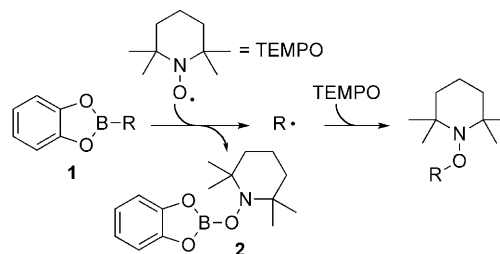


Oxidation von Catecholborenenolaten mit TEMPO**

Martin Pouliot, Philippe Renaud,* Kurt Schenk, Armido Studer* und Thomas Vogler

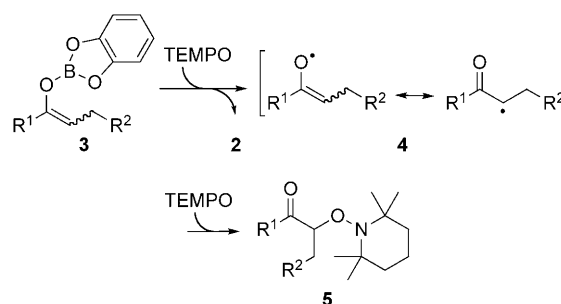
Das persistente Radikal 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (TEMPO) hat in der organischen Synthese mittlerweile breite Anwendung gefunden. Neben seiner Verwendung als Katalysator zur Oxidation von Alkoholen wurde TEMPO auch erfolgreich zur Oxidation verschiedener Organometallverbindungen genutzt. Bei Arylmetallverbindungen können dabei oxidative Homokupplungen und direkte C-H-Arylierungen beobachtet werden.^[1–4] Alkylmetallverbindungen von Li, Mg, Zn, Cu, Sm und Ti reagieren allerdings unter Behandlung mit TEMPO nicht zu den entsprechenden Homokupplungsprodukten.^[5] In diesen Prozessen wird ein Äquivalent des Nitroxids zur Oxidation der Alkylmetallverbindung in das entsprechende C-Radikal verbraucht, das anschließend mit einem zweiten Äquivalent TEMPO weiter zum Alkoxyamin umgesetzt wird. Wir konnten bereits zeigen, dass *B*-Alkylcatecholborane **1** mit TEMPO ähnlich reagieren: Eine formal homolytische Substitution am Boratom in **1** mit TEMPO liefert den Borsäureester **2** und das entsprechende C-Radikal, das irreversibel mit TEMPO zum Alkoxyamin reagiert (Schema 1).^[6]

Generell stellen *B*-Alkylcatecholborane, die über Hydroborierung von Alkenen mit Catecholboran leicht zugänglich sind, hoch effiziente Vorstufen für C-Radikale dar. So können über diesen Ansatz radikalische konjugierte Additionen, Allylierungen und Chalkogenierungen realisiert werden.^[7] Allerdings behandeln die bisher publizierten Beiträge zu *B*-Alkylcatecholboranen als potente Radikalvorstufen ausschließlich die Erzeugung nichtfunktionalisierter Alkyl- und Allylradikale. Hier zeigen wir erstmals, dass stabilisierte α -Carbonylradikale (Enolylradikale) über Reaktion

Schema 1. Reaktion von *B*-Alkylcatecholboranen mit TEMPO.

von Catecholbor-Ketonenolaten mit TEMPO erzeugt werden können. Die Reaktion mit TEMPO führt schließlich zur Bildung der entsprechenden α -aminoxylierten Ketone.^[8,9] Weiterhin stellen wir zwei einfache und sehr allgemeine Methoden zur Erzeugung von Catecholborenenolaten vor und berichten über regio- und stereoselektive Transformationen.

Wir vermuteten, dass eine formal homolytische Substitution am Boratom in Catecholbor-Ketonenolaten **3** mit TEMPO zur Bildung von stabilisierten Enolylradikalen **4** führt, die durch Abfangen mit TEMPO dann die entsprechenden α -aminoxylierten Ketone **5** liefern (Schema 2).

Schema 2. Erzeugung von α -Carbonylradikalen aus Catecholborenenolaten.

Zu unserer Überraschung stellten wir fest, dass Catecholbor-Ketonenolate nahezu unerforscht sind. Diese Enolate lassen sich entweder über Reduktion von α -Halogenketonen^[10] oder über konjugierte Reduktion von Enonen jeweils mit Catecholboran erzeugen.^[11] Für die ersten Studien wählten wir ein Borenenolat, das sich leicht über Reduktion von Chlorchalkon **6** herstellen ließ. Enolaterzeugung und TEMPO-Abfangreaktion wurden unter milden Bedingungen als „Eintopf-Verfahren“ ausgeführt. Das beste Resultat erzielten wir unter Verwendung eines Überschusses an Boran (1.1 Äquiv.) und TEMPO (2.5 Äquiv.) in CH_2Cl_2 . Das Oxidationsprodukt **7** wurde in 87% Ausbeute gebildet (Schema 3). Als Nebenprodukt isolierten wir das Redukti-

[*] Dr. M. Pouliot,^[4] Prof. Dr. P. Renaud
Universität Bern, Departement für Chemie und Biochemie
Freiestrasse 3, 3000 Bern 9 (Schweiz)
Fax: (+41) 31-631-3426
E-Mail: philippe.renaud@ioc.unibe.ch

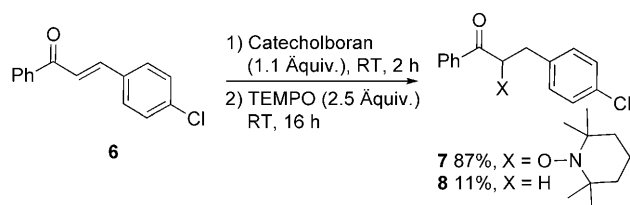
Prof. Dr. A. Studer, Dr. T. Vogler^[4]
Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität,
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36523
E-Mail: studer@uni-muenster.de

Dr. K. Schenk
École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Laboratoire de Cristallographie, Le Cubotron—Dorigny, 1015 Lausanne (Schweiz)

[†] T.V. und M.P. haben im gleichen Umfang zu dieser Arbeit beigetragen.

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für T.V.), Novartis Pharma AG (Young Investigator Award für A.S.), der DFG (A.S.) und dem Schweizerischen Nationalfonds (P.R.) für finanzielle Unterstützung. Ciba Spezialitätenchemie und BASF SE danken wir für Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200902242> zu finden.



Scheme 3. Erzeugung von Catecholborenolaten mit anschließender TEMPO-Oxidation.

onsprodukt **8** (11 %). In THF unter sonst identischen Bedingungen konnten **7** in 81 % und **8** in 10 % gewonnen werden.^[12] Unsere Bemühungen, die entsprechenden Pinakol- und Dibutylborenolaten in das α -aminoxilierte Keton **7** zu überführen, blieben erfolglos. Wir vermuten unproduktive Bindungshomolysen bei diesen Enolaten.

Unter optimierten Bedingungen ließen sich verschiedene leicht zugängliche Enone (siehe die Hintergrundinformationen) in die entsprechenden Alkoxyamine **9–13** umsetzen. Arylalkenylketone lieferten dabei die gewünschten Oxidationsprodukte **9** und **10** in hohen Ausbeuten (Abbildung 1).

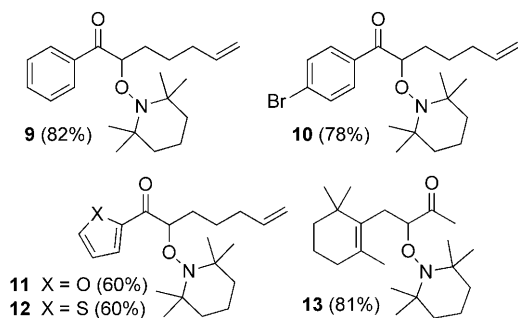
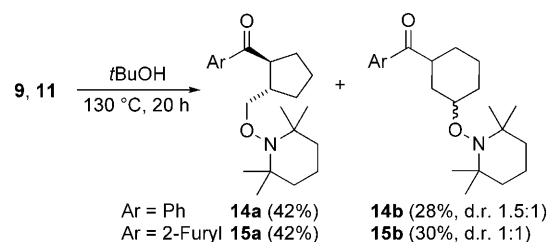


Abbildung 1. Herstellung der von TEMPO abgeleiteten Alkoxyamine **9–13**.

Die aus heteroarylsubstituierten Enonen zugänglichen Alkoxyamine **11** und **12** bildeten sich in leicht niedrigeren Ausbeuten. Es ist hervorzuheben, dass die Hydroborierung und daraus folgend die Oxidation mit exzellenter Regioselektivität erfolgten. Produkte aus der Oxidation der terminalen Doppelbindung wurden dabei nicht identifiziert. Aufgrund der hoch effizienten Abfangreaktion der α -Carbonylradikale mit TEMPO wurde eine mögliche radikalische Cyclisierung in diesen Systemen unterbunden. Mit der neuen Methode konnten auch Alkylalkenylketone umgesetzt werden; dies wurde am Beispiel der regioselektiven Oxidation von β -Ionon zu **13** (81 %) dokumentiert.

Wie wir bereits früher gezeigt hatten, dienen von TEMPO abgeleitete Alkoxyamine, die eine Doppelbindung an geeigneter Position tragen, als Substrate für zinnfreie radikalische Isomerisierungen.^[13] Erhitzen von Alkoxyamin **9** in *t*BuOH auf 130 °C in einem geschlossenen Gefäß lieferte binnen 20 h durch radikalische 5-*exo*- oder 6-*endo*-Cyclisierung die Produkte **14a** (42 %) bzw. **14b** (28 %). Analog isomerisierte das Alkoxyamin **11** zu **15a** und **15b**. Die 5-*exo*-Cyclisierungen ergaben ausschließlich die *trans*-Produkte, wohingegen bei den 6-*endo*-Cyclisierungen jeweils Mischungen der beiden Diastereomere anfielen (Schema 4).^[14]

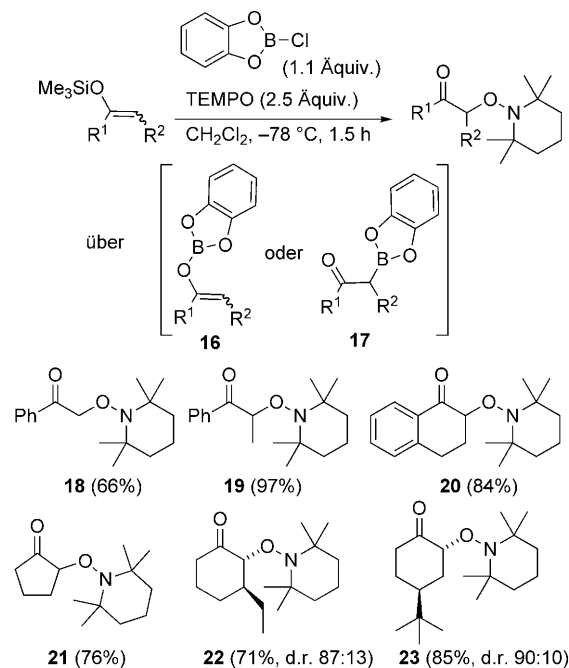
Die hier vorgestellte Methode ließ sich nicht zur Oxidation von cyclischen α,β -ungesättigten Ketonen nutzen. Da diese Ketone langsam in einer 1,2-Reduktion reagierten, konnten die erforderlichen Borenolaten nicht erzeugt werden.^[11a] Zudem ist die α -Aminoxylierung von Methylarylke-



Scheme 4. Thermische Isomerisierungen von Alkoxyaminen.

tonen wie Acetophenon über diesen Ansatz ebenfalls nicht möglich. Daher suchten wir nach neuen Zugängen zu Catecholborenolaten über Transmetallierungen. Alle Versuche zur Synthese der Borenolaten aus den entsprechenden Lithiumenolaten, die über Deprotonierung mit verschiedenen Lithiumamidbasen leicht erzeugt werden können, durch Behandlung mit Brom- oder Chlorcatecholboran scheiterten.

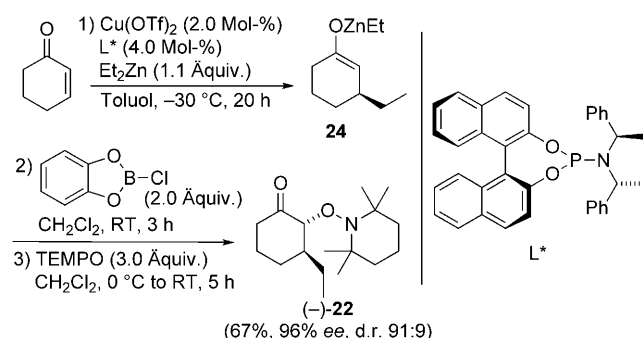
Jedoch stellten wir fest, dass diese Borenolaten über leicht zugängliche Trimethylsilylenolether (siehe die Hintergrundinformationen) durch Umsetzung mit Chlorcatecholboran erzeugt werden können. Unseres Wissens ist dieser Zugang zu Catecholborenolaten noch nicht beschrieben.^[15] Enolatbildung und TEMPO-Oxidation ließen sich als „Eintopf-Prozess“ gestalten: Die Behandlung der Trimethylsilylenolether mit Chlorcatecholboran und TEMPO in CH_2Cl_2 bei –78 °C lieferte die entsprechenden α -oxygenierten Ketone **18–23** in 66–97 % Ausbeute (Schema 5). Obwohl wir gegenwärtig das Borenolat **16** als Intermediat vermuten, könnte die Reaktion



Scheme 5. Aminoxylierung von Silylenolethern.

auch über die C-metallisierte Spezies **17** ablaufen. Wie an den Produkten **20–23** gezeigt, gelang mit unserer neuen Methode auch die α -Aminoxylierung von cyclischen Ketonen. Die Alkoxyamine **20–23** sind über die konjugierte Reduktion der entsprechenden α,β -ungesättigten Ketone und TEMPO-Oxidation nicht zugänglich. Erwartungsgemäß bildeten sich die *trans*-Isomere, *trans*-**22** und *trans*-**23**, jeweils als Hauptdiastereomere als Folge einer kinetisch kontrollierten Abfangreaktion der entsprechenden Cyclohexylradikale.^[16] Die relative *trans*-Konfiguration der Hauptprodukte von **22** und **23** ordneten wir mithilfe einer Kristallstrukturanalyse eindeutig zu (siehe die Hintergrundinformationen).^[17]

Schließlich versuchten wir, die neue α -Aminoxylierung mit einer stereoselektiven C-C-Bindungsknüpfung zu kombinieren. Die asymmetrische Reaktion sollte dabei ein Intermediat bilden, das leicht in ein Catecholborenolat überführt werden kann. Wir wählten hierzu die intensiv untersuchte Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Diethylzink an Cyclohexanon.^[18] Wir versuchten, das intermediär erzeugte Zinkenolat durch Zugabe von TMSOTf^[19] in den entsprechenden Silylenolether zu überführen und diesen mit unserer α -Aminoxylierung zu oxidieren. Das gewünschte Alkoxyamin (–)-**22** wurde dabei in nur 20 % Ausbeute gewonnen. Es zeigte sich jedoch, dass das Zinkenolat **24** durch Umsetzung mit Chlorcatecholboran und anschließende TEMPO-Oxidation direkt das Alkoxyamin (–)-**22** liefert (61 % Gesamtausbeute; Schema 6). Die Abfangreaktion mit TEMPO erfolgte



Schema 6. Enantioselektive 1,4-Addition und α -Aminoxylierung als „Eintopf-Verfahren“.

mit guter *trans*-Diastereoselektivität (91:9). Diese Reaktionsfolge zeigte eindeutig, dass auch Zinkenolate effizient durch Behandlung mit Chlorcatecholboran in die entsprechenden Catecholborenolate überführt werden können. Das Keton **22** wurde dabei mit hohem Enantiomerenüberschuss gebildet (96 % ee).^[20]

Zusammenfassend haben wir eine neue Methode zur Erzeugung von α -Carbonylradikalen ausgehend von Catecholborenolaten durch Behandlung mit TEMPO vorgestellt. Die Borenolate ließen sich leicht über Reduktion linearer Enone mit Catecholboran oder über Transmetallierung der entsprechenden Silylenolether oder Zinkenolate mit Chlorcatecholboran erzeugen. Das Abfangen der α -Carbonylradikale mit TEMPO lieferte die entsprechenden Alkoxyamine in hohen Ausbeuten. Ein in situ erzeugtes, enantiomerenan-

gereichertes Borenolat reagierte mit TEMPO in sehr guter Diastereoselektivität.

Eingegangen am 27. April 2009

Online veröffentlicht am 7. Juli 2009

Stichwörter: Alkoxyamine · Borenolate · Enolylradikale · Nitroxide · Oxidationen

- [1] a) A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1153; b) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979.
- [2] a) T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129; b) S. Kirchberg, T. Vogler, A. Studer, *Synlett* **2008**, 2841.
- [3] T. Vogler, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1963.
- [4] a) M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9547; b) J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727.
- [5] a) V. D. Sholle, V. A. Golubev, E. G. Rozantsev, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1971**, *200*, 137; b) *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 25049e; c) G. M. Whitesides, T. L. Newirth, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3448; d) T. Nagashima, D. P. Curran, *Synlett* **1996**, 330; e) P. I. Dalko, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4035.
- [6] a) C. Ollivier, R. Chuard, P. Renaud, *Synlett* **1999**, 807; b) C. Cadot, P. I. Dalko, J. Cossy, C. Ollivier, R. Chuard, P. Renaud, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7193.
- [7] Übersichten: a) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415; b) A.-P. Schaffner, P. Renaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2291; c) V. Darmency, P. Renaud, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 71.
- [8] a) T. J. Connolly, M. V. Baldovì, N. Mohtat, J. C. Scaiano, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4919; b) U. Jahn, *Chem. Commun.* **2001**, 1600; c) U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 718; d) M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
- [9] α -Aminoxilierte Ester: a) K. Matyjaszewski, B. E. Woodworth, X. Zhuang, S. G. Gaynor, Z. Metzner, *Macromolecules* **1998**, *31*, 5955; b) U. Jahn, M. Müller, S. Aussieker, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5212; c) U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3333; d) R. Braslau, A. Tsimelzon, J. Gewandter, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2233; e) J. L. Lukkarila, G. K. Hamer, M. K. Georges, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5317; f) M. K. Heinrich, M. D. Kirschstein, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2115; g) V. Sciannamea, R. Jérôme, C. Detrembleur, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1104.
- [10] T. Mukaiyama, T. Takuwa, K. Yamane, S. Imachi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 813.
- [11] a) D. A. Evans, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5678; b) Y. Matsumoto, T. Hayashi, *Synlett* **1991**, 349; c) R. R. Huddleston, D. F. Cauble, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 11.
- [12] Gegenwärtig verstehen wir den Mechanismus zur Bildung des Nebenprodukts **8** nicht. Eine Hydrolyse des intermediär erzeugten Borenolats ist unwahrscheinlich, da die Zugabe von 3-Å-Molekularsieb die Bildung des Nebenprodukts nicht unterdrückte. Die Protonierung des Borenolats mit dem wahrscheinlich acideren α -Alkoxyaminoketon kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.
- [13] a) A. Studer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1108; b) C. Wetter, K. Jantos, K. Wöithe, A. Studer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2899; c) A. Teichert, K. Jantos, K. Harms, A. Studer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3477; d) C. Wetter, A. Studer, *Chem. Commun.* **2004**, 174; e) K. Molawi, T. Schulte, K. O. Siegenthaler, C. Wetter, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2335. Übersichten: f) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159; g) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267; h) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27.

- [14] Die relative *trans*-Konfiguration der 5-*exo*-Cyclisierungsprodukte **14a** und **15a** resultiert wahrscheinlich aus einer Epimerisierung (siehe Lit. [13a]).
- [15] Analoge Si-zu-B-Transmetallierungen: a) J. L. Duffy, T. P. Yoon, D. A. Evans, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9245; b) Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2815.
- [16] D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**; P. Renaud in *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 400.
- [17] CCDC 732856 (**23**) und 732857 (**22**) 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 erhältlich.
- [18] a) B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2620; b) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346.
- [19] O. Knopff, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3835.
- [20] Das Enantiomerenverhältnis wurde an 3-Ethylcyclohexanon bestimmt, das sich durch Hydrolyse des Zinkenolats **24** bildet (siehe Lit. [18a] und die Hintergrundinformationen).