

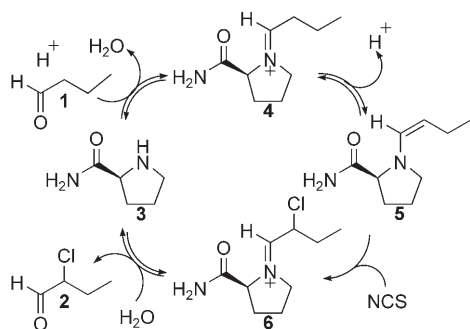
Untersuchung der direkten organokatalysierten α -Halogenierung von Aldehyden mit Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie**

Cesar A. Marquez, Francesco Fabbretti und Jürgen O. Metzger*

Der Mechanismus von Reaktionen in Lösung kann mittels Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie (ESI-MS) untersucht werden.^[1] Kürzlich berichteten wir über die ESI-MS-Untersuchung der durch L-Prolin katalysierten Aldolreaktion. Wir konnten nicht nur die Reaktion zeitaufgelöst verfolgen, sondern auch alle Intermediate durch Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) isolieren und charakterisieren.^[2] Hier präsentieren wir eine mechanistische Studie der organokatalysierten α -Halogenierung (Cl, Br, I) von Aldehyden, einer interessanten Methode zur Synthese optisch aktiver halogenierter Verbindungen, die als Synthesebausteine von Bedeutung sind.^[3–5] Den gegenwärtig akzeptierten Katalysezyklus zeigt Schema 1 am Beispiel der Reaktion von

wurde kürzlich eine elektrophile N-Chlorierung des intermediären Enamins anstelle einer direkten C-Chlorierung als Reaktionsschritt vorgeschlagen.^[5] Der direkte Nachweis und die Charakterisierung des möglichen transienten Intermediats $N\text{-X}^+$ in Lösung ist eine wichtige Herausforderung. Marigo und Jørgensen diskutierten kürzlich die organokatalysierte direkte asymmetrische α -Heteroatom-Funktionalisierung von Aldehyden und Ketonen.^[6]

Das ESI-Massenspektrum einer reagierenden Lösung von **1** und NCS in Gegenwart von **3** unter den experimentellen Bedingungen, die Halland et al. für die Synthese angeben,^[4,5] belegt das Vorliegen von 3-H^+ (m/z 115) sowie die Bildung der Intermediate **4**, 5-H^+ (beide m/z 169) und **6** (m/z 203) (Abbildung 1).^[7] Aldehyde wie **1** und **2** werden unter den



Schema 1. Mechanismus der durch L-Prolinamid katalysierten α -Chlorierung von Butanal mit NCS.

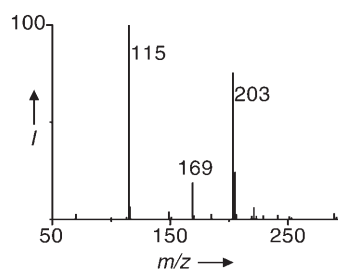


Abbildung 1. Positiv-ESI-Massenspektrum der Reaktion von **1** und NCS, katalysiert mit L-Prolinamid nach 30 Minuten Reaktionszeit.

Butanal (**1**) und *N*-Chlorsuccinimid (NCS) zu 2-Chlorbutanal (**2**) mit L-Prolinamid (**3**) als Katalysator. Die Reaktion verläuft über das Iminiumion **4**, das ein Proton unter Bildung des Enamins **5** abspaltet. Das Enamin wird von NCS chloriert, wobei ein intermediäres Kation **6** mit Succinimidyl als Gegenion gebildet wird. Reaktion mit Wasser gibt Produkt **2** und Succinimid (NHS).^[5]

Basierend auf dem Isotopeneffekt, nichtlinearen Effekten, kinetischen Untersuchungen und DFT-Rechnungen

Messbedingungen nicht protoniert und deshalb im ESI-Massenspektrum (Abbildung 1) nicht nachgewiesen. Die Ionen **4** und 5-H^+ können vom ersten Moment der Reaktion an nachgewiesen werden. Sie können unterschieden werden, und ihr Verhältnis kann in Lösung bestimmt werden, wenn deuteriertes Methanol als Lösungsmittel verwendet wird ($[4]/[5\text{-D}^+] = 1:10$).^[8]

Die Intensität des Signals von m/z 169 (**4** und 5-H^+) erreicht ihr Maximum sehr früh im Verlauf der Reaktion und fällt dann schnell ab. Das Maximum der Konzentration von **6** (m/z 203) ist nach 30 Minuten Reaktionszeit erreicht.^[8] Wenn die Reaktion mit APCI-MS (chemische Ionisierung bei Atmosphärendruck) untersucht wird, können die Bildung von NHS und die Abnahme von NCS verfolgt werden. Das Verhältnis der Intensität der Signale von protoniertem NHS und NCS ist repräsentativ für den Reaktionsverlauf und entspricht dem Verhältnis von **2** und **1**.^[8] Interessanterweise steigt dieses Verhältnis viel langsamer an, als die Intermediate **5** und **6** gebildet werden. Dies zeigt, dass die langsame Reaktion von Intermediat **6** mit Wasser zu Produkt **2** und Katalysator **3** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des

[*] Dr. C. A. Marquez, Dipl.-Chem. F. Fabbretti, Prof. Dr. J. O. Metzger
Institut für Reine und Angewandte Chemie
Carl von Ossietzky Universität
26111 Oldenburg (Deutschland)
Fax: (+49) 441-798-193718
E-Mail: juergen.metzger@uni-oldenburg.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-oldenburg.de/oc/metzger>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Förderung dieses Projekts (SSP 1179).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Katalysezyklus ist, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Halland et al. basierend auf der Untersuchung des Einflusses von Wasser und Säure auf die Reaktionsgeschwindigkeit.^[5]

Die Zugabe von Wasser zur reagierenden Lösung vor Eintritt in die ESI-Quelle ermöglichte uns, die protonierten Intermediate **T1** und **T3** (Schema 2) abzufangen und nachzuweisen. Diese fragmentieren im MS/MS-Spektrum sowohl zu ihren Vorstufen als auch zu ihren Produkten im Katalysezyklus. Damit können nicht-kovalente Addukte, die Signale mit derselben Masse geben könnten, sicher ausgeschlossen werden (Abbildung 2). **T1** konnte auch direkt nach einer Reaktionszeit von < 1 ms nachgewiesen werden, mithilfe der kürzlich eingeführten Methode der Doppel-Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie (Dual-ESI-MS).^[8]

Halland et al. schlugen vor, dass die elektrophile Halogenierung von **5** zunächst über den Transienten **T2** in einer kinetisch kontrollierten Bildung der N-Cl-Bindung verlaufen könnte (Schema 2) und dass **T2** in einer schnellen 1,3-sigmatropen Reaktion in das thermodynamisch günstigere Ion **6** umlagert. Die Isomere **T2** und **6** (m/z 203) sollten unterschiedliche MS/MS-Spektren aufweisen und dadurch zu unterscheiden sein. Wir untersuchten deshalb die Reaktion des Enamins **5** mit *N*-Halogensuccinimid (NXS, X = Cl, Br und I) bei einer Reaktionszeit von etwa 1 s unter Einsatz eines Mikroreaktors und bei einer sehr kurzen Reaktionszeit von etwa 1 ms mit Dual-ESI (Abbildung 3).^[8]

Das MS/MS-Spektrum von **5**·Cl⁺ (m/z 203) bei 1 s und längeren Reaktionszeiten zeigt die erwartete Fragmentierung von Ion **6**. Abspaltung von HCl gibt m/z 167 und von HCONH₂ m/z 158. Das Fragment-Ion bei m/z 70 (C₄H₇NH⁺)

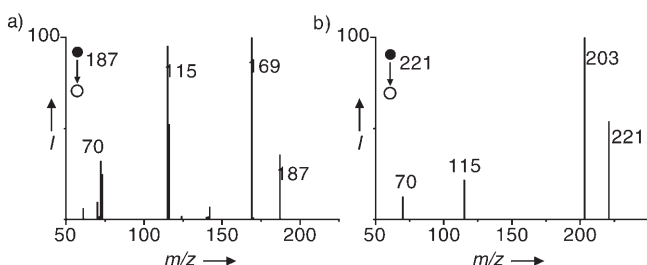
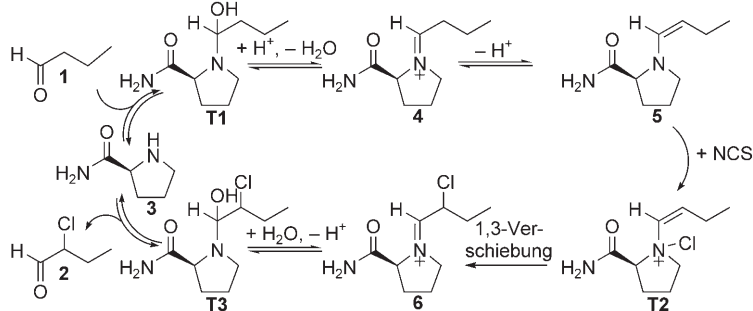


Abbildung 2. a) Dual-ESI-MS/MS-Spektrum von **T1** (m/z 187). b) ESI-MS/MS-Spektrum von **T3** (m/z 221).



Schema 2. Vorschlag für den Mechanismus der durch L-Prolinamid katalysierten α -Chlorierung von Butanal.

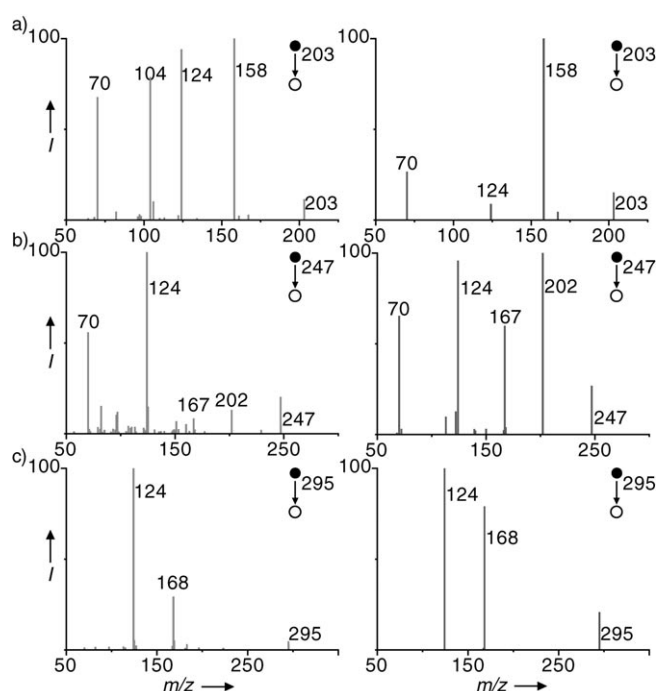


Abbildung 3. a) MS/MS-Spektren des Ions mit m/z 203, das **T2** und/oder **6** entspricht, bei einer Reaktionszeit von etwa 1 ms (links, Dual-ESI) und 1 s (rechts, Mikroreaktor). Das Fragment m/z 104, das C₄H₇NCl⁺ entspricht, wird im Spektrum rechts nicht beobachtet. b) Gleiches Experiment mit NBS (m/z 247). c) Gleiches Experiment mit NIS (m/z 295).

ist ein übliches Fragment der stoßinduzierten Dissoziation (CID) von protoniertem Prolin und Prolinamid. Bei einer Reaktionszeit im Millisekundenbereich beobachteten wir mit hoher Intensität zusätzliche Fragmente bei m/z 124 durch Abspaltung von ClCONH₂ und insbesondere das Fragment C₄H₇NCl⁺ bei m/z 104; letzteres Fragment kann eindeutig dem primär gebildeten N-Cl-Intermediat **T2** zugeordnet werden (Abbildung 3a).^[9]

Es ist sehr bemerkenswert, dass das CID-Fragmentierungsmuster mit dem eingesetzten Halogen variiert. Die Brom- und die Iod-Intermediate ändern sich nicht mit der Reaktionszeit (Abbildung 3b bzw. c), und die Fragment-Ionen C₄H₇NBr⁺ (m/z 148) bzw. C₄H₇NI⁺ (m/z 196) werden nicht im Millisekundenbereich beobachtet. Das Intermediat **T2** wird also nur mit X = Cl und nicht mit X = Br, I gebildet. Dies ist bemerkenswert und kann folgendermaßen erklärt werden: Enamin **5** wird durch das härtere Elektrophil Cl⁺ bevorzugt am härteren Stickstoff und durch die weichen Elektrophile Br⁺ und I⁺ bevorzugt am weichen Kohlenstoff angegriffen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der zeitaufgelöste Nachweis und die Charakterisierung nicht nur der Intermediate, die allgemein im Katalysezyklus akzeptiert sind, sondern auch der Transienten **T1–T3** ein detaillierteres Verständnis der Reaktion ermöglichen (Schema 2). Weiterhin ist der Halogeneffekt, der bei der Halogenierung von

Enamin **6** beobachtet wurde, ein wichtiger Beitrag der ESI-MS zu einer vertieften Kenntnis des Reaktionsmechanismus der direkten organokatalysierten α -Halogenierung von Aldehyden.

Eingegangen am 19. Januar 2007,
veränderte Fassung am 30. Juni 2007
Online veröffentlicht am 7. August 2007

Stichwörter: α -Halogenierungen · Massenspektrometrie · Organokatalyse · Reaktive Zwischenstufen · Umlagerungen

-
- [1] L. S. Santos, L. Knaack, J. O. Metzger, *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, 246, 84–104.
 - [2] C. Marquez, J. O. Metzger, *Chem. Commun.* **2006**, 1539–1541.
 - [3] S. Bertelsen, N. Halland, S. Bachmann, M. Marigo, A. Branton, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2005**, 4821–4823; M. P.

- Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108–4109; S. France, A. Weatherwax, T. Lectka, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 475–479; B. List, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1021–1021; M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2376–2379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2324–2327.
 - [4] N. Halland, A. Branton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790–4791.
 - [5] N. Halland, M. A. Lie, A. Kjaersgaard, M. Marigo, B. Schiott, K. A. Joergensen, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7083–7090.
 - [6] M. Marigo, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011.
 - [7] Die Genauigkeit von m/z der Signale der Molekül-Ionen der in dieser Arbeit untersuchten Spezies war in allen Fällen < 2 ppm.
 - [8] Siehe Hintergrundinformationen.
 - [9] *N*-Halogenprolinamid und *N*-Halogen(*N*-methyl)prolin – beides Modelle für $T_2^{[8]}$ – spalten unter CID hauptsächlich X-CONH₂ und X-COOH ab. Dagegen spalten Modelle von Intermediat **6**, die durch Umsetzung von L-Prolinamid mit 3-Chlor-2-butanon oder 1-Brom-2-butanon hergestellt wurden, hauptsächlich HCONH₂ und HX ab.
-