

## Synthese chiraler Aldole

# Direkte katalytische asymmetrische gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden

Benito Alcaide\* und Pedro Almendros\*

### Stichwörter:

Aldolreaktionen · Asymmetrische Katalyse · Asymmetrische Synthesen · C-C-Kupplungen · Enantioselektivität

Die Aldolreaktion ist eine effiziente Methode der organischen Synthese zum Aufbau von C-C-Bindungen<sup>[1]</sup> und spielt darüber hinaus eine zentrale Rolle als biologische Reaktion in Stoffwechselprozessen. Die klassische Aldolreaktion ist zwar in hohem Maße atomökonomisch, hat aber Nachteile hinsichtlich ihrer Chemo- und Regioselektivität. Besondere Schwierigkeiten treten bei asymmetrischen Aldolreaktionen auf.<sup>[2]</sup> So überrascht es nicht, dass derzeit intensiv daran geforscht wird, elegante und praktische Lösungen für die struktur- und stereochemischen Herausforderungen der Aldolchemie zu finden. Beeindruckende Ergebnisse wurden bei asymmetrischen Aldolreaktionen erzielt, wobei im Allgemeinen chirale Auxiliare, Liganden und Katalysatoren zur Steuerung der Stereochemie eingesetzt wurden.<sup>[3]</sup> Die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse ist unbestritten, wie unter anderem die Verleihung des Chemienobelpreises 2001 an K. Barry Sharpless, Ryoji Noyori und William S. Knowles belegt.

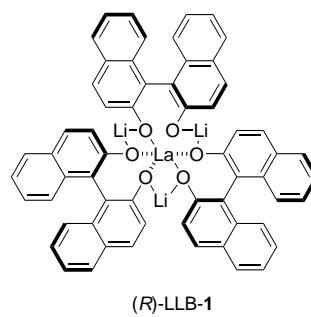
Die zweifelsohne eleganteste Methode, Chiralität in ein Molekül einzufü-

führen, besteht in der Verwendung von katalytischen Mengen eines chiralen Auxiliars. Die beiden wichtigsten Optionen hierbei sind die Anwendung von natürlichen, „biochemischen“ oder künstlichen, rein chemischen Katalysatoren, z.B. homogenen Übergangsmetallkatalysatoren oder nichtmetallischen kleinen organischen Molekülen. Bei Metall-vermittelten enantioselektiven Katalysen „organisiert“ das Metallzentrum die Reaktion, indem es chirale Information überträgt und die Reagenzien aktiviert. In Abwesenheit des Metallzentrums kann sich der hochorganisierte Übergangszustand, der eine Voraussetzung ist für die enantioselektive Umsetzung, entweder durch passive oder dynamische Wechselwirkungen bilden (z.B. im Fall biologischer Systeme). Kleine organische Moleküle spielen eher eine Rolle bei Enzym- oder Antikörper-katalysierten Reaktionen als bei metallorganischen Prozessen. Häufig firmieren solche kleinen organischen Moleküle als künstliche Enzyme oder Enzymmimetika, da sie einige charakteristische Merkmale der bioorganischen Verbindungen aufweisen.

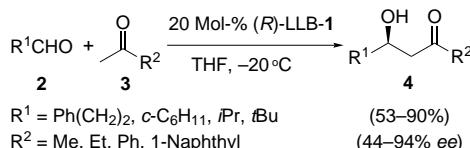
Wesentlich effizientere Aldolreaktionen wären möglich, wenn ein chiraler Katalysator zur Verfügung stünde, dessen Verwendung eine Vorabgenerierung von Enolaten oder äquivalenten Verbindungen überflüssig machte, und der sowohl direkt als auch asymmetrisch katalysieren würde.<sup>[4]</sup> Mit biologischen Katalysatoren (Enzymen und Antikörpern) konnten in dieser Hinsicht punktuell Erfolge erzielt werden.<sup>[5]</sup> Über die Anwen-

dung chemischer Katalysatoren zur direkten katalytischen enantioselektiven Aldolreaktion berichteten erst im Jahr 1997 Shibasaki et al.<sup>[6]</sup> Sie entwickelten den multifunktionalen Katalysator (*R*)-LLB-1, der die direkte asymmetrische Aldolreaktion von Aldehyden des Typs 2 mit nichtmodifizierten Ketonen des Typs 3 katalysiert (Katalysatormenge: 20 Mol-%; Schema 1). Der Heterodimetallkomplex 1 kann als Enzymmimetikum der Metall-haltigen Typ-II-Aldolasen (mit Zink-Cofaktor) aufgefasst werden.

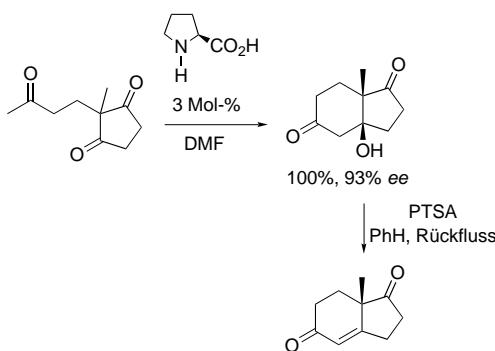
Die Organokatalyse,<sup>[7]</sup> und insbesondere die Aminokatalyse,<sup>[8]</sup> sind Biomimetikstrategien, die bei der Verwendung von Enzymen wie Klasse-I-Aldolasen (Enamin-Katalyse) und Ketosäure-Decarboxylasen (Iminium-Katalyse) eine Rolle spielen. Anwendungen in der



(*R*)-LLB-1



**Schema 1.** Direkte (*R*)-LLB-1-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion von Aldehyden mit nichtmodifizierten Ketonen.



**Schema 2.** L-Prolin-katalysierte asymmetrische Robinson-Anellierung: die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion. PTSA = *p*-Toluolsulfonsäure.

asymmetrischen organischen Synthesen sind abgesehen von der weit verbreiteten Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion,<sup>[9]</sup> einem intramolekularen Prolin-katalysierten Prozess, selten (Schema 2).

Eine signifikante Weiterentwicklung der direkten Aldolreaktion wäre deren Katalyse oder Vermittlung durch chirale, nichtracemische Amine. In diesem Zusammenhang erkannten List et al., dass L-Prolin als Metall-freier organischer Katalysator zur direkten enantio-

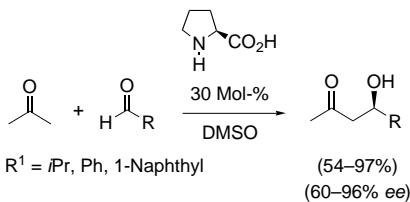
selektiven Aldoladdition von Aceton an unterschiedliche Aldehyde genutzt werden kann (Schema 3).<sup>[10]</sup> Die dabei ausgeführten Studien umfassen die erste direkte asymmetrische Aldolreaktion, die durch ein Amin mit niedriger Molekülmasse katalysiert wird, und bilden die Grundlage eines vielversprechenden Katalysekonzepts als Alternative zu den konventionellen Metall-katalysierten Synthesen.<sup>[11]</sup> Der Katalysator kann als Enzymmimetikum der Metall-freien Typ-I-Aldolasen aufgefasst werden. Anders als bei der Prolin-katalysierten intramolekularen Aldolreaktion treten

bei dieser Reaktion keine nicht-linearen Effekte auf, was mit der Beteiligung nur eines Katalysatoräquivalents im Übergangszustand in Einklang wäre.

Ungeachtet des hohen Niveaus der modernen Enolatchemie wurde bislang kein allgemein anwendbarer Ansatz für die stereoselektive Aldolreaktion zwischen zwei identischen Aldehyden formuliert.<sup>[12]</sup> Folgende Störungen treten hierbei auf: 1) Polyaldolisierung infolge weiterer Additionen an die Aldehydfunktion der Primärprodukte; 2) Dehydratisierung des Produkts mit anschließender Michael-Addition; 3) Tischtschenko-Reaktionen; 4) Oligomerisierungen des Produkts.

Über die ersten katalytischen enantioselektiven gekreuzten Aldolreaktionen von Aldehyden berichteten Denmark und Ghosh 2001.<sup>[13]</sup> Als entscheidend für die Erzielung hoher Enantioselektivitäten erwies sich die Verwendung des dimeren chiralen nichtracemischen Phosphoramids **5** als Lewis-Base. Mit **5** verläuft die diastereoselektive Addition von Trichlorsilylenolaten an eine Reihe von Aldehyden in hohen Ausbeuten und mit guten bis ausgezeichneten Enantioselektivitäten (Schema 4). Die Produkte der gekreuzten Aldolreaktion wurden nach Abbrechen der Reaktion mit wasserfreiem Methanol in Form stabiler Dimethylacetale isoliert.

Allerdings werden bei dieser Umsetzung stöchiometrische Mengen an



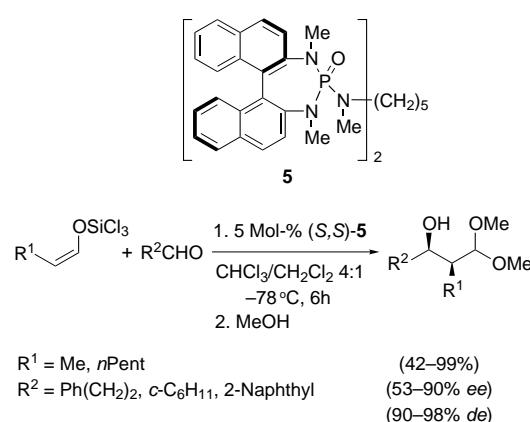
**Schema 3.** L-Prolin-katalysierte direkte enantioselektive Aldolreaktion von Aceton mit Aldehyden.

selektiven Aldoladdition von Aceton an unterschiedliche Aldehyde genutzt werden kann (Schema 3).<sup>[10]</sup> Die dabei ausgeführten Studien umfassen die erste direkte asymmetrische Aldolreaktion, die durch ein Amin mit niedriger Molekülmasse katalysiert wird, und bilden die Grundlage eines vielversprechenden Katalysekonzepts als Alternative zu den konventionellen Metall-katalysierten Synthesen.<sup>[11]</sup> Der Katalysator kann als Enzymmimetikum der Metall-freien Typ-I-Aldolasen aufgefasst werden. Anders als bei der Prolin-katalysierten intramolekularen Aldolreaktion treten

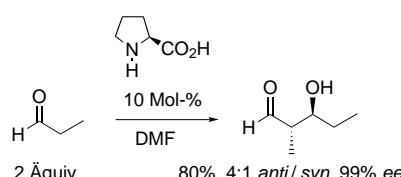
Base und/oder weitere Zusätze (wie Silylierungsreagentien zur Bildung der Enolsilylether) benötigt, was die Atomeffizienz der Methode verringert. Ein wichtiger Fortschritt wäre daher die Entwicklung einer direkten katalytischen enantioselektiven gekreuzten Aldolreaktion, die ohne weitere Substrataktivierung verläuft. Aufbauend auf den guten Ergebnissen, die bei der L-Prolin-vermittelten direkten enantioselektiven Aldolkondensation von Aceton mit Aldehyden erzielt wurden, untersuchten MacMillan und Mitarbeiter das katalytische Potenzial von Prolin in der asymmetrischen gekreuzten Aldolreaktion von Aldehyden. Allerdings war bekannt, dass die Reaktion nur mit Ketonen verläuft; diese bilden durch Reaktion mit dem chiralen Amin ein Enamin-Intermediat, das mit einem weiteren Carbonylmolekül reagiert. Das unterschiedliche Verhalten beruht darauf,

dass die Aldehyd-abgeleiteten Enamin-Intermediate eine niedrigere Reaktivität aufweisen als die Keton-abgeleiteten. Ein Durchbruch in dieser Hinsicht gelang mithilfe der kürzlich von MacMillan und Northrup beschriebenen Umsetzung der Hajos-Parrish-Barbas-List-Methode für die direkte asymmetrische gekreuzte Aldolreaktion.<sup>[14]</sup> Dabei wurde erstmals über eine direkte enantioselektive Dimerisierung eines Aldehyds durch Umsetzung von Propionaldehyd in Gegenwart von katalytischen Mengen L-Prolin in DMF berichtet. Das gewünschte Aldolprodukt wurde mit hoher *anti/syn*-Selektivität und ausgezeichnete Enantioselektivität erhalten (Schema 5).

Ermöglicht von der hohen Effizienz, mit der die Prolin-induzierte asymmetrische Aldehyddimerisierung verlief, untersuchten erneut MacMillan und Mitarbeiter die Verwendung von L-Prolin für die enantioselektive gekreuzte Aldolreaktion zwischen unterschiedlichen Aldehyden – eine bekanntermaßen schwierige Umsetzung. Grundlegendes Problem dabei ist, dass der Katalysator zwischen den  $\alpha$ -Protonen des Acceptor- und des Donor-aldehyds unterscheiden muss, da die Deprotonierung bei-

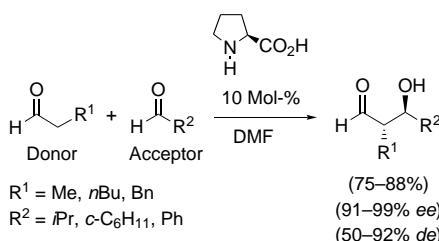


**Schema 4.** Durch **5** katalysierte nichtdirekte enantioselektive gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden.



**Schema 5.** Direkte L-Prolin-katalysierte enantioselektive Aldehyd-Aldehyd-Dimerisierung.

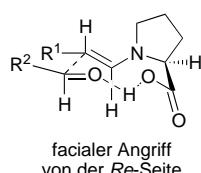
der Aldehyde zu unerwünschten Aldolisierungen zwischen identischen Aldehyden führen könnte. Erfreulicherweise wurde jedoch nur ein einziges Regiosommer des Produkts der gekreuzten Aldolreaktion in guten Ausbeuten und



**Schema 6.** Direkte L-Prolin-katalysierte asymmetrische gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden.

ausgezeichneten Enantioselektivitäten erhalten (Schema 6).<sup>[14]</sup> Interessanterweise führte die Zugabe des Aldehyddonors zu einer Serie von Aldehydacceptoren in Gegenwart von L-Prolin zu einer effizienten Unterdrückung der Homodimerisierung des Donoraldehyds. Ein Nachteil der oben erwähnten Prolin-katalysierten Aldolreaktion von Ketonen war die hohe erforderliche Katalysatormenge (30 Mol-%). Erfreulicherweise verläuft die gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden mit wesentlich geringeren Katalysatormengen (typischerweise um 10 Mol-%), ohne dass Einbußen hinsichtlich der Reaktionseffizienz hingenommen werden müssten.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass sowohl die absoluten als auch die relativen Konfigurationen der Aldolprodukte gut mit zuvor aufgestellten Mechanismusmodellen Prolin-katalysierter Aldolreaktionen in Einklang sind.<sup>[15]</sup> Diesen Modellen zufolge fungiert Prolin als eine „Mikroaldolase“, wobei die sekundäre Aminfunktion als nucleophiler Enaminkatalysator und die



**Abbildung 1.** Postulierter Übergangszustand der direkten L-Prolin-katalysierten gekreuzten Aldolreaktion.

Carbonsäureeinheit als Brønsted-Cokatalysator aufzufassen ist. Die Konfiguration der Produkte kann anhand eines Metall-freien Zimmerman-Traxler-Übergangszustands erklärt werden (Abbildung 1): Eine gegabelte Wasserstoffbrücke, an der Carboxylat-, Enamin- und Aldehydeinheit beteiligt sind, stabilisiert die Struktur des Übergangszustands. Die ausgezeichnete anti-enantiofaciale Selektivität der Reaktion dürfte hauptsächlich auf sterische Wechselwirkungen zwischen dem Aldehyd und dem Enamin zurückzuführen sein.

Noch zu bewältigende Herausforderungen betreffen die Bildung von syn-Produkten und die Erweiterung der Zahl und Art der verwendbaren Aldehyde, denn außer bei Homodimerisierungen lassen sich derzeit nur verzweigte Acceptoraldehyde umsetzen.

Mit der Entwicklung der direkten katalytischen asymmetrischen gekreuzten Aldolreaktion von Aldehyden gelang ein entscheidender Fortschritt in der Synthesemethodik, der nun einen direkten enantioselektiven Zugang zu wichtigen Synthesebausteinen von Polypropionat- und Polyacetatnaturstoffen eröffnet. Die Suche nach weiteren kleinen Metall-freien organischen Molekülen, die als breiter anwendbare und selektivere Katalysatoren einsetzbar sind, sollte zu neuen, verbesserten Syntheseverfahren führen.

[3] Eine Übersicht über katalytische asymmetrische Aldolreaktionen: T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. 2000, 112*, 1406; *Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39*, 1352.

[4] Eine aktuelle Übersicht: B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem. 2002*, 1595.

[5] a) B. List, D. Shabat, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Chem. Eur. J. 1998, 4*, 881; b) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc. 1998, 120*, 2768; c) H. J. M. Gijsen, L. Qiao, W. Fitz, C.-H. Wong, *Chem. Rev. 1996, 96*, 443; d) W.-D. Fessner, G. Sinerius, A. Schneider, M. Dreyer, G. E. Schulz, J. Badia, J. Aguilar, *Angew. Chem. 1991, 103*, 596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30*, 555.

[6] Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. 1997, 109*, 1942; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36*, 1871.

[7] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. 2001, 113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40*, 3726.

[8] E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron 2002, 58*, 2481.

[9] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. 1971, 83*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1971, 10*, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem. 1974, 39*, 1615.

[10] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc. 2000, 122*, 2395.

[11] Kürzlich wurde berichtet, dass beide Isomere von Nornicotin in der direkten asymmetrischen Aldolreaktion getestet wurden. Allerdings war die asymmetrische Induktion bei beiden Enantiomeren sehr schwach (20%): T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc. 2002, 124*, 3220.

[12] Zu den prinzipiellen Schwierigkeiten hierbei, siehe: a) C. H. Heathcock in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2, Part 2* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, 1991, S. 133. Die Enzym-katalysierte Aldolreaktion von Acetaldehyd und Propanal mit unterschiedlichen Aldehydacceptoren wurde beschrieben: b) H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc. 1995, 117*, 7585.

[13] S. E. Denmark, S. K. Ghosh, *Angew. Chem. 2001, 113*, 4895; *Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40*, 4759.

[14] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc. 2002, 124*, 6798.

[15] S. Kandasamy, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc. 2001, 123*, 5260.