

# Strategien zur katalytischen asymmetrischen elektrophilen $\alpha$ -Halogenierung von Carbonylverbindungen\*\*

Martin Oestreich\*

## Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Carbonylverbindungen · Halogenierungen · Homogene Katalyse · Lewis-Säuren

Die moderne enantioselektive Synthese hält eine große Auswahl an katalytischen asymmetrischen Reaktionen zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-, Kohlenstoff-Heteroatom- und Kohlenstoff-Wasserstoff-Kupplung bereit. Demgegenüber waren effiziente Methoden zum stereoselektiven Aufbau von Kohlenstoff-Halogen-Bindungen in Gegenwart katalytischer Mengen eines chiralen Auxiliars lange Zeit außerordentlich selten. In Anbetracht dessen, dass diese funktionellen Gruppen als Dreh- und Angelpunkte für weitere stereospezifische Umsetzungen dienen und das Kohlenstoff-Halogen-Strukturmotiv in zunehmendem Maße in der medizinischen Chemie und den Materialwissenschaften an Bedeutung gewinnt, ist die Suche nach katalytischen asymmetrischen Kohlenstoff-Halogen-Kupplungen in den vergangenen Jahren erheblich in Schwung gekommen.<sup>[1]</sup>

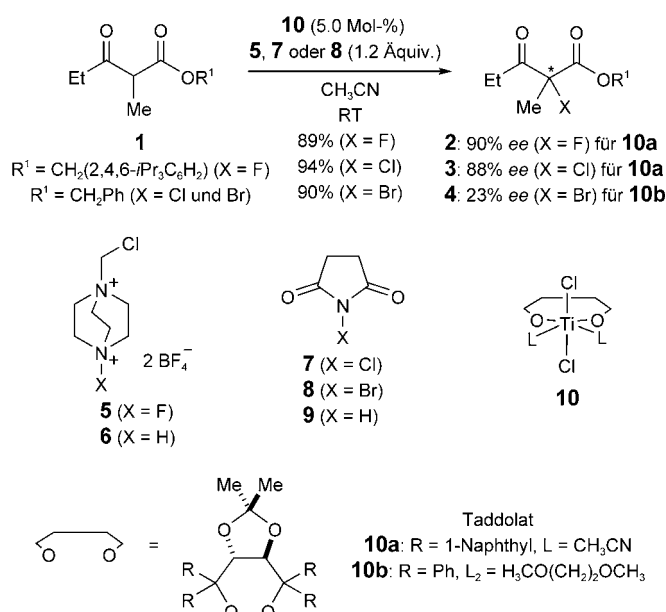
Stereoselektive Kohlenstoff-Halogen-Kupplungen beruhten ursprünglich entweder auf diastereoselektiven substratkontrollierten<sup>[2,3]</sup> oder enantioselektiven reagenskontrollierten<sup>[1,4]</sup> Verfahren. Beiden Ansätzen ist für gewöhn-

lich die elektrophile Halogenierung von Silicium- oder Metallenolaten gemein. Eine solche Vorgehensweise scheint für katalytische asymmetrische Varianten prädestiniert, denn eine Lewis-Säure-Katalyse ist zumindest vorstellbar.

Dieses Konzept aufgreifend beschrieben Hintermann und Togni in zwei richtungsweisenden Arbeiten die ersten Lewis-Säure-katalysierten asymmetrischen  $\alpha$ -Halogenierungen von Carbonylverbindungen (Schema 1).<sup>[5,6]</sup> Sowohl die  $\alpha$ -Fluorierung ( $1 \rightarrow 2$ )<sup>[5]</sup> als auch die  $\alpha$ -Chlorierung ( $1 \rightarrow 3$ )<sup>[6]</sup> verliefen in Gegenwart der chiralen Lewis-Säuren **10** auf Titan(IV)-Basis mit exzellenter Enantioselektivität. Die entsprechende  $\alpha$ -Bromierung ( $1 \rightarrow 4$ )<sup>[6]</sup> war un-

ter identischen Reaktionsbedingungen etwas weniger erfolgreich.

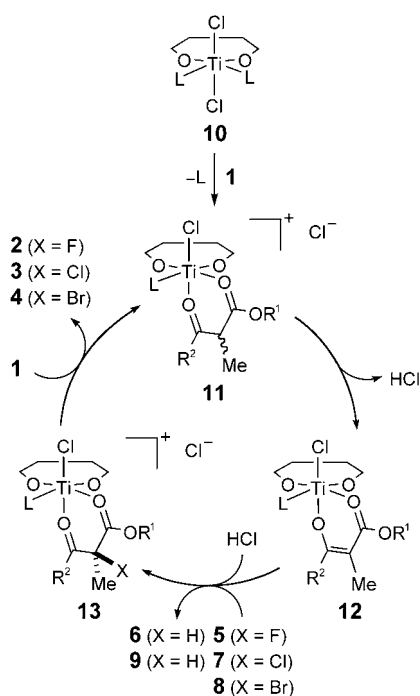
Ein vereinfachter Katalysezyklus ist in Schema 2 wiedergegeben. Die Lewis-Säure **10** koordiniert das Substrat **1** ( $10 \rightarrow 11$ ) und erleichtert so dessen Enolisierung ( $11 \rightarrow 12$ ). Der elektrophile Angriff der Halogenquelle **5**, **7** oder **8** erfolgt vorzugsweise von der Si-Seite des Schlüsselintermediats **12** ( $12 \rightarrow 13$ ). Die koordinative Zweizähnigkeit von **1** ist zweifelsohne mitentscheidend für die hohe Seitenselektivität im elektrophilen Halogenierungsschritt. Weitere Faktoren für die beobachtete hohe Enantioselektivität wurden ebenfalls durch Togni et al. anhand theoretischer Methoden untersucht.<sup>[7]</sup>



Schema 1. Lewis-Säure-katalysierte asymmetrische  $\alpha$ -Halogenierungen.

[\*] Dr. M. Oestreich  
 Institut für Organische Chemie und Biochemie  
 Albert-Ludwigs-Universität  
 Albertstraße 21  
 79104 Freiburg (Deutschland)  
 Fax: (+49) 761-203-6100  
 E-mail: martin.oestreich@orgmail.chemie.uni-freiburg.de

[\*\*] M.O. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Emmy Noether-Stipendium (2001–2005) und Professor Reinhard Brückner für seine stetige Unterstützung.

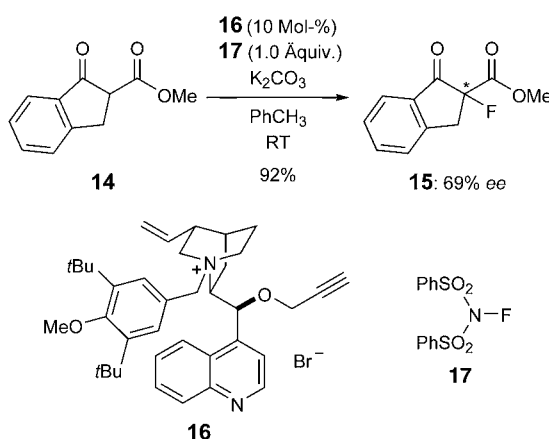


Schema 2. Lewis-Säure-Katalyse.

Auch Lewis-saure Komplexe später Übergangsmetalle mit chiralen nicht-racemischen Liganden wurden als effiziente Katalysatoren identifiziert.<sup>[1,8,9]</sup> Diese Katalysatorsysteme funktionieren ebenfalls nach dem Prinzip der „Zweipunktanbindung“ von 1,3-Dicarbonylverbindungen am Metallzentrum und ergaben in einigen Fällen verbesserte Enantiomerenerüberschüsse.

Eine vielversprechende organokatalytische Strategie für die katalytische enantioselektive  $\alpha$ -Fluorierung wurde von Kim und Park vorgestellt (14  $\rightarrow$  15, Schema 3).<sup>[10]</sup> Das Verfahren basiert auf der Verwendung von chiralen quartären Ammoniumsalzen und ihrer Wirkung als Phasentransferkatalysatoren. Ein Screening mehrerer strukturell verwandter Derivate von Cinchona-Alkaloiden ergab 16 als den am besten geeigneten Katalysator für die elektrophile Fluorierung des aus der leicht enolisierbaren 1,3-Dicarbonylverbindung 14 entstehenden Enolats.

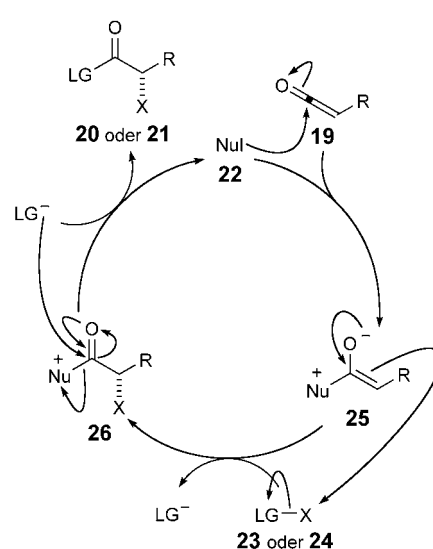
Lectka et al. entwickelten eine ausgeklügelte Reaktionssequenz, die einen allgemeinen Zugang zu optisch hoch angereicherten  $\alpha$ -Chlor- und  $\alpha$ -Bromsubstituierten Estern eröffnet (Schema 4).<sup>[11]</sup> Die eigentlichen Substrate dieses Verfahrens sind Ketene 19, die mithilfe einer auf einem Harz immobilisier-



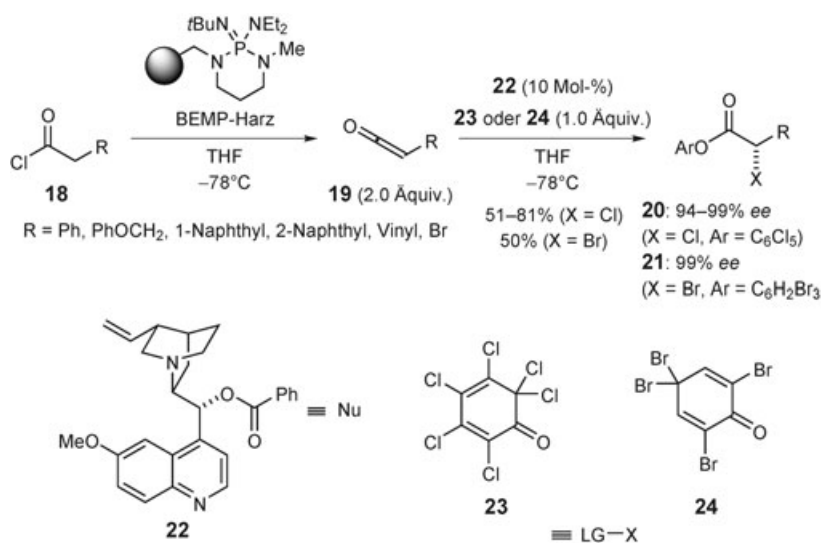
Schema 3. Phasentransferkatalysierte  $\alpha$ -Fluorierung.

ten Phosphazenenbase (BEMP) aus den Säurechloriden 18 freigesetzt werden. Eine Lösung an „sauberm“ 19 wird dann nach Entfernen der Base durch einfache Filtration erhalten. Die nachfolgende Umsetzung von 19 mit einem elektrophilen Chlor- (23) oder Bromreagens (24) in Gegenwart des nucleophilen Organokatalysators 22 (Nu) führt mit sehr hoher Enantioselektivität zu den  $\alpha$ -halogenierten Estern 20 und 21.

Der Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 5 dargestellt.<sup>[11]</sup> Das nucleophile Stickstoffzentrum in 22 greift am elektronenarmen Ketenkohlenstoff unter Bildung eines chiral modifizierten zwitterionischen Enolats an (19  $\rightarrow$  25), das eine gewöhnliche diastereoselektive elektrophile Halogenierung eingeht (25  $\rightarrow$  26). Die Chlorierung und die Bro-



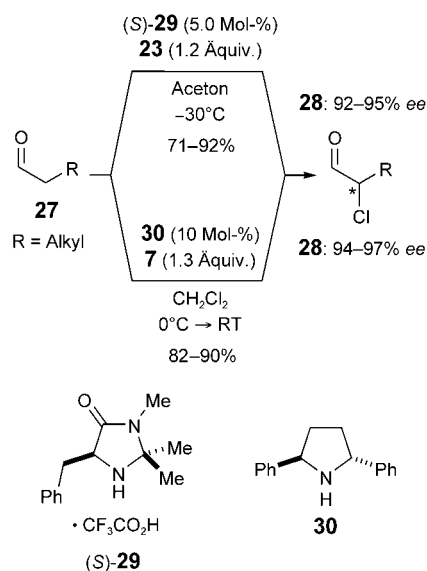
Schema 5. Tandemreaktion bestehend aus Halogenierung und Veresterung.



Schema 4. Durch ein Cinchona-Alkaloid katalysierte  $\alpha$ -Chlorierung und  $\alpha$ -Bromierung. LG = Abgangsgruppe.

ziert eine normalerweise nutzlose Abgangsgruppe, deren Weiterreaktion als Nucleophil aber in diesem Fall ein wesentliches Merkmal des Katalysezyklus ist.

Kürzlich beschrieben MacMillan et al.<sup>[12]</sup> sowie Jørgensen et al.<sup>[13]</sup> unabhängig voneinander die erste direkte und organokatalytische  $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyden (**27**→**28**, Schema 6).

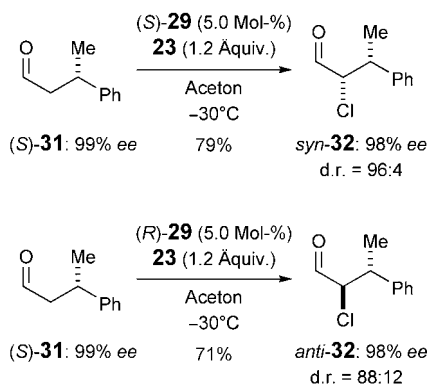


**Schema 6.** Organokatalytische  $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyden (R = primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl) durch Enamin-Katalyse.

Diese Enamin-Katalyse wurde anfangs entsprechend der verwandten prolinkatalysierten  $\alpha$ -Oxidation und  $\alpha$ -Aminierung verstanden, aber gerade Prolin stellte sich als schlechter chiraler Katalysator für die elektrophile Chlorierung elektronenreicher Enamine heraus (niedriger Enantiomerenüberschuss bei vollständigem Umsatz). MacMillan et al.<sup>[12]</sup> waren mit ihrem Organokatalysator (*S*)-**29** und Lectkas Chlorquelle **23** erfolgreich, während Jørgensen et al.<sup>[13]</sup> vergleichbare Ergebnisse mit einer Kombination aus dem Amin **30** und der Chlorquelle **7** erzielten. Beide Methoden funktionieren mit einem breiten Spektrum an Substraten,<sup>[12]</sup> und auch ein Aldehyd mit einer Methylketongruppe in der Alkylkette reagiert chemoselektiv (78%, 87% ee). Erwähnenswert ist die hohe konfigurations Stabilität der  $\alpha$ -chiralen Aldehyde **28**. Weder die Reaktionsbedingungen noch die Aufreinigung an einer speziellen festen Pha-

se<sup>[12,13]</sup> führten zu einer nennenswerten Abnahme der Enantiomerenreinheit.

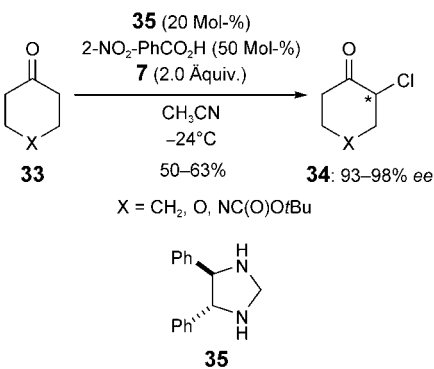
Die ausgezeichnete asymmetrische Induktion durch den Katalysator (*S*)-**29** wurde zudem mit der  $\alpha$ -Chlorierung des  $\beta$ -chiralen Aldehyds (*S*)-**31** nachgewiesen, dessen interne Induktion nahezu vollständig überkompensiert wurde (Schema 7).<sup>[12]</sup> Eindeutiger Beleg für



**Schema 7.** Katalysator- kontra Substratkontrolle.

dieses Verhalten ist das Auftreten eines „matched“- [(*S*)-**31**→*syn*-**32**, katalysiert durch (*S*)-**29**] und eines „mismatched“-Falles [(*S*)-**31**→*anti*-**32**, katalysiert durch den optischen Antipoden (*R*)-**29**].

Kurz darauf gelang Jørgensen et al. die direkte organokatalytische  $\alpha$ -Chlorierung von Ketonen (**33**→**34**, Schema 8).<sup>[14]</sup> Diese Untersuchungen zeigen eindrucksvoll, dass die  $\alpha$ -Chlorierung von Ketonen eben keine einfache Erweiterung der entsprechenden Umsetzung von Aldehyden ist, denn weder Prolin noch die für die Chlorierung von Aldehyden optimalen Katalysatorstrukturen von **29** und **30** (**27**→**28**, Schema 6)



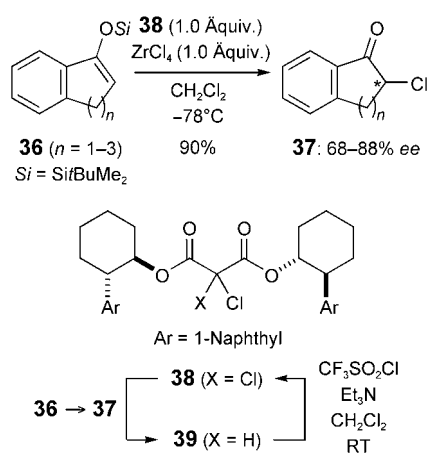
**Schema 8.** Organokatalytische  $\alpha$ -Chlorierung von Ketonen durch Enamin-Katalyse.

erwiesen sich als wirksam bei dieser Reaktion (**33**→**34**, Schema 8).

Eine eingehende Überprüfung mehrerer Organokatalysatoren unter verschiedenen Reaktionsbedingungen führte letztendlich zu dem Imidazolidin **35** als Katalysator der Wahl und zu 2-Nitrobenzoesäure als Promotor. Die Autoren vermuten, dass die Gegenwart von Protonen in zweierlei Hinsicht vorteilhaft ist, nämlich durch 1) Unterstützung der Enamin-Bildung<sup>[15]</sup> und 2) Unterdrückung einer etwaigen Chlorierung des Katalysators. Der genaue Mechanismus ist allerdings noch nicht vollends verstanden. Die für **34** bestimmten Enantiomerenüberschüsse waren im Allgemeinen hoch, während die Ausbeuten bisher nur mittelmäßig waren; letzteres kann höchstwahrscheinlich einer mehrfachen Chlorierung zugeschrieben werden.

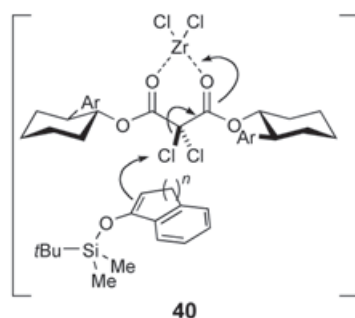
Diese mannigfaltigen Strategien zur katalytischen asymmetrischen  $\alpha$ -Halogenierung wurden in einem außergewöhnlich kurzen Zeitraum von nur fünf Jahren entwickelt.<sup>[6,8–14]</sup> Vor allem die im weitesten Sinne organokatalytischen Verfahren von Lectka<sup>[11]</sup> sowie MacMillan<sup>[12]</sup> und Jørgensen<sup>[13,14]</sup> erweisen sich als relativ allgemeingültig für die jeweilige Substratklasse. Anhand ausgewählter Umsetzungen haben die Autoren zudem den wirklichen Nutzen der  $\alpha$ -halogenierten Carbonylverbindungen als flexibel einsetzbare chirale Synthesebausteine aufblitzen lassen.

Die moderne asymmetrische Chemie geht zweifelsohne in Richtung katalysatorkontrollierter Verfahren, deren Entwicklung darauf abzielt, entsprechende reagens- und substratkontrollierte Methoden abzulösen. Doch manchmal kann Reagenzkontrolle durchaus eine konkurrenzfähige Alternative sein!<sup>[2,4,16]</sup> Abgesehen von mehreren erfolgreichen reagenzkontrollierten asymmetrischen  $\alpha$ -Fluorierungen<sup>[2,4]</sup> wurde kürzlich durch Yamamoto et al. über eine leistungsfähige  $\alpha$ -Chlorierung berichtet.<sup>[16]</sup> Die Autoren konnten zeigen, dass die – von ihnen so benannte – chirale 2,2-Dichlor-1,3-dicarbonyl-„Kontrolleinheit“ **38** unter Lewis-Säure-Aktivierung elektrophiles Chlor stereoselektiv auf Siliciumenolate überträgt (**36**→**37**, Schema 9).<sup>[16]</sup> Das zweizählige **38** wurde mit dem für diesen Zweck einzigartigen Zirkoniumtetra-



**Schema 9.** Reagenskontrollierte  $\alpha$ -Chlorierung von Silicymenolaten.

chlorid aktiviert, wodurch die Übertragung von elektrophilem Chlor auf **36** mit hoher enantiofacialer Selektivität eingeleitet wird (**40**, Abbildung 1). Die



**Abbildung 1.** Vorgeschlagener Mechanismus für die Chlorierung von **36**.

Enantioselectivität hängt – wenig überraschend – vom sterischen Anspruch der Siliciumgruppe ab. Acyclische Substrate funktionieren gleichermaßen gut.

Das neuartige Reagens **38** setzt nur ein kationisches Chloratom frei (**38** → **39**). Die sich daraus ergebende 2-Chlor-1,3-dicarbonylverbindung **39** kann mit geringem Aufwand zurückgewonnen und nach präparativ einfacher Chlorierung wiederverwendet werden (**39** → **38**, Schema 9). Die Autoren deuten in ihrer Arbeit bereits an, dass dieses neue Kon-

zept in naher Zukunft auch auf katalytische asymmetrische Varianten erweitert werden könnte.

Die enantioselective elektrophile  $\alpha$ -Halogenierung von Carbonylverbindungen zählt zu den gegenwärtig lebhaft erforschten Bereichen der asymmetrischen Katalyse. Die vergangenen fünf Jahre haben eine rasante Entwicklung gesehen, die mit der ersten Lewis-Säure-katalysierten enantioselectiven  $\alpha$ -Halogenierung durch Togni et al.<sup>[5,6]</sup> eingeleitet und durch mehrere hochgradig effiziente organokatalytische Verfahren vorangetrieben wurde.<sup>[10–14]</sup> Die Verwendung kommerzieller Reagentien und Katalysatoren (Schema 4 und 6) hat den Weg für die Bereicherung der präparativen organischen Chemie durch eine neue Synthesemethode frei gemacht!

- [1] Übersicht: H. Ibrahim, A. Togni, *Chem. Commun.* **2004**, 1147–1155.
- [2] Übersichten zu nichtkatalytischen stereoselektiven Kohlenstoff-Fluor-Kupplungen: a) S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12431–12477; b) K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1653–1656.
- [3] Substratkontrollierte diastereoselektive  $\alpha$ -Chlorierung und  $\alpha$ -Bromierung mit **7** und **8**: a) W. Oppolzer, P. Dudfield, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5037–5040; b) D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1123–1126; c) P. Duhamel, P. Angibaud, J. R. Desmurs, J. Y. Valnot, *Synlett* **1991**, 807–808.
- [4] Reagenskontrollierte enantioselective  $\alpha$ -Fluorierung von Carbonylverbindungen: a) E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6087–6090; b) F. A. Davis, P. Zhou, C. K. Murphy, G. Sundarababu, H. Qi, W. Han, R. M. Przeslawski, B.-C. Chen, P. J. Carroll, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2273–2280; c) Z. Liu, N. Shibata, Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7583–7587; d) N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7001–7009; e) P. Mohar, J. Baudoux, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4339–4341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4214–4216.
- [5] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4530–4533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4359–4362.
- [6] a) L. Hintermann, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2425–2435; b) H. Ibrahim, F. Kleinbeck, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 605–610.
- [7] S. Piana, I. Devillers, A. Togni, U. Rothlisberger, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1021–1024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 979–982.
- [8] Verwandte Lewis-Säure-katalysierte  $\alpha$ -Fluorierungen: a) Y. Hamashima, K. Yagi, H. Takano, L. Tomás, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14530–14531; b) J.-A. Ma, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1007–1011; c) N. Shibata, T. Ishimaru, T. Nagai, J. Kohno, T. Toru, *Synlett* **2004**, 1703–1706.
- [9] Verwandte Lewis-Säure-katalysierte  $\alpha$ -Chlorierung und  $\alpha$ -Bromierung: a) M. Marigo, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2133–2137; b) L. Bernardi, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2005**, 1324–1326.
- [10] D. Y. Kim, E. J. Park, *Org. Lett.* **2002**, 4, 545–547.
- [11] a) Aktuelle Übersicht: S. France, A. Weatherwax, T. Lectka, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 475–479; b) H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1531–1532; c) A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, J. Esterbrook, T. Lectka, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2049–2051; d) S. France, H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, T. R. Wagerle, M. H. Shah, C. L. Dusich, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4245–4255.
- [12] M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108–4109.
- [13] N. Halland, A. Branton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790–4791.
- [14] M. Marigo, S. Bachmann, N. Halland, A. Branton, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5623–5626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5507–5510.
- [15] Reaktionsbeschleunigung durch Säuren bei Aldolreaktionen, die über Enaminzwischenstufen verlaufen: N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2474–2477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2420–2423.
- [16] Y. Zhang, K. Shibatomi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15038–15039.