

Asymmetrische Katalyse

Katalytische enantioselektive Reformatsky-Reaktionen mit Aldehyden**

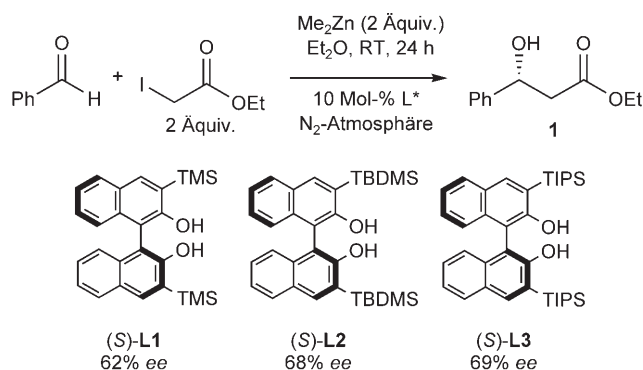
M. Ángeles Fernández-Ibáñez, Beatriz Maciá, Adriaan J. Minnaard und Ben L. Feringa*

Als klassische Reformatsky-Reaktion^[1] wurde im Jahr 1887 die zinkinduzierte Bildung von β -Hydroxyestern durch die Reaktion von α -halogenierten Estern mit Aldehyden oder Ketonen eingeführt.^[2] Heute definiert man eine Reformatsky-Reaktion als die Addition an unterschiedliche Elektrophile nach vorangehender Metallinsertion in eine carbonylaktivierte Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Reformatsky-Reaktionen gehören zu den nützlichsten Methoden zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und bieten eine wichtige Alternative zur baseninduzierten Aldolreaktion. Darüber hinaus werden viele funktionelle Gruppen toleriert und milde Reaktionsbedingungen eingehalten. Typischerweise ist die Reaktion ein heterogener Prozess, in den letzten Jahren wurden jedoch auch Reformatsky-Reaktionen mit Me_2Zn oder Et_2Zn beschrieben.^[3]

Asymmetrische Varianten der Reformatsky-Reaktion nutzen chirale Auxiliare^[4] oder Liganden.^[5] Kürzlich berichtete Cozzi über katalytische enantioselektive Umsetzungen mit Ketonen und Iminen als Elektrophilen.^[6] Hohe Enantioselektivitäten wurden durch den Einsatz chiraler $[\text{MnCl}(\text{Salen})]$ -Komplexe (20 Mol-%) in der Reaktion mit Ketonen oder *N*-Methylephedrin (20–30 Mol-%) in der Imino-Reformatsky-Reaktion erreicht. Allerdings ergaben beide Methoden mit Benzaldehyd nur niedrige Enantioselektivitäten.

Hier beschreiben wir die erste effektive katalytische enantioselektive Reformatsky-Reaktion mit Aldehyden unter Verwendung eines chiralen Binol-Liganden.

Verschiedene chirale Liganden (10 Mol-%) wurden in der Modellreaktion von Benzaldehyd mit Me_2Zn und Ethyliodacetat in einer Stickstoffatmosphäre getestet (Schema 1): (S)-L1, (S)-L2 und (S)-L3 ergaben die höchsten Enantioselektivitäten (62–69 % ee), der Umsatz zum gewünschten Produkt **1** betrug jedoch nur 10–20 %. Dabei entstand kein 1,2-Additionsprodukt von Me_2Zn an Benzaldehyd, und das verbliebene Ausgangsmaterial konnte zurückgewonnen werden. Zunächst



Schema 1. Modellreaktion in Gegenwart von chiralen Binol-Derivaten. TMS = Trimethylsilyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

konzentrierten wir uns daher auf die Problematik des Umsatzes und der Chemoselektivität.

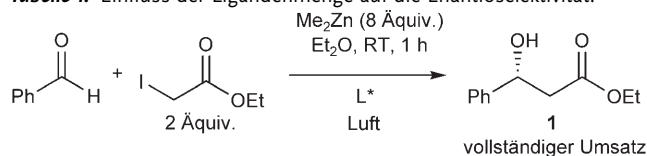
Um den Umsatz zu erhöhen, wurden die reaktiveren Zinkquellen Et_2Zn und $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ in der Modellreaktion mit dem chiralen Liganden (S)-L2 verwendet. In beiden Fällen wurde vollständiger Umsatz erreicht, jedoch fiel die Enantioselektivität auf 26 bzw. 8 % ee. Die Zugabe katalytischer Mengen an $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ oder $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, die den Halogen-Zink-Austausch im Vergleich zur direkten Insertion von Me_2Zn beschleunigen sollten,^[3] lieferte nichtreproduzierbare Ergebnisse in der Addition von Ethylbromacetat^[7] an Benzaldehyd unter Verwendung des chiralen Liganden (S)-L2. Schließlich wurde die Reaktion zur Aktivierung von Me_2Zn in Luft anstelle einer Stickstoffatmosphäre ausgeführt, weil Me_2Zn in Gegenwart von Luft reaktive Alkylperoxide RZnOOR bildet,^[8] die Radikalreaktionen auslösen können.^[6b,8,9] Unter diesen Bedingungen und mit 10 Mol-% (S)-L2 wurden ein vollständiger Umsatz und eine erfolgversprechende Enantioselektivität (58 % ee) erzielt (Tabelle 1, Nr. 1). Im Unterschied zur Reaktion in einer Stickstoffatmosphäre war diese Reaktion bereits nach weniger als 1 h beendet. Niedrigere und höhere Temperaturen sowie verschiedene Additive und Iodacetate wurden untersucht, jedoch wurden in allen Fällen niedrigere Enantioselektivitäten erhalten.

Im Folgenden wurde der Einfluss der Katalysatormenge auf die Enantioselektivität untersucht (Tabelle 1). Die Vergrößerung der Ligandenkonzentration führte zu einer Steigerung der Enantioselektivität auf 80 % ee (Tabelle 1, Nr. 1–3). Dieser Effekt könnte dadurch erklärt werden, dass eine konkurrierende nichtkatalysierte Reaktion zurückgedrängt wird. Erstaunlicherweise ergab die Verwendung von 50 Mol-% (S)-L2 keine Verbesserung, sondern eine geringere

[*] Dr. M. Á. Fernández-Ibáñez, Dr. B. Maciá, Prof. Dr. A. J. Minnaard, Prof. Dr. B. L. Feringa
Stratingh Instituut voor Chemie
Rijksuniversiteit Groningen Nijenborgh 4
9747 AG, Groningen (Niederlande)
Fax: (+31) 50-363-4296
E-Mail: b.l.feringa@rug.nl

[**] Diese Forschungsarbeit wurde finanziell unterstützt vom Niederländischen Ministerium für Wirtschaft. M.A.F.-I. bedankt sich beim spanischen Ministerium für Bildung und Forschung für ein Postdoktorandenstipendium.

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

Tabelle 1: Einfluss der Ligandenmenge auf die Enantioselektivität.


Nr.	Ligand (L*)	Mol-% L*	ee [%] ^[a]
1	(S)-L2	10	58
2	(S)-L2	20	70
3	(S)-L2	30	80
4	(S)-L2	50	74
5	(S)-L1	10	62
6	(S)-L1	20	74

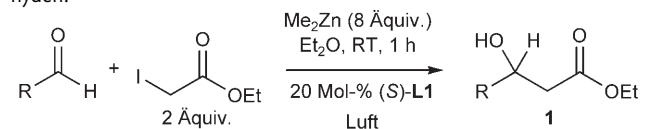
[a] Ermittelt durch HPLC-Analyse an chiraler Phase (Chiralcel OD-H).

Enantioselektivität (74 % ee). Die Liganden (S)-L1 und (S)-L2 lieferten unter gleichen Reaktionsbedingungen ähnliche Ergebnisse, wobei die Enantioselektivität mit (S)-L1 etwas höher war (Tabelle 1, Nr. 5–6).

Um die nichtkatalysierte Reaktion zu unterdrücken, wurde Benzaldehyd langsam zugegeben. Die Zugabe über 3 h zu einer Mischung aus 10 Mol-% (S)-L2, Ethyliodacetat und Me₂Zn in Et₂O ergab **1** mit 86 % ee, jedoch in deutlich geringerer Ausbeute. Eine Untersuchung der Reaktionsmischung zeigte die Bildung von Diethylsuccinat (Abbildung 1). Dieses Produkt lässt auf eine Homokupplung zweier Ethylacetatradikale schließen; das Auftreten dieser Abbruchreaktion in Abwesenheit von Elektrophilen würde den schlechteren Umsatz erklären.^[10]

Um zu ermitteln, wie Konkurrenzreaktionen weitestmöglich ausgeschlossen werden können, wurde RCHO unterschiedlich schnell zur Reaktionsmischung zugegeben. Letztlich ergaben sich unter optimalen Bedingungen (20 Mol-% (S)-L1 und eine Zugabe von Benzaldehyd über 10 Minuten) ein fast vollständiger Umsatz zu **1** und eine Enantioselektivität von 84 % ee (Tabelle 2, Nr. 1).

Die Anwendungsbreite dieser neuen katalytischen asymmetrischen Variante der Reformatsky-Reaktion wurde mit mehreren Aldehyden untersucht (Tabelle 2). Die Umsetzungen lieferten die Produkte in guten Ausbeuten, ohne dass Nebenprodukte durch NMR- oder GC-MS-Analyse gefunden wurden. Aromatische Aldehyde mit elektronenarmen und elektronenreichen Substituenten in *para*-Position ergaben Enantioselektivitäten von 76–80 % ee (Tabelle 2, Nr. 2–6), mit dem sperrigen Mesitylaldehyd wurden 76 % ee erhalten (Nr. 7). Die Enantioselektivität der Reaktion mit 2-Furaldehyd war mäßig (54 % ee; Tabelle 2, Nr. 8), dagegen lieferte 2-Thienylaldehyd 84 % ee (Tabelle 2, Nr. 9). Zimtaldehyd ergab eine moderate Enantioselektivität (Tabelle 2, Nr. 10). 2-Naphthaldehyd lieferte 80 % ee, wobei die Ausbeute etwas niedriger war als für die anderen Aldehyde (Tabelle 2, Nr. 11). Die niedrigste Enantioselektivität wurde mit dem linearen aliphatischen Aldehyd *n*-Octanal erhalten (Tabelle 2, Nr. 12). Sterisch stärker gehinderte aliphatische Aldehyde (Isobutyraldehyd und Pivaldehyd) ergaben hingegen höhere Enantioselektivitäten als das lineare Substrat (30 % und 50 % ee; Tabelle 2, Nr. 13 und 14).

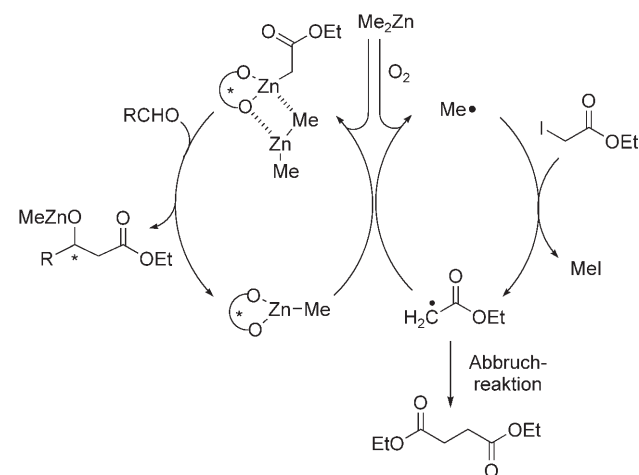
Tabelle 2: Katalytische enantioselective Reformatsky-Reaktion mit Aldehyden.


Nr.	R	Produkt	Ausbeute [%] ^[a] (Umsatz) [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1 ^[d]	Phenyl	1a	72 (87)	84 (R)
2 ^[d]	4-Chlorphenyl	1b	75 (81)	80 (R)
3 ^[d]	4-Bromphenyl	1c	70 (83)	80 (R)
4	4-Cyanphenyl	1d	72 (98)	76
5	4-Isopropylphenyl	1e	87 (98)	80
6 ^[d]	4-Methoxyphenyl	1f	73 (84)	80 (R)
7	Mesityl	1g	72 (86)	76
8 ^[d]	2-Furyl	1h	75 (88)	54 (R)
9	2-Thienyl	1i	69 (86)	84
10 ^[d]	2-Phenylvinyl	1j	82 (95)	42 (R)
11	2-Naphthyl	1k	61 (76)	80
12	<i>n</i> -Heptyl	1l	56 (75)	7
13 ^[d]	Isopropyl	1m	87 (n.b.)	30 (R)
14	<i>tert</i> -Butyl	1n	70 (n.b.)	50 ^[e]

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Bestimmt durch GC-MS. [c] Bestimmt durch GC oder HPLC an chiraler Phase (siehe die Hintergrundinformationen für Details). [d] Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich des Vorzeichens des spezifischen Drehwerts mit Literaturwerten zugeordnet (siehe die Hintergrundinformationen für Details). [e] Bestimmt durch Umsetzung in die entsprechenden Mosher-Ester. n.b. = nicht bestimmt.

Zur Erklärung dieser Ergebnisse schlagen wir einen Mechanismus vor (Abbildung 1), der auf Arbeiten von Cozzi zur Imino-Reformatsky-Reaktion^[6b,11] und von Noyori zur Zinkspezies^[12] beruht.

Zusammenfassend haben wir die erste katalytische chemo- und enantioselective Reformatsky-Reaktion mit Aldehyden entwickelt, die in mehreren Fällen mit hoher asymmetrischer Induktion verläuft. Ein leicht erhältliches Binol-Derivat wurde als chiraler Katalysator in Reaktionen mit Ethyliodacetat und Me₂Zn als Zinkquelle verwendet. Die Gegenwart von Luft war entscheidend und führte vermutlich


Abbildung 1. Vorgeschlagener Katalysezyklus der Reformatsky-Reaktion an Luft.

zu einem radikalischen Mechanismus. Gegenwärtig versuchen wir, die Anwendungsbreite dieser neuen asymmetrischen Umsetzung zu vergrößern und ihren Mechanismus aufzuklären.

Experimentelles

In einem 100-mL-Zweihalskolben mit einem CaCl_2 -Rohr wurden bei Raumtemperatur Et_2O (5 mL), (*S*)-**1** (0.025 mmol, 20 Mol-%) und Ethyliodacetat (0.5 mmol, 2 Äquiv.) gemischt. Me_2Zn (1 mmol, 4 Äquiv., 2 M in Toluol) wurde zugegeben, und direkt anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds (0.25 mmol) in Et_2O (1 mL) über einen Zeitraum von 10 Minuten mit einer Spritzenpumpe tropfenweise zugesetzt, wobei nochmals Me_2Zn (1 mmol, 4 Äquiv., 2 M in Toluol) zugegeben wurde. Die Mischung wurde 1 h gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von wässr. HCl (1 M) abgebrochen wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die so erhaltenen β -Hydroxyester **1** wurden mit Flash-Chromatographie gereinigt (siehe die Hintergrundinformationen für Details).

Eingegangen am 18. Oktober 2007

Online veröffentlicht am 4. Januar 2008

Stichwörter: Enantioselektivität · O-Liganden · Radikalreaktionen · Sauerstoff · Zink

- [1] S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210–1211; Übersicht: a) R. Ocampo, W. R. Dolbier, Jr., *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325–9374; b) S. A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10408–10419; c) P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2620–2623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2568–2571.
- [2] a) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571–590; b) A. Fürstner in *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 287–305; c) J. A. Marshall, *Chemtracts* **2000**, 13, 705–707; d) J. Podlech, T. C. Maier, *Synthesis* **2003**, 633–655; e) E. Nakamura in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **2002**, S. 579–664; f) F. Orsini, G. Sello, *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 111–135; g) Y. Suh, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1807–180; h) L. Kürti, B. Czako in *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: L. Kürti, B. Czako), Elsevier Academic Press, **2005**, S. 374–375.
- [3] a) J. C. Adrian, Jr., M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2143–2150; b) A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7110–7125; c) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549–2551; d) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Heterocycles* **2002**, 58, 47–51; e) K. Sato, A. Tarui, T. Kita, Y. Ishida, H. Tamura, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5735–5737; f) M.-F. Laroche, D. Belotti, J. Cossy, *Org. Lett.* **2005**, 7, 171–173.
- [4] a) J. D. Clark, G. A. Weisenburger, D. K. Anderson, P.-J. Colson, A. D. Edney, D. J. Gallagher, H. P. Kleine, C. M. Knable, M. K. Lantz, C. M. V. Moore, J. B. Murphy, T. E. Rogers, P. G. Ruminski, A. S. Shah, N. Storer, B. E. Wise, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 51–61; b) L.-T. Yu, M.-T. Ho, C.-Y. Chang, T.-K. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 949–962; c) F. Orsini, G. Sello, A. M. Manzo, E. M. Lucci, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1913–1918.
- [5] a) Übersicht: C. M. R. Ribeiro, F. M. Cordeiro de Farias, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, 3, 1–10, zit. Lit.; b) weitere aktuelle Publikationen: D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 213–221; c) P. G. Cozzi, E. Rivalta, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3666–3669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3600–3603; d) E.-k. Shin, H. J. Kim, Y. Kim, Y. Kim, Y. S. Park, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1933–1935; e) R. J. Kloetzing, T. Thaler, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1125–1128.
- [6] a) Ketone: P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3017–3020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2951–2954; b) Imine: P. G. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2075–2079.
- [7] Diese Experimente wurden mit Ethylbromacetat anstelle von Ethyliodacetat ausgeführt, um die Vorschrift in Lit. [3] möglichst genau zu befolgen.
- [8] a) J. Lewiński, W. Śliwiński, M. Dranka, I. Justyniak, J. Lipkowski, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4944–4947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4826–4829; b) J. Lewiński, Z. Ochla, E. Bojarski, E. Tratkiewicz, I. Justyniak, J. Lipkowski, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4791–4794; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4643–4646; c) Übersicht: M. Bertrand, L. Feray, S. Gastaldi, *C. R. Chim.* **2002**, 623–638.
- [9] Durch eine Kombination aus Sauerstoff und R_2Zn ausgelöste Reaktionen: a) K.-i. Yamada, Y. Yamamoto, M. Maekawa, T. Akindele, H. Umeki, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2006**, 8, 87–89; b) Y. Yamamoto, M. Maekawa, T. Akindele, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2005**, 61, 379–384; c) K.-i. Yamada, Y. Yamamoto, M. Maekawa, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1531–1534; d) K.-i. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1797–1799; e) Y. Yamamoto, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 795–797; f) T. Akindele, Y. Yamamoto, M. Maekawa, H. Umeki, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5729–5732; g) S. Bazin, L. Feray, N. Vant-huyne, D. Siri, M. P. Bertrand, *Tetrahedron* **2007**, 63, 77–85; h) H. van der Deen, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1593–1595; i) M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nougier, P. Perfetti, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9189–9193; j) K.-i. Yamada, Y. Yamamoto, M. Maekawa, J. Chen, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6595–6597; k) K.-i. Yamada, H. F. Fujihara, Y. Yamamoto, Y. Miwa, T. Taga, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3509–3511.
- [10] Wir schließen die Bildung von Diethylsuccinat durch Angriff des Reformatsky-Reagens auf Ethyliodacetat aus, da nach 6 Minuten Reaktionszeit mit GC-MS kein Ethyliodacetat gefunden werden konnte und Diethylsuccinat später gebildet wurde.
- [11] Die Bildung des Methylradikals aus Dimethylzink (oder allgemein eines Alkylradikals aus Dialkylzink) und Sauerstoff wurde mehrfach beschrieben. Siehe Lit. [9].
- [12] M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4832–4842.