

Carbonylaktivierung durch doppelte Wasserstoffbrückenbildung: ein neues Werkzeug für die asymmetrische Katalyse

Petri M. Pihko*

Stichwörter:

Aldolreaktionen · Asymmetrische Katalyse · Cycloadditionen · Organische Katalyse · Wasserstoffbrücken

Ein Grundprinzip der modernen Carbonylchemie ist die selektive Aktivierung von Carbonylgruppen durch Protonen- oder Lewis-Säuren. Die freien Elektronenpaare des Carbonylsauerstoffatoms können als harte Lewis-Basen angesehen werden. Ihre Koordination an eine Lewis-Säure verringert die Elektronendichte am Sauerstoffatom und die Energie des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals, des $C=O-\pi^*$ -Orbitals. Dadurch wird die Carbonylgruppe für einen nucleophilen Angriff aktiviert. Harte, kleine Lewis-Säuren sind hier besonders wirksam und das Proton als kleinste mögliche Lewis-Säure mit am besten geeignet.^[1] Deswegen ist es nicht überraschend, dass zahlreiche Reaktionen von Carbonylverbindungen durch Zugabe einer katalytischen Menge einer starken Protonensäure zu einer Mischung aus Carbonylverbindung und Nucleophil ermöglicht werden. Das Paradebeispiel hierfür ist die Bildung von Halbacetalen und Acetalen aus Carbonylverbindungen und Alkoholen.

Allerdings werden zahlreiche Reaktionen, einschließlich C-C-Verknüpfungen, durch Protonensäuren stark beeinträchtigt. Die erforderlichen Nucleophile (Enolate, Enamine, Cyanide etc.) werden in saurem Milieu schnell abge-

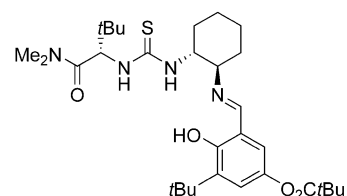
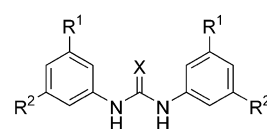
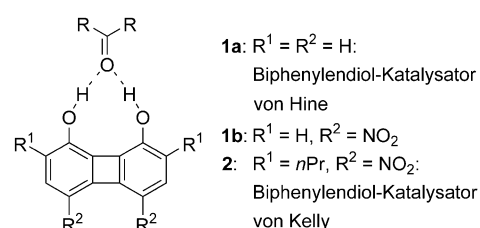
fangen oder zerstört. Ferner induzieren Protonensäuren gewöhnlich zahlreiche unerwünschte Nebenreaktionen wie Eliminierungen, Epimerisierungen und Polymerisationen. Aus diesen Gründen ist die Aktivierung von Carbonylverbindungen mit harten Lewis-Säuren zum Standardverfahren für selektive C-C-Kupplungen z.B. durch Aldol-, Diels-Alder- und Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktionen geworden.^[2]

Starke Protonensäuren sind als Katalysatoren nicht notwendig, wenn die Reaktion unter allgemeiner Säurekatalyse (GAC, general acid catalysis) verläuft, der Protonentransfer also nur im Übergangszustand eintritt oder der Katalysator den Übergangszustand durch Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert. Additionsreaktionen von Carbonylverbindungen werden normalerweise von einer merklichen Änderung des pK_a -Werts des Carbonylsauerstoffatoms begleitet. Daher können auch allgemeine Säuren den Übergangszustand stabilisieren und als Katalysatoren fungieren.^[3] Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass in der enzymatischen Carbonylchemie die GAC-Katalyse eine große Rolle spielt.^[4]

Die Entwicklung synthetischer GAC-Katalysatoren für die Carbonylchemie verlief langsam. In den achtziger Jahren zeigten Hine und Mitarbeiter in wegweisenden Studien, dass 1,8-Biphenyldiole wie **1a** (Schema 1) Epoxide für nucleophile Angriffe aktivieren.^[5] 1990 dehnten Kelly et al.^[6] dieses Ver-

fahren auf Carbonylverbindungen aus und entwickelten eine Reihe von Biphenyldiol-Katalysatoren wie **2** für die Diels-Alder-Reaktion.

Diarylharnstoffderivate wie **3a** mit elektronenziehenden Substituenten kokristallisieren leicht mit zahlreichen Protonenacceptoren, darunter auch Carbonylverbindungen. Diese Entdeckung von Etter et al.^[7] führte zur Entwicklung von Harnstoffkatalysatoren.



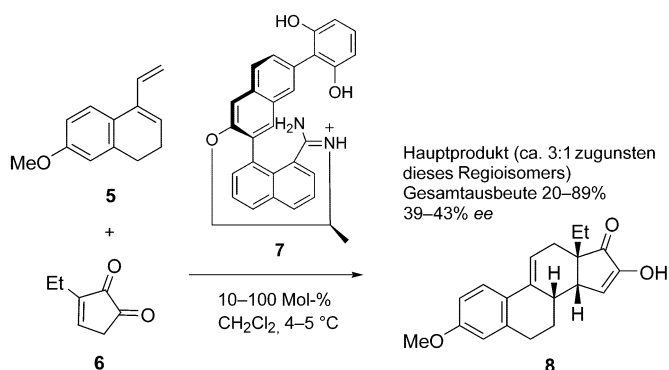
Schema 1. Carbonylaktivierung durch organische Katalysatoren, die zwei Wasserstoffbrückenbindungen bilden können.

[*] Dr. P. M. Pihko
Laboratory of Organic Chemistry
Department of Chemical Technology
Helsinki University of Technology
FIN-02015 HUT (Finnland)
Fax: (+358) 94-512-538
E-mail: petri.pihko@hut.fi

Besonders erwähnenswert sind dabei die Pionierarbeiten über Sulfoxidallylierungen^[8a] und Claisen-Umlagerungen^[8b] mit

Diarylharnstoff-Katalysatoren durch Curran und Kuo. In die Carbonylchemie (für Diels-Alder-Reaktionen) führten später Schreiner und Mitarbeiter^[9] eine Reihe von Thioharnstoff-katalysatoren wie **3b** ein. Die bedeutendsten Fortschritte bei Harnstoff- und Thioharnstoffkatalysatoren erzielten Jacobsen et al.^[10] Sie optimierten Schiff-Basen mit Harnstoff- oder Thioharnstoffresten (z. B. **4**) als Katalysatoren für asymmetrische Strecker- und Mannich-Reaktionen. Auch wenn diese Katalysatoren noch nicht für asymmetrische Carbonylreaktionen eingesetzt wurden, kann man zumindest sagen, dass sie die enantioselektivsten aller bisher bekannten zweifach wasserstoffverbrückenden Katalysatoren sind.

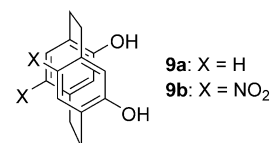
Insgesamt belegten diese frühen Untersuchungen, dass die katalytische Carbonylaktivierung durch doppelte Wasserstoffbrückenbindung möglich ist (Schema 2). Damit wurde auch der Weg für asymmetrische Carbonylreaktionen nach diesem Prinzip bereitet. Über die erste durch Wasserstoffbrückenbindungen vermittelte enantioselektive Diels-Alder-Reaktion berichteten im Jahr 2000 Göbel und Mitarbeiter.^[11] Sie setzten axial chirale Amidiniumwirtverbindungen ein, um enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen zwischen Dienen wie **5** und dem Diketodienophil **6** zu kataly-



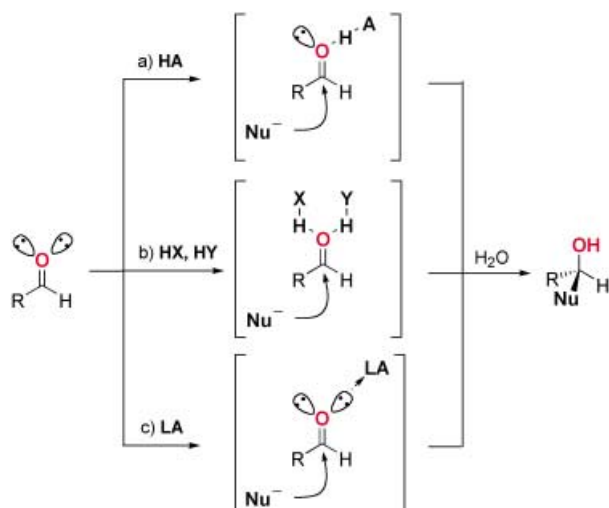
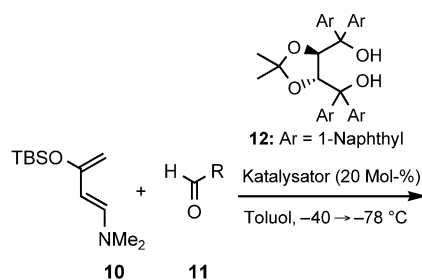
Schema 3. Axial chiraler Amidiniumkatalysator von Göbel et al. für Diels-Alder-Reaktionen.^[11] Gegenion von **7**: Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat.

sieren (Schema 3). Die Enantioselektivitäten waren zwar mäßig (maximal 43 % ee mit stöchiometrischen Mengen des Amidiniumsalzes **7**), die Reaktionsgeschwindigkeiten aber um mehr als den Faktor 100 höher. Ferner konnten die Amidiniumsalze auch in katalytischen Mengen eingesetzt werden. Später untersuchten Braddock et al.^[12] die planar chiralen Phanole **9a** und **9b** (Schema 4) als Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen. Die Geschwindigkeit der Reaktion von Cyclopentadien mit ungesättigten Aldehyden oder Ketonen wurde erhöht (um den Faktor 2–30), die Reaktionen verliefen aber nicht enantioselektiv.

Die interessantesten Entwicklungen auf diesem Gebiet sind neuesten Datums. Rawal und Mitarbeiter untersuchen

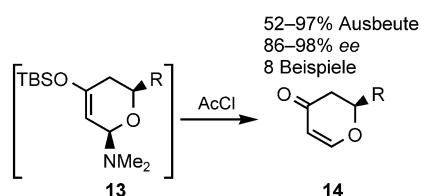


Schema 4. Phenol-Katalysatoren von Braddock et al. für Diels-Alder-Reaktionen.^[12]



Schema 2. Drei Arten der Carbonylaktivierung durch Koordination: a) einfache Wasserstoffbrückenbindung (z. B. Präassoziation oder Wasserstoffbrückenbindung einer allgemeinen Säure HA); b) doppelte Wasserstoffbrückenbindung; c) Lewis-Säure(LA)-Aktivierung.

die Beschleunigung von HDA-Reaktionen durch Wasserstoffbrückenbindungen, insbesondere bei der Reaktion des hoch aktivierten Diens **10** mit Aldehyden oder Ketonen (Schema 5). Zunächst wiesen sie eine Beschleunigung dieser Reaktionen um nahezu drei Größenordnungen durch Lösungsmittel nach, die Wasserstoffbrückenbindungen bilden können.^[13] Schon wenig später beschrieben sie eine beschleunigte, hoch enantioselektive Variante der HDA-Re-

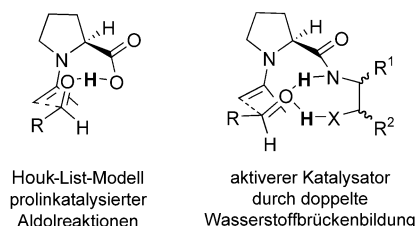


Schema 5. Enantioselektive Taddol-katalysierte HDA-Reaktionen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, R = Alkyl, Aryl.

aktion.^[14] Der optimale Katalysator war das 1-Naphtyl-Taddol **12**. Das Mono- und das Dimethoxyderivat von **12** erwiesen sich als schlechte Katalysatoren, womit auch für **12** die Bildung von zwei Wasserstoffbrückenbindungen zum Aldehyd naheliegend ist. Nach Umsetzung mit Acetylchlorid zur Abspaltung der TBS- und Dimethylamino-

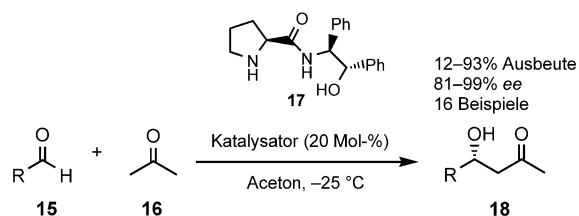
lenten Enantioselektivitäten (86–98 % ee) und Ausbeuten die Dihydropyrrone **14** erhalten.

Prolinkatalysierte Aldolreaktionen sind wegen der Einfachheit und leichten Verfügbarkeit des Katalysators intensiv untersucht worden.^[15] Das jüngst publizierte Houk-List-Modell^[16] prolinkatalysierter Aldolreaktionen (Schema 6) erklärt die Selektivität der intramolekularen (z.B. der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion^[15a,b]) wie der intermolekularen Varianten. Letztere

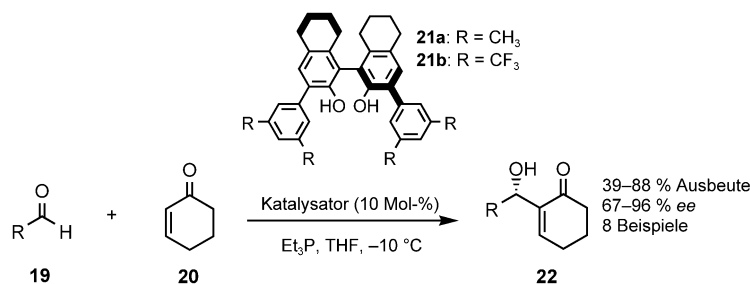


Schema 6. Das Houk-List-Modell prolinkatalysierter Aldolreaktionen und eine Erklärung für den Erfolg der Gong-Wu-Aldolkatalysatoren. X = O, N.

wurden durch List et al.,^[15c,d,f] Barbas et al.^[15e] und Northrup und MacMillan ausgearbeitet.^[15g] Gemäß dem Houk-List-Modell aktiviert die Prolin-Carboxygruppe den Carbonylacceptor durch Wasserstoffbrückenbindungen. Vor kurzem stellten Gong, Wu und Mitarbeiter fest,^[17] dass kleine, von Prolin abgeleitete Carboxamidalkohole (Schema 6) effiziente Aldolkatalysatoren sind, die ebenfalls den Carbonylacceptor durch doppelte Wasserstoffbrückenbildung aktivieren. Der Gong-Wu-Katalysator **17** (Schema 7) ist deutlich enantioselektiver als Prolin. Für die durch **17** katalysierte Reaktion zwischen Aceton und Benzaldehyd wiesen die Autoren durch Ab-initio-Rechnungen einen Übergangszustand mit Wasserstoffbrücken-



Schema 7. Enantioselektive Aldolreaktionen mit dem zwei Wasserstoffbrückenbindungen bildenden Katalysator **17**.



Schema 8. Katalytische asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit einem modifizierten Binol als Katalysator.

bindungen von der Amid- und der Hydroxy- zur Aldehydgruppe nach.

McDougal und Schaus berichteten über eine enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit einer chiralen Brønsted-Säure als Katalysator (Schema 8).^[18] Ihre von Binol abgeleiteten Katalysatoren wie **21a** und **21b** bilden vermutlich ebenfalls eine Wasserstoffbrückenbindung zum Substrat Cyclohexanon und steuern so die Addition des Phosphannucleophils. Mit dem O-methylierten Derivat des Katalysators war die Enantioselektivität deutlich niedriger.

Die hier geschilderten Beispiele sind sicher erst der Anfang. Angesichts der großen Zahl an Enzymen, die Wasserstoffbrückenbindungen zur Aktivierung von Carbonylverbindungen nutzen, sind für die nahe Zukunft neuartige Katalysatortypen und durch Wasserstoffbrückenbindungen aktivierte Reaktionen zu erwarten.

J. B. Tobin, *Science* **1994**, 264, 1927–1930; c) für eine weitere Diskussion siehe: A. Warshel, A. Papazyan, P. A. Kollman, *Science* **1995**, 269, 102–104; d) die Antwort der Autoren findet sich als: W. W. Kleland, M. M. Kreevoy, *Science* **1995**, 269, 104; e) P. A. Frey, *Science* **1995**, 269, 104–106.

- [5] a) J. Hine, S.-M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5096–5099, zit. Lit.; b) J. Hine, K. Ahn, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2083–2086.
- [6] T. R. Kelly, P. Mechani, V. S. Ekkundi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3381–3384.
- [7] a) M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896–5897; für eine anregende Darstellung siehe: b) M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120–126.
- [8] a) D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259–3262; b) D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647–6650.
- [9] a) Für eine kurze und klare Übersicht über die frühe Entwicklung dieses Gebiets siehe: P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289–296; b) siehe auch: A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407–414.
- [10] Für ausgewählte Beispiele siehe: M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902; b) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1336–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1279–1281; c) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012–10013; d) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964–12965.
- [11] T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, 2, 179–181.
- [12] D. C. Braddock, I. D. MacGilp, B. G. Perry, *Synlett* **2003**, 1121–1124.
- [13] Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9662–9663.
- [14] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, 424, 146.
- [15] Für Beispiele intramolekularer prolinalysierter Aldolreaktionen siehe: a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *An-*

gew. Chem. **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621; für Beispiele intermolekularer prolinkatalysierter Aldolreaktionen siehe: c) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395–2396; d) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386–7387; e) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123,

5260–5271; f) C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2891–2894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2785–2788; g) für eine prolinkatalysierte Aldolreaktion zwischen zwei Aldehyden siehe: A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798–6799; h) für eine Übersicht über prolinkatalysierte asymmetrische Reaktionen siehe: B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573–5590.

- [16] a) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16–17; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475–2479.
[17] Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262–5263.
[18] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094–12095.

BE ON

THE BALL!

Wollen Sie regelmäßig und aktuell über neue WILEY-VCH-Produkte und -News in Ihrem Interessensgebiet informiert werden? Gezielt, schnell und unkompliziert?

Registrieren Sie sich jetzt
für den kostenlosen
**WILEY-VCH
Alerting Service**

Dann registrieren Sie sich heute noch für den kostenlosen
WILEY-VCH Alerting Service unter <http://www.wiley-vch.de/home/pas>.

Sie erhalten regelmäßig einen E-Mail-Newsletter, der Sie auf dem neuesten Stand hält.

Erfahren Sie mehr, schneller, gezielter – und bleiben Sie am Ball!

www.wiley-vch.de