

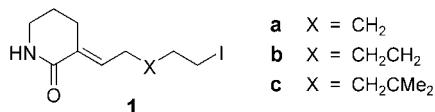
## Asymmetrische Synthesen

### Wasserstoffbrücken-vermittelte Enantioselektivität in Radikalreaktionen\*\*

Tobias Aechtner, Martina Dressel und Thorsten Bach\*

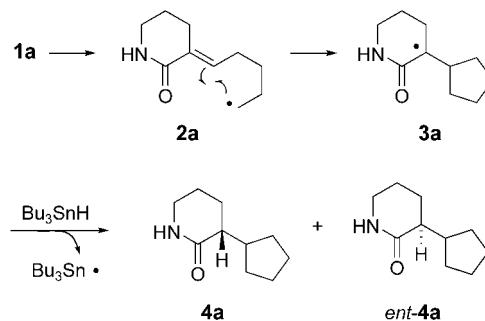
Die Radikalchemie verdankt ihre Renaissance in den letzten Jahren zu einem großen Teil der Erkenntnis, dass sich die präparativ wichtigen Parameter Chemo-, Regio- und Stereo-selektivität voraussagen und kontrollieren lassen.<sup>[1]</sup> Neuere Untersuchungen zeigen, dass Radikalreaktionen enantioselektiv durchgeführt werden können, ohne dass ein Auxiliar kovalent am Substrat angebracht werden muss.<sup>[2]</sup> Dazu existieren zwei unterschiedliche Strategien: Zum einen kann man im Sinne einer Reagenskontrolle mithilfe chiraler Reagentien die enantiotopen Seiten eines prochiralen Radikals unterscheiden; meist werden hierfür chirale Wasserstoffatomdonoren eingesetzt.<sup>[3]</sup> Zum anderen ist eine Seitendifferenzierung durch eine Lewis-Säure mit chiralen Liganden möglich, die das Substrat in einem Chelatkomplex bindet.<sup>[4]</sup> Weitere chirale Template, die auf nichtkovalenten Wechselwirkungen beruhen und ähnlich effektiv sind, sind unseres Wissens bislang nicht bekannt. Wir konnten nun in einer Studie, über die wir hier berichten, zeigen, dass mithilfe eines Wasserstoffverbrückenden chiralen Templa ts hohe Enantiomerenüberschüsse (bis zu 84 % ee) in Radikalreaktionen erzielt werden können.

Wir haben die Enantioselektivität der reduktiven Radikalcyclisierung von 3-( $\omega$ -Iodalkylen)piperidin-2-onen (**1**)



untersucht. Diese Verbindungen lassen sich durch Aldolkondensation von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl(Boc)piperidin-2-on mit  $\omega$ -*tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)oxyaldehyden und anschließende Umwandlung des geschützten Alkohols in ein Iodid (1. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), THF; 2. PPh<sub>3</sub>, Imidazol, I<sub>2</sub>) herstellen.<sup>[5]</sup>

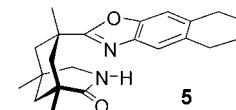
In Gegenwart von Bu<sub>3</sub>SnH und einem Initiator reagieren die Alkenyliodide im Sinne einer 5- oder 6-*exo*-trig-Cyclisierung<sup>[1,6]</sup> (z. B. **2a** → **3a**, Schema 1). Die intermediär gebildeten Radikale **3** weisen ein prostereogenes Zentrum in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe auf, das durch intermolekulare Reaktion mit Bu<sub>3</sub>SnH zu einem stereogenen, gesättigten Kohlenstoff-



**Schema 1.** Mechanismus der Radikalcyclisierung **1a** → **4a/ent-4a**: der H-Atomtransfer als der die Enantioselektivität bestimmende Schritt.

atom wird. Im Falle des Alkenyliodids **1a** entstehen bei der Reaktion die beiden enantiomeren Cyclisierungsprodukte **4a** und **ent-4a**.

Diese Reaktion verlief für die drei untersuchten Substrate glatt und lieferte die entsprechenden Cyclisierungsprodukte in guten Ausbeuten (77–83 %), aber natürlich in racemischer Form. Eine enantioselektive Reaktionsführung lässt sich durch Einbinden in eine chirale Umgebung erreichen, wodurch die beiden ursprünglich enantiotopen Seiten des zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständigen Radikalzentrums diastereotop werden. Unter Verwendung des chiralen Komplexierungsreagens **5**,<sup>[7,8]</sup> das über Wasserstoffbrücken Lactame bindet,<sup>[9]</sup> wollten wir eine solche Seitendifferenzierung erzielen. Dazu wurde in einer Serie von Experimenten die Radikalcyclisierung von **1a** zu **4a** und **ent-4a** in Gegenwart von **5** durchgeführt. Um bei möglichst tiefen Temperaturen arbeiten zu können, wurde BEt<sub>3</sub> als Initiator eingesetzt.



In der Tat gelang eine enantioselektive Reaktionsführung. Der Enantiomerenüberschuss des Produkts **4a** der Radikalcyclisierung<sup>[10]</sup> des Iodids **1a** hängt von drei Parametern ab (Tabelle 1): 1. Die Temperatur muss möglichst niedrig sein –

**Tabelle 1:** Enantioselektive Radikalreaktion (siehe Schema 1) des Substrats **1a** zu den Produkten **4a** und **ent-4a** unter Verwendung des chiralen Komplexierungsreagens **5**.<sup>[10]</sup>

Nr.	T [°C] <sup>[a]</sup>	Äquiv. <sup>[b]</sup>	BEt <sub>3</sub> [Mol-%]	Ausb. [%]	ee [%] <sup>[c]</sup>
1	25	–	50	83	–
2	25	2.5	20	84	38
3	25	2.5	10	72	44
4	–10	1.0	50	78	20
5	–10	2.5	20	82	40
6	–10	2.5	10	79	55
7	–78	1.0	20	91	40
8	–78	2.5	50	84	41
9	–78	2.5	20	81	84

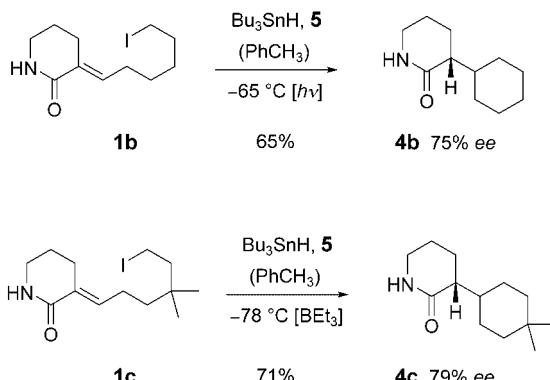
[a] Reaktionstemperatur. Die Reaktion wurde unter Verwendung von Bu<sub>3</sub>SnH (2 Äquiv.) bei der angegebenen Temperatur in Toluol durchgeführt. Die Substratkonzentration betrug  $5 \times 10^{-2}$  mol L<sup>–1</sup>. Die Initiierung erfolgte durch Zugabe der angegebenen Menge BEt<sub>3</sub>.<sup>[10]</sup> [b] Äquivalente an chiralem Komplexierungsreagens **5**. Das Reagens wurde vollständig (>90 %) wiedergewonnen. [c] Die Enantiomerenverhältnisse wurden mittels HPLC-Analyse (Daicel ChiralCel OD) bestimmt.

[\*] Dr. T. Aechtner, Dipl.-Chem. M. Dressel, Prof. Dr. T. Bach  
Lehrstuhl für Organische Chemie I  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-28913315  
E-mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[\*\*] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-4/4) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

dies führt zu einer beachtlichen Steigerung der Enantioselektivität (siehe z.B. Nr. 5 und 9), 2. die Menge des Initiators  $\text{BEt}_3$  muss möglichst niedrig sein, um eine optimale Enantioselektivität zu erreichen (Nr. 2–6), 3. die Menge des eingesetzten Komplexierungsreagens muss möglichst hoch sein (Nr. 7 und 9). Diese Beobachtungen sind verständlich, wenn man bedenkt, dass der Enantiomerenüberschuss direkt das Verhältnis von gebundenem zu ungebundenem Substrat widerspiegelt.<sup>[9a,d]</sup> Die Assoziation über Wasserstoffbrücken wird in unpolaren Lösungsmitteln und bei tiefer Temperatur optimal. Bei  $-78^\circ\text{C}$  und Verwendung von nur 10 Mol-%  $\text{BEt}_3$  fand jedoch keine Reaktion mehr statt. Die Ergebnisse sind gut reproduzierbar, allerdings nicht vollkommen stimmig; so ist der nur minimale Anstieg beim Herabsetzen der Temperatur (Nr. 2 und 5) schwer zu erklären. Die Wechselwirkungen von  $\text{BEt}_3$  und seinen Abbauprodukten mit Substrat, Komplexierungsreagens und Produkt sind anscheinend komplex und müssen noch weitergehend untersucht werden. Eine photochemische Initiierung (Original Hanau TQ 150, Duranfilter,  $-65^\circ\text{C}$ ) brachte in diesem Fall keine Verbesserung.

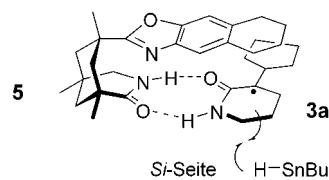
Unter optimierten Bedingungen wurden auch **1b** und **1c** reduktiv radikalisch cyclisiert (Schema 2). Bei **1b** wurde ein



**Schema 2.** Enantioselektive reduktive Cyclisierung der Substrate **1b** und **1c**.

geringfügig höherer Enantiomerenüberschuss bei photochemischer Initiierung beobachtet ( $c = 5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ , Lichtquelle: Original Hanau TQ 150, Duranfilter). Bei **1c** war, unter identischen Bedingungen wie bei der Reaktion **1a**→**4a**, die  $\text{BEt}_3$ -katalysierte Initiierung überlegen.<sup>[10]</sup> In allen Fällen entstanden als Produkte die rechtsdrehenden 3-Cycloalkylpiperidin-2-one, die Bestimmung des *ee*-Werts erfolgte durch HPLC (für **4b**) oder durch Experimente mit chiralen Verschiebungssubstanzen (für **4c**).<sup>[11]</sup>

Aus Literaturdaten ist ersichtlich, dass rechtsdrehende  $\alpha$ -monoalkylsubstituierte Fünf- bis Siebenringlactame in der Prioritätsreihenfolge  $\text{CONH} > \text{Alkyl} > \text{CH}_2 > \text{H}$  stets die *R*-Konfiguration aufweisen.<sup>[12]</sup> Diese Konfigurationszuordnung deckt sich mit der Annahme, dass der H-Atomtransfer von  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  auf das über Wasserstoffbrücken an das Templat **5** gebundene Radikal **3a** von der *Si*-Seite stattfindet, während die *Re*-Seite durch den Tetrahydronaphthalin-Schild abgeschirmt ist. Diese Überlegung ist in Abbildung 1 am Beispiel der



**Abbildung 1.** Modell zur Erklärung der Seitendifferenzierung.

enantioselektiven H-Atomübertragung von  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  auf das prochirale Radikal **3a** illustriert.

Derzeit untersuchen wir die Übertragung des hier vorgestellten Konzepts einer enantioselektiven Radikalreaktion auf andere Verbindungen sowie seine Anwendung in der Synthese.

Eingegangen am 7. Juli 2004

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Cyclisierungen · Enantioselektivität · Radikalreaktionen · Wasserstoffbrücken

- [1] Allgemeine Übersichten: a) *Radicals in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; b) T. Linker, M. Schmittel, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [2] Übersichten zu enantioselektiven Radikalreaktionen: a) M. P. Sibi, S. Manyer, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263–3295; b) G. Bar, A. Parsons, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251–263; c) M. Sibi, N. A. Porter, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163–171; d) P. Renaud, M. Gerster, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2704–2722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2562–2579.
- [3] a) D. Nanni, D. P. Curran, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2417–2422; b) M. Blumenstein, K. Schwarzkopf, J. O. Metzger, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 245–247; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 235–236; c) D. Dakternieks, K. Dunn, V. T. Perchyonok, C. H. Schiesser, *Chem. Commun.* **1999**, 1665–1666; d) D. Dakternieks, V. T. Perchyonok, C. H. Schiesser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3057–3068; e) M. Blumenstein, M. Lemmler, A. Hayen, J. O. Metzger, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3069–3077, zit. Lit.
- [4] Erste Originalarbeiten: a) M. Murakata, H. Tsutsui, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 481–482; b) H. Urabe, K. Yamashita, K. Suzuki, K. Kobayashi, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3576–3577; c) J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029–11030; d) M. Nishida, H. Hayashi, A. Nishida, N. Kawahara, *Chem. Commun.* **1996**, 579–580; e) M. P. Sibi, J. Ji, J. H. Wu, S. Görtler, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200–9201; f) A.-R. Fhal, P. Renaud, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2661–2664.
- [5] a) J. L. García Ruano, M. M. Cifuentes, A. Lorente, J. H. Rodríguez Ramos, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4607–4618; b) A. P. Kozikowski, P. W. Shum, A. Basu, J. S. Lazo, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2420–2430.
- [6] a) A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100; b) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941; c) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach, *Org. React.* **1996**, *48*, 301–856.
- [7] T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, E. Herdtweck, *Synthesis* **2001**, 1395–1405.

- [8] Zur Verwendung ähnlicher Amide als chirale Auxiliare in Radikalreaktionen siehe J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007–7018.
- [9] Beispiele: a) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2391–2393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302–2304; b) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982–7990; c) T. Bach, T. Aechtner, B. Neumüller, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2464–2475; d) T. Bach, B. Grosch, T. Strassner, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107–1116; e) B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, M. Kaneda, T. Wada, Y. Inoue, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2179–2189.
- [10] Repräsentative Vorschrift: 15.0 mg (0.05 mmol) **1a** und 44.1 mg (0.13 mmol) des chiralen Komplexierungsreagens **5** werden in 1 mL Toluol (Merck Uvasol) gelöst. Die Lösung wird auf –78 °C gekühlt und mit 26.9 µL (29.6 mg, 0.10 mmol) Bu<sub>3</sub>SnH und 10.0 µL (0.01 mmol) BEt<sub>3</sub> (1M in Hexan) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (3 h) wird Kieselgel zugegeben, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50 → EtOAc) gereinigt. Man erhält das Cyclisierungsprodukt **4a** als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 6.8 mg (81 %) und mit einem Enantiomerenüberschuss von 84 % ee. *R*<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +45.8 (*c* = 0.6 in MeOH); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3190 (m, NH), 1654 cm<sup>-1</sup> (vs, C=O); <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08–1.22 (m, 1H), 1.23–1.38 (m, 1H), 1.42–1.90 (m, 10H), 2.22–2.43 (m, 2H, CH-CH), 3.16–3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 6.33 ppm (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.3 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH), 42.4 (CH<sub>2</sub>NH), 44.3 (CH), 175.1 ppm (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): ber. für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO (167.248): C 71.81, H 10.25; gef. C 71.91, H 10.25.
- [11] H. Bergmann, B. Grosch, S. Sitterberg, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 970–973.
- [12] a) D. Enders, R. Groebner, G. Raabe, J. Runsink, *Synthesis* **1996**, 941–948; b) M. Brenner, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2365–2379; c) Y.-G. Suh, S.-A. Kim, J.-K. Jung, D.-Y. Shin, K.-H. Min, B.-A. Koo, H.-S. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3753–3755; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3545–3547.
-