

Synthesestrategien

Strategien zur katalytischen asymmetrischen elektrophilen α -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 funktionalen 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.^[1]

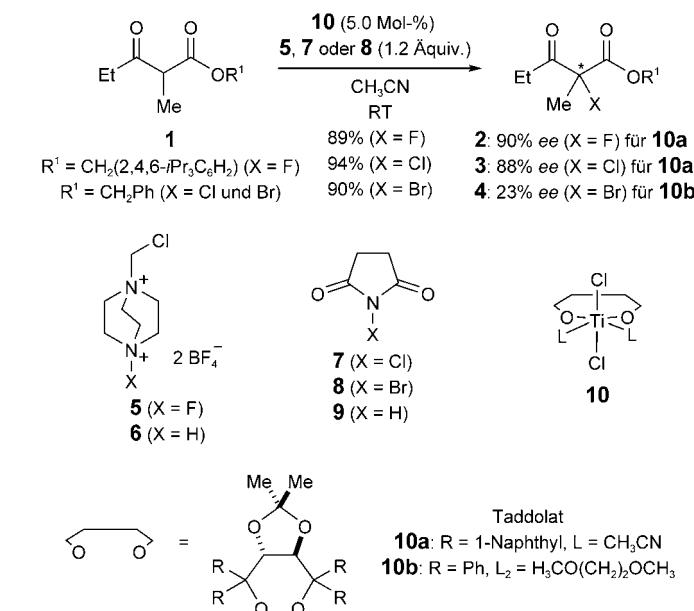
Stereoselektive Kohlenstoff-Halogen-Kupplungen beruhten ursprünglich entweder auf diastereoselektiven substratkontrollierten^[2,3] oder enantioselektiven reagenskontrollierten^[1,4] Verfahren. Beiden Ansätzen ist für gewöhn-

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 richtungweisenden Arbeiten die ersten Lewis-Säure-katalysierten asymmetrischen α -Halogenierungen von Carbonylverbindungen (Schema 1).^[5,6] Sowohl die α -Fluorierung (**1**→**2**)^[5] als auch die α -Chlorierung (**1**→**3**)^[6] verließen in Gegenwart der chiralen Lewis-Säuren **10** auf Titan(*IV*)-Basis mit exzellerter Enantioselektivität. Die entsprechende α -Bromierung (**1**→**4**)^[6] war un-

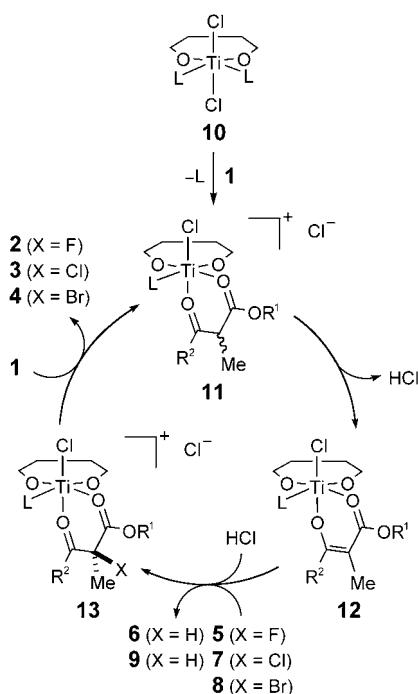
ter identischen Reaktionsbedingungen etwas weniger erfolgreich.

Ein vereinfachter Katalyzyklus ist in Schema 2 wiedergegeben. Die Lewis-Säure **10** koordiniert das Substrat **1** (**10**→**11**) und erleichtert so dessen Enolisierung (**11**→**12**). Der elektrophile Angriff der Halogenquelle **5**, **7** oder **8** erfolgt vorzugsweise von der *Si*-Seite des Schlüsselintermediats **12** (**12**→**13**). Die koordinative Zweizähligkeit 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.^[7]



Schema 1. Lewis-Säure-katalysierte asymmetrische α -Halogenierungen.

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

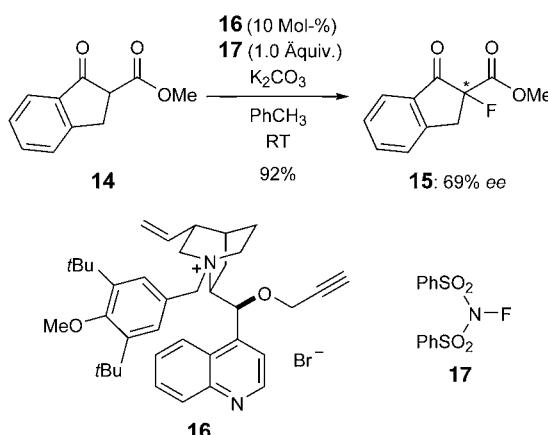


Schema 2. Lewis-Säure-Katalyse.

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

Eine vielversprechende organokatalytische Strategie für die katalytische enantioselektive α -Fluorierung wurde von Kim und Park vorgestellt (**14** → **15**, Schema 3).^[10] 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 α -Chlor- und α -Brom-substituierten Estern eröffnet (Schema 4).^[11] Die eigentlichen Substrate dieses Verfahrens sind Ketene **19**, die mit Hilfe einer auf einem Harz immobilisier-

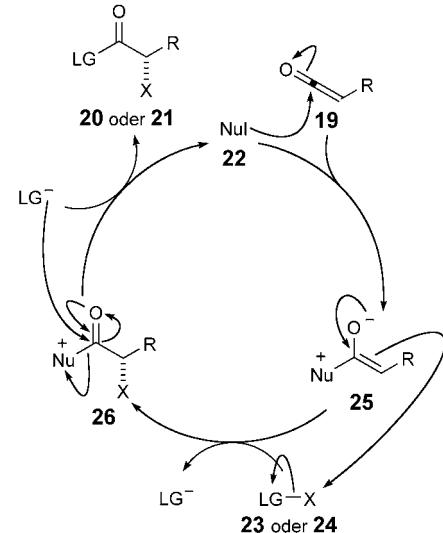


Schema 3. Phasentransferkatalysierte α -Fluorierung.

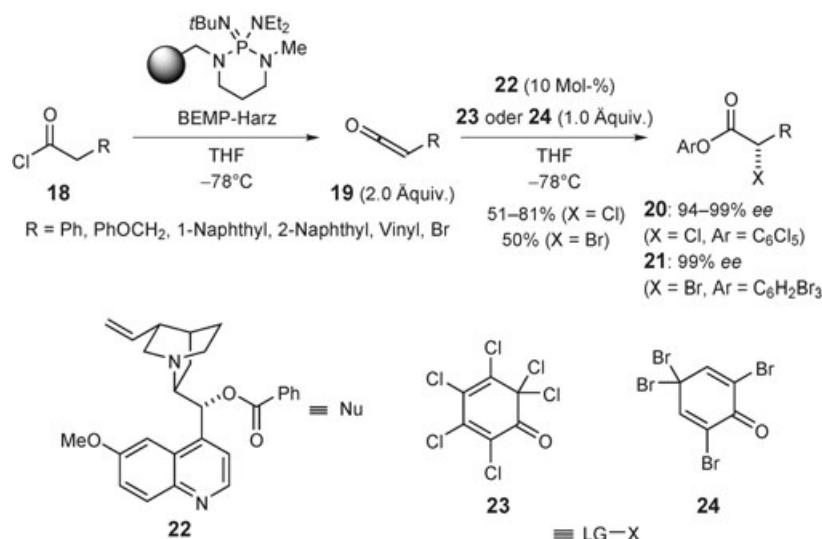
ten Phosphazenkatalysatoren (BEMP) aus den Säurechloriden **18** freigesetzt werden. Eine Lösung an „sauberem“ **19** wird dann nach Entfernen der Base durch einfache Filtration erhalten. Die nachfolgende Umsetzung von **19** mit einem elektrophilen Chlor- (**23**) oder Bromreagens (**24**) in Gegenwart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

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

mierung mit den polyhalogenierten Chinonen **23** und **24** setzt Phenolate als Abgangsgruppen frei, deren Nucleophilie wiederum ausreicht, das chirale Auxiliar in **26** zu substituieren. Damit werden zum einen die Ester **20** bzw. **21** gebildet, zum anderen wird der Organokatalysator **22** einem weiteren Katalyzyklus zugeführt. Der besondere Wert der elektrophilen Halogenquellen **23** und **24** liegt in ihrer Doppelrolle: Die Halogenierung produ-



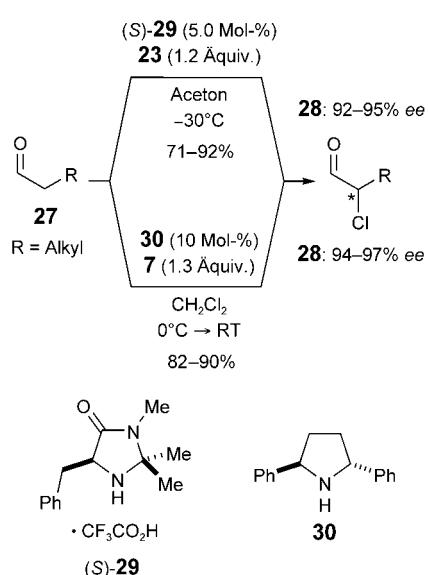
Schema 5. Tandemreaktion bestehend aus Halogenierung und Veresterung.



Schema 4. Durch ein Cinchona-Alkaloid katalysierte α -Chlorierung und α -Bromierung. LG^- = Abgangsgruppe.

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

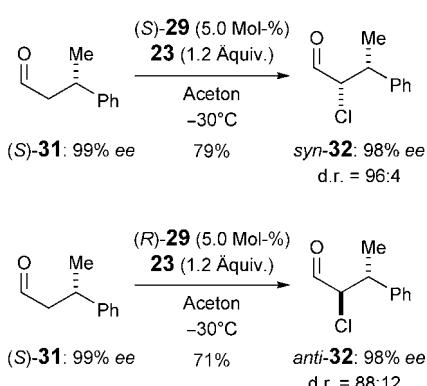
Kürzlich beschrieben MacMillan et al.^[12] sowie Jørgensen et al.^[13] unabhängig voneinander die erste direkte und organokatalytische α -Chlorierung von Aldehyden (**27**→**28**, Schema 6).



Diese Enamin-Katalyse wurde anfangs entsprechend der verwandten prolinkatalysierten α -Oxidation und α -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.^[12] waren mit ihrem Organokatalysator (*S*)-**29** und Lectkas Chlorquelle **23** erfolgreich, während Jørgensen et al.^[13] vergleichbare Ergebnisse mit einer Kombination aus dem Amin **30** und der Chlorquelle **7** erzielten. Beide Methoden funktionieren mit einem breiten Spektrum an Substraten,^[12] und auch ein Aldehyd mit einer Methylketongruppe in der Alkylkette reagiert chemoselektiv (78%, 87% ee). Erwähnenswert ist die hohe konfigurative Stabilität der α -chiralen Aldehyde **28**. Weder die Reaktionsbedingungen noch die Aufreinigung an einer speziellen festen Phase

se^[12,13] führten zu einer nennenswerten Abnahme der Enantiomerenreinheit.

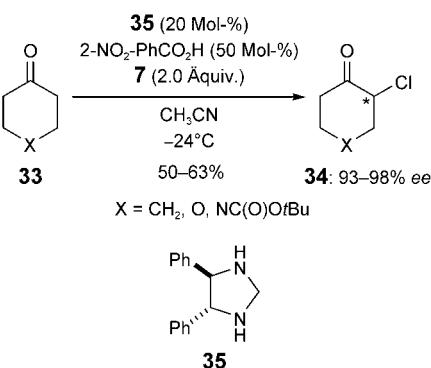
Die ausgezeichnete asymmetrische Induktion durch den Katalysator (*S*)-**29** wurde zudem mit der α -Chlorierung des β -chiralen Aldehyds (*S*)-**31** nachgewiesen, dessen interne Induktion nahezu vollständig überkompensiert wurde (Schema 7).^[12] Eindeutiger Beleg für



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 α -Chlorierung von Ketonen (**33**→**34**, Schema 8).^[14] Diese Untersuchungen zeigen eindrucksvoll, dass die α -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)



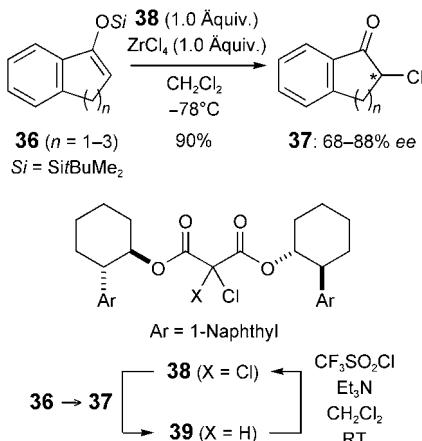
Schema 8. Organokatalytische α -Chlorierung von Ketonen durch Enamin-Katalyse.

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

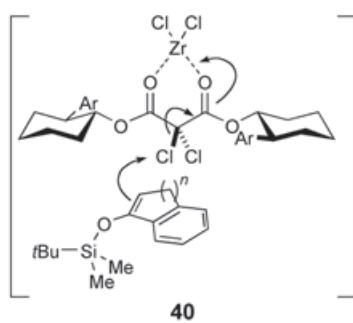
Eine eingehende Überprüfung mehrerer Organokatalysatoren unter verschiedenen Reaktionsbedingungen führte letztendlich zu dem Imidazolidin **35** als Katalysator der Wahl und zu 2-Nitrobenzoësäure als Promotor. Die Autoren vermuten, dass die Gegenwart von Protonen in zweierlei Hinsicht vorteilhaft ist, nämlich durch 1) Unterstützung der Enamin-Bildung^[15] 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 α -Halogenierung wurden in einem außergewöhnlich kurzen Zeitraum von nur fünf Jahren entwickelt.^[6,8–14] Vor allem die im weitesten Sinne organokatalytischen Verfahren von Lectka^[11] sowie MacMillan^[12] und Jørgensen^[13,14] erweisen sich als relativ allgemeingültig für die jeweilige Substratkategorie. Anhand ausgewählter Umsetzungen haben die Autoren zudem den wirklichen Nutzen der α -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 Reagenskontrolle durchaus eine konkurrenzfähige Alternative sein!^[2,4,16] Abgesehen von mehreren erfolgreichen reagenskontrollierten asymmetrischen α -Fluorierungen^[2,4] wurde kürzlich durch Yamamoto et al. über eine leistungsfähige α -Chlorierung berichtet.^[16] 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).^[16] Das zweizähnige **38** wurde mit dem für diesen Zweck einzigartigen Zirconiumtetra-



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



Enantioselektivität 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 wieder verwendet 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 enantioselektive elektrophile α -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 enantioselektiven α -Halogenierung durch Togni et al.^[5,6] eingeleitet und durch mehrere hochgradig effiziente organokatalytische Verfahren vorangetrieben wurde.^[10-14] 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!

- [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 α -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 α -Chlorierung und α -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.