

Radikale in der asymmetrischen Organokatalyse**

Søren Bertelsen, Martin Nielsen und Karl Anker Jørgensen*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Carbonylverbindungen · Enamine · Organokatalyse · Radikale

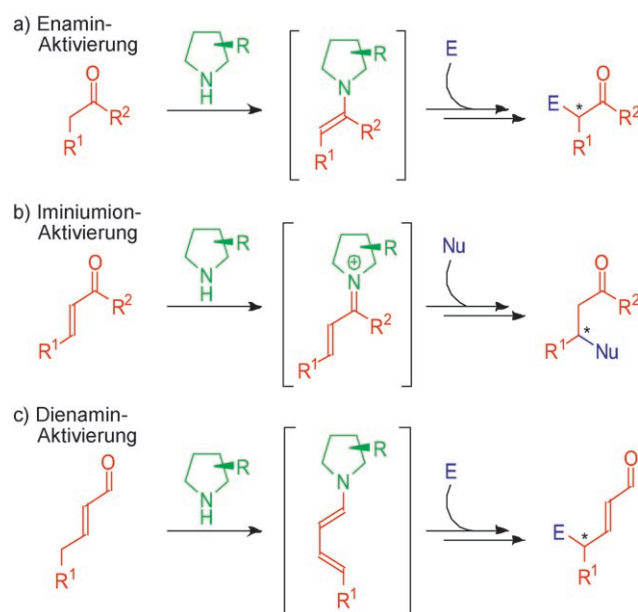
Einleitung

Seit Beginn des neuen Jahrtausends erlebt die organische Chemie einen enormen Zuwachs an Anwendungen organokatalytischer Syntheseverfahren.^[1] Eine wichtige Verbindungsklasse sind chirale sekundäre Amine, die schon sehr häufig als Katalysatoren in nicht-radikalischen Umsetzungen eingesetzt wurden und hochgradig chemo- und stereoselektive Funktionalisierungen von Carbonylverbindungen ermöglichen.^[2] Viele dieser organokatalytischen Verfahren machen Produkte zugänglich, die für die Synthesechemie von hohem Interesse sind, und oft ergänzen sie die bereits etablierten metallkatalysierten Methoden. Bis vor kurzem waren drei Aktivierungsmethoden bekannt, die auf eine Aminokatalyse zurückgreifen: Enamin-, Iminiumion- und Dienamin-Aktivierung. Eine weitere Aktivierungsmethode, über die nun erstmals die Arbeitsgruppen von Sibi^[3] und MacMillan^[4,5] berichteten, umfasst die Bildung von radikalischen Intermediaten. Beschrieben wird diese neuartige Radikalaktivierung als eine Aktivierung des Enamins in den SOMO-Zustand (SOMO = einfach besetztes Molekülorbital; „SOMO-Aktivierung“).^[4a]

Aminokatalytische Funktionalisierungen

Nur wenige Beispiele organokatalytischer Aldolreaktionen waren bekannt gewesen,^[6] als List, Lerner und Barbas im Jahr 2000 eine hochstereoselektive Prolin-katalysierte Aldolreaktion vorstellten.^[7] Seither ist die Enamin-Aktivierung zu einer Standardmethode avanciert, die in einer Vielzahl von α -Funktionalisierungen von Aldehyden und Ketonen durch Kohlenstoff- oder Heteroatom-Elektrophile zum Einsatz kommt.^[8] Der allgemeine Mechanismus der aminokatalytischen α -Funktionalisierung von Carbonylverbindungen beginnt mit einer Kondensation des katalytischen sekundären

Amins und der Carbonylgruppe unter Bildung eines nucleophilen Enamin-Intermediats, das anschließend mit einem elektrophilen Reagens reagiert (Schema 1 a). Gewöhnlich



Schema 1. Aminokatalytische α -, β - und γ -Funktionalisierung von Carbonylverbindungen. E = Elektrophil, Nu = Nucleophil.

gelingt es, durch geeignete Wahl des chiralen Katalysators – von dem meist beide Enantiomere leicht verfügbar sind – ein bestimmtes Enantiomer des Produkts stereoselektiv zu erzeugen.^[8a]

Einen komplementären Ansatz zur aminokatalytischen Funktionalisierung von Aldehyden und Ketonen stellten MacMillan und Mitarbeiter vor. Bei dieser Methode ermöglicht die Aktivierung in Form eines Iminiumions eine selektive Funktionalisierung der β -Position (Schema 1 b).^[9] Die katalytische Wirkung beruht auf dem Umstand, dass die LUMO-Energie des intermediären Iminiumions gegenüber der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung herabgesetzt wird. Eine Reihe von Nucleophilen kann an der β -Position angreifen, wobei zahlreiche wichtige Produkte erhalten werden.^[10]

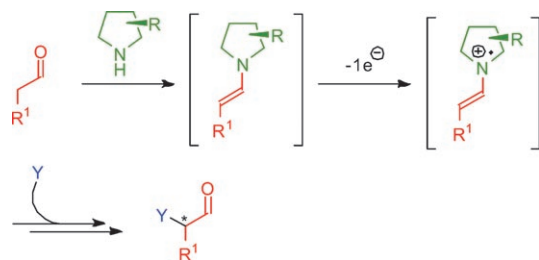
Eine dritte Methode zur organokatalytischen Funktionalisierung von Carbonylverbindungen, über die 2006 erstmals

[*] S. Bertelsen, M. Nielsen, Prof. Dr. K. A. Jørgensen
Danish National Research Foundation
Center for Catalysis
Department of Chemistry, Aarhus University
8000 Aarhus C (Dänemark)
Fax: (+45) 8919-6199
E-Mail: kaj@chem.au.dk

[**] Unser Dank gilt der Dänischen Forschungsförderung für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

berichtet wurde, ist die Umsetzung eines α,β -ungesättigten Aldehyds zu einem elektronenreichen Dienamin (Schema 1 c), das anschließend mit elektrophilen Dienophilen zu γ -funktionalisierten Enalen reagiert.^[11]

Mit der von den Arbeitsgruppen Sibi und MacMillan jüngst vorgestellten Methode steht nun ein viertes Verfahren für die organokatalytische asymmetrische Funktionalisierung von Carbonylverbindungen zur Verfügung.^[3,4] Im Unterschied zu den drei vorgenannten Methoden führt dieser Ansatz über ein aktiviertes Enamin-Intermediat mit einem einzelnen, ungepaarten Elektron, sodass Reaktanten eingesetzt werden können, die bislang in aminokatalytischen Umsetzungen nicht genutzt wurden (Schema 2). Voraussetzung da-



Schema 2. Aminokatalytische α -Funktionalisierung durch SOMO-Aktivierung des Enamins. Y = funktionelle Gruppe.

für, dass eine solche Reaktion katalytisch und stereoselektiv ablaufen kann, ist, dass das Enamin leichter oxidiert wird als das entsprechende Enol, was hier auch tatsächlich der Fall ist.^[4a]

Radikale in der organischen Chemie

Seit dem ersten Nachweis eines freien Radikals durch Gomberg im Jahr 1900^[12] haben radikalische Reagentien eine große Bedeutung in der organischen Synthese erlangt.^[13] Für viele Jahre galten Radikale als zu reaktiv, um chemo- oder stereoselektive Umsetzungen zu ermöglichen. Die Existenz langlebiger Radikale in der Natur belegt aber, dass Radikale durchaus stabil sein können,^[14] und es sind etliche enzymatische Reaktionen bekannt, die über radikalische Zwischenstufen ablaufen.^[15]

In den letzten 20 Jahren wurden zahlreiche Reaktionen von Radikalen mit Enaminsubstraten beschrieben. Renaud und Schubert beschrieben ein frühes Beispiel einer stereoselektiven Addition kohlenstoffzentrierter Radikale an vorab gebildete cyclische Enamine (Schema 3 a).^[16] Es wurden Ausbeuten zwischen 40 und 88 % sowie *Re/Si*-Selektivitäten von bis zu 95:5 für das stark bevorzugte *cis*-Diastereomer erreicht.

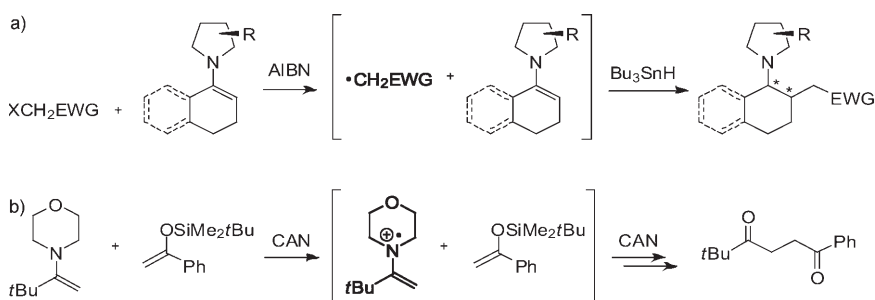
Narasaka et al. beschrieben die Oxidation eines Enamins zu einem kationischen Radikal und dessen Umsetzung mit nicht-radikalischen Enolsilanen. Dies ist ein Beispiel für eine Umsetzung, in der das radikalische Intermediat direkt aus dem Enamin hervorgeht (Schema 3 b).^[17] Der Ansatz umfasst eine S_H2' -Reaktion, die zwei oxidative Schritte benötigt. Mit Cerammoniumnitrat als Oxidationsmittel wurde eine Produktausbeute von 63 % erzielt.

Die Verwendung radikalischer Intermediate in der Organokatalyse hat bisher nur wenig Aufmerksamkeit gefunden,^[18] sodass die Arbeiten von Sibi und MacMillan einen wichtigen Fortschritt bedeuten. Der von Sibi und Mitarbeitern beschriebene Ansatz umfasst die Bildung von Radikalen aus intermediären Enaminen und ihre Umsetzung mit vorab erzeugten, langlebigen Radikalen.^[3] Demgegenüber verwenden MacMillan und Mitarbeiter eine Methode der doppelten Oxidation, die dem Ansatz von Narasaka et al. ähnelt,^[17] sich von diesem aber durch den katalytischen und enantioselektiven Verlauf unterscheidet.^[4]

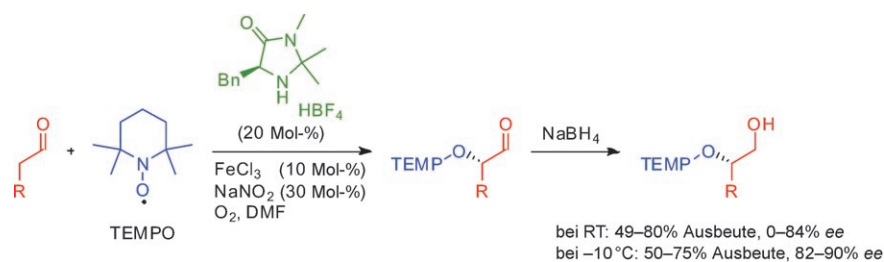
Enantioselektive α -Oxyaminierung von Aldehyden

Die von Sibi et al. beschriebene stereoselektive α -Oxyaminierung von Aldehyden beruht auf einer SOMO-Aktivierung des Enamins und der Verwendung von TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxid) als Sauerstoffquelle (Schema 4).^[3,19] Ähnliche Produkte waren zuvor durch aminokatalytische α -Oxyaminierungen mit Nitrobenzol als Sauerstoffquelle und Prolin als Katalysator erhalten worden.^[20]

Systematische Tests der Oxidationsbedingungen ergaben, dass substöchiometrische Mengen von $FeCl_3$ als Einelektronentransfer (SET)-Reagens zusammen mit einem $NaNO_2/O_2$ -System genügte, um das Enamin-Intermediat wiederholt in den SOMO-Zustand zu oxidieren. Eine Reihe von Aldehyden konnte mit diesem System zu kationischen Radikal-In-



Schema 3. Radikalreaktionen mit Enaminen: a) aktivierte Methylengruppe als radikalisches Reagens; b) Enamin als radikalisches Intermediat. AIBN = Azobisisobutyronitril, CAN = Cerammoniumnitrat, EWG = elektronenziehende Gruppe, X = Abgangsgruppe.



Schema 4. Erzeugung des SOMO-aktivierten Enamins und α -Oxyaminierung von Aldehyden. Bn = Benzyl, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

termediaten oxidiert werden, die sich durch nachfolgende Abfangreaktion mit TEMPO in die entsprechenden α -oxyaminierten Aldehyde überführen ließen, die schließlich in Form der entsprechenden Alkohole in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten isoliert wurden. Die Reaktion hängt stark vom Lösungsmittel und der Temperatur ab, wobei in DMF bei –10 °C die höchsten Enantioselektivitäten erzielt wurden.

In einem Versuch, die Methode auf Ketone auszudehnen (am Beispiel von Cyclohexanon), wurde das α -oxyaminierte Produkt in einer Ausbeute von 86% erhalten, allerdings als Racemat. Die Spaltung der O–N-Bindung im Alkohol-Produkt (durch Zn/AcOH) ergab das freie Diol mit der Absolutkonfiguration *S*.

Enantioselektive Bildung von α -C–C-Bindungen

Die SOMO-Aktivierung von Enaminen wurde von MacMillan und Mitarbeitern zur organokatalytischen doppelt-oxidativen Bildung von C–C-Bindungen genutzt.^[4,5] Das radikal-kationische Zwischenprodukt wurde durch CAN-vermittelte Oxidation des Enamin-Intermediats erhalten. Nach Reaktion mit einem nicht-radikalischen, silylierten Reagens und einer zweiten Oxidation mit anschließender Entfernung der Silylgruppe konnte eine Reihe von γ,δ -ungesättigten α -funktionalisierten Aldehyden erhalten werden (Schema 5). Auf diese Weise wurde durch Umsetzung mit Allylsilanen (Schema 5, Z = CH₂) eine Bandbreite von Aldehyden in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten in die α -allylierten Produkte überführt.^[4a] Die Reaktionen sind somit ein Beispiel für die organokatalytische Bildung einer C–C-Bindung zwischen einem nucleophilen Kohlenstoff und der α -Position

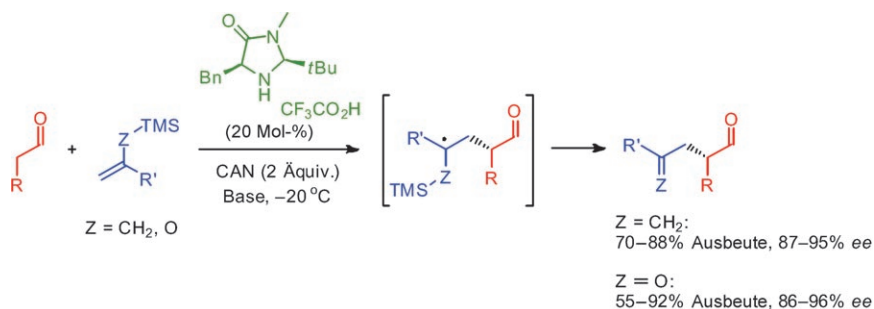
eines Aldehyds. Die Existenz des radikal-kationischen Enamin-Intermediats wurde nach einer von Newcomb und Mitarbeitern beschriebenen Methode^[21] mithilfe einer Radikaluhr nachgewiesen.

Eine Methode zur Umsetzung von Aldehyden mit Enolsilanen wurde ebenfalls entwickelt (Schema 5, Z = O),^[4b] und es wurden mehrere γ -Ketoaldehyde mit allgemein hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Die Reaktionen hängen stark von der Wahl der zugesetzten Base ab, und um hohe Ausbeuten zu erzielen, musste 2,6-Di-*tert*-butylpyridin zugegeben werden. Auch in diesem Fall waren zwei getrennte Oxidationsschritte notwendig.

Die hohe Chemoselektivität der Reaktion wurde in einem Experiment aufgezeigt, bei dem die radikalische Cyclisierung von *cis*-7-Decenal durch den Zusatz eines Enolsilans vollständig unterdrückt wurde.^[4b] Alternativ konnte ein chloriertes Cyclisierungsprodukt mit hoher Ausbeute und hervorragendem Enantiomerenüberschuss isoliert werden, das aus der Reaktion von *cis*-6-Nonenal mit LiCl hervorging.^[4a] Weiterhin wurde gezeigt, dass ein N-Boc-geschütztes Pyrrol unter ähnlichen Bedingungen mit Octanal ein α -aryliertes Aldehyd in Ausbeuten von 85% und 84% ee ergab.^[4a]

Ausblick

Es wurden zwei Methoden zur aminokatalytischen SOMO-Aktivierung eines Enamins vorgestellt. Dabei sind die α -Oxyaminoprodukte, die mit der von Sibi und Mitarbeitern^[3] entwickelten Methode erhalten werden, bereits durch andere organokatalytische Reaktionen zugänglich. Die Tatsache, dass die Reaktion nur einen einzelnen oxidativen Schritt umfasst, schränkt die Anwendung der Methode auf



Schema 5. Erzeugung des SOMO-aktivierten Enamins und doppelt-oxidative Bildung einer C–C-Bindung an der α -Position von Aldehyden. TMS = Trimethylsilyl.

langlebige Radikalreagentien ein. Dennoch bieten sich vielversprechende Perspektiven für die Synthese, da lediglich substöchiometrische Mengen eines metallischen SET-Reagens sowie O_2 als abschließendes Oxidationsmittel benötigt werden. Ohne Zweifel wird man weitere langlebige Radikalreagentien finden, die für diese Reaktion geeignet sind. Alternativ würde sich eine doppelte Oxidation unter Verwendung des $FeCl_3/NaNO_2/O_2$ -Systems anbieten, was eine interessante Erweiterung der Methode darstellen würde.

Eine solche doppelte Oxidation wurde von MacMillan und Mitarbeitern realisiert,^[4] die allerdings zwei Äquivalente des SET-Reagens Cerammoniumnitrat einsetzen. Die metallvermittelte Reaktion eines SOMO-aktivierten Enamins führte so zu einer Reihe von neuen α -funktionalisierten Aldehyden. Wegen der großen Bedeutung der stereoselektiven Bildung von C-C-Bindungen kann man abschließend sagen, dass sich das von MacMillan und Mitarbeitern vorgestellte Verfahren zu einer nützlichen Methode für die Synthesechemie entwickeln wird, sofern sich die Reaktionsbedingungen mit einem größeren Spektrum von Substraten in Einklang bringen lassen.

Online veröffentlicht am 28. August 2007

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Organokatalyse: a) P. L. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. L. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575.
- [2] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819.
- [3] M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
- [4] a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582; b) H. Jang, J. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.
- [5] Das Konzept der Organokatalyse mit SOMO-aktivierten Enaminen wurde zunächst auf diversen Tagungen vorgestellt: D. W. C. MacMillan: 31. März 2006, Amgen (Thousand Oaks); 27. April 2006 (Manchester); 13. Juni 2006, IUPAC (Merida); 25. Juli 2006, IUPAC (Kyoto); 11. September 2006, ACS (San Francisco).
- [6] a) F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber. Bunsen-Ges.* **1931**, *64*, 2825; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496; d) N. Cohen, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 412.
- [7] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [8] Übersichtsartikel über α -Funktionalisierungen durch Enamin-Aktivierung: a) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001; b) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465.
- [9] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [10] Übersichtsartikel über β -Funktionalisierungen durch Iminium-Aktivierung: a) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; b) D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 299; c) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.
- [11] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.
- [12] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.
- [13] Eine Einführung zu Radikalen in der organischen Synthese: a) A. R. Forrester, J. M. Hay, R. H. Thomson, *Organic Chemistry of Stable Free Radicals*, Academic Press, London, **1968**; b) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**; c) S. Z. Zard, *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **2003**.
- [14] Das vermutlich langlebigste freie Radikal ist Melanin mit einer Halbwertszeit von mehreren Millionen Jahren.
- [15] Ein Übersichtsartikel über Radikale in enzymatischen Reaktionen: P. A. Frey, A. D. Hegeman, G. H. Reed, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3302.
- [16] P. Renaud, S. Schubert, *Synlett* **1990**, 624.
- [17] K. Narasaka, T. Okauchi, K. Tanaka, M. Murakami, *Chem. Lett.* **1992**, 2099.
- [18] a) P. R. Schreiner, O. Lauenstein, I. V. Kolomitsyn, S. Nadi, A. A. Fokin, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1895; b) Y. Cai, B. P. Roberts, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1376; c) P. R. Schreiner, A. A. Fokin, *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 247; d) A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139; e) D. H. Cho, D. O. Jang, *Chem. Commun.* **2006**, 5045; f) P. Wessig, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 224; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2168; g) S. Mukherjee, B. List, *Nature* **2007**, *447*, 152.
- [19] TEMPO ist ein langlebiges Radikal, das Kupplungsreaktionen mit kohlenstoffzentrierten Radikalen eingehen kann: a) D. L. Boger, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1271; b) J. Chateaufneuf, J. Luszyk, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1629.
- [20] a) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808; c) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247.
- [21] M.-H. Le Tadic-Biadatti, M. Newcomb, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1467.