

Enantiodivergente Organokaskadenreaktionen**

Bernhard Westermann,* Muhammad Ayaz und Sander S. van Berkel

Asymmetrische Synthese · Enantiokonvergente Reaktionen · Kaskadenreaktion · Organokatalyse · Quartäre Kohlenstoffzentren

In der Synthese von Naturstoffen spielen Kaskadenreaktionen eine wichtige Rolle, allerdings sind sie nur in wenigen Fällen bezüglich ihrer Effektivität und Eleganz vergleichbar zu enzymkatalysierten Vorbildern. Die Lehrmeisterfunktion der Natur ist hier noch über weite Bereiche intakt. Literaturbekannte Naturstoffsynthesen sind auch heute noch oft durch langwierige, zeitaufwändige und vielstufige Synthesebemühungen charakterisiert. Es ist daher nicht überraschend, dass die Verwendung von Enzymen in der organischen Synthese in den letzten Jahren ungemein zugenommen hat. Die Annäherung an die natürlichen Vorbilder gelingt in Ansätzen durch Bionanoreaktoren, d.h. durch die Kombination verschiedener Enzyme, die durch ihre katalytischen Spezifitäten Kaskadenreaktionen initiieren können.^[1]

Ein besonderes Merkmal der Enzymkatalyse ist die Möglichkeit enantiokonvergenter Reaktionen, d.h. die einstufige Umwandlung eines racemischen stereogenen Substrats in ein enantiomerenangereichertes Produkt in einer theoretischen Ausbeute von 100%.^[2] Als ein Beispiel weisen enantiokomplementäre Epoxidhydrolasen unterschiedliche Hydrolysemechanismen auf, erzeugen aber dennoch die gleichen enantiomeren Diole.^[3]

Basierend auf dem Konzept der Multienzymkatalyse haben sich organokatalytische Systeme als leistungsfähige Alternativen für die einstufige Synthese komplexer Moleküle etabliert.^[4,5] Mit der richtigen Wahl der Reagentien und einem schlichten Katalysator lassen sich in einer singulären Syntheseoperation hohe Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten erzielen, ohne auf Schutzgruppenoperationen und Manipulationen an funktionellen Gruppen zurückgreifen zu müssen.

In organokatalytischen Kaskadenreaktionen finden sich im Wesentlichen zwei Arten der katalytischen Aktivierung, deren Hauptunterschied im Mechanismus der Aktivierung

der Carbonylgruppe liegt. Die Kombination dieser beiden katalytischen Aktivierungswege in einem einzelnen Verfahren ermöglicht eine rasche Umsetzung einfacher achiraler Ausgangsmaterialien zu stereochemisch komplexen, hoch enantiomerenangereicherten Produkten.^[6] Die am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind sekundäre Amine, die für gewöhnlich von Prolin abgeleitet sind und die durch Kondensation mit Aldehyden Enamine bilden können (wobei ihr höchstes besetztes Molekülorbital, das HOMO, angehoben wird). Konträr dazu wird die Bildung von Iminium-Intermediaten ausgehend von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Imidazolidinon-Derivaten (Absenkung des LUMO-Niveaus) als Startpunkt des Katalysezyklus gesetzt. Darüber hinaus gestattet die Kombination dieser unterschiedlichen Aktivierungen Umsetzungen, die ansonsten undenkbar für klassische Einpunktaktivierungen sind.

Ein derartiges duales Katalysatorsystem bestehend aus **1** und **2** (Schema 1a)^[7,8] wie auch ein einzelner difunktioneller Katalysator **3** (Schema 1b) wurden in organokatalytischen Kaskadenreaktionen angewendet. Imidazolidinone, wie z.B. **1**, dienen als LUMO-senkender Iminiumkatalysator, ihnen fehlen jedoch wesentliche Strukturmerkmale, um den zweiten Katalysezyklus zu vermitteln, der die Enaminkatalyse umfasst. Andererseits wurde Prolin, das in beiden enantiomeren Formen zur Verfügung steht, vielfach als Enaminkatalysator beschrieben. Jedoch ist Prolin wiederum in der Iminiumkatalyse wenig wirksam, insbesondere bei Umsetzungen von Enalen und Enonen. Eine Kombination der Katalysatoren **1** und **2** führt indessen zu den diastereomeren Produkten **4** und **5**, je nachdem, welches Prolinenantiomer eingesetzt wird (Schema 1a).

Der difunktionelle Katalysator **3**, der sowohl die Imidazolidin- als auch die Prolinfunktionalität enthält, wurde auf elegante Weise zur Synthese stereochemisch komplexer, optisch aktiver Cyclohexanone und Cyclohexandiole verwendet.^[9] Die Produkte wurden als einzelne Diastereomere erhalten, als Ergebnis der Epimerisierung des intermediär gebildeten Michael-Adduks (in *syn*- und *anti*-Form vorliegend). Die Diastereoselektivität der nachfolgenden intramolekularen Aldolreaktion wird durch das stabile stereogene Zentrum (*syn*-Konfiguration) des Michael-Adduks kontrolliert.

Das Konzept der enzyminspirierten organokatalytischen Kaskadenreaktionen wurde durch Fréchet und Mitarbeiter weiterentwickelt.^[10] Durch die Verwendung von Sternpolymeren zur Erzeugung von Kompartimenten wurden uner-

[*] Prof. Dr. B. Westermann, M. Sc. M. Ayaz, Dr. S. S. van Berkel

Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie

Abteilung Bioorganische Chemie

Weinberg 3, 06120 Halle (Deutschland)

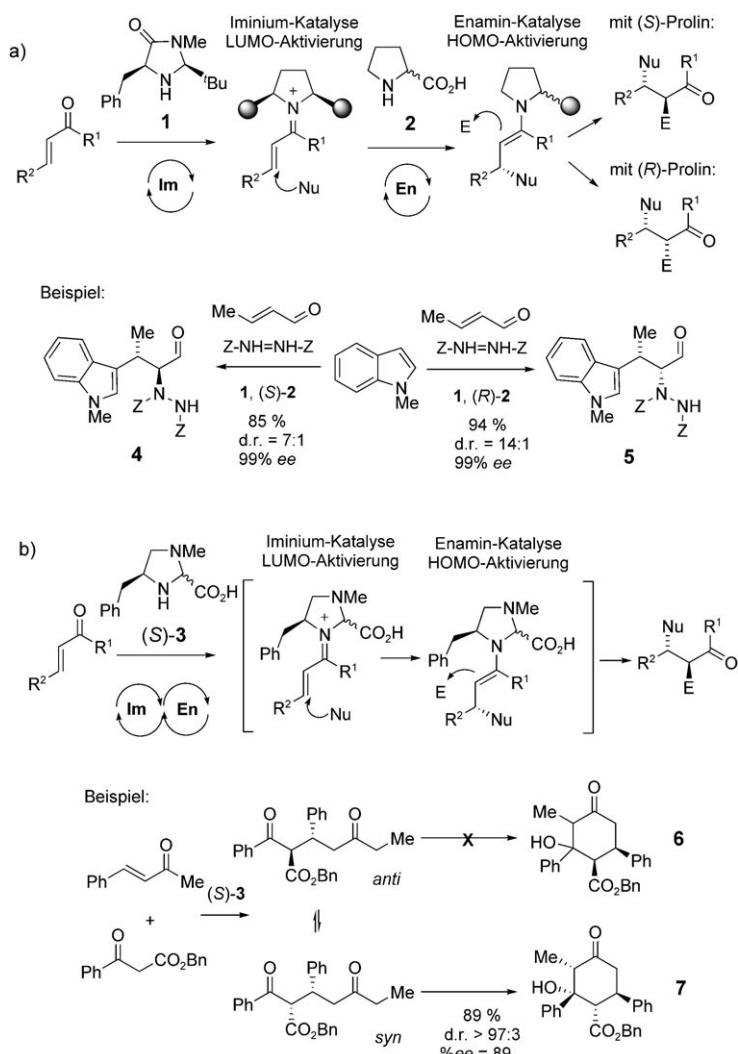
Fax: (+49) 345-5582-1309

E-Mail: bwesterm@ipb-halle.de

Prof. Dr. B. Westermann

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Chemie
Kurt-Mothes-Straße 2, 06120 Halle (Deutschland)

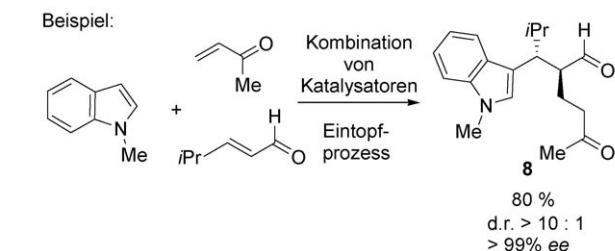
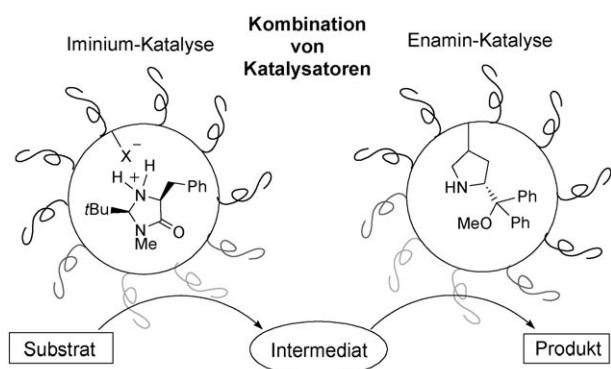
[**] Diese Arbeit wurde durch das Schwerpunktprogramm 1179 (Organokatalyse) der DFG unterstützt.



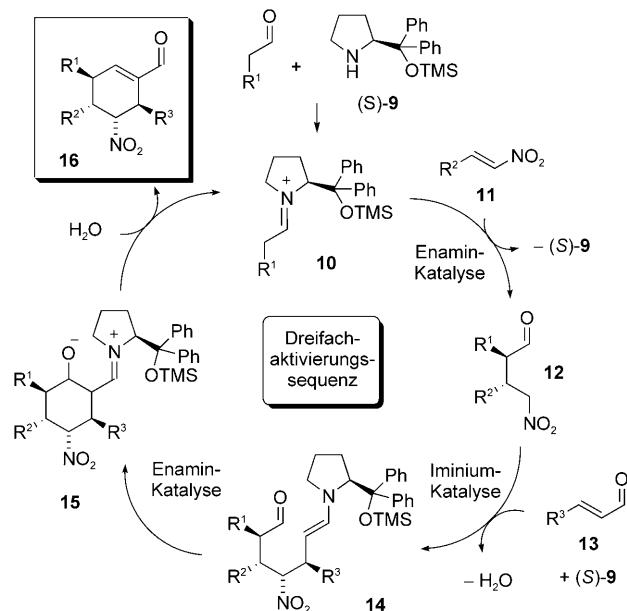
Schema 1. Die Kombination der Katalysatoren **1** und **2** (a) wie auch der difunktionelle Katalysator **3** (b) vollziehen eine Iminium-/Enamin-Aktivierung zur diastereoselektiven Synthese von Indolderivaten bzw. des stereochemisch komplexen Cyclohexanons **7**. $\text{Bn} = \text{Benzyl}$, $\text{En} = \text{Enaminaktivierung}$, $\text{Im} = \text{Iminiumaktivierung}$, $\text{Z} = \text{Carboxybenzoyl}$.

wünschte Wechselwirkungen zwischen den beiden Katalysatoren, die zu einer gegenseitigen Desaktivierung führen könnten, vermieden (Schema 2). Mit diesem Konzept der „isolierten Katalysezentren“ war es möglich, eine Kombination von ansonsten inkompatiblen Katalysatoren zu verwenden, wodurch die Indolderivate **8** mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität in einer zweifachen Michael-Reaktion im Eintopfverfahren hergestellt werden konnten.

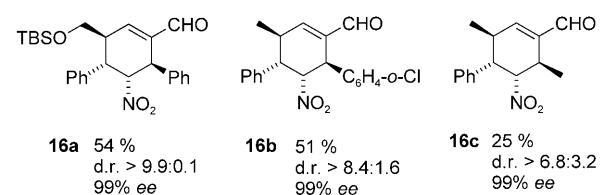
Eine Variante der Organokaskadenkatalyse wurde 2006 in einer bahnbrechenden Publikation von Enders et al. eingeführt (Schema 3).^[11] Mithilfe einer Dreifachaktivierungssequenz gelang es hierbei, die Konfiguration vier neu gebildeter Stereozentren zu kontrollieren. Die Kaskadensequenz beginnt mit der Bildung des Enamins **10** aus einem Aldehyd und dem von (S)-Prolin abstammenden Katalysator **9**. Das Enamin wird anschließend mit dem Nitrostyrol **11** umgesetzt und bildet selektiv das Henry-Addukt **12**. Nach der Bildung des Iminiumions des α,β -ungesättigten Aldehyds **13** mithilfe



Schema 2. Verkapselte Iminium- und Enaminkatalysatoren in einer Eintopf-Kaskadenreaktion. $\text{X} = \text{C}_6\text{H}_4\text{p}-\text{SO}_3^-$.



Beispiele:

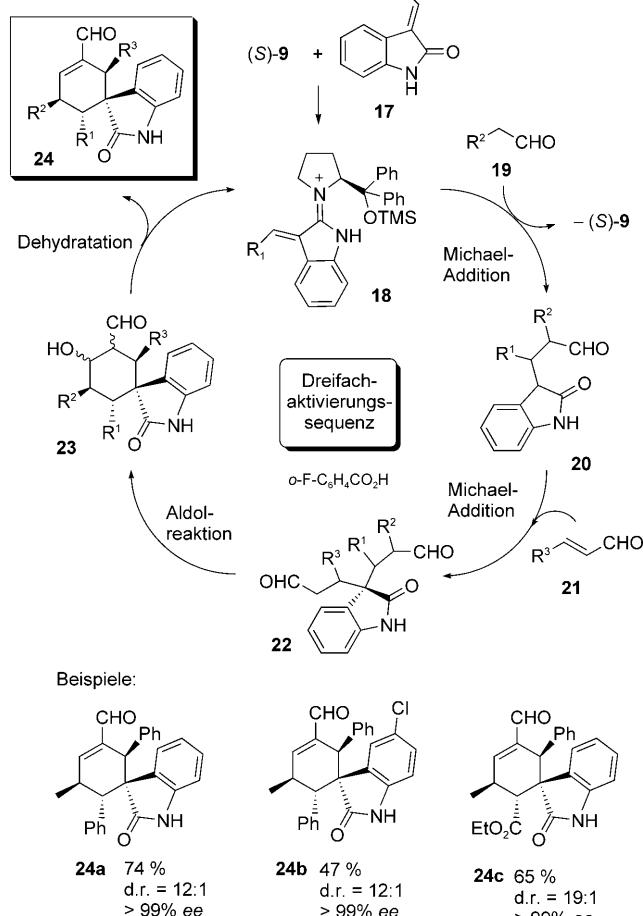


Schema 3. Postulierter Mechanismus der Dreifachaktivierungskaskade mit Kontrolle von vier Stereozentren (Bildung von **16a–c**). $\text{TBS} = \text{tert-Butyldimethylsilyl}$, $\text{TMS} = \text{Trimethylsilyl}$.

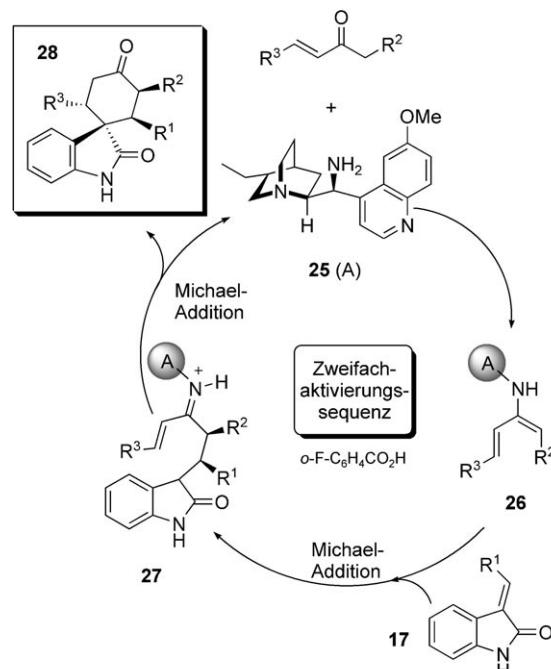
des Katalysators (*S*)-**9** wird der Aldehyd **12** intermolekular addiert und bildet das Enamin-Intermediat **14**. Dieses geht eine intramolekulare Ringschlussreaktion ein und ergibt das diastereomeren- und enantiomerenangereicherte Cyclohexenderivat **16**.

Bedingt durch die hohe Konvergenz dieses Verfahrens wurde diese Strategie adaptiert und substantiell durch Melchiorre et al. erweitert. Auch hier steht die Kontrolle der neu gebildeten Stereozentren im Mittelpunkt, wobei zusätzlich quartäre Zentren generiert wurden (Schema 4).^[12] Mit einem Oxindol **17**, einem Aldehyd **19** und einem α,β -ungesättigten Aldehyd **21** führte die modifizierte Endersche Dreifachaktivierungskaskade zu den spirocyclischen Produkten **24**. Das quartäre Zentrum, ebenso wie die anderen Stereozentren, wurde mit hervorragender Diastereo- und Enantioselektivität gebildet (Beispiele **24a–c**). Die Ausbeuten dieser Kaskadenreaktion sind wesentlich höher als bei Enders et al. beschrieben, was möglicherweise auf die Zugabe von 2-Fluorbenzoësäure zurückzuführen ist, für die ein günstiger Einfluss auf die Reaktion nachgewiesen wurde.

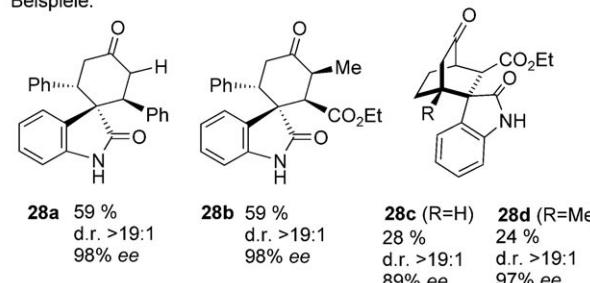
Den Reiz erhält diese Kaskade aber zusätzlich dadurch, dass die Aktivierungssequenz geändert werden kann, und dennoch in einer diastereoselektiven Synthese auch hier die Kontrolle der gleichen stereogenen Zentren gestattet. Unter



Schema 4. Synthese spirocyclischer oxindolischer Cyclohexanone durch eine Dreifachaktivierungskaskade ausgehend vom Oxindol **17**.



Beispiele:

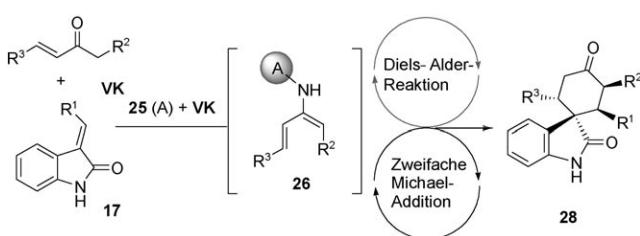


Schema 5. Postulierter Mechanismus der Zweifachaktivierungskaskade mit dem Katalysator **25**.

Verwendung des Katalysators **25** gelang es Melchiorre und Mitarbeitern, eine Zweifachkaskade zum Aufbau einer ähnlichen Spiroverbindung zu nutzen (Schema 5).^[12] Keton-Aktivierung durch das Chinin-modifizierte primäre Amin **25** führt ausgehend von einem Vinylketon zur Bildung des Dienamin-Intermediats **26**. Dieses geht eine erste, intermolekulare Michael-Addition mit dem Oxindol **17** unter Bildung des Iminium-Intermediats **27** ein, das perfekt gerüstet ist, um die zweite, dieses Mal intramolekulare Michael-Addition einzugehen, die das Endprodukt **28** mit einzigartigem Oxindolmotiv liefert (Beispiele **28a–d**). Die Bildung des quartären Zentrums ist enantiokonvergent zu dem in Schema 4 beschriebenen Mechanismus. Bei geeigneter Wahl der Katalysatoren (Enantiomer von **9** oder Pseudoenantiomer von **25**) ist die Bildung des quartären Zentrums pseudo-enantiokonvergent zu der Dreifach-Aktivierungskaskade, die in Schema 4 beschrieben wurde (siehe auch Hintergrundinformationen in Lit. [9]). Die Reaktion toleriert eine breite Spanne von strukturellen und elektronischen Varianten der Substratmoleküle **17** und **26**. Unter den bicyclischen Strukturen **28a–d** ist das Molekül **28d** hervorzuheben, das mit seinen

zwei benachbarten quartären Stereozentren eine für gewöhnlich sehr schwer aufzubauende Struktureinheit aufweist.

Der hohe Grad an Stereoselektivität in der Zweifachaktivierungskaskade gab Anlass für eine ausführliche Untersuchung des Reaktionsmechanismus (siehe die Hintergrundinformationen in Lit. [9]). Allerdings erschwert die hohe Reaktivität der in der Aktivierungskaskade gebildeten Intermediate (z.B. **26** und **27**) deren Analyse und macht ein Verfolgen der Reaktion extrem schwierig.^[13] Anhand der gebildeten Produkte kann entweder auf eine zweifache (schrittweise) Michael-Addition oder eine konzertierte [4+2]-Cycloaddition geschlossen werden,^[14] die beide mit der Bildung des Dien-Amin-Intermediats **26** einhergehen (Schema 6). Aufgrund der relativen Konfiguration der Substituenten in den Produkten **28a–d** kann der konzertierte Mechanismus hier aber eindeutig ausgeschlossen werden.



Schema 6. Mögliche Mechanismen zur Bildung des Spirooxindols **28**: schrittweise oder konzertiert? VK = Vinylketon.

Argumente für diesen Ausschluss sind: 1) die Bildung von **28a** (*trans*-konfiguriert), die nur mit dem ungünstigeren *exo*-Übergangszustand erklärt werden könnte; 2) die Bildung von **28b**, die von einem instabilen *E,E-s-cis*-Dienophil **26** ausgehen müsste, und 3) die Bildung des *cis*-Succinatrestes in den Produkten **28c** und **28d**. Um diese mechanistischen Argumente zu stützen, sollten weitere Experimente, z.B. ausgehend von aktivierten und desaktivierten Isomeren von **26**, ausgeführt werden.

Durch die bemerkenswerten Entwicklungen auf dem Gebiet der Organokaskadenkatalyse, die erst vor wenigen Jahren eingesetzt haben, stehen heute robuste und vielseitige chemische Transformationen zur Verfügung, die den Aufbau einzigartiger und komplexer Architekturen ermöglichen. Ein immenser Vorteil ist dabei, dass die Reaktionen in aller Regel in einfachen Reaktionsprotokollen sowie unter Standardlaborbedingungen stattfinden können. Für die kommenden Jahre ist die Einführung weiterer Organokatalysatoren neben den weit verbreiteten Prolinlderivaten zu erwarten. Viele Organokatalysatoren auf der Basis von Cinchona-Alkaloiden, Binol oder Thioharnstoff werden heute erfolgreich in der

Organokatalyse angewendet, finden aber in Kaskadensequenzen bislang selten Gebrauch,^[6,15,16] was aber die Aussicht auf spektakuläre Anwendungen keinesfalls schmälert

Umgekehrt sollte man nicht erwarten, dass Organokaskadensequenzen in der nahen Zukunft klassische mehrstufige Synthesen gänzlich ersetzen werden. Dennoch wird die rasche Fortentwicklung dieses Gebiets helfen, zu kürzeren und schnelleren Verfahren für die Synthese komplexer Moleküle, insbesondere von Naturstoffen, zu gelangen und weitere Annäherungen an die Multienzym-katalysierten Umsetzungen gestatten.^[17] Schließlich ist auch zu erwarten, dass organokatalytische Kaskadenreaktionen nachhaltige Spuren in der Verfahrenseffizienz und Wirtschaftlichkeit organischer Synthesen hinterlassen werden.

Eingegangen am 20. August 2009
Online veröffentlicht am 22. Dezember 2009

- [1] B. G. Davis, V. Boyer, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 618–640; S. F. M. van Dongen, M. Nallani, J. J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, J. C. M. van Hest, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1107–1114.
- [2] J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927.
- [3] E. Y. Lee, *Biotechnol. Lett.* **2008**, *30*, 1509–1514, zit. Lit.
- [4] T. Ema, D. Tanida, T. Matsukawa, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2008**, 957–959.
- [5] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.
- [6] D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581, zit. Lit.
- [7] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–826, zit. Lit.
- [8] B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4413–4417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349–4353.
- [9] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292–1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272–1277.
- [10] Y. Chi, S. T. Scroggins, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6322–6323.
- [11] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863.
- [12] G. Bencivenni, L.-Y. Wu, A. Mazzanti, B. Giannichi, F. Pesciaioli, M.-P. Song, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7336–7339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200–7203.
- [13] W. Schrader, P. P. Handayani, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1491–1494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1463–1466.
- [14] D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4365–4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237.
- [15] L.-Q. Lu, Y.-J. Cao, X.-P. Liu, J. An, C.-J. Yao, Z.-H. Ming, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6946–6948.
- [16] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [17] R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600.