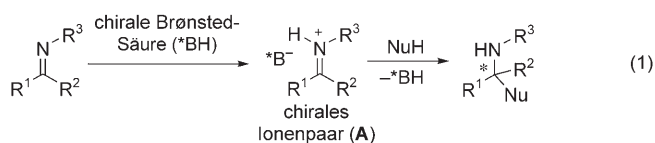


DOI: 10.1002/ange.200603199

# Kooperative Koexistenz: effizientes Zusammenspiel zweier Brønsted-Säuren in der asymmetrischen Synthese von Isochinuclidinen\*\*

Magnus Rueping\* und Cengiz Azap

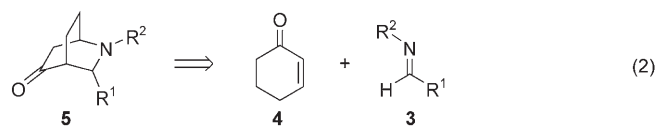
In der organischen Synthese kommen außer den anorganischen Brønsted-Säuren auch immer mehr organische – sowohl achirale als auch chirale – Brønsted-Säuren zum Einsatz.<sup>[1]</sup> Die zentrale Rolle der Brønsted-Säuren ist dabei die Aktivierung des Elektrophils oder des Nucleophils. So kann einerseits die Übertragung eines Protons von der Brønsted-Säure auf das Elektrophil dessen LUMO absenken, wodurch das Elektrophil aktiviert wird und mit einem Nucleophil reagieren kann; andererseits kann die Zugabe einer Brønsted-Säure auch zu einer Aktivierung des Nucleophils führen, z. B. im Fall der säurekatalysierten Verschiebung des Keto-Enol-Gleichgewichts. In den meisten Fällen genügen bereits katalytische Mengen an Brønsted-Säure für einen vollständigen Umsatz. Kürzlich gelangen mithilfe chiraler Brønsted-Säuren (\*BH) erstmals enantioselektive Transformationen mit Aldiminen und Ketiminen [Gl. (1)].<sup>[2–4]</sup> Dabei



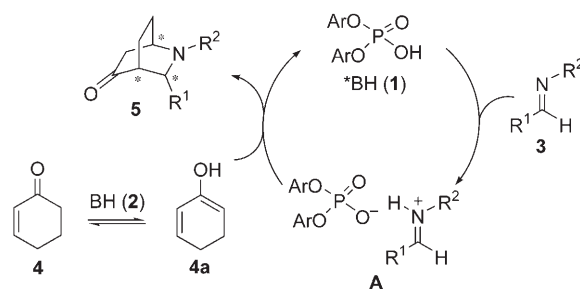
wird im ersten Reaktionsschritt ein Proton von der Brønsted-Säure auf das Substrat übertragen, wobei sich ein chirales Ionenpaar bildet, das ein Iminiumion enthält, das anschließend mit einem Nucleophil unter Regeneration der Brønsted-Säure ein Amin ergibt. Die chirale Ionenpaar-Katalyse ermöglichte uns vor kurzem die Realisierung hoch enantioselektiver Reaktionen wie Transferhydrierungen<sup>[3]</sup> oder Hydrocyanierungen.<sup>[4]</sup>

Hier berichten wir nun von der Entwicklung einer neuartigen, doppelt Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion, in der sowohl Elektrophil als auch Nucleophil aktiviert werden und die einen effizienten Zugang zu Isochinuclidinen in be-

merkenswert hoher Enantioselektivität eröffnet. Isochinuclidine (**5**, Azabicyclo[2.2.2]octane) haben N-bicyclische Strukturen, die das Grundgerüst zahlreicher Alkaloidnaturstoffe bilden und zudem interessante biologische Aktivitäten aufweisen.<sup>[5]</sup> Weiterhin lassen sie sich einfach zu den biologisch aktiven Pipecolinsäuren umsetzen.<sup>[6]</sup> Die Retrosynthese ergibt, dass sich Isochinuclidine (**5**) durch die Reaktion von Iminen (**3**) mit Cyclohexenon (**4**) aufbauen lassen [Gl. (2)].<sup>[7]</sup>



Basierend auf unseren früheren Arbeiten nahmen wir daher an, dass eine asymmetrische, Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionsführung zum Aufbau dieser wertvollen Produkte möglich sein sollte. Unser Konzept, das auf der direkten Reaktion zwischen **3** und **4** beruht, sieht die gleichzeitige, doppelte Brønsted-Säure-katalysierte Aktivierung von Elektrophil (durch eine chirale Brønsted-Säure, \*BH, **1**) und Nucleophil (durch eine achirale Brønsted-Säure, BH, **2**) vor, wobei sich die beiden Aktivierungsprozesse kooperativ verhalten (Schema 1). Die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Reaktionsführung muss jedoch sein, dass die achirale Brønsted-Säure **2** das Imin *nicht* zu aktivieren vermag.



**Scheme 1.** Kooperative Brønsted-Säure-katalysierte Synthese von Isochinuclidinen.

Vorhergehende Arbeiten von uns und anderen haben gezeigt, dass chirale Binol-Phosphate (**1**) exzellente Brønsted-Säure-Katalysatoren für die chirale Ionenpaar-Katalyse sind.<sup>[2–4]</sup> Daher beschlossen wir zu Beginn der experimentellen Untersuchungen, diese Binol-Phosphate als Katalysator für die Aktivierung des Imin-Elektrophils zu verwenden und den parallel verlaufenden Katalyseschritt – die Verschiebung des Keto-Enol-Gleichgewichts mit einer geeigneten Protonenquelle/Brønsted-Säure **2** – zu untersuchen. Da das Gleichgewicht weit auf der Seite des Enons **4** liegt und somit die Konzentration an reaktionsfähigem Dienol **4a** sehr klein ist, haben wir diverse Brønsted-Säuren **2** auf ihre Reaktivität untersucht.<sup>[8]</sup> Dabei sollten deren  $pK_s$ -Werte größer als der des Binol-Phosphats **1** sein, um eine Überkreuzung beider Aktivierungsprozesse und damit eine Aktivierung des Imins durch das achirale **2** zu vermeiden, die eine Absenkung der

[\*] Prof. Dr. M. Rueping, Dr. C. Azap  
Degussa Stiftungsprofessur  
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)  
Fax: (+49) 69-798-29248  
E-Mail: M.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

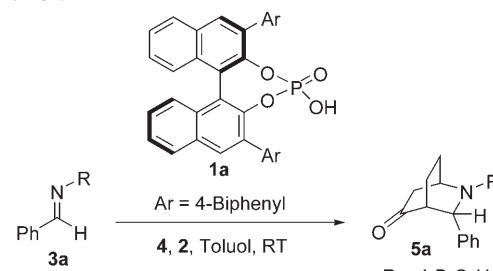
[\*\*] Wir danken der Degussa AG für die großzügige Unterstützung.  
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Enantioselektivität nach sich zöge. So wurde die Reaktion mit dem Binol-Phosphat **1a** und verschiedenen protonierten Pyridinderivaten, Alkoholen und Säuren getestet (Tabelle 1).<sup>[9]</sup> Die Pyridiniumderivate lieferten das Produkt **5a** mit den niedrigsten Enantioselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 1–4). Die besten Enantiomerenverhältnisse lieferten Carbonsäuren, Phenol und 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropanol, die **5a** mit bis zu 93:7 e.r. ergaben (Tabelle 1, Nr. 5–9). Essigsäure ist dabei selektiver als die azidre Ameisensäure. Die niedrigeren Enantiomerenverhältnisse bei Verwendung von Pyridiniumderivaten lassen vermuten, dass die aus dem Gleichgewicht der protonierten Spezies entstehenden konjugierten Säuren das Aldimin aktivieren und dass somit eine unerwünschte Überkreuzung der beiden Katalysatorprozesse stattfindet.

Zur weiteren Reaktionsoptimierung wurden außer den Binol-Phosphat-Katalysatoren auch die Imin-Schutzgruppe, das Lösungsmittel, die Temperatur, die Katalysatorbeladung und die Enon-Konzentration variiert.<sup>[10]</sup> Mit 10 Mol-% der Binol-Phosphate **1a** oder **1b** und 20 Mol-% Essigsäure in Toluol bei Raumtemperatur wurden dabei die besten Ergebnisse hinsichtlich Reaktivität und Enantiomerenverhältnis erzielt. Unter diesen optimierten Bedingungen wurden nun unterschiedliche Aldimine in der doppelt Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Synthese von Isochinuclidinen eingesetzt (Tabelle 2). Im Allgemeinen konnten sowohl aromatisch als auch heteroaromatisch substituierte Isochinuclidine mit elektronenziehenden wie auch elektronenschiebenden Substituenten in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenverhältnissen isoliert werden, wobei das *exo/endo*-Verhältnis zwischen 1:3 und 1:9 lag. Beim Vergleich der Binol-Phosphate **1a** und **1b** wurden die besseren Ergebnisse mit dem 2-Naphthyl-substituierten Katalysator erzielt, dessen 2-Naphthyl-Einheit eine bessere sterische Abschirmung bewirkt (Tabelle 2). Die relativen und absoluten Konfigurationen der Produkte konnten röntgenkristallographisch ermittelt werden.<sup>[11]</sup> So hat das *endo*-Produkt am C-3-Atom des Bicyclus eine *S*-Konfiguration, während die Brückenkopfatome C-1 und C-4 *R*-konfiguriert sind (Abbildung 1).

Bezüglich des Reaktionsmechanismus nehmen wir an, dass sich die Isochinuclidinsynthese in zwei Teilreaktionen aufgliedern lässt, die aufeinander folgende Mannich- und Aza-Michael-Reaktionen als Schlüsselschritte enthalten (Schema 2).<sup>[12]</sup> Im ersten Schritt wird, analog zur Ionenpaar-Katalyse,<sup>[3–4]</sup> durch Protonenübertrag von der chiralen Brønsted-Säure **1** das chirale Ionenpaar **A** gebildet, das nun mit dem Nucleophil reagieren kann. Das als Nucleophil wirkende Dienol **4a** wird aus Cyclohexanon **4** in Gegenwart der zweiten achiralen Brønsted-Säure **2** (Essigsäure) durch eine geringe Verschiebung des Keto-Enol-Gleichgewichtes gebildet.<sup>[13]</sup> Die anschließende Mannich-Reaktion liefert das Addukt **B**, einen äußerst reaktiven Michael-

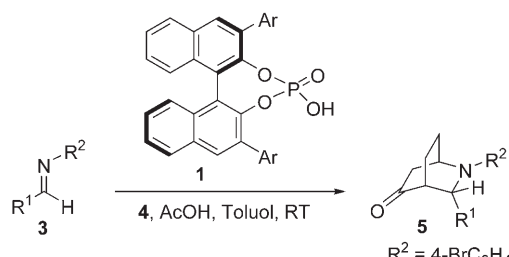
**Tabelle 1:** Brønsted-Säuren **2** für die asymmetrische Synthese von Isochinuclidinen.



Nr. <sup>[a]</sup>	<b>2</b>	Mol-%	e.r. <sup>[b]</sup>
1		20	80:20
2		20	81:19
3		100	76:24
4		20	85:15
5		20	90:10
6	HCO <sub>2</sub> H	20	91:9
7	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	20	93:7
8		100	90:10
9	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	20	91:9

[a] Reaktionsbedingungen: Imin **3a**, 5 Mol-% **1a**, Enon **4** (8 Äquiv.), **2**, 0.1 M Lösung in Toluol; 4 h. [b] Mit chiraler Säule (Chiralcel OD-H) bestimmt.

**Tabelle 2:** Substratbereich der asymmetrischen Brønsted-Säure-katalysierten Synthese von Isochinuclidinen.



Produkt <sup>[a]</sup>	R <sup>1</sup>	<b>1a</b> : Ar = 4-Biphenyl			<b>1b</b> : Ar = 2-Naphthyl		
		<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>	Ausb. [%]	e.r. <sup>[c]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>	Ausb. [%]	e.r. <sup>[b]</sup>
<b>5a</b>	Ph	1:4	62	92:8 <sup>[d]</sup>	1:4	71	93:7
<b>5b</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:4	51	93:7 <sup>[d]</sup>	1:3	74	92:8
<b>5c</b>	2-Thienyl	1:4	63	93:7	1:4	70	94:6
<b>5d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:4	57	93:7	1:4	73	94:6
<b>5e</b>	9-Pyren	1:5	65	94:6	1:4	67	93:7
<b>5f</b>	2,3-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	1:9	76	93:7	1:8	84	93:7
<b>5g</b>	4-Biph	1:4	64	90:10	1:4	54	92:8
<b>5h</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:4	60	92:8	1:4	74	94:6
<b>5i</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:4	60	92:8	1:4	62	91:9
<b>5j</b>	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	1:5	70	88:12	1:4	71	92:8

[a] Reaktionsbedingungen: Imin **3**, 10 Mol-% **1**, Enon **4** (8 Äquiv.), 20 Mol-% AcOH, 0.15 M Lösung in Toluol bei RT. [b] Mit <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [c] Mit chiraler Säule (Chiralcel OD-H) bestimmt. [d] > 99:1 e.r. nach einmaligem Umkristallisieren.

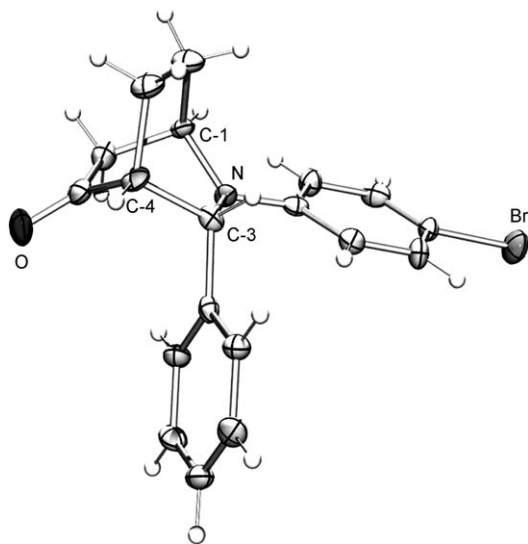
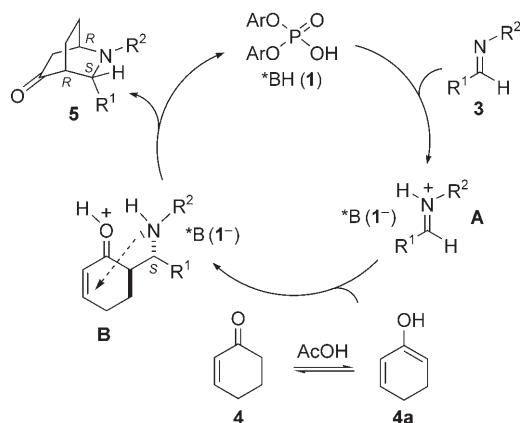


Abbildung 1. Molekülstruktur von 5a.



Schema 2. Postulierter Katalysezyklus der Brønsted-Säure-katalysierten Mannich-Aza-Michael-Reaktion.

Acceptor, der direkt zu dem entsprechenden Isochinulin 5 und dem regenerierten chiralen Binol-Phosphat **1** führt.

Wir haben hier erstmals von einer doppelt Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Synthese aromatisch und heteroaromatisch substituierter Isochinuline berichtet. Ein Merkmal dieser Mannich-Aza-Michael-Reaktion ist das Zusammenspiel einer achiralen und einer chiralen Brønsted-Säure, die durch die kooperative Aktivierung von Enon und Imin eine asymmetrische Reaktionsführung und damit den Aufbau von drei Stereozentren ermöglichen. Eine grundlegende Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung ist dabei die Feinabstimmung beider Brønsted-Säure-Katalysatoren. Derzeit beschäftigen wir uns mit der Entwicklung weiterer Katalysatorsysteme und doppelt Brønsted-Säure-katalysierter asymmetrischer Reaktionen.

Eingegangen am 7. August 2006

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Ionenpaare · Isochinuline · Mannich-Basen · Michael-Additionen

- [1] Übersichtsartikel: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062; c) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1758; d) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924; e) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; f) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999.
- [2] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356; c) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804; d) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2583; e) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1523; f) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15696; g) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, 13; h) S. Hofmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424; i) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141; j) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84; k) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1087; l) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2254; m) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193; n) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4796; o) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626; p) A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3175.
- [3] a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Synlett* **2006**, 1071; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6751.
- [4] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2617.
- [5] R. J. Sundberg, S. Q. Smith in *The Alkaloids*, Vol. 59 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, **2002**, S. 261.
- [6] a) G. R. Krow, C. A. Johnson, J. P. Guare, D. Kubrak, K. J. Henz, D. A. Shaw, S. W. Szczepanski, J. T. Carey, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5239; b) A. B. Holmes, J. Thompson, A. J. G. Baxter, J. Dixon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 37; c) G. R. Krow, S. W. Szczepanski, J. Y. Kim, N. Liu, A. Sheikh, Y. Xiao, J. Yuan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1254.
- [7] Isochinuline wurden als Produkt der Lewis-Säure-katalysierten Reaktion und als Nebenprodukt der Lewis-Base-katalysierten Baylis-Hillman-Reaktion von Cyclohexenon mit Iminen beobachtet: a) G. Babu, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1627; b) M. Shi, Y.-M. Xu, *Chem. Commun.* **2001**, 1876. Kürzlich wurde eine direkte Aza-Diels-Alder-Reaktion durch kovalente Aminokatalyse beschrieben: H. Sunden, I. Ibrahim, L. Eriksson, A. Cordova, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4877.
- [8] Eine geringe Verschiebung des Keto-Enol-Gleichgewichts reicht für eine Reaktion aus, da das gebildete Dienol direkt aus dem Gleichgewicht entzogen wird. Andere cyclische Enone wie Cyclopentenon zeigten unter diesen Bedingungen keine Reaktion.
- [9] Eine Reihe weiterer Brønsted-Säuren wurde getestet. Tabelle 1 gibt hier nur einen allgemeinen Trend wieder.

- [10] Mit anderen Binol-Phosphaten wurden niedrigere Reaktivitäten oder Enantiomerenverhältnisse erzielt. Dies gilt auch für Verwendung anderer chlorierter und aromatischer Lösungsmittel, aliphatischer Imine sowie die Herabsetzung der Katalysatorbeladung und Enon-Konzentration.
- [11] Die Molekülstruktur des *exo*-Produkts ist in den Hintergrundinformationen abgebildet.
- [12] Beispiele für einen solchen stufenartigen Additions-Cyclisierungs-Mechanismus wurden bereits zuvor für Reaktionen von Silylenolethern mit Iminen beschrieben: a) T. N. Birkinshaw, A. B. Tabor, A. B. Holmes, P. R. Raithby, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1601; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Synthesis* **1995**, 1195; S. Hermitage, J. A. K. Howard, D. Jay, R. G. Pritchard, M. R. Probert, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2451.
- [13] Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist vermutlich die Dienolbildung, da die Reaktion ohne **2** keinen zufriedenstellenden Umsatz ergibt.