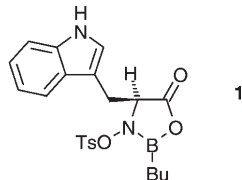


Oxazaborolidine als Katalysatoren für enantioselektive Cycloadditionen: Jetzt auch [2+2]!

Holger Butenschön*

Asymmetrische Katalyse · Cycloadditionen · Cyclobutan · Lewis-Säuren · Oxazaborolidin

Lewis-Säuren haben sich als Katalysatoren für Cycloadditionen bewährt, wenngleich in jüngerer Zeit auch von organokatalytischen Cycloadditionen berichtet wurde.^[1–3] Insbesondere katalysierte enantioselektive Cycloadditionen sind für die organische Synthese von größtem Interesse. Aus Anlass des einhundertsten Geburtstages von Kurt Alder hat Corey das Gebiet der katalysierten enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen 2002 in der *Angewandten Chemie* zusammengefasst.^[4] Während zahlreiche enantioselektive Homo- wie auch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen bekannt sind, die von Übergangsmetallen mit Bis(oxazolin)-, Binaphthyl- oder auch $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol(Taddol)-Liganden katalysiert werden,^[5,6] konzentrieren sich die Arbeiten von Corey und Mitarbeitern auf asymmetrische Katalysen mit von den Elementen Aluminium, Bor und Titan abgeleiteten chiralen Lewis-Säuren, wobei gerade zu letzteren auch Narasaka et al. zu einem frühen Zeitpunkt wesentliche Beiträge geleistet haben.^[7–9]

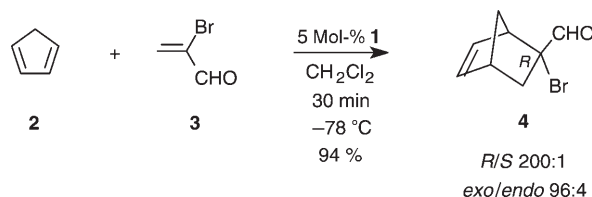


Schema 1. Oxazaborolidin-Katalysator **1**. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Oxazaborolidin-Katalysatoren wie **1** (Schema 1) haben sich in den letzten 20 Jahren in der enantioselektiven Corey-Bakshi-Shibata-(CBS)-Reduktion^[10–12] bewährt.^[13] Derartige Katalysatoren sind nicht nur für Reduktionen, sondern auch für [4+2]-Cycloadditionen geeignet: Corey und Loh zeigten bereits 1991, dass die Diels-Alder-Reaktion

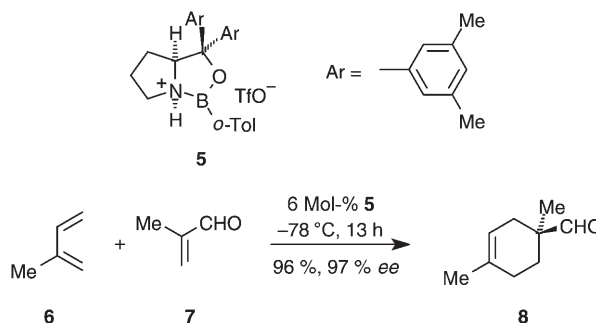
von Cyclopentadien (**2**) mit 2-Brompropenal (**3**) in Gegenwart von 5 Mol-% **1** mit hervorragender Enantioselektivität (ca. 99,5 % *ee*) in 94 % Ausbeute zum Cycloaddukt **4** (*exo/endo* 96:4) führt (Schema 2).^[14]

Später wiesen Corey et al. nach, dass protonierte Oxazaborolidiniumtriflate wie **5** außerordentlich breit einsetzbare



Schema 2. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion mit Katalysator **1**.

Katalysatoren für enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen sind. So gelingt die Cycloaddition von 2-Methyl-1,3-butadien (**6**) mit 2-Methylpropenal (**7**) zu **8** bei -78°C in 96 % Ausbeute und 97 % *ee* (Schema 3).^[15,16]

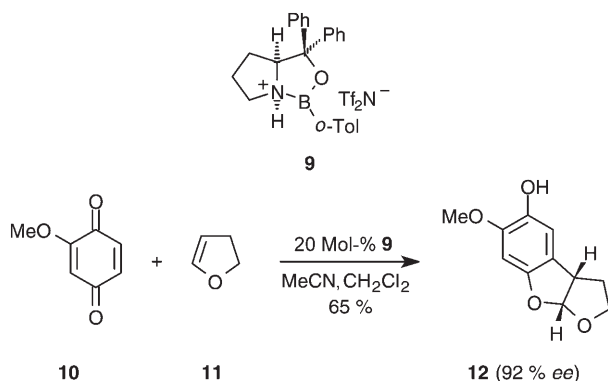


Schema 3. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion mit dem protonierten Oxazaborolidiniumtriflat **5** als Katalysator. *o*-Tol = *o*-Tolyl.

Die Anwendungsbreite protonierter Oxazaborolidinium-Katalysatoren wie **5** wurde eindrucksvoll demonstriert,^[17] indem eine ganze Reihe klassischer Synthesen racemischer Naturstoffe durch Einführung enantioselektiver Diels-Alder-Cycloadditionsschritte die Naturstoffe in hoher Enantiomerenreinheit lieferte. Erwähnt seien hier die Synthese von Cortison durch Sarett et al.,^[18,19] die von Vitamin B₁₂ nach Eschenmoser und Wintner,^[20] die von Myrocin C nach Danishefsky et al.^[21] sowie die Triquinan-Synthesen einschließlich derer des Coriolins und des Hirsutens nach Mehta et al.^[22,23] Corey und Mitarbeiter übertrugen die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion nicht nur auf bereits bekannte, racemisch verlaufende Synthesen, sondern entwickelten auch auf der Basis dieser Reaktion neue Synthesen von Natur- und Wirkstoffen. Dazu zählen vom Dolabellian abgeleitete marine Naturstoffe wie Dolabellatrienon und

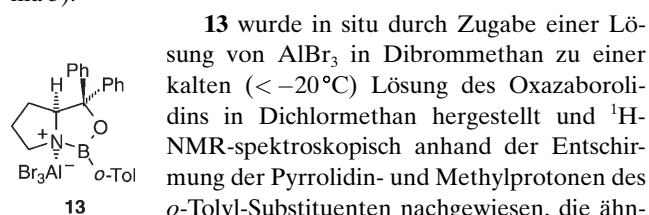
[*] Prof. Dr. H. Butenschön
Institut für Organische Chemie
Leibniz Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-4661
E-Mail: holger.butenschoen@mboc.oci.uni-hannover.de
Homepage: http://www.oci.uni-hannover.de/AK_Butenschoen/startseite.htm

Palominol,^[24] Duftstoffe wie das Georgyol und das Arboresinol^[25] sowie der Neuroamidase-Inhibitor Oseltamivir, dem als Tamiflu im Zusammenhang mit der Bekämpfung des Vogelgrippe-Virus H5N1 Bedeutung zukommt.^[26] Eine wichtige Erweiterung hat die Anwendung protonierter Oxazaborolidin-Katalysatoren in einer enantioselektiven Totalsynthese von Aflatoxin B₂ erfahren, bei der durch das Triflimid **9** eine enantioselektive [3+2]-Cycloaddition von 2-Methoxychinon (**10**) mit 4,5-Dihydrofuran (**11**) zu **12** katalysiert wurde (Schema 4).^[27]



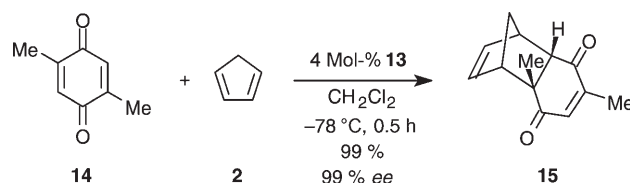
Schema 4. Enantioselektive [3+2]-Cycloaddition mit dem protonierten Oxazaborolidiniumtriflimid **9** als Katalysator.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die vollständige Protonierung der Oxazaborolidine nur mit starken Säuren wie Trifluormethansulfonsäure oder Bis(trifluormethylsulfonyl)imid gelingt; selbst Methansulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure reichen dafür nicht aus. Frühe Versuche zur Bildung von Addukten aus Oxazaborolidinen und Lewis-Säuren verliefen wenig vielversprechend. Jetzt berichten Corey et al. über effiziente asymmetrische Katalysen von Diels-Alder-Cycloadditionen sowie neuerdings auch von [2+2]-Cycloadditionen durch das Addukt **13** aus dem auch **9** zugrunde liegenden Oxazaborolidin und Aluminiumtribromid (Schema 5).^[28, 29]



Schema 5. Addukt **13** aus Oxazaborolidin und AlBr₃.

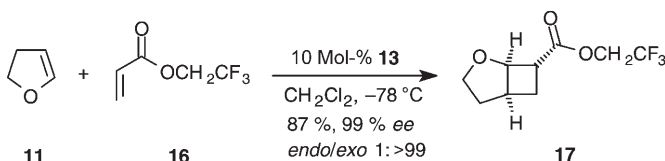
13 wurde in situ durch Zugabe einer Lösung von AlBr₃ in Dibrommethan zu einer kalten (< -20 °C) Lösung des Oxazaborolidins in Dichlormethan hergestellt und ¹H-NMR-spektroskopisch anhand der Entschirmung der Pyrrolidin- und Methylprotonen des *o*-Tolyl-Substituenten nachgewiesen, die ähnlich derjenigen in protonierten Oxazaborolidinen ist. **13** ist in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen wie der des Chinons **14** mit Cyclopentadien (**2**) zum Tricyclus **15** (Schema 6) effizienter als **9**: Es reichen 4 Mol-% **13** aus, um unter milden Reaktionsbedingungen exzellente Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu erzielen, wogegen 10–20 Mol-% **9** erforderlich wären. Dies gilt auch für Cycloadditionen mit dem weniger reaktiven Cyclohexadien. Die Katalyse funktioniert auch mit Furanen, was zu wertvollen chiralen Cyclohexadienen führen kann, wenn die Cycloaddukte mit Zinkstaub oder mit Trim-



Schema 6. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion mit dem Oxazaborolidin-AlBr₃-Addukt **13** als Katalysator.

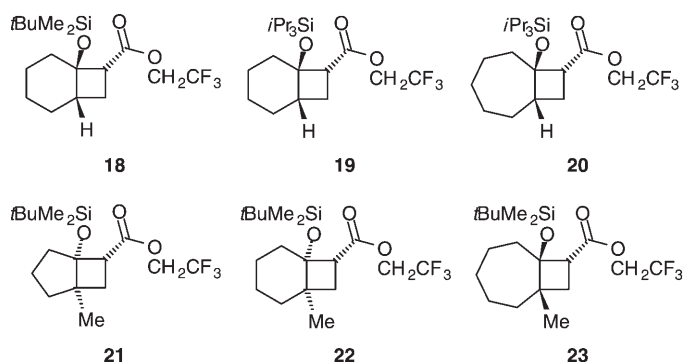
ethylsilylbromid in Acetonitril geöffnet werden. Ein besonderer Vorteil bei Synthesen in größerem Maßstab ist, dass die Katalysator-Vorstufe Diphenylpyrrolidinomethanol leicht in enantiomerenreiner Form zurückgewonnen werden kann. Es ist bemerkenswert, dass bislang ausschließlich Aluminiumbromid zu der beobachteten Aktivierung der Oxazolidin-Katalysatoren führt. Versuche beispielsweise mit AlCl₃ oder mit GaCl₃ lieferten deutlich schlechtere Resultate.^[28]

Aktuelle Übersichtsartikel von Lee-Ruff und Bach zur Synthese von Cyclobutanen belegen, dass katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen außerordentlich selten sind.^[30–32] Frühe bahnbrechende Arbeiten stammen von Narasaka et al., denen in Gegenwart von chiralen Taddol-Liganden und Dichlor-diisopropoxytitan enantioselektive katalysierte [2+2]-Cycloadditionen α,β -ungesättigter Amide mit unterschiedlichen Ketenthioacetalen, Allenyl- und Alkenylsulfiden in hoher Ausbeute und Enantioselektivität gelangen.^[33–36] Später wurde das Katalysatorsystem von Engler et al. bei [2+2]-Cycloadditionen von Chinonen mit Styrol-derivaten angewendet.^[37] In einer aktuellen Arbeit beschreiben Corey und Canales nun die Anwendung des Katalysators **13** bei enantioselektiven [2+2]-Cycloadditionen cyclischer Enolether mit dem besonders reaktiven 2,2,2-Trifluorethylpropenoat (**16**). Die Reaktionen verlaufen in Gegenwart von 10 Mol-% **13** bei -78 °C in Ausbeuten von 87–99% mit sehr guter Diastereoselektivität und Enantiomerenüberschüssen der gebildeten Cyclobutan-Derivate bis zu 99%. So liefert die Reaktion von 4,5-Dihydrofuran (**11**) mit **16** in nur drei Stunden den Bicyclus **17** in 87% Ausbeute (*endo/exo* 1: > 99) und 99% ee (Schema 7).^[29]



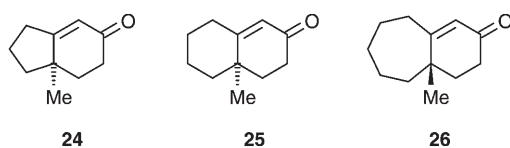
Schema 7. Enantioselektive [2+2]-Cycloaddition mit dem Oxazaborolidin-AlBr₃-Addukt **13** als Katalysator.

Besonders interessant ist, dass die Reaktion ebenfalls mit aus Ketonen gut zugänglichen *tert*-Butyldimethylsilyl- sowie Triisopropylsilylenolethern funktioniert. Im Falle der vom Cyclohexanon abgeleiteten Silylenolether verläuft die Cycloaddition zu **18** oder **19** mit hoher *endo*-Selektivität (**18**: 82:18, **19**: 97:3) in 97 bzw. 99% Ausbeute mit 92% ee in beiden Fällen (Schema 8). Besonders erfolgreich ist der Einsatz des 1-(Triisopropylsilyloxy)cycloheptens mit 99%



Schema 8. Produkte der durch **13** katalysierten enantioselectiven [2+2]-Cycloadditionen cyclischer Silylenoether mit **16**.

Ausbeute und 99 % *ee* des Cycloadduktes **20** (*endo/exo* 99:1). Weniger einheitlich ist der stereochemische Verlauf der Reaktion 2-methylsubstituierter Silylenoether: Während die vom 2-Methylcyclopentanone und vom 2-Methylcyclohexanon abgeleiteten Silylenoether weit überwiegend die *exo*-Cycloaddukte **21** und **22** liefern (**21**: 1:99, **22**: 10:90), führt die Reaktion von 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylcyclohepten bevorzugt zur *endo*-Verbindung **23** (96:4). Die so enantiomerenrein erhältlichen anellierten silyloxysubstituierten Cyclobutanoderivate können in wenigen Schritten in guter Ausbeute in die wertvollen enantiomerenreinen Bicycloalkenone **24–26** umgewandelt werden (Schema 9).^[29]



Schema 9. Aus [2+2]-Cycloaddukten erhältliche enantiomerenreine anellierte Cycloalkenone.

Die Autoren gehen davon aus, dass der Angriff des Enoethers auf das Acrylat von der *si*-Seite her erfolgt, was mit dem früher entwickelten mechanistischen Modell der Wirkungsweise des Katalysators **13** in enantioselectiven Diels-Alder-Reaktionen in Einklang ist.^[15,16,38] Dagegen unterliegt die faciale Selektivität des Silylenoethers offenbar unterschiedlichen Einflüssen wie dem sterischen Raumanpruch der Silylgruppe, der Gegenwart weiterer Substituenten (H, Me) an der Doppelbindung sowie der Ringgröße. Die Autoren gehen für die [2+2]-Cycloaddition von einem asynchronen Prozess aus und schlagen wie schon bei den Diels-Alder-Reaktionen einen Übergangszustand mit einer Brückenbindung zwischen dem α -Wasserstoffatom des Acrylats und dem Sauerstoffatom des Oxazaborolidin-Katalysators vor. Für die Reaktion mit 4,5-Dihydrofuran (**11**) vermuten sie einen Übergangszustand ähnlich dem der [3+2]-Cycloaddition zu **12**.

Durch die Einführung des Oxazaborolidin-Aluminiumtribromid-Adduktes **13** als effizienten Katalysator für enantioselective Diels-Alder-Reaktionen und nun auch für enantioselective [2+2]-Cycloadditionen ist Corey et al. eine be-

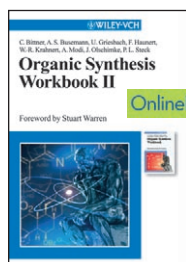
eindruckende Erweiterung des Anwendungsspektrums der Oxazaborolidinderivate in der asymmetrischen Katalyse gelungen. Die so zugänglichen Verbindungen sind wichtige enantiomerenreine Bausteine in der Synthese komplexer organischer Verbindungen. Wenngleich die Zahl der Stoffklassen, die nach den frühen Arbeiten von Narasaka et al. und der aktuellen Arbeit von Corey und Canales in katalysierten enantioselectiven [2+2]-Cycloadditionen eingesetzt werden können, derzeit noch recht überschaubar ist, lassen die hier zusammengefassten Ergebnisse doch eine baldige Weiterentwicklung dieses wichtigen, bisweilen unterschätzten Reaktionstyps erwarten.

Online veröffentlicht am 28. März 2008

- [1] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- [2] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- [3] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
- [4] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667.
- [5] D. Carmona, M. Pilar Lamata, L. A. Oro, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 717–772.
- [6] K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702–3733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558–3588.
- [7] K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, *Chem. Lett.* **1986**, 1967–1968.
- [8] K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340–5345.
- [9] K. Narasaka, H. Tanaka, F. Kanai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 387–391.
- [10] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [11] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926.
- [12] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.
- [13] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [14] E. J. Corey, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966–8967.
- [15] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809.
- [16] D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992–9993.
- [17] Q.-Y. Hu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708–13713.
- [18] L. H. Sarett, G. E. Arth, R. M. Lukes, R. E. Beyler, G. I. Poos, W. F. Johns, J. M. Constantin, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4974–4976.
- [19] L. H. Sarett, R. M. Lukes, G. I. Poos, J. M. Robinson, R. E. Beyler, J. M. Vandegrift, G. E. Arth, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1393–1397.
- [20] A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420.
- [21] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213–11228.
- [22] G. Mehta, A. N. Murthy, D. S. Reddy, A. V. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3443–3452.
- [23] G. Mehta, A. V. Reddy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 756–757.
- [24] S. A. Snyder, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 740–742.
- [25] S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1346–1352.

- [26] Y.-Y. Yeung, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310–6311.
 [27] G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11958–11959.
 [28] D. Liu, E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498–1499.
 [29] E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686–12687.
 [30] E. Lee-Ruff in *The Chemistry of Cyclobutanes, Vol. 1* (Hrsg.: Z. Rappoport, J. F. Liebman), Wiley, Chichester, **2005**; S. 281–355.
 [31] E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483.
 [32] T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703.
 [33] K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869–8885.
 [34] K. Narasaka, H. Kusama, Y. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1471–1478.
 [35] Y. Hayashi, S. Niihata, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1990**, 2091–2094.
 [36] Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1990**, 1295–1298.
 [37] T. A. Engler, M. A. Letavic, R. Iyengar, K. O. LaTessa, J. P. Reddy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2391–2405.
 [38] D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388–6390.

Durchblick mit Wiley-VCH Lehrbüchern Organische Synthese



BITTNER, C. et al. Organic Synthesis Workbook II

2001. XI, 291 S. Broschur.
€ 42,90
ISBN 978-3-527-30415-8

Mit diesem Wissen sind Sie
bestens auf Diplomprüfung oder
Rigorosum vorbereitet.

GEWERT, J.-A. et al. Organic Synthesis Workbook

2000. XII, 274 S., 284 Abb.
Broschur. € 42,90
ISBN 978-3-527-30187-4

Folgen Sie mit diesem Buch
einer erfolgreichen Methode, Ihr
Wissen um Synthesestrategien und
Reaktivitäten zu festigen. Lösen Sie
bekannte Totalsynthesen bekannt-
ter Naturstoffe und erarbeiten Sie
sich damit Schritt für Schritt und
Synthesestufe für Synthesestufe
das Wissen, das Sie fit für Diplom-
prüfung oder Rigorosum macht.

HOPF, H. Classics in Hydrocarbon Chemistry

Syntheses, Concepts,
Perspectives
2000. XIII, 547 S.,
434 Abb. Broschur.
€ 69,-
ISBN 978-3-527-29606-4

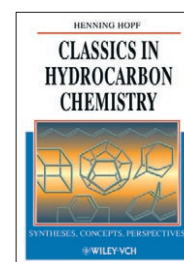
Rezensionen:

„Jedem, der sich für die Synthese
organischer Verbindungen interessiert,
ist dieses Buch zu empfehlen...“
Chemistry in Britain

„...Diese schier unerschöpfliche In-
formationsquelle, gleichermaßen für
Forschende und Lehrende...“
Journal of the Chemical Society

Besuchen Sie unsere Homepage:

www.wiley-vch.de



Wiley-VCH · Postfach 10 11 61 · D-69451 Weinheim ·
Tel: +49 (0) 62 01- 606 4 00 · Fax: +49 (0) 62 01- 606 184
E-mail: service@wiley-vch.de

WILEY-VCH