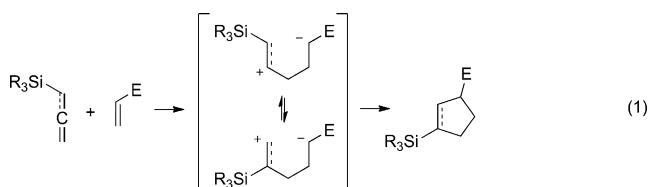


Asymmetrische Katalyse

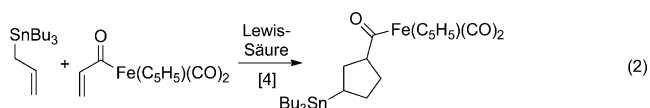
Herstellung von Isoxazolidinen über enantioselektive Kupfer-katalysierte Anellierung von 2-Nitrosopyridin mit Allylstannanen**

Indranil Chatterjee, Roland Fröhlich und Armido Studer*

Allenylsilane^[1] und Allylsilane^[2] wurden von Danheiser et al. und Knölker et al. erfolgreich als Nukleophile in der Reaktion mit aktivierten Alkenen in formalen [3+2]-Cycloadditionen zum Aufbau von Cyclopentanen eingesetzt. Analoge Umsetzungen mit Heteroolefinen C=X (X=O, NR) zur Herstellung von fünfgliedrigen Heterocyclen wurden ebenfalls beschrieben.^[3] Diese Anellierungen verlaufen über C-C-Bindungsknüpfung am γ -C-Atom des ungesättigten Silans mit anschließender kationischer 1,2-Silylwanderung und nachfolgender Cyclisierung [Gl. (1)]. Die entsprechenden Anel-

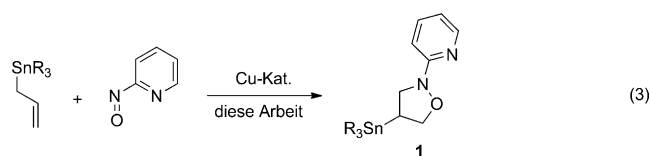


lierungen unter Nutzung der viel reaktiveren Allylstannane sind jedoch wenig untersucht. Unseres Wissens wurde eine solche formale [3+2]-Cycloaddition nur mit α,β -ungesättigten Acylenkomplexen als Akzeptoren beobachtet [Gl. (2)].^[4] Wir berichten hier nun erstmals über hoch ste-



reoselektive Anellierungen von Allylstannanen mit 2-Nitrosopyridin zur Herstellung von 4-stannylsubstituierten Isoxazolidinen **1** [Gl. (3)].

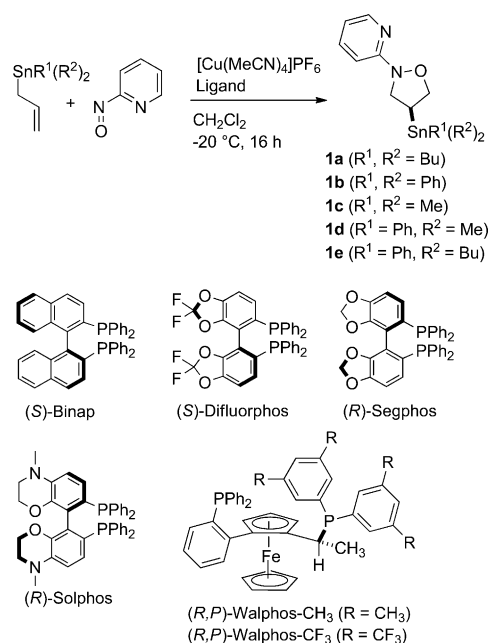
Nitrosopyridine wurden von Yamamoto^[5] und uns^[6] als Dienophile in stereoselektiven Cu-katalysierten Nitroso-Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt. Kürzlich zeigten wir auch, dass Cycloadditionen von 2-Nitrosopyridin mit Ketenen zum Aufbau von 1,2-Oxazetidin-3-onen mit chiralen Cu^I-Komplexen hoch enantioselektiv ablaufen.^[7] Ermuntert



durch diese Studien, entschieden wir uns, weitere π -Systeme in der Reaktion mit 2-Nitrosopyridin zu testen. Die ersten Experimente führten wir mit Allyltrimethylsilan durch und setzten dabei verschiedene Lewis-Säuren zur Aktivierung ein. Es zeigte sich jedoch, dass die Ausgangsverbindungen unter den gewählten Bedingungen nicht umgesetzt werden. Die Startmaterialien ließen sich unverändert zurückerhalten.

Daher wechselten wir zu den nukleophileren Allylstannanen.^[8] Tatsächlich reagierte Allyltributylzinn mit 2-Nitrosopyridin in CH₂Cl₂ in Gegenwart des [Cu(MeCN)₄]PF₆-Katalysators (10 Mol-%) in Kombination mit dem Liganden (*S*)-Binap^[9a] (10 Mol-%) in 31 % Ausbeute und mit 66 % Enantioselektivität zu **1a** (16 h bei -20 °C; Schema 1, Tabelle 1, Nr. 1). Das mögliche Allylierungsprodukt (Allyltransfer auf die Nitrosoeinheit) bildete sich dabei nicht. Diese saubere Reaktion stoppte jedoch bei niedrigem Umsatz.

Sowohl die Ausbeute als auch die Selektivität ließen sich beim Wechsel zu den Liganden Segphos,^[9b] Solphos^[9c] und Difluorpos^[9d] erhöhen (Tabelle 1, Nr. 2–4). Der Walphos-



Schema 1. Testreaktion und eingesetzte Liganden.

[*] I. Chatterjee, Dr. R. Fröhlich, Prof. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung und Solvias AG für die Schenkung von Liganden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201105515> zu finden.

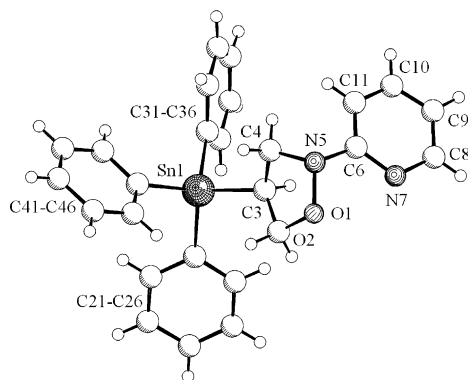
Tabelle 1: Optimierungsstudien.

Nr.	Ligand	Kat. [Mol-%]	Nr.	Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	(S)-Binap	10	1a	31	66 ^[c]
2	(R)-Segphos	10	1a	35	77
3	(R)-Solphos	10	1a	43	61
4	(S)-Difluorophos	10	1a	52	86 ^[c]
5	(R,P)-Walphos-CH ₃	10	1a	77	74
6	(R,P)-Walphos-CF ₃	10	1a	77	96
7	(R,P)-Walphos-CF ₃	5	1a	73	96
8	(R,P)-Walphos-CF ₃	2	1a	58	96
9	(R,P)-Walphos-CF ₃	10 ^[d]	1a	–	–
10	–	–	1a	–	–
11 ^[e]	(R,P)-Walphos-CF ₃	10	1a	< 5	–
12	(R,P)-Walphos-CF ₃	10	1b	47	96 (99) ^[f]
13	(R,P)-Walphos-CF ₃	5	1b	45	96 (99) ^[f]
14	(R,P)-Walphos-CF ₃	10	1c	76	98
15	(R,P)-Walphos-CF ₃	5	1c	71	98
16	(R,P)-Walphos-CF ₃	10	1d	63	97
17	(R,P)-Walphos-CF ₃	10	1e	62	96

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt (Reaktion im 0.14-mmol-Maßstab).

[b] Mit HPLC an chiraler Säule bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [c] R-Enantiomer wurde gebildet. [d] Mit Ligand ohne Zugabe von [Cu(MeCN)₄]PF₆. [e] In THF. [f] Nach Kristallisation.

CH₃-Ligand^[9e] lieferte eine weitere Verbesserung (77%; Tabelle 1, Nr. 5). Bei Verwendung des CF₃-Walphos-Derivates ließ sich die Selektivität bei unverminderter Ausbeute weiter erhöhen (Tabelle 1, Nr. 6). Eine Verringerung der Katalysatorbeladung auf 5 oder 2 Mol-% führte zu leicht niedrigeren Ausbeuten bei gleichbleibenden, exzellenten Selektivitäten (Tabelle 1, Nr. 7 bzw. 8). Der P-Ligand in Abwesenheit des Cu-Salzes katalysierte diese Reaktion nicht (Tabelle 1, Nr. 9), und eine Hintergrundreaktion stellten wir ebenfalls nicht fest (Tabelle 1, Nr. 10). In THF bildeten sich nur Spuren des Produkts (< 5%; Tabelle 1, Nr. 11). Signifikant niedrigere Ausbeuten an Isoxazolidin **1b** resultierten bei der Nutzung von Allyltriphenylzinn als nukleophile Einheit (Tabelle 1, Nr. 12 und 13). Über Kristallisation konnten wir enantiomerenreines **1b** gewinnen, und durch Kristallstrukturanalyse ließ sich die absolute Konfiguration (S-Enantiomer) eindeutig zuordnen (Abbildung 1).^[10] Die absolute Konfiguration aller anderen Produkte ordneten wir in Analogie zu. Die beste Selektivität (98% ee) zeigten die Reaktionen mit Allyltrimethylzinn (Tabelle 1, Nr. 14 und 15).


Abbildung 1. Struktur von **1b**.

Es ist offensichtlich, dass die Größe der „nicht-allylischen“ Substituenten am Zinnatom die Reaktivität stark beeinflusst: Das phenylsubstituierte Zinnderivat lieferte die niedrigste Ausbeute, und das trimethylierte Allylstannan führte zu den besten Ergebnissen. Dem Trend folgend lieferten Allyldialkylphenylzinnderivate Ausbeuten zwischen diesen beiden Grenzfällen (**1d** und **1e**; Tabelle 1, Nr. 16 bzw. 17), wobei die Substitution der Methyl- durch Butylgruppen die Reaktivität nicht wesentlich beeinflusste (vergleiche Tabelle 1, Nr. 6 mit 14 und Nr. 16 mit 17).

Unter den optimierten Bedingungen setzten wir verschiedene isomerenreine 2-Alkenyltributylzinnderivate mit 2-Nitrosopyridin in Gegenwart von 10 und 5 Mol-% des Katalysators um (Tabelle 2). Z-2-Butenyltributylzinn erwies sich

Tabelle 2: Variation des Allylzinnderivates.

Nr.	R ¹	R ²	Nr.	Ausb. [%] ^[a,b]	d.r.	ee [%] ^[c]
1	Me	H	2a	> 99 (97)	> 99:1	> 99
2	Et	H	2b	83 (81)	> 99:1	99
3	nPr	H	2c	80 (78)	> 99:1	98
4	nHex	H	2d	84 (82)	> 99:1	> 99
5	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	2e	81 (80)	> 99:1	> 99
6	iPr	H	2f	81 (80)	> 99:1	> 99
7	tBu	H	2g	71 (63)	> 99:1	> 99
8	CH ₂ OCH ₂ Ph	H	2h	93 (93)	> 99:1	98
9	OMe	H	2i	94 (93)	> 99:1	96
10	H	Me	2j	72 (72)	2:1	98 ^[d]
11	H	Et	2k	45 (44)	> 99:1	64
12	H	Ph	2l	29 (26)	> 99:1	45
13	Me	Me	2m	63 (61)	–	96
14	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	2n	46 (44)	> 99:1	> 99

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt (Reaktion im 0.14-mmol-Maßstab).

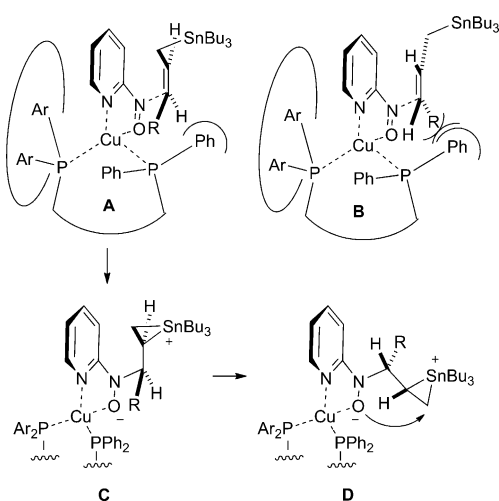
[b] Ausbeute bei 10 Mol-% und (in Klammern) 5 Mol-% Katalysatorbeladung. [c] Mit HPLC an chiraler Säule bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [d] Nebenisomer **2a** wurde in > 99% ee gebildet.

als das reaktivste Substrat in dieser formalen [3+2]-Cycloaddition, und Addukt **2a** resultierte in quantitativer Ausbeute mit perfekter Selektivität (Tabelle 2, Nr. 1). Bei einer Katalysatorbeladung von 5 Mol-% lag die Ausbeute noch bei 97%. Selbst bei einer Beladung von nur 0.5 Mol-% (im 1-mmol-Maßstab) fiel **2a** als isomerenreine Verbindung in 96% an. Die relative cis-Konfiguration und die Regiochemie ordneten wir eindeutig ¹H-NMR-spektroskopisch zu (siehe Hintergrundinformationen). Erhöhung der Größe des R¹-Substituenten in den cis-2-Alkenyltributylzinnderivaten führte zu leicht niedrigeren, aber immer noch guten Ausbeuten, perfekten Diastereoselektivitäten und exzellenten Enantioselektivitäten (Tabelle 2, Nr. 2–8). Wie am Beispiel der Herstellung von **2i** gezeigt, sind stanniierte Enoether ebenfalls gute Substrate für diese Reaktion (Tabelle 2, Nr. 9).

Um die Stereospezifität der Anellierung zu prüfen, setzten wir auch *E*-2-Butenyltributylzinn mit 2-Nitrosopyridin um, wobei wir eine viel langsamere Umsetzung feststellten als beim *cis*-Derivat. Zu unserer Überraschung lief die Reaktion nicht stereospezifisch ab: Neben dem erwarteten Hauptprodukt **2j** fiel auch Isomer **2a** (Verhältnis 2:1) an. Die beiden Isomere **2j** und **2a** bildeten sich dabei mit hoher Enantioselektivität und unterschiedlicher absoluter Konfiguration in α -Position zum N-Atom (Tabelle 2, Nr. 10). Dies bestätigten wir experimentell durch Überführung der beiden Isomere in enantiomere Allyl-1-methylaminderivate (siehe Hintergrundinformationen). Wie erwartet verändert sich die absolute Konfiguration in α -Position zum Sn-Atom beim Wechsel vom *cis*- zum *trans*-Allylzinnderivat nicht. Wahrscheinlich erfolgt die Isomerisierung während der Reaktion.^[11]

Die sperrigeren ethyl- und phenylsubstituierten *trans*-Isomere reagierten mit exzellenter Stereospezifität (d.r. > 99:1), jedoch mit moderater Enantioselektivität in niedrigeren Ausbeuten (Tabelle 2, Nr. 11 bzw. 12).^[12] Unsere Methode ermöglicht darüber hinaus auch den Aufbau von quartären C-Zentren mit exzellenten Selektivitäten (Nr. 13 und 14). So ließ sich das unsymmetrisch substituierte Allylstannan in Tabelle 2, Nr. 14, in perfekter Diastereo- und Enantioselektivität zu **2n** umsetzen.

Wir schlagen folgendes Modell zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs der hochselektiven Reaktion mit *cis*-Allylstannanen vor (Schema 2): Auf Basis der von uns kürzlich berechneten, rigiden Struktur des Cu-Walpos- CF_3 -Komplexes^[6c] sollte die Addition des Nukleophils von der *Re*-

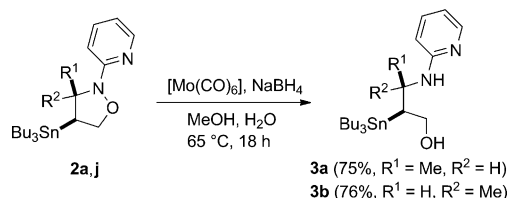


Schema 2. Modell zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs.

Seite der komplexierten Nitrosoverbindung erfolgen. Da keine Isomerisierung der *cis*-Allylzinnderivate zu den entsprechenden *trans*-Derivaten beobachtet wurde, schließen wir gegenwärtig die Bildung von Allyl-Kupfer-Intermediaten aus. Wir nehmen an, dass die beiden π -Systeme im Übergangszustand in *anti*-Position zueinander angeordnet sind.^[13] Wegen der ungünstigen Wechselwirkung des R-Substituenten mit einer Phenylgruppe des Liganden müsste dabei **A** gegenüber **B** bevorzugt werden (Schema 2). Diese Phenylgruppe war auch für die Kontrolle der Selektivität bei der

enantioselektiven Nitroso-Diels-Alder-Reaktion von Bedeutung.^[6c] Addition über **A** führt zu **C**, das über C-C-Bindungsrotation das Konformer **D** bildet, das schließlich zum beobachteten Produkt cyclisiert.

Als erste Folgeaktion präsentieren wir in Schema 3 die N-O-Bindungsspaltung der Isoxazolidine **2a** und **2j** mit $[\text{Mo}(\text{CO})_6]/\text{NaBH}_4$.^[5a,6,14] Die entsprechenden N-geschützten Aminoalkohole **3a** und **3b** fielen in 75 bzw. 76 % Ausbeute an.



Schema 3. Reduktive N-O-Bindungsspaltung.

Wir haben hier über die ersten Beispiele hoch enantio-selektiver formaler [3+2]-Cycloadditionen von Allylzinnderivaten mit 2-Nitrosopyridin zu den entsprechenden substituierten Isoxazolidinen berichtet. Unsere Methode bietet einen neuen Zugang zu dieser Verbindungsklasse. Diese wichtigen Heterocyclen sind interessante Substrate für nachfolgende Transformationen. Die Reaktionen laufen unter milden Bedingungen ab, und die Startmaterialien sind leicht zugänglich.

Eingegangen am 4. August 2011
Online veröffentlicht am 5. Oktober 2011

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Cycloadditionen · Heterocyclen · Kupfer · Umlagerungen

- [1] a) R. L. Danheiser, D. J. Carini, A. Basak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1604; b) R. L. Danheiser, D. J. Carini, D. M. Fink, A. Basak, *Tetrahedron* **1983**, 39, 935; c) D. A. Becker, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 389.
- [2] a) H.-J. Knölker, P. G. Jones, J.-B. Pannek, *Synlett* **1990**, 429; b) R. L. Danheiser, B. R. Dixon, R. W. Gleason, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6094; c) H.-J. Knölker, N. Foitzik, R. Graf, H. Goessmann, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1081; d) H.-J. Knölker, P. G. Jones, R. Graf, *Synlett* **1996**, 1155; e) H.-J. Knölker, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 304; f) J. Knölker, P. G. Jones, G. Wanzl, *Synlett* **1998**, 613.
- [3] a) R. L. Danheiser, C. A. Kwasigroch, Y.-M. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7233; b) R. L. Danheiser, E. J. Stoner, H. Koyama, D. S. Yamashita, C. A. Klade, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4407.
- [4] a) J. W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3165; b) J. W. Herndon, C. Wu, J. J. Harp, K. A. Kreutzer, *Synlett* **1991**, 1.
- [5] a) Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4128; b) Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7082; c) Übersichtsartikel zu Nitroso-Diels-Alder-Reaktionen mit Acylnitrosoverbindungen: B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5630.
- [6] a) C. K. Jana, A. Studer, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6662; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6542; b) C. K. Jana, A. Studer, *Chem.*

- Eur. J.* **2008**, *14*, 6326; c) C. K. Jana, S. Grimme, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9078.
- [7] I. Chatterjee, C. K. Jana, M. Steinmetz, S. Grimme, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 945.
- [8] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66.
- [9] a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932; b) T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264; c) B. Pugin, P. Martin, M. Mueller, F. Naud, F. Spindler, M. Thommen, G. Melone, M. Kesselgruber, WO 2004089920, **2004**; d) S. Jeulin, S. D. de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320; e) T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160.
- [10] CCDC 837081 enthält 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.
- [11] Wir fanden in Abwesenheit von 2-Nitrosopyridin unter den Reaktionsbedingungen keine Hinweise auf eine Isomerisierung des thermodynamisch stabileren *E*-2-Butenyltributylzinns in das entsprechende *Z*-Derivat (¹H-NMR-spektroskopisch analysiert). Da jedoch das *cis*-Isomer sehr reaktiv in der Cycloaddition ist, könnte bereits wenig (über NMR-Spektroskopie nicht detektierbare) Isomerisierung den stereochemischen Verlauf erklären.
- [12] Es scheint, dass die Pyridylgruppe das intermediär erzeugte kationische Stannacyclopropan (siehe **C** in Schema 2) stabilisieren könnte. Als Folge dieser stabilisierenden Wechselwirkung wird bei der Reaktion mit *trans*-Allylzinnverbindungen der Substituent R in die Nähe zur dirigierenden Phenylgruppe platziert. Dies ist sterisch ungünstig, was wahrscheinlich der Grund ist, warum bei den *trans*-Derivaten mit größeren R-Substituenten (größer als Methyl) eine Abnahme der Selektivität resultiert.
- [13] Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107.
- [14] S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351.