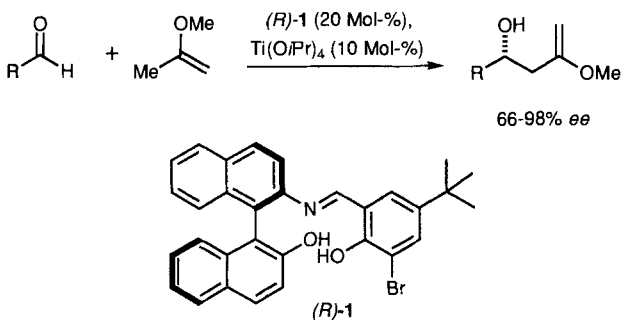


Katalytische asymmetrische Carbonyl-En-Reaktionen

David J. Berrisford* und Carsten Bolm*

Die Carbonyl-En-Reaktion, d.h. die Umsetzung eines Aldehyds mit einem Alken, das ein allylisches Wasserstoffatom enthält, gehört zu den wichtigen Bindungsbildungsreaktionen und ist daher für den synthetisch arbeitenden Chemiker von großem Interesse^[1]. In Anbetracht der vielseitigen Chemie der dabei entstehenden homoallylischen Alkohole liegt der Nutzen von intra- und intermolekularen Varianten dieses Prozesses auf der Hand^[2]. Im Bereich der Katalyse^[3] tragen die chiralen Lewis-Säuren, die kontinuierlich verbessert werden, und die Entwicklung neuer En-Reaktionen gemeinsam zum Fortschritt bei. Einige dieser Weiterentwicklungen möchten wir hier herausstellen.

Eine neuere Publikation von Carreira et al.^[4] dokumentiert den Fortschritt in diesem aktuellen Forschungsgebiet. Die Autoren berichten über eine Titan-katalysierte asymmetrische Carbonyl-En-Reaktion der gebräuchlichen Chemikalie 2-Methoxypropen (127.40 DM L⁻¹/Fluka) und Aldehyden (Schema 1).



Schema 1.

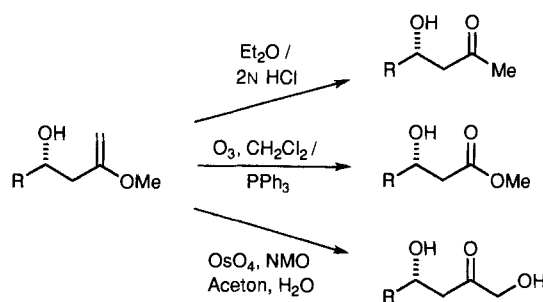
Mit dem Katalysator, der in situ aus dem dreizähligen Liganden (*R*)-1 und Ti(O*i*Pr)₄ im Verhältnis 2:1 entsteht, sind die Ausbeuten und die Enantioselektivitäten dieser neuen Umsetzung im allgemeinen hoch (Tabelle 1). Die ermutigendsten Ergebnisse mit bis zu 98 % *ee* wurden mit α,β -Inalen erzielt, d.h. diese Reaktion eröffnet einen alternativen katalytischen Syntheseweg für Propargylalkohole. Die Umsetzung mit Benzaldehyd ist mit 66 % *ee* nur mäßig selektiv, was ungewöhnlich für asymmetrische Additionen ist. Die Reaktion des einzigen α -verzweigten Aldehyds, von dem berichtet wird, daß an ihn addiert werden kann, Cyclohexancarboxaldehyd, ergibt das entsprechende Produkt in 75 % *ee*.

Die Vinylderivate, die bei dieser asymmetrischen En-Reaktion erhalten werden, sind wertvolle Vorstufen von synthetisch wichtigen, optisch aktiven Verbindungen (Schema 2). Die saure Hy-

Tabelle 1. Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse der Ti-katalysierten asymmetrischen Carbonyl-En-Reaktion [5].

Aldehyd	Ausb. [%] [a]	<i>ee</i> [%] [a]
Ph(CH ₂) ₃ -C \equiv C-CHO	99	98
TBSOCH ₂ -C \equiv C-CHO	85	93
Ph-C \equiv C-CHO	99	91
Ph(CH ₂) ₂ CHO	98	90
PhCHO	83	66
C ₆ H ₁₁ CHO	79	75

[a] Das entsprechende β -Hydroxyketon wurde nach Behandlung mit Et₂O/2 N HCl isoliert und analysiert.



Schema 2.

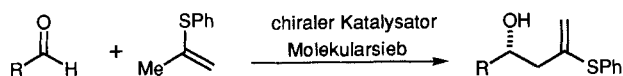
drolyse führt beispielsweise zu den entsprechenden Methylketonen, wodurch eine alternative Methode zur asymmetrischen Methylketon-Aldol-Addition eröffnet wurde^[5, 6]. Die oxidative Spaltung der Enoether mit Ozon liefert die entsprechenden β -Hydroxyester, und die Osmium-katalysierte Dihydroxylierung mit *N*-Morpholin-*N*-oxid (NMO) ergibt Ketodiole.

Diese Arbeit Carreiras et al. ist eine Erweiterung früherer Untersuchungen^[5], in denen ein Titan(IV)-Katalysator, hergestellt in situ aus dem dreizähligen Liganden (*R*)-1 und Ti(O*i*Pr)₄, eingesetzt wurde, um hohe Enantioselektivitäten in Mukaiyama-Aldol-Additionen zu erzielen. Der chirale Ligand, der sowohl in der En- als auch in der Aldol-Chemie Anwendung fand, wird aus 3-Brom-5-*tert*-butylsalicylaldehyd und 2-Amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphtol gebildet. Dieser enantiomerenreine Aminoalkohol kann in einer einfachen oxidativen Kupplung^[7] nach Smrčina et al. erhalten werden. Weitere Anwendungen dieses wertvollen, chiralen Biaryl-Liganden sind zu erwarten.

Für gewöhnlich müssen bei intermolekularen En-Reaktionen einfacher Aldehyde mit anderweitig nichtaktivierten 1,1-disubstituierten Alkenen stöchiometrische Mengen an starken Lewis-Säuren eingesetzt werden^[1]. Deshalb sind asymmetrische Varianten mit milden Lewis-Säuren als Katalysatoren auf intramolekulare Reaktionen oder bei intermolekularen Prozessen auf besonders reaktive Aldehyde beschränkt. Yamamoto et al. haben eine auf Aluminium basierende, chirale Lewis-Säure (*R*)-2 in katalytischen asymmetrischen Carbonyl-En-Reaktionen verwendet (Schema 3)^[8]. Jedoch können mit (*R*)-2 nur aromatische Aldehyde mit großem Elektronenmangel als Enophil

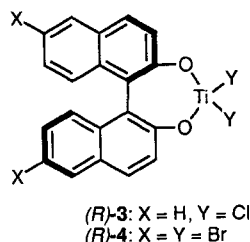
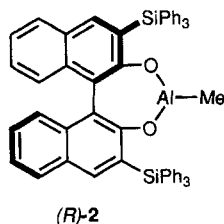
[*] Dr. D. J. Berrisford
Department of Chemistry
University of Manchester, Institute of Science and Technology
PO Box 88, GB-Manchester M60 1QD (Großbritannien)
Telefax: Int. + 161/236-7677
Prof. Dr. C. Bolm
Fachbereich Chemie der Universität
D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/28-8917

beispielsweise Pentafluorbenzaldehyd und Chloral, umgesetzt werden. Sowohl einfache 2,2-disubstituierte Alkene als auch Vinylsulfide reagieren sogar in Gegenwart katalytischer Mengen (20 Mol-%) der Lewis-Säure enantioselektiv, wobei der maximale *ee*-Wert 88 % betrug.



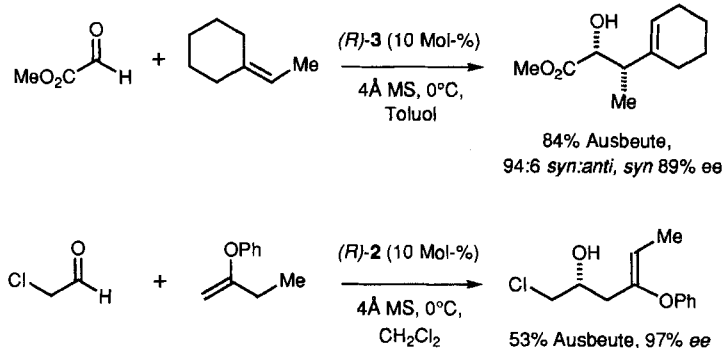
R = C₆F₅; 20 Mol-% (*R*)-2
88% Ausbeute, 88% *ee*

R = CO₂Me; 0.5 Mol-% (*R*)-3
94% Ausbeute, 99% *ee*



Schema 3.

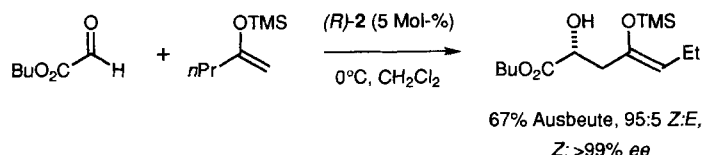
Die asymmetrische Carbonyl-En-Reaktion wurde auch von Mikami et al. weiterentwickelt^[1b, c]. Werden Glyoxalsäureester als Enophile in Gegenwart der leicht verfügbaren Lewis-Säuren [TiX₂BINOL]^[9] (X = Cl, Br), z.B. (*R*)-3 (Schema 3), zur Reaktion gebracht, so entstehen die Produkte hochenantioselektiv. Viele der früheren Entwicklungen sind ausführlich zusammengefaßt worden^[1]. Es gibt jedoch eine ganze Reihe von wichtigen, neueren Fortschritten, die es wert sind, hervorgehoben zu werden^[10–15]. Nur extrem geringe Katalysatormengen (0.5 Mol-%) sind in der Glyoxalsäureester-En-Reaktion mit Vinylsulfiden und -seleniden notwendig^[10]. Mit der Lewis-Säure (*R*)-4 können bestimmte trisubstituierte Alkene mit ausgezeichneter Enantio- und Diastereokontrolle umgesetzt werden^[11]. Aus Vinylthern, die reaktiver sind als ihre Thioether-Analoga, werden in En-Reaktionen in Gegenwart von (*R*)-3 als Katalysator die Produkte hochenantioselektiv gebildet^[12]. So ergab die Addition von 2-Phenoxybuten an Chloracetaldehyd in Gegenwart von 10 Mol-% (*R*)-3 das entsprechende En-Produkt in 53 % Ausbeute mit 97 % *ee* (Schema 4)^[12]. Unter diesen Lewis-sauren Bedingungen sind Phenoxyether stabiler als die entsprechenden Hexyl- und Methylether.



Schema 4. MS = Molekularsieb.

Da der Grad an Stereokontrolle, der bei dieser Methode erreicht werden kann, so hoch ist, wurde eine Vielzahl von wichtigen, bioaktiven Zielmolekülen auf elegante Weise zugänglich^[1]. Neuere Untersuchungen der Mikami-Gruppe beschäftigen sich mit zwei Fragmenten des Immunsuppressors Rapamycin^[13] und dem Prostacyclin-Analogon Isocarbacylin, bei dessen Synthese vor allem der Formaldehyd-En-Reaktionsschritt bemerkenswert ist^[14].

Ein En-Mechanismus wird ebenfalls bei der asymmetrischen „Aldol“-Addition von Ketensilylacetalen von Thioestern an Aldehyde^[15] und von Silylenolethern an Glyoxalsäureester^[16] vermutet (Schema 5). Das Fehlen eines begleitenden Silyl-Transfers steht hier im Gegensatz zu anderen asymmetrischen Mukaiyama-artigen Aldol-Reaktionen^[17].



Schema 5.

Die neuen Methoden, die von Carreira, Mikami und anderen entwickelt wurden, erweitern das Spektrum der asymmetrischen katalytischen En-Reaktionen. Die Untersuchungen neuer Katalysatoren^[18] liefern oftmals die notwendigen mechanistischen Einblicke, aus denen die Weiterentwicklungen der Reaktionsführung und -bedingungen resultieren. Mit großer Zuversicht wagen wir die Vorhersage, daß die Verbesserung in bezug auf die praktische Anwendung der chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren, die eine größere Substrattoleranz zeigen und in geringeren Konzentrationen eingesetzt werden, rasch voranschreiten wird.

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Carbonyl-En-Reaktionen · Chirale Hilfsstoffe · Katalyse · Titanverbindungen

- a) B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991, S. 527; *ibid* Vol. 5, S. 1; b) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* 1992, 92, 1021; c) K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* 1992, 255; d) R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, *Synthesis* 1995, 347.
- a) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5535; b) *Tetrahedron* 1986, 40, 2203; c) K. Narasaka, Y. Hayashi, S. Shimada, *Chem. Lett.* 1988, 1609.
- a) K. Maruoka, H. Yamamoto in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, 1993, S. 413; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; c) K. Narasaka, *Synthesis* 1991, 1.
- E. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3649.
- E. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 8837.
- Katalysierte Mukaiyama-artige Aldol-Reaktionen von Silyl-Enolethern oder Silyl-Ketenacetalen mit Aldehyden führen zu den gleichen Produkten. Neuere Fortschritte siehe: G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2363, *zit. Lit.*
- a) M. Smrčina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1917; b) M. Smrčina, J. Poláková, S. Vyskočil, P. Kočovský, *ibid.* 1993, 58, 4534.
- K. Maruoka, Y. Hoshino, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3967.
- Die Formeln, die in diesem Artikel verwendet werden, geben lediglich die stöchiometrische Zusammensetzung wieder, nicht unbedingt die Strukturen in Lösung. Neuere Strukturuntersuchungen von chiralen Ti-Komplexen siehe: a) T. J. Boyle, N. W. Eilerts, J. A. Heppert, F. Takusagawa, *Organometallics* 1994, 13, 2218; b) E. J. Corey, M. A. Letavic, M. C. Noe, S. Sarshar, *Tetra-*

- dron Lett. **1994**, 35, 7553; c) K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4435.
- [10] M. Terada, S. Matsukawa, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 327.
- [11] a) M. Terada, Y. Motoyama, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6693; b) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 222, 71.
- [12] Wir danken Professor Mikami, Tokyo Institute of Technology, für hilfreiche Diskussionen und die Einsicht in unveröffentlichte Materialien. a) K. Mikami, E. Sawa, M. Terada, unveröffentlichte Ergebnisse; b) E. Sawa, *Master's Thesis*, Tokyo Institute of Technology, **1992**.
- [13] a) K. Mikami, A. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7793; b) K. Mikami, S. Narisawa, M. Shimizu, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6566, 9242.
- [14] K. Mikami, A. Yoshida, *Synlett* **1995**, 29.
- [15] K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077.
- [16] a) K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7039; b) *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3133.
- [17] T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570.
- [18] Neuer hochaktiver Titan-Katalysatortyp in asymmetrischen Glyoxylat-En-Reaktionen: a) M. Terada, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 833; b) D. Kitamoto, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1861.

Henschler, D.

Toxikologie chlororganischer Verbindungen

Der Einfluß von Chlorsubstituenten auf die Toxizität organischer Moleküle

1994. X, 195 Seiten und 32 Tabellen. Gebunden.
DM 78.00/öS 608.00/
sFr 78.-.
ISBN 3-527-29262-4

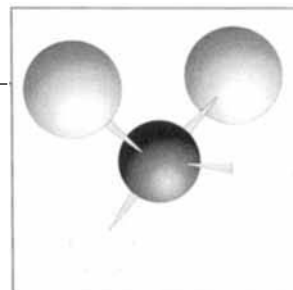
Chlororganische Verbindungen sind aus der industriellen Produktion kaum wegzudenken. Doch die meisten wirken auf den menschlichen Organismus toxisch, oft sogar krebserregend und erbgutschädigend.

Mit diesem Buch bringt

D. Henschler den Leser auf den neuesten Stand der Forschung. In übersichtlichen Tabellen kann er auf einen Blick die toxikologischen Wirkungen der industriell wichtigsten chlororganischen Verbindungsklassen erkennen. Wer an weiteren Einzelheiten interessiert ist, findet die einschlägige Fachliteratur umfassend zitiert. Die klare und wissenschaftlich fundierte Auswertung der Daten zeigt die Gefahrenpotentiale der Chlororganika

und schafft dadurch die Grundlage zur Entwicklung sicherer und besserer Alternativstoffe.

Ein topaktuelles Nachschlagewerk, nicht nur für Toxikologen, Chemiker und Umweltwissenschaftler, sondern für alle, die sich für eines der wichtigsten Probleme der modernen Industriegesellschaft interessieren.



Ihre Bestellung richten Sie bitte an
Ihre Buchhandlung oder an:
VCH, Postfach 10 11 61,
69451 Weinheim
Fax (0) 62 01 - 60 61 84
VCH, Hardstrasse 10, Postfach,
CH-4020 Basel

