

# Organokatalyse Jörgensen

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Organokatalysierte asymmetrische $\alpha$ -Aminierung von Aldehyden	2
2.1 Mechanismus	2
2.2 Experimentelle Bandbreite der Reaktion	3
3. Organokatalysierte, stereoselektive Michael- Addition	6
3.1...eines acyclischen Enons mit einem Malonat	6
3.2...eines acyclischen Enons mit einem $\beta$ -Ketoester und anschließender Aldoladdition	10
3.3...von cyclischen 1,3-Dicarbonylen mit Enonen zur Herstellung von optisch aktivem Warfarin	14
3.4 Zusammenfassung	16
4. Literaturangaben	16

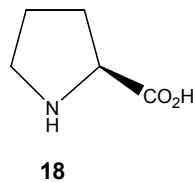
## 1. Einleitung

Bereits vor über 30 Jahren gelangen Hajos, Parrish, Eder, Wiechert und Sauer die erste metallfreie, organokatalysierte asymmetrische Transformation. Hier wurde eine Robinson-Anellierung unter Verwendung von S- Prolin als Katalysator durchgeführt. Erst vor einigen Jahren entwickelten die Arbeitsgruppen um List, Barbas, MacMillan und **Jörgensen** unabhängig voneinander hoch enantioselektive intermolekulare Aminokatalysen. Eine Vielzahl bekannter Reaktionen konnte nun organokatalysiert durchgeführt werden, wie z.B. die Diels- Alder-, Aldol- und Mannich-Reaktionen. Jörgensen et al. zeigten (2002) im besonderen, dass damit auch  $\alpha$ - Aminierungen von Aldehyden und Ketonen durchführbar seien, wodurch auf einfachem Weg  $\alpha$ - Aminoalkohole,  $\alpha$ -Aminoaldehyde,  $\alpha$ -Aminosäuren und die chiralen Auxiliare Oxazolidinone zugänglich wurden (2). Berichte über organokatalysierte Michael-Additionen waren damals nur mit cyclischen Enonen oder sehr schlechten Ausbeuten bekannt. 2003 entwickelten Jörgensen et al. die erste enantioselektive Michael-Addition von Malonaten an acyclische Enone mit hohen Ausbeuten (3.1). Mit dieser effizienten Methode waren weitere chirale Synthese-Bausteine, wie Tetrahydroquionline, zugänglich. In diesem Jahr berichtete dieselbe Gruppe über eine Michael-Addition und anschließender intramolekularer Aldol-Addition (3.2). Desweiteren entwickelte eine Forschungsgruppe um Jörgensen aus der Imidazolidin-katalysierten Michael-Addition eine vielseitige und umweltfreundliche Synthese von Warfarin (3.3).

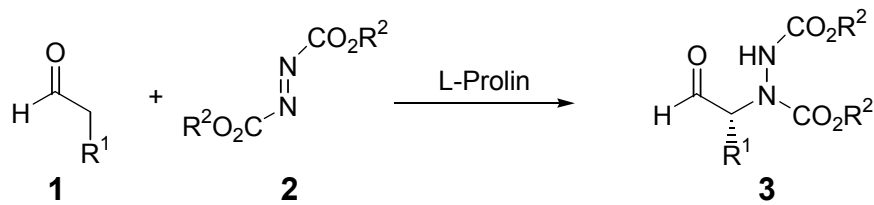
## 2. Organokatalysierte asymmetrische $\alpha$ -Aminierung von Aldehyden

### 2.1 Mechanismus

Ziel ist die direkte Generierung eines stereogenen Kohlenstoffatoms an einem Stickstoffatom durch organokatalysierte, enantioselektive C-N-Bindungsbildung, wobei als Stickstoffquelle ein Azodicarboxylat eingesetzt wird. Als chiraler, metallfreier Katalysator eignet sich L- Prolin **18**.

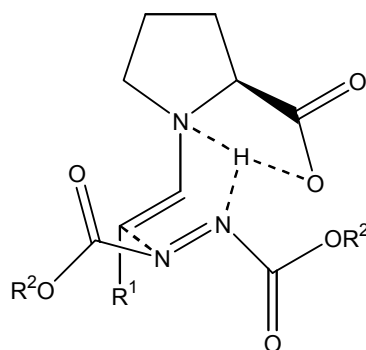


**Abb. 2.1.1:** L-Prolin



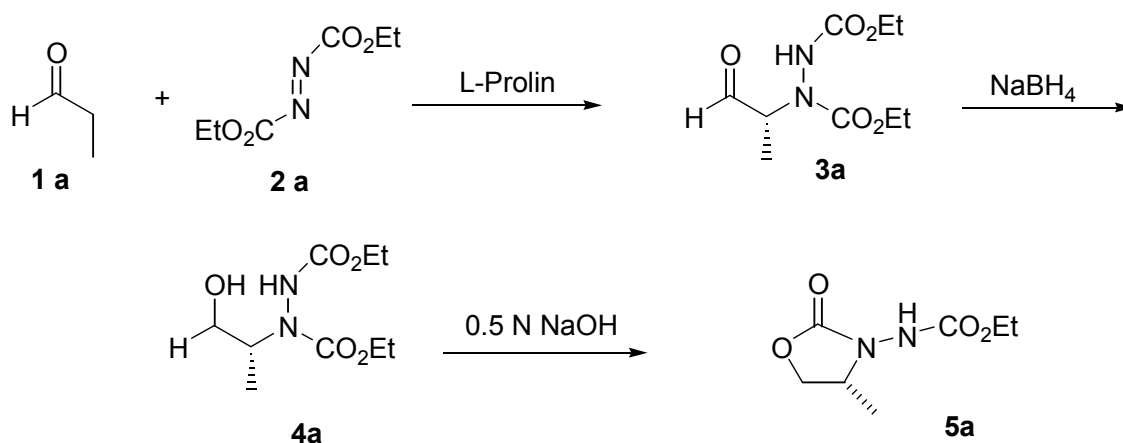
**Schema 2.1.1** L-Prolin-katalysierte  $\alpha$ -Aminierung von Aldehyden [1]

Die Reaktion verläuft vermutlich über eine Enamin-Zwischenstufe. Der („Zimmermann-Traxler-ähnliche“ [2]) Übergangszustand (Abb.2.1.1) bei der Annäherung des Azodicarboxylates **2** ist durch die dreifache Koordination des Protons der Carbonsäure-Funktion des Prolins mit a) dessen Sauerstoffatom, b) dessen Stickstoffatom und c) dem Stickstoffatom des sich nähernden Azodicarboxylates gekennzeichnet.



**Abb. 2.1.2:** Übergangszustand

Als Problem tritt die Acidität des H-Atoms am  $\alpha$ -C-Atom des  $\alpha$ -aminierten Aldehydes **3** auf. Durch Racemisierung nimmt der Enantiomerenüberschuss langsam ab. Dies wird gelöst, in dem der Aldehyd *in situ* zum Alkohol **4** reduziert wird. Somit ist es auf einfachem Weg durch Reduktion mit z.B.  $\text{NaBH}_4$  möglich enantioselektiv  $\alpha$ -Aminoalkohole zu erhalten. Zur besseren Abtrennung wird der Alkohol dann durch Umsetzung mit 0.5 N NaOH in ein N-Amino-Oxazolidinon **5** überführt. Dies wird am Beispiel Propanal **1a** und DEAD **2a** in Schema 2.1.2 gezeigt. Nach Abtrennung kann durch anschließende Hydrolyse das N-Amino-Oxazolidinon wieder in den  $\alpha$ -Aminoalkohol überführt werden.



**Schema 2.1.2** Synthese eines N-Amino-Oxazolidinons

## 2.2 Experimentelle Bandbreite der Reaktion

**Tabelle 2.1** [1]

Eintrag	$R^1$	$R^2$	LM	L-Prolin [mol %]	$t$ [h]	Ausb. [%]	ee [%]
<u>1</u>	Me ( <b>1a</b> )	Et ( <b>2a</b> )	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	50	45	( <b>3a</b> ) 93	92
2	Me	Et	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	55	82	92
3	Me	Et	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5	105	87	91
<u>4</u>	Me	Et	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	2	300	92	84
5	Me	Et	Dichlorethan	50	120	87	89
6	Me	Et	MeCN	50	30	70	91
7	Me	Et	EtOAc	50	300	77	81

8	Me	Et	Toluol	50	450	81	86
9	Me	Et	Dioxan	50	50	86	68
10	Et ( <b>1b</b> )	Et	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	120	( <b>3b</b> ) 77	90
11	Me	<i>i</i> Pr ( <b>2b</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	105	( <b>3c</b> ) 91	88
<u>12</u>	Me	<i>t</i> Bu ( <b>2c</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	205	( <b>3d</b> ) 99	89

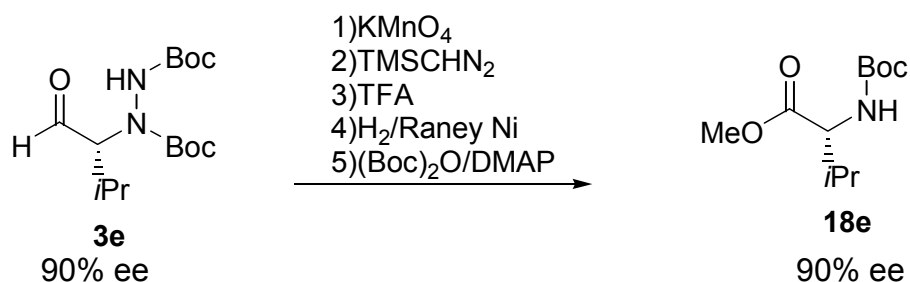
Die Reaktionen wurden bei RT durchgeführt und durch einfache Aufarbeitung (Quenchen mit Wasser, Ausschütteln mit Et<sub>2</sub>O, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, anschließendes Abdampfen von Lösungsmittel und überschüssigem Aldehyd **1**) das Produkt isoliert.

Die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind teilweise sehr gut (s. z.B. *Eintrag 1*). Allerdings wurde hier der Katalysator in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Verwendet man katalytische Mengen (*Eintrag 4*), so verschlechtert sich der Enantiomerenüberschuss und die Reaktion verläuft deutlich langsamer.

Durch geeignete Wahl des Restes R<sup>2</sup> kann eine bessere Schutzgruppe (z.B. R<sup>2</sup> = *t*Bu) für das Stickstoffatom in das Molekül direkt eingeführt werden. Man erzielt ebenfalls hohe Ausbeuten und einen hohen Enantiomerenüberschuss (*Eintrag 12*).

### Herstellung von $\alpha$ -Aminosäuren

Desweiteren wurde 3-Methylbutanal **1 c** mit **2 c** umgesetzt und der  $\alpha$ -aminierte Aldehyd **3 e** erhalten. Dieser wurde durch Umsetzung mit KMnO<sub>4</sub> zur Carbonsäure oxidiert. Wie in Schema 2.2.1 gezeigt, wurde anschließend das zweite Stickstoffatom aus dem Molekül entfernt und das Stickstoffatom erneut Boc-geschützt.



### **Schema 2.2.1** *Synthese eines N-Boc-geschützten $\alpha$ -Aminoesters*

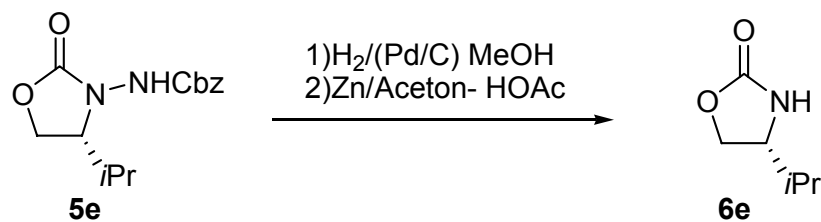
Ein allgemeiner Syntheseweg von  $\alpha$ -Aminosäuren ausgehend von den  $\alpha$ -aminierten Aldehyden ist bisher allerdings nicht bekannt.

### Herstellung von Oxazolidinonen

Oxazolidinone sind chirale Auxiliare, die bei zahlreichen asymmetrischen Synthesen eingesetzt werden.

Ausgehend vom Aldehyd **1c** und Dibenzylazodicarboxylat (**2d**) gelangt man nach Reduktion, Umsetzung mit NaOH und N-Schützung zum N-Aminooxazolidinon **5e**.

Dieses wurde durch Umsetzung mit erst  $H_2/(Pd/C)$  und dann Zn/Aceton in Essigsäure in das Oxazolidinon **6e** überführt (Schema 2.2.2).



**Schema 2.2.2** Überführung eines N-Aminooxazolidinones in ein Oxazolidinon

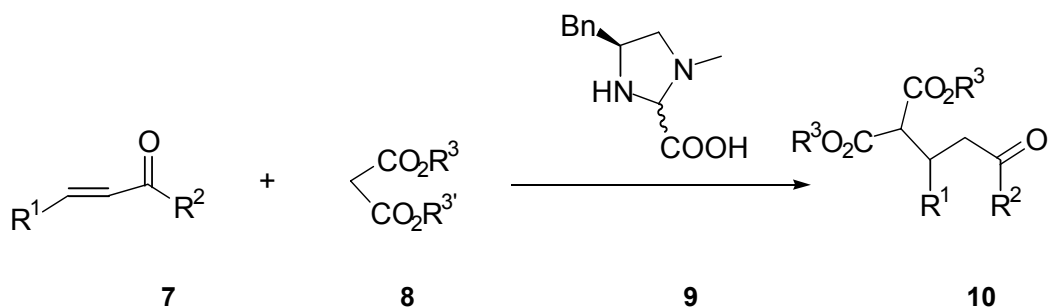
### Fazit

Der gezeigte Reaktionstyp ermöglicht es durch eine einfache und umweltfreundliche Reaktionsführung aus billigen und achiralen Ausgangsmaterialien stereoselektiv  $\alpha$ -Amino-Aldehyde und  $\alpha$ -Alkohole herzustellen. Aus diesen lassen sich ferner  $\alpha$ -Aminosäuren und wie gezeigt Oxazolidinone herstellen. Als nachteilig sind die teilweise sehr langen Reaktionszeiten und die teilweise hohen erforderlichen Menge an Katalysator zu nennen.

### 3. Organokatalysierte, stereoselektive Michael- Addition

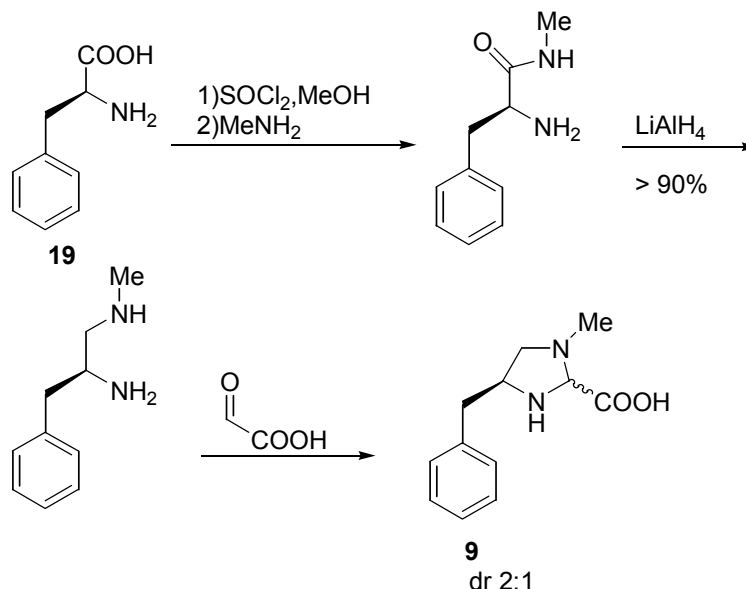
#### 3.1 ...eines acyclischen Enons mit einem Malonat

Ziel ist die direkte enantioselektive C-C-Bindungsbildung. Die Reaktion ist synthetisch einfach durchführbar und vom Aufwand, den Ausbeuten und der Enantioselektivität vergleichbar mit Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen.



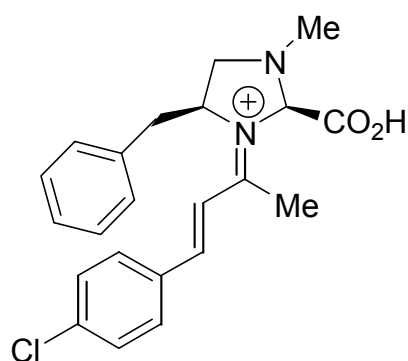
**Schema 3.1.1** Michael-Addition von Malonaten an Enone unter Imidazolidin-Katalyse

Als Katalysator dient ein Imidazolidin **9**, welches sich wie in Schema 3.1.2 gezeigt einfach aus Phenylalanin herstellen lässt [4].



**Schema 3.1.2** Synthese des Imidazolidins **9**

Vom Michael-Addukt aus dem Enon ( $R^1 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ) und Dibenzylmalonat wurde die absolute Konfiguration als R bestimmt. Dies steht im Einklang mit dem vermuteten Übergangszustand (Abb.3.1.1). Das Iminium-Ion ist von der Re-Seite abgeschirmt, so dass sich das Malonat nur günstig von der Si-Seite nähern kann, wodurch die Stereoselektivität der Reaktion zustande kommt.



**Abb. 3.1.1:** Übergangszustand (ein Iminium-Ion)

#### Experimentelle Bandbreite der Reaktion

a) Die Ester-Reste  $R^3$  und  $R^{3'}$  spielen eine entscheidende Rolle bei der Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion. Zunächst wurde Benzylidenacetone **7a** mit den Malonaten **8 a-i** umgesetzt.

**Tabelle 3.1.1** [3]

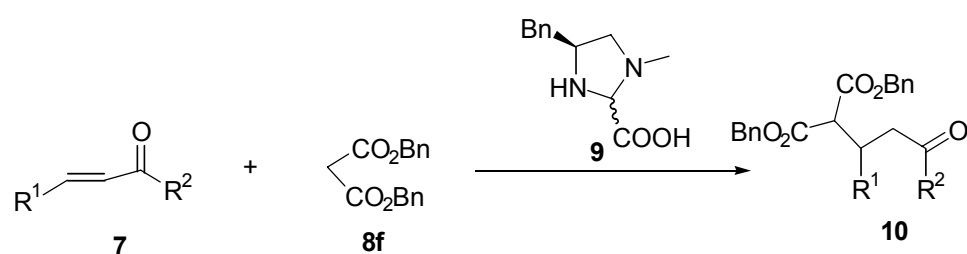
Eintrag	Malonat <b>8</b>	$R^3$	$R^{3'}$	$t$ [h]	<i>d.r.</i>	Ausb.[%]	ee[%]
1	<b>a</b>	Me	Me	120	-	66	73
2	<b>b</b>	Et	Et	120	-	73	91
<u>3</u>	<b>c</b>	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	210	-	26	71
<u>4</u>	<b>d</b>	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	210	-	<5	nd
5	<b>e</b>	allyl	allyl	150	-	92	89
<u>6</u>	<b>f</b>	Bn	Bn	150	-	93	>99
7	<b>g</b>	Bn	Me	150	1:1.5	92	98/97
8	<b>h</b>	Bn	Et	150	1:1	90	90
9	<b>i</b>	Et	<i>t</i> Bu	150	1:1.3	<10	nd

Die Reaktionen wurden bei RT durchgeführt.

Wählt man Reste mit großer sterischer Hinderung (*Einträge 3 und 4*), so verläuft die Reaktion deutlich langsamer und man erzielt wesentlich schlechtere Ausbeuten. Mittelgroße Reste am Malonat ergeben allerdings sehr hohe Ausbeuten und eine hohe Enantioselektivität (*Eintrag 6*)! Die Diastereoselektivität der Bildung unsymmetrischer Addukte **8 g-i** ist sehr schlecht; die Diastereomere fallen etwa in gleichen Mengen an (*Einträge 7-9*).

b) Desweiteren wurden bei gleichem Malonat (Dibenzylmalonat) die Reste des Enons variiert.

**Tabelle 3.1.2 [3]**



Eintrag	$R^1$	$R^2$	<b>10</b>	$t[h]$	Ausb.[%]	ee[%]
<u>1</u>	Ph	Me	<b>f</b>	165	86	99
<u>2</u>	2-Np	Me	<b>j</b>	165	99	90
<u>3</u>	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	Me	<b>k</b>	165	75	98
<u>4</u>	$p\text{-OHC}_6\text{H}_4$	Me	<b>l</b>	165	75	93
<u>5</u>	$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	Me	<b>m</b>	165	84	89
<u>6</u>	$o\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	Me	<b>n</b>	150	87	86
<u>7</u>	$p\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	Me	<b>o</b>	170	58	77
<u>8</u>	2-Furyl	Me	<b>p</b>	150	75	92
<u>9</u>	2-Thienyl	Me	<b>q</b>	165	75	92
<u>10</u>	2-Pyridyl	Me	<b>r</b>	165	95	88
<u>11</u>	$n\text{Bu}$	Me	<b>s</b>	250	61	91
<u>12</u>	$i\text{Pr}$	Me	<b>t</b>	170	33	84
<u>13</u>	Ph	Et	<b>u</b>	250	66	95
<u>14</u>	Ph	$i\text{Pr}$	<b>v</b>	170	2	94
<u>15</u>	$\text{MeO}_2\text{C}$	Me	<b>w</b>	288	59	59

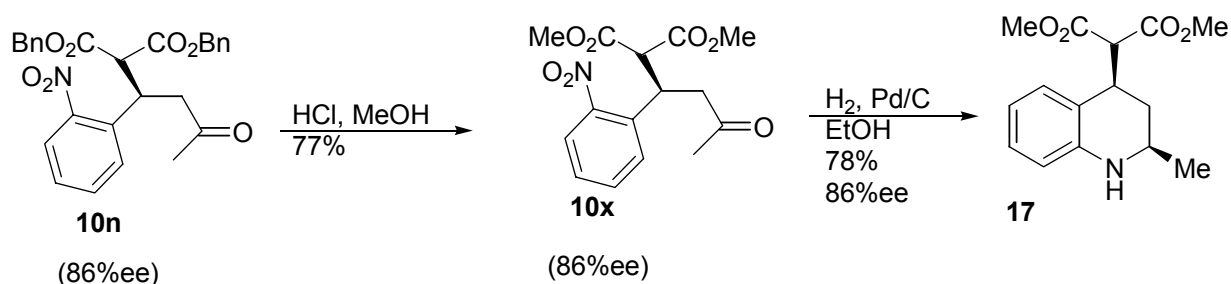
Mit Me als R<sup>2</sup> und einem aromatischen R<sup>1</sup> wurden hohe Ausbeuten und hohe Enantioselektivitäten erzielt. Dabei wurden an den Benzolring des aromatischen Restes sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Gruppen substituiert. Beide wirkten sich nicht merklich auf die Höhe der Ausbeute und die Enantioselektivität aus (z.B. *Einträge 4 und 5*). Desweiteren wurden heteroaromatische Enone getestet. Auch hier erzielte man gute bis sehr gute Ausbeuten und einen hohe ee-Werte (*Einträge 8-10*).

Die Wahl des sterisch anspruchsvolleren Restes R<sup>2</sup> *iPr*, ergab eine schlechte Ausbeute (*Eintrag 14*). Es wird angenommen, dass aufgrund der sterischen Hinderung die Annäherung des Katalysators erschwert wird und somit die Reaktionsgeschwindigkeit abnimmt. Dies wirkt sich aber nicht auf die Enantioselektivität aus!

### Synthese von Tetrahydroquinolinen

Der Tetrahydroquinolin-Kern ist Bestandteil einer Vielzahl biologisch aktiver Verbindungen und in der Naturstoff-Synthese ein wichtiger Baustein [5].

Die Michael-Addukte können in einer Eintopf-Reaktion nach Umesterung auf einem einfachen synthetischen Weg in Tetrahydroquinoline überführt werden, wie es in Schema 3.1.3 am Beispiel von dem Michael-Addukt **10n** gezeigt wird.



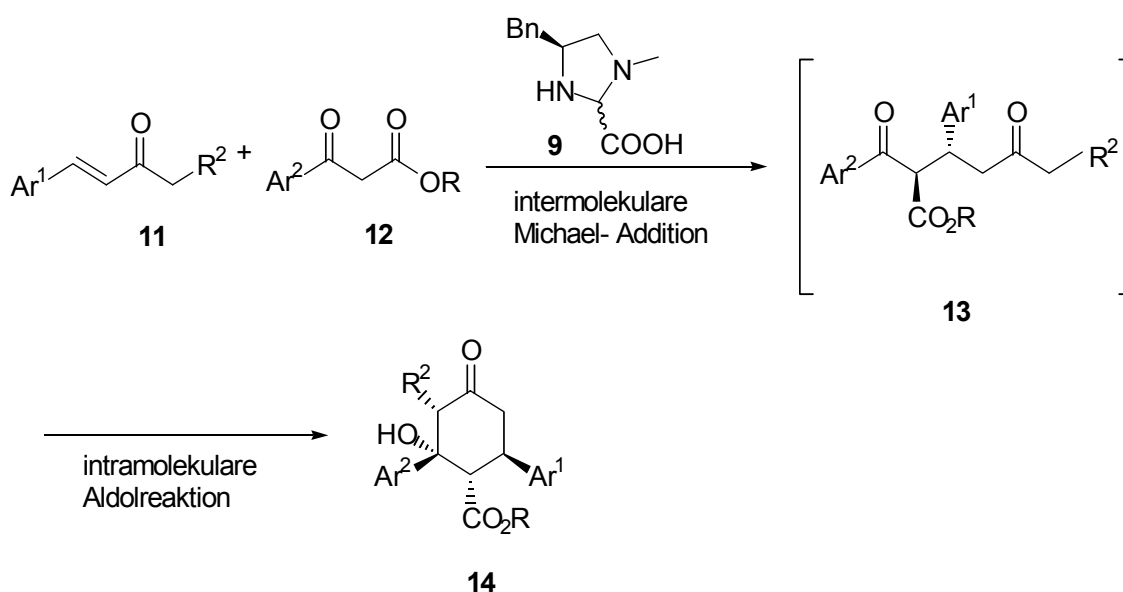
**Schema 3.1.3** Synthese von 2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-malonsäuredimethylester **17**

### 3.2...eines acyclischen Enons mit einem $\beta$ -Ketoester und anschließender Aldoladdition

Desweiteren wurden ebenfalls unter Imidazolidinkatalyse acyclische Enone mit acyclischen  $\beta$ -Ketoestern umgesetzt.

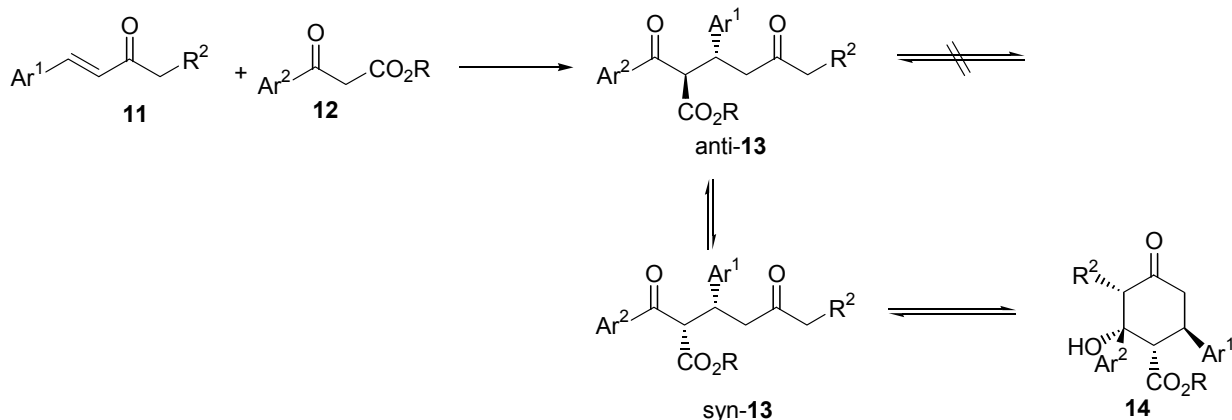
#### Mechanismus

Nach der intermolekularen Michael- Addition erfolgt direkt eine intramolekulare Aldoladdition. Damit entstehen bei der sogenannten *Domino*-Reaktion mehrere stereogene Zentren.



#### **Schema 3.2.1 *Domino*-Reaktion**

Die Domino-Reaktion verläuft diastereoselektiv. Dies lässt sich folgendermaßen erklären: Bei der intermolekularen Michael-Addition werden durch den chiralen Katalysator stereoselektiv zwei stereogene Zentren generiert (s. ÜZ unter 3.1), von denen aber nur das C-5-Zentrum des späteren Sechsrings (Kohlenstoff am  $\text{Ar}^1$ ) stabil ist. Aufgrund der Acidität des Protons am C-4 (Konjugation des Anions zur Carbonyl-Gruppe), epimerisiert dieses und in der Lösung liegen die syn- und anti-Michael-Addukte im Gleichgewicht vor (Schema 3.2.2).



### Schema 3.2.2 Diastereoselektivität bei der Domino Michael-Aldol-Reaktion [4]

Die anschließende intramolekulare Aldol-Addition ist hoch diastereoselektiv. Es wird nur derjenige Sechsring gebildet, an dem alle größeren Substituenten equatorial stehen (Abb. 3.2.1) Das anti-Addukt **13** kann aufgrund sterischer Hinderung keine Aldol-Addition eingehen.

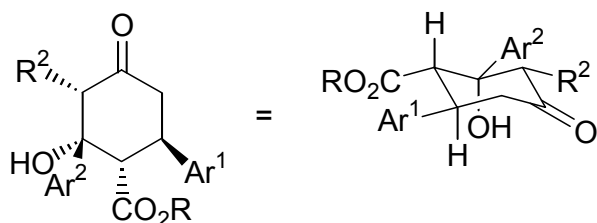


Abb. 3.2.1: Sechsring

Es wird vermutet, dass die Aldol-Reaktion nicht über chirale Katalyse, sondern basenkatalysiert verläuft und Imidazolidin lediglich als Base wirkt.

Der Katalysator erfüllt bei der Domino-Reaktion also drei Funktionen:

- Aktivierung des Michael-Akzeptors durch Bildung des Iminium-Ions (ÜZ).
- Deprotonierung des  $\beta$ -Ketoesters und damit Bildung des aktiven Michael-Donators
- Deprotonierung des Alkylrestes und damit Bildung des Enolat-Ions bei der Aldol-Addition.

## Experimentelle Bandbreite

### 1) **Tabelle 3.2.1** [6]

Ar<sup>1</sup> = Ar<sup>2</sup> = Ph und R<sup>2</sup> = H

Eintrag	R	<b>12</b>	<b>9</b> [mol %]	LM	<b>14</b>	t[h]	Ausb.[%]	d.r.	ee [%]
1	Et	<b>a</b>	20	-ohne-	<b>a</b>	110	89	>97:3	70
2	Et	<b>a</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>a</b>	144	60	>97:3	88
3	Et	<b>a</b>	10	H <sub>2</sub> O	<b>a</b>	93	< 5	-	-
4	Et	<b>a</b>	10	EtOH/ H <sub>2</sub> O	<b>a</b>	93	57	>97:3	87
<u>5</u>	Bn	<b>b</b>	10	-ohne-	<b>b</b>	96	20	>97:3	94
6	Bn	<b>b</b>	10	-ohne-	<b>b</b>	120	60	>97:3	95
7	Bn	<b>b</b>	10	THF	<b>b</b>	96	10	>97:3	99
8	Bn	<b>b</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>b</b>	80	42	>97:3	94
9	Bn	<b>b</b>	10	EtOH	<b>b</b>	44	89	>97:3	89
10	Bn	<b>b</b>	10	EtOH	<b>b</b>	190	80	>97:3	95
11	Bn	<b>b</b>	10	MeOH	<b>b</b>	44	52	>97:3	90
12	Bn	<b>b</b>	10	CH <sub>3</sub> CN	<b>b</b>	68	70	>97:3	90
13	Bn	<b>b</b>	10	CH <sub>3</sub> CN	<b>b</b>	42	30	>97:3	91

Die Reaktionen wurden meistens bei RT durchgeführt, *Einträge 10 und 13*: T= 10°C

Mit Bn als Rest R wurden höhere Enantioselektivitäten erzielt, als mit Et.

Es wurden mit beiden  $\beta$ -Ketoestern verschiedene Lösungsmittel getestet. Während die Ausbeuten stark schwankten, ist die Enantioselektivität in allen Lösungsmitteln außer Wasser sehr gut. In protischen Lösungsmitteln, wie MeOH und EtOH, lief die Reaktion am schnellsten und mit den höchsten Ausbeuten ab. Die Reaktion ohne Lösungsmittel ergab gute bis sehr gute Enantiomerenüberschüsse, aber schlechtere Ausbeuten (z.B. *Eintrag 5*).

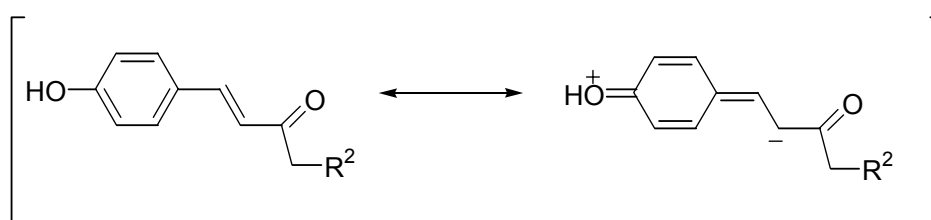
Als Katalysatoren wurden weitere chirale Amine, wie L-Prolin, getestet. Die Reaktion lief zwar schnell ab, aber das Produkt fiel als Racemat an.

2) **Tabelle 3.2.2** [6]

Eintrag	Ar <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>11</b>	Ar <sup>2</sup> /R	t [h]	<b>14</b>	Ausb.[%]	d.r.	ee[%]
1	Ph	H	<b>a</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	192	<b>b</b>	80	>97:3	95
2	2-Np	H	<b>b</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	95	<b>c</b>	85	>97:3	91
3	4-Cl-Ph	H	<b>c</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	95	<b>d</b>	60	>97:3	97
	4-Cl-Ph	H	<b>c</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	240	<b>d</b>	80	>97:3	93
<u>4</u>	4-OH-Ph	H	<b>d</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	95	<b>e</b>	20	>97:3	99
5	2-NO <sub>2</sub> -Ph	H	<b>e</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	125	<b>f</b>	56	>97:3	96
6	2-furyl	H	<b>f</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	140	<b>g</b>	40	>97:3	85
7	2-thienyl	H	<b>g</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	165	<b>h</b>	52	>97:3	83
8	2-pyrimidyl	H	<b>h</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	240	<b>i</b>	84	>97:3	89
9	Ph	Me	<b>i</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	95	<b>j</b>	50	>97:3	95
	Ph	Me	<b>i</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	165	<b>j</b>	61	>97:3	96
10	Ph	H	<b>j</b>	Ph/Bn ( <b>12b</b> )	140	<b>k</b>	70	>97:3	86
11	Ph	H	<b>a</b>	4-F-Ph/Me( <b>12c</b> )	160	<b>l</b>	44	>97:3	92
12	Ph	H	<b>a</b>	4-MeO- Ph/Et( <b>12d</b> )	165	<b>m</b>	22	>97:3	90

Die Reaktionen wurden bei RT in EtOH durchgeführt (Einträge 1 und 8: T= 10°C).

Auch mit anderen aromatischen Resten Ar<sup>1</sup> wurden hohe ee-Werte erzielt, wobei die Ausbeuten nur mittelmäßig bis gut waren. Die geringe Ausbeute an **14 e** (Eintrag 4) ist auf den elektronenschiebenden Substituenten (OH) am Ar<sup>1</sup> in der para-Position zurückzuführen (Abb.3.2.2). Dadurch ist die Elektronendichte an der Doppelbindung des Enons erhöht und dieses somit als Michael-Akzeptor weniger reaktiv. Dies gilt ebenfalls für den Ketoester **12 d**. Hier ist aufgrund der Resonanz die Elektronendichte an der C=O-Gruppe erhöht, womit diese für die intramolekulare Aldol-Addition weniger reaktiv ist.

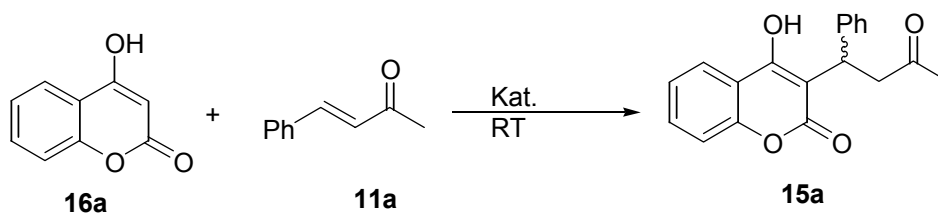


**Abb. 3.2.2:** Mesomere Grenzformeln des Enons **11d**

### 3.3 ...von cyclischen 1,3- Dicarbonylen mit Enonen zur Herstellung von optisch aktivem Warfarin

Warfarin (4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)cumarin) **15a** ist ein chirales Antikoagulant (blutgerinnungshemmendes Mittel), das in der Humanmedizin nach Operationen eingesetzt wird, um das Risiko von Thrombosen zu verringern [8]. Die Herstellung von enantiomerenreinem Warfarin ist von großem pharmazeutischem Interesse, da die beiden Enantiomere unterschiedlich stark im Körper wirken und abgebaut werden.

Es wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Ansätze zur Herstellung von optisch reinem Warfarin veröffentlicht. Jörgensen et al. schlagen eine organokatalysierte Synthese ausgehend von 4-Hydroxycumarin **16a** und Benzylidenacetone **11a** vor. Als Katalysatoren wurden (S)-Prolin, und die verschiedenen Imidazolidine **9**, **9b** und **9c** getestet.



Schema 3.3.1 Synthese von Warfarin

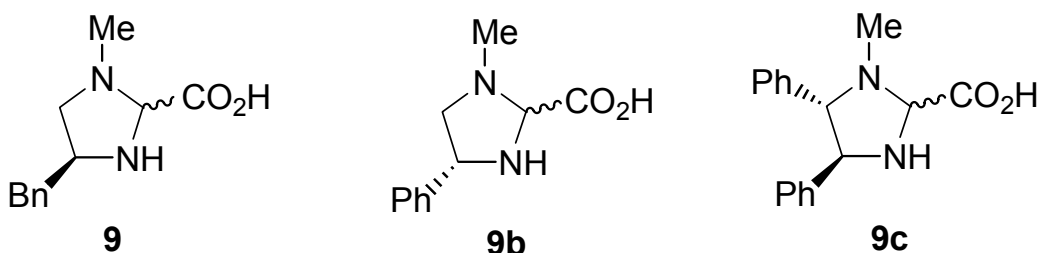


Abb.: 3.3.1 Imidazolidine

Tabelle 3.3.1 [7]

Eintrag	Katalysator	[mol %]	LM	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	(S)-Prolin	50	DMSO	15	85	0
2	<b>9</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	70	77	62 (S)

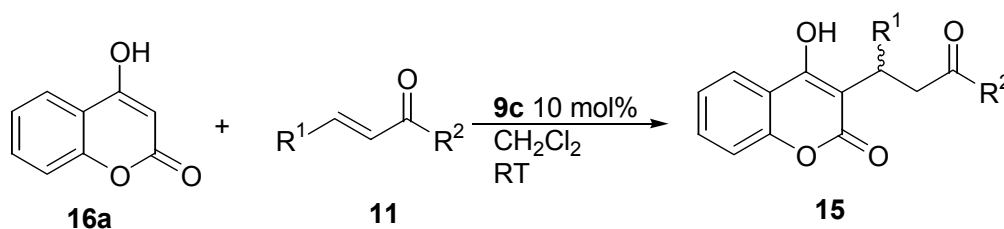
3	<b>9</b>	5	THF	70	85	70 (S)
4	<b>9</b>	10	EtOH	70	69	47 (S)
5	<b>9</b>	10	H <sub>2</sub> O	90	22	49 (S)
6	<b>9b</b>	10	THF	130	83	56 (R) <sup>[a]</sup>
7	(R,R)- <b>9c</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	150	96	82 (R) <sup>[a]</sup>
8	(S,S)- <b>9c</b>	10	THF	130	90	80 (S) <sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Nach Umkristallisation aus Aceton/Wasser stieg die Enantiomerenreinheit auf bis zu >99.9 % an.

Mit dem Katalysator **9 c** wurden also die besten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erzielt. Auch hier ist zu bemerken, dass die eingesetzten 10 mol % nicht mehr katalytischen Mengen entsprechen.

Um die Bandbreite der Reaktion in Erfahrung zu bringen, wurden verschiedene Enone mit 4-Hydroxycumarin umgesetzt.

**Tabelle 3.3.2 [7]**



Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>11</b>	Katalysator	t[h]	<b>15</b>	Ausb.[%]	ee[%]
1	4-Cl-Ph	Me	<b>b</b>	(S,S)- <b>4c</b>	130	<b>b</b>	86	82 (S)
2	4-Cl-Ph	Me	<b>b</b>	(S,S)- <b>4c</b>	200	<b>b</b>	68	87 (S)
3	4-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	<b>c</b>	(S,S)- <b>4c</b>	130	<b>c</b>	81	83 (S)
4	4-MeO-Ph	Me	<b>d</b>	(S,S)- <b>4c</b>	160	<b>d</b>	91	82 (S)
5	2-Np	Me	<b>e</b>	(S,S)- <b>4c</b>	130	<b>e</b>	81	83 (S)
6	nBu	Me	<b>f</b>	(R,R)- <b>4c</b>	60	<b>f</b>	99	84 (S)
7	iPr	Me	<b>g</b>	(S,S)- <b>4c</b>	90	<b>g</b>	77	83 (S)
8	2-Thienyl	Me	<b>h</b>	(R,R)- <b>4c</b>	150	<b>h</b>	78	79 (R)
9	2-Furyl	Me	<b>i</b>	(R,R)- <b>4c</b>	150	<b>i</b>	75	75 (R)
10	Ph	Et	<b>j</b>	(S,S)- <b>4c</b>	130	<b>j</b>	84	88 (S)
11	Ph	iPr	<b>k</b>	(S,S)- <b>4c</b>	180	<b>k</b>	71	85 (S)

### **3.4 Zusammenfassung**

Die organokatalysierte, stereoselektive Michael-Addition stellt eine preisgünstige, metallfreie und synthetisch einfach durchführbare Möglichkeit dar, eine Vielzahl chiraler Bausteine für die organische Synthese herzustellen. Die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind unter den geeigneten Reaktionsbedingungen hoch.

### **4. Literaturangaben**

- [1] A. Bögevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K.A. Jörgensen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, Nr. 10, 1868-1871
- [2] R.O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1005-1008
- [3] N. Halland, P.S. Aburel, K.A. Jörgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, Nr.6, 685-689
- [4] N. Halland, R.G. Hazell, K.A. Jörgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8331-8338
- [5] R.A. Bunce, D.M. Herron, L.B. Johnson, S.V. Kotturi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2822-2827
- [6] N. Halland, P.S. Aburel, K.A. Jörgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1292-1297
- [7] N. Halland, T. Hansen, K.A. Jörgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5105-5107
- [8] CD Römpp Chemie Lexikon- Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme 1995