



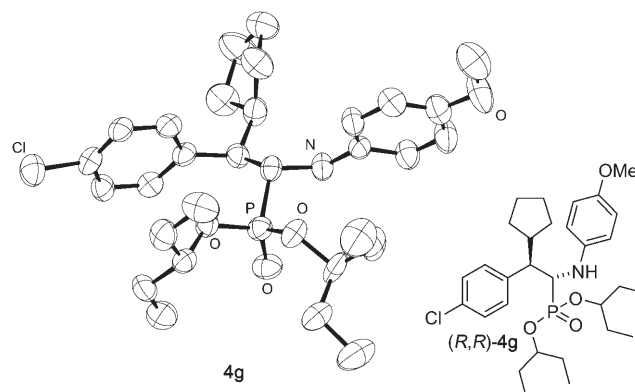
getestet.<sup>[18]</sup> Allerdings konnte die Enantioselektivität nicht verbessert werden, sodass wir neue Phosphorsäurederivate untersuchten. Dabei stießen wir auf das *p*-Anthracenyl-substituierte TRIP-Analogon **7**,<sup>[19]</sup> das sich als äußerst effektiver Katalysator für diese Reaktion erwies. Das Phosphonat **4a** wurde in 86 % Ausbeute erhalten, und sowohl die Diastereoselektivität (d.r. 16:1) als auch die Enantioselektivität (e.r. 96:4) waren ausgezeichnet.

Im Verlauf der Optimierungsstudien bemerkten wir, dass die Phosphitkonzentration entscheidend war. Ein Überschuss an Phosphit **3a** verringerte die Enantioselektivität bei nur geringem Einfluss auf die Reaktivität. Der Einsatz von nur 0.9 Äquivalenten an Phosphit führte jedoch zu keiner weiteren Verbesserung des Enantiomerenverhältnisses. Des Weiteren war es wichtig, die Reaktion in entgastem Lösungsmittel unter Argonatmosphäre auszuführen, um der Oxidation des Phosphits zur entsprechenden Phosphorsäure vorzubeugen, welche die Reaktion nichtenantioselektiv katalysiert.

Unter optimierten Bedingungen und mithilfe des neuen, hoch selektiven Katalysators **7** wurde anschließend das Substratspektrum untersucht (Tabelle 1). Zuerst ermittelten wir systematisch den Effekt verschiedener Arylgruppen am Aldehyd **1** [R = Cyclopentyl (cPent)]. Während die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten unabhängig von den elektronischen Eigenschaften und ungeachtet des Substitutionsmusters der Arylgruppe konstant hoch blieben, war die Enantioselektivität im Fall von Substituenten in *o*- oder *m*-Position etwas geringer (Nr. 1–11). Als nächstes wurde der Effekt der Alkylgruppe (R) am Aldehyd **1** (Ar = Ph) untersucht. Schnell stellte sich heraus, dass weniger sperrige Alkylgruppen zu

deutlich niedrigeren d.r.- und e.r.-Werten führten. Während mit Methyl- und Ethylgruppen nur moderate Selektivitäten erzielt wurden, ergaben verzweigte Isopropyl- und Cyclohexylsubstituenten ausgezeichnete Diastereo- und Enantioselektivitäten (Nr. 12–15).

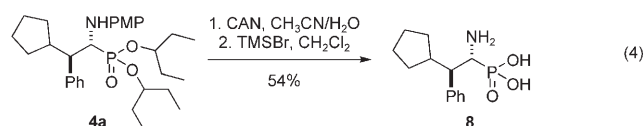
Zur Bestimmung der absoluten und relativen Konfiguration unserer Produkte wurden Kristalle des Produkts **4g** mithilfe von Röntgen- und Synchrotronstrahlung analysiert.<sup>[20]</sup> Abbildung 1 zeigt die Struktur von **4g**. Die absolute



**Abbildung 1.** Absolut- und Relativkonfiguration des Kabachnik-Fields-Produkts **4g**.

Konfiguration wurde durch anomale Dispersion an zwei Kristallen der Probe bestimmt. Beide Chiralitätszentren an C1 und C2 haben *R*-Konfiguration. Im Festkörper bilden die Moleküle zentrosymmetrische Dimere, die durch zwei kurze P=O...H-N-Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden (O...N 2.895 Å).

Das Produkt **4a** konnte leicht in die entsprechende Aminophosphonsäure **8** überführt werden. Die Entfernung der PMP- und der Estergruppe mit CAN bzw. TMSBr gelang in einer Gesamtausbeute von 54 % [Gl. (4)].



## Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die organokatalytische Kabachnik-Fields-Reaktion: **2a** (12.3 mg, 0.1 mmol), 5-Å-Molekularsieb (30 mg) und **7** (10.2 mg, 0.01 mmol) wurden unter Argon vorgelegt und mit entgastem Cyclohexan (1 mL), **1a** (0.02 mL, 0.1 mmol) und **3a** (0.023 mL, 0.1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 168 h bei 50°C gerührt, anschließend eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Silicagel60, Hexan/Ethylacetat 3:1). **4a** wurde als gelbliches Öl erhalten (44.3 mg, 86 %).

Eingegangen am 11. März 2008  
Online veröffentlicht am 2. Juni 2008

**Tabelle 1:** Substratspektrum der direkten katalytischen asymmetrischen Kabachnik-Fields-Reaktion.

| Nr. | R     | Ar                                 | Produkt   | Ausb. [%] | d.r. <sup>[a]</sup> | e.r. <sup>[a]</sup> |
|-----|-------|------------------------------------|-----------|-----------|---------------------|---------------------|
| 1   | cPent | Ph                                 | <b>4a</b> | 86        | 16:1                | 96:4                |
| 2   | cPent | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4b</b> | 85        | 22:1                | 96:4                |
| 3   | cPent | 3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4c</b> | 77        | 14:1                | 93:7                |
| 4   | cPent | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>4d</b> | 89        | 19:1                | 96:4                |
| 5   | cPent | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>4e</b> | 74        | 16:1                | 92:8                |
| 6   | cPent | 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>4f</b> | 72        | 6.5:1               | 88:12               |
| 7   | cPent | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4g</b> | 83        | 20:1                | 94:6                |
| 8   | cPent | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4h</b> | 80        | 28:1                | 94:6                |
| 9   | cPent | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4i</b> | 81        | 17:1                | 92:8                |
| 10  | cPent | 2-Naphthyl                         | <b>4j</b> | 64        | 17:1                | 92:8                |
| 11  | cPent | 2-Thienyl                          | <b>4k</b> | 61        | 20:1                | 97:3                |
| 12  | Me    | Ph                                 | <b>4l</b> | 63        | 3:2                 | 51:49               |
| 13  | Et    | Ph                                 | <b>4m</b> | 84        | 3:1                 | 86:14               |
| 14  | iPr   | Ph                                 | <b>4n</b> | 85        | 17:1                | 95:5                |
| 15  | Cy    | Ph                                 | <b>4o</b> | 86        | 16:1                | 95:5                |

[a] Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnisse wurden mit HPLC (an chiraler Phase) bestimmt.

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse ·  
Chirale Phosphorsäurederivate ·  
Dynamische kinetische Racematspaltung ·  
Hydrophosphonylierung · Organokatalyse

- [1] A. B. Smith III, K. M. Yager, C. M. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879.
- [2] a) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassal, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Nature* **1978**, *272*, 56; b) F. R. Atherton, C. H. Hassall, R. W. Lambert, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29.
- [3] E. Alonso, A. Solis, C. del Pozo, *Synlett* **2000**, 698.
- [4] R. Hirschmann, A. B. Smith III, C. M. Taylor, P. A. Benkovic, S. D. Taylor, K. M. Yager, P. A. Sprengler, S. J. Benkovic, *Science* **1994**, *265*, 234.
- [5] Weitere biologische Anwendungen von  $\alpha$ -Aminophosphonsäuren: a) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuch, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652; b) J. Ding, M. E. Fraser, J. H. Meyer, P. A. Bartlett, M. N. G. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4610; c) W. W. Smith, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4622; d) J. Bird, R. C. D. Mello, G. P. Harper, D. J. Hunter, E. H. Karran, R. E. Markwell, A. J. Miles-Williams, S. S. Rahman, R. W. Ward, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 158.
- [6] Übersichten zu nichtkatalytischen Varianten: a) B. Dhawan, D. Redmore, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1987**, *32*, 119; b) V. P. Kukhar, V. A. Soloshonok, V. A. Solodenko, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *92*, 239; c) O. I. Kolodiaznyi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1279. Beispiele für auxiliargesteuerte asymmetrische Hydrophosphonylierungen: d) D. Enders, L. Tedeschi, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4605; e) F. A. Davis, S. Lee, H. Yan, D. D. Titus, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1757.
- [7] Übersichten zu enantioselektiven katalytischen Hydrophosphonylierungen: a) H. Gröger, B. Hammer, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 943; b) F. Palacios, C. Alonso, J. M. De Los Santos, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899.
- [8] a) H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656; b) H. Gröger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089; c) S. Kobayashi, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. J. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6558.
- [9] G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.
- [10] T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.
- [11] a) D. Pettersen, M. Marcolini, L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, V. Sgarzani, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6269; b) J. Wang, L. D. Heikkinen, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1052.
- [12] Eine Eintopfsequenz: B. Saito, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978.
- [13] Ausgewählte Veröffentlichungen zur Katalyse mit chiralen Phosphorsäurederivaten: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; d) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696; e) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84; f) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; g) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; h) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484; i) Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790; j) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565; k) M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485; l) Q.-S. Guo, D.-M. Du, J. Xu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759; m) S.-M. Xu, Z. Wang, X. Zhang, X.-M. Zhang, K.-L. Ding, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840; Übersicht: n) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- [14] S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074.
- [15] Weitere TRIP-katalysierte Reaktionen: a) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141; b) T. Akiyama, Europäisches Patent EP1623971, **2006**; c) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086; d) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293; asymmetrische Gegenanion-vermittelte Katalyse unter Einsatz von TRIP: e) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; f) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368; g) J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498; h) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336; i) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496; j) X.-W. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119; Übersicht zum Einsatz von TRIP in der Katalyse: k) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, im Druck.
- [16] a) X. Qian, M. D. Shenderovich, K. E. Kövér, P. Davis, R. Horváth, T. Zalewska, H. I. Yamamura, F. Porreca, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7280; b) F. Huang, W. M. Nau, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2269; c) V. J. Hruby, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4215; d) B. D. Zlatopolskiy, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4718; e) T. Saito, N. Iwata, S. Tsubuki, Y. Takaki, J. Takano, S.-M. Huang, T. Suemoto, M. Higuchi, T. C. Saido, *Nat. Med.* **2005**, *11*, 434.
- [17] Bei den untersuchten alternativen Stickstoffquellen, die keine Umsetzung ergaben, handelt es sich beispielsweise um BocNH<sub>2</sub> (*O*-*tert*-Butylcarbammat), CbzNH<sub>2</sub> (*O*-Benzylcarbammat), Benzamid, Benzylamin, Dibenzylamin, Morpholin und Diphenylamin. Unter den getesteten Anilinen gab *p*-Anisidin höhere Enantioselektivitäten als *p*-Hydroxyanilin, *p*-Ethoxyanilin, *p*-Phenoxyanilin und *o*-Methoxyanilin. Es wurden auch weitere Phosphite wie Diethyl-, Diisopropyl- und Di(*o*-nitrobenzyl)phosphit untersucht. Mit Di(3-pentyl)phosphit wurden die höchsten Enantioselektivitäten erzielt.
- [18] a) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903; b) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; c) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; d) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.
- [19] Details zu den Synthesen sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.
- [20] CCDC-679478 ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ) und -679479 ( $\lambda = 1.77121 \text{ \AA}$ ) (**4g**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.