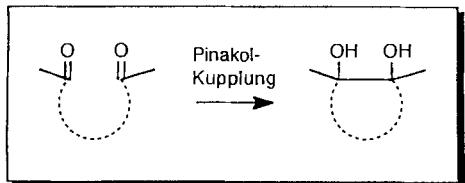


„Neue“ Reagentien für die „alte“ Pinakol-Kupplung

Thomas Wirth*

Ein „Veteran“ in der Geschichte der Chemie ist die Pinakol-Kupplung, gab es doch bereits vor über 130 Jahren erste Mitteilungen zur Synthese von Pinakolen^[1a]. Aber noch heute erweist sich diese Reaktion als nützliches Werkzeug in den Händen der Chemiker. Dies ist zum einen der steten Weiterentwicklung geeigneter Reagentien zu verdanken, zum anderen ist die reduktive Kupplung von Carbonylverbindungen nach wie vor eine elegante Synthesemethode zur Darstellung von 1,2-Diole (Pinakolen)^[1b]. Ausgehend von zwei Carbonylfunktionalitäten werden unter Bildung einer C-C-Bindung zwei benachbarte neue Stereozentren aufgebaut. 1,2-Diole sind vielseitige Syntheseintermediate; sie können beispielsweise zur Synthese von Ketonen über die Pinakol-Umlagerung oder zur Herstellung von Alkenen mit der McMurry-Reaktion eingesetzt werden (Schema 1).



Schema 1.

Bei der reduktiven Kupplung von Carbonylverbindungen ist es von der Sauerstoffaffinität des verwendeten Reduktionsmittels abhängig, ob die 1,2-Diole isoliert werden können oder ob desoxygierte oder umgelagerte Folgeprodukte entstehen. Bei der McMurry-Reaktion bedient man sich niedrigwertiger Titanverbindungen, die unter bestimmten Reaktionsbedingungen die intermediär entstehenden 1,2-Diole durch sofortige Desoxygenierung in Alkene überführen (Schema 1). Bei Durchführung der Reaktion an reduzierten Titandioxidoberflächen konnten bereits 1,2-Diole als Zwischenstufen isoliert werden^[2a].

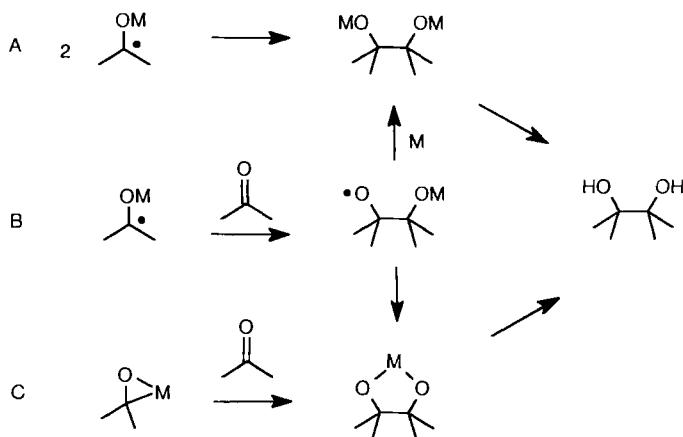
Zur Darstellung der Pinakole müssen daher Reduktionsmittel eingesetzt werden, mit denen die Reaktion auf der Stufe der 1,2-Diole stehenbleibt. Als eines der ersten brauchbaren Reduktionsmittel wurde das System Mg/MgI_2 von Gomberg und Bachmann zur Pinakol-Synthese verwendet^[3]. Durch die inter-

essante Weiterentwicklung zu Magnesium-Graphit ist dieses Reagens heute wieder eine Konkurrenz zu anderen Pinakolbildnern^[4]. Ähnlich effektiv für Pinakol-Kupplungen zeigten sich verschiedene niedrigwertige Titanverbindungen^[5]. Diese konnten auch für intramolekulare sowie unsymmetrische Pinakol-Synthesen eingesetzt werden und ihre Leistungsfähigkeit bei der Verwendung in Schlüsselschritten von Naturstoffsynthesen unter Beweis stellen^[6].

Typische Mechanismen für Pinakol-Kupplungen sind in Schema 2 dargestellt. Das in einem ersten Reduktionsschritt entstehende Ketyl-Radikal kann entweder dimerisieren (Weg A) oder unter Bildung der C-C-Bindung an die zweite Carbonylfunktion addiert werden, wobei sich ein zweiter Ein-Elektronen-Reduktionsschritt anschließen muß (Weg B). Bei der durch verschiedene Übergangsmetallverbindungen initiierten Pinakol-Kupplung wird die Insertion der zweiten Carbonylgruppe in die Metall-Kohlenstoff-Bindung des zuerst gebildeten Metalloxirans vorgeschlagen (Weg C).

Bei Pinakol-Kupplungen können sowohl *syn*- als auch *anti*-Diole gebildet werden, wobei der stereochemische Verlauf von den eingesetzten Reduktionsmitteln und natürlich von der Struktur der Carbonylverbindungen abhängt. Interessante Entwicklungen zeigten sich in letzter Zeit bei Reagentien, die nach den mechanistischen Wege B und C die C-C-Bindung knüpfen.

Bisher wurden Zinn-Ketyl-Radikale intramolekular nur an Alkene addiert^[7]. Bei Cyclisierungen von Dicarbonylverbindungen^[8] und Keto-Oximen^[9] mit Tributylzinnhydrid zeigen neue Arbeiten nun Wege zu Pinakolen und Aminoal-



Schema 2.

* Dr. T. Wirth

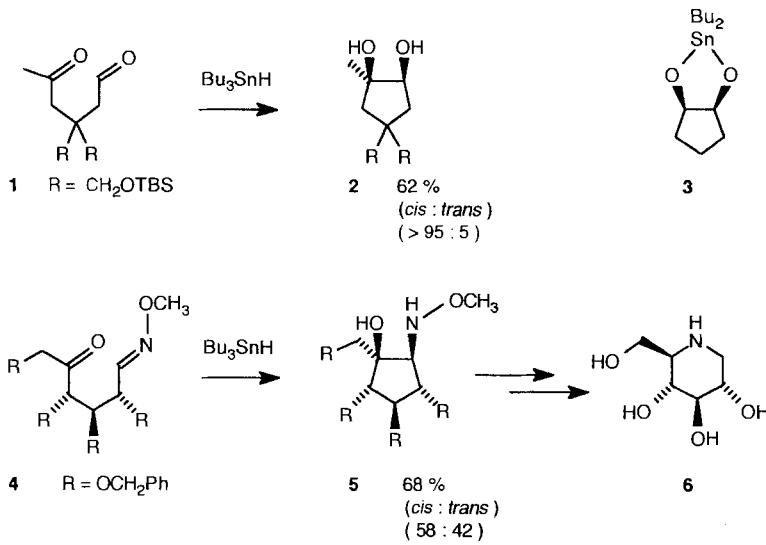
Institut für Organische Chemie der Universität
St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/322-6017
E-mail: wirth@ubachu.unibas.ch

koholen. Während 1,5-Ketoaldehyde **1** sowie 1,5-Dialdehyde mit Tributylzinnhydrid die *cis*-Diole **2** in ausgezeichneten Stereoselektivitäten liefern, reagiert das Keto-Oxim **4** mit vier

nes Samariumketals sowie eines Samariumpinakolates beweisen zudem die Reversibilität der Kupplungsreaktion unter geeigneten Bedingungen^[11]. So wurde Samarium(II)-iodid als Kupplungsreagens zur Synthese des optisch aktiven Inositol-Derivates **8** eingesetzt^[10b].

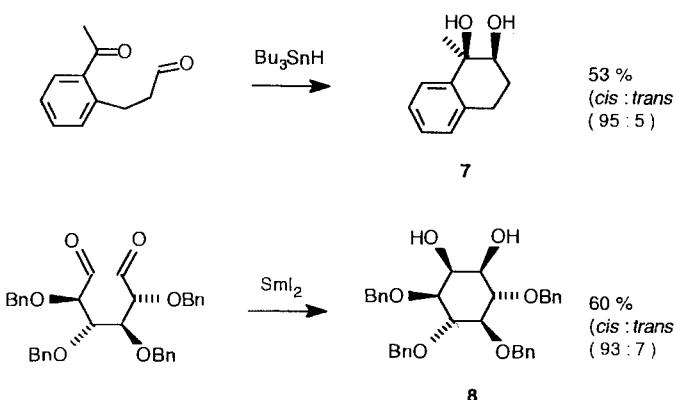
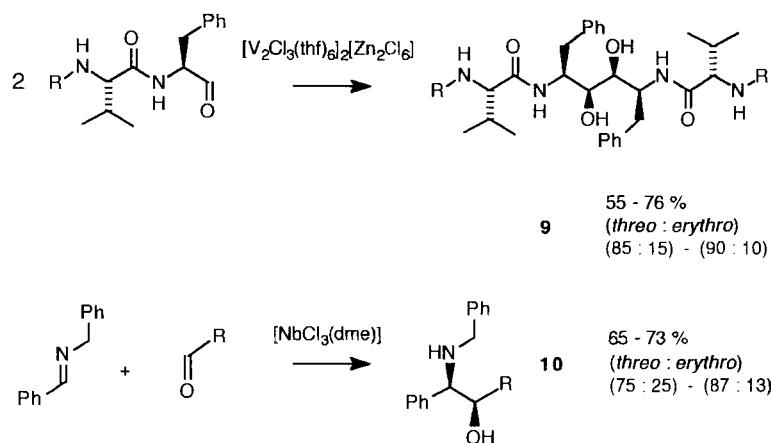
Auch niedrigwertige Verbindungen anderer früher Übergangsmetalle haben sich als effektive Reagentien für die Pinakol-Kupplung erwiesen. Während Zirconium- und Niobverbindungen sowie Ytterbium mit Carbonylverbindungen zunächst Metallocirane bilden, ist der Reaktionsweg bei Vanadiumverbindungen noch nicht eindeutig geklärt. Der mechanistische Ablauf der Pinakol-Kupplung über Metallocirane konnte bereits durch Kristallstrukturen dieser Verbindungen belegt werden^[12]. Besonders Vanadium- und Niobverbindungen scheinen attraktive Reagentien für intermolekulare Pinakol-Kupplungen zu sein.

Der Vanadium(II)-Komplex $[V_2Cl_3(thf)_6]_2[Zn_2Cl_6]$ ist zur intermolekularen Kupplung von funktionalisierten Aldehyden mit weiteren Koordinationsstellen wie Aminoaldehyden gut geeignet^[13]. Die Bildung eines zwei- oder dreizähnigen Metall-Aldehyd-Komplexes wird zur Erklärung der beobachteten *threo*-Se-



Benzylxy-Substituenten zu einem 58:42-(*cis*:*trans*)-Gemisch. Das *trans*-Kupplungsprodukt wurde in zwei weiteren Schritten in 1-Desoxynojirimycin **6**, einen potenzen Glycosidase-Inhibitor, überführt^[9b]. Die Reversibilität der Addition des Tributylzinn-Radikals an die Carbonylgruppe und der intramolekularen radikalischen C-C-Bindungsknüpfung werden für die hohe Selektivität bei der Bildung von **2** verantwortlich gemacht. Bei der Cyclisierung von 1,5-Pentandial konnte das nicht hydrolysierte Kupplungsprodukt **3** isoliert und damit eine neue mechanistische Variante der Pinakol-Kupplung belegt werden, bei der nur 1.2 Äquivalente Reduktionsmittel erforderlich sind.

Auch 1,6-Dicarbonylverbindungen lassen sich zu den entsprechenden Pinakolen umsetzen. Tributylzinnhydrid kann wieder erfolgreich als Reduktionsmittel für eine stereoselektive Synthese von **7** eingesetzt werden^[8]. Auch andere bewährte Pinakolbildner wie niedrigwertige Titanverbindungen^[1b,c] oder Samarium(II)-iodid^[10] können 1,*n*-Dicarbonylverbindungen mit vergleichbaren Stereoselektivitäten zu 1,2-Diolen cyclisieren. Die ersten Röntgenstrukturanalysen ei-



lektivität bei der Reaktion herangezogen. Die Kupplungsprodukte **9**, die als potentielle HIV-Protease-Inhibitoren interessante Zielstrukturen sind, können auch im kg-Maßstab in guten Ausbeuten hergestellt werden^[13b]. Mit dem Niob-Reagens $[NbCl_3(dme)]$ lassen sich auch Aminoalkohole wie **10** durch Kupplung von Iminen mit Carbonylverbindungen darstellen, obwohl generell eine etwas geringere Selektivität beobachtet wird^[14]. Hier verläuft der Mechanismus in Analogie zu anderen frühen Übergangsmetallen vermutlich über ein Niob-Aziridin, das an die Carbonylfunktion addiert.

Die absolute Stereochemie bei Pinakol-Kupplungen, so auch bei den oben erwähnten Naturstoffsynthesen^[6], wurde immer durch die Stereozentren der Edukte bestimmt. Zur Kontrolle der absoluten Stereochemie bei Pinakol-Kupplungen wurden jedoch bisher nur sehr wenige Bemühungen veröffentlicht^[1b]. Bei der Leistungsfähigkeit der vorgestellten Verbindungen werden Entwicklungen von chiralen Kupplungsreagentien vermutlich nicht mehr lange auf sich warten lassen.

Stichworte: Aminoalkohole · Diole · Pinakole · Pinakol-Kupplung

- [1] a) R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *110*, 23–45; b) Übersicht: G. M. Robertson in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 563; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 171–197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 164–189.
- [2] K. G. Pierce, M. A. Bartea, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2405–2410.
- [3] M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 236–257.
- [4] A. Fürstner, R. Csuk, C. Rohrer, H. Weidmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1729–1734.
- [5] J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513–1524.
- [6] a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031–8034; b) C. S. Swindell, W. Fan, P. G. Klimko, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4959–4962; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [7] B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach in *Organic Reactions*, Vol. 48 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1996**, S. 301.
- [8] D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7283–7284.
- [9] a) T. Naito, K. Tajiri, T. Harimoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2205–2206; b) T. Kiguchi, K. Tajiri, I. Ninomiya, T. Naito, H. Hiramatsu, *ibid.* **1995**, *36*, 253–256.
- [10] a) J. L. Chiara, W. Cabri, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1125–1128; b) J. P. Guidot, T. Le Gall, C. Mioskowski, *ibid.* **1994**, *35*, 6671–6672.
- [11] Z. Hou, T. Miyano, H. Yamazaki, Y. Wakazuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4421–4422.
- [12] Z. Hou, H. Yamazaki, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *Organometallics* **1992**, *11*, 2711–2714.
- [13] a) A. W. Konradi, S. J. Kemp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316–1323; b) B. Kammermeier, G. Beck, D. Jacobi, H. Jendralla, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 719–721; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 685–687.
- [14] E. J. Roskamp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6551–6553.

Selektive Katalyse durch die äußere Oberfläche von Zeolithkristallen – ein neues Konzept

Stefan Ernst*

Zeolithe sind kristalline, mikroporöse Alumosilicate, deren Kristallgitter aus SiO_4^- - und AlO_4^- -Tetraedern aufgebaut sind. Dieser Aufbau führt zu streng regelmäßig geformten Hohlräumen oder Kanälen, deren Abmessungen in derselben Größenordnung (0.3–1.5 nm) liegen, wie die Abmessungen von zahlreichen Molekülen. Zeolithe haben vielfältige Anwendungen als Katalysatoren in großtechnischen Prozessen der Raffinerietechnik, der Petrochemie und der Herstellung organischer Zwischenprodukte sowie als selektive Adsorbentien für die Stofftrennung und -reinigung und als Phosphatersatz in Waschmitteln gefunden^[1, 2]. Insbesondere bei den Anwendungen in der Katalyse macht man sich häufig den Effekt der Formselektivität zunutze. Sie kann immer dann auftreten, wenn Reaktanten, Produkte oder Übergangszustände ähnliche Abmessungen haben wie die Poren und Hohlräume des verwendeten Zeoliths^[3]. Dementsprechend wird in der Nomenklatur nach Csicsery^[4] unterschieden zwischen *reactant shape selectivity*, *product shape selectivity* und *restricted transition state shape selectivity* (Abb. 1). Im ersten Fall kann von mindestens zwei Reaktanten nur einer in das Poresystem zu den katalytischen Zentren der inneren Oberfläche diffundieren. Nur dieser Reaktant wird also katalytisch umgesetzt. Der zweite Fall liegt vor, wenn von mindestens zwei möglichen Produkten eines fehlt, weil es nicht von den katalytischen Zentren der inneren Oberfläche aus dem Poresystem heraus in den Produktstrom diffundieren kann. Beim dritten Fall verläuft von mindestens zwei möglichen Parallel- oder Folgereaktionen eine über einen sperrigen Übergangszustand. Wenn innerhalb des Poresystems nicht genug freier Raum vorhanden ist, kann diese Reaktion nicht ablaufen.

In der Literatur existieren zahlreiche Beispiele für diese klassischen Arten der formselektiven Katalyse in Zeolithen. In manchen Fällen reichte die herkömmliche Klassifizierung jedoch nicht aus, um experimentell beobachtete Selektivitäten verstehen zu können. Es wurde daher eine Reihe neuerer Konzepte entwickelt, deren Akzeptanz jedoch sehr unterschiedlich ist. Schlagworte in diesem Zusammenhang sind beispielsweise „Käfig-Effekt“^[5] und „Molecular Traffic Control“^[6]. Auch hat es nicht an Versuchen gefehlt, der äußeren Oberfläche von Zeolithkristallen formselektive Eigenschaften zuzuschreiben^[7, 8] (vgl. auch „Nest Effect“^[9]). Sorgfältige katalytische Experimente zeigten jedoch^[10], daß insbesondere die in Lit. [7, 8] beschriebenen Selektivitäten auch zwangsläufig mit den klassischen Formselektivitäts-Effekten erklärt werden können.

Vor diesem Hintergrund ist eine neue Arbeit von Martens et al.^[11] erwähnenswert, in der über die selektive Isomerisierung von langkettigen Kohlenwasserstoffen am Zeolith ZSM-22 berichtet wird. Das Poresystem dieses Zeoliths besteht aus linearen, untereinander nicht verbundenen Kanälen mit einem kristallographischen Durchmesser von ca. 0.45 nm × 0.55 nm. Wird dieser Zeolith in seiner Brønsted-sauren (H^+ -)Form mit geringen Mengen eines Hydriermetalls (z.B. 0.5 Gew.-% Platin) modifiziert, so entsteht ein difunktioneller (d.h. saurer und hydrier-/dehydrieraktiver) Katalysator, an dem *n*-Alkane in Wasserstoff-Atmosphäre zu verzweigten Alkanen isomerisiert werden können. Als Reaktant wurde *n*-Heptadecan (*n*-C₁₇H₃₆) eingesetzt. Bei niedrigen Umsätzen bilden sich zunächst einfach verzweigte Isomere, die ausschließlich eine Methylverzweigung aufweisen, d. h. 2-, 3-, 4-, 5- und 6-Methylhexadecan. Isomere mit längeren Seitenketten (z.B. Ethylpentadecane oder Propyltetradecane) können wegen ihrer Größe in den relativ engen Poren dieses Zeoliths nicht gebildet werden. In der Fraktion der methylverzweigten Isomere dominiert das mit der endständigen

* Dr.-Ing. S. Ernst
Institut für Technische Chemie I der Universität
D-70550 Stuttgart
Telefax: Int. +711/685-4065