

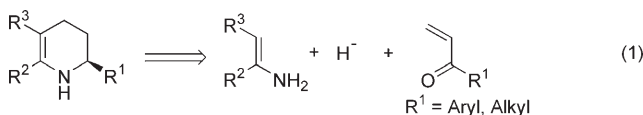
Eine hoch enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionskaskade**

Magnus Rueping* und Andrey P. Antonchick

Professor Reinhard W. Hoffmann zum 75. Geburtstag gewidmet

Enantioselektive Dominoreaktionen haben sich als wertvolle Methoden für die effiziente Synthese von komplexen Zielmolekülen aus leicht zugänglichen Substraten erwiesen.^[1] Besonders vielversprechend sind organokatalytische Kaskaden, die einen direkten Zugang zu enantiomerenangereicherten Verbindungen unter umweltschonenden und milden Reaktionsbedingungen ermöglichen. Im Allgemeinen beruhen diese Dominoreaktionen auf biomimetischen Prinzipien, wobei häufig aminokatalytische Aktivierungen angewendet werden.^[2]

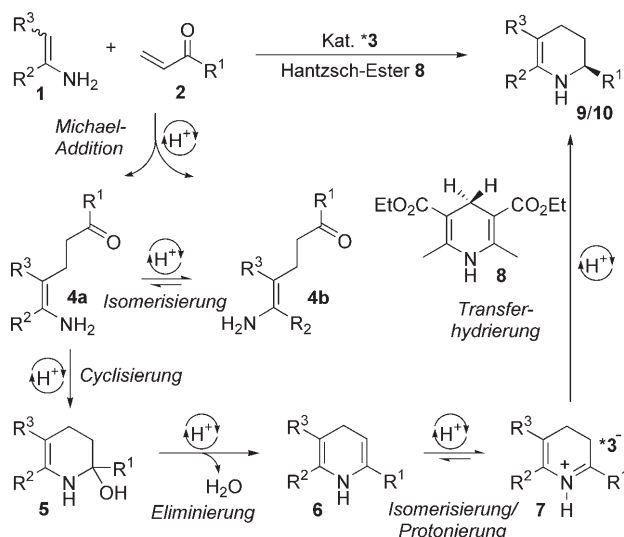
In den letzten Jahren wurden Brønsted-Säuren, z. B. chirale Phosphorsäurediester,^[3] erfolgreich in der asymmetrischen metallfreien Katalyse eingesetzt, wobei ein intermediär gebildetes, chirales Phosphorsäurediester-Gegenion hohe Enantioselektivitäten induziert. Hierbei konnten wir zeigen, dass chirale Brønsted-Säuren ideale Katalysatoren für die Aktivierung von Iminen^[4] und Carbonylverbindungen^[5] sein können.^[6] Wir berichten hier von einer neuen organokatalytischen Kaskadenreaktion, in der mehrere Schritte von ein und derselben chiralen Brønsted-Säure katalysiert werden und die einen wertvollen Zugang zu Tetrahydropyridinen^[7] und Azadecalinonen^[8] mit hohen Enantiomerenüberschüssen ergibt [Gl. (1)].



Die chiralen Azadecalinone sind wichtige Ausgangsverbindungen für eine Vielzahl von biologisch aktiven Molekülen (wie den Alkaloiden Pumiliotoxin und Gephyrotoxin) sowie von über 200 Mitgliedern der 2,5-disubstituierten Decahydrochinoline. Die Tetrahydropyridine dienen als Substrate für die Synthese von 2,6-Dialkyl-substituierten 3-Hy-

droxypiperidinen wie Cassin, Spectalin, Corydendramin, Leptophyllin, Morusimin und Juliprosopin.^[7-9]

Kürzlich konnten wir zeigen, dass chirale Phosphorsäurediester exzellente Katalysatoren für die enantioselektive metallfreie Reduktion von Ketaminen, Chinolinen und sogar Pyridinen sind. Basierend auf unserer ursprünglichen biomimetischen Strategie und unseren Erfahrungen in der Katalyse mit chiralen Ionenpaaren beschlossen wir, eine bisher unbekannte organokatalytische Reaktionskaskade bestehend aus einer Sequenz aus Michael-Addition, Isomerisierung, Cyclisierung, Eliminierung, Isomerisierung und Transferhydrierung zu untersuchen. Dabei sollte jeder der sechs Reaktionsschritte durch eine chirale Brønsted-Säure katalysiert werden (Schema 1).



Schema 1. Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionskaskade.

In unserer Reaktionsplanung nahmen wir an, dass die Reaktion von Enamin **1** mit dem α,β -ungesättigten Keton **2** in Gegenwart von katalytischen Mengen einer Brønsted-Säure **3** zur Bildung der 1,4-Additionsprodukte **4a** und **4b** führen sollte. Die anschließende säurekatalysierte Cyclisierung von **4a**, das im säurekatalysierten Gleichgewicht mit **4b** steht, sollte das Halbamin **5** ergeben. Die darauf folgende Eliminierung von Wasser sollte zum Dihydropyridin **6** führen, einem Intermediat, das wir ebenfalls in unserer enantioselektiven Pyridinreduktion beobachtet hatten.^[2] Die Brønsted-Säure-katalysierte Isomerisierung und Protonierung von **6** sollte ein Iminiumion in Form eines chiralen Ionenpaars **7**

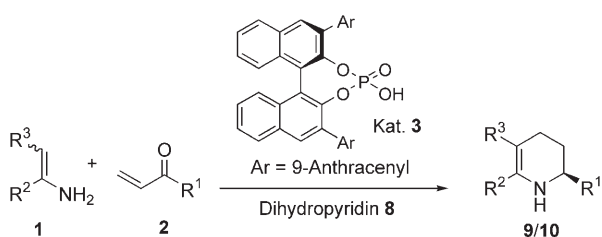
[*] Prof. Dr. M. Rueping, Dr. A. P. Antonchick
Degussa-Stiftungsprofessur
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-798-29248
E-Mail: M.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

[**] Die Autoren danken der Evonik Degussa und der DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) für die finanzielle Unterstützung.
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200801435> zu finden.

ergeben, das für den enantioselektiven Hydridtransfer^[10] aktiviert ist und nach Reduktion das gewünscht Produkt **9** ergibt.^[11]

Bereits unsere ersten Studien ergaben, dass die neue Brønsted-Säure-katalysierte Kaskadenreaktion erfolgreich durchgeführt werden kann und dass die Dreikomponentenreaktion von Enamin **1**, Vinylketon **2** und Hantzsch-Ester **8** die wertvollen Produkte **9/10** liefert, wenn z.B. Phosphorsäurediester als Katalysatoren eingesetzt werden.

Der anschließende Test unterschiedlicher chiraler Phosphorsäurediester ergab, dass Binol-Derivate mit sterisch anspruchsvollen aromatischen Substituenten in 3,3-Position des Binaphthyl-Grundgerüsts gute Enantioselektivitäten lieferten, wobei die besten Ergebnisse mit dem Katalysator **3** (Aryl = 9-Anthracenyl) erzielt wurden (Schema 2).



Schema 2. Brønsted-Säure-katalysierte enantioselektive Kaskadenreaktion zum Aufbau von Tetrahydropyridinen.

Zur weiteren Optimierung wurden Reaktionsparameter wie Lösungsmittel, Konzentration, Temperatur, Katalysatorbeladung und die Hydridquelle variiert. Die besten Ergebnisse hinsichtlich Reaktivität und Selektivität wurden bei erhöhten Temperaturen in aromatischen oder halogenierten Lösungsmitteln und in Gegenwart des Hantzsch-Ethylesters erzielt.

Mit den optimierten Bedingungen wurde anschließend der Substratbereich untersucht (Tabelle 1). Im Allgemeinen können unterschiedliche Enamine **1** und Ketone **2** eingesetzt werden, wobei diverse Tetrahydropyridine^[7] (**9a–g**) und Azadecalinone^[8] (**10a–i**) mit verschiedenen aromatischen, heteroaromatischen und aliphatischen Substituenten in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen (89–99 % *ee*) isoliert wurden.

Die Konstitutionen und absoluten Konfigurationen der Produkte wurden durch Röntgenstrukturanalyse nachgewie-

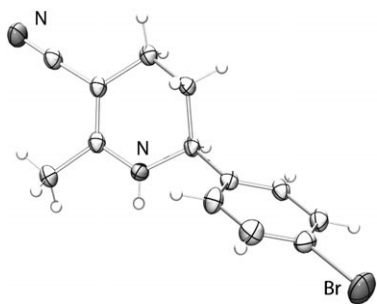


Abbildung 1. Molekülstruktur des Tetrahydropyridins **9b**.

Tabelle 1: Substratbereich der enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Kaskadenreaktion.^[a]

9a 89%^[b] 96% <i>ee</i>^[c]	10b 63% 98% <i>ee</i>
9b 77% 97% <i>ee</i>	10c 56% 99% <i>ee</i>
9c 56% 97% <i>ee</i>	10d 73% 99% <i>ee</i>
9d 55% 99% <i>ee</i>	10e 51% 98% <i>ee</i>
9e 54% 99% <i>ee</i>	10f 78% 99% <i>ee</i>
9f 52% 97% <i>ee</i>	10g 60% 99% <i>ee</i>
9g 42% 97% <i>ee</i>	10h 47% 92% <i>ee</i>
10a 74% 97% <i>ee</i>	10i 66%^[d] 89% <i>ee</i>

[a] Reaktionsbedingungen: Enamin **1**, Vinylketon **2** (1.2 Äquiv.), Hantzsch-Ester **8** (1.1 Äquiv.) und Binol-Phosphat **3** (5 Mol-%) bei 50 °C in Chloroform oder Benzol. [b] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [c] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt. [d] Keton (**2** Äquiv.) und Hantzsch-Ester (**2** Äquiv.).

sen. So konnten vom Tetrahydropyridin **9b** geeignete Einkristalle erhalten werden (Abbildung 1).

Zusammengefasst berichten wir hier von der Entwicklung einer neuen hoch enantioselektiven Kaskadenreaktion basierend auf einem biomimetischen Ansatz. In dieser Dreikomponentenreaktion wird jeder der sechs einzelnen Reaktionsschritte von ein und derselben chiralen Brønsted-Säure katalysiert. Damit steht ein effizienter Zugang zu wertvollen Tetrahydropyridinen und Azadecalinonen ausgehend von leicht verfügbaren Substraten zur Verfügung (Tabelle 1). Die Ergebnisse belegen, dass ein einzelner Brønsted-Säure-Katalysator in Lage ist, verschiedenste Reaktionen in einer einzelnen Reaktionssequenz zu katalysieren, um komplexe molekulare Strukturen in einer hoch stereoselektiven Weise

aufzubauen, was erneut das große Potenzial der chiralen Brønsted-Säuren in der asymmetrischen organischen Synthese unter Beweis stellt.

Eingegangen am 26. März 2008

Online veröffentlicht am 24. Juni 2008

Stichwörter: Michael-Reaktion · Organokatalyse · Phosphorsäurediester · Piperidine · Reduktive Aminierungen

- [1] Übersichten zu Dominoreaktionen: a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
- [2] Organokatalytische Dominoreaktionen: Übersichten: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570; b) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477; ausgewählte Beispiele: c) M. Marigo, T. Schulte, J. Franzen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15710; d) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, 441, 861; e) X. H. Chen, X. Y. Xu, H. Liu, L. F. Cun, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14802; f) M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5475; g) M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071; h) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683; i) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7832; j) S. Brandau, E. Maerten, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14986; k) A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1101; l) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4562; m) E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9202; n) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10336; o) J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7498; p) D. Enders, M. R. M. Hüttl, G. Raabe, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 267.
- [3] Übersichten: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999; b) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744; Anwendungen: c) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566; d) D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356; e) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424; f) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84; g) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uruguchi, *Synlett* **2006**, 13; h) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2254; i) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193; j) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4796; k) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626; l) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074; m) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13368; n) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13070; o) H. Liu, L.-F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6023; p) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292; q) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484; r) G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5830; s) J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7498; t) E. B. Rowland, G. B. Roland, E. Rivera-Otero, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12084; u) M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7485; v) J. Jiang, J. Yu, X.-X. Sun, Q.-Q. Rao, L.-Z. Gong, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2458; w) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2840; x) M. Sickert, C. Schneider, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3631; y) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1731.
- [4] Ausgewählte Beispiele: 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, *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, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1065; f) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 1441; g) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 759; h) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6903.
- [5] a) M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2097; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. M. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 603; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 593.
- [6] Übersichten zur Brønsted-Säure-Katalyse: 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.
- [7] Übersichten: a) V. Baliah, R. Jeyaraman, L. Chandrasekaran, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 379; b) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781; c) G. M. Strunz, J. A. Findlay in *The Alkaloids*, Vol. 26 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, San Diego, **1986**, S. 89–183; d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 603.
- [8] Chirale Azadecalinone sind wichtige Ausgangsverbindungen für eine Vielzahl von biologisch aktiven Molekülen und von Alkaloiden: a) J. W. Daly, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 162; b) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435; c) J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1556.
- [9] Eine Übersicht zur Anwendung von organokatalytischen Reaktionen in der Synthese von Naturstoffen: R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575.
- [10] Übersichten zur organokatalytischen Transferhydrierung: a) S.-L. You, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 820; b) S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3407; c) S. G. Quellet, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1327.
- [11] Die Intermediate **4**, **6** und **7** können mit GC-MS-Spektroskopie in der Reaktionslösung nachgewiesen werden. Zudem konnten geringe Mengen von 1,2-Dihydropyridin isoliert werden, das vermutlich aus dem 1,4-Dihydropyridin **6** gebildet wurde.