

Chirale tertiäre Alkohole durch katalytische enantioselektive Addition von unreaktiven Zinkreagentien an schwach elektrophile Ketone?

Diego J. Ramón und Miguel Yus*

Stichwörter:

Alkohole · Asymmetrische Katalyse · C-C-Kupplungen · Enantioselektivität · Zink

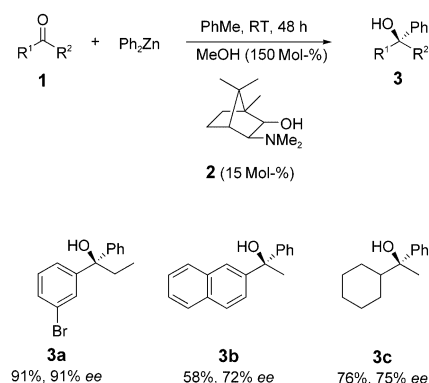
Der Aufbau tertiärer Kohlenstoff-Stereozentren gelingt in den meisten Fällen leicht mithilfe chiraler Auxiliare, Reagentien oder Katalysatoren. Die Synthese komplexer Verbindungen mit quartären Stereozentren, z.B. tertiärer Alkohole, ist jedoch immer noch eine Herausforderung. Jedes enantioselektive Verfahren für die Generierung eines vierfach substituierten Kohlenstoffzentrums ist daher von großem Wert.^[1] Unter den unterschiedlichen Ansätzen für die Synthese solcher Verbindungen, wie kinetische Racematspaltung, enantioselektive Desymmetrisierung, Oxidation, Cyclisierung, elektrophile Alkylierung und nucleophile Addition, sind all jene von besonderem Interesse, die mit der stereoselektiven Knüpfung einer C-C-Bindung einhergehen, da auf diesem Weg eine C-C-Bindung und ein Stereoelement in nur einem Syntheseschritt gebildet werden.

Die einfachste Strategie für die Synthese von chiralen tertiären Alkoholen ist die enantioselektive Addition von Organometallreagentien an Ketone.^[2] Es gibt eine Reihe von Methoden für die enantioselektive Addition von Organolithium-^[3] und Grignard-Reagentien^[4] an Ketone, doch ist in allen Fällen mindestens ein Äquivalent eines gewöhnlich teuren und schwer synthetisierbaren chiralen Liganden notwendig.

Um die Menge an chiralem Liganden zu reduzieren, setzt man üblicherweise ein Organometallreagens mit geringerem nucleophilem Charakter ein. Um einen Erfolg der Reaktion unter solchen Bedingungen zu garantieren, muss das chirale katalytische System nicht nur den topologischen Verlauf der Reaktion, sondern auch die Reaktion selbst beeinflussen können. Diese neue Aufgabe des katalytischen Systems kann entweder durch Aktivierung des Organometallreagens oder im klassischen Sinn durch Aktivierung der Carbonylverbindung erreicht werden. Einige katalytische Systeme können sowohl die nucleophile Komponente als auch die Carbonylverbindung aktivieren.^[5]

Organozinkreagentien sind wegen ihrer geringen Nucleophilie ideal für diesen Reaktionstyp. Es ist bekannt, dass sie in nichtkoordinierenden Lösungsmitteln keine Addition an Aldehyde eingehen. Daher wurde eine große Zahl an chiralen Promotoren wie Aminoalkoholen, Diolen und Disulfonamiden entwickelt,^[6] die beiden letzten üblicherweise in Kombination mit Titan-tetraisopropoxid.^[7] Mit diesen wurden bei katalysierten enantioselektiven Additionen von Organozinkreagentien an Aldehyde hervorragende Enantioselektivitäten erreicht. Mit Ketonen als Substraten ist die Situation jedoch nicht so einfach, da sie weniger elektrophil sind als Aldehyde: Die Addition erfolgt nicht bei Anwesenheit eines Promotors und auch nicht bei erhöhter Temperatur – entweder wird das Ausgangsketon unverändert zurückerhalten, oder es werden Produkte isoliert, die durch Reduktion des Ketons entstanden sind.^[8]

Bis Anfang 1998 war dies der Stand der Dinge, als Dosa und Fu bei der ersten katalytischen enantioselektiven Addition von Diphenylzink (in großem Überschuss) an Ketone **1** in Gegenwart von Methanol mit 3-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol (daib, **2**) als Promotor die entsprechenden chiralen Benzylalkohole **3** mit vernünftiger Enantioselektivität erhielten (Schema 1).^[9,10] Eine einfache



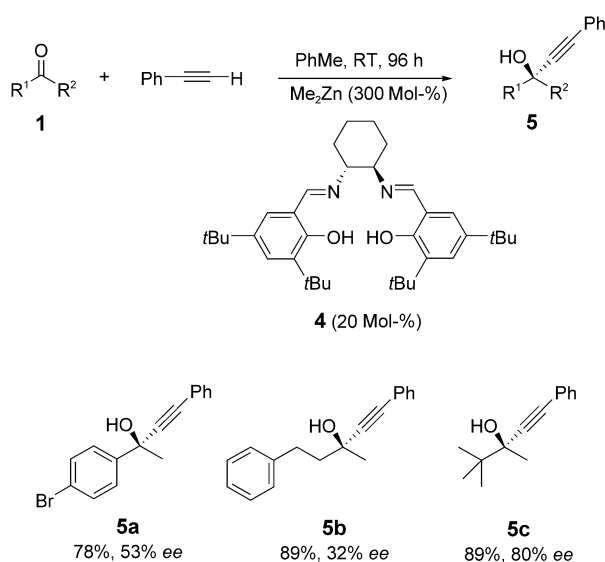
Schema 1. Phenylierung von Ketonen nach Dosa und Fu. RT = Raumtemperatur.

mechanistische Untersuchung ergab, dass sowohl der katalytische Zyklus als auch die aktiven Spezies ähnlich denen bei der entsprechenden Reaktion mit Aldehyden sein sollten. Eine Phenylgruppe am Zinkzentrum wird durch eine Methoxygruppe substituiert, und es wird gleichzeitig sowohl das Keton als auch das Zinkreagens aktiviert. Der Erfolg dieser Reaktion wurde zum einen auf die Erhöhung der Lewis-Acidität des Zinkzentrums und zum anderen auf die höhere Reaktivität des Diphenylzinks zurückgeführt. Dieses Reagens

[*] Dr. D. J. Ramón, Prof. Dr. M. Yus
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias
Universidad de Alicante
Apdo. 99, 03080-Alicante (Spanien)
Fax: (+34) 96-590-3549
E-mail: yus@ua.es

hat keine Wasserstoffatome in α -Position, sodass die Bildung von Zinkhydrid und anschließende Reduktionsprozesse gehemmt oder sogar ganz verhindert werden.

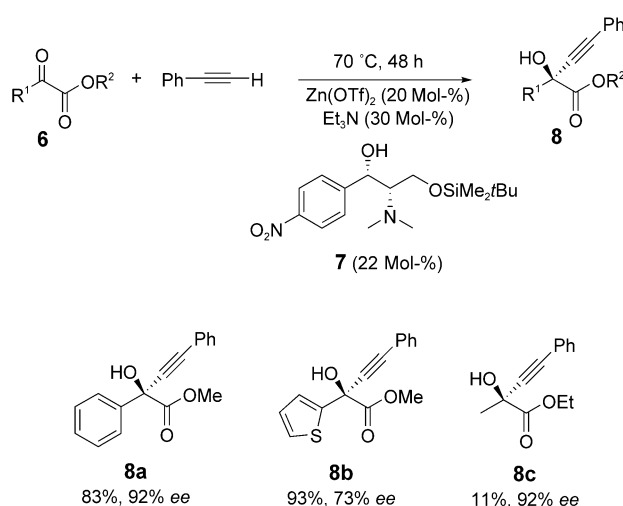
In Anlehnung an diesen Ansatz führte Cozzi^[11] die Alkinylierung von Ketonen mit einfachen Acetylderivaten, einem Überschuss an Dimethylzink und dem chiralen salen-Derivat **4** durch (Schema 2). Auch hier wird gleichzeitig das Ketonsubstrat und das Zinkreagens aktiviert. **4** wird zum entsprechenden Diphenolat deprotoniert, das als Ligand für das Zink dient. Die Lewis-Acidität der so gebildeten Spezies reicht aus, um das Keton effektiv zu chelatisieren. Gleichzeitig kann ein Sauerstoffatom



Schema 2. Alkinylierung von Ketonen nach Cozzi.

des chiralen Liganden das Alkinylzinkreagens chelatisieren, dadurch aktivieren und die postulierte katalytisch aktive Spezies liefern.

Ein einfacherer Alkinylierungsprozess wurde von Jiang et al. entwickelt.^[12] Sie konnten die Alkinylierung von α -Ketoestern mithilfe unterschiedlich substituierter Acetylene durchführen, die sowohl als Nucleophil wie auch als Lösungsmittel dienen (Schema 3). In diesem Fall wird das Zinkacetylid als reaktives Zwischenprodukt gebildet. Es ist jedoch immer noch unklar, was eigentlich aktiviert wird: das Nucleophil, das Elektrophil oder beide. Die Reaktion gelingt nur mit sehr elektro-



Schema 3. Alkinylierung von α -Ketoestern nach Jiang. OTf = Trifluormethansulfonat.

philen Ketonen wie α -Ketoestern, die allerdings im Allgemeinen hervorragende Ergebnisse liefern.

Vor sechs Jahren fanden wir heraus, dass das Hydroxycamphersulfonamid **9** in Gegenwart von Titanatetraisopropoxid die enantioselektive Addition von einfachen Dialkylzinkreagentien an Ketone katalysiert.^[13] Die Reaktion lieferte die erwarteten tertiären Alkohole **12** mit mäßigen bis guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 4).

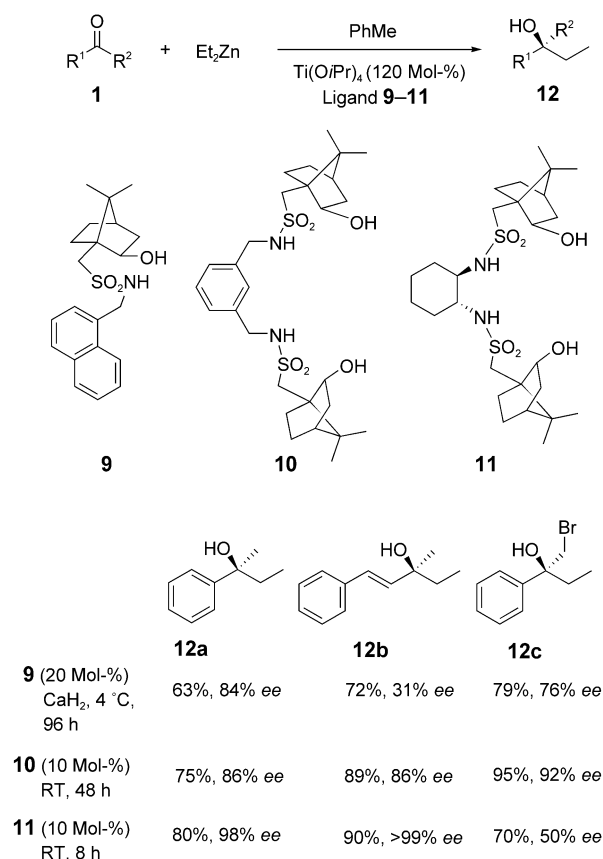
Eine mechanistische

Untersuchung ergab: a) einen kleinen nichtlinearen Effekt, wenn eine stöchiometrische Menge des chiralen Liganden eingesetzt wird; b) dass die Enantioselektivität von der chemischen Ausbeute unabhängig ist; c) dass die Enantioselektivität sehr von der Größe des Liganden abhängt. All diese Faktoren entsprachen den früher beschriebenen für die Reaktion mit Aldehyden. Daher wurde ein ähnlicher katalytischer Zyklus und die Beteiligung ähnlicher Spezies für diese neue Reaktion vorgeschlagen, d.h., es wurde postuliert, dass ein zweikerniger Titankomplex die aktive Spezies ist, in dem ein Titanatom den chiralen Liganden und das Keton trägt

und das andere die Alkylgruppe, wobei die beiden Metallzentren über zwei Isopropoxybrücken verbunden sind.

Die Annahme einer solchen zweikernigen katalytischen Spezies macht uns auf die Möglichkeit aufmerksam, den Liganden durch Eliminierung der schwachen Isopropoxybrücken der katalytischen Spezies zu verbessern. Der neue Ligand könnte gleichzeitig an zwei Titanatome binden. Auf diese Weise könnten beide Titanatome bis zur idealen Entfernung für diese Addition durch Variieren von Länge und Winkel des Linkers platziert werden. Beim Screening verschiedener Diamine als Linker erwies sich *o*-Xylylendiamin als am besten geeignet. Der chirale Ligand **10** mit diesem Linker führte zu verbesserten Ergebnissen.^[14] Die Ergebnisse mit Ketonen waren jedoch nicht so gut wie mit Aldehyden, was dazu Anlass gab, das chirale System weiter zu verbessern.

Der nächste Schritt bestand darin, im System einen Linker mit geringerer Konformationsfreiheit einzusetzen, etwa 1,2-Cyclohexandiamin. Walsh et al.^[15] und wir^[16] synthetisierten unabhängig voneinander *trans*-1,2-Bis(hydroxycamphersulfonamido)cyclohexan (hocsac, **11**). Dieser Ligand ist hervorragend für die enantioselektive Addition von Dialkylzinkreagentien an Ketone, sogar an Dialkylketone, mithilfe von Titanatetraisopropoxid geeignet. Diese Reaktion verläuft schneller als die zuvor beschriebenen, und die Bedingungen sind am schonendsten. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen

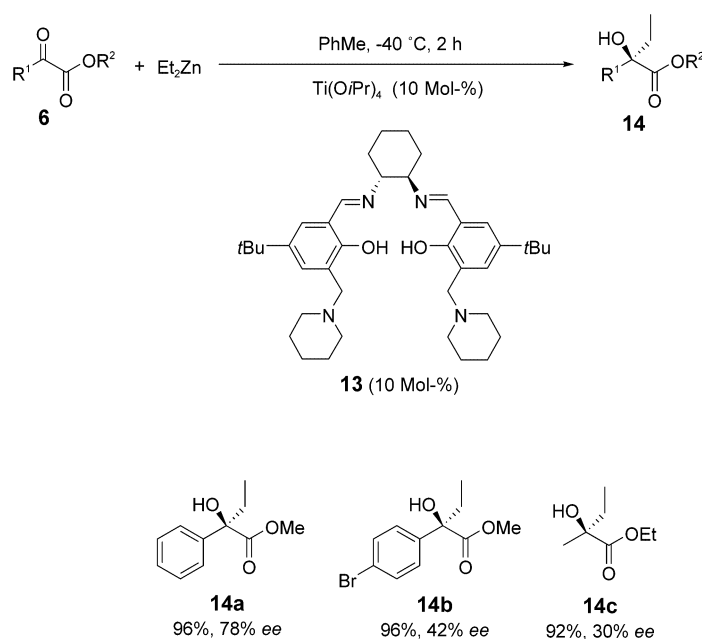


Schema 4. Alkylierung von Ketonen nach Ramón und Yus.

für die entsprechende Addition an Aldehyde. Der Ligand **11** wurde beispielsweise eingesetzt, um die Addition von Dimethylzink an ein funktionalisiertes

α,β -ungesättigtes Keton (89% ee) beim Schlüsselschritt der Synthese von (–)-Frontalin zu beschleunigen.^[17] Der hocsac-Ligand **11** funktioniert nicht nur gut bei der Addition von Dialkylzinkreagentien an Ketone, sondern auch bei der Addition von verwandten Arylzinkreagentien. Die Enantioselectivität bleibt dabei hoch (bis 96% ee),^[18] selbst wenn Arylborsäuren als Vorstufen für die In-situ-Synthese der entsprechenden Arylzink-Zwischenprodukte eingesetzt werden.

Das letzte hier vorgestellte Beispiel stammt von DiMauro und Kozlowski, die den chiralen salen-Liganden **13** entwickelten, um gleichzeitig ein Titanatom durch Alkoxy-Austausch am Titanatetraisopropoxid und ein Zinkatom mittels Koordination des Stickstoffatoms durch Diethylzink zu chelatisieren (Schema 5).^[19] Auf diese Weise aktiviert das Zentrum der Titan-Lewis-Säure den α -Ketoester durch Koordination an das Carbonylsauerstoffatom, während das Nucleophil gleichzeitig aktiviert wird. Zwar wurde die Reaktion nur für äußerst elektrophile α -Ketoester beschrieben, und die Ergebnisse sind



Schema 5. Alkylierung von α -Ketoestern nach DiMauro und Kozlowski.

immer noch alles andere als hervorragend, doch sollte diese Arbeit die Suche nach anderen, besseren Liganden vortreiben.

Mit den in diesem Highlight-Artikel präsentierten Ergebnissen über katalytische enantioselective Additionen von Organozinkreagentien an Ketone kann die in der Überschrift gestellte Frage eindeutig mit „ja“ beantwortet werden. Diese Übersicht hätte ihr Ziel erreicht, wenn sie Synthetiker dazu motivieren könnte, diese sehr nützliche Addition auf die Synthese von komplizierteren Verbindungen anzuwenden und neue Liganden als Promotoren für diese vielversprechende Reaktion zu entwickeln.

- [1] a) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037–2066; b) E. J. Corey, A. Guzmán-Pérez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388–401; c) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591–4597; d) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1726–1728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1688–1690.
- [2] M. Yus, D. J. Ramón, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2002**, 6, 297–378.
- [3] A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8937–8940; b) A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2028–2038; c) L. Tan, C.-y. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 724–727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 711–712; d) M. A. Huffman, N. Yasuda, A. E. DeCamp, E. J. J. Grabowski, *J. Chem. Soc.* **1995**, 60, 1590–1594; e) G. S. Kauffman, G. D. Harris, R. L. Dorow, B. R. P. Stone, R. L. Parsons, J. A. Pesti, N. A. Magnus, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, W. A. Nugent, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3119–3121.
- [4] a) B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 96–97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 84–86; b) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6117–6128.
- [5] a) H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5246–5251; b) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1865–1882; c) S. Woodward, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1017–1050; d) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999.
- [6] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69; b) K. Soai, T. Shibata in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. II (Eds.:

- E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 911–922; c) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824.
- [7] D. J. Ramón, M. Yus, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 489–523.
- [8] a) J. Boersma in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 2 (Ed.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 823–862; b) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, T. Kanedo, Y. Matsuda *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19–37; c) M. Watanabe, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3125–3128; d) P. Knochel in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Ed.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 1861–1866.
- [9] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446.
- [10] Übersicht über katalytische asymmetrische Arylierungen: C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñoz, N. Hermanns, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3382–3407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284–3308.
- [11] P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3001–3004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895–2898.
- [12] B. Jiang, Z. Chen, X. Tang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451–3453.
- [13] a) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1239–1242; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651–5666.
- [14] M. Yus, D. J. Ramón, O. Prieto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103–1114.
- [15] a) C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970–10971; b) S.-J. Jeon, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9544–9545.
- [16] M. Yus, D. J. Ramón, O. Prieto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2291–2293.
- [17] M. Yus, D. J. Ramón, O. Prieto, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2745–2748.
- [18] a) O. Prieto, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955–1957. b) Während der Überarbeitung dieses Highlights erschien eine Arbeit, in der mehr Beispiele für diese Reaktion beschrieben werden: C. García, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3641–3644.
- [19] a) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668–12669; b) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781–3784.

Quality counts...

The best of chemistry every week



Wiley-VCH

P.O. Box 10 11 61
69451 Weinheim
Germany
Phone +49 (0) 6201-606-147
Fax +49 (0) 6201-606-172
e-mail: angewandte@wiley-vch.de
www.angewandte.org

 WILEY-VCH