

Asymmetrische Bromaminierung von Chalkonen mit einem privilegierten *N,N'*-Dioxid/Scandium(III)-Katalysator**

Shao-Xu Huang und Kuiling Ding*

Asymmetrische Katalyse · Bromaminierung ·
Chalkone · *N,N'*-Dioxide · Scandium

Die Entwicklung hocheffizienter und enantioselektiver Katalysatoren ist eine der größten Aufgaben für Synthesechemiker;^[1] von entscheidender Bedeutung ist dabei die Entwicklung chiraler Liganden. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche chirale Liganden und ihre Übergangsmetallkomplexe für viele organische Reaktionen entwickelt. Unter den chiralen Liganden und Metallkomplexen zeigten nur wenige eine breite allgemeine Anwendbarkeit in mechanistisch nicht verwandten Reaktionen; diese wenigen wurden deshalb als „privilegierte Strukturen“ bezeichnet.^[2] Vor Kurzem erwiesen sich enantiomerenreine prolin- oder homoprolinbasierte *N,N'*-Dioxide^[3–7] (Abbildung 1) als leistungsfähige chirale Liganden, die über eine ideale sterische und elektronische Umgebung für die enantioselektive Organokatalyse oder für metallkatalysierte Reaktionen verfügen. Während der letzten Jahre erforschten Feng et al. ausführlich die Anwendung derartiger chiraler Liganden in der asymmetrischen Katalyse.^[3–6] Diese Art der *N,N'*-Dioxidliganden kann verschiedene Metallionen aufnehmen^[3–5] und liefert ausgezeichnete Ergebnisse in einer Vielzahl von Reaktionen.

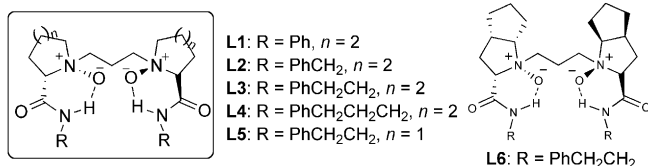


Abbildung 1. Repräsentative Strukturen von chiralen *N,N'*-Dioxidliganden.

Während der letzten Jahre erforschten Feng et al. ausführlich die Anwendung derartiger chiraler Liganden in der asymmetrischen Katalyse.^[3–6] Diese Art der *N,N'*-Dioxidliganden kann verschiedene Metallionen aufnehmen^[3–5] und liefert ausgezeichnete Ergebnisse in einer Vielzahl von Reaktionen.

Feng und Mitarbeiter befassten sich in einer aktuellen Veröffentlichung auf elegante Weise mit einem lange bestehenden Problem in der asymmetrischen vicinalen Bromaminierung von Chalkonen mit Sulfonamid und *N*-Bromsuccinimid (NBS); dabei setzten die Autoren Sc^{III}-Komplexe mit *N,N'*-Dioxidliganden als Katalysator ein.^[7] Die katalytische asymmetrische Difunktionalisierung von Olefinen ist eine der grundlegendsten Transformationen der organischen Chemie und kommt in der organischen Synthese häufig zur Anwendung. Im Unterschied zu vielen bewährten Verfahren für die katalytische asymmetrische Difunktionalisierung von C=C-Bindungen (z. B. zur Epoxidierung,^[8] Aziridinierung,^[9] Dihydroxylierung,^[10] Aminohydroxylierung^[11] und Diaminierung^[12]) ist die elektrophile vicinale Halogenaminierung von Olefinderivaten noch immer eine anspruchsvolle Aufgabe.

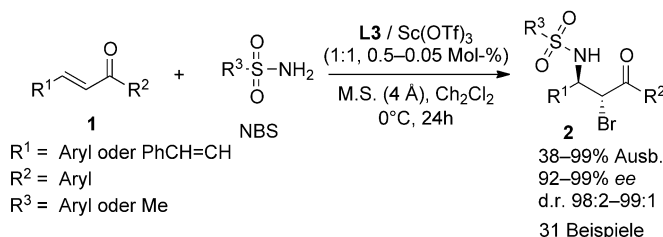
Wie Feng et al. angeben, sind zwei Schwierigkeiten zu überwinden, um eine effiziente katalytische asymmetrische Bromaminierung von Chalkonen zu verwirklichen und chirale α -Brom- β -aminoketonderivate zu erhalten. Eines der Probleme betrifft die Regioselektivität: Chalkone bevorzugen gewöhnlich eine Aminobromierung, die über ein Aziridinium-Intermediat verläuft^[13a] und als Produkte α -Amino- β -bromketonderivate statt der erwarteten α -Brom- β -aminoketone liefert.^[13] Es ist daher von entscheidender Bedeutung, die Reaktion über ein Bromoniumion-Intermediat zu führen, um tatsächlich α -Brom- β -aminoketonprodukte zu erzeugen. Das andere Problem ist die Möglichkeit einer Racemisierung des Bromoniumion-Intermediats durch eine Olefin-zu-Olefin-Übertragung,^[14] die die Enantioselektivität des nachfolgenden nucleophilen Ringöffnungsvorgangs verringern könnte. Feng und Mitarbeiter lösten das Problem der Regioselektivität durch den Einsatz der Lewis-Säure Sc(OTf)₃ als Promotor; ein 4-Å-Molekularsieb beschleunigte die Reaktion zudem erheblich, sodass die gewünschte Verbindung als Hauptprodukt in 70 % Ausbeute anfiel. Darüber hinaus wollten die Autoren eine asymmetrische Variante durch den Einsatz von Sc(OTf)₃-Komplexen verschiedener chiraler *N,N'*-Dioxidliganden **L1–L6** entwickeln (Abbildung 1). Hierbei erwies sich der Sc(OTf)₃-Komplex des von (*S*)-Pipicolinsäure abgeleiteten *N,N'*-Dioxids **L3** (10 Mol-%) als leistungsfähigster Katalysator. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen lief die Bromaminierung des Chalkons **1** (R¹, R² = Ph) mit *p*-Toluolsulfonamid (TsNH₂) und NBS erfolg-

[*] Dr. S.-X. Huang, Prof. Dr. K. Ding
 State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai
 Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences
 345 Lingling Road, Shanghai 200032 (V.R. China)
 Fax: (+86) 21-6416-6128
 E-Mail: kding@mail.sioc.ac.cn

[**] Wir danken der National Natural Science Foundation of China (Nr. 20821002, 20923005), der Chinese Academy of Sciences sowie dem Major Basic Research Development Program of China (Fördernr. 2010CB833300) für finanzielle Unterstützung.

reich ab und ergab das entsprechende α -Brom- β -aminoketon **2** ($R^1, R^2 = \text{Ph}$) in 99% Ausbeute mit 96% *ee* und > 99:1 d.r. Wegen der hohen Wirksamkeit des Katalysatorsystems konnte die Katalysatorbeladung auf 0.05 Mol-% ohne jeglichen Verlust an Ausbeute (99%) und Enantioselektivität (96% *ee*) herabgesetzt werden. Auch bei einer weiteren Verringerung der Katalysatorbeladung auf 0.001 Mol-% blieb die Enantioselektivität der Reaktion bemerkenswerterweise auf einem hohen Niveau (96% *ee*), wenngleich mit einer längeren Reaktionszeit und mäßiger Ausbeute; dies verdeutlicht die äußerst hohe Aktivität und die widerstandsfähige Natur des Katalysators. Auch stellte sich der Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit als unnötig heraus. Darüber hinaus zeigte ein Kontrollversuch mit einer über drei Monate bei Raumtemperatur aufbewahrten Katalysatorlösung, dass sowohl die Aktivität als auch die Enantioselektivität der Reaktion erhalten blieben, was für die hohe Stabilität des Katalysators spricht. Nicht zuletzt ist die Herstellung von **L3**, die in einer vierstufigen Reaktionsfolge mit 55% Gesamtausbeute von leicht erhältlichen Industriechemikalien ausgeht, sehr einfach.^[15]

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen gelang die Reaktion von 31 Chalkonderivaten mit unterschiedlichen Strukturen, zu denen kondensierte Ringe, mehrfach substituierte, heteroarylsubstituierte Chalkone und sogar starre Enone gehörten, bei einer Katalysatorbeladung von 0.05 Mol-%; die entsprechenden α -Brom- β -aminoketonderivate wurden in 80–99% Ausbeute mit 90–99% *ee* und > 99:1 d.r. erhalten (Schema 1). Das katalytische Reaktions-



Schema 1. Katalytische asymmetrische vicinale Bromierung von Chalkonen.

system ist auch mit zahlreichen Sulfonamidsubstraten verträglich und führt zu Produkten mit hohem *ee*- und d.r.-Wert in mittleren bis ausgezeichneten Ausbeuten, ungeachtet der Substituenten an der Sulfonylgruppe. Eine Eintopfsynthese eines optisch aktiven Aziridins (eines vielseitigen Synthesebausteins in der organischen Synthese^[9]) gelang zudem ausgehend von einem Chalkon durch die Zugabe von Et_3N zum Reaktionssystem nach vollendeter Bromaminierung. Das Substratspektrum der Katalyse ist gegenwärtig auf Chalkonderivate beschränkt, weshalb zu den künftigen Aufgaben die Erweiterung des Olefinsubstrats auf nichtfunktionalisierte Olefine gehören wird.

Ebenfalls von Interesse ist die erste mechanistische Untersuchung von Feng und Mitarbeitern. Anhand der Regio- und Stereoselektivität der Reaktion, hochauflösender MS und Röntgenstrukturanalysen der Katalysatorstruktur sowie

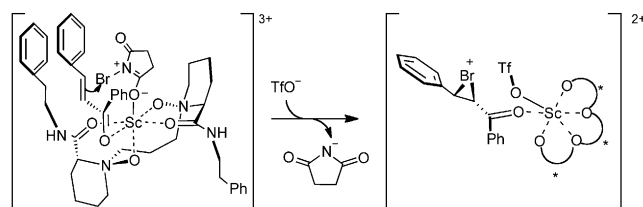


Abbildung 2. Der vorgeschlagene Übergangszustand (links) für die asymmetrische Induktion, fortgeführt über ein chirales Bromonium-Intermediat (rechts).

des Fehlens nichtlinearer Effekte schlugen die Autoren einen Mechanismus vor, der auf einem chiralen Bromoniumion und dem zugehörigen Übergangszustand basiert. Wie Abbildung 2 zeigt, umfasst die Koordinationssphäre des Sc^{III} -Zentrations wegen der Oxophilie von Sc^{III} sowohl das Chalkon **1** ($R^1, R^2 = \text{Ph}$) als auch NBS. Der intramolekulare Angriff des Bromatoms an der *Re*-Seite des Chalkons liefert das chirale Bromoniumion, das anschließend einen intermolekularen nucleophilen Angriff von TsNH^- über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus eingeht und das gewünschte Produkt **2** ($R^1, R^2 = \text{Ph}$) mit ausgezeichneter *anti*-Selektivität ergibt. Anhand dieses Modells lässt sich die Regioselektivität erklären, da die β -Position des Bromoniumion-Intermediats wegen des stabilisierenden Effekts des Phenylrings eine höhere positive Ladung als die α -Position aufweist. Zwar steht die vollständige Aufklärung des Mechanismus des vorliegenden Katalysatorsystems noch aus, jedoch zeigt der vorgeschlagene, in Abbildung 2 skizzierte Übergangszustand, dass die kooperative Wirkung aktivierter Substrate (Chalkon und NBS) von entscheidender Bedeutung für die Kontrolle der Stereoselektivität der Reaktion und die ungewöhnlich hohe Aktivität des Katalysators sein könnte. Fengs Arbeit liefert damit einen weiteren Beleg für die Fähigkeit der kooperativen Katalyse,^[16,17] in schwierigen Fällen die Katalyseeffizienz zu verbessern und so chemische Prozesse zu revolutionieren.

Fazit: Feng et al. haben die erste katalytische asymmetrische Bromierung von Chalkonen mit Sulfonamid und NBS mithilfe eines N,N' -Dioxid/ Sc^{III} -Katalysators verwirklicht, die unter milden Reaktionsbedingungen die entsprechenden α -Brom- β -aminoketonderivate mit ausgezeichneten Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten ergibt. Diese Arbeit ist ein Durchbruch in der katalytischen asymmetrischen Difunktionalisierung von Olefinen. In Anbetracht der hervorragenden Effizienz des N,N' -Dioxid/ Sc^{III} -Katalysators im vorliegenden Reaktionssystem und vielen weiteren metall- oder organokatalysierten asymmetrischen Reaktionen^[3–7] sind N,N' -Dioxidmoleküle als privilegierte chirale Liganden anzusehen. Es ist zu erwarten, dass die erstaunlichen Ergebnisse, die mit diesen Liganden erzielt wurden, Forscher dazu anregen werden, die Ursachen für die breite Anwendbarkeit aufzuklären; ein derartiges Verständnis wird der Entwicklung neuer Reaktionen^[18] und der Lösung der noch vorhandenen Probleme mit den derzeitigen Katalysatoren dienen.^[19]

Eingegangen am 12. Februar 2011
Online veröffentlicht am 15. Juli 2011

- [1] Übersicht: *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Bd. I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [2] T. P. Yong, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691–1693.
- [3] Beispiele: In^{III}: a) Z. P. Yu, X. H. Liu, Z. H. Dong, M. S. Xie, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1308; Cu^I oder Cu^{II}: b) Y. Zhu, X. H. Chen, M. S. Xie, S. X. Dong, Z. Qiao, L. L. Lin, X. H. Liu, X. M. Feng, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11963, zit. Lit.
- [4] Beispiel für Sc^{III}: M. S. Xie, X. H. Chen, Y. Zhu, B. Gao, L. L. Lin, X. H. Liu, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3799, zit. Lit.
- [5] Beispiele für La^{III}: a) Y. H. Hui, J. Jiang, W. T. Wang, W. L. Chen, Y. F. Cai, L. L. Lin, X. H. Liu, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4290, zit. Lit.; Ni^{II}: b) L. J. Wang, X. H. Liu, Z. H. Dong, X. Fu, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8670; Y^{III}: c) L. Zhou, L. L. Lin, W. T. Wang, J. Ji, X. H. Liu, X. M. Feng, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3601; Nd^{III}: d) K. Shen, X. H. Liu, W. T. Wang, G. Wang, W. D. Cao, W. Li, X. L. Hu, L. L. Lin, X. M. Feng, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 590; Mg^{II}: e) K. Zheng, Y. Yang, J. N. Zhao, C. K. Yin, L. L. Lin, X. H. Liu, X. M. Feng, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9969; Ag^I und Sm^{II}: f) Y. L. Liu, D. J. Shang, X. Zhou, Y. Zhu, L. L. Lin, X. H. Liu, X. M. Feng, *Org. Lett.* **2010**, 12, 180.
- [6] Beispiel für Organokatalyse: Y. F. Cai, W. T. Wang, K. Shen, J. Wang, X. L. Hu, L. L. Lin, X. H. Liu, X. M. Feng, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1250.
- [7] Y. F. Cai, X. H. Liu, Y. H. Hui, J. Jiang, W. T. Wang, W. L. Chen, L. L. Lin, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6160.
- [8] Übersicht: R. A. Johnson, K. B. Sharpless, In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, S. 231–280.
- [9] Übersicht: *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Bd. II* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, Kap. 17.
- [10] Übersicht: K. Matsumoto, T. Katsuki in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Hoboken, Wiley-VCH, **2010**, S. 879–882.
- [11] Siehe z.B.: G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2995; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2813.
- [12] Übersicht: F. Cardona, A. Goti, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 269.
- [13] Beispiele: a) G. Li, S. S. R. S. Kotti, C. Timmons, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2745; b) J.-F. Wei, Z.-G. Chen, W. Lei, L.-H. Zhang, M.-Z. Wang, X.-Y. Shi, R.-T. Li, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4216.
- [14] R. S. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 131.
- [15] W. T. Wang, X. H. Liu, W. D. Cao, J. Wang, L. L. Lin, X. M. Feng, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1664.
- [16] Übersichtsartikel: a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187; b) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1117.
- [17] Beispiele: a) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1432; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1374, zit. Lit.; b) R. N. Loy, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2786; c) Z. Zhang, Z. Wang, R. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6746.
- [18] Neues Beispiel: Y. F. Cai, X. H. Liu, J. Jiang, W. L. Chen, L. L. Lin, X. M. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5636.
- [19] Anmerkung im Fahnenstadium: Während der Drucklegung dieses Artikels wurden einige neue Beispiele für eine asymmetrische Katalyse unter Verwendung dieses Katalysatortyps beschrieben: a) Y. F. Cai, X. H. Liu, J. Jiang, W. L. Chen, L. L. Lin, X. M. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5636; b) K. Zheng, C. K. Yin, X. H. Liu, L. L. Lin, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2573; c) K. Shen, X. H. Liu, G. Wang, L. L. Lin, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4684; d) Z. Wang, Z. G. Yang, D. H. Chen, X. H. Liu, L. L. Lin, X. M. Feng, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4928.