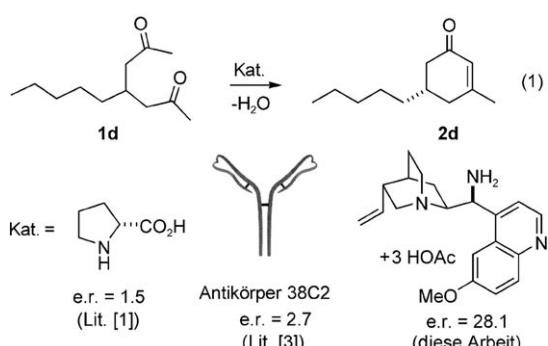


Enantiogruppen-differenzierende intramolekulare Aldolisierung durch Katalyse mit einem primären Amin**

Jian Zhou, Vijay Wakchaure, Philip Kraft und Benjamin List*

Professor Manfred T. Reetz zum 65. Geburstag gewidmet

Die enantioselektive Aldol-Cyclodehydratisierung von 4-substituierten 2,6-Heptandionen **1** zu Cyclohexenonen **2** [z. B. von **1d** zu **2d**, Gl. (1)] ist seit langem eine Herausforderung für die asymmetrische Katalyse. Erste Untersuchungen von Agami^[1] mit Prolin als Katalysator, analog zur Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaktion,^[2] führten bei geringen Ausbeuten lediglich zu moderaten Enantioselektivitäten. Der von Lerner, Barbas und Mitarbeitern entwickelte Antikörper 38C2 erwies sich als ein aktiverer Katalysator, die Enantioselektivität blieb hingegen moderat.^[3] Wir haben diese Reaktion nun erneut untersucht und uns dabei auf die Katalyse mit primären Aminen konzentriert. Dabei führte das Chininderivat **5·3HOAc** für ein breites Substratspektrum zu hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten.



Chirale nichtracemische Enone **2** sind wichtige Duftstoffe und Bausteine in der Naturstoffsynthese.^[4] Die desymmetrisierende intramolekulare Aldolreaktion 4-substituierter 2,6-Heptandione **1** ist ein besonders attraktiver Zugang zu diesen

Strukturen. Erste Versuche zur Differenzierung enantiotoper Gruppen in solchen Aldolreaktionen wurden von Agami et al. bereits in den 1980er Jahren unternommen. Dabei war Prolin als Katalysator allerdings wenig effizient, sodass nur mäßig enantiomerenreiche Aldolkondensationsprodukte in geringen Ausbeuten neben den entsprechenden Aldoladditionsprodukten und Ausgangsmaterial erhalten wurden.^[1] Der Aldolase-Antikörper 38C2 wurde ebenfalls als Katalysator getestet. Zwar katalysierte dieser Antikörper die Aldolkondensation von drei Diketonen **1** zu den entsprechenden Enonen **2** mit Ausbeuten über 95 %, die Reaktionen wurden aber nur im analytischen Maßstab ausgeführt, und die Enantioselektivitäten waren gering (e.r. ≤ 4.2).^[3] Es bestehen daher noch Verbesserungsmöglichkeiten was die Anwendbarkeit, die Enantioselektivität und das Substratspektrum betrifft.

Niedermolekulare primäre Amine wurden vor kurzem als effektive Katalysatoren für über Enamine oder Iminiumonen verlaufende Umsetzungen beschrieben.^[5,6] Obwohl die intermolekulare Aldolisierung von Ketonen bisher nur wenig erfolgreich war,^[2,7] vermuteten wir, dass primäre Amine solche Reaktionen katalysieren könnten. Wir gingen dabei davon aus, dass die allgemein geringere Nucleophilie aus primären Aminen gebildeter Enamine durch zwei Faktoren kompensiert wird: 1) eine höhere Konzentration des Iminium- und Enamin-Intermediats aufgrund geringerer sterischer Wechselwirkungen und 2) die Möglichkeit einer allgemeinen Brønsted-Säure-Cokatalyse durch die N-H-Bindung des Enamins im von Houk et al. vorgeschlagenen Übergangszustand der C-C-Verknüpfung für Aldolreaktionen, die durch primäre Amine katalysiert werden.^[8] Im Hinblick auf diese Hypothese und ermutigt durch die hohe Aktivität des Aldolase-Antikörpers 38C2, dessen aktives Zentrum ebenfalls eine primäre Aminogruppe enthält, untersuchten wir erneut die Desymmetrisierung acyclischer Heptandione **1** zu chiralen Enonen **2** mit primären Aminen als Katalysatoren.

Erste Studien bestätigten, dass die meisten der neben Prolin getesteten sekundären Amine nur mäßig aktive Katalysatoren sind. Darüber hinaus lieferte auch die primäre Aminosäure Phenylalanin nur unbefriedigende Ergebnisse. Dagegen erwiesen sich die Salze der primären Amine **3–7** als recht effizient. Das (*S*)-TRIP-Salz von *p*-Anisidin (**3**), das wir im Rahmen einer organokatalytischen Kaskadenreaktion bei der Katalyse einer ähnlichen 6-*endo*-Aldolisierung verwendet hatten,^[9] war zwar besonders aktiv, aber kaum enantioselektiv (Tabelle 1, Nr. 1). Die chiralen Diamine **4–6**, die wir kürzlich als difunktionelle Katalysatoren bei der Epoxidierung cyclischer Enone verwendet hatten, erzielten jedoch bemerkens-

[*] Dr. J. Zhou, Dr. V. Wakchaure, Prof. Dr. B. List

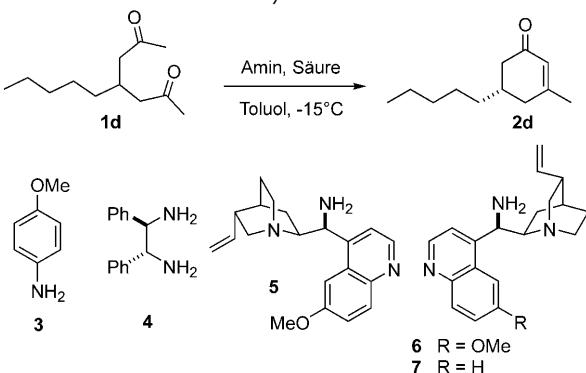
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

Dr. P. Kraft
Givaudan Schweiz AG
8600 Dübendorf (Schweiz)

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, der DFG (Schwerpunktprogramm „Organokatalyse“ SPP1179), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Wacker Chemie AG für ihre großzügige Unterstützung.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802497> zu finden.

Tabelle 1: Die untersuchten Katalysatoren.



Nr.	Katalysator ^[f] Amin/Säure	t [h]	Umsatz ^[a]	e.r. ^[b]	(ee [%])
1 ^[c]	3/(S)-TRIP ^[d]	48	vollständig	1.0	(2)
2 ^[c]	4/2 (S)-TRIP	48	Spuren	—	
3 ^[c]	4/2 Cl ₃ CCO ₂ H	96	vollständig	9.3	(80)
4 ^[c]	5/2 Cl ₃ CCO ₂ H	10	vollständig	8.5	(79)
5	5/2 Cl ₃ CCO ₂ H	96	vollständig	16.5	(88)
6	5/3 Cl ₃ CCO ₂ H	80	vollständig	16.5	(88)
7	6/3 Cl ₃ CCO ₂ H	80	vollständig	16.0	(88) ^[e]
8	7/3 Cl ₃ CCO ₂ H	80	vollständig	7.3	(76) ^[e]
9	5/3 CH ₃ CO ₂ H	48	vollständig	28.1	(93)
10	5/3 CF ₃ CO ₂ H	96	80%	9.8	(81)
11	5/3 pTsOH	96	40%	4.9	(66)
12	5/3 EtCO ₂ H	36	vollständig	25.3	(92)
13	5/3 iPrCO ₂ H	36	vollständig	23.4	(91)
14	5/3 PhCO ₂ H	48	vollständig	17.8	(89)

[a] Bestimmung durch GC. [b] Bestimmung durch HPLC an chiraler Phase. [c] Bei Raumtemperatur. [d] TRIP = (3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat. [e] Entgegengesetztes Enantiomer. [f] Vom Amin wurden jeweils 20 Mol-% eingesetzt.

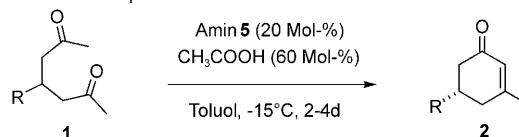
werte Enantioselektivitäten bei der Aldolisierung von **1d**.^[6g] In Kombination mit (S)-TRIP beschleunigte das chirale Diamin **4** die Reaktion nicht (Nr. 2), doch das entsprechende Trichloracetat zeigte eine vielversprechende Enantioselektivität (e.r.=9.3; Nr. 3) bei allerdings noch nicht befriedigender Reaktivität. Erfreulicherweise erwies sich 9-Amino-9-desoxyepichinin (**5**), das vor kurzem in der Iminium-^[6d-g] und Enaminkatalyse^[5g,h] eingeführt worden war, als besonders leistungsfähig: Bei Raumtemperatur lieferte es bei erhöhter Reaktivität eine vergleichbare Enantioselektivität wie der Katalysator **4** (Nr. 4). Das Herabsetzen der Temperatur auf -15°C verbesserte den e.r.-Wert auf 16.5 (Nr. 5). Erwartungsgemäß lieferte der von Chinidin abgeleitete Katalysator **6** das entgegengesetzte Enantiomer mit ebenso hoher Enantioselektivität (Nr. 7). Das von Cinchonin abgeleitete primäre Amin **7** wurde ebenfalls getestet, ergab allerdings eine geringere Enantioselektivität als der von Chinin abgeleitete Katalysator **6** (Nr. 8).

Der Säure-Cokatalysator beeinflusste sowohl die Reaktivität als auch die Enantioselektivität (Nr. 5, 6 und 9–14). Die Verwendung von drei (anstelle von zwei) Äquivalenten Säure erhöhte die Reaktivität leicht, ohne aber die Enantioselektivität zu beeinträchtigen (Nr. 5). Allgemein wurde beobachtet, dass Salze des Amins **5** mit starken Säuren eine geringere Reaktivität bei verminderter Enantioselektivität aufwies.

sen.^[10] Im Hinblick auf die Enantioselektivität stellte sich Essigsäure als bester Cokatalysator heraus (Nr. 9), während die entsprechenden Propansäure- und Isobuttersäure-Salze etwas aktiver waren. Unter verschiedenen Lösungsmitteln erwies sich Toluol als optimal.

Nach diesen Optimierungsstudien untersuchten wir die Reaktionen von 2,6-Diketonen **1** in Toluol bei -15°C in Gegenwart von 20 Mol-% des Chinin-Katalysators **5** und drei Äquivalenten Essigsäure (Tabelle 2). Unter diesen Bedin-

Tabelle 2: Substratspektrum der Reaktion.



Nr. ^[a]	R	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]	e.r. ^[c]	(ee [%])
1	Me	2a	91	23.9	(92)
2	Me	2a	87	26.1	(92) ^[d]
3	Et	2b	80	20.6	(90)
4	iPr	2c	97	13.4	(86)
5	n-C ₅ H ₁₁	2d	96	28.1	(93)
6	CH ₂ CH ₂ Ph	2e	98	19.8	(90)
7	Ph	2f	93	21.6	(91)
8	p-ClC ₆ H ₄	2g	94	22.0	(91)
9	m-ClC ₆ H ₄	2h	92	26.4	(92)
10	p-MeC ₆ H ₄	2i	94	24.5	(91)
11	2-Thienyl	2j	92	25.2	(92)
12	2-Furanyl	2k	95	36.3	(94)

[a] Maßstab der Reaktion: 0.5 mmol. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

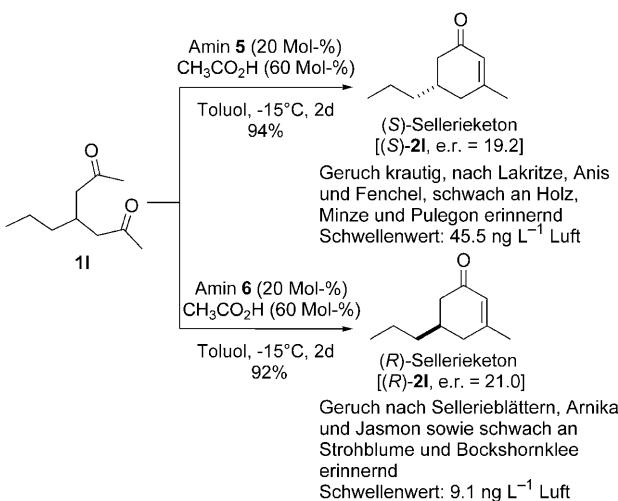
[c] Bestimmung durch GC an chiraler Phase oder HPLC. [d] Entgegengesetztes Enantiomer.

gungen wurde eine Reihe substituierter 2,6-Heptandione **1** mit hervorragenden Ausbeuten in die gewünschten Produkte überführt. Im Allgemeinen reagierten Dione **1** mit einem aliphatischen Substituenten in 4-Position schneller als solche mit einem aromatischen Substituenten. Zehn der elf eingesetzten Substrate ergaben das jeweils gewünschte Enon **2** mit e.r.-Werten über 19.0. Am Beispiel von **2a** (Nr. 2) konnte außerdem gezeigt werden, dass der pseudoenantiomere Katalysator **6** das entgegengesetzte Enantiomer mit einer ebenso hohen Selektivität lieferte.

Chirale Enone **2** sind wichtige Synthesebausteine. So wurde **2a** beispielsweise in der Synthese von 9-Iso-cyanpupukean^[4d] und dem HIV-1-Proteasehemmer Didemnaketal^[11] verwendet. Bislang waren mindestens fünf Stufen notwendig, um von (R)-Pulegon zu (R)-**2a** zu gelangen.^[11,12] Die vorgestellte Methode führt nun ausgehend von 2,4,6-Lutidin in nur zwei Stufen zu beiden Enantiomeren.^[13]

Mit unserer Reaktion war es auch möglich, erstmals beide Enantiomere des Sellerieketons (Livescon, **2l**) zu synthetisieren. **2l** ist ein synthetischer Riechstoff mit typischem Liebstöckel- und Selleriecharakter, der als Nuanceur von Basilikum- und Estragon-Kopfnoten wie auch bei der Ausgestaltung von Jasmin-Komplexen in der Parfümerie eingesetzt wird.^[4a] Interessanterweise unterscheiden sich die Enantiomere von **2l**, wie auch bei Carvon, auffallend stark in

ihren olfaktorischen Eigenschaften.^[14] Einzig das stärker riechende *R*-Enantiomer (Schwellenwert 9.1 ng L⁻¹ Luft) trägt den charakteristischen Selleriegeruch des Racemats, während das fünfzehnmal schwächer riechende *S*-Enantiomer (Schwellenwert 45.5 ng L⁻¹ Luft) einen anisartigen Lakritz-Geruch mit Minze-Facetten besitzt (Schema 1).



Schema 1. Synthese der beiden Enantiomere von Sellerieketon (**2l**).

Bemerkenswert ist, dass im Verlauf der durch die Salze von **3** und **4** katalysierten Reaktionen beträchtliche Mengen des intermediären Aldoladditionsprodukts zu beobachten waren. Bei der Verwendung des vom Chinin abgeleiteten Amins **5** wurden aber nur Spuren des Aldolprodukts detektiert, sodass die höhere Reaktivität von **5** zumindest teilweise auf eine schnellere Dehydratisierung zurückzuführen sein könnte.

Die absolute Konfiguration des in Gegenwart von **5** erhaltenen Produkts wurde durch Vergleich mit dem für **2a** berichteten Drehwert abgeleitet.^[12] Der protonierte Chininrest könnte als synergistische Brønsted-Säure die elektrophile Carbonylgruppe durch Bildung von Wasserstoffbrücken aktivieren, wie dies für ähnliche Aldolreaktionen mit Katalysatorkombinationen aus einem Diamin und einer Brønsted-Säure vorgeschlagen wurde.^[15] Dieses Modell einer doppelten Aktivierung wird auch durch die Tatsache gestützt, dass die Reaktion mit nur einem Äquivalent des Säure-Cokatalysators deutlich langsamer verläuft.

Wir haben hier eine Methode zur Aldolisierung 4-substituierter 2,6-Heptandione **1** zu enantiomerenangereicherten 5-substituierten 3-Methyl-2-cyclohexen-1-onen **2** vorgestellt, die zwischen den enantiotopen Gruppen des Substrats unterscheidet. Sowohl 9-Amino-9-desoxyepichinin (**5**) als auch das pseudoenantiomere Chinidin-Derivat **6** erwiesen sich in Kombination mit Essigsäure als effiziente Katalysatoren für hoch enantioselektive Umsetzungen. Sie liefern beide Enantiomere des Enons **2** mit hohen e.r.-Werten. Der Mechanismus dieser Reaktionen sowie die modulare Kombination mit anderen Iminium- oder Enamin-Katalyse-Schritten zu organokatalytischen Reaktionskaskaden werden zurzeit untersucht.

Experimentelles

Essigsäure (18.0 mg, 0.3 mmol) wurde zu einer Lösung des Amins **5** (32.5 mg, 0.1 mmol) in Toluol (0.5 mL) gegeben. Das Gemisch wurde auf -15°C abgekühlt, mit dem Diketon **1** (0.5 mmol) versetzt und bei -15°C gerührt. Der Umsatz des Diketons **1** wurde durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch direkt säulenchromatographisch mit Hexan oder Pentan und Diethylether (10:1–5:1) als Laufmittel gereinigt. Das flüchtige Enon **2** wurde vorsichtig im Hochvakuum bei -78°C von Lösungsmittel befreit.

Eingegangen am 28. Mai 2008
Online veröffentlicht am 20. August 2008

Stichwörter: Aldolareaktionen · Asymmetrische Katalyse · Diffunktionelle Katalyse · Enamine · Organokatalyse

- [1] a) C. Agami, H. Sevestre, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1385–1386; b) C. Agami, N. Platzer, H. Sevestre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 2, 358–360.
- [2] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Deutsches Patent DE 21022623, **1971**; b) U. Eder, G. R. Sauer, R. Wiechert, Deutsches Patent DE 2014757, **1971**; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; d) G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621. Allgemeine Übersicht: e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569.
- [3] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **1999**, 1, 59–61.
- [4] Beispiele: a) C. S. Letizia, J. Cocchiara, G. A. Wellington, C. Funk, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2000**, 38, S153–S155; b) M. A. González, S. Ghosh, F. Rivas, D. Fischer, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5039–5041; c) B. H. Bae, K. S. Im, W. C. Choi, J. Hong, C.-O. Lee, J. S. Choi, B. W. Son, J.-I. Song, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1511–1514; d) H. Yamamoto, H. L. Sham, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1609–1611.
- [5] Beispiele für die asymmetrische Enamin-Katalyse mit primären Aminen: a) S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4975–4983; b) S. G. Davies, R. L. Sheppard, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Chem. Commun.* **2005**, 3802–3804; c) W. Zou, I. Ibrahim, P. Dziedzic, H. Sundén, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2005**, 4946–4948; d) M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1411–1414; e) S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451–1453; f) H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170–7171; g) T.-Y. Liu, H.-L. Cui, Y. Zhang, K. Jiang, W. Du, Z.-Q. He, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3671–3674; h) S. H. McCooey, S. J. Conon, *Org. Lett.* **2007**, 9, 599–602; i) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 288–289; j) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3074–3075; k) B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2913–2915; Übersichten zu primären Aminosäuren als Katalysatoren: l) L. -W. Xu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2047–2053.
- [6] Beispiele zur asymmetrischen Iminium-Katalyse mit primären Aminen: a) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10504–10505; b) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13368–13369; c) H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5239–5242; d) J.-W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 393–396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 389–392; e) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carloni, F. Pesciaioli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1403–1405; f) R. P. Singh, K. Bartelson, Y. Wang, H. Su, X. Lu, L. Deng, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2422–2423; g) X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070–6071.
- [7] Enamin-Katalyse von intermolekularen Aldolisierungen mit Ketonen: a) O. Tokuda, T. Kano, W.-G. Gao, T. Ikemoto, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103–5105; b) S. Samanta, C. G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442–7443; c) Z. Tang, L.-F. Cun, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1263–1266; d) J. Liu, Z. Yang, Z. Wang, F. Wang, X. Chen, X. Liu, X. Feng, Z. Su, C. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5654–5655.
- [8] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273–11283.
- [9] J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498–7499.
- [10] CH₃CO₂H ($pK_S = 4.76$, e.r. = 28.1); PhCO₂H ($pK_S = 4.31$, e.r. = 17.8); Cl₃CCO₂H ($pK_S = 0.65$, e.r. = 16.5); CF₃CO₂H ($pK_S = -0.25$, e.r. = 9.8); pTsOH ($pK_S = -2.80$, e.r. = 4.9). Zum Einfluss von Säure-Cokatalysatoren auf Aldolisierungen unter Enamin-Katalyse: A. Erkkilä, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4205–4216.
- [11] a) X. Z. Zhao, L. Peng, M. Tang, Y. Q. Tu, S. H. Gao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6941–6944; b) Y. X. Jia, X. Li, B. Wu, X. Z. Zhao, Y. Q. Tu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1697–1708; c) Y. X. Jia, B. Wu, X. Li, S. K. Ren, Y. Q. Tu, A. S. C. Chan, W. Kitching, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 847–849.
- [12] N. L. Allinger, C. K. Riew, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1316–1321.
- [13] Die einstufige Synthese von Diketon **2a** ist in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [14] a) L. Friedman, J. G. Miller, *Science* **1971**, *172*, 1044–1046; b) C. S. Sell, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1899–1920; c) P. Kraft, G. Fräter, *Chirality* **2001**, *13*, 388–394.
- [15] Übersicht: S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570–579.