

Katalytische Reaktionen von Acylanionen-Äquivalenten

Jeffrey S. Johnson*

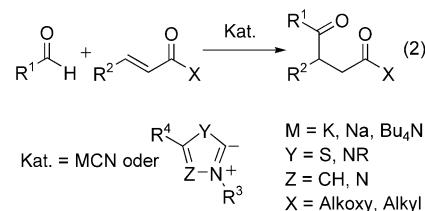
Stichwörter:

Aldehyde · Benzoinkondensationen ·

Homogene Katalyse · Ketone · Umpolung

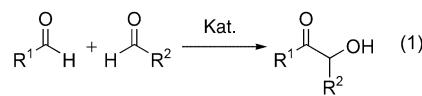
Anders als über katalytische Reaktionen mit Enolaten wurde über die analogen katalytischen Chemie von Acylanionen-Äquivalenten bislang relativ spärlich berichtet,^[1] was wohl zum Teil auf die schwierige Syntheseplanung bei Umsetzungen mit solchen Reagentien zurückzuführen ist. Während die Aktivierungsschritte einer direkten katalytischen Michael- oder Aldolreaktion letztlich in eine einfache Säure-Base-Chemie zergliedert werden können, erfordert die Umwandlung eines Aldehyds in eine Verbindung mit nucleophilem (d^1)-Zentrum^[2] ein weit komplexeres Reaktionsdesign. Typischerweise wird auf die Umwandlung von Aldehyden in Umpolungsreagentien wie Dithiane und geschützte Cyanhydrin-Derivate zurückgegriffen, die mit einer starken Base in eine Carbanionen-Spezies überführt werden. Solche Ansätze haben sich vielfach als außerordentlich nützlich erwiesen, leiden aber unter einer mangelnden Reaktionsökonomie. Um Abhilfe zu schaffen, wird in zunehmendem Maße auf zwei klassische Reaktionen mit Umkehrung der Carbonyl-Polarität, die Benzoin-^[3] und die Stetter-Reaktion^[4] zurückgegriffen. Eingeführt wurden vor allem die durch Cyanidionen und Heterazoliumcarbene vermittelten Reaktionen von Aldehyden mit anderen Aldehyden [Gl. (1)] oder α,β -

ungesättigten Carbonylverbindungen [Gl. (2)], die zu den direktesten Methoden zur Erzeugung von Acylanionen zählen.

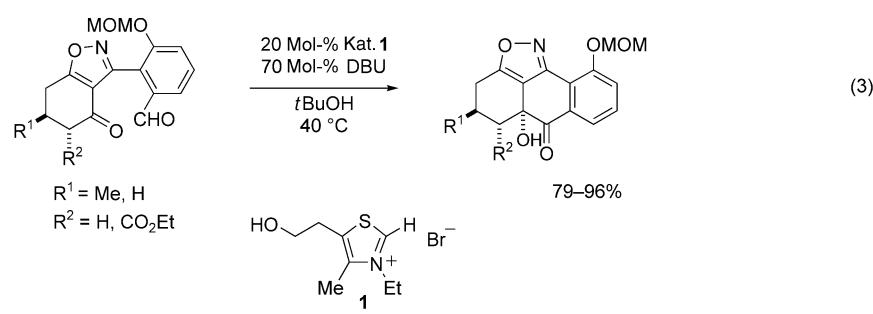


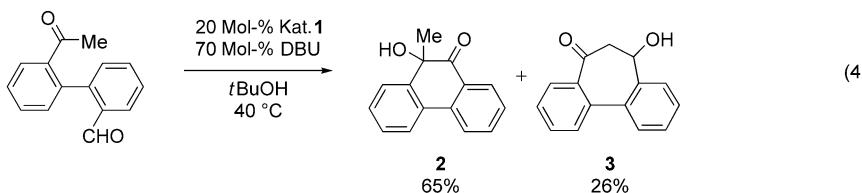
Bis vor kurzem war nicht bekannt, dass sich Ketone in nichtenzymatischen Reaktionen benzoinartig verhalten, obwohl frühere Untersuchungen von Hüning und Wehner gezeigt hatten, dass Silyloxynitril-Anionen leicht unter aprotischen Bedingungen an Keton-Elektrophile addiert werden können.^[5] Beschrieben wurden auch decarboxylierende Benzoin-Additionen an Ketone mit Pyruvat-Donoren in Gegenwart von Thiamindiphosphat(ThDP)-abhängigen Enzymen.^[6] Lange war unklar, ob eine Aldehyd-Keton-Kupplung ohne CO₂-Verlust thermodynamisch begünstigt ist. Vor kurzem zeigten nun Suzuki et al., dass eine intramolekulare gekreuzte Benzoinreaktion zwischen einem Aldehyd und einem Keton unter

herkömmlichen Bedingungen (Alkohol als Lösungsmittel, Thiazoliumcarben-Katalyse) ausgeführt werden kann [Gl. (3); MOM = Methoxymethyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en].^[7] Bemerkenswerterweise erfordert die Reaktion keine Voraktivierung funktioneller Gruppen und resultiert in einer synthetisch wertvollen Anellierung und stereoselektiven Einführung einer tertiären Alkoholgruppe. Die Thiazoliumcarben-Variante verläuft mit signifikant höheren Ausbeuten als die Cyanid-katalysierte Reaktion, und die intermolekulare Aldehyd-Dimerisierung ist weitgehend unterdrückt. Das Fehlen von Produkten einer HomoadDITION ist vermutlich auf unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten zurückzuführen ($k_{\text{intra}} > k_{\text{inter}}$), denkbar ist aber auch, dass ein Dimer zwar reversibel gebildet wird, das intramolekulare Benzoin-Addukt aber eine thermodynamische Senke ist. Es werden relativ hohe Mengen an Thiazoliumsalz und Base (DBU) benötigt, allerdings kommt man bei höheren Substratkonzentrationen auch mit Katalysatorbeladungen von nur etwa 5 Mol-% aus. Unter den Reaktionsbedingungen findet eine interessante chemoselektive Benzoinkondensation neben einer intramolekularen Aldoladdition statt, wobei das α -Hydroxycyclohexanon **2** be-



[*] Prof. J. S. Johnson
Department of Chemistry
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, NC 27599-3290 (USA)
Fax: (+1) 919-962-2388
E-mail: jsj@unc.edu





vorzugt vor dem β -Hydroxycycloheptanon 3 (ca. 2.5:1) gebildet wird [Gl. (4)].

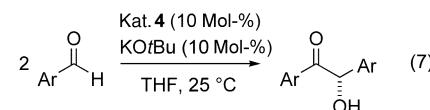
Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine intermolekulare gekreuzte Aldehyd-Keton-Benzoinkupplung überhaupt möglich ist. Da kein universelles Syntheseprotokoll für gekreuzte Aldehyd-Aldehyd-Benzoinkondensationen bekannt ist, erscheint dies ein hochgestecktes Ziel. Das bevorzugte Produkt bei der Umsetzung zweier Aldehyde ist meist schwer vorherzusagen, und bis vor kurzem war die enantioselektive Bildung eines gemischten Benzoin unbekannt. Ein wichtiger Fortschritt war die Entwicklung einer enzymkatalysierten Reaktion durch Müller et al.,^[8] die eine sowohl regioselektive als auch enantioselektive Kupplung von Aldehyd-Paaren ermöglicht [Gl. (5); DMSO = Dimethylsulfoxid]. Das beobachtete Donor-Acceptor-Verhalten eines Aldehyd-Paars ist oft Ausdruck der Reversibilität der Benzoin-Reaktion. Die Ergebnisse von Müller et al. belegen allerdings, dass auch eine kinetische Kontrolle möglich ist. Bei den enantioselektiven Varianten ist ein Halogensubstituent in der *ortho*-Position des

aromatischen Acceptor-Aldehyds essenziell, während der Donor-Aldehyd eine Vielzahl an Substitutionsmustern toleriert. Mit der ThDP-abhängigen Benzaldehyd-Lyase war sogar eine hochselektive kinetische Racematspaltung durch Retro-Benzoinkondensation möglich. Dabei werden die aus der Rückreaktion des schnell reagierenden *R*-Enantiomers freigesetzten Aldehyde mit Acetaldehyd abgefangen [Gl. (6)], und das nichtreagierende *S*-Enantiomer wird in enantiomerreiner Form erhalten. Diese Methode ermöglicht den Zugang zu beiden gemischten Benzoin-Enantiomeren, da die Bildung des *R*-Enantiomers in der Hinreaktion bevorzugt ist.

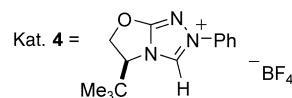
Nichtenzymatische Methoden für katalytische Benzoin-Reaktionen, die nicht den genannten Einschränkungen hinsichtlich der Substrate unterliegen, wurden ebenfalls kürzlich entwickelt. Mit diesem Cyanid-katalysierten Ansatz wurden gemischte Silylbenzoin-Additionen regiospezifisch mit einem breiten Spektrum an Substraten ausgeführt, allerdings war die vorherige Synthese von Acylsilanen erforderlich, und die Pro-

dukte wurden nur in racemischer Form erhalten.^[9]

Die Verwendung enantiomerenangereicherter Heterazoliumsalze als Katalysatorvorstufen bei enantioselektiven Umpolungsreaktionen wurde erstmals von Sheehan und Hara beschrieben.^[10] Die Arbeitsgruppen von Enders und Rovis griffen kürzlich dieses Konzept zur Entwicklung bemerkenswert selektiver Katalysatoren wieder auf. Der hinsichtlich Reaktivität und Selektivität entscheidende Fortschritt bei diesen Arbeiten war die Einführung von Triazoliumcarbenen anstelle der herkömmlich verwendeten Thiazoliumcarbene als Katalysatoren. Die enantioselektive Dimerisierung aromatischer Aldehyde gelang mit einem von *tert*-Leucin abgeleiteten nucleophilen Carben-Katalysator

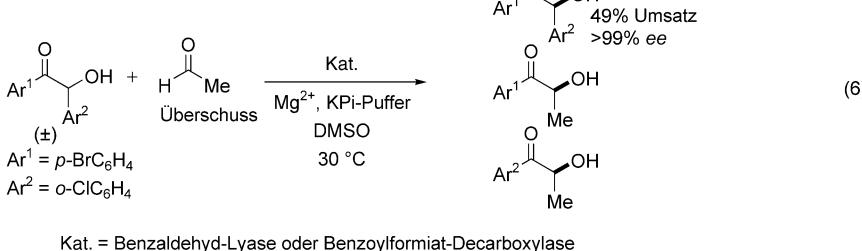
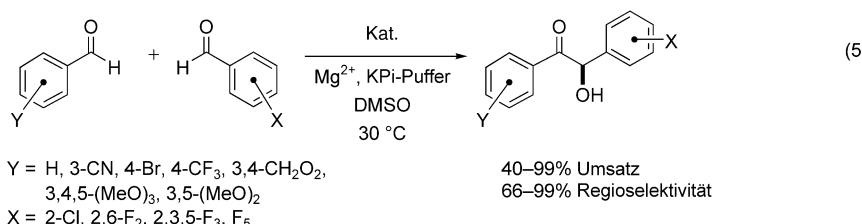


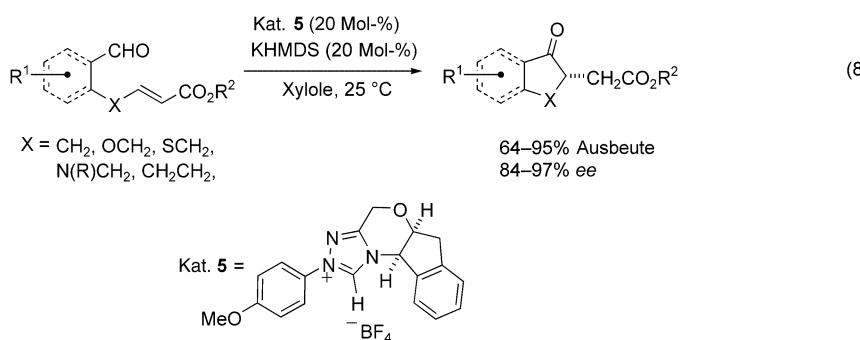
Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-CIC₆H₄, 8–83%
4-BrC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Ausbeute
3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 53–95% ee
2-Furyl, 2-Naphthyl



[Gl. (7)].^[11] Elektronenreiche Aldehyde führen generell zu höher enantiomerenangereicherten α -Hydroxyketonen als elektronenarme (bis zu 95% ee). Die präzise Einhaltung der Reaktionsbedingungen war essenziell, da Benzoin in Gegenwart der basischen Carbene zur Racemisierung neigen.^[12]

Enantioselektive katalytische intramolekulare Stetter-Reaktionen gehen ursprünglich auf Enders et al. zurück^[1] und wurden von Rovis et al. weiterentwickelt.^[13] Von enantiomerenangereichertem Aminoindanol abgeleitete Triazoliumcarben-Katalysatoren lieferten die anellierten Produkte mit ausgezeichneter Enantioselektivität und hohen chemischen Ausbeuten [Gl. (8); KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid]. Eine elektronenschiebende Gruppe am aromatischen Ring des Triazoliumcarben führte zur optimalen Kombination von chemischer Ausbeute und Enantioselektivität. Die katalytischen Anellie-



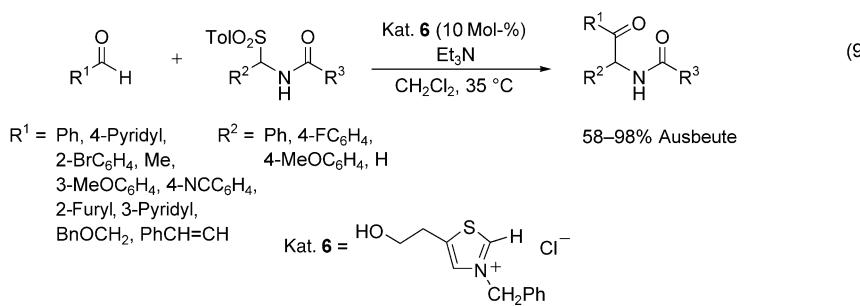


rungsreaktionen tolerieren eine breite Spanne von Gruppen X [siehe Gl. (8)], wenngleich das Benzofuranon-Produkt ($X = \text{O}$) stark anfällig gegen Racemisierung ist.

Die Fortschritte bei der Entwicklung einer enantioselektiven intermolekularen Stetter-Reaktion sind bislang recht bescheiden. Haupthindernis dürfte die konkurrierende Bildung eines stabilen Konjugats aus dem Michael-Acceptor und dem Carben sein.^[14]

Murry und Frantz et al. beschrieben die Acylierung von intermediär erzeugten Acyliminen mit einem Thiazoliumcarben als Katalysator [Gl. (9)].^[15] Der entscheidende Punkt dieser Reaktion ist, dass das Acylimin-Elektrophil mit dem Aldehyd konkurrieren kann, da ansonsten eine einfache Benzoinkondensation resultieren würde. Das Imin wird *in situ* durch Einwirkung von Triethylamin auf ein Arylsulfonylamid

erzeugt und geht anschließend in die bei katalytischen Benzoinkondensationen gängig vermutete Thiazolamin-Zwischenstufe über. Die Ausbeuten waren mit einer Reihe von Aldehyden und Iminen gut bis sehr gut. Interessanterweise wurde keine Homodimerisierung beobachtet, und die gebildeten α -Amidoketon-Produkte zeigen unter den Reaktionsbedingungen keine Neigung zur Rückreaktion, wie durch Überkreuz-Experimente bewiesen wurde. Anders als bei vielen anderen Benzoin-Reaktionen fungiert Benzoin selbst nicht als Substrat bei dieser Reaktion: Offenbar katalysiert das Thiazoliumcarben nicht die Rückreaktion $\text{PhC(O)CH(OH)-Ph} \rightarrow 2\text{PhCHO}$. Die Beobachtung einer kinetisch kontrollierten Produktverteilung ist ein verheißungsvoller Befund für die Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieser α -Amidoketon-Synthese.



Die hier vorgestellte Chemie – alle Ergebnisse wurden in den vergangenen drei Jahren veröffentlicht und damit mehr als ein Jahrhundert nach der erstmaligen Beschreibung der Benzoinkondensation – sollte zur Entwicklung neuer katalytischer Methoden mit d^1 -Nucleophilen animieren. Die Forschungen zur Gewinnung von aktiveren und kompatibleren Katalysatoren werden ohne Zweifel weiter andauern und zu weiteren Erfolgen führen.

- [1] D. Enders, K. Breuer in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 1093–1102.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [3] W. S. Ide, J. S. Buck, *Org. React.* **1948**, *4*, 269–304.
- [4] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Org. React.* **1991**, *40*, 407–496.
- [5] S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2062–2067.
- [6] M. Pohl, B. Lingen, M. Müller, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5288–5295.
- [7] Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432–8433.
- [8] P. Dünkelmann, D. Kolter-Jung, A. Nitsche, A. S. Demir, P. Siegert, B. Lingen, M. Baumann, M. Pohl, M. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12084–12085.
- [9] X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2534–2536.
- [10] J. C. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196–1199.
- [11] D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822–1824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743–1745.
- [12] Y.-K. Kim, A. Streitweiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5757–5761.
- [13] M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298–10299.
- [14] D. Enders, K. Breuer, U. Kallfass, T. Balensiefer, *Synthesis* **2003**, 1292–1295.
- [15] J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696–9697.