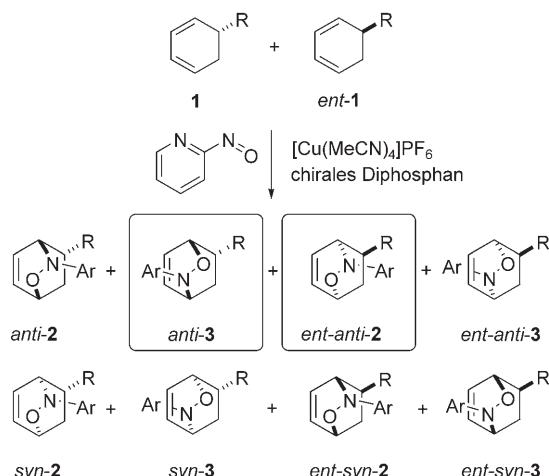


Divergente Reaktionen an Racematen: katalytische, enantioselektive und regiodivergente Nitroso-Diels-Alder-Reaktionen**

Chandan Kumar Jana und Armido Studer*

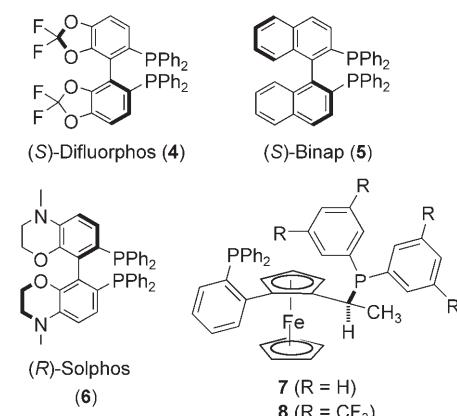
Die kinetische Racematspaltung (KR) findet breite Anwendung bei der Synthese enantiomerenangereicherter Substanzen.^[1] Im Idealfall reagiert bei der KR ausschließlich ein Enantiomer; dies bedeutet aber auch, dass nur die Hälfte der Ausgangsverbindung umgesetzt werden kann. Bei der parallelen kinetischen Racematspaltung (PKR) werden hingegen beide Enantiomere in unterschiedliche Produkte überführt.^[1,2] Nach Vedejs und Jure^[1c] ist die PKR eine Variante einer divergenten Reaktion an einem Racemat (divergente RRM). Bei der PKR führt die Reaktion von zwei komplementären Reagentien (Katalysatoren) am Racemat zu unterschiedlichen Produkten.^[1-3] Bei der divergenten RRM wird hingegen nur ein einziges Reagens (Katalysator) benötigt, um ein Racemat in zwei unterschiedliche Produkte mit hoher Enantiomerenreinheit zu überführen.^[1c] Hier berichten wir über eine divergente RRM, bei der racemische Cyclohexadienderivate **1** in einer katalytischen enantioselektiven Nitroso-Diels-Alder-Reaktion selektiv zu den zwei Hauptprodukten *ent-anti*-**2** und *anti*-**3** reagieren (Schema 1). Anders als die bereits publizierten divergenten RRM^[3] bei denen der Katalysator die Reaktion zu vier möglichen Produkten kontrolliert, handelt es sich beim vorgestellten System um die selektive Bildung von zwei Produkten aus acht möglichen Isomeren!

Um die Komplexität des Systems zu reduzieren, untersuchten wir zuerst die Nitroso-Diels-Alder-Reaktion mit dem hoch enantiomerenangereicherten Dien **1a** ($R = (S)$ -CHPhOTBDPS, 98% ee), das sich leicht über die von uns entwickelte Desymmetrisierung von 1,4-Cyclohexadien herstellen lässt (die *ent*-Verbindungen in Schema 1 müssen daher nicht berücksichtigt werden).^[4,5] Die Bildung der Addukte **2a** und **3a** erfolgte in CH_2Cl_2 in Gegenwart von $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ (10 Mol-%), einem chiralen Diphosphan (10 Mol-%) und 2-Nitrosopyridin (6 h bei -78°C , anschließend 12 h bei -20°C). Cu^1 -Katalysatoren wurden bereits von



Schema 1. Mögliche Isomere, die sich bei der Reaktion des racemischen Dien **1** mit einer Arylnitrosoverbindung bilden können. $R = \text{Phenyl, Alkyl; Ar} = 2\text{-Pyridyl}$.

Y. und H. Yamamoto in Nitroso-Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt.^[6] Als Liganden (neben weiteren, hier nicht aufgeführten Liganden) testeten wir die Diphosphane **4-8**. Das Produktverhältnis wurde mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt (Tabelle 1).^[7]



Sämtliche Cycloadditionen liefen sauber ab, und die Produkte bildeten sich quantitativ. Eine hohe Diastereoselektivität erhielten wir mit dem Liganden Difluorophos (**4**)^[8a] (*anti/syn*=98:2; Tabelle 1, Nr. 1). Allerdings ließ sich die Regioselektivität der *anti*-Isomere nicht gut kontrollieren (78:20). Schlechtere Resultate wurden mit Binap (**5**)^[8b] erzielt (Tabelle 1, Nr. 2) – die *anti/syn*-Selektivität sowie die Regio-

[*] C. K. Jana, Prof. Dr. A. Studer

NRW Graduate School of Chemistry
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 281-83-36523
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] A.S. dankt der Novartis Pharma AG für finanzielle Unterstützung (Novartis Young Investigator Award). Wir danken der NRW Graduate School of Chemistry (Stipendium für C.K.J.) und der Solvias AG (Ligandenpende) für die Unterstützung unserer Forschungsarbeiten.

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

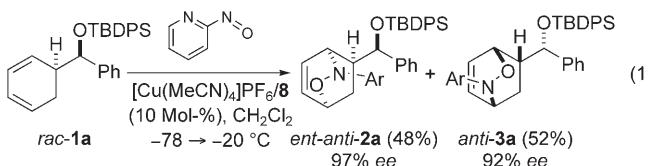
Tabelle 1: Nitroso-Diels-Alder-Reaktion mit verschiedenen Liganden und hoch enantiomerenangereichertem **1a**.^[a]

Nr.	Ligand	Verhältnis <i>anti/syn</i>	Verhältnis		
			<i>syn-2a</i> /	<i>syn-3a</i> /	<i>anti-2a</i> /
1	4	98:2	2	—	78
2	5	83:17	16	1	38
3	6	88:12	10	2	45
4	7	84:16	16	—	7
5	8	>99:1	—	—	2
6	<i>ent</i> - 8	>99:1	—	—	95
7 ^[b]	8	>99:1	—	—	95 ^[c]
					5 ^[d]

[a] Die Strukturen sind in Schema 1 und Gleichung 1 wiedergegeben (R = (S)-CHO(*tert*-Butylidiphenylsilyl); Ar = 2-Pyridyl). [b] Die Reaktionen wurden mit *ent*-**1** durchgeführt (R = (R)-CHPhOTBDPS). [c] Ausbeute für *ent-anti-2a*. [d] Ausbeute für *anti-3a*.

selektivität des Hauptisomers waren hier nicht zufriedenstellend. Die Reaktion mit Solphos (**6**)^[8c] lieferte ein ähnliches Ergebnis (Tabelle 1, Nr. 3). Mit dem Walphos-Liganden **7**^[8d] bildeten sich die *anti*-Isomere **2a** und **3a** mit guter Regioselektivität (1:11), allerdings beobachteten wir bei dieser Umsetzung nur eine mäßige *anti/syn*-Selektivität (Tabelle 1, Nr. 4). Unter Verwendung des Walphos-Liganden **8**^[8d] erhielten wir hingegen eine exzellente Diastereo- und auch Regioselektivität (Tabelle 1, Nr. 5). Darüber hinaus zeigte sich, dass mit dem enantiomeren Liganden *ent*-**8** die Regioselektivität umgekehrt werden kann (Tabelle 1, Nr. 6). Wie zu erwarten, blieb die Diastereoselektivität dabei unverändert sehr hoch. Es war daher offensichtlich, dass auch das enantiomere Dien **ent-1a** unter identischen Bedingungen mit **8** exzellente Selektivitäten liefern musste (Tabelle 1, Nr. 7).

Damit waren sämtliche Voraussetzungen für eine divergente Nitroso-Diels-Alder-Reaktion am racemischen Dien **1a** erfüllt [Gl. (1)]. Die Produkte *ent-anti-2a* und *anti-3a* wurden in exzellenten Ausbeuten (Säulenchromatographie, SiO₂) mit hohen Enantiomerenüberschüssen isoliert.^[9] Wei-



tere Isomere wurden nicht gefunden. Im Anschluss wurde die Nitroso-Diels-Alder-Reaktion mit den racemischen Dienen **1b-f** durchgeführt (Tabelle 2). Die Umsetzung von **1b** verlief mit exzellenter *anti/syn*-Selektivität. Die Addukte *ent-anti-2b* und *anti-3b* bildeten sich mit hohen Enantioselektivitäten.^[9] Das zusätzliche Stereozentrum des Testsubstrates **1a** beeinflusste die Selektivität nicht. Die Reaktion mit dem Dien **1c** lieferte *ent-anti-2c* in 42 % Ausbeute mit exzellentem Enantiomerenüberschuss (99 % ee).^[9] Das Regiosomerk *anti-3c* wurde in 45-proz. Ausbeute isoliert (88 % ee).^[9] Mit dem Dien **1c** wurde allerdings eine schlechtere Diastereoselektivität erhalten (*anti/syn* = 7:1), da die sterisch weniger anspruchsvolle CH₂OTBDPS-Gruppe die *syn*-Seite weniger effizient abschirmt als die α -verzweigten Substituenten. Ähnliche Er-

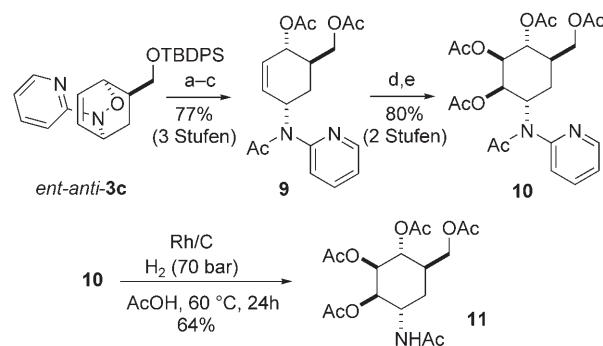
Tabelle 2: Nitroso-Diels-Alder-Reaktion mit den Dienen **1b-e**.

Dien	R	<i>ent-anti-2</i>		<i>anti-3</i>	
		Ausb. [%]	ee [%]	Ausb. [%]	ee [%]
1b	CMe ₂ OTMS ^[e]	48	95	52	89
1c^[a]	CH ₂ OTBDPS	42	99	45	88
1d^[b]	CH ₂ Ph	40	98	43	84
1e^[c]	CH ₂ OAc	39	98	42	82
1f^[d]	Ph	45	98	54	94

[a] Das *syn*-Produkt **2c** oder **3c** bildete sich in 13 % Ausbeute. [b] Die *syn*-Produkte **2d** und **3d** wurden in 17 % Gesamtausbeute gebildet. [c] Die *syn*-Produkte **2e** und **3e** wurden in 19 % Gesamtausbeute gebildet. [d] Die *syn*-Isomere wurden nur in Spuren gebildet (< 1%). [e] TMS = Trimethylsilyl.

gebnisse erzielten wir mit dem Benzyl-substituierten Dien **1d** und dem Dien **1e**, das eine Acyloxymethylgruppe trägt. Letzteres zeigte zudem, dass zum Erhalt hoher Enantioselektivitäten keine Silyloxyeinheit am Dien erforderlich ist. Das beste Resultat lieferte das Ph-substituierte Dien **1f**: Bei sämtlichen Reaktionen bildete sich das *ent-anti-2* Isomerk zwar in niedrigerer Ausbeute, jedoch mit höherer Enantioselektivität als das *anti-3* Addukt. Der Mechanismus dieser Reaktion wird derzeit untersucht.

Abschließend wendeten wir die Methode auf die Synthese von peracetyliertem 2-*epi*-Validamin (**11**) an, das zur Substanzklasse biologisch aktiver Pseudo- oder Carbazucker zählt.^[10] Reduktive N-O-Bindungsspaltung an *ent-anti-3c* (89 % ee),^[9] das sich leicht aus **rac-1c** mithilfe von *ent*-**8** synthetisieren lässt, mit [Mo(CO)₆] und NaBH₄^[11] und anschließender Desilylierung (TBAF) mit nachfolgender Acetylierung lieferten das Cyclohexadien **9** (Schema 2). Diastereoselektive OsO₄-katalysierte Dihydroxylierung und nachfolgende Acetylierung führten zum pentaacetylierten Carbazucker **10**. Die N-2-Pyridylgruppe ließ sich mit H₂ und Rh/C^[12] unter Bildung von **11** abspalten ([α]_D²⁵ = +16.5, c = 12.6 mg cm⁻³, CHCl₃; [α]_D²⁵ = +18.0, c = 11.0 mg cm⁻³, CHCl₃^[10b]).



Schema 2. a) [Mo(CO)₆], NaBH₄, MeOH/H₂O; b) TBAF, THF; c) 1. MeMgCl, THF, 2. AcCl; d) K₂OsO₂(OH)₄, NMO, Aceton/H₂O; e) Ac₂O, Pyridin. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid.

Wir haben eine $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ -katalysierte, hoch enantioselektive und regiodivergente Nitroso-Diels-Alder-Reaktion entwickelt. Die zur Cycloaddition benötigten Diene sind leicht zugänglich, und die Produkte sind wertvolle Ausgangsverbindungen zur Synthese von Carbazuckern. Wir vermuten, dass divergente Reaktionen an Racematen auch bei anderen Diels-Alder-Reaktionen von unsymmetrischen Dienophilen mit racemischen cyclischen Dienen realisierbar sind. Dieser Ansatz könnte sich zu einem allgemeinen Konzept auf dem Gebiet der stereoselektiven Cycloadditionen weiterentwickeln lassen. Entsprechende Untersuchungen finden derzeit statt.

Eingegangen am 13. April 2007

Online veröffentlicht am 25. Juli 2007

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Carbazucker · Cycloadditionen · Kupfer · Naturstoffe

-
- [1] Übersichten zur kinetischen Racematspaltung: a) J. Eames, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 885; b) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2449; c) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974.
 - [2] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584.
 - [3] Meistens wird die divergente RRM in der Literatur als parallele kinetische Racematspaltung bezeichnet: S. F. Martin, M. R. Spaller, S. Liras, B. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4493; M. P. Doyle, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, D. A. Ruppar, S. F. Martin, M. R. Spaller, S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11021; M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4383; C. Bolm, G. Schlingloff, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1247; Y. Chen, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11302; F. Bertozi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 930; K. Tanaka, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8078.
 - [4] A. Studer, F. Schleth, *Synlett* **2005**, 3033.
 - [5] F. Schleth, T. Vogler, K. Harms, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4171; F. Schleth, A. Studer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 313.
 - [6] Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128; Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7082; Übersicht: Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031.
 - [7] Die Isomere konnten nach Desilylierung NMR-spektroskopisch eindeutig zugeordnet werden (siehe Hintergrundinformationen).
 - [8] a) S. Jeulin, S. D. de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320; b) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932; c) B. Pugin, P. Martin, M. Mueller, F. Naud, F. Spindler, M. Thommen, G. Melone, M. Kesselgruber, WO 2004089920, **2004**; d) T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160.
 - [9] Der ee-Wert wurde durch HPLC an chiralen Säulen bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).
 - [10] a) T. Takahashi, H. Kotsubo, A. Iyobe, T. Namiki, T. Koizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 3065; b) T. K. M. Shing, V. W.-F. Tai, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5332; c) K. Afarinkia, F. Mahmood, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3129, zit. Lit.
 - [11] S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron* **1990**, *31*, 3351.
 - [12] F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850.