

Das Reagenz • The Reagent

Oxazaborolidin-5-one, von Tryptophan abgeleitete chirale Lewis-Säure-Reagentien zur asymmetrischen Katalyse

A. Speicher und T. Eicher

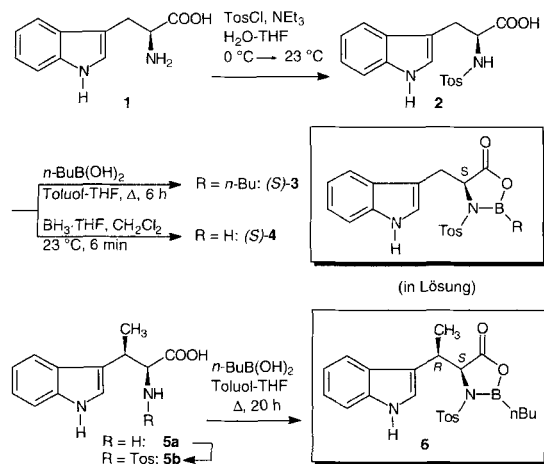
Saarbrücken, Universität des Saarlandes, Fachrichtung Organische Chemie

Eingegangen am 16. Mai 1997

Oxazaborolidine-5-ones, Chiral Lewis-acid Reagents for Asymmetric Catalysis Derived from Tryptophane

Neben den etablierten Methoden zur asymmetrischen C–C-Verknüpfung unter Verwendung kovalent gebundener chiraler Auxiliare gewinnt die asymmetrische Katalyse auch in diesem zentralen Gebiet der organischen Synthese zunehmend an Bedeutung, nachdem zuvor katalytische Prozesse u.a. bei asymmetrischen Hydrierungen, Epoxidierungen und Hydroxylierungen erfolgreich waren [1, 2]. Die Katalyse-Methodik erlaubt substöchiometrischen Einsatz und leichte Rückgewinnung des Auxiliars, vermeidet zusätzliche Reaktionsschritte und zielt auf gut zugängliche, preiswerte und hocheffiziente, d.h. mit hohen Enantiomerenausbeuten und Umsatzraten wirksame Katalysator-Systeme.

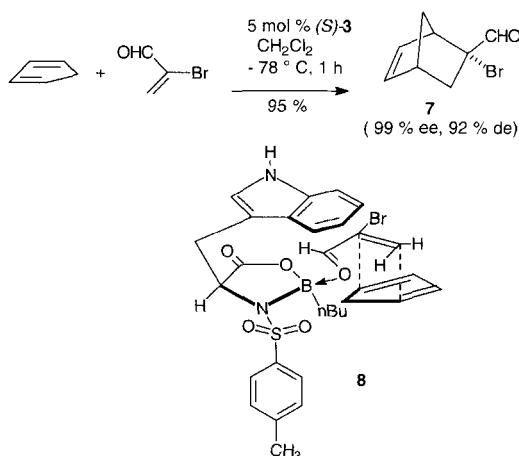
Das Design der von Tryptophan abgeleiteten Oxazaborolidin-5-one als chirale Lewis-Säuren für katalytische enantioselektive Reaktionen geht auf Corey zurück [3]. Ausgehend von (*S*)-Tryptophan (**1**) wurden *via* *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-(*S*)-tryptophan (**2**) [3] durch Behandeln mit *n*-Butylboronsäure das (*S*)-2-Butyl-4-(1*H*-3-indolylmethyl)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,3,2-oxazaborolidin-5-on (**3**) bzw. unter Einwirkung



Scheme 1 Darstellung der von (*S*)-Tryptophan abgeleiteten Oxazaborolidinone **3**, **4** und **6**

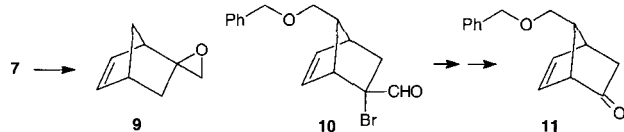
von BH_3 -THF das Oxazaborolidinon **4** in Lösung gewonnen. Die enantiomeren (*R*)-Katalysatoren können analog aus (*R*)-Tryptophan dargestellt werden. Auch ein analog von (α *S*, β *R*)- β -Methyltryptophan (**5**) abgeleitetes Oxazaborolidinon **6** wurde dargestellt und eingesetzt [4].

Die erste erfolgreiche Anwendung der Reagentien war eine Diels–Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und 2-Bromacrolein in Gegenwart von 5 mol% des Katalysators (*S*)-**3** [3]. Der hohe Enantiomerenüberschuß von 99% *ee* bei einer Diastereoselektivität von 96:4 (*exo*:*endo* CHO) des gebildeten (*2R*)-Brombicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxaldehyds (**7**) wurde durch einen Übergangszustand **8** erklärt, in dem das Dienophil eine zum Indol *cis*-ständige parallele Anordnung auf der Seite des Bors mit einem idealen Abstand von 300 pm für eine starke Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen Dienophil und Bor einnimmt. Aus dem Reaktionsgemisch konnte das *N*-Tosyltryptophan (**2**) zurückgewonnen werden. Ähnlich gute Werte wurden mit (*S*)-**4** erzielt.



Scheme 2 Diels–Alder-Reaktion von 2-Bromacrolein mit Cyclopentadien in Gegenwart von **3**

Das chirale Reaktionsprodukt **7** erwies sich als nützliches Intermediat, z. B. zur Synthese des Epoxids **9** [5]. Ein analog unter Verwendung von (*R*)-**3** aus 5-(Benzyloxy-methyl)cyclopentadien dargestelltes Zwischenprodukt **10** diente zur chiralen Ausarbeitung einer bekannten Prostaglandin-Synthese [6] über das Intermediat **11**.



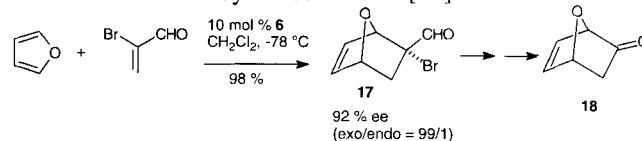
Schema 3 Verwendung der Diels–Alder-Produkte **7** und **10**

Die Relevanz des Modells **8** für den Übergangszustand wurde in weiteren chemischen und physikalischen Studien bestätigt [4]. So bewirkt das Oxazaborolidininon **6** (Schema 1), das einen analogen Übergangszustand ermöglicht, die Diels–Alder-Reaktion mit ebenso hoher Enantio- und Diastereoselektivität. Sowohl die Indol- als auch die *N*-Tosyl-Untereinheit sind über eine effiziente sterische Abschirmung essentiell für die hohen Selektivitäten; der Indolsubstituent bestimmt zusammen mit dem 2-Substituenten des Acroleins auch entscheidend die absolute Seitenselektivität. Dagegen erwies sich die Größe des Substituenten am Bor als unkritisch, was sich an den vergleichbare Selektivitäten mit den Lewis-Säuren **3** und **4** zeigte.

Es konnten auch chiral katalysierte Diels–Alder-Reaktionen mit komplexeren Dien- bzw. Dienophil-Komponenten realisiert werden. So lieferte die Reaktion von 2-Methylacrolein mit dem Dien **12** mit hoher Enantiomerenausbeute und vollständiger Diastereoselektivität die chirale Vorstufe **13** der Synthese von Cassiol **14**. Auch die erste katalytisch-enantioselective Synthese von Gibberellinsäure **16** durchläuft als ersten zentralen Reaktionsschritt eine durch (*S*)-**3** katalysierte Diels–Alder-Reaktion zum Addukt **15** [7].

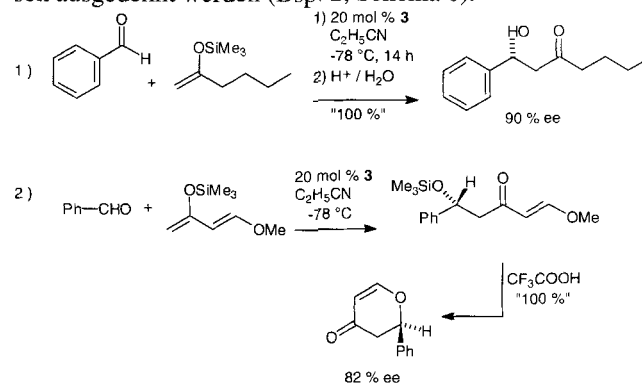
Diels–Alder-Reaktionen mit Furan erlauben bei vielen Naturstoff-Synthesen den Zugang zu Schlüsselbausteinen [8]. Auch hier konnte die asymmetrische Katalyse durch Lewis-

Säuren vom Oxazaborolidinon-Typ die enantioselective Reaktion entscheidend verbessern [9]. So wurde aus 2-Bromacrolein und Furan mit dem Oxazaborolidinon **6** ein entsprechendes 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-Derivat **17** in guter Enantiomerenausbeute erhalten. Überraschenderweise lieferte hier der einfachere Katalysator **3** schlechtere Resultate. Das aus **17** leicht darstellbare chirale Bicycloheptonon **18** ist ebenfalls ein wertvoller Synthesebaustein [10].

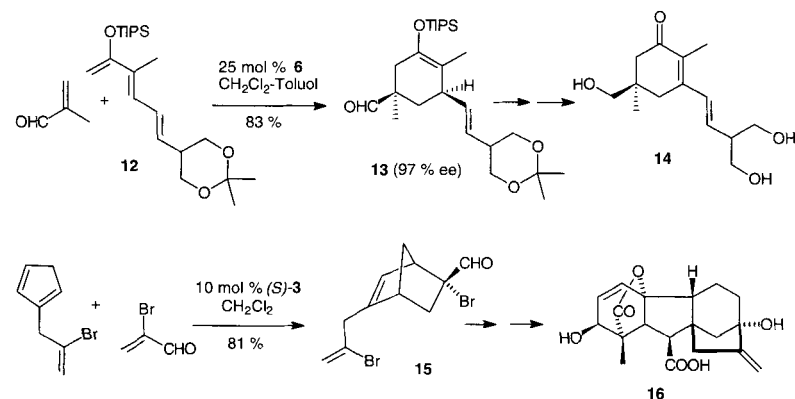


Schema 5 Katalytische enantioselective Diels–Alder-Reaktion mit Furan

Aus dem Bindungsmodell **8** wurde folgerichtig postuliert, daß auch nucleophile Additionen an die Carbonylgruppe von Aldehyden in Gegenwart von Oxazaborolidinonen **3**, **4** und **6** enantioselectiv bevorzugt von der *re*-Seite der Formylgruppe erfolgen müßten [11]. Tatsächlich ergaben Aldol-Additionen vom Mukaiyama-Typ mit Enoltrimethylsilylethern Enantioselectivitäten von 86–93% *ee* (Bsp. 1, Schema 6). Diese Methodik konnte zu einer katalytischen Aldol-Dihydro- γ -pyron-Anellierungsreaktion mit moderaten Enantiomerenüberschüssen ausgedehnt werden (Bsp. 2, Schema 6).



Schema 6 Mukaiyama-Aldol- und Aldol–Dihydropyron-Anellierungs-Reaktionen



Schema 4 Synthesen von Cassiol **14** und Gibberellinsäure **16** (TIPS = Triisopropylsilyl)

Man darf auf weitere Ergebnisse und Anwendungen der Oxazaborolidinone gerade auf dem Gebiet der katalytischen enantioselektiven Aldoladdition [12] gespannt sein.

Beschreibung der Versuche

Alle verwendeten Glasgeräte und Lösungsmittel sind sorgfältig zu trocknen.

Darstellung der Katalysatoren (S)-3 und 6 [9, 11]

In einem 100 ml Rundkolben mit Soxhlet-Aufsatz, dessen Hülse Schichten von Sand (unten, 3 cm), Watte und CaH_2 (oben, 3 cm) enthält und mit einem Rückflußkühler versehen ist, werden 1,79 g (5,00 mmol) (S)-N-Tosyltryptophan (**2**) [3] (bzw. 1,86 g N-Tosyl-(α S, β R)- β -methyltryptophan (**5b**) [4]) und 610 mg (6,00 mmol) Butylboronsäure in THF (20 ml) und Toluol (40 ml) vorgelegt und unter Stickstoff-Atmosphäre 6 h (bzw. 20 h) zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 170 °C). Man läßt abkühlen, ersetzt Soxhlet und Kühler rasch durch einen evakuierbaren Septum-Aufsatz und entfernt das Lösungsmittel unter Vakuum. Der als farbloses bis hellgelbes Öl zurückbleibende Katalysator wird als 0,1M Lösung in Toluol-THF 9:1 unter Inertgas aufbewahrt und vor Gebrauch nach Evakuierung im benötigten Lösungsmittel gelöst.

Enantioselektive Mukaiyama-Aldol-Reaktion [11]

Zu einer Lösung von Katalysator (S)-3 (0,56 mmol) in Propionitril (5 ml) tropft man bei -78 °C Benzaldehyd (297 mg, 0,28 ml, 2,80 mmol) gefolgt von 2-Trimethylsilyloxy-hex-1-en (705 mg, 4,10 mmol). Man rührt 14 h bei dieser Temperatur, bricht die Reaktion durch Zugabe von 100 ml ges. wäbr. NaHCO_3 -Lösung ab und extrahiert mit Diethylether (4 $\times$ 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in THF (40 ml) und 1M HCl (20 ml) aufgenommen und 30 min stehen gelassen. Man gibt ges. wäbr. NaHCO_3 -Lösung (200 ml) hinzu, extrahiert mit Diethylether (4 $\times$ 150 ml) und trocknet die vereinigten organischen Phasen (MgSO_4). Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand wird chromatographisch gereinigt (SiO_2 , Ethylacetat-

Hexan); Ausbeute: 580 mg (100%). Aus der zuletzt erhaltenen wäßrigen Phase kann durch Ansäuern auf pH 1,5 und Extraktion mit Ethylacetat 90% des N-Tosyltryptophan-Liganden zurückgewonnen werden.

Literatur

- [1] G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaubmann (Hrsg.), *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Additional and Suppl. Vol. of the 4th Ed., Vol. E 21b; *Stereoselective Synthesis*, Thieme-Verlag, Stuttgart 1995
- [2] I. Ojima (Hrsg.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim 1993
- [3] E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 8966
- [4] E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 8290
- [5] E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2549
- [6] E. J. Corey, T. Ravindranathan, S. Terashima, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 4326
- [7] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 3611
- [8] P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. Le Drian, *Synlett* **1990**, 173
- [9] E. J. Corey, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 3979
- [10] Beispiele siehe in Zitat [9]
- [11] E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6907
- [12] U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **43** (1995) 1068

Korrespondenzanschrift:

Dr. Andreas Speicher
 Fachbereich 11 Organische Chemie,
 Universität des Saarlandes
 Postfach 15 11 50
 D-66041 Saarbrücken
 e-mail: anspeich@rz.uni-sb.de