

Organokatalysierte asymmetrische α -Aminoxylierung von Aldehyden und Ketonen – ein effizienter Zugang zu enantiomerenreinen α -Hydroxycarbonylverbindungen, Diolen und sogar Aminoalkoholen

Pedro Merino* und Tomas Tejero

Stichwörter:

Aldehyde · Asymmetrische Katalyse · Ketone · Oxidationen · Prolin

Der asymmetrische Einbau einer Hydroxygruppe in α -Position zu einer Carbonylfunktion ist ein wichtiges Verfahren zur C-O-Bindungsknüpfung in der organischen Synthese.^[1] Die resultierenden optisch aktiven α -Hydroxycarbonylverbindungen sind von allgemeinem Interesse, da sie einen direkten Weg zu einer enormen Anzahl biologisch bedeutsamer Verbindungen eröffnen, zu denen Kohlenhydrate, Antibiotika, Alkaloide und Terpene gehören. Das gebräuchlichste direkte Verfahren zur Herstellung optisch aktiver α -Hydroxycarbonylverbindungen ist die Oxidation von Enolaten.^[2] Die Asymmetrie wird entweder durch chirale, nichtracemische Enolate mit achiralen Reagentien oder durch Enolate mit prostereogenen Zentren und enantiomerenreine Oxidationsmittel, typischerweise *N*-Sulfonyloxaziridine, induziert.^[3] Alternativ zu diesen chemischen Methoden kann eine Vielzahl α -oxyfunktionalisierter Carbonylverbindungen, einschließlich α -Hydroxy-, α -Hydroperoxy- und α -Acetoxyderivate, in enantiomerenreiner Form über biokatalytische Methoden hergestellt werden.^[4]

Obwohl in den letzten zwanzig Jahren neue effiziente und bequeme enan-

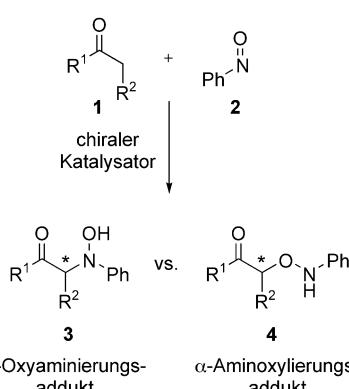
tioselektive katalytische Verfahren entwickelt wurden,^[5] sind nur wenige Methoden zur katalytischen asymmetrischen Addition von Elektrophilen an Enolate bekannt.^[3,6] Die asymmetrische α -Aminierung von Aldehyden und Ketonen bietet einen geeigneten Ausgangspunkt für die in diesem Highlight beschriebene Reaktion.^[7]

Unter den Elektrophilen, die zum Einführen eines Heteroatoms in α -Position zu einer Carbonylgruppe verwendet werden können, sind besonders Nitrosoverbindungen attraktiv, da sie zwei unterschiedliche elektrophile Zentren (N- und O-Atome) enthalten.^[8] Dies könnte entweder zur N- oder zur O-Alkylierung führen, vorausgesetzt, dass die Regioselektivität der Reaktion kontrollierbar ist (Schema 1).

Yamamoto et al. gingen das Problem an, indem sie Lithium- und Zinnenolate

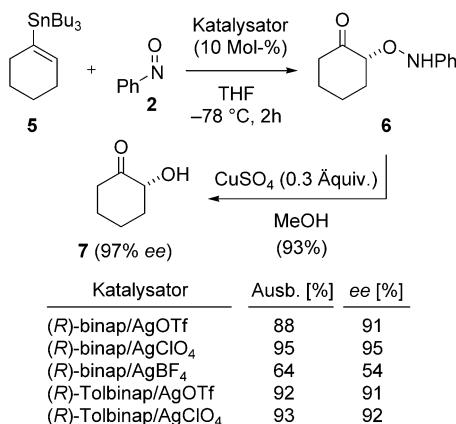
verwendeten, um die entsprechenden α - (Hydroxymino)carbonylverbindungen **3** herzustellen.^[9] Bei einem alternativen, in Schema 1 veranschaulichten Reaktionsweg erfolgte die regiochemische Kontrolle durch Lewis-Säure-Katalysatoren; die besten Ergebnisse wurden hierbei unter Verwendung von Et_3SiOTf erzielt.^[10] Sowohl Silyl- als auch Zinnenolate lieferten unter diesen Bedingungen die α -Aminoxycarbonylverbindungen **4**. Um den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu beeinflussen, wurde sie in Gegenwart von (*R*)-Binap (Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl) und 10 Mol-% AgOTf ausgeführt. Eine vollständige O-Selektivität mit 91% ee wurde beobachtet; von den untersuchten Komplexen der Silbersalze ergaben diejenigen von AgOTf und AgClO₄ sowohl in Bezug auf die Enantio- als auch auf die Regioselektivität die besten Resultate (Schema 2).^[11] Die Reaktion wurde mit diversen Zinnenolaten getestet, wobei die O-Regioselektivität und Enantioselektivität in allen Fällen erhalten blieben. Die weitere Umwandlung des α -Aminoxektons **6** in das α -Hydroxyketon **7** gelang problemlos mittels einer katalytischen Menge (0.3 Äquiv.) CuSO₄ in Methanol mit einem Enantiomerenüberschuss von 97%.

In den letzten fünf Jahren ist das Interesse an asymmetrischen, nicht übergangsmetallkatalysierten Reaktionen drastisch angestiegen,^[12] besonders an aminokatalysierten Reaktionen, bei denen eine Carbonylgruppe durch ein chirales Amin aktiviert wird.^[13] Es stell-



Schema 1. Vergleich der N- und O-Alkylierung von Carbonylverbindungen bei der Reaktion mit Nitrosobenzol.

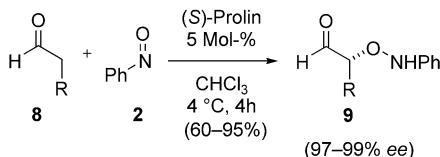
[*] Dr. P. Merino, Dr. T. Tejero
 Laboratorio de Síntesis Asimétrica
 Departamento de Química Orgánica
 Facultad de Ciencias
 Universidad de Zaragoza
 50009 Zaragoza, Aragón (Spanien)
 Fax: (+34) 976-762-075
 E-mail: pmerino@unizar.es



Schema 2. Asymmetrische, katalysierte Nitroso-Aldolreaktion des Zinnenolats **5** mit Nitrosobenzol.^[11]

te sich heraus, dass (*S*)-Prolin, das als Ligand in asymmetrischen, übergangsmetallkatalysierten Reaktionen dient, auch ein ausgezeichneter Katalysator^[14] für Reaktionen von Carbonylverbindungen^[15] einschließlich der α -Aminierung von Aldehyden und Ketonen ist.^[7] Im letzten Jahr erschienen mehrere Artikel über die Herstellung enantiomerenreiner α -aminoxylierter Aldehyde und Ketone **4** aus den Ausgangscarbonylverbindungen und Nitrosobenzol mit (*S*)-Prolin als Katalysator (Schema 1). Die Vorteile dieser Transformation mithilfe eines organischen Katalysators sind offensichtlich: 1) Die asymmetrische Reaktion wird durch einen metallfreien Katalysator ausgeführt und 2) vorab müssen keine Enolate gebildet werden. Die Arbeitsgruppen von MacMillan,^[16] Hayashi^[17] und Zhong^[18] berichteten fast gleichzeitig über die direkte, (*S*)-prolinkatalysierte enantioselektive α -Aminoxylierung von Aldehyden (Schema 3).

Im Unterschied zu anderen prolin-katalysierten asymmetrischen Reaktionen



R = Me, nBu, iPr, Ph, CH₂-CH=CH₂, CH₂Ph, (CH₂)₃OTIPS, CH₂-(*3'-N*-Methylindol)

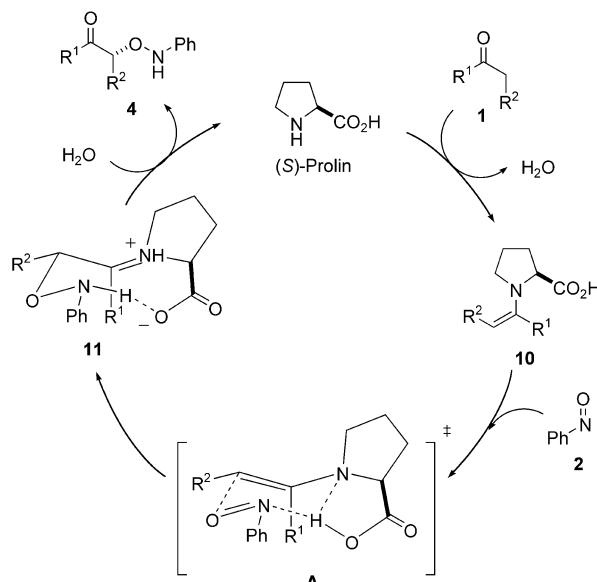
Schema 3. Enantioselective, (*S*)-prolinkatalysierte α -Aminoxylierung von Aldehyden. TIPS = Triisopropylsilyl.^[16]

nen,^[15] die bis zu 47 Mol-% des Katalysators benötigen,^[19] zeigten MacMillan et al., dass sogar Katalysatormengen von nur 0.5 Mol-% die in Schema 3 skizzierte Reaktion katalysieren.^[16] Ratsamer ist jedoch der Einsatz von 2 Mol-%, um kürzere Reaktionszeiten zu ermöglichen.

Fast ebenso interessant wie die für das Produkt der α -Aminoxylierung, **9**, beobachtete hohe Enantioselektivität ist die bevorzugte O-Regioselektivität. Prinzipiell könnte eine bevorzugte N-Alkylierung wie bei unkatalysierten Reaktionen von Zinnenolaten für die Reaktion des nach Aktivierung des Aldehyds entstehenden intermediären Enamins (eines maskierten Enolats) erwartet werden; allerdings wird ausschließlich eine O-Alkylierung beobachtet. Dies bedeutet, dass weitere lenkende Einflüsse vorhanden sein müssen, die einen Angriff am Sauerstoffatom gewährleisten. Prolin erfüllt diese Anforderung aufgrund der vorhandenen Carboxygruppe, die einen Übergangszustand **A** mit einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung begünstigt, welche durch die erhöhte Brønsted-Basizität des Stickstoffatoms stabilisiert wird (Schema 4). Das Modell **A** wurde prinzipiell identisch, aber unabhängig voneinander von den Arbeitsgruppen MacMillan,^[16] Hayashi^[17] und Zhong^[18] vorgeschlagen und folgt den zuvor dargelegten mechanistischen Überlegungen für (*S*)-prolinkatalysierte Reaktionen von Ketonen und Aldehyden mit Elektrophilen.^[7,13] Es ist zu betonen, dass das Modell **A** zwar mit den bisher gewonnenen experimentellen Daten vereinbar ist, aber noch einer besser gesicherten Basis bedarf. Selbstverständlich wird sich unser Verständnis für die Einzelheiten der prolinkatalysierten Reaktionen mit der Zeit und mithilfe weiterer Erkenntnisse verändern.

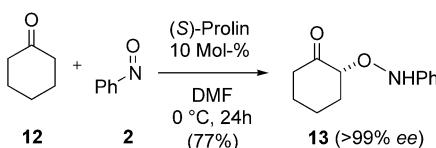
Die Reaktion scheint recht allgemein anwendbar zu sein, da sowohl aliphatische als auch aromatische Aldehyde gute Ergebnisse zeigten. Weder die Anwesenheit von verschiedenen funktionellen Gruppen wie C=C-Bindungen, Si-geschützten Hydroxygruppen und N-Boc-Aminogruppen noch Veränderungen im Raumbedarf des Aldehyds beeinflussten die Effizienz und Enantioselektivität der Reaktion (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl).

Eine erhebliche Ausweitung des Anwendungsbereichs der Reaktion wurde kürzlich durch die Erweiterung auf Ketone erreicht. Sowohl Cordova et al.^[20] als auch Hayashi et al.^[21] berichteten gleichzeitig über die organokatalysierte asymmetrische α -Aminoxylierung von Ketonen (Schema 5). Die



Schema 4. Katalyzyklus für die (*S*)-prolinkatalysierte α -Aminoxylierung von Carbonylverbindungen.

Kondensation eines Überschusses (2.0 bis 10.0 Äquiv.) Cyclohexanon **12** mit 1.0 Äquiv. Nitrosobenzol in einem hoch polaren Solvens wie DMSO oder DMF in Gegenwart einer nicht äquimolaren Menge (5–30 Mol-%) (*S*)-Prolin bot die Gelegenheit, das Verhalten der Reaktion unter verschiedenartigen experimentellen Bedingungen zu prüfen.^[20,21] Obgleich für das Produkt **13** ausgezeichnete Enantioselektivitäten beobachtet wurden, erhielt man nur geringe Ausbeuten von **13**, aber erhebliche Mengen des entsprechenden α,α' -bisaminoxy-



Schema 5. Asymmetrische α -Aminoxylierung von Ketonen.

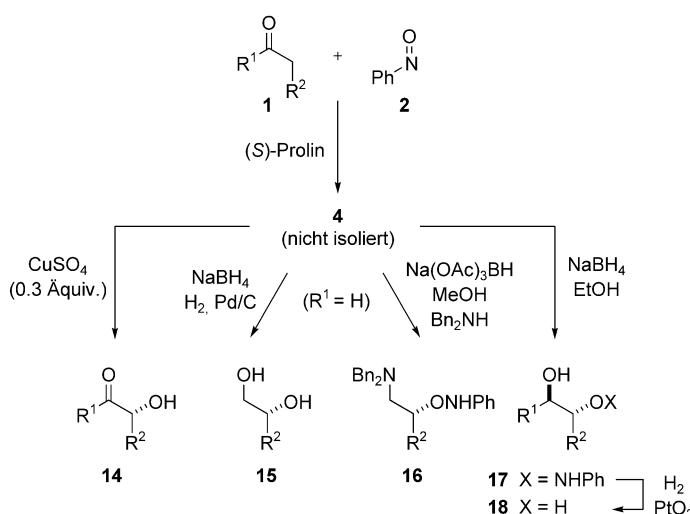
lierten Produkts. Ein langsamer Zusatz des Nitrosobenzols mittels Spritzenpumpe zum Reaktionsgemisch ermöglichte höhere Ausbeuten und eine vollständige α -Monoaminoxylierung. Die Erweiterung auf andere cyclische Ketone führte zu hervorragenden Ausbeuten sowie zu fast vollständigen Regio- und Enantioselektivitäten. Leider führte der Einsatz acyclischer Ketone zu Mischungen der O- und N-alkylierten Produkte; das Hauptprodukt war – außer im Fall von 3-Butenylmethylketon als Edukt – das O-alkylierte Addukt.

α -Aminoxylierte Carbonylverbindungen lassen sich leicht in die entsprechenden α -Hydroxycarbonylderivate überführen und anschließend ohne jeden Verlust an Enantiomerenreinheit zu Diolen reduzieren.^[11] Die Reduktion der Carbonylgruppe kann ebenfalls *in situ* vor der Spaltung der N-O-Bindung mittels NaBH_4 ^[20] oder gleichzeitig mittels NaBH_4 , Pd/C und H_2 ^[16] erfolgen. Sie bietet im Fall der α -Hydroxyaldehyde (Schema 6, $R^1 = \text{H}$) eine alternative, präparativ attraktive Möglichkeit gegenüber der asymmetrischen Dihydro-

xylierung von terminalen Olefinen. Schema 6 verdeutlicht das Potenzial der enantioselektiven α -Aminoxylierung von Aldehyden und Ketonen für die Synthese von Diolen und unmittelbaren Vorstufen von Aminoalkoholen wie **16**.

Die asymmetrische, organokatalysierte α -Aminoxylierung von Aldehyden und Ketonen ist eine leistungsfähige, metallfreie und direkte Methode zur Synthese von α -Hydroxyaldehyden und -ketonen. Die Reaktion mit Nitrosobenzol ergibt die α -(Phenylaminoxy)carbonylverbindungen sowohl regio- als auch enantioselektiv in guten bis vorzüglichen Ausbeuten. Der unmittelbare Zugang zu α -Hydroxycarbonylverbindungen, die generelle Verwendbarkeit der prolinvermittelten Nitroso-Aldolreaktion, welche eine bedeutende Flexibilität in der Auswahl der Aldehyde und Ketone gestattet, und die Vielseitigkeit der Reaktion sind eindrucksvolle Vorteile; diese sollten die Synthese vieler nützlicher kleinerer Moleküle erleichtern, die nicht nur die α -Hydroxycarbonyleinheit, sondern auch andere funktionelle Gruppen wie Diol- oder Aminoalkoholeinheiten tragen. Zweifellos führen alle diese Möglichkeiten zu präparativen Hilfsmitteln für die asymmetrische Synthese von Molekülbibliotheken, die für die „Diversitäts-orientierte Synthese“ geeignet sind.^[22]

Online veröffentlicht am 13. Mai 2004



Schema 6. Präparative Anwendungen der asymmetrischen, organokatalysierten α -Aminoxylierung von Aldehyden und Ketonen.

- [1] J. Fuhrhop, G. Penzlin, *Organic Synthesis*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1994**, Kap. 2.
- [2] F. A. Davis, B.-C. Chen, *Houben Weyl: Methods of Organic Chemistry. Stereoselective Synthesis, Bd. E21* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Georg Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 4497–4518.
- [3] F. A. Davis, B.-C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 919–934.
- [4] W. Adam, M. Lazarus, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 837–845.
- [5] a) S. T. Handy, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 363–395; b) Sonderausgabe zur enantioselektiven Synthese: *Chem. Rev.* **2003**, 103(8), 2761–3400.
- [6] a) W. Adam, R. T. Fell, V. R. Stegmann, C. R. Saha-Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 708–714; b) M. Masui, A. Ando, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2835–2838; c) P. Zhou, B.-C. Chen, F. A. Davis in *Asymmetric Oxidation Reactions* (Hrsg.: T. Katsuki), Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [7] R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 975–978.
- [8] Zu Übersichtsartikeln über Nitrosoverbindungen siehe: a) P. Zuman, P. Shah, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1621–1641; b) L. Soghyuk, C. Li, H. W. Ann, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1019–1066.
- [9] N. Momiyama, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3579–3582.
- [10] N. Momiyama, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3112–3114, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2986–2988; Berichtigung: *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3313.
- [11] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6038–6039.
- [12] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726–3748.
- [13] B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686.
- [14] Obwohl die katalytische Aktivität des (S)-Prolins seit den 1970er Jahren bekannt war, wurde es bis vor kurzem nicht in der asymmetrischen Katalyse angewandt. Siehe: M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, 298, 1904–1905.
- [15] B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573–5590.
- [16] S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10808–10809.
- [17] Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8293–8296.
- [18] G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4379–4382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4247–4250.

- [19] Tatsächlich wurden die meisten Experimente von Hayashi und Mitarbeitern (siehe Lit. [18]) in Gegenwart von 30 Mol-% (S)-Prolin durchgeführt. In ähnlicher Weise verwendeten Zhong et al. 20 Mol-% Katalysator (siehe Lit. [19]).
- [20] A. Bøegevig, H. Sundet, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1129–1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109–1112.
- [21] Y. Hayashi, S. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1132–1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112–1115.
- [22] a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969; b) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.

BE ON



0184_0010_vi

THE BALL!

Wollen Sie regelmäßig und aktuell über neue WILEY-VCH-Produkte und -News in Ihrem Interessensgebiet informiert werden? Gezielt, schnell und unkompliziert?

Registrieren Sie sich jetzt für den kostenlosen
WILEY-VCH
Alerting Service

Dann registrieren Sie sich heute noch für den kostenlosen
WILEY-VCH Alerting Service unter <http://www.wiley-vch.de/home/pas>.

Sie erhalten regelmäßig einen E-Mail-Newsletter, der Sie auf dem neuesten Stand hält.

Erfahren Sie mehr, schneller, gezielter – und bleiben Sie am Ball!

www.wiley-vch.de