

# Die Entdeckung neuer metallinduzierter Reaktionen von Nitronen: mehr als nur Elektrophile und Reagentien für [3+2]-Cycloadditionen

Francesca Cardona und Andrea Goti\*

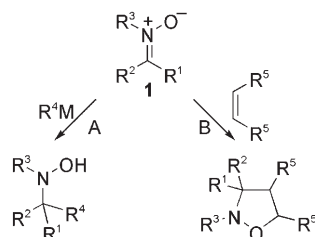
## Stichwörter:

Cycloadditionen · Nitrone · Organische Synthese · Samarium · Ytterbium

Professor Rolf Huisgen

zum 85. Geburtstag gewidmet

**N**itrone **1** wurden schon vor mehr als einem Jahrhundert entdeckt, und auch ihre wichtigsten Reaktionen als Elektrophile mit Organometallverbindungen (Schema 1, Reaktion A) und als 1,3-di-



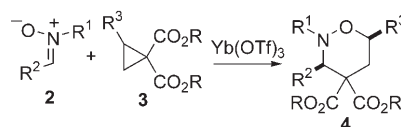
**Schema 1.** Reaktionen mit Nitronen als Elektrophilen und 1,3-Dipolen.

polare Reagentien in Cycloadditionen (Schema 1, Reaktion B) sind lange bekannt.<sup>[1]</sup> Diese Reaktionen sind heutzutage sehr verbreitet, und die Nitrone spielen eine wichtige Rolle als zuverlässige Intermediate bei Syntheseanwendungen, insbesondere in diastereo- und enantioselektiven Verfahren.<sup>[2]</sup>

In den vergangenen Jahren ist eine Vielzahl neuer Reaktionen mit Nitronen entdeckt worden, die zu hoch funktionalisierten Produkten mit verschiedenen Strukturen führen. Die meisten neuen C-C-Kupplungen beru-

hen auf dem Einsatz von Metallverbindungen, die die Reaktivität der Nitrone verändern. Zwei metallvermittelte Cycloadditionen sind schon gewinnbringend in der Synthese angewendet worden: Eine formale [2+2]-Cycloaddition (die Kinugasa-Reaktion, die zu  $\beta$ -Lactamderivaten führt)<sup>[3]</sup> und eine formale [3+3]-Cycloaddition, sowie eine Kupplungsreaktion, für die das Nitron zum Nucleophil umgepolt wird.<sup>[4]</sup> Die beiden zuletzt genannten Reaktionen werden hier besprochen.

Young und Kerr haben eine [3+3]-Cycloaddition entdeckt, bei der die Nitrone **2** unter  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -Katalyse mit den 1,1-Cyclopropandiestern **3** zu Produkten mit einem ungewöhnlichen Tetrahydro-1,2-oxazin-Ring reagierten (Schema 2).<sup>[5,6]</sup> Dieser Strukturbaustein

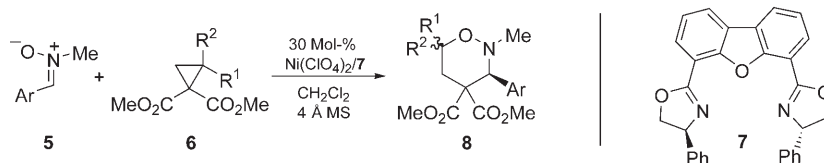


**Schema 2.** [3+3]-Cycloaddition der Nitrone **2**. Tf = Trifluormethansulfonyl.

ist in einigen Naturstoffen enthalten, zum Beispiel in FR900482 und verwandten Verbindungen.<sup>[7]</sup>

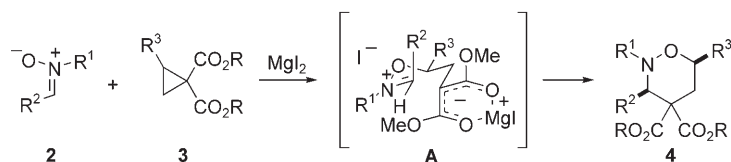
Diese einzigartige Reaktion, eine homo-[3+2]-dipolare Cycloaddition, verlief vollständig regio- und stereoselektiv und ergab ausschließlich die *cis*-Addukte **4**. Die gleichen Autoren entwickelten eine Dreikomponentenvariante, bei der die Nitrone in situ durch die Reaktion von Hydroxylaminen mit Aldehyden gebildet werden.<sup>[8]</sup> Die Untersuchung einer Reihe anderer Lewis-Säuren ergab, dass wasserfreies  $\text{MgI}_2$  diese Reaktion ähnlich wirksam vermittelt wie  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ .<sup>[9]</sup> In einigen Fällen verlief die Reaktion mit  $\text{MgI}_2$  nicht vollständig *cis*-diastereoselektiv, sondern es entstanden auch geringe Mengen des *trans*-Isomers.

Vor kurzem gelang Sibi et al. die erste enantioselektive Variante dieser Reaktion. Bei der Lewis-Säure-katalysierten Addition der Nitrone **5** an aktivierte Cyclopropane **6** wurde die asymmetrische Induktion durch einen chiralen Bis(oxazolin)-Liganden erzielt (Schema 3).<sup>[10]</sup> Die besten Ergebnisse lieferte die Kombination aus  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  und dem Liganden **7** (bis 99 % Ausbeute und 89–99 % *ee*). Im Unterschied zu  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  bewirkte dieser chirale Katalysator nahezu keine *cis/trans*-Diastereoselektivität, jedoch eine hervorragende Enantioselektivität für die beiden Diastereomere von **8**.



**Schema 3.** Enantioselektive [3+3]-Cycloaddition von Nitronen. MS = Molekularsieb.

[\*] Dr. F. Cardona, Prof. A. Goti  
Dipartimento di Chimica Organica  
„Ugo Schiff“ und ICCOM-CNR  
Università di Firenze  
via della Lastruccia 13  
50019 Sesto Fiorentino (Italien)  
Fax: (+39) 055-457-3531  
E-mail: andrea.goti@unifi.it



**Scheme 4.** Vorgeschlagener Mechanismus für die Addition von Nitronen an aktivierte Cyclopropane.

Die Ergebnisse dieser interessanten Addition von Nitronen an aktivierte Cyclopropane, deren Verlauf vom verwendeten Metallkatalysator abhängt, wurden mithilfe unterschiedlicher Reaktionswege erklärt.<sup>[9,10]</sup> Der von Ganton und Kerr<sup>[9]</sup> angenommene Mechanismus (Schema 4) erklärt die Bildung des *cis*-Isomers mit dem Ringschluss des anfangs gebildeten sesselähnlichen Intermediats **A**. Das *trans*-Isomer würde dann durch ein Umklappen der Sesselkonformation oder eine Konformationsänderung des Iminiumions im Intermediat **A** gebildet. Um den Mechanismus dieser Reaktion genau aufzuklären, sind jedoch detailliertere Untersuchungen erforderlich.

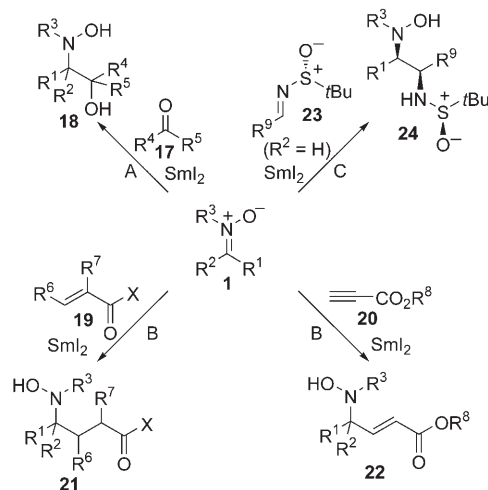
Obwohl dieser neuen [3+3]-Cycloaddition dadurch klare Grenzen gesetzt sind, dass sie Cyclopropane benötigt, die geminal mit zwei stark elektronenziehenden Gruppen substituiert sind, wurde ihr Nutzen durch eine elegante Synthese des tetracyclischen Kerns von Nakadomarin A bereits unter Beweis gestellt (Schema 5). Das ungewöhnliche Alkaloid Nakadomarin A ist verwandt mit den kürzlich aus einem Meereschwamm isolierten Manzaminen<sup>[11]</sup> und

zeichnet sich durch verschiedene biologische Aktivitäten aus (krebshemmende, fungizide, antibakterielle Wirkung). Die 3,2'-verknüpfte Oxazin-Furan-Einheit in **12** wurde durch eine Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Dreikomponenten-Cycloaddition aufgebaut.<sup>[12]</sup> Die selektive Reduktion der Estergruppe in *cis*-Stellung zum Furylsubstituenten und die nachfolgende Horner-Emmons-Olefrierung ergaben dann Verbindung **13**, die eine Heck-Reaktion unter Bildung von **14** einging. Die Hydrogenolyse der N-O-Bindung und die anschließende Mesylierung führten zu **15** mit dem kondensierten 5,5,5-Tricyclus des Alkaloids, an den der Sechsring von Verbindung **16** in einigen einfachen Syntheseschritten angelagert wurde (Schema 5).

Eine andere Lanthanoidverbindung spielte eine Schlüsselrolle bei der kürzlich entdeckten Umpolung der Nitronen: In Gegenwart von SmI<sub>2</sub> reagieren Nitronen am Kohlenstoffatom mit Elektrophilen. Diese Kupplungen eröffnen vielfältige Möglichkeiten, und es sind schon einige Anwendungen bekannt. Zuerst wurde diese Methode von Py und Mitarbeitern beschrieben, die mit Aldehyden oder Ketonen **17** als Acceptor

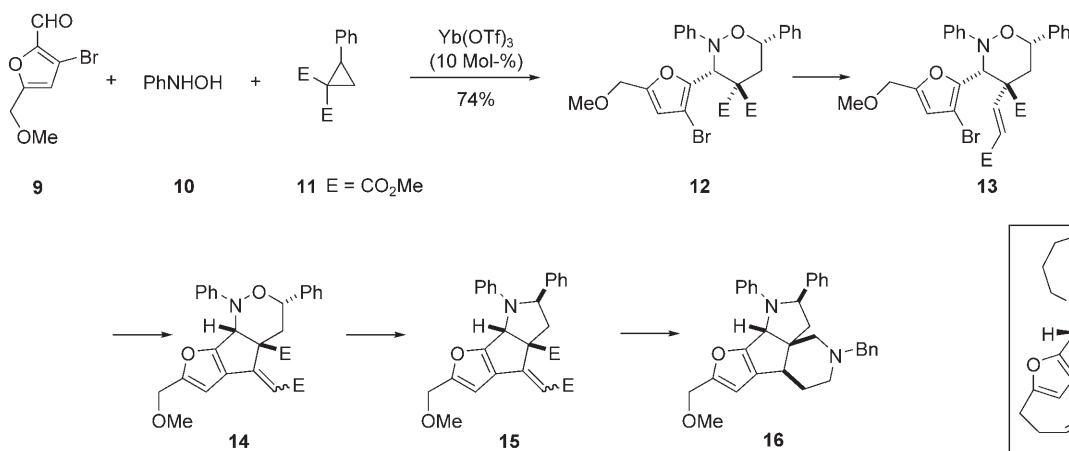
ren die β-Hydroxyaminoalkohol-Derivate **18** erhielten (Schema 6, Reaktion A).<sup>[13]</sup>

Im ersten Schritt der Reaktion wird chemoselektiv ein Elektron vom SmI<sub>2</sub>



**Scheme 6.** Beispiele für die Umpolung von Nitronen.

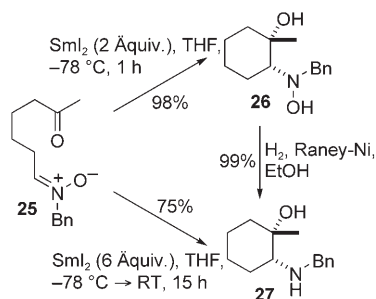
auf das Nitron übertragen, worauf eine radikalische Kupplung folgen sollte.<sup>[14]</sup> Der Mechanismus dieser und der damit verbundenen Folgereaktionen wurde jedoch nicht schlüssig nachgewiesen, und ein Reaktionsverlauf, bei dem das anfänglich gebildete Radikal durch ein zweites Äquivalent SmI<sub>2</sub> weiter reduziert wird und anschließend ein nucleophiler Angriff der erzeugten carbanionischen Spezies erfolgt, kann nicht ausgeschlossen werden. Der Mechanismus dieser Reaktion mag zwar noch nicht geklärt sein, an ihren beträchtlichen



**Scheme 5.** Einsatz der [3+3]-Cycloaddition bei der Synthese des tetracyclischen Kerns von Nakadomarin A.

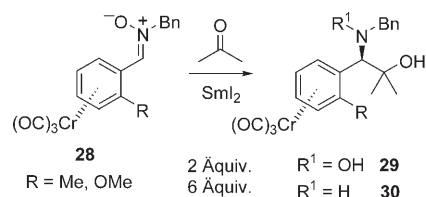
Möglichkeiten besteht dagegen kein Zweifel: So wurden inzwischen verschiedene acyclische und exocyclische Nitrone mit einer Reihe von Aldehyden, Ketonen und Oxalaldehyden in inter- oder intramolekularen Reaktionen umgesetzt. Bei intermolekularen Kupplungen waren die Nitrone den Iminen, Oximen und Hydrazonen überlegen.

Interessanterweise führte ein Überschuss an  $\text{SmI}_2$  (6 Äquivalente) zur Reduktion der Hydroxyaminofunktion, sodass direkt die  $\beta$ -Aminoalkohole erhalten wurden. Dieser Prozess ist in Schema 7 anhand der Dominoreaktion aus intramolekularer Kupplung und Desoxygenierung von **25** unter Bildung des Aminoalkohols **27** veranschaulicht.<sup>[13]</sup>



**Schema 7.** Dominoreaktion aus intramolekularer Kupplung und Desoxygenierung von **25**. Bn = Benzyl.

Eine hochgradig stereoselektive Variante beruht auf der Verwendung planar-chiraler Tricarbonylchrom-Komplexe **28** von *C*-Arylnitronen. Die Methode liefert die  $\beta$ -Hydroxyamino- und  $\beta$ -Aminoalkohole **29** bzw. **30** in hervorragenden Ausbeuten (Schema 8). Bei



**Schema 8.** Stereoselektive Variante der  $\text{SmI}_2$ -vermittelten intermolekularen Kupplung.

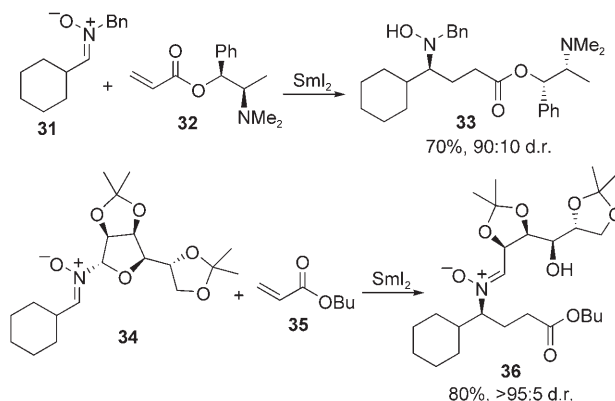
dieser Reaktion entsteht zudem häufig ausschließlich ein Diastereomer, da sich das Keton oder der Aldehyd bevorzugt derjenigen Seite des Nitrons annähert, die nicht durch die sperrige Tricarbo-

nylchrom-Gruppe abgeschirmt wird.<sup>[15]</sup> Der Einsatz enantiomerenreiner Nitron-Komplexe mit anschließender De-komplexierung führte zu einer enantio-selektiven Benzylamin-Synthese.

Kurze Zeit später beschrieben sowohl Py und Mitarbeiter als auch Riber und Skrydstrup unabhängig voneinander eine Variante dieser Reaktion, bei

ebenfalls eingesetzt werden; sie liefern Produkte mit einer hohen Diastereoselektivität (bis > 95:5 d.r.) zugunsten der *syn*- bzw. *anti*-Isomere.

Um Enantioselektivität zu erzielen, wurde chirale Hilfsgruppen entweder als Substituenten am Stickstoffatom des Nitrons oder am ungesättigten Ester oder Amid angebracht (Schema 9).<sup>[16,17]</sup>



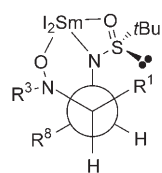
**Schema 9.** Enantioselektive Umsetzungen mit chiralen Hilfsgruppen.

der konjugierte, ungesättigte Ester oder Amide als Acceptoren verwendet wurden (Schema 6, Reaktionen B).<sup>[16]</sup> Wiederum nimmt eine große Zahl acyclischer sowie exo- und endocyclischer Nitrone, einschließlich chiraler Nitrone, an der Reaktion teil. Dabei sind nicht nur die Acrylate und Acrylamide **19** geeignete Acceptoren, sondern es können sogar die Propiolate **20** verwendet werden, für die zuvor noch keine intermolekularen  $\text{SmI}_2$ -induzierten Additionen bekannt waren. Mit diesen Acceptoren entstehen durch konjugierte Addition  $\gamma$ -Hydroxyaminoester und -amide **21** bzw.  $\gamma$ -Hydroxyamino-substituierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **22** mit *E*-konfigurierter Doppelbindung. Die Addukte der Acrylderivate wurden in  $\gamma$ -Aminosäuren oder kleine Peptide mit  $\gamma$ -Aminosäuren umgewandelt.<sup>[16b]</sup> Bei Verwendung von Reagentien mit ähnlicher Reaktivität sind tiefe Temperaturen erforderlich ( $-78^\circ\text{C}$ ), um die Chemoselektivität zu steuern, da bei höheren Temperaturen Reduktion und Homokupplung des Acceptors konkurrieren. Die Zugabe von Wasser erhöht im Allgemeinen die Reaktionsgeschwindigkeit und verbessert der Ausbeute. Methacrylate und *E*-Crotonate können

Der zweite Ansatz ergab bis 90:10 d.r. (zum Beispiel bei der Synthese des  $\gamma$ -Hydroxyaminoesters **33**).<sup>[16b]</sup> während der erste Weg zu moderaten bis sehr guten Enantioselektivitäten für *N*-Benzyl-substituierte Verbindungen<sup>[16a]</sup> und zu hervorragenden Enantioselektivitäten für *N*-Glycosylnitronen wie **34** führte.<sup>[17]</sup> In diesem Fall erhielt man das neue Stereozentrum mit entgegengesetzter Absolutkonfiguration, wenn als Kohlenhydrat-Hilfsgruppe anstelle eines *D*-Ribosederivats ein *D*-Mannosederivat verwendet wurde.

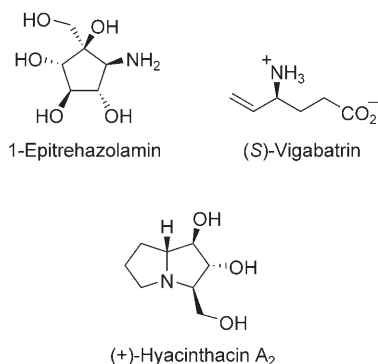
Eine kürzlich entwickelte Variante dieser Reaktionen bedient sich der enantiomerenreinen *N*-*tert*-Butylsulfonylimine **23** als Acceptoren (Schema 6, Reaktion C). So entstanden die vicinalen *N*-Hydroxy-*N'*-sulfonyldiamine **24**, die durch Reduktion und Säurebehandlung in die 1,2-Diamine umgewandelt wurden.<sup>[18]</sup> Diese Reaktion lieferte das erste Beispiel für eine enantioselektive Kreuzkupplung zwischen zwei verschiedenen Iminspezies. Die Addition verlief hoch stereoselektiv (> 7:1 d.r., in vielen Fällen wurde jedoch nur ein Diastereoisomer nachgewiesen) und führte letztlich zu enantiomerenreinen Diaminen, die für Natur-

stoffsynthesen und als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse wichtig sind. Die hohe Stereoselektivität im Additionsschritt wurde mit einem bevorzugten chelatisierten Übergangszustand begründet, in dem sich die Si-Seite des Nitrons der sterisch weniger gehinderten Si-Seite des Sulfinylimins nähert. Hieraus resultiert eine antiperiplanare Konformation der beiden Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>8</sup> an den kuppelnden Kohlenstoffatomen (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Übergangszustandsmodell für die SmI<sub>2</sub>-vermittelte Addition von Nitronen an Sulfinylimine.

Die Ausschöpfung dieser vielseitigen und flexiblen neuen Verfahren mit Nitronen wird wahrscheinlich schon bald verschiedenartige Stickstoffverbindungen zugänglich machen. Für diese Prognose sprechen die eleganten Anwendungsmöglichkeiten, über die schon berichtet wurde. Bei der Synthese von Aminocyclopentitol-1-epitrehazolamin (Schema 10) bestand



**Schema 10.** Naturstoffe, bei deren Synthesen die SmI<sub>2</sub>-induzierte Kupplung von Nitronen mit Elektrophilen angewandt wurde.

der Schlüsselschritt in einer intramolekularen Nitron-Keton-Kupplung.<sup>[19]</sup> Die Kupplung von Acrylaten mit chiralen Nitronen war bei der Synthese von (S)-Vigabatrinen,<sup>[20]</sup> einem irreversiblen Inhibitor der GABA-Aminotransferase, und

bei der Synthese des Pyrrolizidin-Alkaloids Hyacinthacin A<sub>2</sub> von strategischer Bedeutung (Schema 10).<sup>[21,22]</sup>

Diese neuen Reaktionen veranschaulichen, inwieweit selbst „alte“ Verbindungsklassen, deren Chemie als vollständig aufgeklärt galt, durch unerwartete neue Reaktivitäten glänzen, wenn sie mit Metallverbindungen kombiniert werden.

- [1] Bahnbrechende Beiträge der Forschergruppe um Huisgen zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen: a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565–598; frühe Arbeiten zu Nitronen: b) L. I. Smith, *Chem. Rev.* **1938**, 38, 193–285; c) J. Hamer, A. Macaluso, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473–495.
- [2] Übersichten: a) P. Merino in *Science of Synthesis*, Bd. 27 (Hrsg.: A. Padwa), Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 511–580; b) J. J. Tufariello in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 83–168; c) M. Frederickson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 403–425; d) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863–909; e) R. C. F. Jones, J. N. Martin in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products, The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Bd. 59 (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2002**, S. 1–81.
- [3] Highlight: J. Marco-Contelles, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2248–2250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2198–2200.
- [4] Kürzlich wurden weitere ungewöhnliche Reaktionen von Nitronen entdeckt: a) S. Hanessian, M. Bayrakdarian, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 967–971; b) A. Bøgevig, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5652–5661; c) M. A. Voinov, I. A. Grigor'ev, L. B. Volodarsky, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4071–4077.
- [5] I. S. Young, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3131–3134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3023–3026.
- [6] Eng verwandte, synthetisch wertvolle Dihydro-1,2-oxazine wurden von Reissig und Mitarbeitern durch eine Zweistufen-[3+3]-Cyclisierung ausgehend von lithiierten Alkoxyallen und Nitronen zugänglich gemacht: M. Helms, W. Schade, R. Pulz, T. Watanabe, A. Al-
- [7] I. Uchida, T. Shigehiro, K. Hiroshi, K. Sumio, M. Hashimoto, T. Tada, K. Shigetaka, Y. Morimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4108–4109.
- [8] I. S. Young, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2004**, 6, 139–141.
- [9] M. D. Ganton, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8554–8557.
- [10] M. K. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5764–5765.
- [11] J. Kobayashi, D. Watanabe, N. Kawasaki, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9236–9239.
- [12] I. S. Young, J. L. Williams, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, 7, 953–955.
- [13] G. Masson, S. Py, Y. Vallée, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1850–1853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1772–1775.
- [14] Obwohl Nitrone als Spinfallen für freie Radikale mit kurzer Lebensdauer verbreitet angewendet werden, liegen nur wenige Berichte über radikalische Additionen in Synthesen vor; ein aktuelles Beispiel für die Verwendung eines chiralen Nitrons in radikalischen Additionen bei der enantioselektiven Synthese von α-Aminosäuren: M. Ueda, H. Miyabe, M. Teramachi, O. Miyata, T. Naito, *Chem. Commun.* **2003**, 426–427.
- [15] M. Chavarot, M. Rivard, F. Rosemunch, E. Rose, S. Py, *Chem. Commun.* **2004**, 2330–2331.
- [16] a) G. Masson, P. Cividino, S. Py, Y. Vallée, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2367–2370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2265–2268; b) D. Riber, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2003**, 5, 229–231.
- [17] S. A. Johannesen, S. Albu, R. G. Hazell, T. Skrydstrup, *Chem. Commun.* **2004**, 1962–1963.
- [18] Y.-W. Zhong, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3953–3956.
- [19] G. Masson, C. Philouze, S. Py, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2067–2069.
- [20] G. Masson, W. Zeghida, P. Cividino, S. Py, Y. Vallée, *Synlett* **2003**, 1527–1529.
- [21] S. Desvergnès, S. Py, Y. Vallée, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1459–1462.
- [22] Eine alternative Synthese von Hyacinthacin A<sub>2</sub> auf der Grundlage einer Cycloaddition an dasselbe Nitron: F. Cardona, E. Faggi, F. Liguori, M. Cacciarini, A. Goti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2315–2318.