

# Aldolherstellung einmal anders: wie aus Alkinen Aldolprodukte mit quartären Stereozentren werden\*\*

Dennis C. Koester und Daniel B. Werz\*

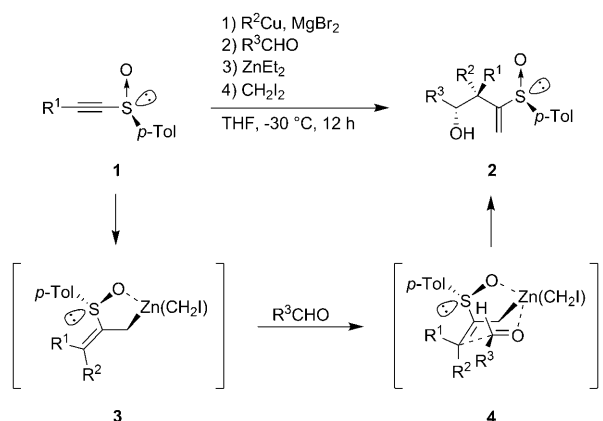
Aldole · Carbenoide · Enantioselektivität ·  
Quartäre Stereozentren · Synthesemethoden

Unter den zahlreichen Herausforderungen, welche die stereoselektive Synthese bietet, sticht eine besonders hervor: der selektive Aufbau quartärer Stereozentren. Die Königsdisziplin in dieser Kategorie wiederum besteht in der asymmetrischen Synthese quartärer Stereozentren, die ausschließlich von weiteren Kohlenstoffatomen umgeben sind. In den vergangenen Jahren wurden interessante Methoden entwickelt, die mit chiralen Auxiliaren arbeiten.<sup>[1]</sup> Heutzutage stehen bereits einige katalytische Methoden zum Aufbau quartärer Kohlenstoffstereozentren zur Verfügung,<sup>[2]</sup> darunter Diels-Alder-Reaktionen,<sup>[3]</sup> die chirale Lewis-Säuren nutzen, sowie Kupfer-<sup>[4]</sup> und Zink-<sup>[5]</sup>-vermittelte Cyclopropanierungen. Weitere katalytische Methoden zum Aufbau quartärer Stereozentren setzen auf die Michael-Reaktion<sup>[6]</sup> oder die intramolekulare Heck-Reaktion.<sup>[7]</sup> Liganden wie 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (Binap) garantieren dabei meist gute bis sehr gute Enantioselektivitäten<sup>[8]</sup> und ermöglichen den Einsatz dieser Reaktionen zum enantioselektiven Aufbau vieler Naturstoffe.<sup>[9]</sup>

Besonders schwierig ist der Aufbau von quartären Kohlenstoffstereozentren in acyclischen Systemen, die eine größere Zahl von Freiheitsgraden als Ringsysteme aufweisen und somit schwieriger konformativ fixierbar sind. Hier sind besonders Aldolprodukte mit quartären Stereozentren in  $\alpha$ -Position der Carbonylgruppe des Aldols in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Mit herkömmlichen Methoden lässt sich dieses Strukturmotiv praktisch nicht stereoselektiv generieren, da eine selektive Enolatbildung, die ausgehend von  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierten Carbonylverbindungen entweder zum *E*- oder zum *Z*-Isomer führt, kaum möglich ist.<sup>[10]</sup>

Marek und Mitarbeiter haben nun kürzlich über den enantioselektiven Aufbau dieses Strukturelements berichtet.<sup>[11]</sup> Frühere Arbeiten dieser Gruppe beschäftigten sich mit einem neuen Ansatz zur Retrosynthese von Homoallylalko-

holen<sup>[12]</sup> und Homoallylaminen<sup>[13]</sup> ausgehend von Alkinen. In einer sequenziellen Mehrkomponentenreaktion gelang auf diese Weise die Generierung von Homoallylalkoholen **2** mit quartären Stereozentren. Als Startmaterial fungierten dabei Alkynylsulfoxide **1**, die nacheinander mit einer Alkylkupfer-spezies, einem Aldehyd, Diethylzink und Diiodmethan versetzt und so mit hoher Diastereoselektivität zum gewünschten Produkt umgesetzt wurden (Schema 1).<sup>[12]</sup>

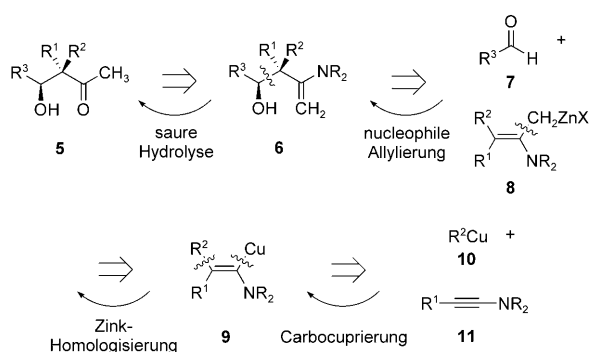


**Schema 1.** Sequenzielles Vierkomponentenverfahren zum Aufbau von Homoallylalkoholen **2** mit quartären Stereozentren ausgehend von Alkynylsulfoxiden **1** ( $R^1, R^2$  = Alkyl;  $R^3$  = Aryl).

Nun konnte die Gruppe zeigen, dass auch Aldolprodukte **5** mit quartären Stereozentren durch ein sequenzielles Eintopfverfahren erhalten werden können.<sup>[11]</sup> Anstelle von Alkynylsulfoxiden **1** werden dabei Alkynyloxazolidinone als Vorstufen eingesetzt, um zu den entsprechenden Aldolen zu gelangen. Der retrosynthetische Ansatz verzichtet darauf – und das ist die einfache und zugleich geniale Idee dieser Strategie –, ein Enolat als nucleophile Komponente zu verwenden, das mit dem Aldehyd zum Aldolprodukt umgesetzt wird. Stattdessen wird – wie schon zur stereoselektiven Synthese der Homoallylalkohole – die Nucleophilie einer Allylzinkverbindung **8** genutzt (Schema 2). Deren Substitutionsmuster an der Doppelbindung ermöglicht später die einfache Überführung in das Aldolprodukt. Anders als beim problematischen diastereoselektiven Aufbau von disubstituierten Enolaten lässt sich die Allylzinkverbindung **8** mit ihrer tetrasubstituierten Doppelbindung hoch diastereoselektiv er-

[\*] Dipl.-Chem. D. C. Koester, Dr. D. B. Werz  
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie  
Georg-August-Universität Göttingen  
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 551-399-476  
E-Mail: dwerz@gwdg.de  
Homepage: <http://www.werz.chemie.uni-goettingen.de>

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Emmy-Noether-Stipendium an D.B.W.) und dem Fonds der Chemischen Industrie. Darüber hinaus danken wir Prof. Lutz F. Tietze für die großzügige Unterstützung unserer Arbeit.

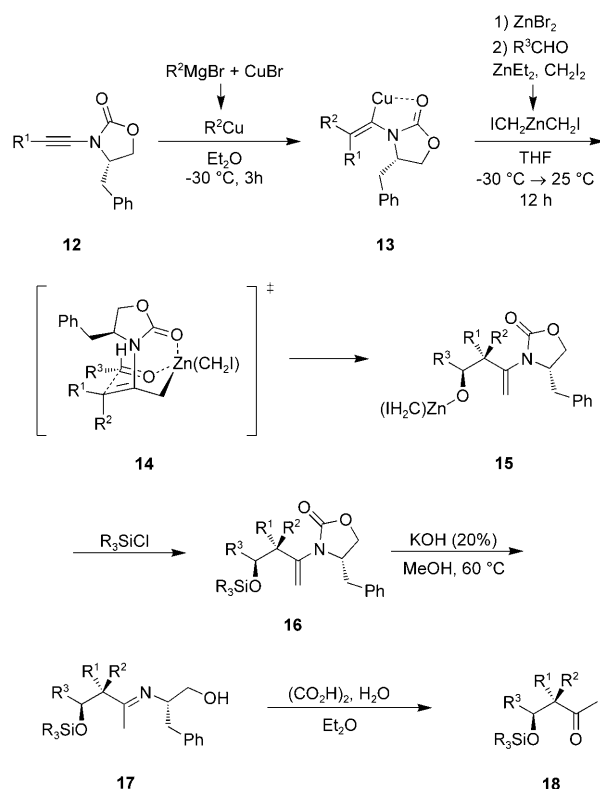


**Schema 2.** Retrosynthese des Aldolprodukts **5** mit quartärem Kohlenstoffstereozentrum ausgehend vom stickstoffsubstituierten Alkin **11** ( $R^1$  = Alkyl;  $R^2$  = Alkyl, Aryl).

zeugen. Ausgangspunkt ist dabei ein stickstoffsubstituiertes Alkin **11**, das in einer Carbometallierung mit einer Organokupferspezies **10** – leicht erhältlich aus einem Halogenalkan und Kupfer – umgesetzt wird. Diese verläuft sowohl regio- als auch diastereoselektiv zum  $\beta,\beta$ -disubstituierten Kupfer-Enamin **9**. In diesem Intermediat sind nun bereits drei der vier Substituenten des späteren quartären Kohlenstoffatoms enthalten. Eine Zink-Homologisierung der Kupfer-Spezies **9** mit dem Zink-Carbenoid  $[Zn(CH_2I)_2]$  führt zu einer Allyl-Zink-Verbindung **8**.

Hierbei muss dem System die Möglichkeit genommen werden, ein metallotropes Gleichgewicht einzugehen, das die definierte Konfiguration an der Doppelbindung und damit die Diastereoselektivität der gesamten Reaktion mindern oder gar zerstören würde. Im Falle der Homoallylalkoholsynthese wurde dieses Problem durch die chelatisierenden Eigenschaften des Sulfoxids gelöst. Bei der Synthese der Aldolprodukte besteht die Lösung darin, ein Oxazolidinon als Stickstoffsubstituenten an der Dreifachbindung zu verwenden (Schema 3), wobei es zu einer Koordination des Metalls durch die Carbonylgruppe des Oxazolidinons kommt, wodurch die *E/Z*-Isomerisierung der Doppelbindung verhindert wird. Wird als Oxazolidinon das chirale Evans-Auxiliar<sup>[14]</sup> eingesetzt, lässt sich auch in eleganter Weise die absolute Konfiguration des Produktes steuern.

Im Transmetallierungsschritt ist dabei die unmittelbare Gegenwart eines elektrophilen Abfangreagens geboten, da ansonsten weitere unerwünschte Reaktionen mit noch vorhandenem Zink-Carbenoid eingegangen werden. In einer diastereoselektiven Reaktion mit dem Aldehyd  $R^3CHO$  (**7**), deren Hauptprodukt sich mithilfe des bewährten Zimmerman-Traxler-Modells<sup>[15]</sup> erklären lässt, wird die letzte der drei C-C-Bindungen innerhalb dieser Sequenz geknüpft. Dabei ermöglicht der Benzylsubstituent am Oxazolidinon eine faciale Differenzierung, wie der zu **15** führende Übergangszustand **14** verdeutlicht (Schema 3). In Gegenwart eines Chlorsilans wird die neu entstandene Hydroxygruppe geschützt. Ohne dieses Reagens kommt es zu einer Zerstörung des Evans-Auxiliars unter Bildung eines sechsgliedrigen cyclischen Enamids. Nach Hydrolyse im Basischen, die zunächst das Imin **17** generiert, und dessen weiterer Umsetzung im Säuren konnten Marek et al. die silylgeschützten Aldolpro-



**Schema 3.** Synthese des Aldolprodukts **18** mit quartärem Kohlenstoffstereozentrum ausgehend vom Inamid **12** ( $R^1$  = Alkyl;  $R^2$  = Alkyl, Aryl;  $R^3$  = Aryl, Cycloalkyl;  $R_3$  = Me<sub>3</sub>, PhMe<sub>2</sub>).

dukte **18** mit exzellenten Dia- wie auch Enantiomerenüberschüssen von jeweils bis zu 98 % erhalten.

Für die meisten fortgeschrittenen Studenten der organischen Chemie gehören die Feinheiten der Aldolreaktion, bestehend aus den typischen Schritten der thermodynamisch oder kinetisch erfolgenden Enolatbildung, dem Abfangen des Enolates unter der Einwirkung diverser Lewis-Säuren und verschiedener chiraler Auxiliare oder Katalysatoren, zu einem wesentlichen Studieninhalt. Umso eindrucksvoller ist dieser neue retrosynthetische Ansatz, der ausgehend von der einfachsten Funktionalität, die wir Organiker kennen, nämlich einer C-C-Dreifachbindung, in einem Eintopfverfahren eines der kompliziertesten Struktur motive der organischen Chemie stereoselektiv aufbaut. Dieser höchst elegante Zugang zu Aldolen mit quartären Stereozentren ist daher nicht nur per se von höchstem Interesse, sondern gleichsam für alle methodisch arbeitenden Organiker Verpflichtung, über die Art und Weise der Generierung altbekannter Funktionalitäten völlig neu nachzudenken.

Eingegangen am 9. Juli 2009

Online veröffentlicht am 4. September 2009

[1] Übersichtsartikel: a) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473–1482; b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388–401.

[2] Übersichtsartikel: B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396.

- [3] V. Alezra, G. Berardinelli, C. Corminboeuf, U. Frey, E. P. Kündig, A. E. Merbach, C. M. Saudan, F. Viton, J. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4843–4853.
- [4] T. G. Gant, M. C. Noe, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745–8748.
- [5] S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584–594.
- [6] A. Bhattacharya, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K. M. Ryan, L. M. Weinstock, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 442–443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 476–477.
- [7] K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11737–11748.
- [8] A. B. Dounay, K. Hatanaka, J. J. Kodanko, M. Oestreich, L. E. Overman, L. A. Pfeifer, M. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6261–6271.
- [9] a) A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949–6951; b) T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500–6503.
- [10] S. Yamago, D. Machii, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2098–2106.
- [11] J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128–132.
- [12] a) G. Sklute, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4642–4649; b) I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7460–7468.
- [13] G. Kolodney, G. Sklute, S. Perrone, P. Knochel, I. Marek, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9451–9454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9291–9294.
- [14] D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1–115.
- [15] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

# Chemie

## rund um die Uhr

### Das Buch zum Jahr der Chemie

Das offizielle Buch der Gesellschaft Deutscher Chemiker und des BMBF ist ein wahrer Lesespaß und Augenschmaus.



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Wiley-VCH, Kundenservice  
Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim  
Tel.: +49 (0) 6201 606-400, Fax: +49 (0) 6201 606-184  
E-Mail: service@wiley-vch.de, www.wiley-vch.de



Mädefessel-Herrmann, K. /  
Hammar, F. /  
Quadbeck-Seeger, H.-J.  
Herausgegeben von der  
Gesellschaft Deutscher  
Chemiker  
2004. X, 244 Seiten, mehr  
als 300 Abbildungen kom-  
plett in Farbe. Gebunden.  
€ 27,90  
ISBN 978-3-527-30970-2



WILEY-VCH

42272805\_gu