

Asymmetrische Brønsted-Säure-Katalyse: enantioselektive nucleophile Substitutionen und 1,4-Additionen**

Magnus Rueping,* Boris J. Nachtsheim, Stefan A. Moreth und Michael Bolte

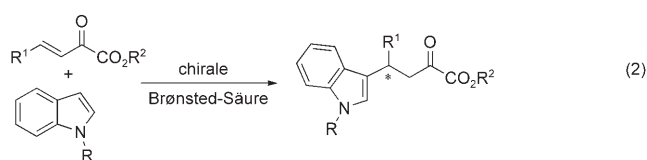
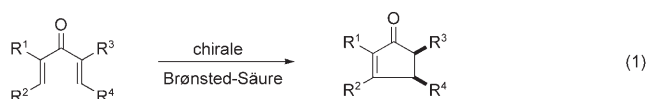
Professor Dieter Seebach zum 70. Geburtstag gewidmet

Asymmetrische Alkylierungen elektronenreicher Arene wie der Indole sind von großer Bedeutung für die Synthese vieler Natur- und Arzneistoffe.^[1] Dementsprechend gab es schon eine Reihe von Versuchen, Indole enantioselektiv an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zu addieren. Die Ansätze beruhen bisher vor allem auf dem Einsatz chiraler Übergangsmetallkomplexe^[2] oder chiraler sekundärer Amine, wobei die letztgenannten durch Bildung eines intermediären Iminiums eine kovalente Aktivierung bewirken.^[3] Der Einsatz β,γ -ungesättigter α -Ketoester ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da diese nicht nur reaktiver als die üblichen Enone sind, sondern sich auch leicht zu Aminosäuren oder α -Hydroxycarbonsäuren weiter funktionalisieren lassen.

Eine enantioselektive, metallfreie, nicht kovalent katalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen war für uns aus zwei Gründen von Bedeutung: Zum einen ist das Indolgrundgerüst in biologisch aktiven Wirk- und Naturstoffen weit verbreitet,^[4] und zum anderen wollten wir eine Methode entwickeln, nach der sich Carbonylverbindungen mithilfe chiraler Brønsted-Säuren aktivieren lassen.^[5–6] Dies wäre das erste Beispiel einer solchen organokatalytischen Transformation und würde zudem einen einfachen und direkten Zugang zu den entsprechenden enantiomerenreinen α -Keto- und α -Aminosäuren eröffnen.

Wir berichten hier von der Entwicklung einer solchen Reaktion: einer hoch enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Addition von Indolen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. In Anlehnung an die kürzlich von uns beschriebene Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische Nazarov-Cyclisierung von Divinylketonen^[5] [Gl. (1)] nahmen

wir an, dass eine enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen durch eine nichtkovalente Aktivierung von α -Ketoesteren mithilfe chiraler *N*-Triflylphosphoramide [Gl. (2)] ebenfalls möglich sein sollte.



Zunächst untersuchten wir die Brønsted-Säure-katalysierte Reaktion von *N*-Methylindol (**1a**) mit dem α -Ketoester **2a**. Während schwache Brønsted-Säuren, z. B. Carbonsäuren oder Diphenylphosphat, keinen Umsatz ergaben, führten katalytische Mengen des *N*-Triflylphosphoramids **5a** zu einer Aktivierung und Umsetzung. Als Hauptprodukt wurde jedoch nicht das gewünschte 1,4-Additionsprodukt **3a**, sondern das Bisindol **4a** isoliert (Schema 1).

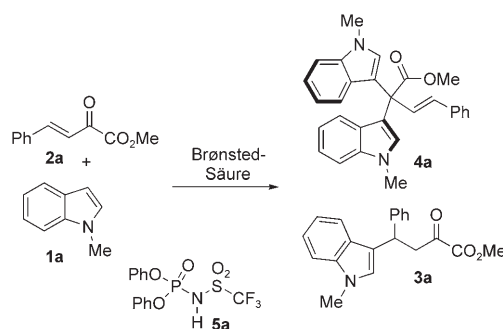
Die Lewis- oder Brønsted-Säure-katalysierte Synthese von Bisindolen aus Aldehyden, Ketonen oder 1,2-Diketonen ist bekannt,^[7] und eine Reihe von Alkaloid-Naturstoffen enthält dieses Strukturelement.^[8] Die bemerkenswerte Regioselektivität bei der Reaktion von Indolen mit β,γ -ungesättigten α -Ketoestern zugunsten der 1,2-Addition unter Bildung des Bisindols **4a** ist jedoch neu. Abbildung 1 zeigt die Molekülstruktur von **4a** im Einkristall. **4a** weist – anders als

[*] Prof. Dr. M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth
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

Dr. M. Bolte
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Universität Frankfurt
Marie-Curie-Straße 11, 60439 Frankfurt (Deutschland)

[**] Wir danken der Degussa GmbH und der DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) für die finanzielle Unterstützung sowie 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 Reaktion von *N*-Methylindol (**1a**) mit dem α -Ketoester **2a** unter Bildung des Bisindols **4a**.

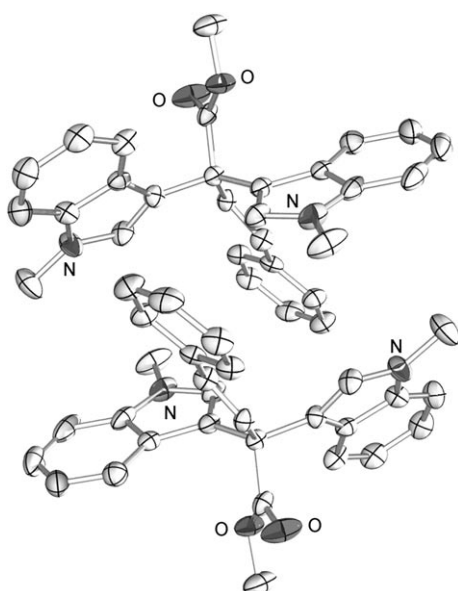


Abbildung 1. Molekülstruktur des Bisindols **4a**; Elementarzelle aus zwei Atropisomeren (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

alle sonstigen bekannten Bisindole – wegen der hohen Rotationsbarriere entlang der beiden vom quartären Kohlenstoffatom ausgehenden Bindungen eine Atropisomerie auf.

Die Atropisomere liegen jedoch nicht nur in der Röntgenkristallstruktur vor, sondern können auch mithilfe chiraler Phasen chromatographisch getrennt werden, was auf ihre hohe Stabilität in Lösung hinweist.^[9]

Die Beobachtung der Atropisomerie veranlasste uns, die chiralen *N*-Triflylphosphoramide **5b–5h**^[10] für die Addition von *N*-Methylindol an β,γ -ungesättigte α -Ketoester einzusetzen (Tabelle 1). Tatsächlich konnten wir nach der Reaktionsoptimierung (Änderung von Temperatur, Lö-

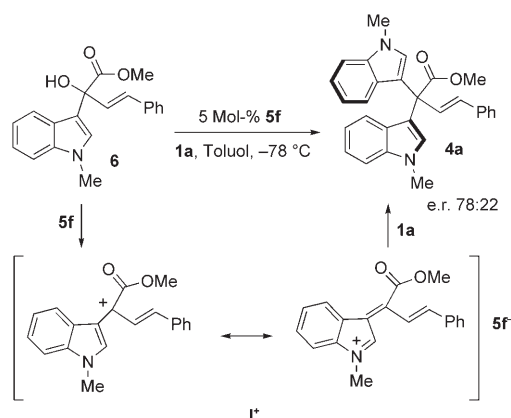
Tabelle 1: *N*-Triflylphosphoramide bei der 1,2-Addition von *N*-Methylindol (**1a**) an α -Ketoester **2a**.^[a]

Nr.	Kat.	Ar	e.r. ^[b]
1	5b	Phenyl	58:41
2	5c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	52:49
3	5d	1-Naphthyl	65:35
4	5e	2-Naphthyl	52:49
5	5f	9-Phenanthryl	81:19
6	5g	Anthracyl	72:29
7	5h	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	54:47

[a] Reaktionsbedingungen: **2a**, 5 Mol-% **5b–h**, **1a** (1.5 Äquiv.). [b] Bestimmt durch HPLC-Analyse unter Verwendung einer Chiralcel-OD-H-Säule.

sungsmittel, Katalysatorbeladung und Konzentration) unter Verwendung von 5 Mol-% Brønsted-Säure **5f** das Bisindol **4a** in einem Atropisomerenverhältnis von 81:19 erhalten (Tabelle 1, Nr. 5).

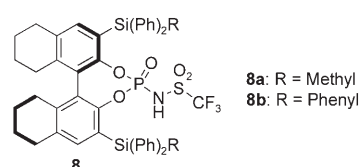
Die hier beschriebene Brønsted-Säure-katalysierte Reaktion zu enantiomerenangereicherten Bisindolen ist nicht nur mechanistisch interessant, sondern eröffnet auch einen enantioselektiven Zugang zu diesen Atropisomeren. Um Informationen über den Mechanismus zu erhalten, synthetisierten wir die racemische Verbindung **6**^[11] und setzten sie unter den gleichen Bedingungen zu **4a** um (Schema 2). Das Bisindol **4a** wurde dabei in einem Enantiomerenverhältnis



Schema 2. Brønsted-Säure-katalysierte enantioselektive nucleophile Substitution zum enantiomerenangereicherten Bisindol **4a**.

von 78:22 isoliert. Wir nehmen daher an, dass **6** eine Brønsted-Säure-katalysierte nucleophile Substitution beginnend mit einer Eliminierung eingeht, wobei das Ionenpaar **I⁺ 5f⁻** gebildet wird. Die nachfolgende Reaktion mit **1a** ergibt dann das enantiomerenangereicherte **4a**.

Wir waren jedoch auch am Produkt **3a** interessiert, das durch eine Brønsted-Säure-katalysierte 1,4-Addition erhalten werden könnte (Schema 1). Da aber **3a** in Gegenwart katalytischer Mengen **5b–5h** nur als Nebenprodukt in weniger als 10% Ausbeute und mit geringen Enantioselektivitäten isoliert wurde, synthetisierten wir die silylierten *N*-Triflylphosphoramide **8a** und **8b**, die geeignetere sterische und elektronische Eigenschaften aufweisen.^[12]




Der Katalysator **8a** lieferte analog zu **5a–5h** überwiegend das Bisindol **4a**; mit **8b** isolierten wir hingegen ausschließlich das gewünschte Additionsprodukt **3a**, was vermutlich auf die sterischen Eigenschaften des Katalysators zurückzuführen ist: So sind die beiden 3,3'-C-Si-Bindungen länger als die

entsprechenden C-C-Bindungen von **5b–h**, und zudem erhöhen die drei sphärisch angeordneten Phenylsubstituenten am Siliciumatom den sterischen Anspruch am Zentrum des Katalysators, was zu einer Abschirmung der Carbonylgruppe bei der Aktivierung führt, sodass das Indolmolekül regioselektiv in 4-Position addiert.

Im Anschluss untersuchten wir die Reaktionsbedingungen (Tabelle 2). Die enantioselective Brønsted-Säure-kata-

Tabelle 2: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Brønsted-Säure-katalysierte enantioselective 1,4-Addition.^[a]



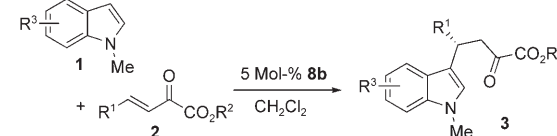
Nr.	Solvens	T [°C]	t [h]	Ausb. [%] ^[b]	e.r. ^[c]
1	Et ₂ O	RT	24	62	53:47
2	Et ₂ O	–40	36	–	–
3	Toluol	RT	16	44	65:34
4	Toluol	–40	20	72	76:21
5	Toluol	–78	18	58	84:15
6	CH ₂ Cl ₂	–40	16	82	83:16
7	CH ₂ Cl ₂	–75	15	62	94:6
8 ^[d]	CH ₂ Cl ₂	–75	16	44	94:6
9 ^[e]	CH ₂ Cl ₂	–75	24	36	91:9
10	CHCl ₃	RT	20	53	66:34
11	CHCl ₃	–40	20	62	70:29
12	ClCH ₂ CH ₂ Cl	–40	18	67	70:28

[a] Reaktionsbedingungen: **2a**, 5 Mol-% **8b**, **1** (1.5 Äquiv.). [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Flash-Chromatographie. [c] Bestimmt durch HPLC-Analyse an einer Chiralcel-OD-H-Säule. [d] Mit 10 Mol-% **8b**. [e] Mit 2 Mol-% **8b**.

lysierte Indoladdition kann in Diethylether und in verschiedenen chlorierten oder aromatischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, wobei die besten Enantiomerenverhältnisse in Dichlormethan bei –75 °C beobachtet wurden (Tabelle 2, Nr. 7–9). Als optimal erwies sich zudem eine Katalysatorbeladung von 5 Mol-% **8b**. Der Einsatz einer größeren Menge an **8b** (10 Mol-%) ergab keine signifikante Verbesserung (Tabelle 2, Nr. 8), während eine reduzierte Katalysatorbeladung (2 Mol-%) in geringeren Ausbeuten und Enantiomerenverhältnissen resultierte (Tabelle 2, Nr. 9). Unter diesen optimierten Bedingungen verwendeten wir verschiedene Indolderivate **1** und β,γ -ungesättigte α -Ketoester **2** in der asymmetrischen Brønsted-Säure-katalysierten 1,4-Addition (Tabelle 3). Im Allgemeinen wurden die verschiedenen substituierten α -Ketoester **3** in guten Ausbeuten mit sehr guten Enantiomerenverhältnissen (e.r. bis 96:4) isoliert.

Die bei der Brønsted-Säure-katalysierten Indoladdition erhaltenen α -Ketoester können als Vorstufen für die Synthese von Aminosäuren eingesetzt werden. Rückblickend auf die von uns beschriebenen, hoch enantioselectiven Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen^[13] (darunter Transferhydrierungen^[14] unter Verwendung von Hantzsch-Dihydropyridin als Hydridquelle) nahmen wir an, dass eine *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte Reaktionssequenz aus einer 1,4-Addition mit anschließender reduktiver Aminierung die jewei-

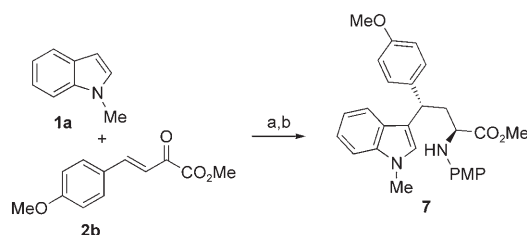
Tabelle 3: Substratspektrum der enantioselectiven Brønsted-Säure-katalysierten Indoladdition.^[a]



Nr.	R ¹	R ²	R ³	t [h]	Ausb. [%] ^[b]	e.r. [%] ^[c]
1	Ph	Me	H	15	62	94:6
2	Ph	Et	H	24	81	93:7
3	Ph	Me	5-Br	24	43	93:7
4	Ph	Me	7-Me	22	78	92:8
5	4-ClC ₆ H ₄	Me	H	22	65	94:7
6	4-BrC ₆ H ₄	Me	H	24	60	95:5
7	4-MeC ₆ H ₄	Me	H	20	69	96:4
8	4-MeC ₆ H ₄	Me	Br	22	55	90:10
9	4-MeOC ₆ H ₄	Me	H	18	88	93:7
10	2-Naphthyl	Me	H	18	70	95:5

[a] Reaktionsbedingungen: **2**, 5 Mol-% **8b**, **1** (1.5 Äquiv.) bei –75 °C. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Flash-Chromatographie. [c] Bestimmt durch HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase.

ligen Aminosäuren liefern sollte (Schema 3). So ergab die doppelt Brønsted-Säure katalysierte Reaktionssequenz ausgehend von Indol **1a** mit **2b** den intermediären α -Ketoester (Tabelle 3, Nr. 9), der unter den zuvor beschriebenen Reduktionsbedingungen direkt in die Aminosäure **7** überführt wurde.



Schema 3. Brønsted-Säure-katalysierte Sequenz aus Friedel-Crafts-Alkylierung und reduktiver Aminierung. a) **2b**, 5 Mol-% **8b**, **1a** (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, –75 °C; b) Hantzsch-Dihydropyridin (1.5 Äquiv.), *p*-Anisidin, MS (4 Å), 43 %, d.r. 1.3:1. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

Wir haben eine Brønsted-Säure-katalysierte enantioselective doppelte Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen sowie eine enantioselective 1,4-Addition entwickelt. Diese Methode ist nicht nur das erste Beispiel für eine Brønsted-Säure-katalysierte Aktivierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen, sondern ergibt die entsprechenden α -Ketoester darüber hinaus in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselectivitäten (bis 92 % *ee*). Eine doppelt Triflylphosphoramid-katalysierte Reaktionssequenz aus Friedel-Crafts-Alkylierung und nachfolgender reduktiver Aminierung eröffnet zudem einen einfachen und direkten Zugang zu den jeweiligen Aminosäuren. Je nach Wahl des chiralen Triflylphosphoramidkatalysators lassen sich in einer asymmetrischen 1,2-Addition neuartige atropisomere Bisindole synthetisieren. Auf der Basis experimenteller Befunde nehmen wir an, dass es sich hier um eine Brønsted-Säure-katalysierte

enantioselektive nucleophile Substitution handelt. Des Weiteren demonstrieren die hier vorgestellten enantioselektiven Reaktionen das große Potenzial der aciden Triflylphosphoramidate als hoch reaktive chirale Brønsted-Säure-Katalysatoren. Die enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte nicht-kovalente Aktivierung von α -Ketoestern und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ermöglicht nun die Untersuchung weiterer Transformationen unter Verwendung verschiedenster Nucleophile, was Gegenstand aktueller Studien ist.

Eingegangen am 10. August 2007

Stichwörter: Alkylierungen · Atropisomerie · Michael-Additionen · Nucleophile Substitutionen · Organokatalyse

- [1] Übersichtsartikel: a) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; b) M. Bandini, A. Eichholzer, A. Umani-Ronchi, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 115; c) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
- [2] Asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierungen α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen: Cu-katalysiert: a) K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160; b) J. Zhou, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030; c) K. A. Jørgensen, *Synthesis* **2003**, 1117; d) M. Bandini, M. Fagioli, M. Garavelli, A. Melloni, V. Trigari, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7511; e) C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. Garcia, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154; f) Y. X. Jia, S. F. Zhu, Y. Yang, Q. L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75; g) S. Yamazaki, Y. Iwata, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739; h) R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099. Sc-katalysiert: i) D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780; j) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942; k) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, K. A. Scheidt, R. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029.
- [3] Asymmetrische Lewis-Base-katalysierte Friedel-Crafts-Alkylierungen α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen: a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172; b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; d) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955; e) J. F. Austin, S. G. Kim, C. J. Sinz, W. J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482; f) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; g) W. Zhou, L.-W. Xu, L. Li, L. Yang, C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225; h) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.
- [4] M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.
- [5] M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.
- [6] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- [7] Ausgewählte neuere Beispiele: a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Sunitha, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 349; b) T. J. K. Gibbs, N. C. O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4043; c) D. G. Gu, S. J. Ji, Z. Q. Jiang, M. F. Zhou, T. P. Loh, *Synlett* **2005**, 959; d) S. M. Ma, S. C. Yu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5063; e) V. Nair, K. G. Abhilash, N. Vidya, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5857; f) H. M. Li, Y. Q. Wang, L. Deng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063; g) S. Shirakawa, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4939.
- [8] a) E. Fahy, B. C. M. Potts, D. J. Faulkner, K. Smith, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564; b) R. Bell, S. Carmeli, N. Sar, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1587; c) G. Bifulco, I. Bruno, R. Riccio, J. Lavayre, G. Bourdy, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1254; d) T. R. Garbe, M. Kobayashi, N. Shimizu, N. Takesue, M. Ozawa, H. Yukawa, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 596.
- [9] Die Atropisomerie von Bisindolen wurde bisher noch nicht beschrieben. Daher werden Stabilität, Rotationsbarrieren etc. zurzeit detailliert untersucht.
- [10] **5b–5h** wurden nach einer leicht veränderten Vorschrift von Yamamoto et al. hergestellt: Lit. [5,6].
- [11] Die Synthese von **6** ist in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [12] Die Synthese von **8a** und **8b** soll an anderer Stelle beschrieben werden.
- [13] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; b) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832; c) M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065; d) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 144; e) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759; f) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903.
- [14] 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, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *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; f) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562.