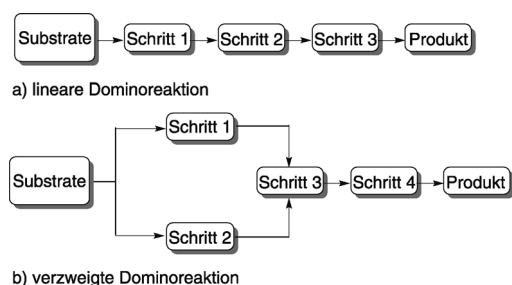


# Eine verzweigte Dominoreaktion: asymmetrische, organokatalytische Zwei-Komponenten-vier-Stufen-Synthese hochfunktionalisierter Cyclohexenderivate\*\*

Xiaofei Zeng, Qijian Ni, Gerhard Raabe und Dieter Enders\*

Im klassischen Sinne bezeichnet man als Dominoreaktionen Reaktionsabläufe mit zwei oder mehr bindungsbildenden Schritten, in denen die nachfolgenden Transformationen unter identischen Reaktionsbedingungen an den in den vorhergehenden Reaktionen hergestellten Funktionalitäten stattfinden.<sup>[1,2]</sup> In einer solchen linearen Dominoreaktion beeinflusst der Verlauf der vorangehenden Reaktion somit stets auch den Ablauf der nachfolgenden Reaktionen (Abbildung 1 a). Unter diesen klassischen Domino- oder Kaska-

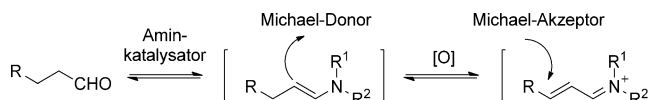


**Abbildung 1.** Allgemeiner Verlauf von linearen und verzweigten Dominoreaktionen.

denreaktionen haben sich vor allem enantioselektive, organokatalytische Sequenzen<sup>[3]</sup> seit der Wiederbelebung der Organokatalyse<sup>[4,5]</sup> mit beeindruckendem Tempo weiterentwickelt. Im Unterschied hierzu planen wir jedoch nun die Entwicklung eines neuen Typs von Dominoreaktion, die wir als „verzweigte Dominoreaktionen“ bezeichnen möchten (Abbildung 1 b). In diesem Falle wird ein gemeinsames Substratmolekül in zwei parallelen, voneinander unabhängig ablaufenden Reaktionen zunächst in zwei Intermediate überführt, die anschließend weiter miteinander zum gewünschten Endprodukt reagieren. Bei diesem Typ von Dominoreaktion sollte der erste Schritt keinen Einfluss auf den

Verlauf des parallelen, zweiten Schrittes haben, wodurch sich die erreichbare Gesamtausbeute erhöhen lassen sollte und somit komplexe Produkte in effizienter und ökonomischer Art und Weise aus einer geringeren Zahl einfacher Substrate zugänglich werden.

2011 berichteten die Arbeitsgruppen von Wang<sup>[6]</sup> und Hayashi<sup>[7]</sup> unabhängig voneinander über eine durch Diphenylprolinoltrimethylsilylether (**1**)<sup>[8]</sup> katalysierte, enantioselektive  $\beta$ -Funktionalisierung von Aldehyden mittels Oxidation der aus dem Aminkatalysator und dem Aldehyd entstandenen Enamin-Intermediate zu elektrophilen Iminiumionen und nachfolgender nucleophiler Addition. Diese als „oxidative Enaminkatalyse“ bezeichnete Umsetzung gelang mit *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX) und 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) als Oxidationsmitteln zur Synthese der  $\beta$ -substituierten Produkte. Kurz darauf berichtete die Gruppe um Rueping von einer enantioselektiven, oxidativen Dominoreaktion, bei der ein Allylalkohol zunächst in situ durch  $\text{MnO}_2$  zum Aldehyd oxidiert wurde und in der Folge mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten in Cyclopropanierungen und 1,4-Additionen weiterreagierte.<sup>[9]</sup> Jang und Mitarbeiter entdeckten in der Kombination eines Kupferkomplexes mit einem chiralen Amin ein Katalysatorsystem für die Umsetzung von Allylalkoholen zu enantiomerenangereicherten  $\beta$ -funktionalisierten Aldehyden. Hierbei wurde ebenfalls zunächst der Alkohol zum Aldehyd oxidiert, der daraufhin unter Iminiumkatalyse weiterreagierte.<sup>[10]</sup> Im Unterschied zu diesen Beispielen hatte es unsere jetzige Untersuchung jedoch zum Ziel, gleichzeitig und ausgehend von demselben Aldehyd sowohl Enamin- als auch Iminium-Intermediate in einer Kaskadenreaktion einzusetzen. Diese Umsetzung benötigt folglich den Ablauf zweier paralleler Reaktionen zu Beginn der Reaktionskaskade (Schema 1).



**Schema 1.** Herstellung von sowohl Michael-Donor als auch Michael-Akzeptor aus demselben Aldehyd.

Wir berichten nun über eine „oxidative Enamin-katalysierte“, verzweigte Dominoreaktion unter Verwendung von ein und demselben Aldehyd als sowohl Elektrophil wie auch Nucleophil zum Aufbau von hochfunktionalisierten sechsgliedrigen Ringen (Schema 2).

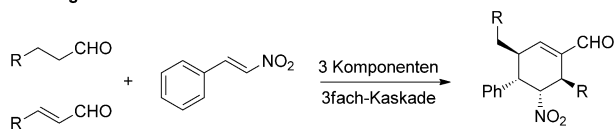
Hierfür war es zunächst notwendig zu klären, ob das aus Aldehyd und Aminkatalysator gebildete Enamin-Intermediat

[\*] Dr. X. Zeng, M. Sc. Q. Ni, Prof. Dr. G. Raabe, Prof. Dr. D. Enders  
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen  
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)  
E-Mail: enders@rwth-aachen.de  
Homepage: <http://www.oc.rwth-aachen>

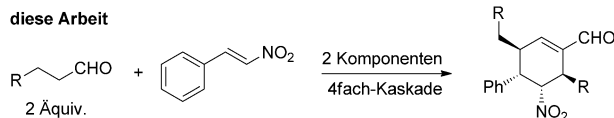
[\*\*] Wir danken der BASF SE und der ehemaligen Degussa AG für die Bereitstellung von Chemikalien. Dr. X. Zheng dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Humboldt-Forschungsstipendium für Postdoktoranden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201209581> zu finden.

vorherige Arbeit

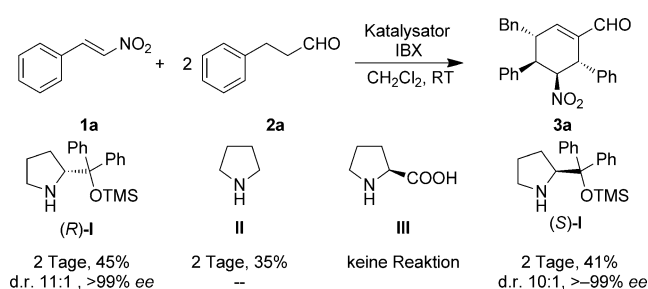


diese Arbeit



**Schema 2.** Amin-katalysierte Kaskadenreaktionen zur enantioselektiven Synthese von Cyclohexenderivaten.

auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie IBX als effektives Nucleophil wirken kann. In der Tat konnte aus der Reaktion von Dihydrozimtaldehyd (**2a**; 1.2 Äquiv.) und Nitrostyrol (**1a**; 1.0 Äquiv.) unter Katalyse von 10 Mol-% (*R*)-**I** auch bei gleichzeitigem Vorhandensein von 1.0 Äquiv. IBX das Produkt der nucleophilen Addition in guten Ausbeuten isoliert werden.<sup>[8b,11]</sup> Aufbauend auf den Erfahrungen unserer<sup>[12]</sup> und anderer Arbeitsgruppen<sup>[13–15]</sup> auf dem Gebiet der enantioselektiven, organokatalytischen Drei-Komponenten-Dominoreaktionen untersuchten wir daraufhin die Reaktion von Nitrostyrol (**1a**) und Dihydrozimtaldehyd (**2a**; 3.0 Äquiv.) in Gegenwart von Aminkatalysator (*R*)-**I** und Oxidationsmittel zum Aufbau eines Cyclohexenylrings (Schema 2). In der Tat konnte das gewünschte Produkt **3a** bereits im Rohprodukt der Reaktion mithilfe von NMR-Spektroskopie und LC-MS identifiziert werden, und eine weitere Aufreinigung durch Säulenchromatographie ergab **3a** schließlich in moderaten Ausbeuten. Einige weitere chirale und achirale Amine wurden in dieser Reaktion untersucht. So ergab Pyrrolidin (**II**) das racemische Kaskadenprodukt in 35% Ausbeute, und der Einsatz des Katalysatorenantimomers (*S*)-**I** führte wie erwartet zum enantiomeren Produkt. Keinerlei Reaktion konnte jedoch mit (*S*)-Prolin (**III**) erreicht werden (Schema 3).



**Schema 3.** Untersuchung verschiedener Aminkatalysatoren.

Im weiteren Verlauf sollten nun die Ausbeute und Diastereoselektivität der Reaktion weiter verbessert werden (Tabelle 1). Hierzu wurden zunächst unterschiedliche Oxidationsmittel untersucht. Reagentien wie *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA), *t*BuOOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, DDQ und Pyridiniumchlorochromat (PCC) waren sämtlich ungeeignet (Tabelle 1, Nr. 2–5, Nr. 7), MnO<sub>2</sub> ergab nur sehr geringe Aus-

**Tabelle 1:** Einfluss verschiedener Oxidations- und Lösungsmittel auf den Verlauf der Dominoreaktion.<sup>[a]</sup>

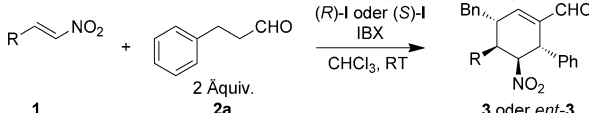
Nr.	Oxidans	Solvens	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	d.r. <sup>[c]</sup>	ee [%] <sup>[d]</sup>
1	IBX	CHCl <sub>3</sub>	55	> 20:1	> 99
2	<i>m</i> -CPBA	CHCl <sub>3</sub>	k.R. <sup>[e]</sup>		
3	<i>t</i> BuOOH	CHCl <sub>3</sub>	k.R. <sup>[e]</sup>		
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	k.R. <sup>[e]</sup>		
5	DDQ	CHCl <sub>3</sub>	k.R. <sup>[e]</sup>		
6	MnO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	12	n.b. <sup>[f]</sup>	n.b. <sup>[f]</sup>
7	PCC	CHCl <sub>3</sub>	k.R. <sup>[e]</sup>		
8	IBX	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55	12:1	> 99
9	IBX	Toluol	56	8:1	99
10	IBX	Benzol	60	10:1	99
11	IBX	EtOAc	38	3:1	91
12	IBX	THF	45	2:1	93
13	IBX	<i>n</i> -Hexan	21	3:1	–

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.6 mmol), Oxidationsmittel (0.3 mmol), Katalysator (*R*)-**I** (0.01 mmol) (0.1 M) bei Raumtemperatur. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt **3a**. [c] Bestimmt durch NMR-Spektroskopie und HPLC-Analyse des Rohprodukts auf chiraler stationärer Phase. [d] Bestimmt durch HPLC mit chiraler stationärer Phase. [e] k.R.: keine Reaktion. [f] n.b.: nicht bestimmt.

beuten (Tabelle 1, Nr. 6), und IBX lieferte erneut das beste Ergebnis, wobei weitere Untersuchungen eine optimale Beladung von 1.5 Äquiv. IBX ergaben (siehe Hintergrundinformationen). Im Hinblick auf das optimale Lösungsmittel verlief die Reaktionskaskade in allen in Tabelle 1 aufgeführten Lösungsmitteln mit Ausnahme von *n*-Hexan (Tabelle 1, Nr. 13) problemlos, und das gewünschte Produkt konnte stets in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden. Einen größeren Einfluss hatten die untersuchten Lösungsmittel jedoch auf die Diastereoselektivität der Reaktion, wobei CHCl<sub>3</sub> hier das beste Ergebnis lieferte. Die weitere Optimierung von Katalysatorbeladung und Konzentration ergab die besten Resultate schließlich mit 1.5. Äquiv. IBX, 5 Mol-% des Katalysators (*R*)-**I** oder (*S*)-**I** in 0.1 M CHCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur.

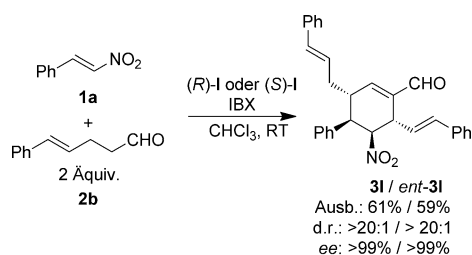
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir daraufhin den Anwendungsbereich unserer neuen, oxidativen, verzweigten Enamin/Iminium-Dominoreaktion mit Nitroalkenen (Tabelle 2). Sämtliche Reaktionen liefen glatt ab und ergaben die gewünschten Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten, mit guten bis sehr guten Diastereoselektivitäten und annähernd enantiomerenrein. Das Diastereomerenverhältnis der Produkte wurde jedoch merklich von sowohl der Position als auch den elektronischen Eigenschaften der Substituenten am aromatischen Ring des Nitroalkens beeinflusst. Für elektronenreiche Substrate (*para*, *meta* oder *ortho*; Tabelle 2, Nr. 2–5) ergaben sich somit geringere Diastereoselektivitäten, während elektronenarme Substrate stets zu höheren Diastereomerenverhältnissen führten. Ausbeuten und Enantioselektivitäten waren hingegen von den elektronischen Eigenschaften unbeeinflusst, und somit ergaben sich in allen Fällen exzellente *ee*-Werte der Produkte. Auch von Heteroarenen abgeleitete Nitroalkene

**Tabelle 2:** Reaktion von Nitroalkenen mit Dihydrozimtaldehyd.<sup>[a]</sup>

					
Nr.	R	Kat.	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	d.r. <sup>[c]</sup>	ee [%] <sup>[d]</sup>
1	Ph	(R)-I (S)-I	<b>3 a</b> , 58 <i>ent-3 a</i> , 60	>20:1 >20:1	>99 >99
2	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 b</b> , 58 <i>ent-3 b</i> , 55	12:1 10:1	>99 >99
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 c</b> , 51 <i>ent-3 c</i> , 54	10:1 9:1	>99 >99
4	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 d</b> , 48 <i>ent-3 d</i> , 45	9:1 8:1	>99 >99
5	3,4-OCH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 e</b> , 45 <i>ent-3 e</i> , 49	>20:1 >20:1	>99 >99
6	1-Naphthyl	(R)-I (S)-I	<b>3 f</b> , 59 <i>ent-3 f</i> , 55	>20:1 >20:1	>99 >99
7	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 g</b> , 48 <i>ent-3 g</i> , 50	10:1 9:1	>99 >99
8	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 h</b> , 60 <i>ent-3 h</i> , 58	>20:1 >20:1	>99 >99
9	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 i</b> , 62 <i>ent-3 i</i> , 65	14:1 13:1	99 98
10	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(R)-I (S)-I	<b>3 j</b> , 45 <i>ent-3 j</i> , 49	>20:1 >20:1	>99 >99
11	1-Boc-Indolyl <sup>[e]</sup>	(R)-I (S)-I	<b>3 k</b> , 48 <i>ent-3 k</i> , 51	>20:1 >20:1	95 >99

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (0.5 mmol), **2 a** (1.5 mmol), Oxidationsmittel (0.75 mmol), Katalysator (R)-I oder (S)-I (0.025 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (0.1 M) bei Raumtemperatur. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt **3**. [c, d] Siehe Tabelle 1. [e] Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

(Tabelle 2, Nr. 11) reagierten mit ähnlichen Ausbeuten und Selektivitäten zum cyclisierten Produkt. Weiterhin konnte durch den Einsatz von (*E*)-5-Phenylpent-4-enal (**2b**) anstatt von Dihydrozimtaldehyd auch das Cyclohexen **3l** mit ausgezeichneter Stereoselektivität hergestellt werden (Schema 4).

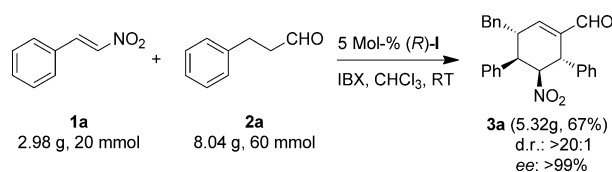


**Schema 4.** Reaktion von Nitrostyrol mit (*E*)-5-Phenylpent-4-enal.

Wie zu erwarten, konnte die oxidative, verzweigte Enamin/Iminium-Reaktionskaskade auch mit dem Katalysatorenantomer durchgeführt werden und ergab die entsprechenden Produktenantimere mit den annähernd gleichen Ergebnissen.

Die Zwei-Komponenten-Kaskadenreaktion wurde auch im Gramm-Maßstab ausgeführt. 20 mmol **1a** reagierten mit 3.0 Äquiv. **2a** in Gegenwart von 5 Mol-% (*R*)-I und 1.5 Äquiv. IBX in CHCl<sub>3</sub> und ergaben das gewünschte Pro-

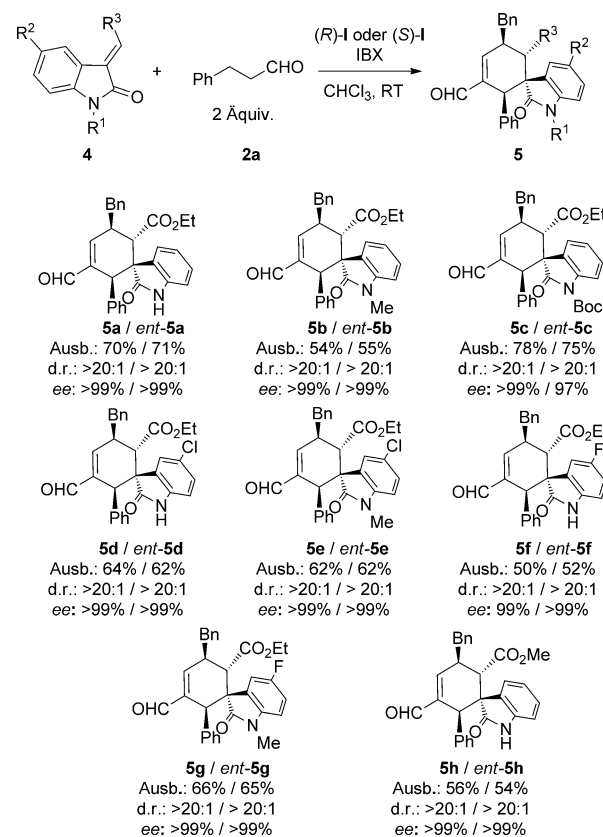
dukt in 67% Ausbeute und mit ausgezeichneter Diastereo- und Enantioselektivität. Somit scheint unsere Reaktion auch für größere Ansätze und industrielle Anwendungen geeignet zu sein (Schema 5).



**Schema 5.** Reaktion im Gramm-Maßstab.

Schließlich widmeten wir uns der Untersuchung der Reaktion von Aldehyd **2a** mit den 2-(2-Oxoindolin-3-yliden)acetat-Derivaten **4a–h** anstelle von Nitroalkenen, um dadurch Zugang zu spirocyclischen Oxindolderivaten **5** zu erlangen (Schema 6). Erneut verlief die Reaktion für sämtliche Substrate **4** problemlos, und die entsprechenden Spiroprodukte **5a–h** konnten wieder in exzellenten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten isoliert werden. Alle aufgeführten Produkte wurden vollständig charakterisiert, und die absolute Konfiguration von **5b** wurde mithilfe einer Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Hintergrundinformationen).<sup>[13b,16]</sup>

In mechanistischer Hinsicht ergeben unsere Befunde zusammen mit den Vorschlägen von Wang et al.<sup>[6]</sup> und Hayashi



**Schema 6.** Anwendungsbereich der Reaktion von Aldehyd **2a** mit 2-(2-Oxoindolin-3-yliden)acetat-Derivaten **4** zu Spiroverbindungen **5**.



- [8] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- [9] M. Rueping, H. Sundén, L. Hubener, E. Sugiono, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2201.
- [10] X.-H. Ho, H.-J. Oh, H.-Y. Jang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5655.
- [11] a) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737; b) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369.
- [12] a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861; b) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467; c) D. Enders, M. R. M. Hüttl, G. Raabe, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 267.
- [13] a) O. Penon, A. Carlone, A. Mazzanti, M. Locatelli, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4788; b) G. Bencivenni, L.-Y. Wu, A. Mazzanti, B. Giannichi, F. Pescioli, M.-P. Song, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200; c) C. Cassani, X. Tian, E. C. Escudero-Adan, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 233; d) Y.-M. Jia, Z.-F. Mao, R. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2018.
- [14] K. Jiang, Z.-J. Jia, S. Chen, L. Wu, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2852.
- [15] A. Zea, A.-N. R. Alba, A. Mazzanti, A. Moyano, R. Rios, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6519.
- [16] CCDC 911581 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.