

# Absolute Konfiguration von (+)-1,2,3,4,6,7,8,8a-Octahydro-6-isoquinolon-8a-carbonsäuremethylester und die Stereochemie einer Kupfer-katalysierten asymmetrischen Michael-Reaktion\*

Absolute Configuration of Methyl (+)-1,2,3,4,6,7,8,8a-Octahydro-6-isoquinolon-8a-carboxylate and Stereochemistry of a Copper-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction

Jens Christoffers, Wolfgang Frey, Heiko Scharl und Angelika Baro

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart, Germany

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. J. Christoffers. Fax: (+49) 711/685 4269.

E-mail: jchr@po.uni-stuttgart.de

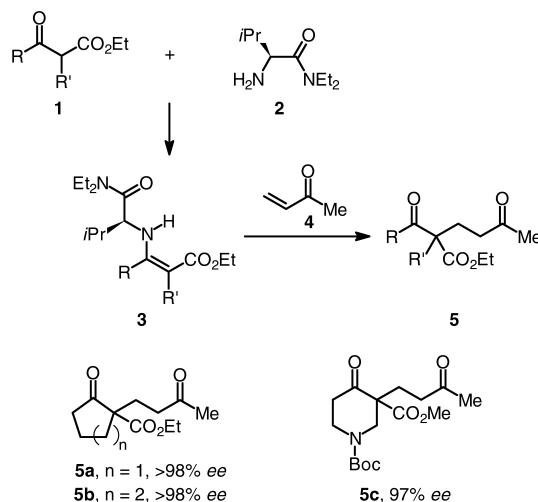
Z. Naturforsch. **59b**, 375 – 379 (2004); eingegangen am 6. Dezember 6, 2003

Enantiopure Boc-protected piperidine derivative (+)-**5c**, with a quaternary stereocenter, was obtained by copper-catalyzed, L-valine diethylamide-mediated Michael reaction. For determination of the absolute configuration, **5c** was derivatized by cyclization with pyrrolidine/AcOH to give compound **6** with bicyclo[4.4.0]-constitution, deprotection of the amino function with TFA and subsequent reaction with 2-iodobenzoic acid to yield the crystalline bicyclic amide **7**. X-ray crystallographic analysis confirmed the constitution of compounds **5c** and **6** and established the (*R*) configuration of **7**. Thus, starting Michael addition product (+)-**5c** has to be (*S*) configured, because an epimerization at the quaternary stereocenter is excluded. This result is in accordance with our working model of the Cu-catalyzed, auxiliary-assisted Michael reaction.

*Key words:* Amino Acids, Catalysis, Copper, Heterocycles, Stereochemistry

## Einleitung

Der stereoselektive Aufbau von Kohlenstoffgerüsten ist von zentraler Bedeutung für die organische Synthesechemie. Eine besondere Herausforderung stellt dabei nach wie vor die Bildung quartärer Stereozentren dar [1]. Die asymmetrische Michael-Reaktion ist in diesem Zusammenhang ein besonders wertvolles Werkzeug des präparativ arbeitenden Chemikers [2], wobei in der letzten Zeit spektakuläre Fortschritte beim Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren erzielt worden sind [3]. Kürzlich haben wir über ein neues katalytisches Verfahren berichtet, mit dem quartäre Stereozentren mit hoher Enantioselectivität durch Michael-Reaktion aufgebaut werden (Schema 1) [4]. Dabei wird der  $\beta$ -Oxoester **1** zunächst mit dem Auxiliar L-Valindiethylamid (**2**) zum Enamin **3** umgesetzt, das anschließend in einer Kupfer-katalysierten Reaktion mit Methylvinylketon (**4**) und nachfolgender saurer Aufarbeitung die Produkte **5** in



Schema 1. Aufbau quartärer Stereozentren durch Kupfer-katalysierte Michael-Reaktion mit L-Valindiethylamid als chiralem Auxiliar.

guter Ausbeute und hervorragender optischer Reinheit liefert.

Während bei (–)-**5a** [5] und (+)-**5b** [6] durch Vergleich mit Literaturdaten auf die (*R*)-Konfigurationen

\* Die Ergebnisse wurden teilweise bei der 6. Tagung über Iminiumsalze (ImSaT-6), Stimpfach-Rechenberg, 16.–18. September 2003, vorgestellt.

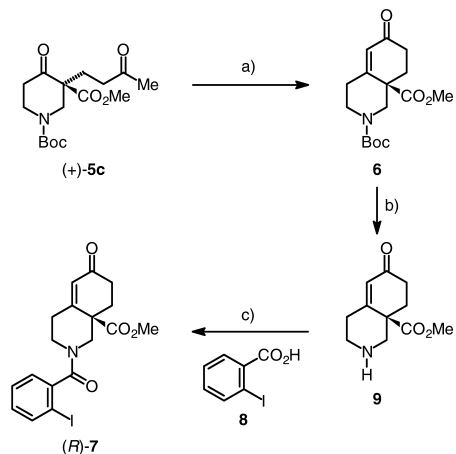
geschlossen wurde, ist die absolute Konfiguration des heterocyclischen Produktes (+)-**5c** bislang unbekannt. Frühere Versuche, ein kristallines Mandelsäurederivat von **5c** zu erhalten, waren erfolglos [7]. Wir berichten nun über die Aufklärung der absoluten Konfiguration von **5c** durch Röntgenstrukturanalyse eines iodhaltigen Derivates.

### Ergebnisse und Diskussion

Das Produkt (+)-**5c** der Michael-Reaktion, über dessen Darstellung wir bereits in einer Notiz berichtet hatten [7], wurde einer Robinson-Anellierung mit Pyrrolidin-Eisessig unterworfen [8]. Anschließendes Entschützen des Bicyclus **6** mit Trifluoressigsäure in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  liefert das sekundäre Amin **9**, das in Substanz nicht lagerfähig ist und daher rasch mit DCC und *o*-Iodbenzoesäure (**8**) zum Amid **7** umgesetzt wird (Schema 2).

Die Darstellung von **9** aus **5c** über **6** wurde ebenfalls bereits beschrieben [7]. Die Verbindungen (+)-**5c** und **6** (**6** in der racemischen Serie) fallen als kristalline Materialien an. Die Konstitutionen beider Verbindungen konnten jeweils durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildungen 1 und 2) [9]. Die Parameter der Kristallstrukturbestimmung sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration, die auf diesen Stufen leider nicht möglich war, gelang erst durch Einbau von Iod als Schweratom. Die absolute Konfiguration der Kristallstruktur von Derivat **7** wurde durch anomale Dispersion bestimmt, die einen absoluten Strukturparameter von  $-0.08(3)$  [10] ergeben hat.



Schema 2. Derivatisierung von (+)-**5c** zum Amid **7**. a) Pyrrolidin, AcOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23 °C, 16 h; b) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23 °C, 16 h, 66% (2 Stufen); c) DCC, **8**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23 °C, 16 h, 66%.

Tab. 1. Parameter der Kristallstrukturbestimmung von (+)-**5c**, *rac*-**6** und (*R*)-**7** [11].

	(+)- <b>5c</b>	<i>rac</i> - <b>6</b>	( <i>R</i> )- <b>7</b>
Formel	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6$	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INO}_4$
Formelgewicht ( $\text{g mol}^{-1}$ )	327.37	309.35	439.23
Kristallsystem	monoklin	monoklin	orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_1$	$C2/c$	$P2_12_12_1$
Messtemperatur (K)	293	293	293
<i>a</i> (Å)	6.1979(7)	33.644(2)	8.135(2)
<i>b</i> (Å)	9.3590(14)	5.9717(3)	10.297(3)
<i>c</i> (Å)	15.1657(10)	16.6202(7)	20.907(5)
$\alpha$ (deg)	90	90	90
$\beta$ (deg)	92.655(6)	105.006(4)	90
$\gamma$ (deg)	90	90	90
Z	2	8	4
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	878.76(17)	3225.3(3)	1751.4(8)
$\delta_{\text{calcd.}}$ ( $\text{g cm}^{-3}$ )	1.237	1.274	1.666
$\lambda$ (Å)	1.54178	1.54178	0.71073
$\mu$ ( $\text{mm}^{-1}$ )	0.786	0.780	1.849
Kristallgröße ( $\text{mm}^3$ )	$1.0 \times 0.4 \times 0.3$	$1.0 \times 0.35 \times 0.1$	$0.7 \times 0.7 \times 0.7$
Gemessene Reflexe	2365	3457	4492
Daten/Parameter	1815/209	2750/200	4293/217
$R_w$ ( $F^2$ )	0.1629	0.2152	0.1166
$R(F)[I > 2\sigma(I)]$	0.0580	0.0701	0.0485
GooF on $F^2$	1.038	1.078	1.095
Restelektronendichte ( $\text{e Å}^{-3}$ )	0.214 und −0.280	0.369 und −0.311	0.979 und −0.872

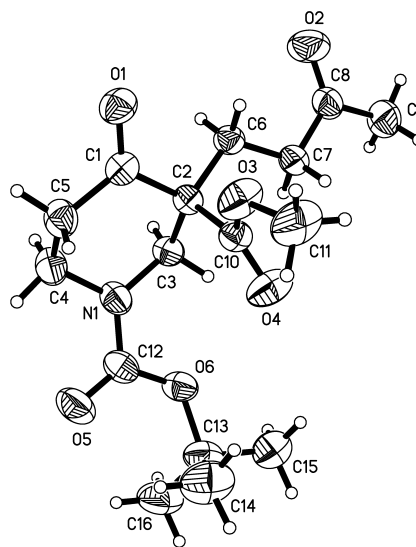
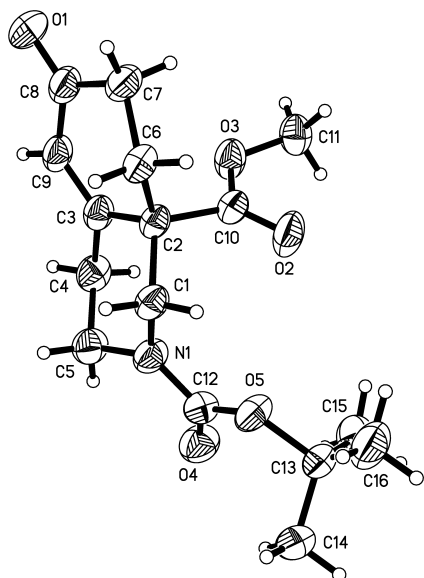
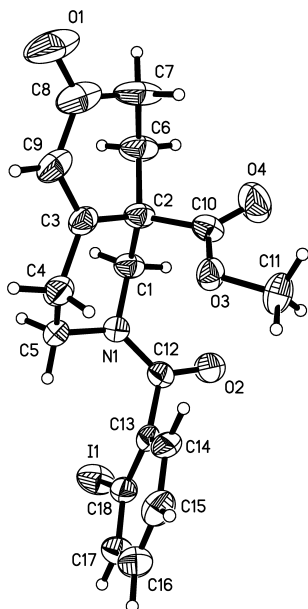


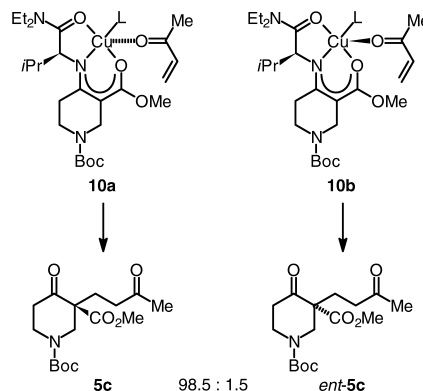
Abb. 1. ORTEP-Darstellung von (+)-**5c**.

Eine ORTEP-Darstellung von **7** [9] mit der vorliegenden (*R*)-Konfiguration findet sich in Abbildung 3, und die Parameter der Kristallstrukturbestimmung sind in Tab. 1 aufgelistet.

Verbindung **7** zeigt im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einen mehrfachen Signalsatz, der aufgrund der starken Li-

Abb. 2. ORTEP-Darstellung von Bicyclus *rac*-6.Abb. 3. ORTEP-Darstellung von 3-(2-Iodobenzoyl)-3-azabicyclo[4.4.0]-6-decen-8-on-1-carbonsäuremethylester [(*R*)-7].

nienverbreiterung durch Koaleszenz nicht auswertbar ist. Lediglich die drei olefinischen Signale sind getrennt integrierbar und lassen auf ein Konformerenverhältnis von 2.0 : 1.5 : 1.0 schließen. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum liefert drei eindeutig zuzuordnende Signalsätze im Verhältnis A : B : C = 2.0 : 1.6 : 1.0. Das



Schema 3. Mechanismusvorschlag zur Kupfer-katalysierten Michael-Reaktion.

Auftreten von drei relativ stabilen Konformeren lässt sich mit dem partiellen Doppelbindungscharakter der Amid-N–C-Bindung ( $\text{N1} - \text{C12} = 1.344 \text{ \AA}$ ) und den durch Rotation um die C12–C13-Bindung auftretenden Atropisomeren erklären. Das vierte Rotamere mit Iod und Methoxycarbonylgruppe in *syn*-Anordnung und Amid-N–C-Bindung in *E*-Konfiguration ist wegen sterischer Wechselwirkungen im Gleichgewicht wahrscheinlich stark unterrepräsentiert und daher in den NMR-Spektren nicht beobachtbar.

Die (*R*)-Konfiguration von Derivat 7 setzt das Ausgangsmaterial 5c in der (*S*)-Konfiguration voraus, da eine Epimerisierung am quartären Stereozentrum unmöglich ist. Dies steht im Einklang mit unserem mechanistischen Modell (Schema 3).

Enamine wie 3 koordinieren als dreizählige Liganden über ein Sechsring-Azadiketonat-Chelat und einen Fünfring an Cu(II). Da die Isopropylgruppe die Vorderseite des planaren Donors abschirmt, koordiniert der Akzeptor unter gleichzeitiger Aktivierung bevorzugt von der Rückseite an den Komplex. Somit erhält man mit L-Valinamid die (*S*)-Konfiguration in Produkt 5c. Valinamid stellt ein effektives Auxiliar dar, da die Donorfunktion zusätzlich über den Carbonylsauerstoff an das Kupfer koordiniert und der Amid-Stickstoff die Elektronendichte der Carbonylgruppe erhöht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die kristallographische Bestimmung der Absolutkonfiguration von 7 unsere mechanistische Hypothese in hervorragender Weise unterstützt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines:* Schmelzpunkte wurden auf einem Büchi 510 Apparat gemessen und sind unkorrigiert. Säulenchroma-

tographie wurde an Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0.040–0.063 mm) durchgeführt.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker ARX 500 aufgenommen. Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte anhand von DEPT-Spektren mit TMS als internem Standard. IR-Spektren wurden mit einem IFS 28 Spektrometer (Bruker) aufgenommen. Massenspektren wurden auf einem Varian MAT 711 Apparat erhalten. Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 LC mit thermostatisierbarer Glasküvette gemessen. Die Darstellung der Verbindungen **5**, **6** und **9** erfolgte nach Literaturvorschriften [7].

*Synthese von 3-(2-Iodobenzoyl)-3-azabicyclo[4.4.0]-6-decen-8-on-1-carbonsäuremethylester [(R)-7]*

Es wurden DCC (31 mg, 0.15 mmol) und *o*-Iodbenzoesäure (37 mg, 0.15 mmol) in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und anschließend mit (*R*)-**9** (31 mg, 0.15 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1 : 1,  $R_f = 0.10$ ) erhielt man 43 mg (0.10 mmol, 66%) **7** als enantiomerenreinen farblosen Feststoff. Schmp. 143 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +93$  ( $c = 1.65 \text{ g/dm}^3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum werden drei Isomere im Verhältnis A : B : C = 2.0 : 1.6 : 1.0 beobachtet. **Isomer A**:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 30.83$  ( $\text{CH}_2$ ), 32.61 ( $\text{CH}_2$ ), 34.03 ( $\text{CH}_2$ ), 46.36 ( $\text{CH}_2$ ), 48.84 (C), 50.16 ( $\text{CH}_2$ ), 53.11 ( $\text{CH}_3$ ), 92.32 (C), 127.15 (CH), 128.01 (CH), 128.61 (CH), 130.71 (CH), 138.70 (CH), 141.19 (C), 157.17 (C), 170.04 (C), 171.66 (C), 197.36 (C) ppm. **Isomer B**:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.49$  ( $\text{CH}_2$ ), 32.81 ( $\text{CH}_2$ ), 34.67 ( $\text{CH}_2$ ), 41.55 ( $\text{CH}_2$ ), 48.86 (C), 50.16 ( $\text{CH}_2$ ), 53.03 ( $\text{CH}_3$ ), 92.05 (C), 127.15 (CH), 128.06 (CH), 128.56 (CH), 130.57 (CH), 139.17 (CH), 141.54 (C), 157.34 (C), 169.30 (C), 171.80 (C), 197.36 (C) ppm. **Isomer C**:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31.17$  ( $\text{CH}_2$ ), 33.50 ( $\text{CH}_2$ ), 34.21 ( $\text{CH}_2$ ), 46.94 ( $\text{CH}_2$ ), 48.94 (C), 53.45 ( $\text{CH}_2$ ), 54.63 ( $\text{CH}_3$ ), 91.81 (C), 127.24 (CH), 128.10 (CH), 128.44 (CH), 130.48 (CH), 139.44 (CH), 141.96 (C), 157.40 (C), 168.81 (C), 171.61 (C), 197.68 (C) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 1724$  (s), 1672 (m), 1634 (vs), 1425 (vs), 1339 (m), 1296 (s), 1226 (s), 1149 (s), 1086 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . – MS (CI,  $\text{CH}_4$ ):  $m/z$  (%) = 440 (100) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 439 (100) [ $\text{M}^+$ ], 314 (40), 313 (44), 312 (38), 311 (28), 231 (48), 105 (52). –  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INO}_4$  (439.24): ber. C 49.22, H 4.13, N 3.19; gef. C 49.16, H 4.24, N 3.23.

*Dank*

Wir danken der Aventis Pharma Deutschland GmbH, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

- [1] Übersichten: a) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **59**, 10105 (2003); b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **113**, 4725 (2001); *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 4591 (2001); c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **110**, 402 (1998); *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 388 (1998); d) K. Fuji, *Chem. Rev.* **93**, 2037 (1993); e) S. F. Martin, *Tetrahedron* **36**, 419 (1980).
- [2] Übersichten: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* 171 (2001); b) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **56**, 8033 (2000); c) J. Leonard, E. Díez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* 2051 (1998); d) Y. Yamamoto, S. G. Pyne, D. Schinzer, B. L. Feringa, J. F. G. A. Jansen, in G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann (Hrsg.): *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl), Vol. E21b, S. 2011, Thieme, Stuttgart (1995); e) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **92**, 771 (1992); f) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **102**, 2187 (2002); g) M. Kanai, M. Shibasaki, in I. Ojima (Hrsg.): *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl., S. 569, Wiley-VCH, Weinheim (2000).
- [3] a) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **115**, 1726 (2003); *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 1688 (2003); b) Y. Hamashima, D. Hotta, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 11240 (2002).
- [4] a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **112**, 2871 (2000); *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 2752 (2000); b) J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.* **7**, 1014 (2001); c) J. Christoffers, B. Kreidler, H. Oertling, S. Unger, W. Frey, *Synlett* 493 (2003); d) J. Christoffers, B. Kreidler, S. Unger, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem.* 2845 (2003); e) J. Christoffers, K. Schuster, *Chirality* **15**, 777 (2003); Übersicht: f) J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **9**, 4862 (2003).
- [5] Y. Tamai, A. Kamifuku, E. Koshiishi, S. Miyano, *Chem. Lett.* 957 (1995).
- [6] K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **44**, 2238 (1979).
- [7] J. Christoffers, H. Scharl, *Eur. J. Org. Chem.* 1505 (2002).
- [8] Die Basen-vermittelte Cyclisierung kann jedoch auch das Bicyclo[3.3.1]-Gerüst anstelle des [4.4.0]-Gerüsts liefern, vgl. Literatur: G. F. Vafina, G. R. Yakhina, T. V. Khakimova, L. V. Spirikhin, F. Z. Galin, M. S. Yunusov, *Russ. J. Org. Chem.* **39**, 49 (2003).
- [9] Die kristallographischen Daten für die Strukturen wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt, CCDC-225576 (**5c**), CCDC-225574 (**6**) und CCDC-225575 (**7**). Kopien der Daten können kos-

- tenfrei erhalten werden von The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (Fax: int.code+(1223)336-033; E-mail für Anfragen: file-serv@ccdc.cam.ac.uk).
- [10] G. Bernardinelli, H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A* **41**, 500 (1985).
- [11] a) G. M. Sheldrick, SHELXL-93. Program for Refining Crystal Structures; University of Göttingen (1993);  
b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* **46**, 467 (1990).