

1,2-Dicarbonylverbindungen als Pränukleophile in organokatalytischen asymmetrischen Umwandlungen

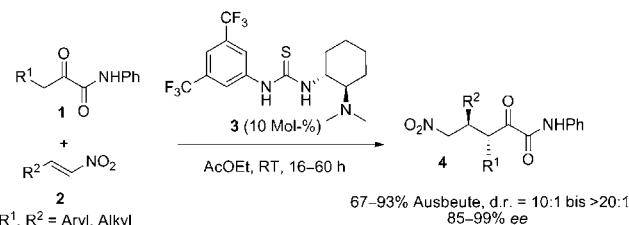
Wilfried Raimondi, Damien Bonne* und Jean Rodriguez*

1,2-Dicarbonylverbindungen · Asymmetrische Katalyse · Dominoreaktionen · Organokatalyse · Pränukleophile

Seit der ersten Herstellung einer α -Ketosäure im Jahr 1935 durch Berzelius^[1] haben sich 1,2-Dicarbonylverbindungen zu sehr verbreiteten und attraktiven Synthesezielen entwickelt, vor allem weil die dichte Anordnung reaktiver Zentren in Folgereaktionen oder in Kaskadensequenzen genutzt werden kann. Insbesondere stießen Methoden zur Synthese chiraler α -Ketoester auf ein breites Interesse in der Totalsynthese von Naturstoffen.^[2] Die Verwendung von 1,2-Dicarbonylverbindungen in asymmetrischen organokatalytischen Umwandlungen beschränkte sich bislang jedoch hauptsächlich auf den Einsatz von Ketonen als Elektrophile, da diese Art von Reaktivität durch die benachbarte Carbonylgruppe erhöht wird.^[3] Dies unterstreicht den Bedarf an der Entwicklung geeigneter organokatalytischer Methoden zur Steigerung des nucleophilen Potenzials von 1,2-Dicarbonylverbindungen, um gekreuzte Kondensationen^[4] anstatt der konkurrierenden, präparativ nutzlosen Selbstkondensation zu erreichen.

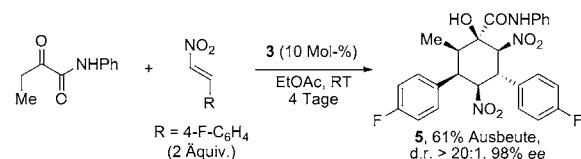
Ein erster Erfolg in dieser Hinsicht gelang Yamamoto und Mitarbeitern im Jahr 2004. Die Autoren beschrieben ein einzelnes Beispiel einer organokatalytischen asymmetrischen gekreuzten Aldolreaktion von Ethylpyruvat mit Chloral durch Enamin-Aktivierung mit einem Prolintetrazol-Katalysator in Gegenwart von Wasser.^[5,6] Eine allgemeinere, hoch diastereo- und enantioselektive organokatalytische α -Funktionalisierung mittels Michael-Addition verschiedener 1,2-Ketoamide **1** an Nitroolefine **2** wurde 2010 eingeführt (Schema 1).^[7a] In diesem Fall erwies sich die nichtkovalente Aktivierung mittels Wasserstoffbrücken durch den Katalysator **3** als die effizienteste Aktivierungsmethode. Die Aktivierung wird durch die kooperative Beteiligung der amidischen N-H-Gruppe unterstützt, die sich als entscheidend für die Reaktivität und Selektivität herausstellte. Präparativ wertvolle *anti*-Addukte **4** wurden in guten Ausbeuten und sehr hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten.

Ein eindrucksvolles Beispiel für die vielseitige Reaktivität chiraler 1,2-Dicarbonylverbindungen, die sowohl nukleophile



Schema 1. Enantioselektive konjugierte Addition mit 1,2-Ketoamiden.

als auch elektrophile Merkmale in sich vereinen, ist die in Schema 2 gezeigte Dreikomponenten-Michael/Michael/Henry-Dominoreaktion, die in einer Syntheseoperation das hexasubstituierte Cyclohexan **5** mit sechs kontrollierbaren stereogenen Zentren liefert.^[7a]



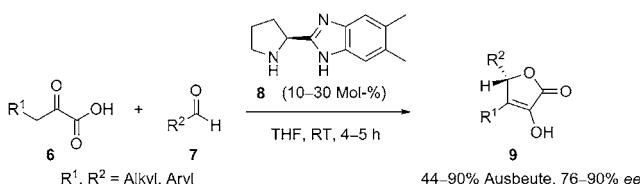
Schema 2. Diastereo- und enantioselektive Dominocyclisierung.

Die ambidente Reaktivität von 1,2-Dicarbonylverbindungen in enantioselektiven organokatalytischen Dominoreaktionen wurde 2005 durch Dondoni et al. erschlossen.^[8a] Die Autoren berichteten hierbei über einen effizienten Zugang zu enantiomerenangereicherter Isotetronsäure durch eine Homoaldolreaktion von Ethylpyruvat mit (*S*)-(+)1-(2-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin als Katalysator und Trifluoressigsäure als Cokatalysator. Eine allgemeinere enantioselektive Eintopfsequenz aus Aldolisierung und Lactonisierung zwischen α -Oxocarbonsäuren **6** und verschiedenen Aldehyden **7** mit dem von Benzimidazolprolin abgeleiteten Organokatalysator **8** wurde drei Jahre später durch Landais und Mitarbeiter für die Synthese verschiedener Isotetronsäurederivate **9** beschrieben (Schema 3).^[8b]

1,2-Diketone erwiesen sich ebenfalls als exzellente nukleophile Partner in organokatalytischen Dominoreaktionen. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Substrate ist, dass sie als Elektrophile bereitwillig an Folgereaktionen teilnehmen können, da ihre Reaktivität höher ist als die entsprechender

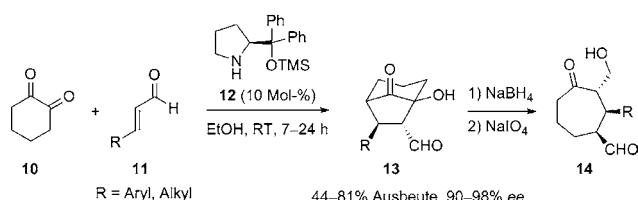
[*] W. Raimondi, Dr. D. Bonne, Prof. J. Rodriguez

UMR CNRS 6263 iSm2, Aix-Marseille Université
Centre Saint Jérôme, service 531, 13397 Marseille Cedex 20
(Frankreich)
E-Mail: damien.bonne@univ-cezanne.fr
jean.rodriguez@univ-cezanne.fr
Homepage: <http://www.ism2.univ-cezanne.fr>



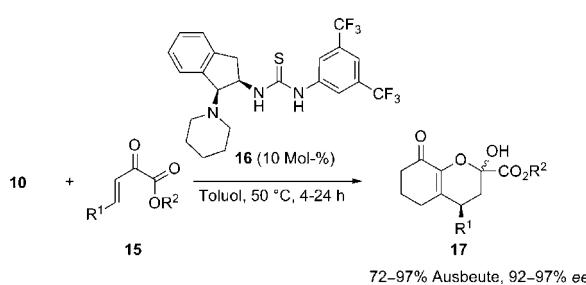
Schema 3. Enantioselektive Synthese von Isotetronsäuren.

1,2-Ketoester oder Amide. Dies wurde in eleganter Weise erstmals 2009 durch Rueping et al. genutzt, die eine asymmetrische organokatalytische Michael/Aldol-Dominoreaktion mittels Enamin/Iminium-Aktivierung mit dem Katalysator **12** beschrieben.^[9] Polyfunktionalisierte Bicyclo[3.2.1]octane **13** wurden in guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten aus Cyclohexan-1,2-dion (**10**) und α,β -ungesättigten Aldehyden **11** erhalten und ohne Verlust an Enantiomerüberschuss in trisubstituierte Heptacyclen **14** überführt (Schema 4).



Schema 4. Enantioselektive Michael/Aldol-Dominoreaktion.

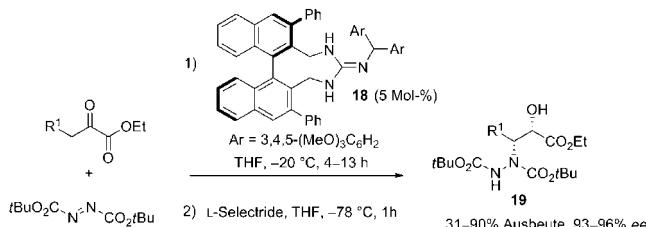
Kurz darauf berichteten Rueping et al. sowie Zhao und Mitarbeiter unabhängig voneinander über eine ähnliche Kaskadenreaktion mit Nitroalkenen als Elektrophilen unter difunktioneller Wasserstoffbrückenkatalyse.^[10] Diese enantioselektive Michael/Henry-Dominoreaktion lieferte die gleichen Bicyclo[3.2.1]octan-Kerne, wenn auch mit etwas niedrigerer Diastereoselektivität. Interessanterweise konnten α -substituierte Nitroalkene eingesetzt werden, die bicyclische Strukturen mit zwei benachbarten quartären stereogenen Zentren mit exzellenten Selektivitäten lieferten. Im Anschluss an diese Ergebnisse zeigten Wang und Mitarbeiter, dass das Diketon **10** ebenfalls als duales C,O-Dinukleophil in Reaktionen mit α,β -ungesättigten und als duale Elektrophile wirkenden Pyruvaten **15** eingesetzt werden kann (Schema 5).^[11] Das Resultat ist eine enantioselektive Dominosequenz bestehend aus Michael-Reaktion, Enolisierung und



Schema 5. Enantioselektive Kaskade aus Michael-Reaktion, Enolisierung und Cyclisierung.

Cyclisierung in Gegenwart des chiralen Indan-basierten Thioharnstoffs **16** als Katalysator zur Synthese der präparativ wertvollen Dihydro-2H-pyrane **17**, die in hohen Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten erhalten wurden.

Neben diesen Studien zur organokatalytischen enantioselektiven Bildung von C-C-Bindungen berichteten Terada et al. nun vor kurzem auch über die erste Bildung von C-N-Bindungen mit 1,2-Ketoestern als Pränukleophilen in der α -Aminierung mit der axial-chiralen Guanidin-Base **18** (Schema 6).^[12] Die Reaktion ist recht allgemein und kann auf eine



Schema 6. Enantioselektive α -Aminierung von 1,2-Ketoestern.

Reihe von 1,2-Ketoestern angewendet werden, die nach Reduktion die *syn*- α -Hydroxy- β -hydrazinester **19** mit durchgehend guten Enantioselektivitäten ergeben. Die Autoren weisen auf einen wichtigen Einfluss der sterischen Hinderung am reaktiven nukleophilen Zentrum, und α -Ketoester mit sekundären Alkylsubstituenten ergaben niedrigere Ausbeuten.

Diese jüngsten Beiträge unterstreichen das Synthesepotenzial von 1,2-Dicarbonylverbindungen als Pränukleophile in organokatalytischen Umsetzungen. Während 1,3-Dicarbonylverbindungen längst zum Standardrepertoire der organischen Synthese gehören, fanden 1,2-Dicarbonylverbindungen bislang weniger Verwendung, in der Hauptsache noch in Form von aktivierten Ketonen. Inzwischen haben sich diese Substrate als bemerkenswert effizient erwiesen, vor allem in sequenziellen und Dominoreaktionen zur Synthese verschiedenster funktionalisierter chiraler Moleküle, darunter fünf-, sechs- und sogar siebengliedrige Ringe, durch die Bildung von C-C- oder C-N-Bindungen. Die letzten beiden Jahre waren Zeuge der Entwicklung neuer leistungsfähiger Methoden unter Beteiligung von α -Oxocarbylen als Pränukleophilen. Dennoch befindet sich das Forschungsfeld erst in den Anfängen, und schon in naher Zukunft sind viele spannende Entwicklungen zu erwarten.

Eingegangen am 22. September 2011
Online veröffentlicht am 30. November 2011

- [1] J. J. Berzelius, *Ann. Phys.* **1835**, 36, 1.
- [2] D. Enders, M. H. Bonten, G. Raabe, *Synlett* **2007**, 885.
- [3] Ausgewählte Beispiele für die Verwendung von 1,2-Dicarbonylen als Elektrophile in organokatalytischen Umwandlungen:
a) H. Li, B. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 732;
b) B. Procuranti, S. J. Connolly, *Chem. Commun.* **2007**, 1421;
c) A. V. Malkov, M. A. Kabeshov, M. Bella, O. Kysilka, D. A. Malyshev, K. Pluháčková, P. Kočovsky, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5473;

- d) V. B. Gondi, K. Hagihara, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 904.
- [4] Die Verwendung von 1,2-Dicarbonylen als Nukleophil in der Übergangsmetallkatalyse mit chiralem Bisoxazolin-Kupfer(II) wurde erstmals durch Jørgensen und Mitarbeiter beschrieben:
a) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995; b) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420; c) für neuere Studien auf diesem Gebiet siehe: G. Lu, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6847; Y. Xu, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3353.
- [5] H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983.
- [6] Zur asymmetrischen Aldolisierung mit Brenztraubensaldehyddimethylacetal als maskierte 1,2-Dicarbonylverbindung mit (S)-Prolin als Katalysator: D. Enders, T. Gasperi, *Chem. Commun.* **2007**, 88.
- [7] a) O. Baslé, W. Raimondi, M. M. Sanchez Duque, D. Bonne, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5246; b) zur Verwendung von ein- und zweikernigen chiralen Nickelkomplexen als Katalysatoren: A. Nakamura, S. Lectard, D. Hashizume, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036; Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3246.
- [8] a) P. Dambruoso, A. Massi, A. Dondoni, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4657; b) J.-M. Vincent, C. Margottin, M. Berlande, D. Cavagnat, T. Buffeteau, Y. Landais, *Chem. Commun.* **2007**, 4782.
- [9] M. Rueping, A. Kuenkel, F. Tato, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3754; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3699.
- [10] a) M. Rueping, A. Kuenkel, R. Fröhlich, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4173; b) D. Ding, C.-G. Zhao, Q. Guo, H. Arman, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4423.
- [11] a) Q. Ren, Y. Gao, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5297; b) bezüglich einer vorausgegangenen, ähnlichen Sequenz mit 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon, das als ein Pränukleophil vom 1,2-Diketon-Typ aufgefasst werden kann: M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3089; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3046.
- [12] M. Terada, K. Amagai, K. Ando, E. Kwon, H. Ube, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9037. (Berichtigung: M. Terada, K. Amagai, K. Ando, E. Kwon, H. Ube, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9858).