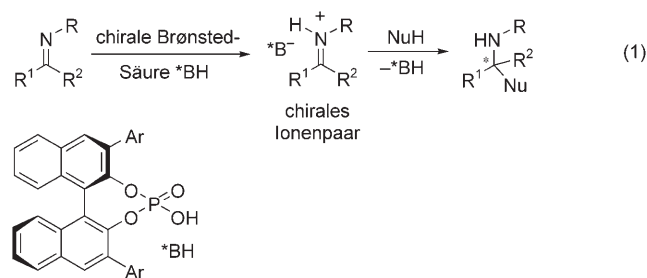


Chirale Brønsted-Säuren in der katalytischen asymmetrischen Nazarov-Reaktion – die erste enantioselektive organokatalytische elektrocyclische Reaktion**

Magnus Rueping,* Winai Ieawsuwan, Andrey P. Antonchick und Boris J. Nachtsheim

Professor Gerhard Quinkert zum 80. Geburtstag gewidmet

Die Anwendungen chiraler Brønsted-Säuren in der metallfreien enantioselektiven Katalyse nehmen rasant zu.^[1] So konnten in den letzten zwei Jahren erstmals hoch enantioselektive Transformationen entwickelt werden, in denen chirale Brønsted-Säuren als biomimetische Katalysatoren fungieren. Die zentrale Rolle, die den Brønsted-Säuren in diesen Reaktionen zukommt, ist die Aktivierung des Elektrophils durch katalytische Protonierung. Auf diese Weise aktivierte Elektrophile können dann mit einem Nukleophil reagieren. So gelang es z. B. mithilfe chiraler Binolphosphate, enantioselektive Transformationen mit Aldiminen und Ketimin zu realisieren [Gl. (1)].^[2–5] Dabei kommt es im ersten Schritt zu einem Protonentransfer von der Brønsted-Säure auf ein



Aldimin oder Ketimin und zur Bildung eines intermediären chiralen Ionenpaars, das nun mit einem Nukleophil, unter Regeneration der Brønsted-Säure, zum entsprechenden Amin reagiert.

Mithilfe dieser chiralen Ionenpaar-Katalyse wurden bisher nur Aldimine und Ketimine aktiviert. Kürzlich gelang es uns jedoch in einer neuartigen, doppelt Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion, sowohl Elektrophil als auch Nu-

kleophil zu aktivieren.^[5] Dabei kommt es zur gleichzeitigen Aktivierung des Aldimins durch das chirale Binolphosphat, *BH [Gl. (1)], und des Carbonyl-Nukleophils durch eine achirale Brønsted-Säure [Gl. (2)].



Eine enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Aktivierung von „reinen“ Carbonylverbindungen mit chiralen Binolphosphaten ist bisher jedoch nicht bekannt. Wir berichten hier erstmals über die Entwicklung einer solchen Reaktion, der Brønsted-Säure-katalysierten enantioselektiven Nazarov-Cyclisierung. Die Nazarov-Reaktion gehört zu den elektrocyclischen Reaktionen und ist eine der vielseitigsten Methoden zum Aufbau von fünfgliedrigen Ringen, die das Grundgerüst zahlreicher Naturstoffe bilden.^[6] Gewöhnlich wird die Nazarov-Cyclisierung durch Zusatz von Brønsted- oder Lewis-Säuren katalysiert, aber nur wenige Beispiele asymmetrischer Varianten sind beschrieben, wobei in den meisten Fällen hohe Mengen an chiralen Metallkomplexen verwendet werden müssen.^[7]

Daher beschlossen wir, auch aufbauend auf unseren früheren Ergebnissen,^[3–5] eine metallfreie, durch Binolphosphat katalysierte Nazarov-Reaktion zu untersuchen. Eine solche Reaktion wäre nicht nur das erste Beispiel einer Brønsted-Säure-katalysierten enantioselektiven elektrocyclischen Reaktion, sondern würde zudem einen einfachen und direkten Zugang zu enantiomerenreinen Cyclopentenonen liefern.

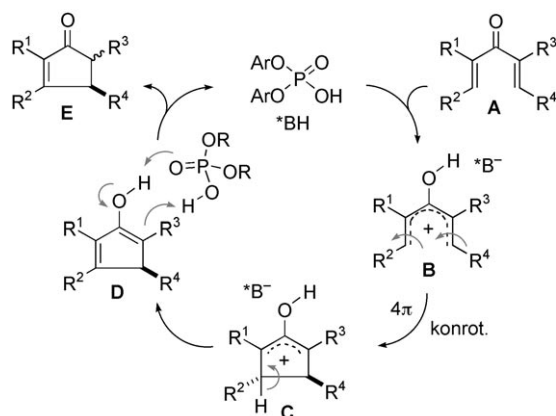
Wir nahmen an, dass eine katalytische Protonierung des Divinylketons **A** durch das Binolphosphat *BH ein Addukt **B** bestehend aus einem Cyclopentadienylkation und einem Phosphatanion ergibt (Schema 1). Eine direkt anschließende konrotatorische 4π-Electrocyclisierung sollte dann zum Oxyallylkation **C** führen, das unter Abspaltung eines Protons das Enolat **D** ergibt. Nachfolgende Protonierung des Enolats sollte dann das Cyclopentenon **E** und die regenerierte Brønsted-Säure *BH ergeben.

Zu Beginn unserer experimentellen Untersuchungen begannen wir daher mit der Suche nach einem geeigneten Brønsted-Säure-Katalysator für die enantioselektive Elektrocyclisierung des Dienons **2** (Tabelle 1).^[8] Bereits die ersten Reaktionen, die mit verschiedenen Binolphosphaten **1a–e** in Toluol bei 60°C durchgeführt wurden, ergaben die Cyclo-

[*] Prof. Dr. M. Rueping, W. Ieawsuwan, Dr. A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim
Degussa-Stiftungsprofessur
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-798-29248
E-Mail: m.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

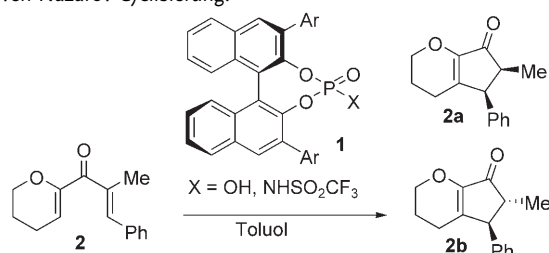
[**] Die Autoren danken der Degussa AG für die großzügige Unterstützung und dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Stipendium für B.J.N.

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



Scheme 1. Brønsted-Säure-katalysierte Nazarov-Cyclisierung.

Tabelle 1: Untersuchung der Brønsted-Säuren **1a–g** in der enantioselektiven Nazarov-Cyclisierung.^[a]



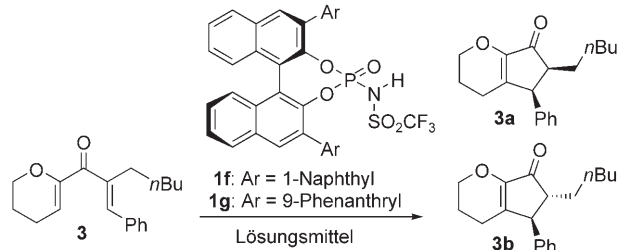
Nr.	Ar	X	2a/2b ^[b]	ee (2a), ee (2b) ^[c]
1	Phenyl (1a)	OH	1.5:1	64, 8
2	1-Naphthyl (1b)	OH	2.3:1	81, 55
3	9-Anthracenyl (1c)	OH	3.4:1	82, 60
4	4-Biphenyl (1d)	OH	1:1.5	73, 22
5	2-Naphthyl (1e)	OH	1:1	54, 9
6	1-Naphthyl (1f)	NHSO ₂ CF ₃ ^[d]	5.2:1	83, 96
7	9-Phenanthryl (1g)	NHSO ₂ CF ₃ ^[d]	7:1	86, 94

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat **2**, 10 Mol-% **1**, in Toluol bei 60 °C. [b] Produktverhältnis, bestimmt mit ¹H-NMR-Spektroskopie und HPLC. [c] Enantiomerenüberschuss (in %), bestimmt mit HPLC an chiraler Phase (Chiralcel OD-H). [d] Reaktion bei 0 °C, 10 min.

pentenenone **2a** und **2b** mit Enantioselektivitäten bis 82 % *ee* (Tabelle 1, Nr. 2, 3). Noch bessere Reaktivitäten wurden mit den *N*-Triflylphosphoramiden^[9] **1f** und **1g** erzielt, die bereits bei 0 °C kompletten Umsatz nach 10 min ergaben. Zudem zeigte sich, dass unter Verwendung dieser Katalysatoren sowohl die Diastereoselektivitäten (*cis/trans*-Verhältnis bis 7:1) als auch die Enantioselektivitäten (bis 96 % *ee*) erheblich steigen (Tabelle 1, Nr. 6, 7).

In weiteren Experimenten wurden neben dem Dienon-substrat das Lösungsmittel, die Temperatur sowie die Katalysatorbeladung und die Lösungsmittelkonzentration variiert. Dabei stellte sich heraus, dass die Reaktivitäten und Enantioselektivitäten der Brønsted-Säure-katalysierten Nazarov-Cyclisierungen stark vom Lösungsmittel abhängig sind (Tabelle 2). Während in polaren Lösungsmitteln wie THF (Tabelle 2, Nr. 6) oder Acetonitril (Tabelle 2, Nr. 5) keine Reaktion beobachtet wurde, ergaben die Reaktionen in aro-

Tabelle 2: Lösungsmittelabhängigkeit der enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Nazarov-Reaktion.



Nr. ^[a]	Lösungsmittel	Kat.	Ausb. [%] ^[b]	3a/3b ^[c]	ee (3a), ee (3b) ^[d]
1	Toluol ^[e]	1f	90	1.8:1	69, 80
2	Toluol	1f	90	3.8:1	75, 81
3	Benzol	1f	67	4.4:1	72, 75
4	PhCF ₃	1f	65	2:1	67, 71
5	CH ₃ CN	1f	–	–	–
6	THF	1f	–	–	–
7	DCE	1f	53	1.9:1	51, 68
8	CH ₂ Cl ₂	1f	77	2.1:1	68, 81
9	CHCl ₃	1f	86	2:1	89, 95
10	CHCl ₃	1g	95	3.5:1	90, 93
11	CHCl ₃	1g ^[f]	85	2.9:1	89, 89
12	CHCl ₃	1g ^[f,g]	78	3.2:1	91, 91

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat **3**, 10 Mol-% **1** in 2 mL Lösungsmittel bei 0 °C. [b] Nach chromatographischer Reinigung. [c] Mit ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt. [d] Mit HPLC an chiraler Phase bestimmt (*ee*-Werte in %). [e] Reaktion bei Raumtemperatur. [f] Mit 2 Mol-% Katalysator. [g] In 1 mL CHCl₃.

matischen (Tabelle 2, Nr. 1–4) und halogenierten Lösungsmitteln (Tabelle 2, Nr. 7–12) die Produkte mit guten Ausbeuten und sehr guten Selektivitäten. Die besten Enantioselektivitäten wurden in Chloroform erzielt. So ergab die Elektrocyclisierung von **3** unter Verwendung von 2 Mol-%^[10] des Katalysators **1g** in einer Stunde bei 0 °C die Diastereomere **3a** und **3b** mit einem Enantiomerenüberschuss von 91 % *ee*.

Unter diesen optimierten Bedingungen haben wir mehrere Dienone in der Brønsted-Säure-katalysierten enantioselektiven Nazarov-Reaktion eingesetzt (Tabelle 3).^[11] Im Allgemeinen konnten die unterschiedlich substituierten Dienone **2–12** in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten (86–99 % *ee*) zu den Cyclopentenonen umgesetzt werden. Dies gilt sowohl für die Alkyl- und Aryl-substituierten Dienone **2–10** (Tabelle 3, Nr. 1–9) wie auch für die Dialkyl-substituierten Dienone **11** und **12** (Tabelle 3, Nr. 10, 11). Interessanterweise ergaben die Umsetzungen der Dienone **11** und **12** ausschließlich die *cis*-Isomere – im letzteren Fall mit einem Diastereomerenüberschuss von 98 % *de*.

Die absolute Konfiguration der Produkte wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse nachgewiesen. So kommt dem *cis*-Produkt der Verbindung **9a** die *S*-Konfiguration an beiden stereogenen Zentren zu (Abbildung 1).

Während wir in unserer neu entwickelten Brønsted-Säure-katalysierten Nazarov-Reaktion vornehmlich das *cis*-Produkt erhalten, ergeben die bisher beschriebenen asymmetrischen metallkatalysierten Varianten das *trans*-Produkt.^[7] Zum Beleg, dass auch der Zugang zu diesen Isomeren möglich ist, haben wir das *cis*-Cyclopentenon **5a** quantitativ

Tabelle 3: Substratbereich der enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Nazarov-Cyclisierung.

$\text{Substrat} \xrightarrow[\text{CHCl}_3, 0^\circ\text{C}]{2 \text{ Mol-\% } \mathbf{1g}}$					
Nr. ^[a]	Substrat	t [h]	Ausb. [%] ^[b]	cis/trans ^[c]	ee (cis), ee (trans) ^[d]
1		2	88	6:1	87, 95
2		1	78	3.2:1	91, 91
3		2	92	9.3:1	88, 98
4		2	61	4.3:1	92, 96
5		1	85	3.2:1	93, 91
6		1	77	2.6:1	91, 90
7		1	83	1.5:1	87, 92
8		1.5	87	4.6:1	92, 92
9		2	72	3.7:1	90, 91
10		4.5	68	nur cis	86, –
11		6	45	nur cis	[e]

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat, 2 Mol-% **1g** in 1 mL CHCl₃ bei 0°C.
 [b] Nach chromatographischer Reinigung. [c] Mit ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [d] Mit HPLC an chiraler Phase bestimmt (ee-Werte in %).
 [e] Diastereomerenüberschuss: 98 % de; 61 % de mit Diphenylphosphat.

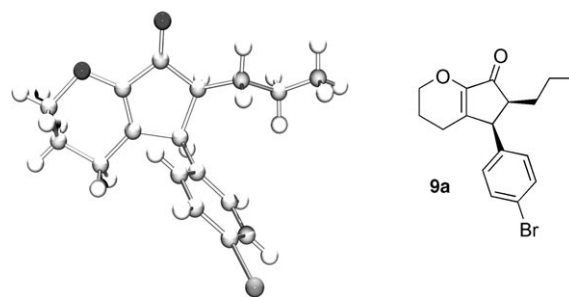
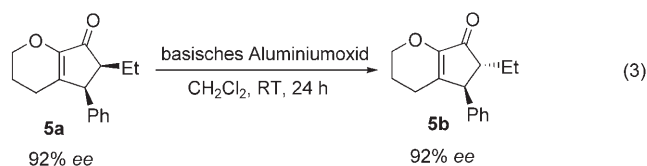


Abbildung 1. Röntgenkristallstruktur der Verbindung **9a**.

und ohne Verlust an Enantiomerenreinheit in das *trans*-Cyclopentenon **5b** überführt [Gl. (3)].^[10a]



Damit haben wir einen effizienten Brønsted-Säure-katalysierten Prozess entwickelt, mit dem wir in der Lage sind, alle vier möglichen Stereoisomere mit exzellenten Enantioselektivitäten zu erhalten.

Zusammenfassend haben wir die erste enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Nazarov-Reaktion entwickelt. Diese effiziente Methode ist das erste Beispiel einer organokatalytischen elektrocyclischen Reaktion und liefert die entsprechenden Cyclopentenone in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten (86–98 % ee). Die hier vorgestellte Nazarov-Reaktion ist außerdem die erste enantioselektive Carbonyl-Aktivierung mit einem Binolphosphat als Katalysator. Gegenüber den metallkatalysierten Nazarov-Cyclisierungen zeichnet sich diese neue Methode durch geringe Katalysatormengen (2 Mol-%), höhere Enantioselektivitäten, milde Reaktionsbedingungen, kurze Reaktionszeiten und den möglichen Zugang zu allen vier Diastereomeren aus.

Eingegangen am 27. November 2006
 Online veröffentlicht am 5. Februar 2007

Stichwörter: Binolphosphat · Brønsted-Säuren · Elektrocyclisierungen · Ionenpaar-Katalyse · Nazarov-Reaktionen

- [1] Übersichtsartikel: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062; c) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1758; d) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924; e) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; f) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999.

- [2] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804; d) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583; e) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523; f) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696; g) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, 13; h) S. Hofmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; i) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett*, **2006**, 141; j) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84; k) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1087; l) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; m) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; n) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; o) A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175; p) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074; q) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368; r) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; die erste Verwendung von chiralen *N*-Triflylphosphoramiden: s) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- [3] a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Synlett* **2006**, 1071; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751.
- [4] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; b) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, im Druck.
- [5] M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832.
- [6] Übersichtsartikel zur Nazarov-Cyclisierung: a) K. L. Habermas, S. E. Denmark, T. K. Jones, *Org. React.* **1994**, *45*, 1–158; b) S. E. Denmark in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 751; c) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479; e) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193.
- [7] Metalkatalysierte enantioselektive Nazarov-Reaktionen: a) G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5931; b) V. K. Aggarwal, A. J. Belfield, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5075; eine asymmetrische Nazarov-Reaktion durch enantioselektive Protonierung: c) G. Liang, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9544.
- [8] Die Auswahl der Dienone **2–12** beruht auf der unter diesen Bedingungen bevorzugten *s-trans/s-trans*-Orientierung und der Stabilisierung des intermediär gebildeten Oxyallylkations.
- [9] Die *N*-Triflylphosphoramide **1f** und **1g** wurden nach einem leicht veränderten Syntheseprotokoll von Yamamoto et al. hergestellt (Lit. [2s]).
- [10] Beispiele von Nazarov-Reaktionen mit niedrigen Katalysatormengen: a) T. K. Jones, S. E. Denmark, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2377; b) S. Giese, F. G. West *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10221; c) W. He, X. F. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14278; d) C. Bee, E. Leclerc, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4927; e) M. Janka, W. He, A. J. Frontier, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6846.
- [11] Ein Vergleich der beiden Katalysatoren **1f** und **1g** ist in den Hintergrundinformationen gegeben.