

Elektrophile α -Aminierung von α -Alkyl- β -ketoestern durch in situ gebildete Nitrosoformiate**

Philipp Selig*

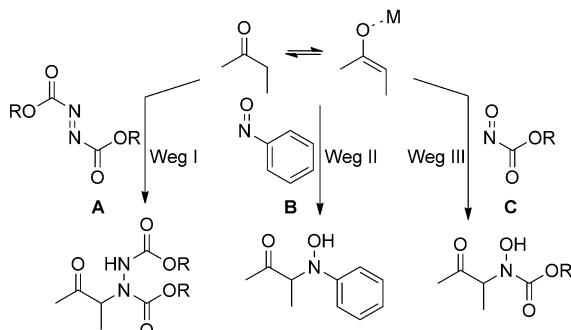
Aminierungen · Elektrophile Additionen · Kupfer ·
Nitrosoverbindungen · Oxidation

α -Aminosäuren sind ein wichtiges Strukturmotiv in der organischen Chemie, und ihre Bedeutung als grundlegende Bausteine für Peptide und Proteine in biologischen Systemen ist allgemein anerkannt. Die Entwicklung von effizienten Strategien zum Aufbau von α -Aminosäuren und anderen α -Aminocarbonylverbindungen ist folglich eine wichtige Herausforderung für die organische Synthesekemie. Einer der konzeptionell einfachsten Wege zu α -Aminocarbonylverbindungen ist die elektrophile α -Aminierung, die auf direktem Weg eine Aminogruppe in die α -Position von CH-aciden Carbonylverbindungen einführt.^[1]

Trotz der offensichtlichen Vorteile dieser Synthesemethode sind direkte α -Aminierungen recht anspruchsvolle Reaktionen, und ihre Anwendbarkeit ist heute durch die beschränkte Verfügbarkeit geeigneter elektrophiler Stickstoffquellen limitiert. Somit basiert der Großteil bekannter α -Aminierungen – sei es direkt von aktivierten Carbonylverbindungen oder auch von Enolethern, Enolaten oder Enaminen – auf der Verwendung einer einzigen Klasse von Aminierungsreagentien: den Azodicarboxylaten **A** (Schema 1). Die damit zugänglichen zweifach Carbamatgeschützten Hydrazine (Weg I) können auf vielfältige Weise weiter derivatisiert werden, jedoch erfordert die Umwandlung in einfache α -Aminocarbonylverbindungen die Spaltung der Hydrazin-N-N-Bindung und damit oftmals recht drastische reduktive Bedingungen.

Alternativ zu Azodicarboxylaten können auch Nitrosoverbindungen ($R-N=O$) als elektrophile Aminierungsreagentien dienen. Nitrosobenzol (**B**) kann als Aza-Analogon von Benzaldehyd angesehen werden, und seine N-selektive Nitroso-Aldolreaktion führt zu N-substituierten Hydroxylaminen (Weg II). Die Umsetzung von Nitrosobenzol mit Enolaten wurde ausführlich von Yamamoto und Momiyama untersucht, und der Ausgang der Reaktion, speziell im Hinblick auf die N/O-Selektivität (d.h. Nitroso-Aldolreaktion vs. Aminoxygenierung), erwies sich als stark abhängig von den Reaktionsbedingungen.^[2] Selbst bei guter N-Selektivität ist der präparative Nutzen der erhaltenen Arylhydroxylamine

aber dadurch begrenzt, dass die Entfernung des N-Arylsubstituenten nicht einfach ist. Die Nitroso-Aldolreaktion von Nitrosoformiaten **C** würde dagegen zu sehr viel einfacher derivatisierbaren und somit auch vielfältiger nutzbaren N-substituierten Hydroxylaminen führen (Weg III). Die Arbeitsgruppe von Read de Alaniz präsentierte nun kürzlich die ersten Beispiele einer solchen N-selektiven Nitroso-Aldolreaktion mit zuvor nicht untersuchten Nitrosoformiaten.^[3] Annähernd gleichzeitig wurde auch die entsprechende O-selektive Nitroso-Aldolreaktion von Nitrosoformiaten erstmals beschrieben.^[4]



Schema 1. Strategien für die elektrophile α -Aminierung von Carbonylverbindungen.

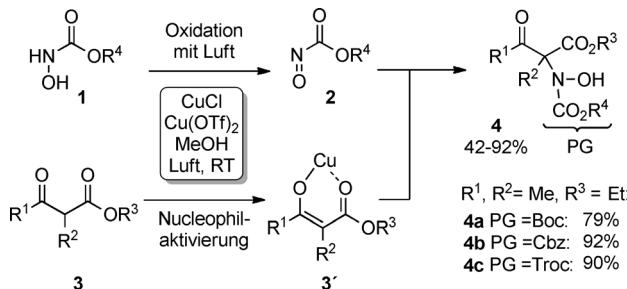
Im Gegensatz zum stabilen Nitrosobenzol (**B**) sind Acylnitrosoverbindungen wie die Nitrosoformate **C** hochreaktive, nichtisolierbare Spezies, die gewöhnlich durch In-situ-Oxidation von Hydroxycarbamatvorstufen hergestellt werden.^[5] Zwar wurden Nitrosoformate bereits oft in Hetero-Diels-Alder- und En-Reaktionen eingesetzt, eine Verwendung in N-selektiven Nitroso-Aldolreaktionen war jedoch bisher nicht bekannt.^[6] Die neue N-selektive Nitroso-Aldolreaktion basiert auf einer von den Autoren entwickelten Cu^I -katalysierten Oxidation von leicht zugänglichen *N*-Hydroxycarbamaten mit Luft^[7] sowie einer unabhängig davon von Whiting, Shea et al. entwickelten ähnlichen Cu^{II} -katalysierten Oxidation.^[8] Das jetzt verwendete Katalysatorsystem kombiniert $CuCl$ (5 Mol-%) und $Cu(OTf)_2$ (5 Mol-%) ohne zusätzliche Liganden in MeOH und ermöglicht eine außergewöhnlich milde und selektive Oxidation von *N*-Hydroxycarbamaten

[*] P. Selig

Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: philipp.selig@rwth-aachen.de

[**] Der Autor dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung (Liebig-Stipendium).

1 mit Luft zu Nitrosoformiaten **2** (Schema 2). Die gleichen Cu-Katalysatoren bewirken weiterhin eine synergistische Lewis-Säure-Aktivierung der β -Ketoester **3** zu chelatisierten Cu-Enolaten **3'**, worüber allerdings keine Details berichtet wurden. Die folgende Nitroso-Aldolreaktion verläuft mit hoher N-Selektivität und ergibt die gewünschten *N*-Hydroxycarbamate **4** in hohen Ausbeuten.

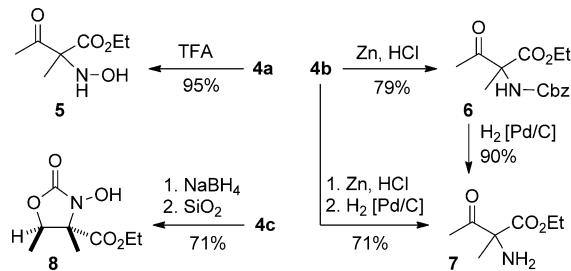


Schema 2. α -Aminierung von α -Alkyl- β -ketoestern durch Cu-katalysierte Oxidation und N-selektive Nitroso-Aldolreaktion. R^1 = Alkyl, Aryl; R^2, R^3 = Alkyl; R^4 = Bn (PG = Cbz), *t*Bu (PG = Boc), CH_2CHCl_3 (PG = Troc), 9-Fluorenylmethyl (PG = Fmoc), $CH_2CHMe(o-O_2NC_6H_4)$ (PG = Nppoc).

Die Reaktion ist einfach durchzuführen, nutzt ausschließlich billige und gut zugängliche Edukte und zeichnet sich durch einen breiten Anwendungsbereich aus. Aliphatische (R^1 = Me, Et, Bn), verzweigte (R^1 = *i*Pr) und sowohl elektronenreiche wie auch elektronenarme aromatische (R^1 = Ar) Substrate **3** mit unterschiedlichen α -Alkylsubstituenten (R^2 = Me, Et, Bn) und Estergruppen (R^3 = Me, Et, Allyl, *i*Bu) reagierten glatt und in durchwegs guten Ausbeuten von >70%. Selbst Produkte **4** mit Allyl- oder Vinylgruppierungen waren gegenüber den milden Oxidationsbedingungen vollständig stabil. Etwas geringere Ausbeuten resultierten lediglich für sterisch anspruchsvolle (R^2 = *i*Pr) und bestimmte cyclische Substrate, die auch einen höheren Anteil an O-verknüpften Nebenprodukten ergaben, welche jedoch durch Säulenchromatographie leicht zu entfernen waren. In einer bequemen Eintopfreaktion konnte somit eine Vielzahl hochsubstituierter Produkte mit allen gängigen orthogonal labilen N-Schutzgruppen erhalten werden. Selbst sehr niedrige Katalysatorbeladungen von nur 1 Mol % CuCl und Cu(OTf)₂ erlaubten noch eine Ausbeute von 82% **4c** im Gramm-Maßstab, obwohl die Reaktion unter diesen Bedingungen zehn Tage benötigte. Ein Substrat ohne α -Alkylsubstituent (R^2 = H) reagierte unter N-O-Heterolyse und dem Einbau von MeOH in die α -Position.

Um den Nutzen der Hydroxycarbamate **4** in der Synthese zu demonstrieren, wurden einige wichtige Derivatisierungen durchgeführt (Schema 3). Die Entfernung der N-Schutzgruppen (z.B. Boc) zu Hydroxylaminen **5** verlief problemlos. Auch die Spaltung der N-O-Bindung zu N-geschützten Aminen wie **6** konnte mit Zn in 2N HCl erreicht werden, sodass die freien Amine **7** in zwei Schritten und guten Gesamtausbeuten zugänglich wurden. Somit ist die Nitrosoformiat-Aldolreaktion eine konkurrenzfähige Alternative zum etablierten Azodicarboxylatweg. Eine für Hydroxy-

carbamate **4** spezifische Reaktion konnte durch diastereoselektive Reduktion der Ketogruppe und nachfolgende Cyclisierung zum Oxazolidinon **8** realisiert werden; sie dient als anschauliches Beispiel für die Verwendung der Produkte zur Synthese von Heterocyclen.



Schema 3. Derivatisierung der Nitroso-Aldolprodukte **4**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung von Nitrosoformiaten als elektrophile Stickstoffquellen eine bedeutsame Weiterentwicklung der N-selektiven Nitroso-Aldolreaktion ist. Vielfältig substituierte Produkte sind nun leicht zugänglich, und die Carbamatschutzgruppe bietet einen praktischen Angriffspunkt für weitere Umsetzungen. Ermöglich wird diese Reaktion durch eine milde Oxidation mit Luft zur In-situ-Erzeugung der reaktiven Nitrosospezies mit einem gemischten Cu^I/Cu^{II}-System, das zugleich als Lewis-Säure-Katalysator für die Aktivierung der β -Ketoester dient. Da die Reaktion jedoch auch zu einem gewissen Grade mit CuCl oder Cu(OTf)₂ allein gelingt^[3] und Oxidationen mit Luft für beide Katalysatorsysteme entwickelt wurden,^[7,8] sind weitere Arbeiten zum exakten Mechanismus und zur katalytisch aktiven Spezies, auch im Hinblick auf eine mögliche Lewis-Säure-Aktivierung des Nitrosoformiat-Elektrophils selbst, sicherlich wünschenswert. Angesichts der hohen Reaktivität von Acylnitrosoverbindungen können in Zukunft wohl weitere Beispiele für ihren Einsatz als Aminierungs- und/oder Oxygenierungsreagentien erwartet werden. Weiterhin ist in Anbetracht der beachtlichen Fortschritte bei Cu-katalysierten enantioselektiven α -Funktionalisierungen, etwa mit chiralen Bisoxazolinliganden bei nahe verwandten Systemen,^[4,9] auch eine Weiterentwicklung zu einer asymmetrischen Reaktion vorstellbar.

Eingegangen am 13. Februar 2013
Online veröffentlicht am 6. Mai 2013

- [1] Für Übersichten über elektrophile α -Aminierungen siehe:
a) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364–4372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292–4300; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8747–8782; c) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377–1385; d) P. Dembech, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1281–1286.
[2] a) N. Momiyama, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3579–3582;
b) N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5360–5361.
[3] D. Sandoval, C. P. Frazier, A. Bugarin, J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18948–18951.

- [4] M. Baidya, K. A. Griffin, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18566–18569.
- [5] G. W. Kirby, H. McGuigan, J. W. M. Mackinnon, D. McLean, R. P. Sharma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1437–1442.
- [6] Für Übersichten über die Chemie von Nitroso- und Nitrosocarbonylverbindungen siehe: a) B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5746–5764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630–5647; b) W. Adam, O. Krebs, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4131–4146.
- [7] a) C. P. Frazier, J. R. Engelking, J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10430–10433; b) C. P. Frazier, A. Bugarin, J. R. Engelking, J. Read de Alaniz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3620–3623.
- [8] D. Chaiyaveij, L. Cleary, A. S. Batsanov, T. B. Marder, K. J. Shea, A. Whiting, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3442–3445.
- [9] M. Marigo, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1405–1407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367–1369.

Das Standardwerk der Mechanik

 **WILEY-VCH**



mit DVD und Software
„Mechanicus“



FRIEDHELM KUYPERS

Klassische Mechanik

Mit über 300 Beispielen und Aufgaben mit Lösungen

9., erweiterte Aufl.

ISBN: 978-3-527-40989-1
2010 740 S. mit 348 Abb., davon 16 in Farbe,
und 8 Tab. Broschur € 49,90

Die 9. Auflage dieses modernen Lehrbuchs liefert eine Einführung in die klassische nicht-relativistische Punktmechanik und die Mechanik des starren Körpers. Alle grundlegenden Aussagen werden durch anschauliche Beispiele illustrativ verdeutlicht. Die zahlreichen Aufgaben sind eng an den Stoff angelehnt und haben am Ende des Buches detaillierte Lösungen.

Neu ist die DVD mit der MATLAB-basierten Software „Mechanicus“ zum interaktiven Experimentieren – mit 52 Systemen, einige davon sind nicht im Buch enthalten.

Aus einer aktuellen Buchbesprechung:
„... Dieses Buch von Kuypers stellt eine wesentliche Bereicherung der Literatur zur klassischen Mechanik dar.“

Chemie Ingenieur Technik

Besuchen Sie uns unter
www.wiley-vch.de

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: service@wiley-vch.de
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: November 2012