

Asymmetrische konjugierte Addition von Organozinkverbindungen an α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone mit [2.2]Paracyclophan-ketimin-Liganden ohne Zusatz von Kupfersalzen**

Stefan Bräse* und Sebastian Höfener

Professor Henri B. Kagan zum 75. Geburtstag gewidmet

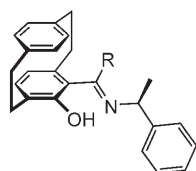
Asymmetrische Katalysen haben sich als hoch entwickelte Verfahren in der modernen Synthesechemie etabliert. Insbesondere durch die Verwendung von chiralen Liganden sind heutzutage viele Transformationen mit fast vollständiger Enantioselektivität möglich. Die konjugierten Additionen von Organometallreagentien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, insbesondere an Ketone, sind ein solches Beispiel.^[1] In Gegenwart von Kupferadditiven ergeben verschiedene Ligandensysteme nahezu vollständige Stereokontrolle. Die Kupferionen beeinflussen dabei die elektronischen Eigenschaften der Carbonylgruppe, sie bestimmen, welche Alkyl- oder Arylreste übertragen werden, und sie fungieren als überbrückende Einheiten im Übergangszustand.^[2,3] Nachdem die nicht enantioselektive kupferfreie 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Aldehyde bereits von Knochel et al. beschrieben wurde,^[4] stellen wir hier erstmals eine hoch enantioselektive kupferfreie Variante vor.

In den letzten Jahren konnten wir zeigen, dass sich die leicht zugänglichen, konfigurationsstabilen planar- und zen-

trochiralen Ketimine **1** mit [2.2]Paracyclophan-Gerüst^[5] hervorragend für die asymmetrische Addition von Alkyl-^[6] und Alkenylresten^[7] an aliphatische Aldehyde eignen. Darüber hinaus bewährten sich diese Liganden bei der Addition von Alkyl-^[8] und Arylresten^[9] an *N*-Acylimine.

Da die Addition an *N*-Acylimine mit einer konjugierten Addition vergleichbar ist, vermuteten wir, dass sich auch

α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone als Substrate eignen könnten. Unter Standardreaktionsbedingungen (2 Mol-%



(*R_p,S*)-**1a**: R = Me
(*R_p,S*)-**1b**: R = Ph

Ligand **1**, 4 Äquiv. ZnEt₂ oder 2 Äquiv. Diisopropylzink, –20 °C) wurden daher verschiedene α,β -ungesättigte Aldehyde getestet (Tabelle 1, Eintrag 1–7). Dabei überführten die Ketimine **1**, im Unterschied zu allen zuvor beschriebenen Liganden,^[10] auch α,β -ungesättigte Aldehyde **2** hoch enantioselektiv in die entsprechenden 1,4-Additionsprodukte **3**. Ohne Zugabe^[11] von Verbindungen mit einem weichen Metallzentrum (Kupfer, Nickel oder Indium^[12]) gelingt dies schon bei einer relativ geringen Katalysatormenge von 2 Mol-%. Die 1,2-Additionsprodukte **4** entstanden in den meisten Fällen ebenfalls, jedoch nur mit mäßiger Enantioselektivität. Der Grund hierfür ist, dass bei α,β -ungesättigten Aldehyden, im Gegensatz zu z. B. Benzaldehyd,^[13] auch die unkatalysierte Reaktion abläuft. Andere Liganden (Dimethylaminoethanol, 3-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol (DAIB)) ergaben, wie in der Literatur beschrieben,^[10] nur 1,2-Additionsprodukte **4**.

Das Verhältnis zwischen 1,2- und 1,4-Addition war durch die Temperatur steuerbar: Niedrige Temperaturen erhöhten den Anteil des thermodynamisch günstigeren 1,4-Produkts. Allerdings sank die Reaktionsgeschwindigkeit naturgemäß, sodass ein Kompromiss zwischen akzeptabler Reaktionszeit und Selektivität gefunden werden musste.

Für die Addition von Diethylzink an Zimtaldehyd (**2a**, Einträge 1–3 in Tabelle 1) oder dessen Derivate *o*-Methoxyzimtaldehyd (**2b**, Eintrag 5) und *p*-Chlorzimtaldehyd (**2c**, Eintrag 6) sowie 3-Thienyl-propenal (**2d**, Eintrag 7) betrug die Ausbeute an 1,4-Produkt bis zu 52 % bei Enantiomerenüberschüssen zwischen 96 und 98 % *ee*. Eine bessere Regio-selektivität wurde mit 6-Methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromen-3-carbaldehyd (**2e**) nach 62 h bei 0 °C erzielt. Hier ergaben sowohl (*S_p,S*)-**1a** (Tabelle 1, Eintrag 9) als auch (*R_p,S*)-**1a** (Eintrag 8) einen 1,4-Anteil von 78–80 % bei 97 bzw. 96 % *ee*. In beiden Fällen wurden die *syn*-Diastereomere bevorzugt gebildet (74 % *de* mit (*S_p,S*)-**1a**, 77 % *de* mit (*R_p,S*)-**1a**), was durch NOE-Experimente nachgewiesen wurden. Die Addition von Diisopropylzink an Zimtaldehyd (**2a**) gelang ebenfalls; das 1,4-Produkt entstand mit einem Anteil von 39 % bei 91 % *ee* (Eintrag 4).

Während bei der 1,4-Addition an Aldehyde aus Selektivitätsgründen Temperaturen von –20 °C (oder 0 °C) von Vorteil sind, konnten 1,4-Additionen an Ketone wie Benzylidenacetone (**2f**) oder 3-Octen-2-on (**2g**) bei Raumtemperatur durchgeführt werden (Tabelle 1, Eintrag 10–12). Hierbei entstanden nie die 1,2-Additionsprodukte als Nebenprodukte, sondern lediglich die entsprechenden Aldoladditionsprodukte. Deren Anteil konnte im Fall von Benzylidenacetone allerdings durch Erhöhen der Ligandmenge von 2 auf 4 Mol-% von 15 auf 5 % verringert werden (Tabelle 1, Eintrag 10 und 11). Die Enantioselektivitäten bewegten sich bei den Ketonen zwischen 73 und 90 % *ee*. Auch Ketone wurden erfolgreich mit Diisopropylzink umgesetzt (siehe Hintergrundinformationen).

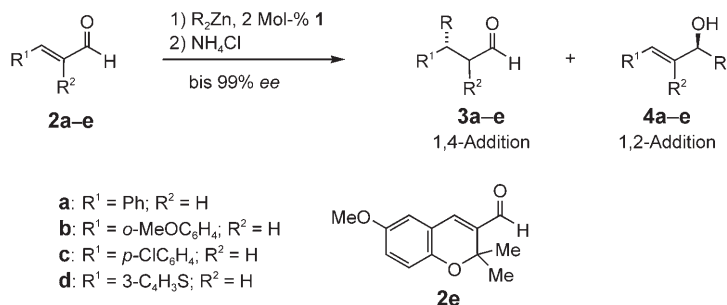
Die beiden diastereomeren Ketimin-Liganden (*S_p,S*)-**1a** und (*R_p,S*)-**1a** führten jeweils zu komplementären Hauptenantiomeren der 1,4- und 1,2-Additionsprodukte. Dieser entscheidende Einfluss der Planarchiralität auf die Produktkonfiguration bestätigt frühere Untersuchungen zur 1,2-Addition an gesättigte Aldehyde, die ebenfalls einen stark do-

[*] Prof. Dr. S. Bräse, Dr. S. Höfener
Institut für Organische Chemie
Universität Karlsruhe (TH)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 721-608-8581
E-mail: braese@ioc.uka.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung. Herrn Alexander Tung-Qiang Wong und Herrn Jens Adler danken wir für ihre Beiträge bei experimentellen Arbeiten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Asymmetrische konjugierte Addition von Diethylzink und Diisopropylzink an Aldehyde und Ketone.

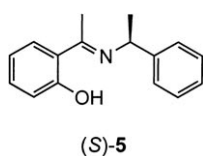


Nr.	Substrat	Variante ^[a]	R	T [°C]	Ligand	1,4-Produkt		1,2-Produkt	
						Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	2a	B ^[f]	Et	−20	(<i>R</i> _p , <i>S</i>)-1a	43	98(<i>S</i>)	23	69
2	2a	B ^[f]	Et	−20	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	36	99(<i>R</i>)	37	58
3	2a	B ^[f]	Et	−20	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1b	46	97(<i>R</i>)	38	53
4	2a	D ^[f]	<i>i</i> Pr	−20	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	39	91	22	n.b. ^[d]
5	2b	B ^[f]	Et	−20	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	52	97	13	k.T. ^[e]
6	2c	A ^[f]	Et	−20	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	42	96	34	57
7	2d	A ^[f]	Et	−20	(<i>R</i> _p , <i>S</i>)-1a	45	99	31	50
8	2e	C	Et	0	(<i>R</i> _p , <i>S</i>)-1a	80	96	4	n.b. ^[d]
9	2e	C	Et	0	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	78	97	12	n.b. ^[d]
10	2f	E ^[g]	Et	RT	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	85	87(<i>R</i>)	—	—
11	2f	E ^[g,h]	Et	RT	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	95	90(<i>R</i>)	—	—
12	2g	E ^[g]	Et	RT	(<i>S</i> _p , <i>S</i>)-1a	88	73	—	—

[a] Siehe *Experimentelles* für Details. [b] Bestimmung durch GC an achiraler stationärer Phase (HP1). [c] Bestimmung durch GC an chiraler stationärer Phase (CP-Chirasil-Dex für Einträge 1–8 und 11; Lipodex E für Einträge 9,10). [d] n.b. = nicht bestimmt. [e] k.T. = keine Trennung der Enantiomere an chiraler stationärer Phase. [f] Durch GC/MS wurde zusätzlich das Kondensationsprodukt des 1,2-Produkts identifiziert. [g] Die Aldolprodukte entstehen als Nebenprodukte. [h] 4 Mol-% Katalysator.

minierenden Effekt der Planar- gegenüber der Zentrochiralität des Liganden andeuteten.^[14]

Das nicht planarchirale Analogon **5** der Paracyclophan- ketimin-Liganden **1** katalysiert die konjugierte Addition ebenfalls, wenn auch mit einem schlechteren 1,2/1,4-Verhältnis bei niedrigen Enantioselektivitäten. Die Umsetzung von Zimtaldehyd (**2a**) bei −20°C lieferte 1,2- und 1,4-Produkt im Verhältnis 2,3:1 (mit 17% ee für das 1,4-Produkt und 4% ee für das 1,2-Produkt).



Zusammenfassend wurde die erste kupferfreie^[11] asymmetrische 1,4-Addition von Diethylzink oder Diisopropylzink an α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone beschrieben. Diese Methodik ergänzt das Spektrum der Synthesemethoden für β -chirale Aldehyde und Ketone.^[15] Die Anwendung in der Synthese von biologisch aktiven Verbindungen und die Erweiterung des Substratspektrums stellen weitere Ziele unserer Untersuchungen dar.

Experimentelles

Variante A: In einem 10-mL-Fläschchen wurden der Ligand (0.01 mmol) und der Aldehyd (0.5 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde mit Argon gespült und auf −20°C gekühlt, bevor Diethylzink-Lösung (1M in Toluol oder Hexan; 1 mL, 1 mmol) zugege-

ben wurde. Nach 24 h Rühren bei dieser Temperatur wurde weitere Diethylzink-Lösung (1 mL) zugesetzt. Anschließend wurde 38 h bei −20°C gerührt, auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) abgebrochen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether versetzt, filtriert und im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit entionisiertem Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Von diesen Lösungen wurden die GC-Chromatogramme aufgenommen. Danach wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedunstet, und die Regioisomere wurden durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 getrennt (Eluens: Cyclohexan/Ethylacetat).

Variante B: Wie Variante A, es wurde jedoch der doppelte Ansatz gewählt.

Variante C: Wie Variante A, jedoch wurde die Reaktion bei 0°C durchgeführt (62 h), und es wurde nicht auf RT erwärmt.

Variante D: Der Ligand (*S*_p,*S*)-**1a** (0.01 mmol) und Zimtaldehyd (0.5 mmol) wurden vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde mit Argon gespült und auf −20°C gekühlt, bevor Diisopropylzink-Lösung (1M in Toluol; 1 mL, 1 mmol) zugegeben wurde. Dann wurde 62 h bei −20°C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) abgebrochen wurde; es wurde analog zu Variante A aufgearbeitet.

Variante E: In einem 10-mL-Fläschchen wurden (*S*_p,*S*)-**1a** (0.01 mmol) und das Keton (0.5 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde mit Argon gespült, bevor Diethylzink- oder Diisopropylzink-Lösung (1M in Hexan bzw. Toluol; 1 mL, 1 mmol) zugegeben wurde. Nach 62 h

Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) abgebrochen wurde; es wurde analog zu Variante A aufgearbeitet.

Eingegangen am 19. Mai 2005,
veränderte Fassung am 17. August 2005
Online veröffentlicht am 17. November 2005

Stichwörter: Aldehyde · Asymmetrische Katalyse · Cyclophane · Konjugierte Additionen · Zink

- [1] N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196.
- [2] Ausgewählte Beispiele für konjugierte Additionen von Cupraten an α,β -ungesättigte Ketone: a) R. R. Cesati, J. De Armas, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 96–101; b) S. Jeon, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9544–9545; c) B. Breit, A. C. Laungani, C. Andy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3823–3826; d) I. J. Krauss, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3201–3203; e) B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5834–5838; f) Y. Ma, C. Song, C. Ma, Z. Sun, Q. Chai, M. B. Andrus, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6051–6054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5871–5874; g) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771; h) A. Alexakis, S. Mutti, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6332–6334; i) Nickel-katalysiert: K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, K. Ebihara, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4148–4149; j) B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 224–258.

- [3] Konjugierte Additionen von Cupraten an α,β -ungesättigte Aldehyde: G. H. Posner, *Org. React.* **1972**, *19*, 1–113.
- [4] a) P. Knochel, *Sci. Synth.* **2004**, *3*, 5–90; b) P. Jones, C. K. Reddy, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1471–1490.
- [5] V. Rozenberg, T. Danilova, E. Sergeeva, E. Vorontsov, Z. Starikova, K. Lysenko, Y. Belokon, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3295–3303.
- [6] S. Dahmen, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2002**, 26–27.
- [7] S. Dahmen, S. Bräse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119–4122.
- [8] S. Dahmen, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5941–5942.
- [9] N. Hermanns, S. Dahmen, C. Bolm, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3844–3846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692–3694.
- [10] Ausgewählte Beispiele: a) W. A. Nugent, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2133–2136; b) C. M. Sprout, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7788–7794; c) D. H. Park, H. J. Choi, S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1559–1560; d) J. Long, K. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 562–565; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 544–547; e) X. Yang, J. Sheng, C. Da, H. Wang, W. Su, R. Wang, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 295–296.
- [11] ICPMS-Messungen zufolge ist der Kupfergehalt in den verwendeten kommerziellen Diethylzink-Lösungen (50 ± 5) μM oder darunter. Dadurch ergibt sich ein Ligand-Kupfer-Verhältnis von mindestens 100:1 und ein Zink-Kupfer-Verhältnis von mindestens 20000:1. Wir gehen davon aus, dass diese Kupferionen keine Rolle im Katalysezyklus spielen, da andere Katalysatoren keinerlei Cuprat-artiges Verhalten zeigen. Wir danken Dr. Zsolt Berner, Institut für Mineralogie und Geochemie der Universität Karlsruhe (TH), für die Durchführung dieser Messung.
- [12] B. G. Kelly, D. G. Gilheany, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 887–890.
- [13] M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335.
- [14] S. Höfener, F. Lauterwasser, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 755–759.
- [15] a) Diastereoselektive Addition: P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3143–3146; asymmetrische Hydroformylierung: G. Consiglio, F. Morandini, M. Scalone, P. Pino, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 193–202; diastereoselektive Alkylierung: T. Mukaiyama, H. Teruaki, T. Miwa, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1982**, 1637–1640; H. Ahlbrecht, D. Enders, L. Santowski, G. Zimmerman, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3175–3178; b) W. Langer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1710–1722; enantioselektive Isomerisierung: K. Tanaka, S. Qiao, M. Tobisu, M. M.-C. Lo, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9870–9871.