

Verbesserte Katalysatoren für die asymmetrische Nitroaldol-Reaktion (Henry-Reaktion)**

Claudio Palomo,* Mikel Oiarbide und Antonia Mielgo

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · C-C-Kupplungen · Henry-Reaktion · Nitroaldol-Reaktion · Synthesemethoden

Im Gedenken an Juan Carlos del Amo

Die Nitroaldol- oder Henry-Reaktion – d. h. die Addition von Nitroalkanen an Carbonylverbindungen zu Nitroalkoholen – ist seit langem bekannt.^[1] Sie ist eine der wichtigsten Reaktionen zur C-C-Kupplung^[2] und ermöglicht einen effektiven Zugang zu wertvollen funktionalisierten Strukturmotiven wie 1,2-Aminoalkoholen und α -Hydroxycarbonsäuren.^[2,3] Aufgrund der weiten Verbreitung der Henry-Reaktion sollte man annehmen, dass im Laufe der Zeit viele asymmetrische Varianten entstanden sind, überraschenderweise sind hier aber bis vor wenigen Jahren keine wesentlichen Fortschritte erzielt worden.^[4] Die Steuerung der *syn/anti*-Konfiguration ist noch immer schwierig,^[5] und der Mangel an geeigneten Bindungsstellen sowohl in den pronucleophilen Nitroalkanen als auch in den Aldehydkomponenten ist ein entscheidendes Hindernis bei der Entwicklung einer allgemein anwendbaren Strategie auf der Basis kovalent gebundener chiraler Hilfsliganden.^[6,7] In jüngster Zeit haben neue Konzepte für das Katalysator-Design zu zuverlässigen Katalysatorsystemen geführt, die den Anwendungsbereich der Henry-Reaktion in der Synthese deutlich erweitern. Wir werden im Folgen-

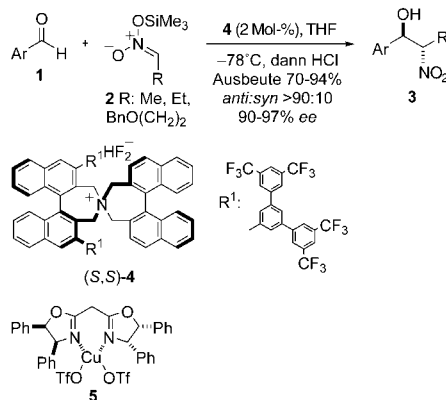
den die grundlegenden Konzepte hinter diesen Entwicklungen und deren Vorteile in praktischen Anwendungen besprechen.

Während im Anschluss an die Entdeckung der Mukaiyama-Aldolreaktion im Jahr 1973 eine ganze Reihe von chiralen Metallpromotoren und Katalysatoren für diese Reaktion entwickelt wurden,^[8] sind bei der nahezu zeitgleich durch Seebach und Colvin^[9] entdeckten fluoridkatalysierten Reaktion von Silylnitronaten mit Aldehyden keine vergleichbaren Fortschritte erzielt worden. Erst in jüngster Zeit – fast 25 Jahre später also – gelang zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander die Entwicklung geeigneter chiraler Katalysatorsysteme.^[10] Maruoka et al.^[10a] berichteten über die Addition von Trimethylsilylnitronaten **2** an aromatische Aldehyde **1** in Gegenwart von 2 Mol-% des chiralen quartären Ammoniumfluoridsalzes **4** (Schema 1). Gewöhnlich entsteht bei dieser Umsetzung **3** in einem *anti:syn*-Verhältnis von mehr als 90:10 und

mit über 90% *ee*. Weniger gute Resultate werden mit aliphatischen Aldehyden erhalten. Die beobachtete *anti*-Selektivität wird mit einem acyclisch-gestreckten Übergangszustand unter Beteiligung eines chiralen Ammoniumnitronates als aktiver Spezies erklärt.

Einen konzeptionell anderen Ansatz beim Design des Katalysatorsystems verfolgten Jørgensen et al.^[10b] Eingesetzt wurden Bis(oxazolin)kupfer(II)-Komplexe wie **5** (20 Mol-%) in Kombination mit Tetrabutylammonium-(triphenylsilyl)difluorosilicat (TBAT, 20 Mol-%). Wiederum entsteht bevorzugt das *anti*-Addukt **3**, jedoch sind hier sowohl die Ausbeuten (30–80%) als auch die Enantioselektivitäten (40–65% *ee*) niedriger.

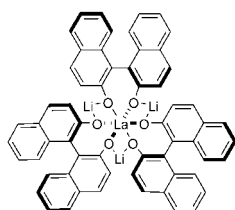
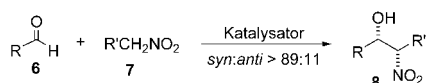
Entscheidende Fortschritte auf diesem Gebiet wurden mit Metallkomplexen chiraler Liganden erzielt, die eine direkte Reaktion von unmodifizierten Nitroalkanen und Aldehyden enantioselektiv katalysieren. Eine erste effiziente Umsetzung dieses Typs beschrieben Shibasaki et al., die hierbei auf das allgemeine Prinzip der Zweizentrenkatalyse zurückgriffen.^[4,11,12] Die Autoren entwickelten einen chiralen Metallkomplex mit zwei Bindungsstellen unterschiedlichen Typs (einer sauren und einer basischen Stelle), die sich in enger Nachbarschaft befinden und unabhängig voneinander die Nitroverbindung und das Aldehyds substrat aktivieren können. So genügt bereits 1 Mol-% des Lithium/Lanthan-Katalysators zweiter Generation (**9** + 1 Äquiv. H₂O + 0.9 Äquiv. BuLi) zur Umsetzung von Nitroalkanen **7** mit aliphatischen Aldehyden **6** (Schema 2). Die Reaktion ist bei –50/–30°C nach etwa 120 h beendet und verläuft mit sehr hoher Diastereo-



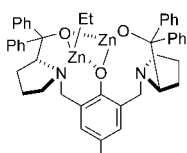
Schema 1. Fluoridkatalysierte enantioselective Nitroaldol-Reaktionen von Silylnitronaten mit aromatischen Aldehyden.

[*] Prof. Dr. C. Palomo, Prof. Dr. M. Oiarbide, Dr. A. Mielgo
Departamento de Química Orgánica I
Facultad de Química
Universidad del País Vasco
Apdo. 1072
20080 San Sebastián (Spanien)
Fax: (+34) 943-015270
E-mail: qoppanic@sc.ehu.es

[**] Wir danken der Universidad del País Vasco (EHU/UPV) und dem spanischen Ministerium für Wissenschaft und Technologie für die Unterstützung unserer Arbeiten.



Katalysator **9** (1 Mol-%):
THF, -50/-30°C, 113-166 h
Ausbeute bis zu 84%; bis zu 95% *ee*



Katalysator **10** (5 Mol-%):
THF, 4 Å MS, -35°C, 24 h
Ausbeute bis zu 90%; bis zu 93% *ee*

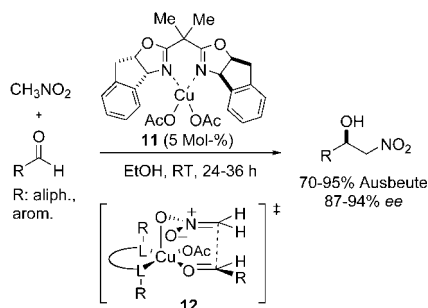
Schema 2. Enantioselektive direkte Henry-Reaktion in Gegenwart von bifunktionellen Mehrmetallkomplexen als Katalysatoren.

selektivität und Enantioselektivität. Als Hauptstereoisomere entstehen die *syn*-Addukte **8**, sodass diese Methode komplementär zum oben erwähnten Silylnitronat-Protokoll eingesetzt werden kann.

Trost et al.^[13] untersuchten unlängst eine neue Familie zweikerniger Zinkkomplexe wie **10**, deren Wirkung offenbar auf einem ähnlichen Prinzip kooperativer Aktivierung beruht. So katalysieren 5 Mol-% des Komplexes **10** die Reaktion von Nitromethan und aromatischen oder aliphatischen Aldehyden. Die Nitroaldole **8** (R' = H) werden bei -35°C in etwa 24 h in Ausbeuten zwischen 56 und 90% und mit bis zu 93% *ee* erhalten. Zink-Katalysatoren sind besonders interessant, da sie mit wässrigen Systemen kompatibel sein könnten – analog etwa zu den Zinkenzolaten, die als aktive Spezies in durch Typ-II-Aldolasen katalysierten Aldolreaktionen identifiziert wurden.^[14] Einige weitere Zink-Komplexe mit Aminoalkohol-^[15] und makrocyclischen Thioaza-Liganden^[16] sind für Anwendungen in der Henry-Reaktion beschrieben worden.

In einer wichtigen Studie haben Evans et al.^[17] kürzlich entdeckt, dass schwach Lewis-saure Metallkomplexe mit moderat basischen, geladenen Liganden die Deprotonierung von Nitro-

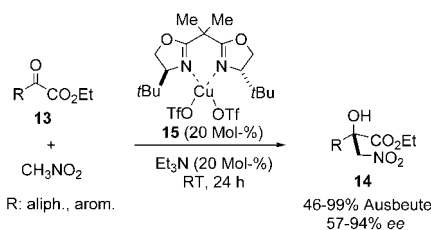
alkanen erleichtern können. Ein auf diesem Ansatz beruhender Kupferacetat-Katalysator **11** katalysiert die hoch enantioselektive Nitroaldol-Reaktion von Nitromethan mit aromatischen oder aliphatischen Aldehyden (Schema 3). Wenn auch nicht ganz schlüssig, wurde



Schema 3. Ein Bis(oxazolin)kupfer(II)acetat-Komplex als Katalysator der enantioselektiven Nitroaldol-Reaktion.

zur Erklärung der Katalyse der Übergangszustand **12** angenommen. Nach diesem Modell ist eine Chelatbildung zwischen dem Kupferzentrum und einem zweizahnigen Substrat offenkundig keine Voraussetzung für eine effektive asymmetrische Induktion.^[18]

Im Allgemeinen reagieren Ketone langsamer als Aldehyde, und die Henry-Reaktionen von Ketonen mit Nitroalkanen können reversibel sein. Hinzu kommt, dass wegen der meist sehr ähnlichen Reste auf beiden Seiten der Carbonylgruppe oft nur eine schwache enantiofaciale Differenzierung möglich ist. Deshalb überrascht es nicht, dass kaum eine generelle Methode für katalytische Henry-Reaktionen von Ketonen existiert. Eine bemerkenswerte Ausnahme ist jedoch die in Schema 4 gezeigte Henry-Reaktion von α -Ketoestern (Pyruvaten) **13** und Nitromethan



Schema 4. Henry-Reaktion von α -Ketoestern in Gegenwart eines Katalysatorsystems aus Triethylamin und einem chiralen Bis(oxazolin)kupfer(II)triflat-Komplex.

in Gegenwart des Bis(oxazolin)kupfer-Komplexes **15** und Triethylamin.^[19] Mit je 20 Mol-% Triethylamin und **15** werden Nitroaldole **14** mit bis 94% *ee* erhalten. Sobald eine der beiden Katalysatorkomponenten weggelassen wird, findet keine Reaktion statt, und die Enantioselektivität wird stark von der Stöchiometrie des Katalysatorsystems beeinflusst.

Bei den meisten dieser Ansätze beruht die Enantioselektivität auf der Fähigkeit des Metallzentrums (einer chiralen Lewis-Säure), eine effektive asymmetrische Umgebung zu erzeugen. Offenbar sind aber auch chirale Brønsted-Basen dazu in der Lage.^[20] So wurde darüber berichtet, dass Cinchona-Alkaloide^[21] und Guanidinium-Basen^[22] direkte asymmetrische Henry-Reaktionen katalysieren, wenn auch mit niedrigen Enantioselektivitäten von unter 50% *ee*. Die Erfolge bei der organokatalytischen Henry-Reaktion halten sich zwar bislang in Grenzen, entscheidende Impulse könnten allerdings von einer neueren Arbeit zur verwandten Aza-Henry-Reaktion ausgehen.^[23] In dieser Studie wurde festgestellt, dass die Addition von Nitroalkanen an *N*-Boc- und *N*-Phosphanoylimine durch den protonierten chiralen Bisamidin-Liganden **16**^[24] bzw. das chirale Thioharnstoff-Derivat **17**^[25] mit hoher Enantioselektivität katalysiert wird (Abbildung 1). Der Mechanismus dieser katalytischen Reaktionen ist noch nicht geklärt, jedoch erscheint die für **17** vorgeschlagene Arbeitshypothese plausibel und kann möglicherweise auf Henry-Reaktionen übertragen werden.

Ein zu beachtender Sonderfall ist die Henry-Reaktion von α -Aminoaldehy-

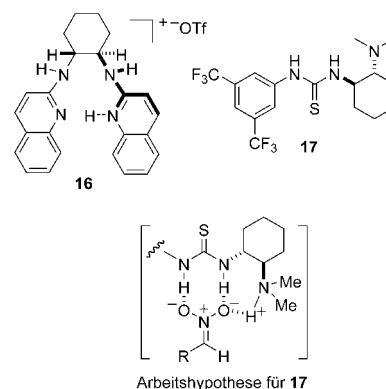
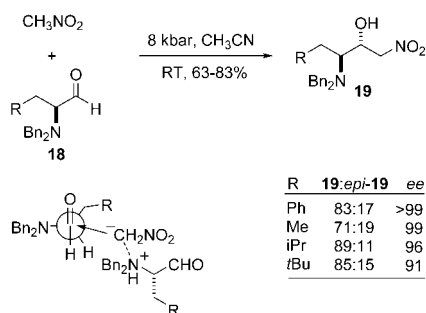


Abbildung 1. Chirale Organokatalysatoren für enantioselektive Aza-Henry-Reaktionen.

den **18** zu Nitroaldolen **19**, bei denen es sich um Vorstufen medizinisch wichtiger Verbindungen handelt (Schema 5). Es wurden einige chirale Katalysatoren zur Verbesserung der Diastereoselektivität



Schema 5. Diastereoselektive asymmetrische Nitroaldol-Reaktionen von α -Aminoaldehyden unter hohem Druck.

eingesetzt,^[7c,26] allerdings fanden Matsumoto et al.,^[27] dass die Reaktion unter hohem Druck (8 kbar) auch ohne Katalysator mit hoher Diastereoselektivität sowie ohne oder mit nur geringer Racemisierung abläuft. Dies beruht darauf, dass das Substrat selbst als katalytische chirale Base wirken kann – ein Konzept, das auf andere Reaktionstypen übertragen werden könnte.

Wie wir anhand der hier vorgestellten Beispiele sehen, ist die katalytische asymmetrische Nitroaldol-Reaktion (die Henry-Reaktion) bereits in der Praxis anwendbar. Einige mechanistische Prinzipien bezüglich der Aktivierung der Reaktanten und der Diastereo- und Enantiokontrolle wurden bereits benannt und könnten den Weg zu neuen Entwicklungen weisen. Der Anwendungsbereich der Reaktion muss noch erweitert werden, z. B. sind die Reaktionen von Nitroalkanen – Nitromethan ausgenommen – unzureichend untersucht, und die anspruchsvolle Henry-Reaktion von Ketonen ist im Wesentlichen noch unerforscht. Dessen ungeachtet darf angesichts des heutigen Entwicklungsstandes mit weiteren synthetischen Anwendungen der katalytischen asymmetrischen Henry-Reaktionen bereits für die nahe Zukunft gerechnet werden.

Online veröffentlicht am 28. September 2004

- [1] L. Henry, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.
- [2] a) G. Rosini in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, New York, **1991**, S. 321–340; b) F. A. Luzio, *Tetrahedron* **2001**, 57, 915–945.
- [3] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [4] a) M. Shibasaki, H. Gröger in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1075–1090; b) M. Shibasaki, H. Gröger, M. Kanai in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Supplement 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **2004**, S. 131–133.
- [5] Theoretische Diskussion hierzu, siehe: B. Lecea, A. Arrieta, I. Morao, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 20–28.
- [6] Beispiele für Henry-Reaktionen von α -Ketosäure-Derivaten mit chiralen Helferliganden: a) A. Solladié-Cavallo, N. Khair, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4750–4754; b) I. Kudyba, J. Raczko, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2844–2850.
- [7] Beispiele für substratgesteuerte asymmetrische Henry-Reaktionen: a) V. Jäger, R. Ohrlein, V. Wehner, P. Poggen-dorf, B. Stever, J. Raczko, H. Griesser, F.-M. Kiess, A. Menzel, *Enantiomer* **1999**, 4, 205–228, zit. Lit.; b) R. G. Soengas, J. C. Estévez, R. J. Estévez, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4457–4459; c) S. Hanessian, P. V. Devasthale, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 987–990.
- [8] E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 997–1065.
- [9] a) E. W. Colvin, D. Seebach, *Chem. Commun.* **1978**, 689–691; b) D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101–1133.
- [10] a) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054–2055; b) T. Risgaard, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 153–156.
- [11] a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418–4420; b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1368–1372; c) H. Sasai, S. Watanabe, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Org. Synth.* **2004**, 10, 571–577.
- [12] Übersichtsartikel zu diesem Konzept: a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187–2209; b) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999; c) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1865–1882.
- [13] a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 889–891; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 861–863; b) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2621–2623.
- [14] Aktuelle Übersicht zur asymmetrischen Aldolreaktion: C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65–75.
- [15] a) G. Klein, S. Pandiaraju, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7503–7506; b) Y.-W. Zhong, P. Tian, G.-Q. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 771–776.
- [16] J. Gao, A. E. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2801–2806.
- [17] D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692–12693.
- [18] J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325–335.
- [19] a) C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2223; b) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875–4881.
- [20] Übersichten zu chiralen Basen: a) J.-C. Plaquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3301–3307; b) T. Ishikawa, T. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 553–557.
- [21] Y. Misumi, R. A. Bulman, K. Matsumoto, *Heterocycles* **2002**, 56, 599–605.
- [22] a) E. van Aken, H. Wynberg, F. van Bolhuis, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 122–124; b) R. Chinchilla, C. Nájera, P. Sánchez-Agulló, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1393–1402; c) M. T. Allingham, A. Howard-Jones, P. J. Murphy, D. A. Thomas, P. W. R. Caulkett, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8677–8680.
- [23] B. Westermann, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 161–163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 151–153.
- [24] B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418–3419.
- [25] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, 6, 625–627.
- [26] a) Bifunktionelle Metallkomplexe: H. Sasai, W.-S. Kim, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6123–6126; b) Tetraalkylammoniumfluoride: E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931–1934; c) Guanidinbasen: D. Ma, Q. Pan, F. Han, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9401–9403.
- [27] Y. Misumi, K. Matsumoto, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1073–1075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1031–1033.