

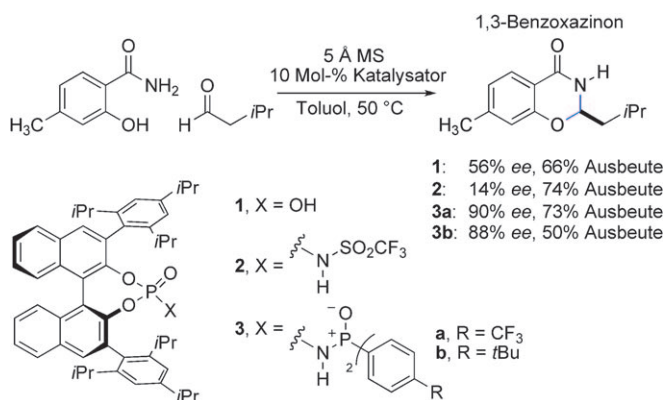
# Ein chirales *N*-Phosphinylphosphoramid: ein weiterer Abkömmling der Phosphorsäure\*\*

Jeffrey N. Johnston\*

Brønsted-Säuren · Heterocyclen · *N,O*-Acetale · Organokatalyse · Phosphoramide

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung berichteten List und Mitarbeiter über die enantioselective intramolekulare Cyclisierung von Hydroxyacyliminen unter Bildung von bicyclischen *N*-Acyl-*N,O*-acetalen.<sup>[1]</sup> Für die Reaktion wurde ein neues Reagens entwickelt, und zwar das chirale, nicht-racemische *N*-Phosphinylphosphoramid **3**, das offenbar die Gesamtreaktion insgesamt beschleunigt und die Bildung der beiden Enantiomere des Produkts unterschiedlich schnell beschleunigt. Die Arbeit erweitert das Anwendungsspektrum der chiralen Phosphorsäure-Katalysatoren<sup>[2]</sup> in der Sauerstoff-Addition an Azomethine, ein Gebiet, das vor allem durch Antilla et al. begründet wurde.<sup>[3,4]</sup> Das zur Diskussion stehende Problem war die effiziente Synthese von 1,3-Benzoxazinonen mit chiraler *N,O*-Acetal-Einheit als biologisch aktive Moleküle, und tatsächlich gelang die enantioselective Synthese des Analgetikums Chlorthenoxazin unter Verwendung des Katalysators **3a** in einem einzigen Reaktionsschritt.

Startpunkt der Studie war der chirale Phosphorsäure-Katalysator (*S*)-trip (**1**), der mit einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 3:1 Isovaleraldehyd in Benzoxazin überführte, wobei das (*R*)-konfigurierte *N,O*-Acetal als Hauptprodukt erhalten wurde (Schema 1). Eine Möglichkeit, die Enantioselectivität zu optimieren, wäre die Modifikation der Binaphthyl-3,3'-Substituenten gewesen (wie dies zuvor bei der gleichen Umsetzung unter Verwendung von *ortho*-Aminobenzamiden getan wurde),<sup>[5]</sup> stattdessen entschieden sich die Autoren aber dafür, den Phosphorsubstituenten zu verändern. Dieser Ansatz bietet einen schnelleren Zugriff auf Katalysator-derivate, kann aber zu einem Verschwinden jeglicher Enantioselectivität führen, da die Bindungstasche des Katalysators und die Wasserstoffbrücke, die vermutlich eine Schlüsselfunktion für die Reaktivität einnehmen, drastisch verändert werden. Die Reaktion eines Sulfonamiderivats **2**<sup>[6]</sup> war wenig vielversprechend, und ein Phosphonamid (nicht gezeigt) erzielte zwar eine Verbesserung der Enantioselectivität, nicht aber der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Erfolg

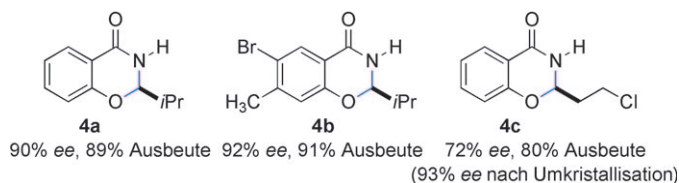


**Schema 1.** Entwicklung einer durch ein chirales *N*-Phosphinylphosphoramid katalysierten, enantioselectiven Acetalisierung.

kam schließlich mit Derivaten des Phosphinamids **3**, die eine Verbesserung von sowohl der Selektivität als auch der Reaktivität einbrachten.

Eine Untersuchung des Einflusses elektronenarmer Arylsubstituenten am P-Atom des Phosphinamids erbrachte entscheidende Hinweise für die Steigerung der Reaktivität. Hierbei wurden mit **3b** und **3a** ähnliche Enantioselectivitäten erreicht, mit **3a** konnte aber die Ausbeute (durch Verwendung eines Überschusses an Aldehyd) bis auf 90% optimiert werden.

Mit dem optimierten Katalysator **3a** wurde anschließend eine Reihe von Substraten umgesetzt. Sehr bemerkenswert war z.B. die Umsetzung von  $\alpha$ -substituierten Aldehyden wie Isobutyraldehyd, das in 89% Ausbeute und mit 90% Enantiomerenüberschuss (95:5 e.r.) das Benzoxazinon **4a** lieferte (Schema 2). Eine Reihe von 1,3-Benzoxazinonen wurde auf diese Weise hergestellt, mit Enantiomerenverhältnissen von 94:6 oder mehr (siehe z.B. **4b**). Besonders eindrucksvoll war



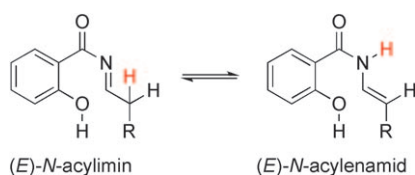
**Schema 2.** Repräsentative Benzoxazine, die mithilfe eines chiralen *N*-Phosphinylphosphoramid-Katalysators hergestellt wurden.

[\*] Prof. Dr. J. N. Johnston  
Department of Chemistry, Vanderbilt Institute of Chemical Biology  
Vanderbilt University, Nashville, TN 37235-1822 (USA)  
Fax: (+1) 615-343-6361  
E-Mail: jeffrey.n.johnston@vanderbilt.edu  
Homepage: <http://www.johnstonchemistry.org>

[\*\*] Die Forschungen des Autors werden von den NIH (GM 084333 und 063557) und der NSF (CHE 0848856) unterstützt.

die Synthese des Analgetikums Chlorthenoxazin (**4c**), das in einem einzigen Reaktionsschritt aus 3-Chlorpropanal in 80 % Ausbeute und mit einem Enantiomerenverhältnis von 86:14 erhalten wurde.

Für den Reaktionsmechanismus wurde ein stereochemisches Modell vorgeschlagen, in dem die N-H-Bindung des Katalysators und der Phosphinamid-Sauerstoff eine entscheidende Rolle spielen. Demnach bilden diese beiden Stellen des Katalysators komplementäre Wasserstoffbrücken zum N-Atom des Azomethins bzw. zum phenolischen Wasserstoffatom des Substrats. Hierdurch wird das Substrat um die exocyclische Benzoyl-C-C-Bindung so verdreht, dass der Phenol-Sauerstoff an den Iminium-Kohlenstoff addieren kann. Das Modell ist im Einklang mit der Konfiguration der Produkte, vertiefende mechanistische Untersuchungen wurden aber nicht durchgeführt.<sup>[7]</sup> Der Vorschlag eines Acylimins als Zwischenprodukt stimmt mit dem Befund überein, dass mit einem *ortho*-Hydroxybenzamid und Aldehyd als Substraten das gleiche Enantiomerenverhältnis erhalten wurde wie mit einem *N*-Acylenamid (Schema 3). Ein endgültiger



**Schema 3.** Tautomere Formen von *N*-Acylenamid.

Beweis ist dies jedoch nicht, da auch die Möglichkeit verbleibt, dass der Katalysator bei der Addition des Sauerstoffzentrums das *N*-Acylenamid protoniert, d.h. einen konzentrierten statt schrittweisen Prozess vermittelt.

Neben dem eigentlichen Wert, den der Zugang zu enantiomerenangereicherten 1,3-Benzoxazinen mit dem optimierten Phosphoramid **3a** bietet, lieferte dieses Studie noch weitere nützliche Ansätze. Ein Aspekt, der eine breiter angelegte Erforschung<sup>[8]</sup> verdient hätte, ist die relative Säurestärke innerhalb und zwischen Klassen von Brønsted-Säuren.<sup>[9]</sup> Hierbei ist anzumerken, dass die „Säurestärke“ eines Katalysators – definiert als sein  $pK_s$ -Wert – nicht unbedingt direkt mit seiner Aktivität oder Selektivität zusammenhängt.<sup>[7b, 10]</sup>

Im breiteren Zusammenhang der biomimetischen asymmetrischen Katalyse kann dieses Katalysatormotiv als Ausgangspunkt für weitere, übergeordnete Forschungen dienen. Die Fähigkeit, ein gezieltes Katalysatordesign vornehmen zu können, ist der Schlüssel, um die Unzahl von Reaktionstypen zu erschließen, die wir noch nicht beherrschen. Schon Barton brachte es 1973 auf den Punkt, worum es in der enantioselektiven Katalyse geht:

„Ich kann außerdem intensive Forschungsaktivitäten zur Synthese von Molekülen voraussehen, die die Fähigkeit der Enzyme zur chemischen Synthese enger nachahmen. Ich glaube nicht, dass man ein riesengroßes Protein braucht, um diese Art von Wirkung zu erzielen. Ich nehme an, dass ein viel

kleineres Molekül mit der richtigen Art von dreidimensionaler Struktur die gleichen Umsetzungen vollbringen kann – aber diese Art von Molekülen ist in der organischen Chemie noch ziemlich unbekannt, und es ist offensichtlich, dass wir sie herstellen müssen.“<sup>[11]</sup>

Wenn wir in diesem Sinne weiterdenken, so stellen chirale Brønsted-Säuren, die Wasserstoffbrücken mit unterschiedlichem elektronischem Charakter ausbilden und eine geeignete dreidimensionale Umgebung bereitstellen, einen soliden Ansatz dar, um die wertvollsten chemischen Umsetzung der Natur nachzuahmen.<sup>[12]</sup> Die neuen Katalysatoren, die von List et al. vorgestellt wurden, erweitern die Klasse der Phosphorsäure-abgeleiteten Brønsted-Säuren, die zuerst von Akiyama und Terada beschrieben wurden, und eröffnen den Zugang zu einer neuen enantioselektiven Synthese von 1,3-Benzoxazinen.

Online veröffentlicht am 15. Februar 2011

- [1] S. Vellalath, I. Coric, B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749.
- [2] 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) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929.
- [3] Sauerstoff- und Stickstoff-Nukleophile: a) G. L. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12216; b) G. B. Rowland, H. L. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696.
- [4] Analoge Phosphor-Additionen an Azomethin: T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.
- [5] X. Cheng, S. Vellalath, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786.
- [6] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- [7] Ausgewählte Analysen: a) I. D. Gridnev, M. Kouchi, K. Sorimachi, M. Terada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 497; b) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; c) L. Simón, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4070; d) M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3911; *Angew. Chem.* **2010**, *49*, 3823; e) F.-Q. Shi, B.-A. Song, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1292.
- [8] A. S. Hess, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Synlett* **2006**, 147.
- [9] Andere starke Brønsted-Säure-Katalysatoren mit Amidiniumgruppen: a) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418; b) N. Takenaka, J. Chen, B. Captain, R. S. Sarangthem, A. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536; mit Sulfonsäuregruppen: c) M. Hatano, T. Maki, K. Moriyama, M. Arinobe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858; mit Carbonsäuregruppen: d) T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054.
- [10] Vergleiche: a) K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4748; b) T. A. Davis, J. C. Wilt, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2880.
- [11] P. Farago, *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 234. Mein Dank geht an Frank McDonald (Emory), der mich auf dieses Interview aufmerksam machte.
- [12] Eine Analyse einer solchen Umsetzung: a) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730; zur Entwicklung kurzer peptidbasierter enantioselektiver Katalysatoren: b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601.