

Polycyclen

Organokatalytische, asymmetrische Eintopf-Synthese von funktionalisierten tricyclischen Kohlenstoffgerüsten durch eine Tripelkaskade/Diels-Alder-Sequenz**

Dieter Enders,* Matthias R. M. Hüttel, Jan Runsink, Gerhard Raabe und Bianca Wendt

Professor Teruaki Mukaiyama zum 80. Geburtstag gewidmet

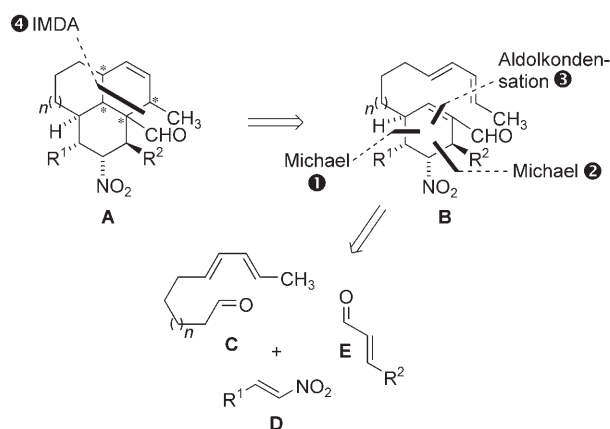
Die Entwicklung effizienter asymmetrischer Methoden zur Synthese komplexer, polycyclischer Strukturen ist nach wie vor eine bedeutende Aufgabe in der präparativen Chemie.^[1,2] Hierfür bieten sich Dominoreaktionen an, deren Teilreaktionen aufeinanderfolgend unter den gleichen Reaktionsbedingungen ablaufen.^[2,3b] Ein wichtiges Ziel ist die Einbindung asymmetrischer Katalyse in solche Dominoprozesse.^[2,3] Hierbei wird besonders die Entwicklung organokatalytischer Dominoreaktionen angestrebt,^[4] die nicht nur effizienter als stufenweise Prozesse sind, sondern darüber hinaus auch die Vorteile der umweltfreundlichen, robusten und nicht toxischen Organokatalysatoren nutzen.^[5] Besonders chirale sekundäre Amine haben sich in Kaskadenreaktionen bewährt, da sie zwei Aktivierungsmodi für Carbonylverbindungen aufweisen (Enamin- und Iminiumaktivierung).^[6] Das erste Beispiel für eine solche Strategie, bei der asymmetrische Organokatalyse genutzt wird, stammt aus dem Jahr 2000 von Barbas und Bui.^[7] Vor kurzem wurden von List et al.,^[8] MacMillan et al.^[9] und Jørgensen et al.^[10] in einem zweistufigen Dominoprozess zunächst eine Iminium- und anschließend eine Enaminaktivierung ausgeführt. Kurz danach entwickelten wir eine umgekehrte Strategie, die durch Enamin-Iminiumaktivierung eine Mehrkomponenten-Dreistufen-Dominoreaktion ermöglicht.^[11]

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse planten wir den Aufbau tricyclischer, polyfunktionalisierter Kohlenstoffgerüste **A** mit bis zu acht Stereozentren mit hoher Stereokontrolle über ein Eintopf-Verfahren. Die gebildeten funktionalisierten Decahydroacenaphthylen- ($n=0$) und Decahydrophenalengrundgerüste ($n=1$) sind typische Strukturmerkmale der Diterpenoid-Naturstoffe, wie der Hainanolide und Amphilectane.^[12] Die Retrosynthese ist in Schema 1 darge-

stellt. Der Aufbau der kondensierten, polycyclischen Struktur **A** sollte durch eine organokatalytische Domino-Michael/Michael/Aldolkondensations-Sequenz möglich sein,^[11] ausgehend von den simplen Aldehyd- und Nitroalken-Substraten **C–E**, gefolgt von einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (IMDA) von **B**.^[13] Im günstigsten Fall würde die organokatalytische Diels-Alder-Reaktion direkt als vierte Stufe der Kaskade auftreten.^[14]

In einer Testreaktion untersuchten wir die organokatalytische Tripelkaskade zur Synthese des tetrasubstituierten Cyclohexencarbaldehyds **4a**, der in der Seitenkette bereits die Dieneinheit für die anschließende IMDA-Reaktion enthält. Unserer kürzlich entwickelten Vorschrift folgend,^[11] setzten wir annähernd stöchiometrische Mengen an Dienal **1a**, Nitroalken **2a** und α,β -ungesättigtem Aldehyd **3a** in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**5** (20 Mol-%) um. Das Cyclohexenderivat **4a** wurde in guter Ausbeute (51 %) und, nach säulenchromatographischer Abtrennung des Unterschuss-epimers,^[11] in diastereo- und enantiomerenreiner Form erhalten ($\geq 99\%$ *de, ee*; Schema 2). Die Dominoreaktion kam allerdings nach der dritten Stufe zum Erliegen, und nur Spuren des [4+2]-Cycloaddukts wurden beobachtet. Dies lässt sich möglicherweise auf den sterischen Anspruch des hochsubstituierten Cyclohexenderivats **4a** und des Organokatalysators (*S*)-**5** zurückführen.

Eine Lewis-Säure-Aktivierung des Carbaldehyds **4a** sollte in der Folge die IMDA-Reaktion ermöglichen. Es ist bekannt, dass solche Dien-Enal-Systeme sehr selektiv durch die Verwendung von Dialkylaluminiumchloriden bei niedri-



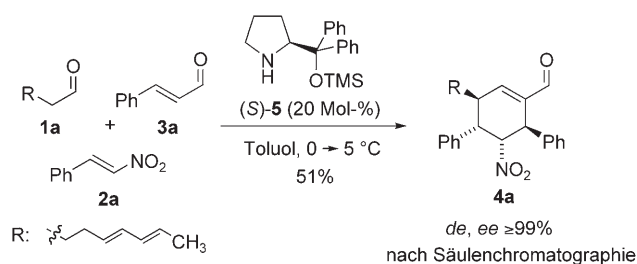
Scheme 1. Organokatalytische Eintopf-Tripelkaskade/Diels-Alder-Reaktion zu tricyclischen Grundgerüsten **A** (Retrosynthese).

[*] Prof. Dr. D. Enders, M. R. M. Hüttel, Dr. J. Runsink, Prof. Dr. G. Raabe, B. Wendt

Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2127
E-Mail: Enders@RWTH-Aachen.de
Homepage: <http://www.oc.rwth-aachen.de/>

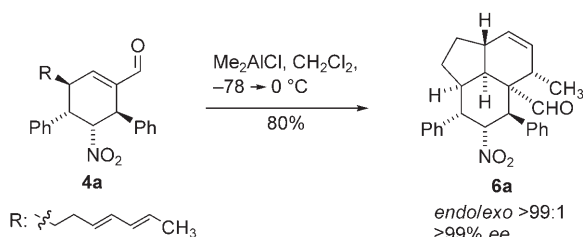
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Bayer AG und Wacker Chemie für Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Scheme 2. Organokatalytische Mehrkomponenten-Dominoreaktion. TMS = Trimethylsilyl.

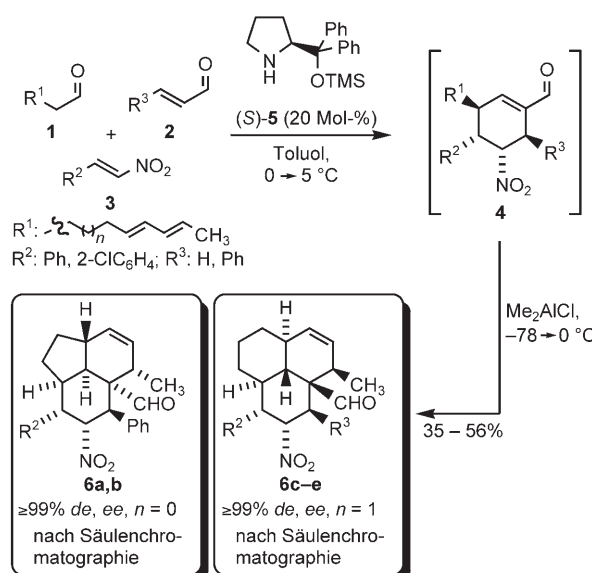
ger Temperatur cyclisiert werden können.^[15] Deshalb wurde **4a** mit Dimethylaluminiumchlorid bei -78°C versetzt und dann allmählich auf 0°C erwärmt. So konnte das isolierte Cycloaddukt **6a** in 80% Ausbeute und mit vollständiger Diastereokontrolle erhalten werden (*endo:exo* > 99:1, 99% *ee*; Schema 3).



Scheme 3. Lewis-Säure-vermittelte IMDA-Reaktion zur Synthese von **6a**.

Diese vielversprechenden Ergebnisse ermöglichten uns die Kombination beider Vorschriften zu einer Eintopf-Reaktion, um dadurch den präparativen Aufwand zu minimieren und einen einfacheren Zugang zu den tricyclischen Zielmolekülen **6** zu eröffnen. Wie in Schema 4 gezeigt, wurde die Dominoreaktion ohne Änderung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Nach Umsetzung der Ausgangsverbindungen wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt, auf -78°C abgekühlt und mit einem Überschuss an Dimethylaluminiumchlorid versetzt, um den vollständigen Umsatz der Intermediate **4** zu gewährleisten. Nach beendeter Reaktion konnten die Titelverbindungen **6** isoliert werden, nachdem die Unterschussisomere jeweils über Säulenchromatographie abgetrennt worden waren (Tabelle 1).

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist diese Eintopf-Synthese auf eine Reihe von Substraten anwendbar, und durch die Variation der Kettenlänge des Rests R^1 kann die Ringgröße zwischen Fünf- oder Sechsring eingestellt werden. Es wurden durchweg sehr gute Ausbeuten erhalten (35–56%), wenn man bedenkt, dass es sich um einen Vierstufenprozess handelt. Mit diesem Prozess wurden fünf neue C-C-Bindungen und sieben oder acht Stereozentren mit vollständiger Enantioselektivität ($\geq 99\% \text{ ee}$) generiert. Bei der Eintopf-Reaktion wurden bis zu zwei weitere Unterschussdiastereomere gebildet, die sich allerdings durch Säulenchromatographie an Kieselgel abtrennen ließen. Interessanterweise bildeten sich bei den aus drei Sechsringen bestehenden Produkten (**6c–e**) nur zwei Diastereomere mit einem Verhältnis von 10:1 bis 15:1, wohingegen bei den gespannten Verbindungen **6a** und **b** drei Diastereomere mit einem Verhältnis von 5:1:1 bzw. 12:2:1



Scheme 4. Eintopf-Verfahren zur Synthese tricyclischer Carbaldehyde **6**.

Tabelle 1: Asymmetrische Eintopf-Synthese von **6** (siehe Schema 4).^[a]

6	R^2	R^3	n	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
a	Ph	Ph	0	35	5:1:1	≥ 99
b	2-ClC ₆ H ₄	Ph	0	45	12:2:1	≥ 99
c	Ph	Ph	1	56	15:1	≥ 99
d	2-ClC ₆ H ₄	Ph	1	52	11:1	≥ 99
e	Ph	H	1	49	10:1	≥ 99

[a] Allgemeine Arbeitsvorschrift und analytische Daten von **6b** siehe Hintergrundinformationen. [b] Ausbeute des isolierten Produkts. [c] Das *trans*-verknüpfte *endo*-Isomer ist das Hauptdiastereomer. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler, stationärer Phase.

beobachtet werden. Eines der Diastereomere stammt aus der Tripelkaskade, nämlich das Epimer in α -Stellung zur Nitrogruppe, während das andere im Verlauf der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion gebildet wird.

Die relative und absolute Konfiguration der komplexen Strukturen ließ sich mittels Röntgenstrukturanalyse von **6b** und zusätzlich durch NOE-Messungen (NOE = Kern-Overhauser-Effekt) basierend auf der bekannten Konfiguration von **4** bestimmen. Die Röntgenstrukturanalyse ergab auch, dass **6b** in zwei unterschiedlichen Konformeren kristallisiert, die sich in der Orientierung des *ortho*-Chlorphenyl-Substituenten unterscheiden. Ein Konformer ist in Abbildung 1 dargestellt. Die relative und absolute Konfiguration von **6b** bestätigt sowohl den von uns in einer früheren Arbeit vorgeschlagenen Mechanismus^[11] als auch die Selektivität für das *trans*-verknüpfte *endo*-Isomer bei der Lewis-Säure-vermittelten intramolekularen Cycloaddition.^[18]

Ein Vergleich der relevanten Übergangszustände (ÜZ) der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion kann die gefundene Konfiguration der Produkte **6** erklären (Schema 5). Im Fall von **4a,b** (ÜZ für $n=0$) ist eine „*endo*-artige“ Annäherung (Alder-Regel) der Dieneinheit von der Unterseite des Enals als Folge sterischer Wechselwirkungen mit der Phenylgruppe wahrscheinlicher. Die anderen Strukturen **4c–e** (ÜZ für $n=1$), die eine längere Seitenkette enthalten, ermöglichen die Annäherung sowohl von der Oberseite als

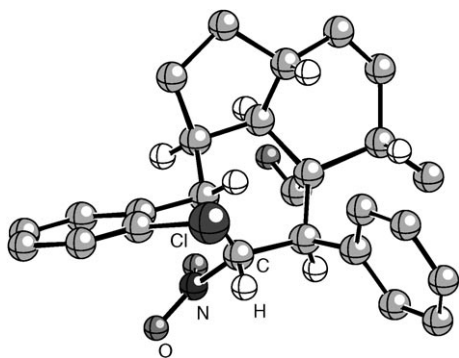
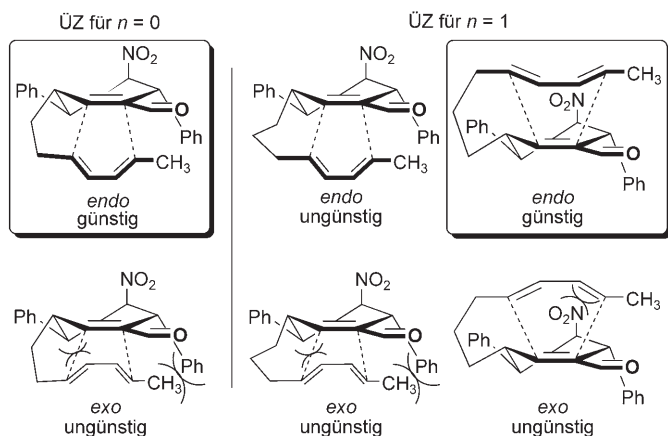


Abbildung 1. Absolute Konfiguration von **6b**, bestimmt durch Röntgenstrukturanalyse (Flack-Parameter $X_{\text{abs}} = 0.03(4)$).^[16,17]



Schema 5. Vorgeschlagene bevorzugte Übergangszustände (ÜZ im Kasten) der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion.

auch von der Unterseite des Enals, aber NOE-Experimente des isolierten **6c** belegten, dass sich das Dien dem Dienophil von der Oberseite nähert. Bei beiden Annäherungsweisen wird wegen sterischer Wechselwirkungen, einmal mit der Phenylgruppe und einmal mit der Nitrogruppe, die *trans*-verknüpfte *endo*-Konfiguration bevorzugt.

Wir haben eine effiziente Eintopf-Reaktion entwickelt, die einen direkten Zugang zu polyfunktionalisierten, tricyclischen Kohlenstoffgerüsten unter Kontrolle von fünf Kohlenstoffbindungen und acht Stereozentren ermöglicht. Die organokatalytische Tripelkaskade/Diels-Alder-Sequenz führt zu Decahydroacenaphthylen- und Decahydrophenalen-Grundgerüsten, die charakteristische Struktureinheiten von Diterpenoid-Naturstoffen wie den Hainanoliden und Amphilectanen sind. Wir untersuchen derzeit die Erweiterung des Substratspektrums und die Entwicklung einer gänzlich organokatalytischen Version.^[19]

Eingegangen am 22. August 2006

Online veröffentlicht am 8. Dezember 2006

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Cycloadditionen · Dominoreaktionen · Mehrkomponenten-Reaktionen · Organokatalyse

[1] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551.

- [2] L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gerike, *Domino Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [3] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; c) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39; d) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001; e) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602; f) H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354; g) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619; h) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143.
- [4] Übersichtsartikel: D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.*, DOI: 10.1002/ange.200603434; *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.200603434, zit. Lit.
- [5] Übersichtsartikel zur Organokatalyse: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; b) B. List, *Synlett* **2001**, 1675; c) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; f) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; g) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.
- [6] a) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819, zit. Lit.; b) K. A. Ahrendt, C. J. Borth, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; c) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.
- [7] T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
- [8] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036.
- [9] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.
- [10] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710.
- [11] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861.
- [12] a) E. Piers, M. A. Romero, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5791; b) Y. W. Li, L. Y. Zhu, L. Huang, *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 397.
- [13] Übersichtsartikel zur Diels-Alder-Reaktion: a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668; IMDA: c) W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 513–550; d) D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187; e) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63.
- [14] Organokatalytische IMDA-Reaktionen von Trienaldehyden: a) R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616; b) S. A. Selkälä, A. M. P. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1620.
- [15] a) T. A. Dineen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1355; b) L. C. Dias, G. Z. Melgar, L. S. A. Jardim, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4427; c) F. F. Paintner, G. Bauschke, K. Polborn, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2549.
- [16] CCDC 618660 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.
- [17] H. D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, *39*, 876.
- [18] Arbeiten zum Verlauf von IMDA-Reaktionen: a) Lit. [13c]; b) D. J. Witter, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2613.
- [19] Alle Verbindungen wurden vollständig charakterisiert (Schmp., Drehwert, NMR, IR, MS, Elementaranalyse); die spektroskopischen und analytischen Daten sind in Einklang mit den entsprechenden Strukturen.