

Organokatalytische Reaktionen mit Acetaldehyd**

Benito Alcaide* und Pedro Almendros*

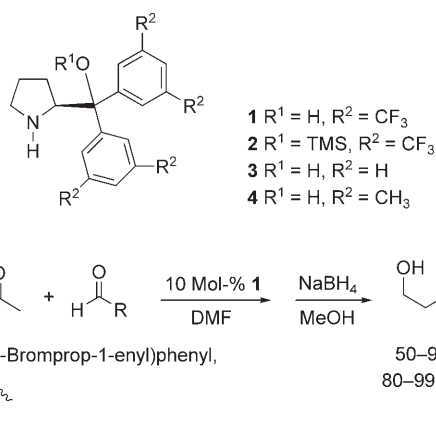
Acetaldehyd · Asymmetrische Synthesen ·
C-C-Kupplungen · Naturstoffe · Synthesemethoden

Einer der am schnellsten wachsenden Bereiche innerhalb der asymmetrischen Synthese ist die katalytische Umwandlung mithilfe kleiner organischer Moleküle, den Organokatalysatoren. Die offensichtlichen Vorteile, die die Organokatalyse gegenüber metallkatalysierten Verfahren bietet, haben ein enormes Interesse vor allem an asymmetrischen Varianten ausgelöst.^[1] Es lohnt darüber nachzudenken, wie sich dieser erstaunliche Wandel hin zu einfachen organischen Molekülen, die ohne aktive Beteiligung eines anorganischen Elements ihre katalytische Wirkung entfalten, vollzogen hat. Wiechert und Hajos et al. hatten bereits in den frühen 70er Jahren unabhängig voneinander die erste hoch enantioselektive organokatalytische Reaktion beschrieben – einen intramolekularen Prolin-katalysierten Prozess^[2] –, dennoch wurde die Organokatalyse lange Zeit nicht als brauchbare Alternative zu den beiden Hauptklassen etablierter asymmetrischer Katalysatoren (Übergangsmetallen und Enzymen) gesehen. Im Jahr 2000 erschien ein Bericht, der diese Wahrnehmung völlig veränderte und der die faszinierenden Eigenschaften kleiner organischer Moleküle als asymmetrische Katalysatoren aufzeigte^[3] und so die sprunghafte Entwicklung der Organokatalyse mit Enamin-/Iminiumionen einleitete.^[4] Die Gründe, weshalb sich die Entwicklung des Gebiets derart verzögerte, dürften vielfältig sein.

Selbst in diesem nun fortgeschrittenen Stadium der modernen Organokatalyse gab es bis vor kurzem keine Lösung^[5] für die kontrollierte stereoselektive gekreuzte Aldolreaktion von Acetaldehyd,^[6] der einfachsten enolisierbaren Carboxylverbindung.^[7] Bei dieser Reaktion treten folgende Probleme auf: 1) Polyaldolisierung, die sich aus sekundären Additionen an das vom Acetaldehyd abgeleitete Aldolprodukt ergibt, das in der α -Position unsubstituiert ist und sowohl

als Nucleophil als auch als Elektrophil reagieren kann; 2) Dehydratisierung des Produkts, die Michael-Additionen ermöglicht; 3) Tishchenko-Reaktionen; 4) Oligomerisierung des Produkts.

2005 beschrieben Denmark et al. die durch eine chirale Lewis-Base (ein Phosphoramid) katalysierte enantioselektive Aldoladdition von Silylenolethern, die von Acetaldehyd abgeleitet waren, an Aldehyde.^[8] Hierbei wurden jedoch stöchiometrische Mengen eines Hilfsreagens benötigt (z. B. ein Silylierungsreagens, um den Silylenolether zu bilden), was die Atomeffizienz der Reaktion verminderte. Ein Ziel war es daher, eine direkte katalytische enantioselektive gekreuzte Aldolreaktion von Acetaldehyd zu entwickeln, die keiner zusätzlichen Aktivierung der Ausgangsstoffe bedarf. Aufgrund der guten Ergebnisse, die mit der L-Prolin-vermittelten direkten enantioselektiven Aldolkondensation von Aceton mit verschiedenen Aldehyden erhalten wurden, untersuchten Hayashi et al., ob Prolin in der Lage wäre, die asymmetrische gekreuzte Aldolreaktion von Acetaldehyd zu katalysieren.^[9] Es wurden aber nur geringe Mengen des gekreuzten Aldoladdukts erhalten; die Hauptkomponente im Reaktionsgemisch war Crotonaldehyd, der durch Selbstaldolisierung und anschließende Dehydratisierung gebildet wurde. Da inzwischen bekannt war, dass Diarylprolinolether als allgemeine Enamin-Organokatalysatoren in Frage kamen,^[10] testeten Hayashi et al. die Diarylprolinol-Katalysatoren **1–4** für die gleiche Reaktion.^[9] Tatsächlich wurden mit dem Trifluormethyl-substituierten Diarylprolinol **1** gekreuzte Aldoladdukte von Acetaldehyd in brauchbaren Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten erhalten (Schema 1).



Schema 1. Organokatalytische Aldolreaktion mit Acetaldehyd als Nucleophil.

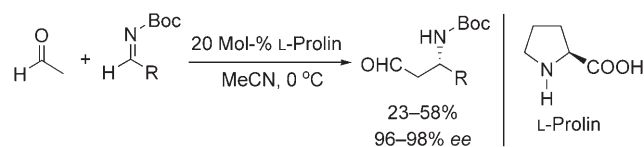
[*] Prof. Dr. B. Alcaide
Departamento de Química Orgánica I
Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Química, 28040 Madrid (Spanien)
Fax: (+34) 91-394-4103
E-Mail: alcaideb@quim.ucm.es

Dr. P. Almendros
Instituto de Química Orgánica General
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid (Spanien)
Fax: (+34) 91-564-4853
E-Mail: palmendros@iqog.csic.es

[**] Diese Arbeit wurde durch das DGI-MCYT (Projekt CTQ2006-10292), die Comunidad Autónoma de Madrid (CCG-07-UCM/PPQ-2308) und die Universidad Complutense de Madrid (GR74/07) gefördert.

Der Diarylprolinolsilylether **2** war dagegen unwirksam, und mit **3** und **4** wurden nur niedrige Ausbeuten bei allerdings hohen Enantioselektivitäten erhalten. Der stereochemische Verlauf der Reaktion wird durch den allgemein angenommenen Reaktionsweg erklärt.^[11] Das Diol, das nach Reduktion des Addukts aus der gekreuzten Aldolreaktion von Benzaldehyd und Acetaldehyd mit Natriumborhydrid erhalten wird, ist eine wichtige Zwischenstufe in der Synthese von Fluoxetin (Prozac). Ein Nachteil dieser Reaktion ist der schmale Substratbereich der als Akzeptoren eingesetzten Aldehyde, und die Umsetzung ist weitgehend auf aromatische Aldehyde beschränkt. Eine weitere Einschränkung folgt aus der Instabilität der Aldolprodukte, die in situ zu den entsprechenden 1,3-Diolen reduziert werden müssen.

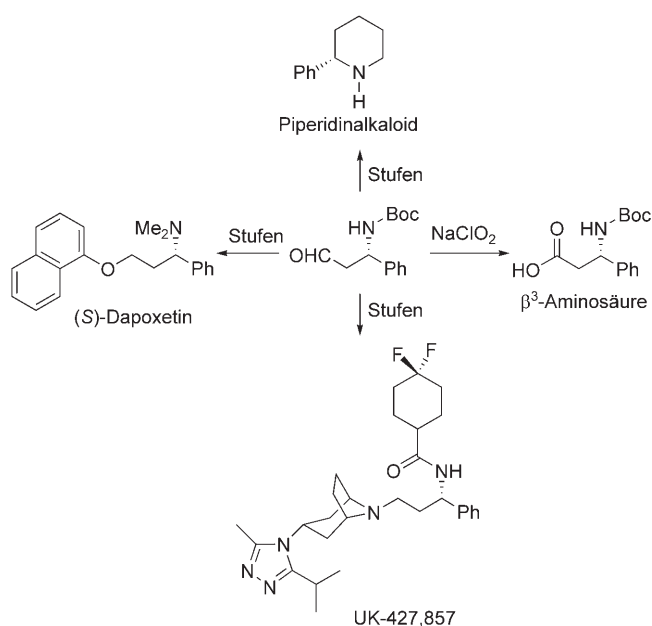
Eine sehr vielversprechende Perspektive für C-C-Kuppelungen sind Mannich-Reaktionen mit Acetaldehyd als Nucleophil und chiralen nichtracemischen Organokatalysatoren. List und Mitarbeiter verwendeten L-Prolin als Organokatalysator für die direkte enantioselektive Mannich-Reaktion von Acetaldehyd mit verschiedenen *N*-*tert*-Butoxycarbonyliminen.^[12] Auf den ersten Blick scheint hier die Verwendung von Acetaldehyd nicht trivial zu sein, weil die Mannich-Addukte, neben dem Problem einer möglichen Selbstkondensation, mit überschüssigem Imin weiterreagieren können. Diese Nebenreaktionen wurden jedoch vermieden, indem der Aldehyd im Überschuss eingesetzt wurde. So lieferte die Umsetzung von aromatischen oder aliphatischen *N*-Boc-Iminen mit Acetaldehyd (5–10 Äquivalente) und L-Prolin als Katalysator die entsprechenden β -Aminoaldehyde in mittleren Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten (Schema 2). Dies ist das erste Beispiel für die Verwendung



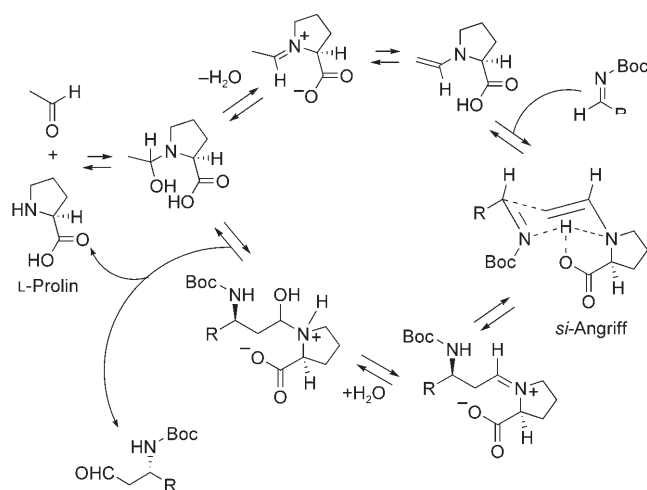
Schema 2. Organokatalytische Mannich-Reaktion mit Acetaldehyd als Nucleophil.

von aliphatischen Iminen in gekreuzten Mannich-Reaktionen mit Aldehyden. Der β -Aminoaldehyd, der aus *tert*-Butylbenzylidencarbamat und Acetaldehyd in der gekreuzten Mannich-Reaktion gebildet wurde, hat sich als vielseitig verwendbarer Baustein zur Herstellung von β^3 -Aminosäuren, Piperidinen, UK-427,857 (einem CCR5-Inhibitor zur Behandlung von AIDS) und des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (*S*)-Dapoxetin erwiesen (Schema 3).

Die Absolutkonfigurationen der Mannich-Produkte aus Acetaldehyd waren in Einklang mit den früher vorgeschlagenen Modellen für die Prolin-katalysierten Mannich-Reaktionen (Schema 4).^[13] Demnach fungiert Prolin als „Mikroaldolase“, wobei die sekundäre Amingruppe als nucleophiler Enaminkatalysator und die Carboxygruppe als allgemeiner Brønsted-Cokatalysator wirkt. Die beobachtete Stereochemie kann mit einem metallfreien Zimmermann-Traxler-Übergangszustand erklärt werden, bei dem eine Wasser-



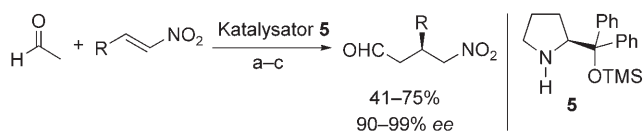
Schema 3. Syntheseanwendungen des gekreuzten Mannich-Addukts aus Acetaldehyd und dem *N*-Boc-geschützten Imin von Benzaldehyd.



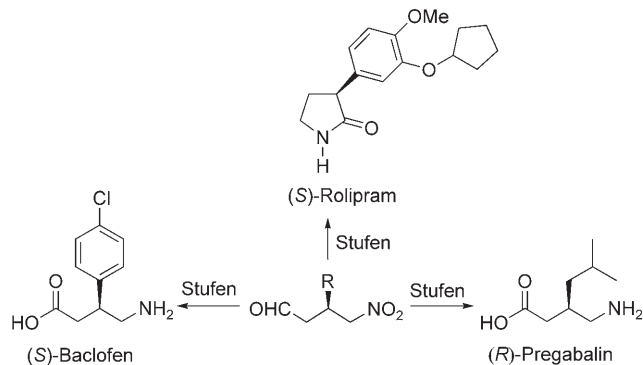
Schema 4. Modell für die L-Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion von Acetaldehyd.

stoffbrücke, die das Carboxylat, das Enamin und das Imin einbezieht, den Übergangszustand organisiert.^[14]

Aufgrund der guten Ergebnisse, die in der Prolin-katalysierten asymmetrischen Mannich-Reaktion von Acetaldehyd erzielt wurden, untersuchten nun List et al., ob Pyrrolidin-derivate auch die als sehr schwierig geltende enantioselektive Michael-Reaktion von Acetaldehyd katalysieren. Die Hauptschwierigkeit ist, die Bildung unerwünschter Aldole zu vermeiden, und mit Prolin oder Prolinol **3** als Katalysator wurden auch beträchtliche Mengen an Selbstaldolisierungsaddukten gebildet. Erfreulicherweise konnte aber gefunden werden, dass sich die Homodimerisierung durch langsame Zugabe der Acetaldehydlösung zum Michael-Akzeptor unterdrücken lässt. Als Katalysator wurde



Schema 5. Organokatalytische Michael-Reaktion von Acetaldehyd. Bedingungen: a) 20 Mol-% **5**, MeCN, 0°C; b) 20 Mol-% **5**, DMF, *i*PrOH, RT; c) 10 Mol-% **5**, 1,4-Dioxan, RT. TMS = Trimethylsilyl.



Schema 6. Verwendung von Michael-Addukten aus Acetaldehyd in der Wirkstoffsynthese.

letztlich der Diarylprolinolsilylether **5** genutzt, der Acetaldehyd mit aromatischen und aliphatischen Nitroalkenen in brauchbaren Ausbeuten und mit guten Enantioselektivitäten zu Michael-Addukten umsetzt (Schema 5).^[15]

In Schema 6 sind drei Beispiele für die Verwendung der aus Acetaldehyd erhaltenen Michael-Addukte in der formalen Synthese von Wirkstoffmolekülen gezeigt: Baclofen (ein GABA_B-Rezeptor-Antagonist), Pregabalin (ein krampflösendes Mittel) und Rolipram (ein Antidepressivum). Ein Nachteil der Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion von Acetaldehyd und der Diarylprolinolsilylether-katalysierten Michael-Reaktion von Acetaldehyd war die große Menge an benötigtem Katalysator (20 Mol-%). Hayashi et al. gelang es, die Katalysatormenge auf 10 Mol-% Diphenylprolinol **5** zu verringern, wenn 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet wurde (Schema 5).^[16]

Asymmetrische organokatalytische Reaktionen mit Acetaldehyd als Nucleophil bieten sich als leistungsfähige metallfreie Methoden zur Synthese von 1,3-Diolen, β -Aminoaldehyden und β -substituierten γ -Nitroaldehyden an. Diese Addukte können als vielseitig verwendbare Bausteine für die Synthese von chemisch und biologisch wichtigen Verbindungen dienen. Ungelöste Probleme bestehen noch bei der Bildung von aliphatischen gekreuzten Aldolprodukten aus Acetaldehyd. Wichtig ist außerdem, den Substratbereich der elektrophilen Komponente zu vergrößern; hier sollte die direkte Verwendung von Acetaldehyd eine hohe Flexibilität bei der Auswahl der Elektrophile ermöglichen. Es ist zu erwarten, dass die Suche nach vielseitigeren und selektiveren Organokatalysatoren weitere entscheidenden Fortschritte für die Verwendung von Acetaldehyd als Nucleophil in der organischen Synthese bringen wird.

Online veröffentlicht am 15. Mai 2008

- [1] Ausgewählte Übersichten: a) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 44; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42; b) *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5883 (Schwerpunktheft: Organocatalysis); c) *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267; e) *Tetrahedron* **2006**, 62, 243–502 (Schwerpunktheft: Organocatalysis in Organic Synthesis); f) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819; g) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; h) P. I. Dalko, D. L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; i) *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1007–1249 (Schwerpunktheft: Organic Catalysis); j) *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 487–631 (Schwerpunktheft: Asymmetric Organocatalysis); k) P. I. Dalko, D. L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726.
- [2] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- [3] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- [4] Die Beiträge zur asymmetrischen Organokatalyse sind exponentiell angestiegen, selbst wenn man den generellen Anstieg aller wissenschaftlichen Publikationen berücksichtigt.
- [5] A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 301.
- [6] Kurioserweise kann Acetaldehyd selbst als einer der ersten Organokatalysatoren betrachtet werden – lange vor der sprunghaften Entwicklung der Organokatalyse: J. von Liebig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113, 246.
- [7] Zur Verwendung von Acetaldehyd als Nucleophil in Aldolase-katalysierten Reaktionen: a) S. M. Dean, W. A. Greenberg, C.-H. Wong, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1308; b) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352. Zur Verwendung von Acetaldehyd als Nucleophil in Thiamin-katalysierten Reaktionen: c) G. Goetz, P. Iwan, B. Hauer, M. Breuer, M. Pohl, *Biotechnol. Bioeng.* **2001**, 74, 317.
- [8] S. E. Denmark, T. Bui, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10190.
- [9] Y. Hayashi, T. Itoh, S. Aratake, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2082.
- [10] Eine Übersicht: C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7876.
- [11] Die Konfiguration des Produkts folgt aus dem sterischen Anspruch des Substituenten in α -Stellung zum Pyrrolidin-Stickstoffatom, der einen Angriff des Elektrophils an der „Unterseite“ des Enamins erzwingt. Daher ist die Konfiguration der Addukte umgekehrt wie bei L-Prolin-katalysierten Reaktionen.
- [12] J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, 452, 453.
- [13] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
- [14] Es sollte erwähnt werden, dass bei der L-Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion eine umgekehrte Enantioselektivität wie bei der entsprechenden L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion beobachtet wurde.
- [15] P. García-García, A. Ladépêche, R. Halder, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4797; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4719.
- [16] Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4722.