

Erweiterung der Strategie zur aminokatalytischen Aktivierung durch HOMO-Anhebung: Wo ist die Grenze?*

Elena Arceo und Paolo Melchiorre*

Asymmetrische Katalyse · Carbonylverbindungen · Cycloadditionen · Organokatalyse · Trienamine

Die asymmetrische Aminokatalyse hat die Möglichkeiten zur stereoselektiven Funktionalisierung nichtmodifizierter Carbonylverbindungen erheblich erweitert.^[1] Entscheidend für den Fortschritt des Gebiets war die Erkenntnis, dass chirale Amine dafür verwendet werden können, Carbonylverbindungen mithilfe allgemeiner Reaktivitätskonzepte zu aktivieren (Abbildung 1).^[2] Die Absenkung des niedrigsten

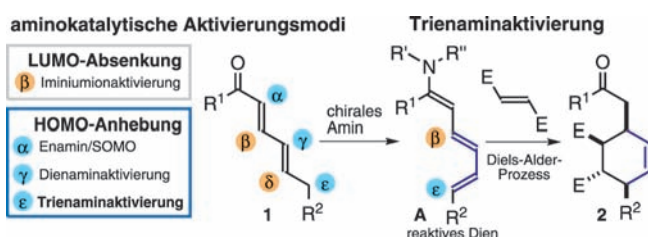


Abbildung 1. Etablierte Aktivierungsmodi in der Aminokatalyse und die Trienaminaktivierungsstrategie. E = elektronenziehende Gruppe; R¹ = H oder Aryl.

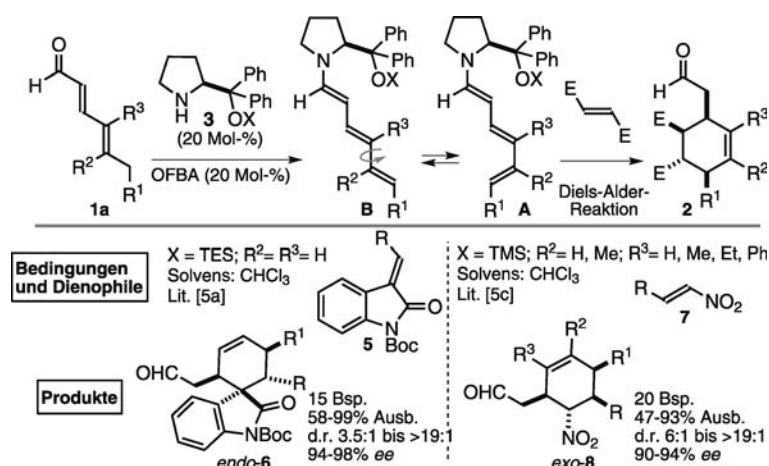
unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) ist das zugrunde liegende Aktivierungsprinzip der Iminiumionkatalyse.^[1d] Grundlage hierfür ist die Fähigkeit eines chiralenamins, reversibel mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen zu einem Iminiumintermediat zu kondensieren, wobei die β -Kohlenstoffatome durch Absenkung des LUMO empfänglich für nukleophile Angriffe werden. Umgekehrt werden bei der Anhebung des höchsten besetzten Molekülorbitals (HOMO)^[1b,c] enolisierbare Carbonylverbindungen aktiviert, wobei ein Enaminintermediat gebildet wird, das die HOMO-

Energie erhöht. Der zweite Ansatz ist einzigartig in der Vielseitigkeit seiner Einsatzmöglichkeiten und wurde auch auf andere aminokatalytische Aktivierungsmethoden übertragen.^[2] Bei der Aktivierung eines einfach besetzten Molekülorbitals (SOMO) wird die In-situ-Einelektronenoxidation des Enaminintermediats genutzt, wobei ein elektrophiles 3π -Elektronen-Radikalkation erzeugt wird, das sich an einer α -stereoselektiven C-C-Kupplung mit einem elektronenreichen π -System beteiligen kann.^[3] Die Anwendung der HOMO-Absenkung auf enolisierbare α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen führt zur Bildung eines Dienaminintermediats, dessen vinyloge Nukleophilie für die direkte asymmetrische Funktionalisierung nichtmodifizierter Carbonylverbindungen an deren γ -Position genutzt werden kann.^[4] Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass der elektronische Effekt der HOMO-Anhebung auf polykonjugierte Enale und Enone des Typs **1** übertragen werden kann, was zur In-situ-Bildung von Trienaminintermediaten führt (**A** in Abbildung 1).^[5,6] Diese Spezies können leicht als aktivierte chirale Diene an Diels-Alder-Prozessen teilnehmen und so eine Reihe von elektronenarmen Dienophilen abfangen. Dies ermöglicht den schnellen, hoch stereokontrollierten Aufbau von Cyclohexenylringen **2** mit hoher Dichte an Stereozentren und mit unterschiedlichen Substituenten. Zu den Merkmalen der Methode gehören 1) die perfekte Regioselektivität bei der Bildung zweier neuer C-C-Bindungen ausschließlich an der β - und ϵ -Position der ursprünglichen Carbonylgruppe in **1** und 2) die beeindruckende Effizienz der ausgewählten Aminokatalysatoren **3** und **4** (siehe unten) hinsichtlich ihrer Fähigkeit zum Transfer ihrer stereochemischen Information, während das neue Stereozentrum an der ϵ -Position gebildet wird – sechs Atome von der Stelle entfernt, wo der Katalysator im Trienaminintermediat angreift.

Die Realisierbarkeit der Trienaminaktivierung wurde in einer Kooperation der Gruppen um Chen und Jørgensen nachgewiesen (Schema 1).^[5a] Die Kondensation der Diarylprolinolsilylether-Aminokatalysatoren^[7] **3** mit den 2,4-Dienalen **1a** führt zur vorübergehenden Bildung der konjugierten Trienaminintermediate **B**. Die leicht ablaufende Rotation unter Bildung des reaktiveren Triens **A** liefert einen Dienbaustein, der in der Lage ist, eine hoch stereoselektive pericyclische Reaktion mit bestimmten olefinischen Dienophilen einzugehen, darunter Methylenindolinone **5**^[5a] oder

[*] Prof. Dr. P. Melchiorre
ICREA – Institut de Recerca i Estudis Avançats
Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona (Spanien)
Dr. E. Arceo, Prof. Dr. P. Melchiorre
ICIQ – Institute of Chemical Research of Catalonia
Avenida Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spanien)
E-Mail: pmelchiorre@iciq.es
Homepage: <http://www.iciq.es/portal/862/default.aspx>

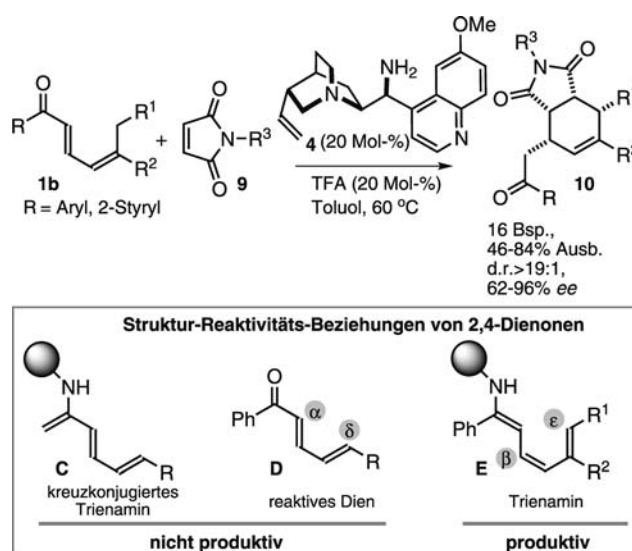
[**] Wir danken für die finanzielle Unterstützung durch das ICIQ und den Europäischen Forschungsrat (ERC-Förderungsvertragsnr. 278541 – ORGA-NAUT).



Schema 1. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von 2,4-Dienalen. OFBA = *o*-Fluorbenzoesäure, TMS = Trimethylsilyl, TES = Triethylsilyl.

olefinische Cyanacetate^[5a] und Azlactone.^[5b] Die Synthese der resultierenden cyclischen Addukte **6** mit komplexer Konfiguration gelingt mit beeindruckender Regio-, Diastereo- und Enantioselectivität. Während die Regioselectivität und *endo*-Selectivität durch Orbitalfaktoren und sekundäre Orbitalwechselwirkungen bestimmt werden, wird die Stereoselectivität durch die nachgewiesene Fähigkeit der chiralen sekundären Amine **3** zur effektiven π -facialen Diskriminierung des reaktiven kovalenten Intermediats gewährleistet.^[7] Die Trienaminaktivierung wurde auf die Nitroalkene **7** als Dienophile in der pericyclischen Reaktion ausgeweitet.^[5c] Während die nichtsubstituierten 2,4-Dienale **1a** (R² = R³ = H) unreaktiv waren, ermöglichte die Einführung von Alkylsubstituenten in die Enale **1a**, die auf eine Anhebung des Trienamin-HOMO durch elektronenschiebende Effekte abzielte, einen hoch stereoselektiven Diels-Alder-Prozess. Die Trienamin-getriebene Umwandlung führte über eine unerwartete *exo*-selektive pericyclische Reaktion zu den chiralen Addukten **8**.

Die allgemeine Anwendbarkeit einer chemischen Methode ist ein wichtiger Parameter bei der Beurteilung ihres Potenzials für die Synthese komplexer chiraler Moleküle. Chen et al. haben kürzlich die Trienaminaktivierung auf eine weitere Substratklasse ausgedehnt: die 2,4-Dienone.^[6] Der Schlüssel zum Erfolg lag in der nachgewiesenen Fähigkeit des primären, Cinchona-basierten Aminokatalysators **4**, Enon-substrate über mechanistisch unterschiedliche Aktivierungsmodi wirksam zu aktivieren und gleichzeitig zuverlässig ein hohes Maß an Stereokontrolle zu erzielen.^[8] Dazu war ein logisches und sorgfältiges Design der Dienone auf Grundlage experimenteller Beobachtungen erforderlich, um die Reaktion wirksam in Richtung eines produktiven pericyclischen Ablaufs zu lenken, der durch das Trienaminintermediat **E** ausgelöst wurde (Schema 2). Das Vorhandensein einer Arylgruppe (R = Ph in **1b**) statt eines enolisierbaren Methylsubstituenten in der α -Position der Carbonylverbindung war essenziell, um die unerwünschte Bildung des kreuzkonjugierten Trienaminintermediats **C** zu unterdrücken, das die Reaktivität vollständig hemmte. Danach war eine γ,γ -disubstituierte Struktur (R² = Me in **1b**) vorgesehen, um die nichtkatalytische Diels-Alder-Reaktion des Dienons **D** zu



Schema 2. Trienaminaktivierung von 2,4-Dienonen. TFA = Trifluoressigsäure; die Kugel markiert das Katalysatorgerüst.

unterbinden, eines reaktiven Diens, das zwischen dem α - und dem δ -Kohlenstoffatom konjugiert ist. Auf diesem Wege sollte eine aminkatalysierte, β,ϵ -regioselective Cyclisierung gewährleistet werden.

Die Diels-Alder-Reaktion der Maleimide **9** mit vielfältigen Dienonen **1b** über eine Trienaminaktivierung durch den primären Aminokatalysator **4** lieferte die cyclischen Verbindungen **10** mit hoher Enantiomerenreinheit (Schema 2). Diese Methode wurde auch auf ganz unterschiedliche Klassen von Dienophilen ausgeweitet, darunter Methylenindolinone **5**, olefinische Cyanacetate und Nitroalkene **7**, wobei ein hohes Maß an Regio-, Stereo- und *endo*-Selectivität erzielt wurde.^[6]

Mechanistisch kann die beschriebene Trienaminaktivierung von Enalen und Enonen als eine logische Erweiterung des allgemeinen Katalysekonzeptes auf Grundlage der HOMO-Anhebung betrachtet werden.^[2] Es ist wahrscheinlich, dass die Konzeptualisierung und Identifizierung von Trien-

aminreaktivität, die bisher auf [4+2]-Cycloadditionen beschränkt ist, weitere Untersuchungen anstoßen wird, mit dem Ziel einer Anwendung der Methode auf allgemeinere nukleophile Additionsreaktionen und Substitutionen. Wenn dies gelänge, würden sich neue Möglichkeiten eröffnen, nichtmodifizierte Carbonylverbindungen an ihrem ϵ -Kohlenstoffatom direkt und stereoselektiv zu funktionalisieren. Die Befunde von Jørgensen und Chen zeigen, dass die asymmetrische Aminokatalyse – ungeachtet ihres bereits hohen Niveaus – auch weiterhin im Mittelpunkt chemischer Forschung steht und dass die Entdeckung weiterer innovativer Strategien möglich ist, mit denen schwierige Aufgaben bei der Synthese von komplexen chiralen Molekülen zu bewältigen sind.

Eingegangen am 17. Februar 2012

Online veröffentlicht am 4. April 2012

-
- [1] Mechanismus der α -, β - und γ -Funktionalisierung von Aldehyden und Enalen durch sekundäre Amine: a) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632–649. Historie der Aminokatalyse: b) B. List, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1774–1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730–1734; c) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 44–50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42–47; d) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87.
- [2] HOMO- und LUMO-Aktivierungen sind allgemeine katalytische Reaktivitätskonzepte der asymmetrischen Katalyse (z. B. ist die LUMO-Aktivierung das Prinzip hinter der klassischen Lewis-Säureaktivierung einer Carbonylverbindung durch ein Metallsalz). Die Erweiterung des HOMO-Anhebungskonzepts hat zu verschiedenen aminokatalytischen Methoden der Carbonylaktivierung geführt. Eine Definition von allgemeinen Methoden der organokatalytischen Aktivierung und Induktion liefert D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308.
- [3] Wegweisende Arbeit: T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582–585.
- [4] Wegweisende Arbeit: S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12973–12980.
- [5] Wegweisende Arbeit: a) Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5053–5061. Andere Beispiele zur Trienaminaktivierung von 2,4-Dienalen: b) H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9032–9036; c) Z.-J. Jia, Q. Zhou, Q.-Q. Zhou, P.-Q. Chen, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8797–8800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8638–8641.
- [6] X.-F. Xiong, Q. Zhou, J. Gu, L. Dong, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4477–4480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4401–4404.
- [7] K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 248–264.
- [8] a) L. Jiang, Y.-C. Chen, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 354–365; b) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett* **2008**, 1759–1771.
-