

Katalytische asymmetrische Tandemumwandlungen mit einer konjuguierten Addition als einleitendem Schritt

Hong-Chao Guo und Jun-An Ma*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Enantioselektivität · Konjugierte Additionen · Organokatalysatoren

Effiziente Synthesemethoden für Verbindungen mit mehreren Stereozentren sind von entscheidender Bedeutung für Wissenschaft und Industrie. Katalytische asymmetrische Tandemumwandlungen, die leicht zugängliche Ausgangsstoffe in enantiomerenreine komplexere Produkte umwandeln, könnten diese Herausforderung meistern. Aktuelle Fortschritte auf diesem Gebiet bilden das Thema dieses Kurzaufsatzes: Die jüngsten Entwicklungen werden ebenso angesprochen wie Anwendungen von metallkatalysierten und organokatalytischen asymmetrischen Tandemumwandlungen, die durch eine konjugierte Addition ausgelöst werden.

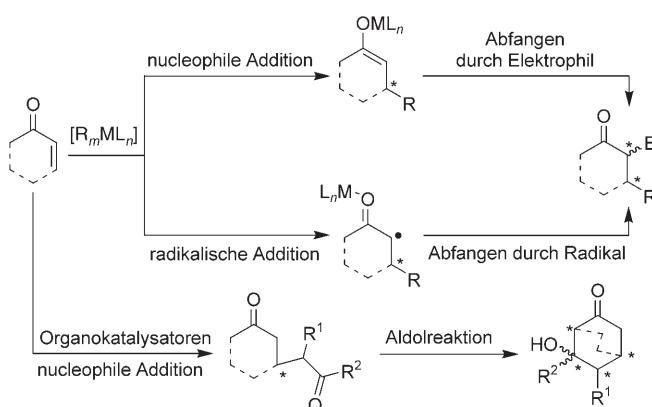
1. Einleitung

Die große Zahl von Publikationen zur katalytischen asymmetrischen Synthese und die Verleihung des Nobelpreises an Knowles, Noyori und Sharpless im Jahre 2001 spiegeln die beträchtliche Entwicklung auf diesem Gebiet in den vergangenen Jahrzehnten wider.^[1] Heutzutage sind viele katalytische Systeme bekannt, die Enantioselektivitäten über 95 % ee liefern, und in der industriellen Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen werden bereits mehrere hoch selektive Verfahren angewendet.^[2] Trotz dieser bemerkenswerten Erfolge gilt es noch vieles zu verbessern: Da die asymmetrischen Synthesen oft teure Metalle und chirale Liganden benötigen, ist die Katalysatoreffizienz für die Beurteilung einer Reaktion von vorrangiger Bedeutung, insbesondere bei hohen Katalysatorkosten und Prozessen in großem Maßstab. Eine Optimierung würde nicht nur die Produktionskosten senken, sondern sich auch vorteilhaft auf die Umwelt auswirken.

Katalytische enantioselektive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsprozesse wie die Diels-Alder- und die En-Reaktion, Additionen von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen, Aldol- und verwandte Umwandlungen, Kupplungen, allylische Substitutionen und Cyclopropanierungen spielen eine zentrale Rolle in der modernen asymmetrischen Synthese.^[1a,b,3] Zu den am häufigsten verwendeten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsmethoden zählen die konjugierten Additionen von Nucleophilen oder nucleophilen Radikalen an α,β -ungesättigte Verbindungen. Das immense Potenzial dieses Ansatzes und die große Vielfalt möglicher Donor- und Acceptorsubstrate zeigen sich in der Synthese von zahlreichen biologisch aktiven Verbindungen wie Steroiden, Prostaglandinen und Terpenen.^[4] Konjugierte Additionen an acceptorsubstituierte Olefine können nicht nur durch Metallkomplexe, sondern auch durch kleine organische Moleküle katalysiert werden; viele dieser Systeme für die asymmetrische Katalyse sind hoch reaktiv und stereoselektiv.^[5] Zudem hat sich kürzlich gezeigt, dass katalytische asymmetrische Umwandlungen durch konjugierte Additionen eingeleitet werden können.

Asymmetrische Tandemumwandlungen sind verlockend, da sie ausgehend von leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen schnell zu Produkten mit komplexer Molekülstruktur führen.^[6] Der Vorteil dieser Umwandlungen besteht darin, dass in einer Eintopfreaktion unter Verwendung eines einzigen Katalysators mehrere Bindungen gebildet und zwei oder mehr benachbarte Stereozentren geschaffen werden können, ohne dass Intermediate isoliert werden müssen. Außerdem sind derartige Verfahren wegen ihrer hohen Effizienz aus ökonomischer und ökologischer Sicht vorteilhaft. In den vergangenen Jahren sind durch konjugierte Additionen ausgelöste katalytische asymmetrische Tandemumwandlungen intensiv untersucht worden (Schema 1). Beispielsweise be-

[*] Prof. Dr. J.-A. Ma
Department of Chemistry
School of Science, Tianjin University
Tianjin 300072 (China)
Fax: (+86) 22-2740-3475
E-mail: majun_an68@yahoo.com
Dr. H.-C. Guo
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
45470 Mülheim/Ruhr (Deutschland)



Schema 1. Durch eine konjugierte Addition ausgelöste Tandemumwandlungen. E = Elektrophil; L = Ligand; M = Metall; R = Alkyl-/Arylgruppe; * = Chiralitätszentrum.

wirkt die Verwendung von prochiralen Substraten und enantiomerenreinen Katalysatoren, dass der erste Schritt enantioselektiv verläuft, und danach steuern der chirale Katalysator und/oder die neu aufgebauten Stereozentren die nachfolgende(n) Umwandlung(en). In Abhängigkeit vom Mechanismus im Additionsschritt werden bei diesen Tandemumwandlungen anionische und radikalische Prozesse unterschieden.

Über einige Tandemumwandlungen wurde früher schon berichtet,^[7] und stöchiometrische (teilweise auch diastereo-selektive) konjugierte Tandemadditionen mit anschließender α -Funktionalisierung sind schon lange bekannt.^[8] Im Folgenden werden die jüngsten Entwicklungen zu metallkatalysierten und metallfreien, organokatalytischen asymmetrischen Tandemumwandlungen vorgestellt, die mit einer konjugierten Addition beginnen.

2. Metallkatalysierte asymmetrische Tandemumwandlungen

2.1. Konjugierte Additionen von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Verbindungen

Metallkatalysierte asymmetrische konjugierte Additionen von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Verbindungen mit nachfolgender Umwandlung der Produkte haben sich bei der



Jun-An Ma erhielt seinen BSc an der He'nan-Universität (1991) und seinen MSc an der Nankai-Universität (1994). Danach arbeitete er bei der Guangzhou Baihua Flavor & Fragrance Co., bevor er unter Leitung von Prof. R.-Q. Huang an der Nankai-Universität promovierte (1999). Dort wechselte er in die Gruppe von Prof. Q.-L. Zhou, und im Dezember 2001 wurde er zum außerordentlichen Professor ernannt. Er war als Forschungsstipendiat bei Dr. D. Cahard und Prof. M. T. Reetz, bevor er im Juli 2005 seine jetzige Position als Professor an der Tianjin University einnahm. Seine Interessen liegen auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese und Katalyse sowie der Fluorchemie.

Synthese einer Vielzahl von optisch aktiven Verbindungen bewährt. Da konjugierte Reduktionen allgemein als konjugierte Additionen von Wasserstoff betrachtet werden können, schließt dieser Abschnitt auch Tandemumwandlungen aus konjugierter Reduktion und Aldolreaktion ein.

2.1.1. Kupferkatalysierte Tandemumwandlungen

In den vergangenen zehn Jahren wurde über hoch enantioselektive kupferkatalysierte konjugierte Additionen von Organozinkreagentien an α,β -ungesättigte Ketone berichtet.^[7b-d,9] Zunächst wird eine Alkylgruppe von R_2Zn auf das Kupferzentrum eines chiralen Kupfer(I)-Komplexes übertragen (der vorzugsweise aus einem Kupfer(II)-Präkatalysator erzeugt wird). Die Komplexierung des Alkylzinkfragments an die Enon-Carbonylgruppe und die π -Koordination der Enon-Doppelbindung an die Alkylkupferspezies führen zu einem Heterodimetallkomplex. In diesem Heterodimetallkomplex ist die Konformation des Enons festgelegt, sodass der Katalysezyklus hoch stereoselektiv verläuft. Der nachfolgende Alkyltransfer führt zu einem Zinkenolat, das leicht durch Elektrophile wie Aldehyde, Ketone, Oxocarbeniumionen (durch Acetalzerfall), Carboxylate, Nitrile, Alkylhalogenide oder Tosylate unter Bildung von komplexen Molekülgerüsten in Tandemreaktionen abgefangen werden kann (Abbildung 1).

Im Jahre 1997 berichteten Feringa und Mitarbeiter über die erste katalytische regio- und enantioselektive Dreikom-

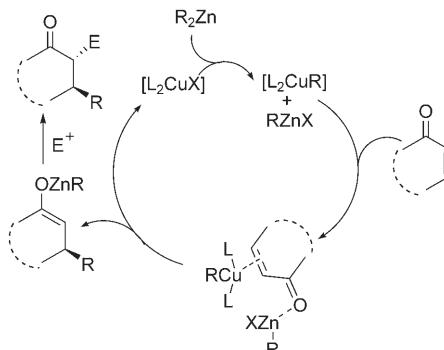
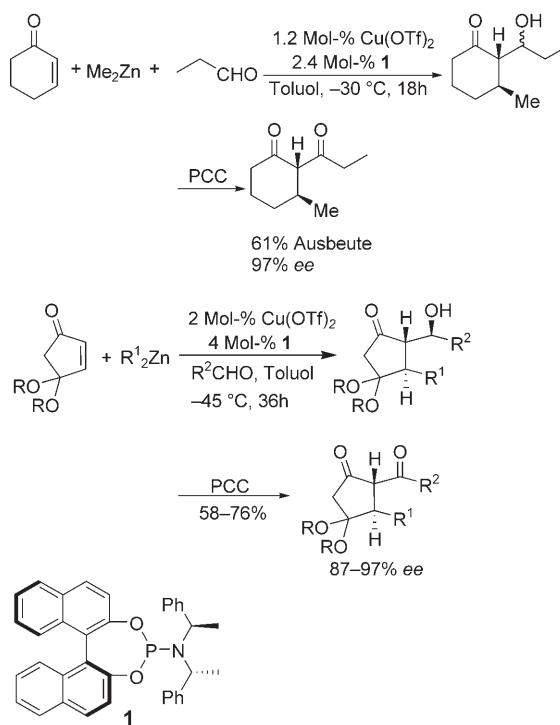


Abbildung 1. Katalysezyklus der kupferkatalysierten konjugierten Addition von Organozinkreagentien an α,β -ungesättigte Verbindungen.



Hong-Chao Guo erhielt seinen BSc 1997 an der China Agricultural University. 2002 promovierte er dort auf dem Gebiet der organischen Chemie unter Leitung von Prof. M. Wang. Anschließend arbeitete er bei Prof. K. Ding am Shanghai Institute of Organic Chemistry, bevor er als Postdoktorand in der Gruppe von Prof. M. T. Reetz am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung begann. Seine Forschungsinteressen umfassen metallkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen mit den Schwerpunkten asymmetrische Katalyse und kombinatorische Chemie.

ponentenkupplung von α,β -ungesättigten Ketonen und Aldehyden mit Organozinkreagentien; beispielsweise verliefen die Tandem-1,4-Additions-/Aldolreaktionen von Organozinkreagentien mit 2-Cyclohexenon unter Bildung von *trans*-2,3-disubstituierten Cyclohexanonen in allen untersuchten Fällen mit über 90 % *ee*.^[10a–b] Einige Jahre später berichteten die Autoren über katalytische enantioselektive Tandemreaktionen von Cyclopenten-3,5-dion-Monoacetalen (Schema 2).^[10c–e]

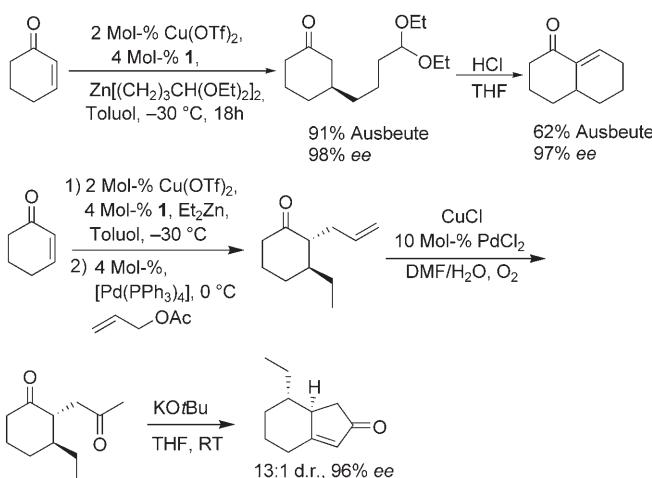


Schema 2. Kupferkatalysierte asymmetrische konjugierte Additions-/Aldolreaktionen. R, R' = $-\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CPh}_2\text{CH}_2$; R' = Et, Bu; R² = Ph, *p*-BrC₆H₄; OTf = Trifluormethansulfonat; PCC = Pyridinium-chlorochromat.

Mit nur 2 Mol-% eines chiralen Katalysators, der *in situ* aus Cu(OTf)₂ und dem chiralen Phosphoramiditliganden **1** hergestellt wurde, ergab die Reaktion nahezu vollständig stereoselektiv β -Hydroxyketone mit drei benachbarten Stereozentren. Die Acetalfunktion hatte dabei einen starken Einfluss: Die Stabilität und die *ee*-Werte der Reaktionsprodukte waren für 2,2-Dimethyl- und 2,2-Diphenyl-substituierte 1,3-Dioxan-Acetalfunktionen höher als für 1,3-Dioxolan- und acyclische Acetalfunktionen.

Ohne Zusatz von Aldehyden entstand das Homokondensationsprodukt aus der Aldolreaktion zwischen einem (durch 1,4-Addition gebildeten) Zinkenolat und dem Cyclopentenon in mäßigen Ausbeuten als Nebenprodukt (Schema 2). Bei der kupferkatalysierten konjugierten Addition von Diethylzink an 2-Cyclohexenon wurde dieses Nebenprodukt auch bei höheren Temperaturen jedoch nicht beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen den Reaktivitätsunterschied zwischen Fünfring- und Sechsring-Zinkenolaten.

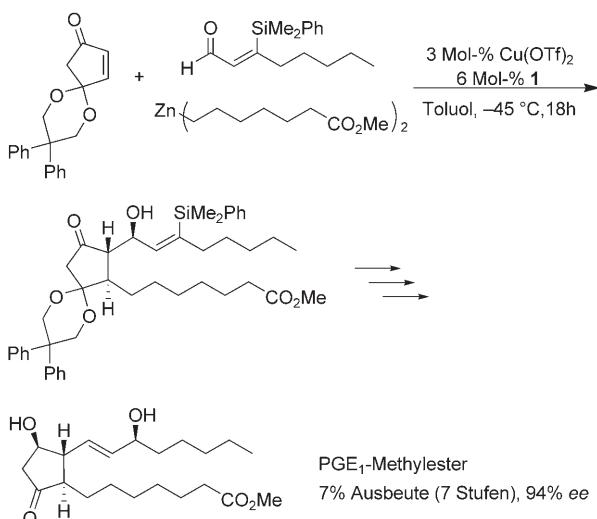
Feringa und Mitarbeiter berichteten ferner über eine katalytische enantioselektive Anellierung durch eine Tandem-1,4-Addition/Aldolcyclisierung. Dabei wurde 2-Cyclohexenon in Gegenwart des Kupferkatalysators aus Cu(OTf)₂ und dem chiralen Liganden **1** mit acetalfunktionalisierten Organozinkreagentien versetzt.^[11] Unter diesen Bedingungen ging das Cyclohexenon eine 1,4-Addition unter Bildung eines 3-substituierten Cyclohexanons ein, das anschließend *in situ* durch Hydrolyse der Acetalfunktion und Ringschluss (Aldolcyclisierung) unter sauren Bedingungen einen Decalon-Bicyclus ergab (Schema 3). Diese Reaktion führte mit einer



Schema 3. Kupferkatalysierte enantioselektive Tandem-1,4-Addition/Aldolcyclisierung und 1,4-Addition/Allylierung mit anschließender Anelierung. DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

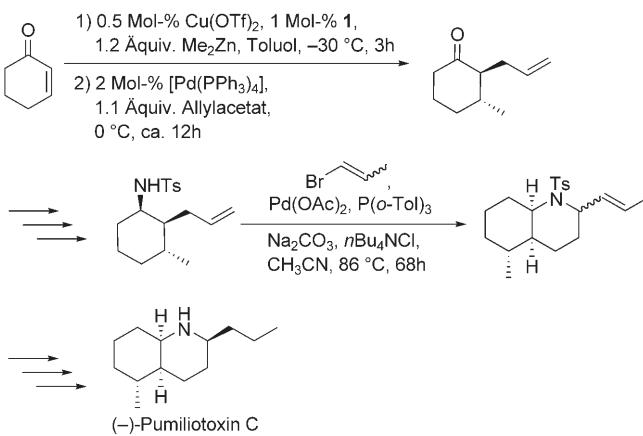
Reihe cyclischer Enone in guten Ausbeuten und mit über 96 % *ee* zu 6,6-, 6,7- und 6,8-anellierte Ringsystemen, bei der Bildung von carbobicyclischen Strukturen aus einem Fünfring und einem Sechsring (Bicyclo[4.3.0]nonenon-Gerüst) lieferte sie jedoch unbefriedigende Ergebnisse, weil hoch enantioselektive Katalysatoren für die 1,4-Addition von Organozinkreagentien an 2-Cyclopentenon noch fehlten. Daraufhin wurde ein neues Verfahren für die Synthese dieser 5,6-anellierten Ringsysteme entwickelt (Schema 3). Das Zinkenolat-Intermediat aus der konjugierten Addition von Diethylzink an Cyclohexenon wurde mit Allylacetat und einem Palladiumkatalysator versetzt. So entstand in hoher Ausbeute und mit 96 % *ee* das 2,3-disubstituierte Cyclohexanon, das anschließend durch eine Wacker-Oxidation das Methylketon und durch Aldolcyclisierung schließlich das 5,6-anellierte Produkt lieferte.

Die Vielseitigkeit dieser Tandemumwandlung aus konjugierter Addition und Auffangen mit einem Elektrophil zeigte sich bei der Anwendung des Katalysesystems in der Totalsynthese von zwei Naturstoffen. Mit der katalytischen enantioselektiven Tandem-1,4-Addition/Aldolreaktion als Hauptschritt wurde Prostaglandin-E₁-Methylester mit 94 % *ee* und 7 % Gesamtausbeute erhalten (Schema 4).^[10c,e] In einem anderen Beispiel wurden zwei Tandemreaktionen für die Synthese von Pumiliotoxin C^[12] genutzt; dieses starke Nervengift aus *Dendrobates pumilio* wirkt als nichtkompetitiver



Schema 4. Asymmetrische Tandemumwandlung aus konjugierter Addition und Aldolreaktion als Hauptschritt bei der Totalsynthese von PGE₁-Methylester.

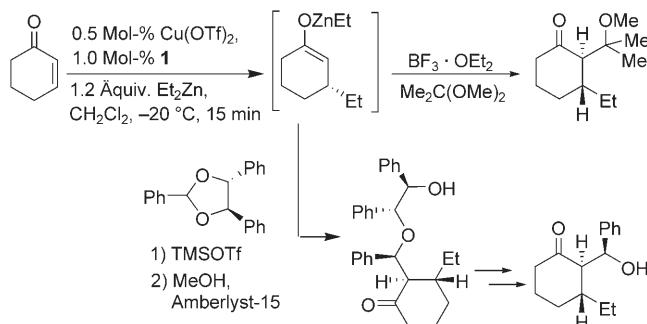
Blocker für Acetylcholinrezeptorkanäle. Die größte Herausforderung bestand bei dieser Synthese im stereoselektiven Aufbau der zentralen Decahydrochinolin-Einheit. Eine retrosynthetische Analyse zeigte jedoch, dass eine asymmetrische konjugierte Addition/Allylierung von 2-Cyclohexenon die Vorstufe für diese Einheit enantioselektiv erzeugt (Schema 5). Nach der Umwandlung der Carbonylgruppe schloss eine Heck-/Allylsubstitution den stickstoffhaltigen Sechsring des Decahydrochinolin-Gerüsts. Durch einige weitere Schritte konnte die Totalsynthese von Pumiliotoxin C vollendet werden (Schema 5).



Schema 5. Asymmetrische Tandemumwandlung aus konjugierter Addition und Allylierung sowie eine Tandem-Heck-Reaktion/Allylierung in der Totalsynthese von (-)-Pumiliotoxin C. Ts = *p*-CH₃C₆H₄SO₂; Tol = Toluol.

Alexakis et al. berichteten, dass nicht nur Aldehyde, sondern auch durch Lewis-Säuren aktivierte Acetale, Ketale und Orthoester das Zinkenolat-Intermediat bei der Bildung von Aldolprodukten funktionalisieren können.^[13a] Beispiels-

weise wurde beim Abfangen des Zinkenolat-Intermediats mit 2,2-Dimethoxypropan und BF₃·OEt₂ der doppelt methylsubstituierte Methylether als einziges Diastereomer erhalten (Schema 6); PhCH(OMe)₂ als Elektrophil führte nur zu einer

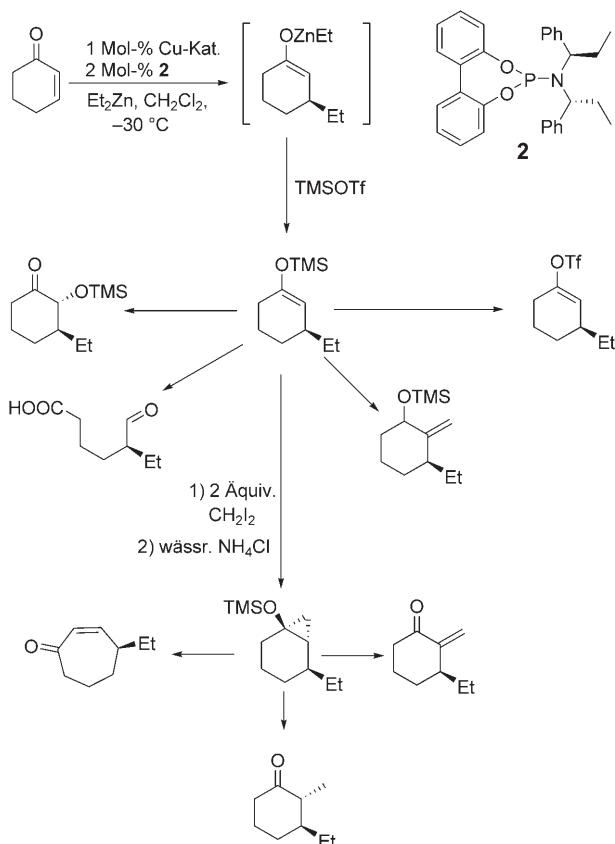


Schema 6. Asymmetrische Tandemumwandlung aus konjugierter Addition und Aldolreaktion unter Verwendung von Acetalen als Elektrophilen. TMS = Trimethylsilyl.

geringen Diastereoselektivität. Um eine vollständige Stereoselektivität zu erzielen, wurde das Zinkenolat-Intermediat mit chiralen Acetalen in Gegenwart von TMSOTf umgesetzt. Nach der Spaltung des Trimethylsilylethers wurde der Alkohol als einziges Diastereomer mit 66 % Ausbeute erhalten, und Entfernen der chiralen Hilfsgruppe in einem milden, hoch effizienten Zweistufenprozess lieferte das *trans,anti*-Aldolprodukt mit quantitativer Ausbeute.

Alexakis und Mitarbeiter verwendeten Silylierungsmittel wie TMSCl und TMSOTf auch, um das enantiomerenreiche Zinkenolat (> 99 % ee) in einer asymmetrischen Tandemreaktion aus konjugierter Addition und Silylierung abzufangen.^[13b] Dieses Verfahren erweiterte die Anwendungsmöglichkeiten von Tandemumwandlungen aus konjugierter Addition und Abfangen mit einem Elektrophil erheblich. Ausgehend von den Silylenolethern führen verschiedene Umwandlungen glatt zu einer Reihe von interessanten optisch aktiven Synthonen (Schema 7). Besondere Beachtung verdienen die Umwandlungen der Silylenolether in situ mit Diiodmethan zu enantiomerenreinen Cyclopropylsilylethern.^[13c] Diese Tandemumwandlungen aus asymmetrischer konjugierter Addition und Cyclopropanierung überführen cyclische oder lineare Enone in einer Eintopfreaktion direkt in TMS-geschützte trisubstituierte Cyclopropanole, die anschließend unter Bildung wertvoller Synthone selektiv gespalten werden können. Die Methode bewährte sich unter anderem bei der Totalsynthese von (-)-(S,S)-Clavukerin A und (+)-(R,S)-Isoclavukerin.

Hoveyda und Mitarbeiter verwendeten die Peptidderivate **3** und **4** als chirale Liganden für kupferkatalysierte asymmetrische konjugierte Additionen von Dialkylzinkreaktien, um die gewünschten Produkte mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu gewinnen. Die Verbindungen **3** und **4** zählen bislang zu den effizientesten und enantioselektivsten Liganden für kupferkatalysierte konjugierte Additionen. So erhaltene Zinkenolat-Intermediates können mit Alkylhalogeniden und -tosylaten zu komplexen Molekülen mit

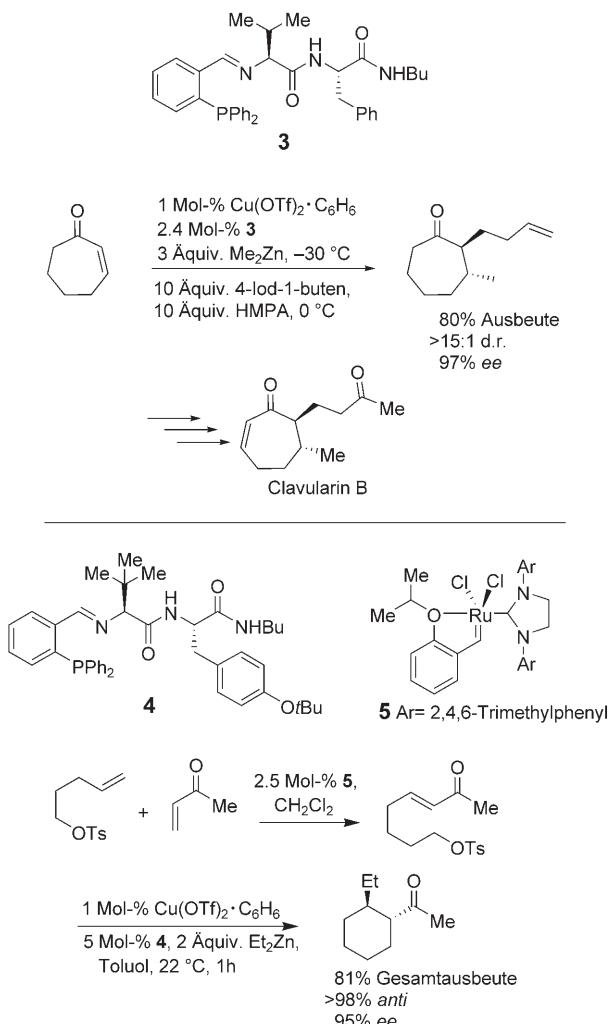


Schema 7. Kupferkatalysierte asymmetrische Tandemumwandlungen aus konjugierter Addition und Silylierung sowie konjugierte Addition/Cyclopropanierung erzeugen chirale Bausteine.

benachbarten Stereozentren umgesetzt werden. Ausgehend von cyclischen Enonen ergab die Sequenz aus katalytischer konjugierter Addition und Alkylierung die Produkte der Tandemreaktion (Schema 8).^[14a] Schwächere Elektrophile wie Alkylchloride und -bromide reagierten schlechter als Aldehyde, und auch mit Alkyliodiden lief die Reaktion nur unter besonderen Bedingungen ab (Reagens im Überschuss, HMPA als Additiv). Nach zwei Oxidationsstufen wurde die enantioselektive Synthese des Tumortherapeutikums Clavularin B aus dem kommerziell erhältlichen Cycloheptenon mit 42 % Gesamtausbeute abgeschlossen (Schema 8).

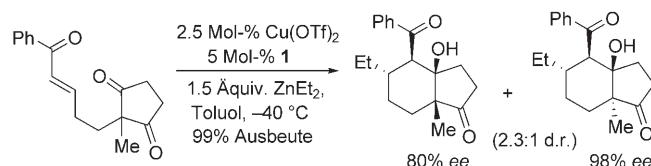
Unter Verwendung von zwei verschiedenen Katalysatoren gelang auch die Sequenz aus katalytischer Kreuzmetathese und asymmetrischer konjugierter Addition und Alkylierung. In Gegenwart des Rutheniumkatalysators **5** bildete 5-Tosyl-1-penten mit Methylvinylketon das entsprechende α,β -ungesättigte Keton, das mit einem Kupferkatalysator und Diethylzink ein Cyclohexylketon mit zwei benachbarten Stereozentren in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantio- und Diastereoselektivität ergab. Bei dieser Umsetzung wurde das Zinkenolat-Intermediat durch die Tosylatgruppe abgefangen (Schema 8).^[14b]

Krische und Mitarbeiter verwendeten Ketone, Ester und Nitrile als Elektrophile in kupferkatalysierten konjugierten Additionen mit intramolekularer Abfangreaktion durch Elektrophile.^[15] In Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{P}(\text{OEt})_3$ als



Schema 8. Kupferkatalysierte asymmetrische konjugierte Addition/Alkylierung. HMPA = Hexamethylphosphortriamid.

Katalysator ergaben Enonsubstrate, die Keton-, Ester- und Nitrilbausteine enthielten, mit Organozinkreagentien die cyclisierten Produkte mit guten bis hervorragenden Ausbeuten und mäßigen Diastereoselektivitäten. Wurde statt $\text{P}(\text{OEt})_3$ Feringas Phosphoramiditligand **1** verwendet, so verlief die Tandem-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung unter den Standardreaktionsbedingungen enantioselektiv (Schema 9). Auch ohne Optimierung der Diastereoselektivität lieferte die Reaktion eine hohe asymmetrische Induktion.

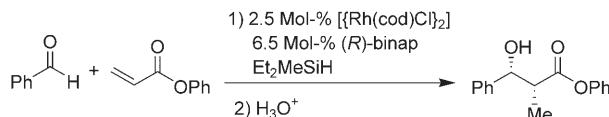


Schema 9. Kupferkatalysierte asymmetrische konjugierte Addition/Aldolreaktion.

2.1.2. Rhodiumkatalysierte Tandemumwandlungen

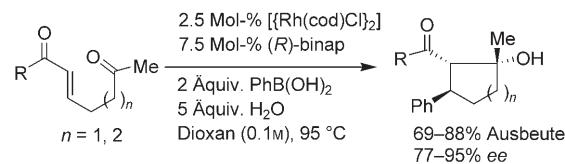
Bei der Sequenz aus kupferkatalysierter asymmetrischer 1,4-Addition von Organozinkreagentien und Abfangreaktion mit Elektrophilen ist der Katalysator nur am ersten Schritt beteiligt, nicht jedoch am zweiten Schritt. Außerdem können in den meisten Fällen lediglich Alkylgruppen (mit sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen) eingeführt werden, und die Reaktionen erfordern sehr niedrige Temperaturen (normalerweise unter 0 °C). Seit Miyaura und Mitarbeiter über nichtasymmetrische 1,4-Additionen von Organoborreagentien mit einem Phosphan-Rhodium-Katalysator berichteten,^[16] sind auch einige rhodiumkatalysierte asymmetrische 1,4-Additionen beschrieben worden.^[7c–g] Diese Reaktionen stellen eine ergänzende Methode dar, um Aryl- und Alkenylgruppen (mit sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen) oder Wasserstoffatome enantioselektiv in die β -Position elektronenreicher Olefine einzuführen.

Im Jahr 2000 berichteten Morken und Mitarbeiter über die erste asymmetrische konjugierte Reduktion/Aldolreaktion unter Rhodiumkatalyse.^[17] $[\{Rh(cod)Cl\}_2]$ und (R) -Binap bildeten einen Komplex, der die diastereoselektive und enantioselektive konjugierte Reduktion/Aldolreaktion zwischen Acrylsäureestern und Aldehyden katalysierte. Mit Phenylacrylat, Diethylmethylsilan und Aldehyden wurden die *syn*-Produkte gegenüber den *anti*-Produkten bevorzugt (*syn/anti*-Verhältnisse bis 5.1:1). Die Reaktionen verliefen mit guten Ausbeuten (48–82 %) und guten bis mäßigen Enantioselektivitäten (45–91 % ee; Schema 10). Im Katalyzyklus dieses Prozesses tritt vermutlich ein (Oxa- π -allyl)-Rhodium-Intermediat auf, das durch Hydrometallierung der Enone entsteht. Demnach folgt auf die Insertion des Acrylates in eine Rh-H-Bindung eine Aldoladdition des Rhodiumenolats an den Aldehyd.^[18]



Schema 10. Rhodiumkatalysierte asymmetrische reduktive Aldolreaktion. cod = Cycloocta-1,5-dien; binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

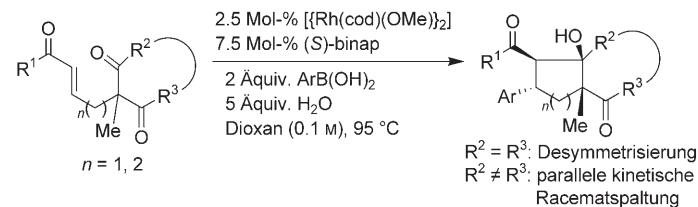
Kürzlich beschrieben Krische und Mitarbeiter Tandemumwandlungen aus 1,4-Addition und intramolekularer Aldolreaktion mit Enon-Ketonen und Phenylboronsäure in Gegenwart eines Überschusses an Wasser.^[19a] Durch dieses Verfahren erhält man drei benachbarte Stereozentren in einer einzigen Umsetzung mit hoher Selektivität bezüglich der relativen und absoluten Konfiguration. Die optimierten Bedingungen führen ausgehend von aromatischen und aliphatischen Monoenon- und Monoketonvorstufen effektiv zu Fünfring- und Sechsring-Produkten. Für methylsubstituierte Enonvorstufen ($R = Me$; Schema 11) wurde eine hohe Enantioselektivität beobachtet; sie ergaben die cyclisierten Produkte mit bis 95 % ee. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über das von Hayashi et al. formulierte (Oxa- π -allyl)-Rhodium-



Schema 11. Rhodiumkatalysierte enantioselektive Carbometallierung/Aldolcycloreduktion.

um-Intermediat.^[18b] Da die intramolekulare Reaktion mit der Ketoneinheit schneller ist als die Protopolyse, entsteht das Aldolprodukt auch in Gegenwart von Wasser in hohen Ausbeuten (Schema 11).

Angesichts dieser vielversprechenden Ergebnisse untersuchten Krische und Mitarbeiter die Desymmetrisierung von prochiralen Diketonen durch eine Tandemumwandlung aus konjugierter Addition und Aldolcyclisierung (Schema 12).^[19b]

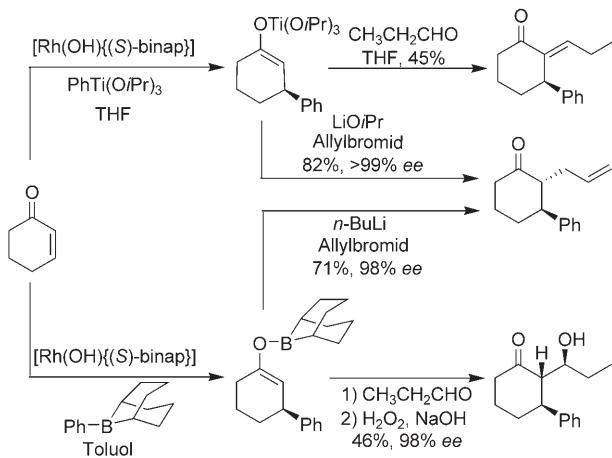


Schema 12. Enon-Dion-Desymmetrisierung und parallele kinetische Racematspaltung durch eine diastereo- und enantioselektive katalytische Tandemumwandlung aus konjugierter Addition und Aldolcyclisierung.

Mit dem methoxyverbrückten Dimer $[\{Rh(cod)(OMe)\}_2]$ als Präkatalysator konnten die gewünschten Produkte der konjugierten Addition/Aldolreaktion mit erfreulich hohen Ausbeuten (65–95 %) und außergewöhnlichen Diastereo- ($> 99:1$ d.r.) und Enantioselektivitäten (85–92 % ee) erhalten werden. Diese hoch enantioselektive Desymmetrisierung bezüglich der beiden elektrophilen Ketogruppen lässt vermuten, dass für chirale Enon-Dione eine parallele kinetische Racematspaltung möglich ist. Hier bestimmt die absolute Konfiguration des Substrats, welcher der beiden nicht äquivalenten Carbonylbausteine der Dioneinheit an der Aldolisierung teilnimmt. Diese Tandemumwandlungen, die zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen knüpfen und vier benachbarte Stereozentren aufbauen, überführen einfache Vorstufen schnell und stereoselektiv in komplexe polycyclische Ringsysteme.

Bei der beschriebenen rhodiumkatalysierten 1,4-Addition von Organoborreagentien an α,β -ungesättigte Ketone ist die Zugabe von Wasser entscheidend für den Katalyzyklus, da die Hydrolyse von (Oxa- π -allyl)-Rhodium-Komplexen unter Bildung einer Hydroxorhodiumspezies zum hydrolysierten 1,4-Additionsprodukt führt. Diese Hydrolyse des 1,4-Additionsprodukts gelingt jedoch nur bei hohen Temperaturen. Ein

weiterer Nachteil besteht in der konkurrierenden Hydrolyse der Organoboronsäure, die daher im Überschuss eingesetzt werden muss, um eine akzeptable Ausbeute an Additionsprodukt zu erzielen. Hayashi und Mitarbeiter berichteten über eine interessante Variante der Tandem-1,4-Addition/Abfangreaktion mit Elektrophilen.^[20] Bei diesem Verfahren führt die Verwendung von Aryltitan- und Arylborverbindungen als Arylierungsmittel in einer rhodiumkatalysierten asymmetrischen 1,4-Addition in aprotischen Lösungsmitteln zur Bildung von Titan- bzw. Borenolaten, die vielseitig verwendbare Intermediate für die Synthese von enantiomerenreichen Verbindungen mit verschiedenen elektrophilen Abfangreagentien darstellen (Schema 13).^[20]



Schema 13. Rhodiumkatalysierte enantioselektive Tandemumwandlung aus konjugierter Addition und Abfangreaktion mit Elektrophilen.

Das aus Cyclohexenon erhaltene Titanenolat reagierte mit Lithiumisopropoxid und Allylbromid zu (*2R,3S*)-*trans*-3-Phenyl-2-allylcyclohexanon als einzigem Diastereomer (82 % Ausbeute, über 99 % ee). Bei der Reaktion des Titanenolats mit Pivaloylchlorid lieferte eine selektive O-Acylierung mit hoher Ausbeute den Enolester. Die Umsetzung des Titanenolats mit Propanal führte nach Aldoladdition und Eliminierung zum *E*-Enon. Außerdem waren durch die rhodiumkatalysierte asymmetrische 1,4-Addition mit Borreagentien, die substituierte Phenylgruppen enthielten, chirale Borenolate zugänglich. Ebenso wie die Titanenolate ergab das gezeigte Borenolat mit *n*-Butyllithium bei –78 °C nach anschließender Reaktion mit Allylbromid das Produkt (*2R,3S*)-*trans*-3-Phenyl-2-allylcyclohexanon mit 71 % Ausbeute. Eine der nützlichsten Reaktionen der resultierenden Boronsäureester ist die Aldolreaktion mit Aldehyden (wie Propanal), die bekanntermaßen über einen hoch geordneten Übergangszustand verläuft und das *anti*-Aldolprodukt als einziges Diastereoisomer ergibt (*2S,3S,1'S*). Diese Aldolreaktion des Borenolats hat Vorteile gegenüber der Reaktion des entsprechenden chiralen Titanenolats, bei der das β -Hydroxyketon dehydratisiert wird (Schema 13).

Als das Schlüsselintermediat der rhodiumkatalysierten 1,4-Addition in Wasser identifizierten Hayashi et al. eine Hydroxorhodiumspezies, die durch Hydrolyse eines (Oxa- π -

allyl)-Rhodium-Intermediats erzeugt wurde und eine Transmetallierung unter Bildung einer Phenylrhodiumspezies ein geht.^[18b] Weitere mechanistische Untersuchungen ließen darauf schließen, dass der Katalysezyklus dieser Tandemumwandlungen zwei Schritte umfasst (Abbildung 2): 1) Über-

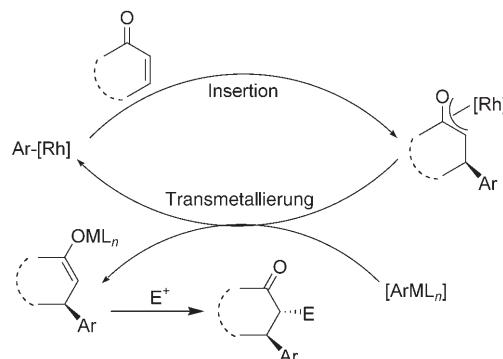


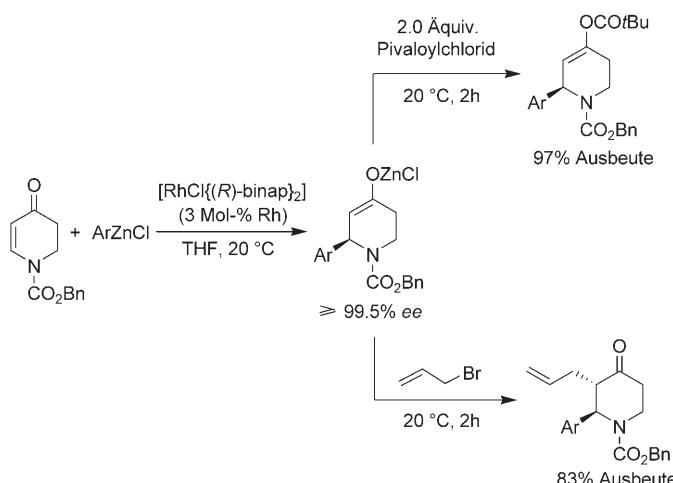
Abbildung 2. Katalysezyklus von Tandemumwandlungen aus konjugierter Addition und Abfangreaktion mit einem Elektrophil. $[Rh] = Rh\{(S)\text{-binap}\}$; $M = Ti(OiPr)_3$ oder 9-(9-Borabicyclo[3.3.1]nonyl).

tragung der Arylgruppe von Titan (oder Bor) auf das (Oxa- π -allyl)-Rhodium-Intermediate unter Bildung einer Arylrhodiumspezies und des Titan-(oder Bor-)Enolats und 2) Insertion eines Enons in die Arylrhodiumspezies unter Bildung des (Oxa- π -allyl)-Rhodium-Komplexes. Abschließend reagiert das Titan-(oder Bor-)Enolat mit dem Elektrophil zum *trans*-Produkt.

Einige Zeit später entwickelte die gleiche Arbeitsgruppe eine rhodiumkatalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Organozinkreagentien an 2,3-Dihydro-4-pyridone.^[21] Bei dieser Reaktion liefern sterisch und elektronisch verschiedene Arylzinkreagentien die Produkte in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (87–100 %, ≥ 99 % ee (*R*)), wohingegen die Addition von $[PhTi(OiPr)_3]$ Gemische von 1,2- und 1,4-Addukten ergibt. Bei dieser 1,4-Addition entsteht zunächst ein Zinkenolat, das durch Zugabe eines Elektrophils in einer Eintopfreaktion weiter funktionalisiert werden kann. Beispielsweise entstand bei Zugabe von Allylbromid das *trans*-konfigurierte α -allylierte Produkt als einziges Diastereomer mit einer hohen Ausbeute (Schema 14). Die Verwendung von Pivaloylchlorid als Elektrophil führte hingegen mit hervorragender Ausbeute (97 %) zum O-acylierten Produkt.

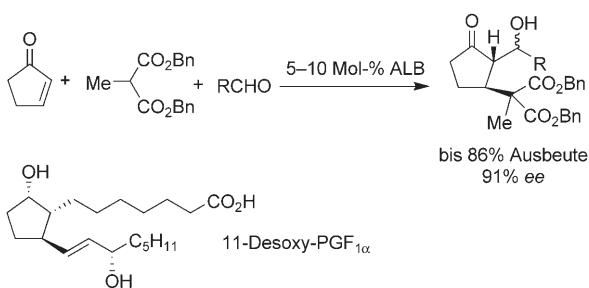
2.1.3. Andere metallkatalysierte asymmetrische Tandemumwandlungen

In den vergangenen zehn Jahren wurde die Strategie der doppelten Aktivierung des Elektrophils und des Nucleophils in katalytischen asymmetrischen Synthesen umfassend weiterentwickelt.^[22] Shibasaki und Mitarbeiter verwendeten Heterodimetallkomplexe als Doppelaktivierungskatalysatoren, die viele asymmetrische Reaktionen wirksam beschleunigen.^[23] Unter diesen Heterodimetallkomplexen zeigte das $[AlLi(binol)_2]$ (ALB, binol = Binaphthoxid) die interessanteste chemische Reaktivität: Dieser Komplex katalysiert



Schemata 14. Rhodiumkatalysierte 1,4-Addition von Organozinkreagentien und Afbangreaktionen mit Elektrophilen. Bn = Benzyl; Ar = Ph.

nämlich eine Tandem-Michael-/Aldolreaktion, die schon bei Raumtemperatur Dreikomponentenkupplungsprodukte mit hoher Enantioselektivität hervorbringt.^[24] Andere Komplexe wie $[\text{LaNa}_3(\text{binol})_3]$, der alkalimetallfreie Lanthankomplex oder $[\text{GaN}(\text{binol})_2]$ vermitteln die Tandem-Michael-/Aldolreaktion nicht effektiv, sodass hoch enantiomerenreiche Michael-Addukte als Hauptprodukte erhalten werden. Daher wurde angenommen, dass ein Aluminiumenolat stabiler sein und viel langsamer protoniert werden könnte. Tatsächlich begünstigt die längere Lebensdauer des Aluminiumenolats die Aldolreaktion, die mit ausgezeichneter Regioselektivität und beträchtlicher Selektivität hinsichtlich der neu gebildeten Hydroxygruppe abläuft (Schema 15). Ferner war diese katalytische asymmetrische Tandem-Michael-/Al-

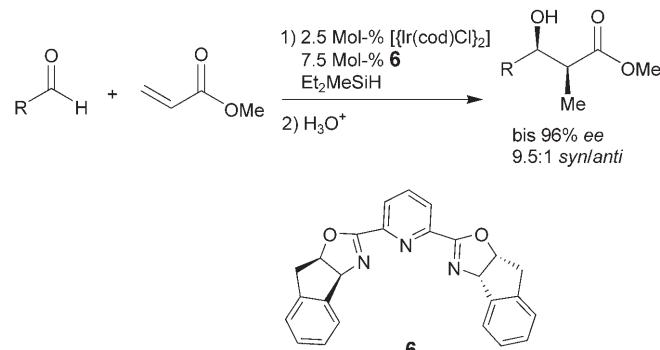


Schemata 15. Heterodimetallkomplex-Katalyse einer asymmetrischen Tandemreaktion in der Synthese von 11-Desoxy-PGF_{1α}. R = Ph, PhCH₂CH₂, (CH₂)₅CO₂Me; ALB = Aluminiumlithiumbis(binaphthoxid).

dolreaktion ein wichtiger Schritt bei der Synthese von biologisch bedeutsamen Verbindungen wie dem Prostaglandinderivat 11-Desoxy-PGF_{1α}.^[24b]

Morken und Mitarbeiter dehnten ihre Untersuchungen zu enantioselektiven konjugierten Reduktions-/Aldolreaktionen von Rhodiumkomplexen auf andere Katalysatorsysteme aus.^[17] Unter den Komplexen aus 2,6-Bis(oxazolinyl)pyridin-Liganden (PyBox) und Iridiumsalzen^[25] erwies sich der von Aminoindanol abgeleitete Indan-PyBox-Ligand **6** als beson-

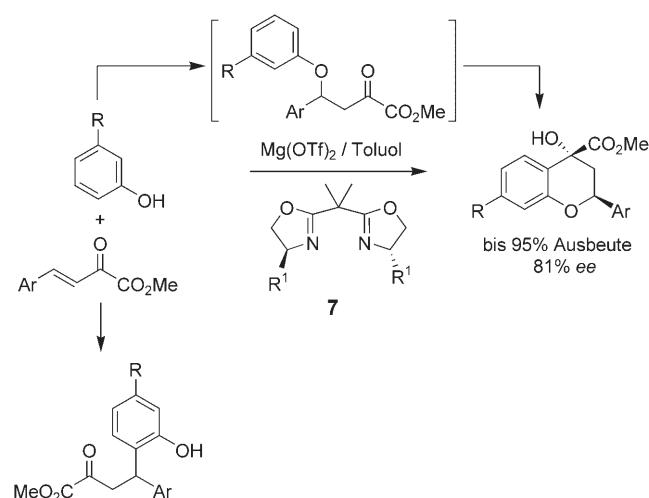
ders geeignet (Schema 16). Beispielsweise zeigten durch $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ /Indan-PyBox katalysierte konjugierte Reduktions-/Aldolreaktionen eine bemerkenswerte Enantioselektiv-



Schemata 16. Ir/PyBox-katalysierte asymmetrische reduktive Aldolreaktion.

vität bei Benzaldehyd und α -Alkoxyaldehyden; mit einfachen Aldehyden verlief die Reaktion dagegen weniger effizient (Schema 16). Der Katalyzyklus dieser Reaktion könnte ähnlich wie Prozesse mit Rhodiumkomplexen über (Oxa- π -allyl)-Iridium-Intermediate verlaufen, die durch die Hydrometallierung von Enonen erzeugt und anschließend mit Elektrophilen abgefangen werden.

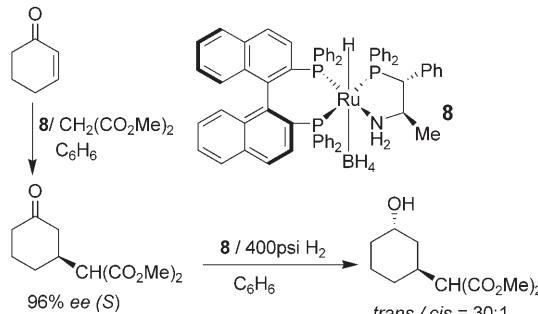
Jørgensen und Mitarbeiter schafften durch eine enantio- und diastereoselektive katalytische Tandemreaktion aus Oxa-Michael-Addition und Friedel-Crafts-Alkylierung einen einfachen Zugang zu optisch aktiven funktionalisierten Chromanen (Schema 17).^[26] Die Oxa-Michael-Reaktion ist reversibel, wobei das Gleichgewicht auf der Seite der Ausgangsstoffe liegt. Der zweite Schritt, die Friedel-Crafts-Alkylierung, ergibt die Tandemprodukte als jeweils einzige Diastereoisomere. Hierbei war Magnesiumtriflat besser geeignet als alle anderen untersuchten Lewis-Säuren, und Toluol erwies



Schemata 17. Katalytische asymmetrische Tandemumwandlung und konjugierte Addition über das C-Atom. R = MeO, Me₂N; R¹ = tBu, Ph, 1-Naphthyl; Ar = Ph, p-FC₆H₄, p-ClC₆H₄, p-BrC₆H₄.

sich als das beste Lösungsmittel. Außerdem lieferten die sperrigen 1-Naphthylbis(oxazolinyl)-Liganden (1-NapBox) bessere Ergebnisse als die anderen Liganden. Die Verwendung bestimmter Basen (z.B. Protonenschwamm, 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin) verbesserte die Enantioselektivität, sie beschleunigte jedoch auch die konkurrierende 1,4-Addition über das nucleophile C-Atom. Der Austausch des Methoxysubstituenten im Nucleophil gegen eine stärker elektronenschiebende Dimethylaminogruppe verringerte die Enantioselektivität merklich. Verwendung des nucleophilen *m*-Methoxy-*N*-methylanilins führte diastereoselektiv, jedoch nicht enantioselektiv, zum gewünschten Tetrahydrocholinol.

Auf der Grundlage der Ergebnisse von Noyori und Mitarbeitern^[27] wurde über chirale Rutheniumamidokomplexe als wirksame Katalysatoren für die Michael-Addition von Malonaten an α,β -ungesättigte Verbindungen berichtet.^[28] In einem Beispiel verwendeten Morris und Mitarbeiter den Borhydridkomplex $[\text{trans-RuH}(\eta^1\text{-BH}_4)\{(\text{S})\text{-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-Pnor}\}]$ (**8**, (*R,R*)-Pnor = $(1R,2R)\text{-PPh}_2\text{CHPhCHMe-NH}_2$) unter milden Bedingungen als enantioselektiven Katalysator für die asymmetrische Michael-Addition von Dimethylmalonat an 2-Cyclohexenon (96% ee).^[28c] Mit diesem System konnten durch eine Tandemumwandlung aus asymmetrischer Michael-Addition und Ketonhydrrierung in einer Eintopfreaktion zwei stereogene Zentren aufgebaut werden. Die durch **8** katalysierte Hydrierung des Michael-Additionsprodukts von 2-Cyclohexen-1-on verlief in Benzol mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (*trans/cis* 30:1; Schema 18).

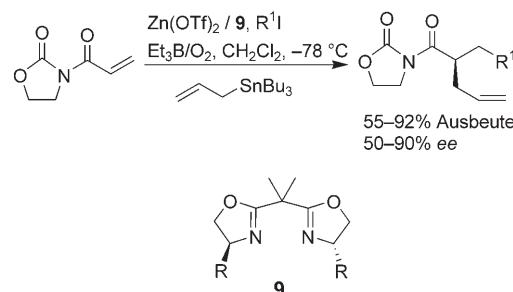


Schema 18. Tandem-Michael-Addition/Hydrierung, katalysiert durch den Rutheniumkomplex **8**.

2.2. Konjugierte Addition von nucleophilen Radikalen an α,β -ungesättigte Verbindungen

Obwohl Radikale hoch reaktive, kurzlebige Spezies darstellen, sind sie in der Synthese bekanntermaßen von großem Nutzen. Es hat sich gezeigt, dass radikalische Reaktionen mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel sind und mühselige Schutzgruppenoperationen oft vermieden werden können. Unlängst wurden enantioselektive radikalische Prozesse aus verschiedenen Blickwinkeln untersucht. Unter Verwendung von Lewis-Säuren verlief die intermolekulare konjugierte Addition von nucleophilen Radikalen an α,β -ungesättigte Verbindungen enantioselektiv.^[29] Als Intermediate entstehen

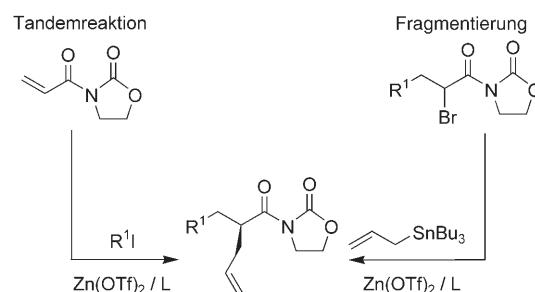
α -Acylradikale, die mit Allylstannanen weiterreagieren können. Bei dieser Tandemreaktion können prinzipiell zwei Stereozentren aufgebaut werden. Porter und Mitarbeiter berichteten über ein Beispiel, bei dem ein Chiralitätszentrum durch die Addition von Radikalen an Acryloyl-Oxazolidinon und anschließende Abfangreaktion mit einem Stannan erzeugt wurde (Schema 19).^[30] Zinktriflat stellte sich hierbei als



Schema 19. Einführung eines Stereozentrums in der α -Position durch radikalische Addition/Abfangreaktion. $\text{R} = \text{cHex, tBu}$.

die ideale Lewis-Säure heraus, Zinkchlorid, Magnesiumtriflat und Scandiumtriflat erwiesen sich hingegen als unwirksam. Als Lösungsmittel war Diethylether besser geeignet als Dichlormethan. In weiteren Experimenten mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$ -Gemischen (40:60) ergab die Addition von *tert*-Butylradikalen bis zu 90% ee. Mit Diethylether konnte eine hohe Selektivität erzielt werden, es waren jedoch zwei Äquivalente der chiralen Lewis-Säure erforderlich. Die Verwendung von Tributylzinniodid, das schwächer Lewis-sauer ist als das Bromidanalagon, wirkte sich nicht nachteilig auf die Selektivität aus. Um dem beobachteten stereochemischen Verlauf Rechnung zu tragen, wurde ein tetraedrischer Zinkkomplex formuliert, in dem Substrat und Ligand jeweils als zweizähnige Chelatliganden binden.

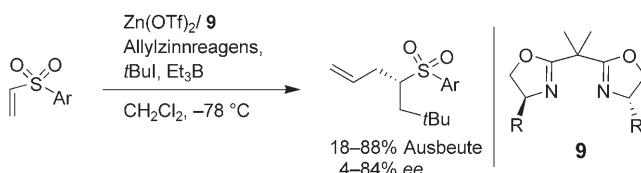
Porter und Mitarbeiter verglichen die Fragmentierung und die Tandemreaktion hinsichtlich der stereochemischen Wirksamkeit als eine Funktion des sterischen Effekts direkt auf der Grundlage der Taft-Parameter für verschiedene Substituenten (Schema 20).^[31a] Dabei zeigte sich, dass die Tandemreaktionen leistungsfähiger waren und höhere Enantioselektivitäten lieferten als die Fragmentierungen. Dieses Ergebnis wäre erklärbar, wenn das Zinnbromid-Nebenprodukt



Schema 20. Einfluss sterischer Effekte auf die radikalische Addition/Abfangreaktion im Vergleich zu Fragmentierungen.

dukt einen nicht stereoselektiven Prozess katalysiert, wie früher schon sowohl von den gleichen Autoren^[31b] als auch von Sibi und Ji beobachtet worden war.^[32]

Auch Sulfone wurden in Tandemreaktionen für die Erzeugung eines Chiralitätszentrums in direkter Nachbarschaft zur Sulfonylgruppe eingesetzt (Schema 21).^[33] Um eine zwei-



Schema 21. Enantioselektive radikalische Addition/Allylierung von Vinylsulfonylen. Ar=2-Pyridyl, 2-(1-Methylbenzimidazolyl), 2-(1-Benzylbenzimidazolyl); R=iPr, Br, Ph.

zähnige Chelatisierung an ein Metallzentrum zu ermöglichen, wurden auch Pyridyl- oder Benzimidazolyl-Bausteine in die Substrate eingeführt. Der N-Substituent zeigte offenbar keine Wirkung, und die Effizienz der Reaktion hing von der Menge und den Eigenschaften der verwendeten Abfangreagentien ab: Diallyldibutylstannan erwies sich als leistungsfähiger als alle anderen untersuchten Stannane. Der Zusatz von 10 Äquivalenten des Stannans lieferte die besten Ausbeuten und Selektivitäten. Um die beobachtete Selektivität zu erklären, wurde ein Modell für die Chiralitätsübertragung formuliert (Abbildung 3). Da die Sulfonylsauerstoffatome enantiotop

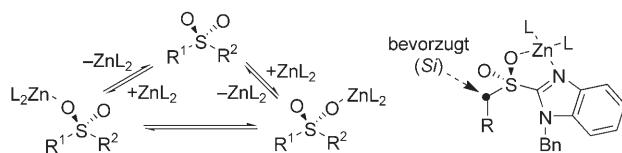
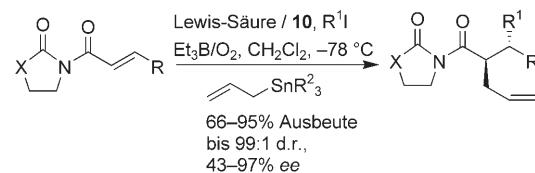


Abbildung 3. Ein Modell für die Chiralitätsübertragung bei der radikalischen Addition/Abfangreaktion mit Sulfonen.

sind, bilden sie diastereotope Komplexe mit der chiralen Lewis-Säure. Die Selektion auf dieser Stufe bestimmt in Verbindung mit der Auswahl durch den Liganden die Enantioselektivität der Reaktionen.^[34]

Sibi und Chen zeigten, dass die relative und die absolute Konfiguration sowohl des α - als auch des β -Kohlenstoffatoms in intermolekularen radikalischen Additions-/Abfangreaktionen kontrolliert werden kann (Schema 22).^[35] Magnesium- und Kupfersalze lieferten in Kombination mit dem chiralen Bisoxazolin **10** bessere Ergebnisse als Zinksalz/**10**-Systeme. Beim Einsatz von 30 Mol-% der chiralen Lewis-Säure ($Mg^{II}/\mathbf{10}$ oder $Cu^{II}/\mathbf{10}$) waren die Selektivitäten höher als mit stöchiometrischen Mengen. Magnesiumiodid war wirksamer als das Bromid oder das Perchlorat. Interessanterweise ergab Kupfertriflat mit Allyltriphenylstannan höhere Selektivitäten als mit anderen Stannanen, wohingegen für Magnesium-Lewis-Säuren keine Unterschiede festgestellt wurden. Es wurden überwiegend *anti*-konfigurierte Produkte erhalten. Bemerkenswert ist überdies, dass Kupfertriflat und Magnesiumiodid mit dem gleichen chiralen Liganden enantiomere



Schema 22. Radikalische Addition/Abfangreaktion zum Aufbau benachbarter Stereozentren. X=O, CH₂; R=Ph, Me; R¹=cHex, tBu, Et, iPr; R²=nBu, Ph.

Produkte ergaben. Die Selektivität hing sowohl von der Größe des addierten Radikals als auch von der Größe des β -Substituenten ab. Die höchste Selektivität wurde bei der Addition des *tert*-Butylradikals an das β -phenylsubstituierte Substrat erzielt. Im Falle der Crotonatsubstrate führte der Wechsel vom Oxazolidinon- zu Pyrrolidinon-Templat zu einer höheren Selektivität. Es wurde gezeigt, dass die *anti*-Selektivität hauptsächlich von der Konfiguration des β -Stereozentrums abhängt.

3. Organokatalytische asymmetrische Tandemumwandlungen

In den vergangenen Jahren sind asymmetrische organokatalytische Reaktionen zu einem der aktuellsten Gebiete in der organischen Synthesekemie aufgestiegen.^[36] Die umfangreiche Forschung zu Design und Synthese von kleinen organischen Molekülen haben zu immer besseren Organokatalysatoren für die asymmetrischen Katalyse geführt. In den letzten Jahren wurde über eine Vielzahl organokatalytischer Reaktionen mit hoch wirksamen und enantioselektiven Katalysatoren berichtet, sodass bereits von einem „Goldenen Zeitalter“ der Organokatalyse die Rede war.^[36h]

Da Organokatalysatoren oft verschiedenartige chemische Reaktionen vermitteln, sind sie für den Einsatz in Tandemprozessen ideal geeignet, und einige Tandemreaktionen mit Organokatalysatoren haben sich zu wirksamen metallfreien Alternativen für den Aufbau komplexer Molekülstrukturen entwickelt. Zu den am häufigsten verwendeten Organokatalysatoren gehören kleine chirale Amine. Bei katalytischen asymmetrischen Michael-Additionen aktivieren sie entweder den Michael-Acceptor durch die Bildung einer Iminiumspezies (Abbildung 4a) oder sie bewirken als Basen, dass der Komplex, der sich aus dem Amin und dem Enolat bildet, mit dem Acceptor reagiert (Abbildung 4b). Bei einem dritten Mechanismus könnte das Keton durch die Bildung einer Enaminzwischenstufe aktiviert werden (Abbildung 4c).

In den frühen 70er Jahren wurde das enantiomerenreine Wieland-Miescher-Keton (WMK), ein besonders wichtiger Baustein für die Synthese von verschiedenen biologisch

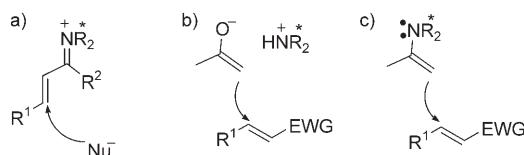


Abbildung 4. Mögliche Mechanismen für aminkatalysierte Michael-Reaktionen.

aktiven Verbindungen, in einem Zweistufenverfahren folgendermaßen hergestellt: Zunächst führte die Michael-Reaktion von 2-Methylcyclohexan-1,3-dion mit Methylvinylketon in wässriger Essigsäure zu 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclohexadien, dessen L-Prolin-katalysierte Cyclodehydratisierung dann mit 70% ee das WMK ergab.^[37] Bui und Barbas untersuchten prolinkatalysierte asymmetrische Tandem-Robinson-Anellierungen^[39] nach dem Vorbild der Antikörper-aldolase-katalysierten Robinson-Anellierungen.^[38] In Gegenwart von L-Prolin lieferte die Anellierung in einer Eintopfreaktion das WMK mit 49% Ausbeute und 76% ee (Schema 23). Somit katalysierte Prolin nach einem Enamin-Reaktionsmechanismus die gesamte Anellierung, bei der für das

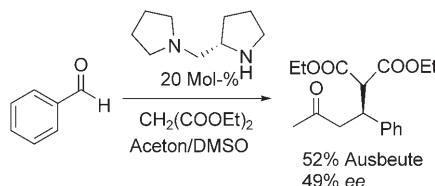


Schema 23. Eine L-Prolin-katalysierte asymmetrische Robinson-Anellierung erzeugt das Wieland-Miescher-Keton. DMSO = Dimethylsulfoxid.

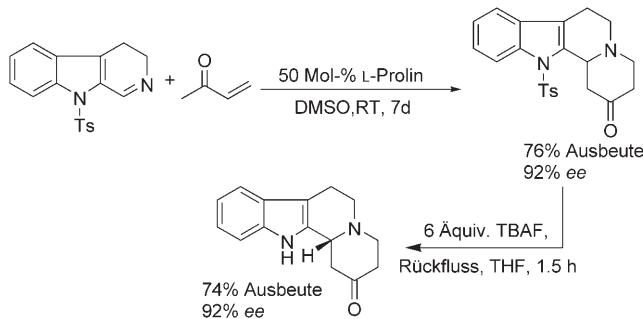
gewünschte Keton eine ähnliche Gesamtausbeute und Enantiomerenreinheit erzielt wurde wie in der ursprünglichen Zweistufenreaktion. Struktur-Reaktivitäts-Untersuchungen war zu entnehmen, dass chirale Verbindungen, die eine sekundäre Amin-Einheit des Pyrrolidintyps und eine Carboxygruppe enthalten, für diese asymmetrische Anellierung die leistungsfähigsten Katalysatoren darstellen. Die Carboxygruppe scheint eine wichtige Rolle im Dehydratisierungsschritt zu spielen.

Barbas und Mitarbeiter berichteten auch über eine Tandem-Knoevenagel-/Michael-Reaktion. Das chirale (S)-1-(2-Pyrrolidinyl)methylpyrrolidin katalysiert die Knoevenagel-Reaktion von Aldehyden unter Bildung des Alkylenmalonats, das mit Nucleophilen in einer Eintopfreaktion mit mäßiger Ausbeute und Enantioselektivität zum Michael-Addukt reagiert (Schema 24).^[40]

Ohsawa und Mitarbeiter stellten eine prolinkatalysierte asymmetrische Tandem-Mannich-/Michael-Reaktion vor (Schema 25).^[41] Die asymmetrische, durch L-Prolin vermittelte Tandemreaktion von Methylvinylketon mit 9-Tosyl-3,4-dihydro-β-carbolin ergab mit 76% Ausbeute und 92% ee ein Vierringssystem, dessen Detosylierung eine vielseitige Vorstufe für die Synthese von Indolalkaloiden wie Yohimbin und Deserpidin ergab. Die Gegenwart von Wasser verlangsamt die Reaktion, ohne jedoch die Stereoselektivität zu verändern.

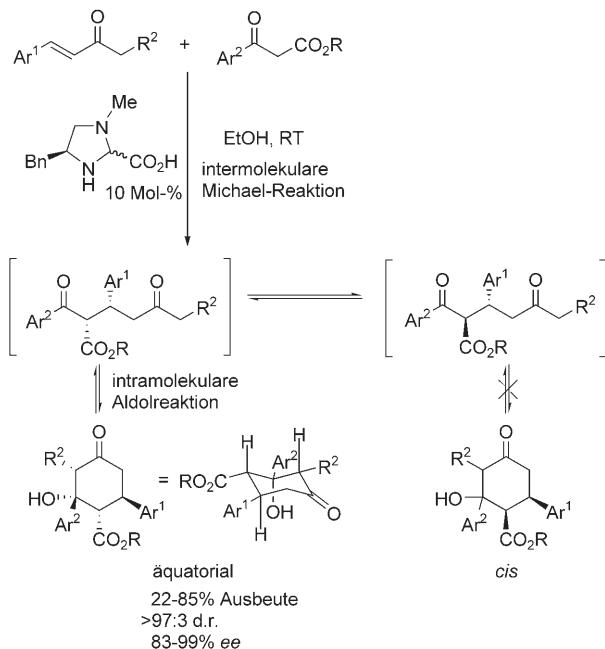


Schema 24. Organokatalytische asymmetrische Tandem-Knoevenagel-/Michael-Reaktion.



Schema 25. L-Prolin-katalysierte asymmetrische Tandem-Mannich-/Michael-Reaktion. TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

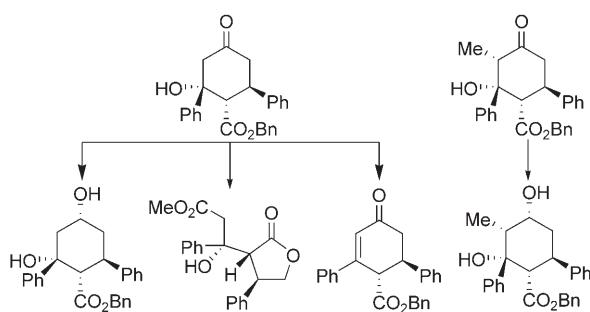
Jørgensen und Mitarbeiter zeigten, dass ein leicht aus Phenylalanin herstellbarer Imidazolidinkatalysator die Tandem-Michael-/Aldolreaktion von α,β-ungesättigten Ketonen mit einer Vielzahl von aromatischen und heteroaromatischen β-Ketoestern fördern kann, bei der Cyclohexanone mit drei oder vier benachbarten Stereozentren mit hervorragenden Enantio- und Diastereoselektivitäten gebildet werden (Schema 26).^[42] Die Ausbeuten waren zwar nur mäßig, in allen Fällen wurde jedoch selektiv ein einziges Diastereomer des



Schema 26. Asymmetrische Tandem-Michael-/Aldolreaktion, katalysiert durch ein chirales Imidazolidin.

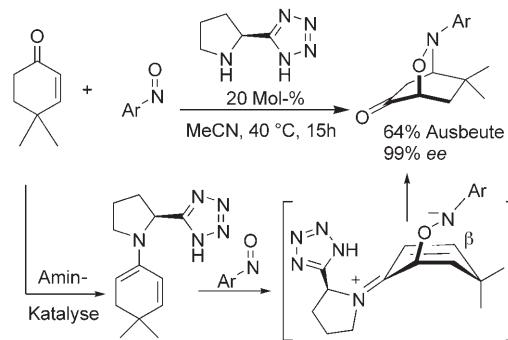
Tandemaddukts erhalten. In dieser Tandemsequenz folgte der intermolekularen Michael-Reaktion eine intramolekulare Aldolreaktion. Das zunächst gebildete Michael-Addukt enthält zwei stereogene Kohlenstoffzentren, doch ist nur das Ar¹-substituierte Stereozentrum stabil. Da das Proton des ester-substituierten Stereozentrums stark acide ist, epimerisiert dieses im Reaktionsgemisch, und das Michael-Addukt liegt als ein Gemisch von *syn*- und *anti*-Isomeren vor. Interessanterweise verläuft die intramolekulare Aldolreaktion hoch diastereoselektiv unter Bildung eines Sechsringes, in dem alle großen Substituenten äquatorial angeordnet sind; hierbei zeigt sich der Einfluss des stabilen Stereozentrums, das bei der anfänglichen Michael-Reaktion aufgebaut wurde. Die energiereicheren *cis*-Diastereomere werden im Reaktionsverlauf nicht beobachtet. Bei dieser Tandemreaktion könnte der Katalysator drei Funktionen haben: 1) Er aktiviert die Michael-Acceptoren durch die Bildung eines Iminiumions, 2) er erzeugt den reaktiven Michael-Donator durch die Deprotonierung des β -Ketoesters, und 3) er wirkt als Base in der intramolekularen Aldolreaktion. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die intramolekulare Aldolreaktion durch das Imidazolidin katalysiert wird und über einen Enaminmechanismus abläuft.

Es ist anzumerken, dass diese Tandemaddukte als wertvolle Ausgangsstoffe in nur einem oder zwei einfachen Schritten mit hoher Ausbeute in eine Reihe optisch aktiver Bausteine mit bis zu fünf benachbarten Stereozentren umgewandelt werden können (Schema 27).^[42] Die chiralen Bausteine sind für weitere Synthesen anwendbar.



Schema 27. Von chiralen Cyclohexanonen abgeleitete optisch aktive Bausteine.

Yamamoto et al. berichteten kürzlich über eine sehr interessante enantioselektive Tandem-*O*-nitroso-Aldol/Michael-Addition mit einem Tetrazol-Pyrrolidin-Katalysator (Schema 28).^[43] Sie zeigten, dass die Enaminkatalyse den *O*-Nitroso-Aldolprozess vermittelt und *in situ* den Michael-Donator (Aminoxyanion) für die Reaktion mit dem β -Kohlenstoffatom eines Iminiumsalzes erzeugt, das eine Wanzenkonformation annimmt. Da Iminiumsalze deutlich reaktiver sind als die entsprechenden α,β -ungesättigten Ketone, führt die Cyclisierung glatt zum bicyclischen Produkt. Diese Tandemreaktion liefert mit verschiedenen aromatischen Nitrosoverbindungen in mäßigen Ausbeuten bei vollständiger Regio- und Stereoselektivität die Nitroso-Diels-Alder-Addukte. Die Enantioselektivitäten lagen einheitlich über 98 % ee.



Schema 28. Enantioselektive Tandem-*O*-Nitroso-Aldol-/Michael-Addition.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Durch eine konjugierte Addition ausgelöste katalytische asymmetrische Tandemreaktionen haben ihre Leistungsfähigkeit beim Aufbau von komplexen Molekülstrukturen mit mehreren Stereozentren in Eintopfreaktionen unter Beweis gestellt. Diese Sequenzen können sowohl durch chirale Metallkomplexe als auch durch Organokatalysatoren vermittelt werden. Als besonders eindrucksvoll und vielversprechend erwiesen sich kupferkatalysierte 1,4-Additionen von Organozinkreagentien gefolgt von Abfangreaktionen mit Elektrophilen, rhodiumkatalysierte konjugierte Additionen von Arylmetallreagentien in Verbindung mit elektrophilen Reaktionen sowie verschiedene organokatalytische Prozesse. Sowohl in der wissenschaftlichen Forschung als auch in der Industrie wächst das Interesse an katalytischen asymmetrischen Tandemreaktionen, da sie nicht nur komplexe Moleküle effizient aufbauen, sondern auch hinsichtlich des Reagentienverbrauchs und der Produktreinigung vorteilhaft sind. Es zeichnet sich ab, dass in naher Zukunft noch viele weitere katalytische asymmetrische Tandemumwandlungen entwickelt werden.^[44]

Wir danken Professor Dr. Manfred T. Reetz (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung) und Dr. Dominique Cahard (UMR 6014CNRS de l'IRCOF, Université de Rouen) für ihre hilfreichen Diskussionen und Anregungen. Ebenso danken wir den Gutachtern für ihre Vorschläge.

Eingegangen am 18. Januar 2005
Online veröffentlicht am 15. November 2005
Übersetzt von Katrin Harder, Birkenstein

- [1] a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, 1999; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, 2000; c) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998; d) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; e) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- [2] a) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17; b) H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2003**, 293–296; c) M. Breuer, K. Ditrich, T.

- Habicher, B. Hauer, M. Kebeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.
- [3] Ein Themenheft zur enantioselektiven Katalyse: *Chem. Rev.* **2003**, *103*(8).
- [4] P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Ser. 9, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [5] a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771; b) N. Krause, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 295; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 283; c) S. C. Jha, N. N. Joshi, *ARKIVOC* **2002**, (VII), 167; d) *Applied Homogeneous Catalysis by Organometallic Complexes*, 2. Aufl. (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [6] a) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, New York, Wiley, **1992**; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; c) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551.
- [7] a) E. V. Gorobets, M. S. Mifakhov, F. A. Valeev, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 1001; b) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346; c) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171; d) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221; e) T. Hayashi, *Synlett* **2001**, 879; f) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169; g) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829; h) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3842; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754.
- [8] Stöchiometrische Tandemreaktionen zur vicinalen Difunktionalisierung (β -Addition an α,β -ungesättigte Carbonylsubstrate und anschließende α -Funktionalisierung): a) M. J. Chapdelaine, M. Hulce, *Org. React.* **1990**, *38*, 225; kupferkatalysierte diastereo-selektive Additionen von Diethylzink an α,β -ungesättigte Ketone mit anschließendem Auffangen durch Elektrophile: b) M. Kitamura, T. Miki, K. Nalano, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141; c) M. Kitamura, T. Miki, K. Nalano, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 999.
- [9] a) A. Alexakis in *Transition Metal Catalysed Reactions* (Hrsg.: S.-I. Murahashi, S. G. Davies), IUPAC Blackwell Science, Oxford, **1999**, S. 303; b) T. Ibuka, *Organocupper Reagents in Organic Synthesis*, Rose Press, Osaka, **2000**; c) N. Krause, *Modern Organocupper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [10] a) B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620; b) E. Keller, J. Maurer, R. Naasz, T. Schrader, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2409; c) L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5841; d) A. Mandoli, L. A. Arnold, P. Salvadori, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1929; e) L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244.
- [11] a) R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104; b) M. Pineschi, F. D. Moro, F. Gini, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1244.
- [12] E. W. Dijk, L. Panella, P. Pinho, R. Naasz, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9687.
- [13] a) A. Alexakis, G. P. Trevitt, G. Bernardinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4358; b) O. Knopff, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3835; c) A. Alexakis, S. March, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753.
- [14] a) S. J. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755; b) H. Mizutani, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779.
- [15] K. Agapiou, D. F. Cauble, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4528.
- [16] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229.
- [17] S. J. Taylor, M. O. Duffey, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528.
- [18] a) Rhodiumenolate gehen bekanntermaßen Aldoladditionen ein: G. A. Slough, R. G. Bergman, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 938; b) T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052.
- [19] a) D. F. Cauble, J. D. Gipson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1110; b) B. M. Bocknack, L.-C. Wang, M. J. Krische, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5421.
- [20] a) K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10984; b) T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102; c) K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901.
- [21] a) R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240; b) rhodiumkatalysierte asymmetrische 1,6-Addition und Auffangreaktion mit Elektrophilen: T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Inoue, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305.
- [22] J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566.
- [23] a) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236; b) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187; c) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989.
- [24] a) T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104; b) K. Yamada, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3666.
- [25] C.-X. Zhao, M. O. Duffey, S. J. Taylor, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1829.
- [26] H. L. van Lingen, W. Zhang, T. Hansen, F. P. J. T. Rutjes, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1953.
- [27] a) T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muñiz, G. Hilt, C. Kabuto, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508; b) C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muñiz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490.
- [28] a) M. Watanabe, K. Murata, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7508; b) M. Watanabe, A. Ikagawa, H. Wang, K. Murata, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148; c) R. Guo, R. H. Morris, D. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 516.
- [29] a) *Stereochemistry of Radical Reactions: Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications* (Hrsg.: D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese), VCH, Weinheim, **1996**; b) M. P. Sibi, N. A. Porter, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163; c) M. P. Sibi, T. R. Rheault, *Radicals in Organic Synthesis*, Bd. 1 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 461; d) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263, zit. Lit.
- [30] J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029.
- [31] a) J. H. Wu, G. R. Zhang, N. A. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2067; b) N. A. Porter, J. H. Wu, G. R. Zhang, A. D. Reed, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702.
- [32] M. P. Sibi, J. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3063.
- [33] Y. Watanabe, N. Mase, R. Furue, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2981.
- [34] O. Corminboeuf, L. Quaranta, P. Renaud, M. Liu, C. P. Jaspere, M. P. Sibi, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 28–35.
- [35] M. P. Sibi, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472.
- [36] Beiträge über Organokatalyse: a) B. List, *Synlett* **2001**, 1675; b) H. Groger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; d) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; e) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; f) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904; g) R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975; h) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; i) ein Themenheft zur Organokatalyse: *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8).
- [37] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496; b) Z. G. Hajos, D. R.

- Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; c) P. Buchschacher, A. Fürst, *Org. Synth.* **1986**, *63*, 37.
- [38] a) G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131; b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 59.
- [39] T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
- [40] J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441.
- [41] T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4301.
- [42] a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272; b) J. Pulkkinen, P. S. Aburel, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1077.
- [43] Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962.
- [44] Nach Einreichen des Manuskripts wurde über vier weitere katalytische asymmetrische Tandemumwandlungen mit konjugierten Additionen berichtet: a) K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874; b) M. K. Brown, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5440; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5306; c) L. Dong, Y.-J. Xu, L.-F. Kun, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4285; d) P. V. Ramachandran, S. Madhi, L. Bland-Berry, M. V. Ram Reddy, M. J. O'Donnell, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13450

Chemie

rund um die Uhr

Das Buch zum Jahr der Chemie

Das offizielle Buch der Gesellschaft Deutscher Chemiker und des BMBF ist ein wahrer Lesespaß und Augenschmaus.





Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Mädefessel-Herrmann, K. /
Hammar, F. /
Quadbeck-Seeger, H.-J.
Herausgegeben von der
Gesellschaft Deutscher
Chemiker
2004. X, 244 Seiten, mehr
als 300 Abbildungen kom-
plett in Farbe. Gebunden.
€ 19,90 / sFr 32,-
ISBN 3-527-30970-5

15792411_g9