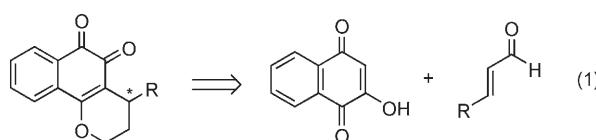


Asymmetrische Iminiumionenkatalyse: ein enantioselektiver Zugang zu Pyranonaphthochinonen und β -Lapachonen**

Magnus Rueping,* Erli Sugiono und Estíbaliz Merino

Naphthochinone sind weit verbreitete Pflanzenstoffe, die aufgrund ihrer charakteristischen Redoxeigenschaften zahlreiche regulatorische zelluläre Prozesse beeinflussen. Ihre cytotoxische Aktivität ist auf das Chinongrundgerüst zurückzuführen, das als wichtiges Pharmakophor fungiert.^[1] Mehrere natürlich vorkommende 1,4- und 1,2-Naphthochinone zeigen eine Reihe weiterer biologischer Aktivitäten^[2] und sind Bestandteil von antibakteriellen, fungiziden, antimalariaien, antiparasitären und antitumoralen Wirkstoffen.^[3] Mit ihren biologischen und strukturellen Eigenschaften zählen die 1,2- und 1,4-Naphthochinone daher zu den privilegierten Substraten in der medizinischen Chemie.

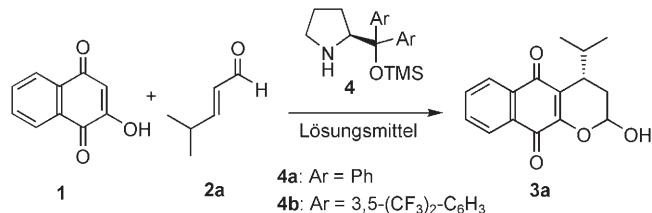
In Anlehnung an frühere Studien zur Aktivierung von Aldiminien und Carbonylverbindungen mit chiralen Brønsted-Säuren^[4] haben wir versucht, eine enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Synthese von 1,2-Pyranonaphthochinonen ausgehend von Hydroxynaphthochinon und α,β -ungesättigten Aldehyden zu entwickeln [Gl. (1)]. Hierbei konnten jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse in Hinblick auf Reaktivität und Selektivität erzielt werden.



Daher entschlossen wir uns, eine andere organokatalytische Reaktionsführung mit einem sekundären Amin als Katalysator zu untersuchen. Aus früheren Studien war bekannt, dass primäre Amine ausschließlich das Kondensationsprodukt dieser Reaktion ergeben,^[5] wir nahmen aber an, dass eine Aktivierung der α,β -ungesättigten Aldehyde **2** mit sekundären Aminen durch Bildung eines intermediären Iminions möglich sein sollte. Nachfolgende 1,4-Addition an das 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon **1** und Acetalisierung sollten dann zum enantiomerenangereicherten 1,4-Pyranonaphthochinon **3** führen. Bereits erste Versuche ergaben, dass die Reaktion von **1** mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **2a** unter Verwendung der Diarylprolinolether^[7] **4a** oder **4b** in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelingt. Das 1,4-Pyranonaphthochinon **3a** wurde in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten erhalten (Tabelle 1, Nr. 1 und 2).^[8] Diese neue

Enantioselektivität sollte die Reaktivität und Selektivität der Reaktion erhöhen. Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4a** in DMSO ergab das 1,4-Pyranonaphthochinon **3a** in 86% Ausbeute und 82% ee. Die Verwendung von **4b** in DMSO ergab eine geringere Ausbeute (78%) und eine höhere Enantioselektivität (98%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4a** in Et₂O ergab eine niedrige Ausbeute (48%) und eine hohe Enantioselektivität (90%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4a** in Bu₂O ergab eine niedrige Ausbeute (24%) und eine hohe Enantioselektivität (85%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4a** in CH₂Cl₂ ergab eine niedrige Ausbeute (71%) und eine hohe Enantioselektivität (90%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4a** in Toluol ergab eine niedrige Ausbeute (54%) und eine hohe Enantioselektivität (66%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4a** in CH₂Cl₂ bei -20 °C ergab eine hohe Ausbeute (76%) und eine hohe Enantioselektivität (92%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4b** in CH₂Cl₂ bei -20 °C ergab eine hohe Ausbeute (77%) und eine hohe Enantioselektivität (99%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4a** in Toluol bei -20 °C ergab eine niedrige Ausbeute (34%) und eine hohe Enantioselektivität (92%). Die Reaktion von **1** mit **2a** unter Verwendung von **4b** in Toluol bei -20 °C ergab eine niedrige Ausbeute (69%) und eine hohe Enantioselektivität (98%).

Tabelle 1: Enantioselektive Synthese von **3a** in Gegenwart eines organokatalytischen Diarylprolinolethers in unterschiedlichen Lösungsmitteln.^[a]



Nr. ^[b]	T [°C]	Kat.	Lösungsmittel	Ausb. [%] ^[d]	ee [%] ^[e]
1	RT	4a	DMSO	86	82
2	RT	4b	DMSO	78	98
3	0	4a	Et ₂ O	48	90
4	0	4a	Bu ₂ O	24	85
5	0	4a	CH ₂ Cl ₂	71	90
6	0	4a	Toluol	54	66
7 ^[c]	-20	4a	CH ₂ Cl ₂	76	92
8 ^[c]	-20	4b	CH ₂ Cl ₂	77	99
9	-20	4a	Toluol	34	92
10 ^[c]	-20	4b	Toluol	69	98

[a] TMS = Trimethylsilyl. [b] Reaktionsbedingungen: Hydroxynaphthochinon **1**, Aldehyd **2a** (1.5 Äquiv.) und 20 Mol-% **4**, 20 h. [c] 40 h. [d] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [e] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.

asymmetrische Additions-Cyclisierungs-Kaskade^[9] läuft auch in anderen Lösungsmitteln ab, wobei die besten Enantioselektivitäten (99 % ee) und Ausbeuten in Dichlormethan mit dem Katalysator **4b** beobachtet wurden (Tabelle 1, Nr. 8).

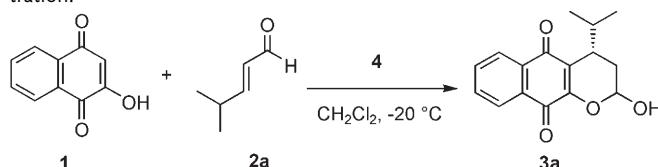
Zur weiteren Reaktionsoptimierung wurden sowohl die Lösungsmittelkonzentration als auch die Katalysatorbeladungen von **4a** und **4b** variiert (Tabelle 2). Während geringere Katalysatorbeladungen zu leicht verminderten Enantioselektivitäten führten, blieben Veränderungen der Lösungsmittelkonzentration ohne nennenswerten Einfluss (Tabelle 2, Nr. 1–5). Wiederum ergab Katalysator **4b** die besten Ergebnisse, wenn die Reaktion in Dichlormethan (0.2 M) durchgeführt wurde (Tabelle 2, Nr. 6–8).

[*] Prof. Dr. M. Rueping, Dr. E. Sugiono, Dr. E. Merino
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 Evonik Degussa und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) für die finanzielle Unterstützung, dem spanischen Ministerium für Erziehung und Wissenschaft für ein Stipendium für E.M. und Dr. M. Bolte für die Röntgenstrukturanalyse.

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

Tabelle 2: Einfluss der Katalysatorbeladung und Lösungsmittelkonzentration.



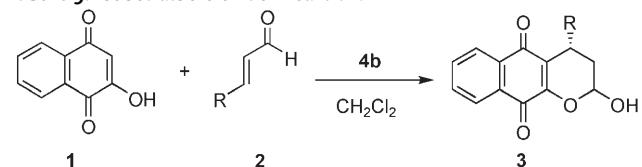
Nr. ^[a]	Kat. (Mol-%)	Lösungsmittelkonzentration	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	4a (5)	0.2 M	47	87
2	4a (10)	0.2 M	76	88
3	4a (20)	0.1 M	53	90
4	4a (20)	0.2 M	76	92
5	4a (20)	0.3 M	69	91
6	4b (5)	0.2 M	40	99
7	4b (10)	0.2 M	41	99
8	4b (20)	0.2 M	77	99

[a] Reaktionsbedingungen: Naphthochinon 1, Aldehyd 2a (1.5 Äquiv.), 40 h. [b] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [c] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.

Im nächsten Schritt wurde der Substratbereich der Reaktion unter Verwendung verschiedener α,β -ungesättigter Aldehyde 2 untersucht (Tabelle 3). Im Allgemeinen können sowohl aliphatische (Nr. 1–6) als auch aromatische (Nr. 7–15) α,β -ungesättigte Aldehyde eingesetzt werden. Auf diese Weise wurden unterschiedlichste 1,4-Pyranonaphthochinone 3a–n in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten (90–99 % ee) isoliert.

Nachdem wir nun eine effiziente und hoch enantioselektive Methode zum Aufbau von 1,4-Pyranonaphthochinonen 3

Tabelle 3: Substratbereich der Reaktion.

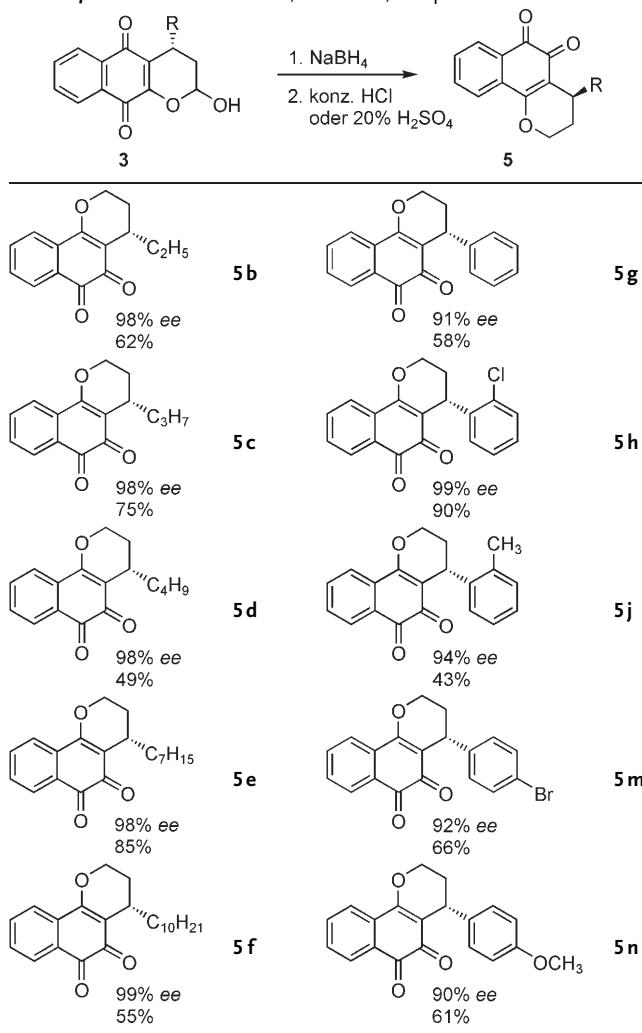


Nr. ^[a]	Produkt	R	T [$^\circ\text{C}$]	Ausb. [%] ^[e]	ee [%] ^[f]
1	3a ^[b]	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	–20	77	99
2	3b	C_2H_5	–20	55	98
3	3c	C_3H_7	–20	75	99
4	3d	C_4H_9	–20	52	98
5	3e	C_7H_{15}	–20	46	98
6	3f	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	–20	43	99
7	3g	Ph	–20	56	91
8	3h ^[c]	2-ClC ₆ H ₄	RT	50	99
9	3h ^[d]	2-ClC ₆ H ₄	RT	57	99
10	3i ^[d]	2-BrC ₆ H ₄	RT	84	99
11	3j ^[d]	2-CH ₃ C ₆ H ₄	RT	57	96
12	3k ^[d]	2-CF ₃ C ₆ H ₄	RT	49	95
13	3l	3-BrC ₆ H ₄	0	82	90
14	3m	4-BrC ₆ H ₄	0	87	92
15	3n	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0	51	93

[a] Reaktionsbedingungen: Naphthochinon 1, Aldehyd 2 (1.3 Äquiv.), 20 Mol-% 4b, 3 Tage. [b] 40 h. [c] 24 h. [d] Mit 20 Mol-% 4a bei Raumtemperatur für 24 h. [e] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [f] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.

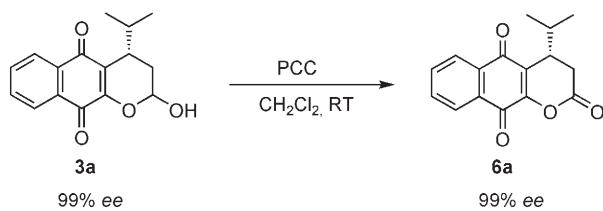
entwickelt hatten, sollten die neuen Produkte zu den gewünschten biologisch aktiveren 1,2-Pyranonaphthochinonen 5 umgesetzt werden (Tabelle 4). Tatsächlich gelang es durch Verwendung von Natriumborhydrid und konzentrierter Salz-

Tabelle 4: Transformation der 1,4- in die 1,2-Naphthochinone.



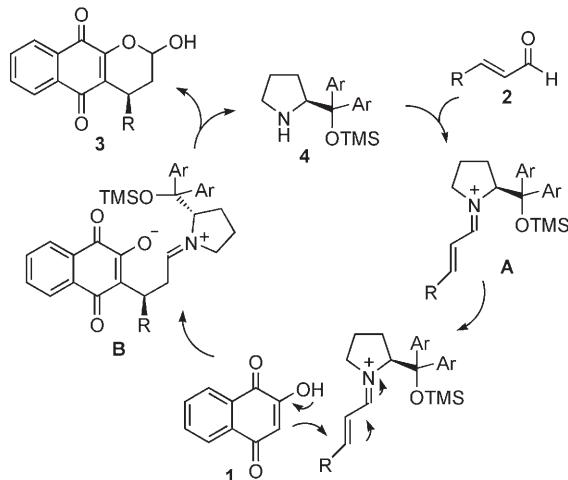
oder Schwefelsäure erstmals, die β -Lapachone 5 ohne Verlust an Enantioselektivität zu isolieren.^[10] Die 1,4-Naphthochinone 3 lassen sich auch zu anderen interessanten Derivaten umsetzen: So kann z.B. 3a mit PCC ohne Verlust an Enantioselektivität zum Lacton 6a oxidiert werden (Schema 1).^[10]

Bezüglich des Mechanismus nehmen wir an, dass die Reaktion des Diphenylprolinolethers 4 mit einem α,β -unge-



Schema 1: Oxidation des 1,4-Pyranonaphthochinons 3a zum Lacton 6a. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

sättigten Aldehyd **2** zum intermediären Iminiumion **A** führt (Schema 2). Dieses geht daraufhin eine 1,4-Addition mit dem 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon **1** ein, an die sich eine Isomerisierung zum Addukt **B** anschließt. Anschließende Hydrolyse und Bildung des Halbacetals ergeben das gewünschte 1,4-Naphthochinon **3**, und der Katalysator **4** wird regeneriert.



Schema 2. Durch den Diarylprolinolether **4** katalysierte Reaktion von 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon **1** mit α,β -ungesättigten Aldehyden **2** zu 1,4-Pyranonaphthochinonen **3**.

Die Konstitution und absolute Konfiguration der neuen Produkte wurde durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen. So konnten sowohl vom 1,4-Naphthochinon **3j** als auch vom 1,2-Naphthochinon **5c** geeignete Einkristalle erhalten werden (Abbildung 1).

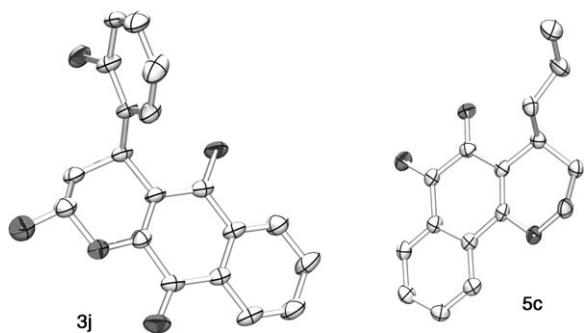


Abbildung 1. Molekülstrukturen des 1,4-Naphthochinons **3j** und des 1,2-Naphthochinons **5c**.

Zusammenfassend haben wir die Entwicklung einer neuen Lewis-Base-katalysierten enantioselektiven Additions-Cyclisierungs-Kaskade beschrieben, die zu biologisch interessanten Chinonen führt. Sowohl aliphatische als auch aromatische α,β -ungesättigte Aldehyde können in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten (90–99 % ee) zu unterschiedlichsten 1,4-Pyranonaphthochinonen umgesetzt werden. Diese lassen sich zu bisher unbeschriebenen, wertvollen 1,2-Pyranonaphthochinonen und Lapachonen umsetzen sowie auch zu den nützlichen 1,4-Naphthochi-

nonlactonen. Beide Umwandlungen verlaufen ohne Verlust an Enantioselektivität. Die Umsetzung anderer Substrate in der beschriebenen Additions-Cyclisierungs-Kaskade ist Gegenstand laufender Forschungen.

Eingegangen am 5. November 2007
Online veröffentlicht am 10. März 2008

Stichwörter: Iminiumionen · Lapachone · Lewis-Base-Katalyse · Naphthochinone · Organokatalyse

- [1] J. S. Driscoll, G. F. Hazard, H. B. Wood, A. Goldin, *Cancer Chemother. Rep. Part 2* **1974**, *4*, 1–362.
- [2] A. G. Ravelo, A. Estévez-Braun, H. Chávez-Orellana, E. Pérez-Sacau, D. Mesa-Siverio, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 241.
- [3] a) P. Guiraud, R. Steiman, G. M. Campos-Takaki, F. Seigle-Murandi, M. S. de Buochberg, *Planta Med.* **1994**, *60*, 373; b) V. F. de Andrade-Neto, M. O. F. Goulart, J. F. da Silva Filho, M. J. da Silva, M. C. F. R. Pinto, A. V. Pinto, M. G. Zalis, L. H. Carvalho, A. U. Krettli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1145; c) E. Pérez-Sacau, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, D. Gutiérrez Yapu, A. Giménez Turba, *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 264; d) M. O. Goulart, C. I. Zani, J. Tonholo, F. C. Freitas de Abreu, A. B. Oliveira, D. S. Raaslan, S. Starling, E. Chiari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2043; e) A. Fujiwara, T. Mori, A. Lida, S. Ueda, T. Nomura, H. Tokuda, H. Nishino, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 629; f) P. Krishnan, K. F. Bastow, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1367; g) E. Pérez-Sacau, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, E. A. Ferro, H. Tokuda, T. Mukainaka, H. Nishino, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 483; h) M. Suzuki, M. Amano, J. Choi, H. J. Park, B. W. Williams, K. Ono, C. W. Song, *Radiat. Res.* **2006**, *165*, 525; i) J. I. Lee, D. Y. Choi, H. S. Chung, H. G. Seo, H. J. Woo, B. T. Choi, Y. H. Choi, *Exp. Oncol.* **2006**, *28*, 30; j) H. J. Woo, K.-Y. Park, C.-H. Rhu, W. H. Lee, B. T. Choi, G. Y. Kim, Y.-M. Park, Y. H. Choi, *J. Med. Food* **2006**, *9*, 161.
- [4] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; b) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751; d) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; e) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832; f) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, *1441*; g) M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097; h) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562; i) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903.
- [5] Ethyldiamidiacetat und β -Alanin wurde in der Kondensationsreaktion von 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon mit α,β -ungesättigten Aldehyden eingesetzt: a) J. P. Malerich, T. J. Maimone, G. I. Elliott, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6276; b) Y. R. Lee, J. H. Choi, D. T. L. Trinh, N. W. Kim, *Synthesis* **2005**, 3026.
- [6] Übersichtsartikel: G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.
- [7] Beispiele für die Verwendung von Diarylprolinolethern in der asymmetrischen Katalyse: a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fießenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; b) M. Marigo, D. Fießenbach, A. Branton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703; c) J. Franzen,

M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296; d) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212; e) M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964; f) Y. G. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253; g) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861; h) W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354; i) A. Carbone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928; j) I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 1760; k) S. Bertelsen, P. Diner, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536; l) J. Vesely, I. Ibrahim, G. L. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778; m) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Ransink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467; n) L. Zu, H. Li, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, Y. Tang, W. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3806; *Angew. Chem.*

Int. Ed. **2007**, *46*, 3732; o) A. Carbone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101; p) Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazelard, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922; q) J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520; Übersichtsartikel zur Verwendung von Diarylprolinolethern: r) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876.

- [8] Übersicht über organokatalytische Reaktionen in der Naturstoffsynthese: R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575.
- [9] Übersichtsartikel über Kaskadenreaktionen: D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570.
- [10] Eine ausführliche Versuchsbeschreibung ist in den Hintergrundinformationen zu finden.