

Duale Katalyse wird diastereodivergent**

Maria Teresa Oliveira, Marco Luparia, Davide Audisio und Nuno Maulide*

Asymmetrische Katalyse · Diastereodivergenz ·
Duale Katalyse · Enantioselektivität ·
Match/Mismatch-Effekte

Obwohl es viele Fortschritte auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese gibt, bleibt die Generierung mehrerer chiraler Zentren in einer einzigen chemischen Operation, die zu Diasteromerenmischungen führen kann, eine anspruchsvolle Aufgabe. Diastereoselektive asymmetrische Reaktionen sind bekannt, ermöglichen aber üblicherweise nur die Herstellung des Produktes in einer der möglichen relativen Konfigurationen.^[1]

Die Entwicklung diastereodivergenter Prozesse wäre von größtem Interesse für die Überwindung dieser Limitierungen und zur Abdeckung größerer Bereiche des „chemischen Raumes“. Der Begriff „Diastereodivergenz“ impliziert die ungewöhnliche Möglichkeit, ein jedes der möglichen Diastereomere des Produktes aus der gleichen Ausgangsverbindung herzustellen. Die anderen Enantiomere können daher ganz einfach über die Auswahl des Enantiomers des chiralen Katalysators erhalten werden.

Die ausgewählten Beispiele aus Schema 1 repräsentieren die aktuellsten Ergebnisse aus diesem Feld. Die Gruppe um Deng^[2] berichtete über die Kontrolle zweier nicht direkt benachbarter Stereozentren durch eine Tandemsequenz aus einer konjugierten Addition von β -Cyanketonen an α -Chloracrylnitrile mit nachfolgender Protonierung (Schema 1a). Beeindruckenderweise führten die Cinchonaalkaloid-Derivate **A** und **B** zu unterschiedlichen Diastereomeren (*syn*-**3** und *anti*-**4**), während die quasi-enantiomere Serie des Katalysators (nicht dargestellt) den Zugang zum entgegengesetzten Enantiomer eröffnete. Melchiorre und Mitarbeiter beschrieben eine elegante Thio-Michael-Reaktion (Schema 1b);^[3] die sorgfältige Auswahl von Lösungsmitteln und Additiven führte zu Bedingungen, die den Zugang zu jedem der Stereoisomeren ermöglichten. Interessanterweise kann der gleiche chirale Katalysator zur Synthese der komplementären Diastereomere genutzt werden, was den drastischen Unterschied der Konformation des Katalysators in Gegenwart verschiedener Lösungsmittel und Additive verdeutlicht. In einem dritten Beispiel haben Maulide und Mit-

arbeiter im Rahmen einer Studie der Palladium-induzierten asymmetrischen allylischen Alkylierung von Lacton **8** (Schema 1c) einen bis dahin nicht bekannten Wechsel der Diastereoselektivität beobachtet.^[4] Dabei entwickelten die Autoren zwei katalytische Systeme mit unterschiedlichen chiralen Liganden (Phosphoramidit L1 und PHOX L2) und erhielten mit diesen sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Cyclobuten mit exzellenten Enantioselektivitäten. Hier wurden die jeweiligen Enantiomere des Produktes durch die Auswahl der Enantiomere des chiralen Liganden erhalten.

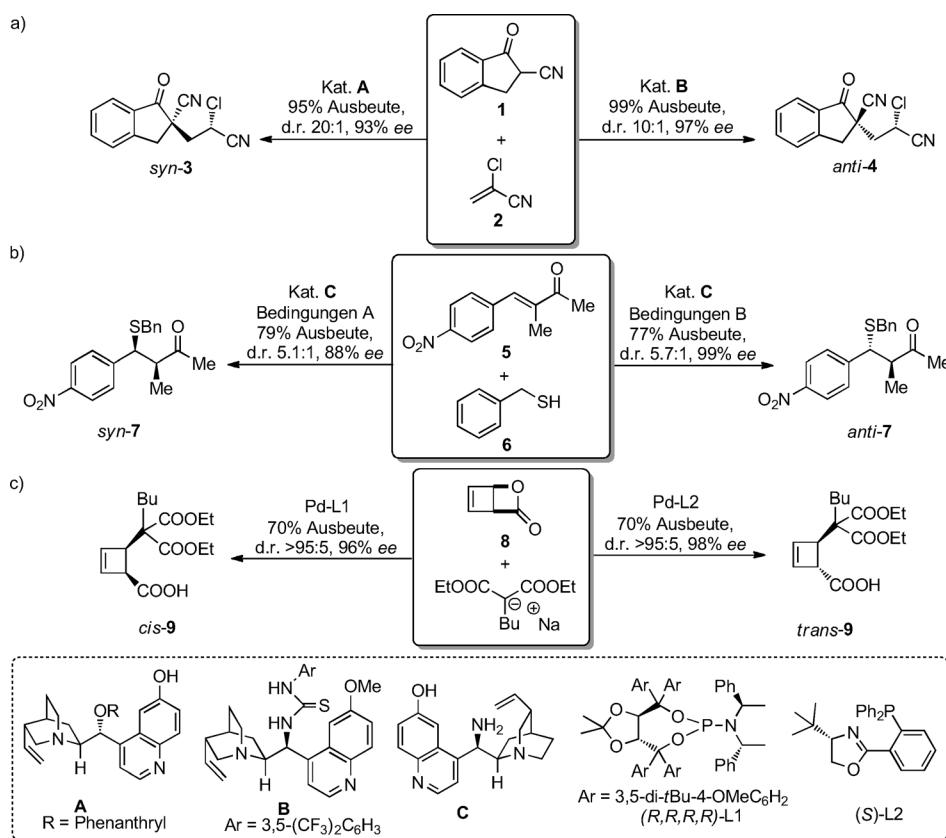
In allen beschriebenen diastereodivergenten Prozessen wird die chirale Information des Katalysators zum Aufbau multipler Stereozentren genutzt und so die relative und absolute Konfiguration des gewünschten Produktes aufgebaut.^[5] Jedes Diastereomer erfordert daher die individuelle Entwicklung und Optimierung von Reaktionsbedingungen.

Ein konzeptuell unterschiedlicher und vielleicht rationalerer Ansatz zum selektiven Zugang zu allen Stereoisomeren einer Verbindung mit mehreren Stereozentren wäre die Entwicklung eines Prozesses, in dem mehrere chirale Katalysatoren *simultan* im Reaktionsmedium vorhanden wären, wobei jeder Katalysator die absolute Konfiguration eines einzelnen Stereozentrums bestimmen würde. Dies würde idealerweise bedeuten, dass jegliche Permutation von Stereozentren im gewünschten Produkt durch die korrekte Auswahl des chiralen Katalysators erhalten werden kann. Obwohl beeindruckend „modular“, bringt dieser Ansatz große Herausforderungen mit sich: In einem derartigen System sollten multiple chirale Katalysatoren miteinander koexistieren, ohne sich zu stören, und jeder chirale Katalysator muss in der Lage sein, ohne Match/Mismatch-Effekte durch die Gegenwart des anderen Katalysators zu funktionieren.

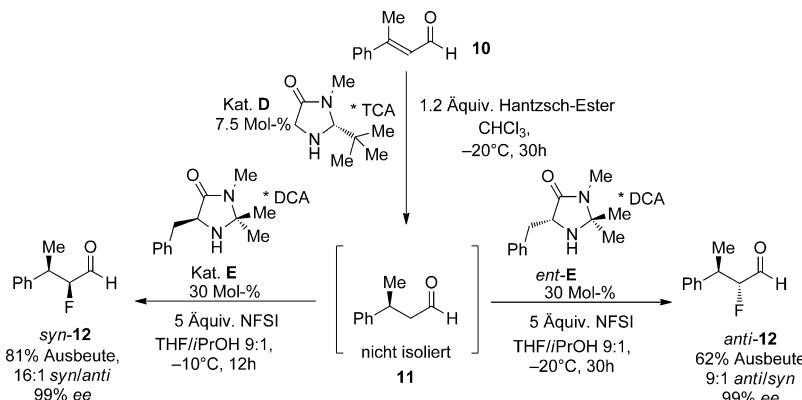
Ein erster Schritt in diese Richtung wurde von MacMillan et al. in Form einer eleganten Hydrohalogenierung von Enalen gemacht (Schema 2).^[6] Wie dargestellt, wird Enal **10** durch **D** vermutlich als Iminium-Spezies aktiviert; diese wird anschließend durch den Hantzsch-Ester reduziert und liefert Aldehyd **11**. Dieser wird direkt mit einer elektrophilen Halogenquelle in Gegenwart eines Imidazolidinon-Katalysators **E** umgesetzt und liefert das Produkt *syn*-**12** mit exzellenten Selektivitäten (Schema 2). Die Autoren konnten zeigen, dass der Einsatz des Enantiomers von **E** (*ent*-**E**) im zweiten Schritt in der Bildung des diastereomeren Produktes *anti*-**12** mit nur geringfügigem Verlust der optischen Reinheit resultiert. Da der Ablauf des zweiten katalytischen Schrittes anscheinend nicht durch das erste erhaltene Stereozentrum

[*] Dr. M. T. Oliveira, Dr. M. Luparia, Dr. D. Audisio, N. Maulide
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: maulide@mpik-muelheim.mpg.de
Homepage: <http://www.kofo.mpg.de/maulide>

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung und dem Europäischen Forschungsrat (ERC Starting Grant 278872) für die großzügige Unterstützung.



Schema 1. Repräsentative Beispiele von aktuellen diastereodivergenten katalytischen Reaktionen. Bn = Benzyl.



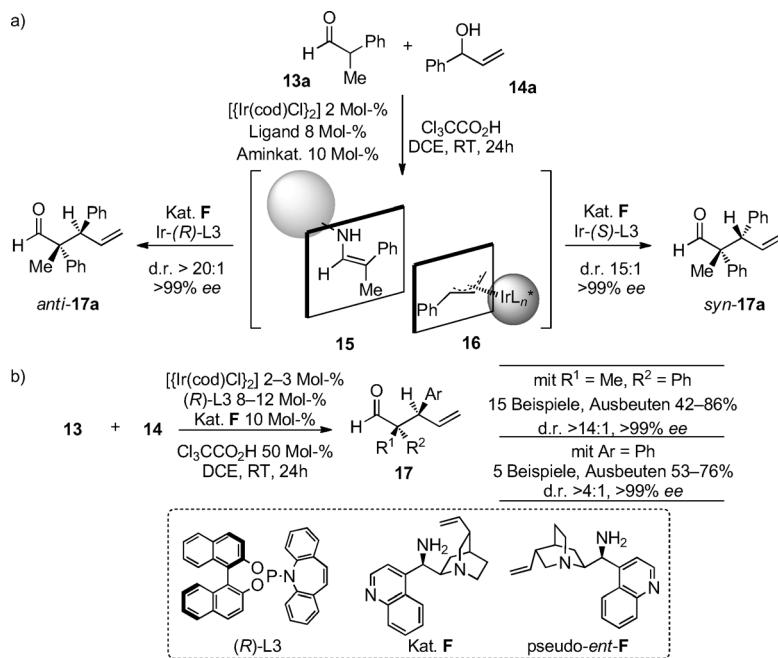
Schema 2. MacMillan's sequenzielle Nutzung von zwei chiralen Katalysatoren für die Generierung von Diastereomerenpaaren von Produkten. DCA = Dichloressigsäure, TCA = Trichloressigsäure, NFSI = N-Fluorbenzolsulfonimid DCA.

beeinflusst wird, sind prinzipiell alle vier Stereoisomere durch die korrekte Kombination der beiden chiralen Katalysatoren zugänglich.^[6]

Diese Arbeit führt unweigerlich zur Frage, ob es auch möglich ist, eine Reaktion zu realisieren, bei der zwei Stereozentren simultan durch unabhängiges Wirken zweier chiraler Katalysatoren im gleichen Reaktionsgefäß gezielt aufgebaut werden können.

In einer aktuellen Studie haben Carreira et al. eine Lösung für dieses Problem gefunden.^[7] Diese Arbeit fokussiert sich auf die konzeptuell einfache α -Alkylierung eines race-

mischen α -verzweigten Aldehyds (Schema 3). Geeignete katalytische asymmetrische Aktivierungen wurden für jede der beiden Ausgangsverbindungen identifiziert: die Generierung eines chiralen Enamins (durch Wechselwirkung von Aldehyd **13** mit chiralem Amin **F**) würde eine stereoselektive α -Funktionalisierung^[8] durch einen chiralen elektrophilen Allyliridium-Komplex (erzeugt aus einem racemischen Allylalkohol) ermöglichen.^[9] Diese Reaktion würde daher zwei Reaktionspartner, jeweils aktiviert durch einen chiralen Katalysator, einschließen. Die neu gebildete C-C-Bindung würde die zwei neu aufgebaute Stereozentren verbinden, deren ste-

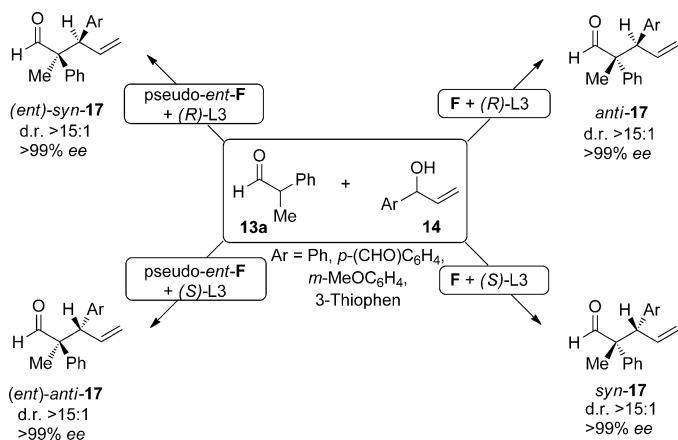


Schema 3. Asymmetrische stereodivergente Iridium-katalysierte allylische Alkylierung von chiralen Enamin-Nukleophilen und Substratspektrum.
cod = 1,5-Cyclooctadienyl, DCE = 1,2-Dichlorethan.

reochemische Orientierung durch die absolute Konfiguration des jeweiligen Katalysators bestimmt wird (Schema 3a).

Erste Experimente mit achiralen Katalysatoren sowie in Gegenwart eines chiralen und eines achiralen Katalysators ermöglichen die Evaluierung von grundlegenden Tendenzen des Systems und zeigten, dass der Amin-Katalysator nicht die Bildung des β -Stereozentrums beeinflusst (d.r. 1.3:1 für die Modellreaktion, wenn der Metall-Katalysator achiral ist), wogegen der Iridium-Katalysator eine moderate Präferenz für ein Diastereomer zeigt (d.r. 3:1 für die Modellreaktion, wenn der Amin-Katalysator achiral ist). Nach Kombination der beiden enantiomerenreinen Katalysatoren Ir-L3 und **F** konnte ein einzelnes Diastereomer mit exzellenten Selektivitäten erhalten werden (d.r. > 20:1, > 99% ee; Schema 3a). Bemerkenswerterweise bietet jeder einzelne der Katalysatoren beinahe absolute Stereokontrolle im jeweiligen Aktivierungsmodus. Die Reaktion kann auf verschiedenen substituierte α -verzweigte Aldehyde und aromatische Allylalkohole, sowohl symmetrisch als auch asymmetrisch, angewendet werden. Dabei werden hervorragende Enantioselektivitäten erreicht, obwohl die Diastereoauswahl gegenüber der für das Modellsubstrat etwas abfällt (Schema 3b).

Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass ein Wechsel der Absolutkonfiguration eines der beiden chiralen Katalysatoren zu einem anderen Stereoisomer des Produktes führen könnte, falls keinerlei Match/Mismatch-Effekte eine Rolle spielen. In der Tat führte jede mögliche Permutation der Katalysatoren zu allen vier möglichen Stereoisomeren des Produktes, und zwar mit ausgezeichneten Selektivitäten (Schema 4). Die Auswahl von annähernd planaren reaktiven Zentren der Reaktionspartner führt zu einer Minimierung von Match/Mismatch-Effekten im Übergangszustand und ermöglicht dem jeweiligen Katalysator die unabhängige



Schema 4. Zugang aller möglicher Diastereomere von Produkt **17** durch Kombination chiraler Katalysatoren.

Kontrolle eines der beiden Stereozentren. Carreiras Arbeit ist ein erstes Beispiel von synergistischer dualer Katalyse, da beide Reaktionspartner unabhängig und simultan von unterschiedlichen Katalysatoren aktiviert werden.^[10,11]

Die in diesem Highlight vorgestellten Arbeiten sind ein Durchbruch in den Forschungsfeldern diastereodivergenter Prozesse und dualer Katalyse. Zum ersten Mal wurde gezeigt, dass zwei chirale Katalysatoren simultan, aber unabhängig voneinander die Bildung von zwei Stereozentren kontrollieren, und zwar so, dass eine Änderung der Konfiguration dieser Katalysatoren eine beinahe perfekte Kontrolle über die Konfiguration des Produktes möglich macht. Wie bereits vorher erwähnt ist es ein signifikanter Vorteil, dass das entgegengesetzte Diastereomer einer gegebenen Produktreihe einfach durch den Einsatz des entgegengesetzten Enantio-

mers eines der beiden Katalysatoren generiert werden kann und keine neuen Reaktionsbedingungen entwickelt werden müssen. Minimale Match/Mismatch-Effekte in der Bindung der beiden chiralen Intermediate sind eine entscheidende Voraussetzung.

Es gibt bereits viele Beispiele für duale Katalyse, die sich bei erneuter Betrachtung ebenfalls als diastereodivergent herausstellen könnten. Weitere interessante Entwicklungen auf diesem Gebiet sind daher in naher Zukunft zu erwarten.

Eingegangen am 9. Juli 2013
Online veröffentlicht am 15. Oktober 2013

-
- [1] E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley, Weinheim, **2009**.
 - [2] a) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928–3930; b) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768–769.
 - [3] X. Tian, C. Cassani, Y. Liu, A. Moran, A. Urakawa, P. Galzerrano, E. Arceo, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17934–17941.
 - [4] M. Luparia, M. T. Oliveira, D. Audisio, F. Frébault, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12840–12844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12631–12635.
 - [5] Weitere ausgewählte Beispiele von diastereodivergenten Prozessen: a) B. M. Trost, N. Cramer, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396–12397; b) X. X. Yan, Q. Peng, Q. Li, K. Zhang, J. Yao, X. L. Hou, Y. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362–14363; c) A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779–3784.
 - [6] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
 - [7] S. Krautwald, D. Sarlah, M. Schafroth, E. M. Carreira, *Science* **2013**, *340*, 1065–1068.
 - [8] Übersicht über Cinchonaalkaloid-basierte Amin-Katalyse: P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9886–9909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748–9770.
 - [9] a) C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200–3204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139–3143; b) M. Roggen, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5683–5686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5568–5571.
 - [10] A. E. Allen, D. W. C. McMillan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633–658.
 - [11] Beispiel nicht diastereodivergenter dualer Katalyse mit zwei chiralen Liganden: G. M. Sammis, H. Danjo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928–9929.