

# Aufbau quartärer Stereozentren: neue Möglichkeiten durch enantioselektive Michael-Reaktion

Jens Christoffers\* und Angelika Baro

## Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · C-C-Kupplungen · Enantioselektivität · Michael-Additionen · Übergangsmetalle

Die stereoselektive Knüpfung von C-C-Bindungen ist von zentraler Bedeutung für die Synthese enantiomerenreiner Natur- und Wirkstoffe. Dabei bereitet der Aufbau tertiärer Stereozentren heute dank der zur Verfügung stehenden Vielfalt an chiralen Auxiliaren, Reagentien und Katalysatoren meist keine Schwierigkeiten. Hingegen ist die Synthese komplexer Moleküle mit quartären Stereozentren eine wesentlich anspruchsvollere Aufgabe. Jede enantioselektive Synthesemethode demonstriert ihren Wert, wenn es um den Aufbau dieser vollständig substituierten Kohlenstoffzentren geht.<sup>[1]</sup>

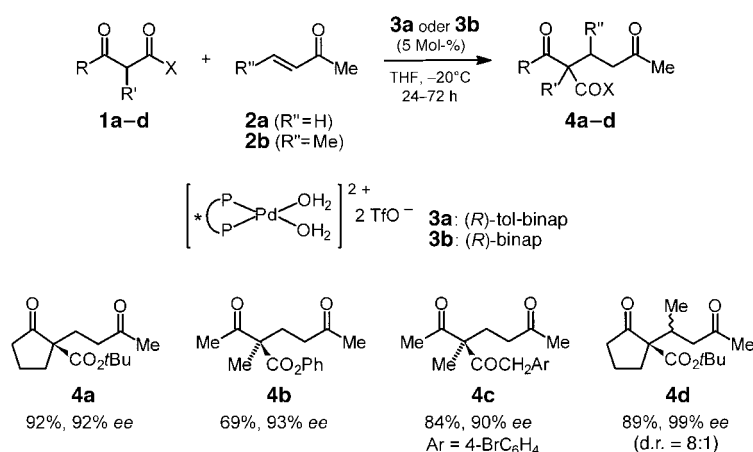
Eine fundamentale Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen ist die als Michael-Reaktion bekannte konjugierte Addition (1,4-Addition) von Enolaten an Acceptor-substituierte Olefine, die klassischerweise durch Brønsted-Basen,<sup>[2]</sup> aber auch durch eine Reihe von Metallverbindungen<sup>[3]</sup> katalysiert wird. Eine entscheidende Innovation auf dem von zahlreichen Gruppen seit langem untersuchten Gebiet der metallkatalysierten, enantioselektiven Michael-Reaktion<sup>[4]</sup> gelang kürzlich Sodeoka et al.<sup>[5]</sup> Erstmals wurden durch die von diesen Autoren entwickelte Michael-Reaktion von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen **1** mit Enonen **2** quartäre Stereozentren mit einem Enantiomerenüberschuss (*ee*) von über 90% bei

der mit  $-20^{\circ}\text{C}$  relativ hohen Temperatur mit Palladium(II) als katalytisch aktivem Übergangsmetall aufgebaut. Die  $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Diaquadiosphorankomplexe **3a** und **3b** tragen als chirale Liganden (*R*)-tol-binap bzw. (*R*)-binap. In Schema 1 sind exemplarisch vier typische Reaktionsprodukte **4a–d** aufgeführt.

Sowohl cyclische (**1a**) als auch acyclische (**1b**)  $\beta$ -Ketoester liefern in der durch **3a** katalysierten Michael-Reaktion mit Methylvinylketon (**2a**) bei  $-20^{\circ}\text{C}$  die entsprechenden Produkte **4a, b** in moderaten bis guten Ausbeuten mit  $>90\%$  *ee*. Bemerkenswert ist die Verwendung der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl- und Phenyl- $\beta$ -ketoester. Die Umsetzung des  $\beta$ -Diketons **1c** ( $\text{X} = \text{CH}_2\text{Ar}$ ) in Gegenwart des Katalysators **3b** (10 Mol-%) bei  $-10^{\circ}\text{C}$  ist besonders hervorzuheben, denn für die Bildung von nichtcyclischen Triketonen wie **4c** mit derart hoher Stereoselektivität

durch asymmetrische Michael-Reaktion gibt es bislang in der Literatur keine Präzedenz. Ungewöhnlich ist auch die hohe Stereoselektivität im Fall des substituierten Enons **2b**. Bei der durch **3b** katalysierten Umsetzung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  entsteht ein Gemisch zweier Diastereomere mit d.r. = 8:1, wobei der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers **4d** 99% beträgt.

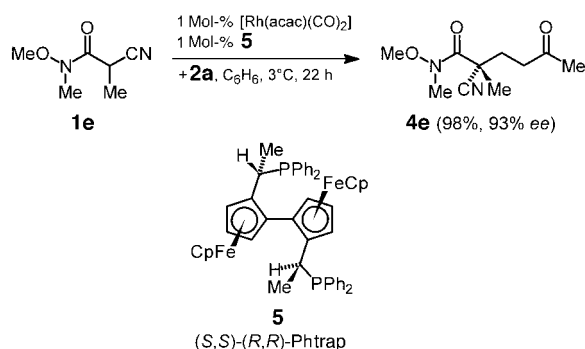
Die Leistungsfähigkeit der von Sodeoka et al. vorgestellten Methode lässt sich besonders würdigen, wenn man die bisher auf diesem Gebiet erschienenen Arbeiten betrachtet: Wynberg und Helder nutzten erstmals 1975 Cinchona-Alkaloide für basenkatalysierte, enantioselektive Michael-Reaktionen.<sup>[6]</sup> Etwa 10 Jahre später erschien die erste Arbeit von Brunner und Hammer über Übergangsmetall-Katalyse mit Cobalt.<sup>[7]</sup> In beiden Fällen werden quartäre Stereozentren selektiv mit bis zu 68% *ee*



**Schema 1.** Enantioselektive Pd-Katalyse nach Sodeoka et al. **4c, d**: Umsetzung bei  $-10^{\circ}\text{C}$ . Der *ee*-Wert des Hauptdiastereoisomers von **4d** ist angegeben. tol-binap = 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

[\*] Prof. Dr. J. Christoffers, Dr. A. Baro  
 Institut für Organische Chemie  
 Universität Stuttgart  
 Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart  
 (Deutschland)  
 Fax: (+49) 711-685-4269  
 E-mail: jchr@po.uni-stuttgart.de

aufgebaut, eine Marke, die in den darauffolgenden Jahren durch Desimoni et al. auf 75% *ee* gesteigert wurde.<sup>[8]</sup> Den ersten Höhepunkt erzielten Ito et al. 1992 mit Michael-Reaktionen zwischen  $\alpha$ -Methyl-substituierten Cyanessigsäureestern und Vinylketonen oder Acrolein in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators, der in situ aus dem chiralen Liganden 2,2'-Bis[1-(diphenylphosphanyl)ethyl]-1,1'-biferrocen [(*R,R*)-(*S,S*)-Phtrap, **5**] und [RhH(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] gebildet wurde.<sup>[9]</sup> Der Diphosphanligand mit seinen sowohl planaren als auch zentralen Chiralitätselementen bildet mit Rhodium einen *trans*-Chelatkomplex. Unter den gleichen Bedingungen ließen sich auch Cyanessigsäureamide wie **1e** mit Vinylketonen oder Acrolein in der  $\alpha$ -Position alkylieren (Schema 2),<sup>[9d]</sup> wobei der Katalysator in situ aus dem phosphanfreien [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] generiert wurde. Das in guter Ausbeute und Selektivität erhaltene Weinreb-Amid **4e**



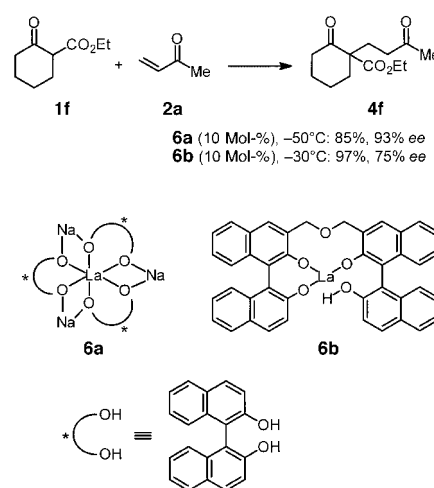
**Schema 2.** Rh-katalysierte asymmetrische Michael-Reaktion nach Ito et al. Cp = Cyclopentadienyl, Phtrap = 2,2'-Bis[1-(diphenylphosphanyl)ethyl]-1,1'-biferrocen, acac = Acetylacetonato.

kann leicht in weitere Carbonylderivate überführt werden. Eine sehr ähnliche Reaktion wurde kürzlich von Motoyama et al. publiziert: In Gegenwart des in situ aus [RhCl(coe)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> und [(phebox)SnMe<sub>3</sub>] erzeugten Katalysators verläuft die Umsetzung von  $\alpha$ -Cyanpropionaten mit Acrolein mit bis zu 86% *ee* (coe = Cycloocten, phebox = 2,6-Bis-(oxazoliny)phenyl).<sup>[10]</sup>

Der entscheidende Durchbruch auf dem Gebiet der metallkatalysierten asymmetrischen Michael-Reaktion gelang jedoch 1994 Shibasaki und Mitarbeitern, deren Heterodimetall-Katalysatorsysteme eine große Anwendungsbreite aufweisen.<sup>[11]</sup> Für die Bildung von

tertiären Stereozentren, die in hohen Ausbeuten mit bis zu 99% *ee* bei 0°C erfolgt, ist das Verfahren derzeit konkurrenzlos,<sup>[12]</sup> für den Aufbau quartärer Stereozentren sind dagegen tiefe Temperaturen erforderlich (Schema 3).<sup>[13]</sup> Ferner wird eine relativ große Menge des Katalysators **6a** (Lanthan-Natrium-Binaphtholat) benötigt. In **6a** ist das Seltenerdmetall Lanthan von drei chiralen Binaphtholat-Liganden oktaedrisch umgeben, die wiederum jeweils paarweise von Alkalimetallionen verbrückt sind (Schema 3).

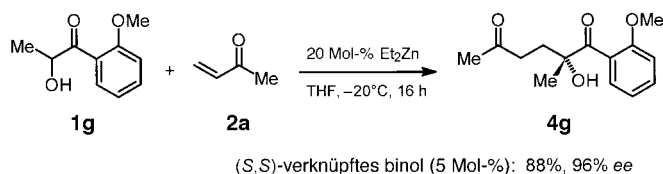
In den letzten Jahren sind in der Arbeitsgruppe Shibasakis Anstrengungen unternommen worden, einen luftstabilen, lagerfähigen und wiederverwendbaren La-binol-Katalysator zu entwickeln (binol = 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl). Im Jahr 2000 wurde ein Katalysatorsystem mit „verknüpftem binol“ als Liganden (**6b**) vorgestellt, das diese Eigenschaften hat (Schema 3).<sup>[14,15]</sup> Für die Synthese tertiärer Stereozentren sind derartige Katalysatoren sicherlich nahe am Optimum im Hinblick auf Stereoselektivität, Benutzerfreundlichkeit und Wiederverwendbarkeit. Wie Schema 3 jedoch exemplarisch für die Synthese von **4f** zeigt, werden diese Erwartungen bei quartären Stereozentren leider nicht erfüllt (75% *ee* bei –30°C). Wird jedoch das Lanthanatom durch ein Zinkatom ersetzt, verbessern sich für den „Linked-binol-Liganden“ die Selektivitäten bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Hydroxyketonen wie **1g** als Donoren. Als Produkte werden tertiäre Alkohole bei –20°C mit bis zu 96% *ee* erhalten, wie in Schema 4 exemplarisch für das Produkt **4g** gezeigt wird.<sup>[16]</sup> In diesem Licht



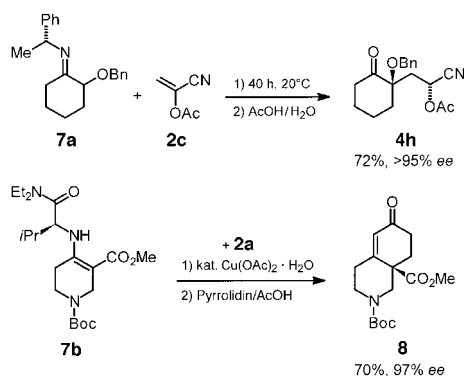
**Schema 3.** Enantioselective Michael-Reaktion unter La-Katalyse nach Shibasaki et al.

scheint die eingangs behandelte neueste Entwicklung der Pd-Katalyse von Soedeoka et al. ein Meilenstein für den Aufbau quartärer Stereozentren durch Michael-Reaktionen zu sein.

Neben den katalytischen Verfahren sind auxiliärvermittelte asymmetrische Michael-Reaktionen nach wie vor von großer Bedeutung, da sie ein breites Substratspektrum tolerieren und in der Regel unter vergleichsweise milden und neutralen Bedingungen ablaufen. 1985 berichteten Pfau et al. über die Verwendung von 1-Phenylethylamin, das sich als einfach zugängliches und universell einsetzbares Auxiliar etabliert hat.<sup>[17]</sup> Die C-C-Bindungsknüpfung erfolgt über eine Enamin-Michael-Reaktion, die über einen cyclischen, einer Aza-En-Reaktion ähnlichen Übergangszustand verläuft. Gelegentlich sind höhere Temperaturen und, besonders für einfache Vinylketone als Michael-Acceptoren, der stöchiometrische Zusatz einer Lewis-Säure oder Hochdruckbedingungen erforderlich. Die Umsetzung nach d'Angelo et al. zwischen dem  $\alpha$ -Alkoxyimin **7a** und Acrylnitril **2c**, das als umgepoltes Acetaldehyd-Äquivalent angesehen werden kann, liefert das Pro-



**Schema 4.** Enantioselective Michael-Reaktion unter Zn-Katalyse mit dem Linked-binol-Liganden nach Shibasaki et al. binol = 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl.



**Schema 5.** Auxiliärvermittelte Michael-Reaktion von **7a** nach d'Angelo et al. und von Piperidonderivat **7b** nach Christoffers et al. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bn = Benzyl.

dukt in guter Ausbeute mit ausgezeichneter Diastereo- und Enantioselektivität (Schema 5).<sup>[18]</sup>

Effiziente Auxiliare für kupferkatalysierte Michael-Reaktionen sind auch  $\alpha$ -Aminocarbonsäureamide. Die Umsetzung von Enaminen wie **7b** mit einfachen Vinylketonen wie **2a** in Gegenwart katalytischer Mengen  $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  bei Raumtemperatur in Aceton als Lösungsmittel liefert nach Abspaltung des Auxiliars die Produkte mit Selektivitäten bis zu 99% ee.<sup>[19]</sup> Die leicht aus natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren zugänglichen Auxiliare können nahezu quantitativ zurück gewonnen werden. Ein besonderer Vorteil dieser kupferkatalysierten Reaktion gegenüber der Metallkatalyse nach Shibasaki et al. liegt in der Kompatibilität mit Substraten, die eine Donor-Funktion enthalten, z.B. ein Carbamat, wie die in Schema 5 gezeigte Synthese des Bicyclus **8** aus dem Piperidonderivat **7b** belegt.<sup>[20]</sup>

[1] Übersichten: a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597; b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*,

388–401; c) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; d) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419–460.

- [2] Übersichten: a) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179–555; b) D. A. Oare, C. H. Heathcock in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 19 (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley-Interscience, New York, **1989**, S. 227–407; c) *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. 9: P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**; d) intramolekulare Michael-Reaktionen: R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, *Org. React.* **1995**, *47*, 315–552.
- [3] Übersicht: J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259–1266.
- [4] Übersichten: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196; b) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061; c) J. Leonard, E. Díez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051–2061; d) Y. Yamamoto, S. G. Pyne, D. Schinzer, B. L. Feringa, J. F. G. A. Jansen, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. Aufl. 1952–, Vol. E21b, **1995**, S. 2011–2155; e) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806.
- [5] Y. Hamashima, D. Hotta, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240–11241.
- [6] a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057–4060; b) K. Hermann, H. Wynberg, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2208–2212.
- [7] H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312–313.
- [8] a) G. Desimoni, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2927–2934; b) G. Desimoni, G. Dusi, G. Faita, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131–4144; c) G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, M. Mella, M. G. Zampori, M. Zema, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10203–10212.
- [9] a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 593–596; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295–8296; c) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439–4454; d) M. Sawamura, H. Hamashima, H. Shinoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6479–6482; e) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2559–2562.
- [10] Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2968–2975.
- [11] Übersichten: a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209; b) M. Kanai, M. Shibasaki in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 569–592.
- [12] Y. Xu, K. Ohori, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2585–2588.
- [13] H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561–5564.
- [14] Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506–6507.
- [15] a) S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8473–8478; b) N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4251–4254; c) R. Takita, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *43*, 4661–4665; Übersichten: d) S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3–15; e) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999.
- [16] S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582–2590.
- [17] a) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273–274; b) I. Jabin, G. Revial, M. Pfau, P. Netchitaïlo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 563–567; c) C. Camara, D. Joseph, F. Dumas, J. d'Angelo, A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1445–1448; Übersicht: d) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505.
- [18] L. Keller, C. Camara, A. Pinheiro, F. Dumas, J. D'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 381–383.
- [19] a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2871–2874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2752–2754; b) J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1014–1027.
- [20] J. Christoffers, H. Scharl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1505–1508.