

Neue Entwicklungen in der asymmetrischen Stetter-Reaktion**

Mathias Christmann*

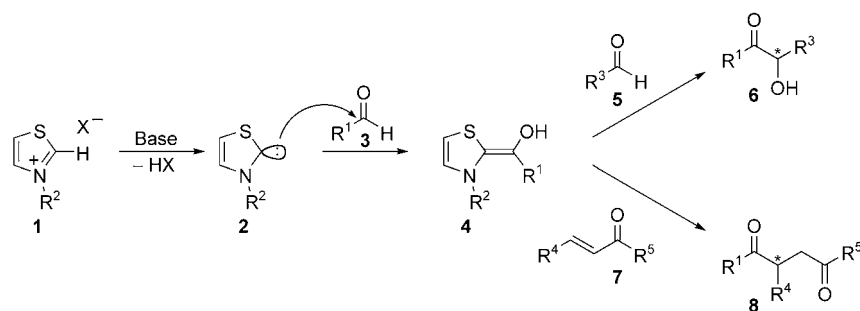
Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Carbene · Organokatalyse · Stetter-Reaktion · Umpolung

Katalytische Prozesse, die durch kleine nucleophile Moleküle vermittelt werden, erleben zurzeit eine Renaissance. Neben dem Kräftenessen mit bewährten metallkatalysierten Reaktionen bietet sich die reizvolle Möglichkeit, gewohnte Reaktivitätsmuster zu verändern. Die Anwendung des Konzepts der Reaktivitätsumpolung^[1] erlaubt es zum Beispiel, Aldehyde durch die Reaktion mit geeigneten Nucleophilen in Acylanionen-Äquivalente^[2] zu überführen (Schema 1). Neben anderen Katalysatoren dienen Thiazoliumsalse **1** als

Kondensation genannt. In den frühen siebziger Jahren erweiterten Stetter und Schreckenbergs diese Reaktion auf konjugierte Acceptoren **7**.^[5] Seither trägt die 1,4-Addition von Aldehyden an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen den Namen Stetter-Reaktion. Im Falle eines prochiralen Acceptors können chirale 1,4-Dicarbonylverbindungen, z. B. **8**, erhalten werden, die wertvolle Bausteine für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen darstellen.

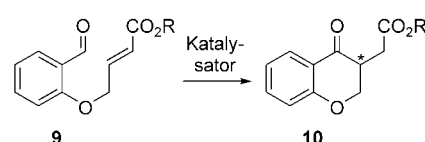
Mit dem Ziel, die Benzoin-Kondensation wie auch die Stetter-Reaktion



Schema 1. Erzeugung und Reaktionen von Acylanionen-Äquivalenten.

Vorstufen für nucleophile Carbene **2**, die Aldehyde **3** angreifen und das Breslow-Intermediat **4** bilden können.^[3,4] Die 1,2-Addition dieser Spezies an einen Acceptor-Aldehyd **5** wird Benzoin-

asymmetrisch durchzuführen, wurden in den vergangenen vier Jahrzehnten verschiedenste chirale Katalysatoren entwickelt. Inspiriert durch die grundlegenden Arbeiten zur asymmetrischen Benzoin-Kondensation von Sheehan et al.,^[6] haben sich viele Arbeitsgruppen mit der Synthese chiraler Heteroazoliumsals-Katalysatoren beschäftigt. Die Cyclisierung des von Salicylaldehyd abgeleiteten Substrats **9** zu dem entsprechenden Chromanon **10** ist dabei zum Maß für die Effizienz chiraler Katalysatoren in der intramolekularen Stetter-Reaktion geworden (Schema 2).



Schema 2. Intramolekulare Stetter-Reaktion.

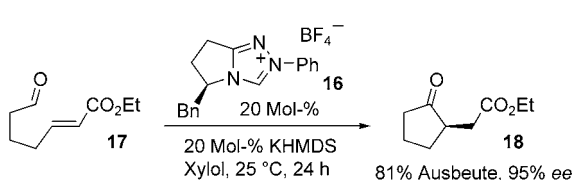
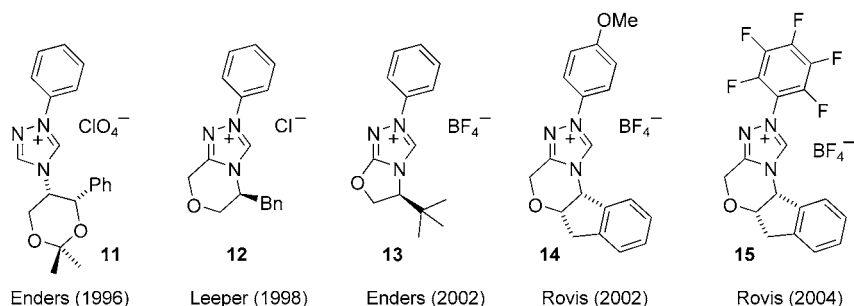
1996 berichteten Enders und Mitarbeiter über die erste asymmetrische Stetter-Reaktion. Der Schlüssel zum Erfolg war die höhere Reaktivität ihrer Triazoliumsalse **11** gegenüber den bisher verwendeten Thiazoliumsalsen.^[7] Durch den Einbau der Triazolium-Einheit in einen Bicyclus (**12**; Bn = Benzyl) konnten Leeper et al.^[8] hohe Enantioselectivitäten in Benzoin-Kondensationen erhalten, die durch Enders' Katalysator **13** weiter gesteigert werden konnten.^[9] Vor kurzem erzielte die Gruppe von Rovis einen wichtigen Fortschritt in der asymmetrischen intramolekularen Stetter-Reaktion.^[10]

Unter Verwendung von 20 Mol-% des von Aminoindanol abgeleiteten Triazoliumsalses **14** verlief die intramolekulare Stetter-Reaktion mit dem Substrat **9** glatt und lieferte das gewünschte Produkt **10** in 94 % Ausbeute und 94 % *ee*. Bei der Optimierung der elektronischen Eigenschaften des Arylsubstituenten am Triazol-Stickstoffatom ergab eine Methoxygruppe in 4-Position die besten Resultate. Der Katalysator **14** lieferte bei Substraten mit Heteroatom in γ -Position des Acceptors einheitlich gute Ergebnisse. In einigen Fällen, z. B. für das aliphatische Substrat **17**, war der Katalysator **16** überlegen (Schema 3).

Rovis setzte sich außerdem mit dem Aufbau quartärer Stereozentren auseinander.^[11] In Analogie zu den Erfahrungen mit dem Katalysator **14**, war das

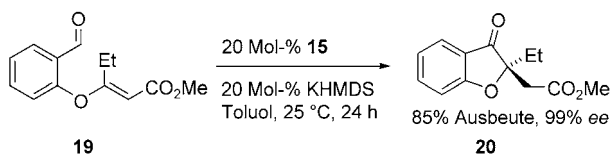
[*] Dr. M. Christmann
Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Landoltweg 1
52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2127
E-mail: christmann@oc.rwth-aachen.de

[**] Der Autor dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Liebig-Stipendium.



Schema 3. Intramolekulare Stetter-Reaktion von aliphatischen Substraten. KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.

Substitutionsmuster des Phenylrings der entscheidende Faktor beim Katalysatordesign. Überraschenderweise war jedoch in diesem Fall der Pentafluorphenyl-Katalysator am effektivsten, was darauf hindeutet, dass sich diese Umsetzungen im Mechanismus von den Reaktionen β -monosubstituierter Substrate unterscheiden (Schema 4).



Schema 4. Aufbau quartärer Stereozentren.

Der kritische Leser wird sich an dieser Stelle fragen, warum Reaktionen mit Heteroazoliumsalzen immerhin 20 Mol-% Katalysator benötigen. Ravis merkt dazu an, dass eine Verringerung der Katalysatormenge um den Preis einer geringeren Selektivität erkaufte werden kann. Beispielsweise cyclisiert **19** in 2-Propanol bereits mit 1 Mol-% des Triazoliumsalzes **15** zum gewünschten Produkt in 78% Ausbeute mit 83% *ee*. Dieses Ergebnis lässt auf deutlich effizientere Katalysatoren hoffen.

Bach und Mitarbeiter haben einen axial-chiralen *N*-Arylthiazolium-Katalysator **21** mit Menthol-Rückgrat entwickelt.^[12] Unter Verwendung von 20 Mol-% dieses Katalysators konnte das Stet-

ter-Produkt **10** (*R* = Me) in 75% Ausbeute und 50% *ee* isoliert werden. Die vergleichsweise geringe Selektivität wurde auf eine Atropisomerisierung des Katalysators während der Reaktion zurückgeführt.

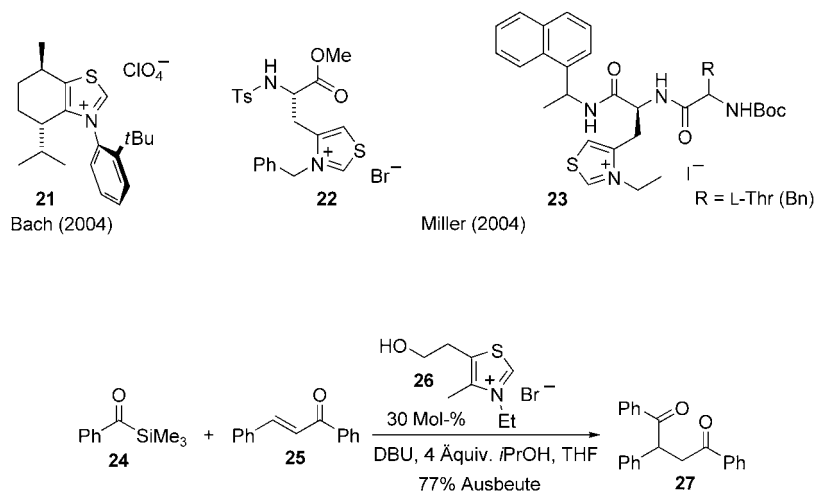
Im Zuge ihrer eleganten Arbeiten zu kleinen peptidischen Katalysatoren hat sich auch die Arbeitsgruppe von Miller mit der intramolekularen asymmetrischen Stetter-Reaktion beschäftigt.^[13] Zu diesem Zweck wurde ein terminaler Histidin-Rest durch eine Thiazolylalanin-Einheit (Taz) ersetzt. In einer Testreihe mit **9** (*R* = *t*Bu) als Substrat wurde **22** (Ts = Toluolsulfonyl) als bester Katalysator identifiziert; er lieferte das entsprechende Chromanon **10** in 40% Ausbeute und 80% *ee*. Vom Einbau von Taz in Oligopeptide erhoffte man sich eine Verbesserung der

Ausbeute und der Selektivität. Mit dem Katalysator **23** (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl) konnte das Produkt **10** in viel versprechenden 67% Ausbeute und 73% *ee* erhalten werden.

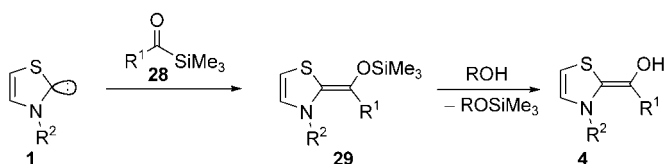
Ein Problem der intermolekularen Stetter-Reaktion liegt darin, dass die Selbstkondensation der Donor-Aldehyde (zu den entsprechenden Benzoinen) gegenüber der konjugierten Addition bevorzugt ist. Um diese Schwierigkeit zu überwinden, haben Scheidt et al.^[14] eine Strategie entwickelt, die Acylsilane als Vorstufen für die Acylanionen verwendet.^[15] Wie in Schema 5 dargestellt, verläuft die Thiazoliumsalz-katalysierte Reaktion des Acylsilans **24** mit Chalkon (**25**) als konjugiertem Acceptor glatt in 77% Ausbeute zur gewünschten 1,4-Dicarbonylverbindung **27**.

In ihrem mechanistischen Modell reagiert der Carben-Katalysator **1** mit dem Acylsilan – nach einer 1,2-Silylverschiebung (Brook-Umlagerung) – zu dem Intermediat **29** (Schema 6). Eine Alkohol-induzierte Desilylierung führt anschließend zum bereits erwähnten Breslow-Intermediat **4**. Durch die geringere Elektrophilie des Acylsilans (im Vergleich zu einem Aldehyd) überwiegt in diesem Fall die konjugierte Addition.

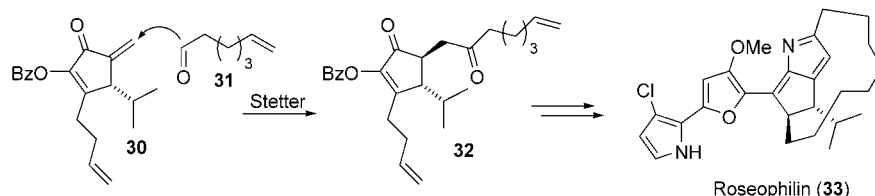
Die in der Stetter-Reaktion erhaltenen 1,4-Dicarbonylverbindungen sind ideale Substrate für die Paal-Knorr-Reaktion. Müller et al.^[16] sowie Scheidt und Bharadwaj^[17] haben effiziente Eintopf-Stetter-Paal-Knorr-Protokolle für die Synthese hoch substituierter Pyrrole entwickelt.



Schema 5. Sila-Stetter-Reaktion. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.



Schema 6. Mechanismusvorschlag für die Sila-Stetter-Reaktion.



Schema 7. Synthese von Roseophilin nach Tius und Harrington. Bz = Benzoyl.

Obwohl die Stetter-Reaktion heute mit sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten durchgeführt werden kann, gibt es bisher wenige Anwendungen in der Naturstoffsynthese.^[18] Tius et al. haben eine diastereoselektive Stetter-Reaktion und eine Ringschlussmetathese als Schlüsselschritte in ihrer eleganten Synthese von Roseophilin (**33**, Schema 7) verwendet.^[19] Die 1,4-Dicarbonyl-Funktion in **32** dient als Vorstufe für die zentrale Pyrrol-Einheit des Naturstoffs.

Die hier vorgestellten Beispiele verdeutlichen, dass das Repertoire an wertvollen C-C-Verknüpfungen durch die Entwicklung aktiverer Katalysatoren und kreatives Reaktionsdesign um die Stetter-Reaktion erweitert werden kann. Es ist zu hoffen, dass Chemiker durch diese und andere Umpolungsreaktionen^[20,21] ermutigt werden, neue retrosynthetische Schnitte in ihrer Synthesplanung zu wagen.

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239.
- [2] J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1326.
- [3] a) T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, 63, 296; b) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719.
- [4] Übersicht: D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534.
- [5] a) H. Stetter, M. Schreckenberger, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 81; b) H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 639.
- [6] J. C. Sheehan, D. H. Hunneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3666.
- [7] D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1899.
- [8] R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891.

- [9] D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1743.
- [10] M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10298.
- [11] a) M. S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8876; b) T. Nakamura, O. Hara, T. Tamura, K. Makino, Y. Hamada, *Synlett* **2005**, 155.
- [12] J. Pesch, K. Harms, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2025.
- [13] S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dubé, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, 195.
- [14] A. E. Mattson, A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2315.
- [15] X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2534.
- [16] R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3297.
- [17] A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2465.
- [18] B. M. Trost, C. D. Shuey, F. DiNinno, S. S. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1284.
- [19] P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8509.
- [20] Beispiele für konjugierte Umpolungen: a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6205; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14370.
- [21] Die verwandte Addition von Aldehyden an Acylimine: a) J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9696; b) D. E. Frantz, L. Morency, A. Soheili, J. A. Murry, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, 6, 843.