exo:endo* = 99:1; 64% ee für das *exo*-Isomer) oder Crotonaldehyd (*exo:endo* = 3:97; 72% ee für das *endo*-Isomer). Sterisch anspruchsvollere Arylsubstituenten wie 2,4,6-Triisopropyl- und 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl in **4** hatten kaum Einfluß auf die Diastereoselektivität der Cycloaddition.



Corey und Loh^[12] berichteten, daß man bei der Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und 2-Bromacrolein mit dem aus *N*-Tosyl-(*S*)-tryptophan hergestellten Oxaborolidin **4** als Katalysator den (*R*)-Bromaldehyd **5** erhält (Dichlormethan, -78 °C, 1 h, *exo:endo* = 97:3, 96% ee). Die Stereoselektivität ist in diesem Fall entgegengesetzt zu der, die mit den Oxazaborolidinen **4** aus den *N*-Tosylderivaten von (*S*)-Valin oder (*S*)-Hexahydrophenylalanin erreicht wird. Dies läßt für diese Synthese von **5**^[12] einen Übergangszustand der Form **6** vermuten, in dem das Dienophil aufgrund einer π - π -Donor-Acceptor-Wechselwirkung parallel zum Indolring orientiert ist.

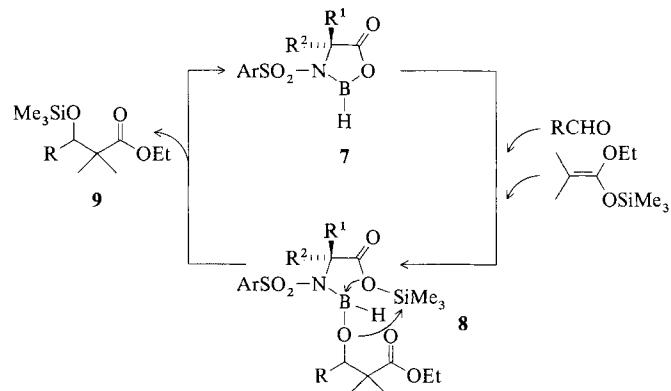
Die CAB **3** katalysieren nicht nur Allylübertragungen (Schema 2), sondern auch asymmetrische Aldolreaktionen zwischen Silylenolethern und Aldehyden (Schema 4). Nach



Schema 4. Durch 20 Mol-% **3** enantioselektiv katalysierte Aldoreaktionen.

Yamamoto et al.^[13] katalysieren 20 Mol-% **3** in Propionitril bei -78 °C hocheffizient die Kondensation etlicher (*E*)- und (*Z*)-Silylenolether und -Ketenacetale mit Aldehyden (Ausbeute 49–97%, 80–97% ee). Dabei entsteht ungetrennt der Konfiguration des Enolethers immer das *erythro*-Isomer im Überschuß (*erythro:threo* = 80:20 bis >95:<5). Aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde ergeben immer höhere Diastereo- (*erythro:threo* ≥ 94:6) und Enantioselektivitäten (92–97% ee) als gesättigte Aldehyde. Polare Lösungsmittel verbessern die Selektivität, indem sie die von Helmchen et al.^[11] beobachtete Assoziation des Katalysators zu Oligomeren erschweren.

Kiyooka et al.^[14] sowie Masamune et al.^[15] verwendeten Oxazaborolidine **7** stöchiometrisch bzw. substöchiometrisch als chirale Katalysatoren in Aldolreaktionen. Masamune schlug vor, daß das primäre Aldoladdukt **8** einen Ringschluß eingeht (siehe Pfeile in Schema 5), wodurch das Endprodukt **9** frei wird und der Katalysator sich regeneriert. In vielen



Schema 5. Oxazaborolidine in Aldolreaktionen.

Fällen ließ sich die Enantioselektivität der Reaktion verbessern, wenn der Aldehyd langsam zugegeben wurde (und damit **8** genug Zeit für den Ringschluß blieb). Aus α,α -disubstituierten *N*-Arylsulfonylglycinen hergestellte Oxazaborolidine **7** lieferten als Katalysatoren in asymmetrischen Aldolreaktionen β -Hydroxyester aus α -unverzweigten Aldehyden RCH_2CHO mit >97% ee und aus α -verzweigten Aldehyden R_2CHCHO mit 84–96% ee. Bei -78 °C in Propionitril erhielt man, wenn der Aldehyd langsam zugegeben wurde, hohe Ausbeuten an Addukt (68–89%).

Oxaza- und Dioxaborolidine sind also effektive Katalysatoren für etliche Reaktionstypen, und wahrscheinlich werden sich künftig weitere Anwendungsbereiche für derartige Katalysatoren erschließen.

- [1] *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, FL, USA, 1985; R. Noyori, M. Kitamura, *Mod. Synth. Methods* **1989**, 5, 115.
- [2] S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 395.
- [3] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551; b) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209; c) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611.
- [4] a) D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. T. Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 751; b) *ibid.* **1991**, 56, 763; c) J. Martens, C. Dauelsberg, W. Behnen, S. Wallbaum, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 347.
- [5] E. J. Corey, J. O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1906.
- [6] G. Bringmann, T. Hartung, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, Nr. 6.
- [7] N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5551.
- [8] K. Furuta, M. Mouri, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 561.
- [9] a) K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6254; b) K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1481.
- [10] M. Takasu, H. Yamamoto, *Synlett* **1990**, 194.
- [11] a) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, *Synlett* **1990**, 197; b) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C. J. Richards, H. Lambert, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 639.
- [12] E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8966.
- [13] a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041; b) *Synlett* **1991**, 439.
- [14] S. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2276.
- [15] E. R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365.