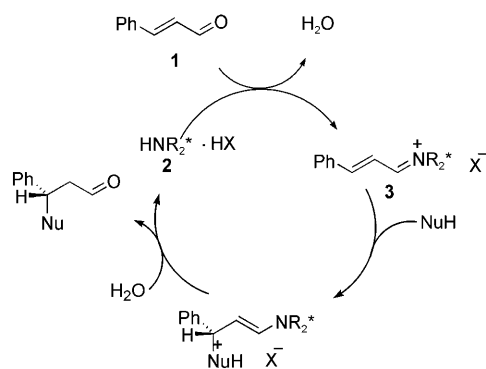


Elektrophile Reaktivität α,β -ungesättigter Iminiumionen**

Sami Lakhdar, Takahiro Tokuyasu und Herbert Mayr*

Professor Manfred T. Reetz zum 65. Geburtstag gewidmet

In den vergangenen zehn Jahren hat sich die Organokatalyse zu einem wichtigen Zweig der organischen Chemie entwickelt.^[1] Es zeigte sich, dass sekundäre Amine Carbonylverbindungen für den Angriff von Elektrophilen (Enamin-Katalyse^[2]) und Nucleophilen (Iminium-Katalyse^[3]) aktivieren. Der Katalysezyklus Amin-katalysierter Additionen von Nucleophilen an Zimtaldehyd (**1**) beginnt mit der Kondensation des Katalysators **2** mit **1** zum reaktiven Iminium-Intermediat **3**, das im zweiten Schritt durch das Nucleophil angegriffen wird (Schema 1). Im letzten Schritt des Zyklus



Schema 1. Iminium-Katalyse bei nucleophilen Additionen an Zimtaldehyd (**1**).

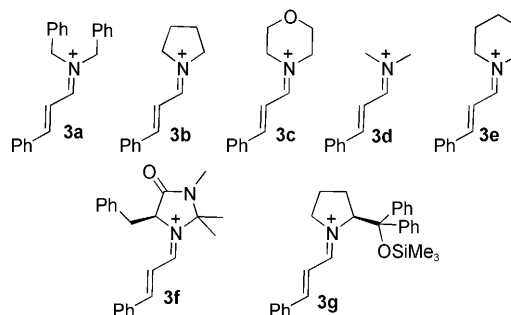
wird das Produkt freigesetzt und der Katalysator regeneriert. Trotz zahlreicher Anwendungen der Iminium-Katalyse in der organischen Synthese gibt es nur wenige mechanistische Daten, die jedoch für eine gezielte Optimierung bekannter Prozesse und zur Bestimmung von Anwendungsbreite und Grenzen der Methode notwendig sind. Während der Vorbereitung dieser Veröffentlichung erschien eine Arbeit von Platts, Tomkinson et al. über kinetische und theoretische Untersuchungen der Iminium-katalysierten Diels-Alder-Re-

aktion von Zimtaldehyd mit Cyclopentadien, wobei 2-(Trifluormethyl)pyrrolidin als Katalysator verwendet wurde.^[4] Die getrennte Untersuchung der ersten beiden Schritte des Organokatalysezyklus ergab, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen der Cycloadditionsschritt geschwindigkeitsbestimmend ist.

Der Schlüsselschritt in Schema 1 ist, wie in verwandten Organokatalysezyklen mit Iminium-Katalyse, die Reaktion eines Iminiums mit einem Nucleophil. Aufbauend auf dem Wissen, dass der Verlauf von Reaktionen zwischen Carbokationen oder Michael-Akzeptoren mit C-, N-, O- oder P-Nucleophilen durch Gleichung (1) beschrieben wird,^[5] in der

$$\log k(20^\circ\text{C}) = s(N + E) \quad (1)$$

Elektrophile durch einen Parameter (Elektrophilie E) charakterisiert werden und Nucleophile durch zwei (Steigung s und Nucleophilie N), nahmen wir für die Reaktionen des Iminiums **3** mit Nucleophilen ebenfalls die Gültigkeit dieser Korrelation an. Wir bestimmten daher die Elektrophilie der aus Zimtaldehyd (**1**) und unterschiedlichen sekundären Aminen erhaltenen Iminiumionen **3** (Schema 2), indem wir die Kinetik ihrer Reaktionen mit den Silylketen-acetalen 2-(Trimethylsiloxy)-5,6-dihydro-4H-pyran (**4a**) und 2-(Trimethylsiloxy)-4,5-dihydrofuran (**4b**) untersuchten, deren N - und s -Parameter bekannt sind.^[5a]



Schema 2. Von Zimtaldehyd (**1**) abgeleitete Iminiumionen **3a–g**.

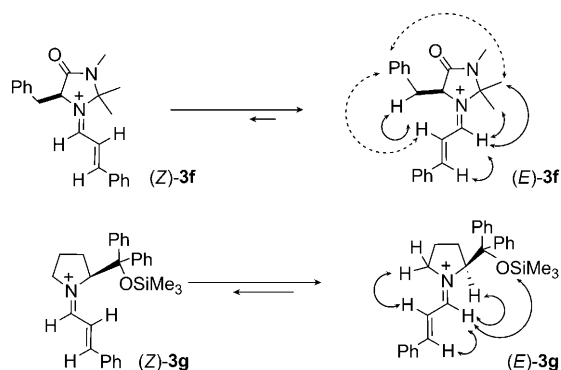
MM3^[6] und DFT-Rechnungen^[7a] ergaben, dass das E -Isomer des Iminiums **3f** die stabilere Spezies ist, da darin nichtbindende Wechselwirkungen zwischen den geminalen Methylgruppen und dem Styrylrest vermieden werden. Experimentell konnte dieses Ergebnis bislang nicht überprüft werden, da sich **1** und **2f**-HCl in CD_3OD bei Raumtemperatur kaum zu **3f**-Cl umsetzten.^[3g] Dagegen erhielten wir **3f**-OTf als kristallinen Reinstoff, was NOESY-Experimente ermöglichte, die starke Korrelationen zwischen den in Schema 3 durch Pfeile verbundenen Wasserstoffatomen ergaben (siehe

[*] Dr. S. Lakhdar, Dr. T. Tokuyasu,^[†] Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie und Biochemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5-13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77717
E-Mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr>

[†] Derzeitige Anschrift: Hitachi Chemical Co. Ltd., Chiba (Japan)

[**] Wir danken der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Forschungsspendium für S.L.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ma 673/21-2) für die Unterstützung dieser Arbeit sowie Dr. D. Stephenson und Dr. A. R. Ofial für hilfreiche Diskussionen.

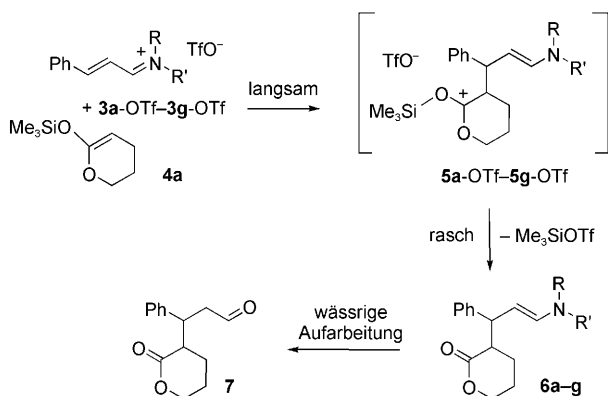
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802889> zu finden.



Schema 3. Bestimmung der Geometrie von **3 f**-OTf und **3 g**-OTf in CDCl_3 mithilfe der NOESY-Spektroskopie.

Hintergrundinformationen). Schwache Korrelationen zwischen der benzylichen Phenylgruppe und einer der geminalen Methylgruppen sowie dem β -Styrolproton (gepunktete Doppelpfeile bei Struktur (*E*)-**3 f** in Schema 3) deuten in Übereinstimmung mit den Berechnungen der Arbeitsgruppe von Houk^[7a,b] auf das Vorliegen von mindestens zwei Konformeren von (*E*)-**3 f** hin. Das Iminiumtriflat **3 g**-OTf wurde als 10:1-Gemisch zweier Stereoisomere erhalten. In Einklang mit neueren DFT-Rechnungen^[7c,d] zeigen die NOESY-Spektren, dass (*E*)-**3 g**-OTf (Schema 3) die Hauptkomponente dieses Stereoisomergemischs ist.

Die Behandlung der Salze **3 a**-OTf–**3 f**-OTf mit 1.5 Äquiv. Ketenacetal **4 a** in CH_2Cl_2 ergab nach wässriger Aufarbeitung **7** in Ausbeuten von 22–66 % (Schema 4). Die Iminiums Salze **3 a**-OTf (d.r. 4:1) und **3 f**-OTf (d.r. 9:1) reagierten mit höherer



Schema 4. Produkte der Reaktionen der Iminiumtriflate **3**-OTf mit dem Silylketenacetal **4 a**.

Diastereoselektivität als **3 b**-OTf (d.r. 3:1), **3 c**-OTf (d.r. 2:1), **3 d**-OTf (d.r. 2:1) oder **3 e**-OTf (d.r. 3:1). Bei der ^1H -NMR-spektroskopischen Verfolgung der Reaktionen von **3 b**, **3 c** und **3 f** mit 2 Äquiv. **4 a** in CD_2Cl_2 wurde die quantitative Bildung der Enamine **6 b,c,f** beobachtet und somit ihre intermediäre Bildung im Organokatalysezyklus (Schema 1) belegt. Die Verbindung **3 g** verhielt sich analog; da die Produktstudien mit verunreinigtem **3 g** durchgeführt wurden, können d.r. und Ausbeute nicht angegeben werden. Reaktionsprodukte aus **4 b** wurden nicht isoliert.

Die Kinetik der Reaktionen von **3 a–g** mit den Ketenacetalen **4 a** und **4 b** wurde photometrisch bestimmt, indem das Verschwinden der Absorption der Iminiumionen bei 340–370 nm verfolgt wurde. Alle Kinetikexperimente wurden mit hohen Überschüssen der Nucleophile **4** unter Bedingungen 1. Ordnung durchgeführt. Die Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung k_{obs} wurden aus den exponentiellen Abnahmen der UV/Vis-Absorptionen der Elektrophile **3 a–g** erhalten. Die Auftragungen von k_{obs} [s^{−1}] gegen die Konzentrationen der Nucleophile **4** waren linear und zeigten entsprechend der Beziehung $k_{\text{obs}} = k_2[\mathbf{4}]$ vernachlässigbar kleine Achsenabschnitte (Abbildung 1). Die Steigungen dieser Auftragungen lieferten die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung k_2 [M^{−1}s^{−1}], die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Das Dihydrofuran **4 b** war – in Übereinstimmung mit früheren Befunden^[5] – 16–40 mal reaktiver als das Dihydropyran **4 a**. Einsetzen der k_2 -Werte (Tabelle 1) und der bekannten *N*- und

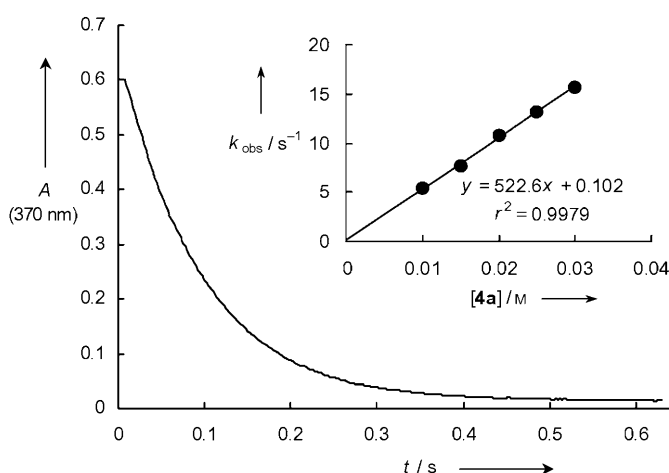


Abbildung 1. Exponentielle Abnahme der Absorption bei 370 nm während der Reaktion von **3 f**-OTf ($4.5 \times 10^{-5} \text{ M}$) mit **4 a** ($2.0 \times 10^{-2} \text{ M}$). Bild-einschub: Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung k_2 aus der Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung k_{obs} der Reaktion von **3 f**-OTf mit **4 a** von der Konzentration von **4 a** (20 °C, CH_2Cl_2).

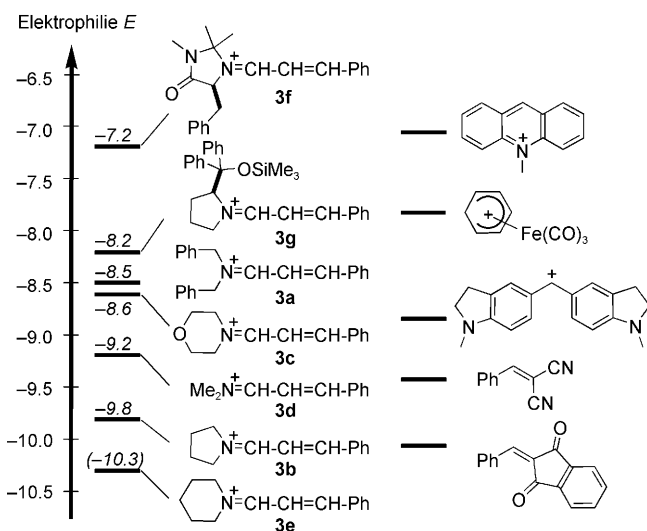
Tabelle 1: Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung k_2 für die Reaktionen der Iminiumionen **3** mit den Ketenacetalen **4** (20 °C, CH_2Cl_2 , Gegenion: TfO^-).

| 3 | λ_{max} [nm] ^[a] | $k_2(\mathbf{4a})$ [M ^{−1} s ^{−1}] | $k_2(\mathbf{4b})$ [M ^{−1} s ^{−1}] | $E^{[b]}$ |
|------------|--|---|---|-----------|
| 3 a | 360 | 5.26×10^1 | 9.04×10^2 | −8.5 |
| 3 b | 348 | 3.49 | 1.30×10^2 | −9.8 |
| 3 c | 349 | 4.32×10^1 | 7.42×10^2 | −8.6 |
| 3 d | 342 ^[c] | 1.50×10^1 | 2.81×10^2 | −9.2 |
| 3 e | 342 | 2.22 | $(3.6 \times 10^1)^{[d]}$ | (−10.3) |
| 3 f | 370 | 5.23×10^2 | 9.06×10^3 | −7.2 |
| 3 g | 365 | 6.70×10^1 | 2.68×10^3 | −8.2 |

[a] In CH_2Cl_2 . [b] Erhalten durch Minimierung der Fehlerquadrate $\Delta^2 = \sum (\log k_2 - s(E+N))^2$, für deren Berechnung die hier genannten k_2 -Werte sowie die Nucleophilie-Parameter *N* und *s* aus Lit. [5b] verwendet wurden (für **4 a**: *N* = 10.61, *s* = 0.86; für **4 b**: *N* = 12.56, *s* = 0.70). [c] Gegenion: BF_4^- , aus Lit. [8]. [d] Die zur Bestimmung von k_{obs} gemessene Absorptionsabnahme wies während der ersten Halbwertszeit relativ große Abweichungen vom exponentiellen Verlauf auf, weshalb k_2 hier nur näherungsweise angegeben wird.

s -Parameter für **4a** bzw. **4b** in Gleichung (1) lieferte durch Minimierung der Fehlerquadrate die Elektrophilie-Parameter E .

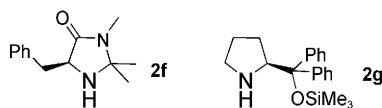
Der Vergleich der elektrophilen Reaktivitäten der Iminiumionen **3a–g** mit denen anderer Elektrophile in Schema 5



Schema 5. Vergleich der Elektrophilie der Iminiumionen **3a–g** mit den Reaktivitäten anderer neutraler oder positiv geladener Elektrophile.

zeigt, dass sie der von (Tricarbonylisen)dienylium-Komplexen^[5c] und sehr elektronenarmen Michael-Akzeptoren (Benzylidenmalononitrilen^[9] oder 2-Benzylidenindan-1,3-dionen^[10]) ähnlich ist. Die elektrophilen Reaktivitäten der Iminiumionen differieren um drei Einheiten in E , was abhängig vom s -Parameter des Nucleophils relativen Reaktivitäten von 10^2 – 10^3 entspricht. Obwohl wir keine gute Korrelation zwischen Elektrophilie und λ_{\max} der Iminiumionen finden (siehe Hintergrundinformationen), lässt Tabelle 1 erkennen, dass das Iminiumion **3f** mit der größten elektrophilen Reaktivität auch das längstwellige Absorptionsmaximum (λ_{\max}) und somit eine besonders kleine HOMO-LUMO-Lücke aufweist.

Offensichtlich ist das vom MacMillan-Katalysator **2f** abgeleitete Iminiumion **3f** die aktivste Verbindung dieser Serie. Damit übereinstimmend erwies sich **2f** für Iminium-kataly-



sierte Reaktionen mit schwachen Nucleophilen als besonders geeignet, beispielsweise für Diels-Alder-Reaktionen^[3a,11] ungesättigter Aldehyde mit Cyclopentadien oder 2-Methylbuta-1,3-dien (Isopren) sowie für Friedel-Crafts-Reaktionen mit heterocyclischen Arenen (Indolen, Pyrrolen, Furanen).^[12]

Vermutlich ist die elektronenziehende Wirkung der Trimethylsiloxy- und der beiden Phenylgruppen in **2g** dafür verantwortlich, dass das Iminiumion **3g** 20 mal elektrophiler ist als die entsprechende Stammverbindung **3b**. Die hohe

Elektrophilie von **3g** erklärt seinen Einsatz bei vielen verschiedenartigen Reaktionen, beispielsweise bei Michael-Reaktionen,^[13] Aziridinierungen,^[14] 1,3-Dipolaren Cycloadditionen,^[15] asymmetrischen Dreifach-Domino-Michael/Michael/Aldol-Kondensationen^[16] oder asymmetrischen Domino-Michael/Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen.^[17] Die relativ hohe Elektrophilie der Iminiumionen **3a** und **3c**, die sich auf die induktive Wirkung der Phenylgruppen (in **3a**) bzw. des Sauerstoffatoms (in **3c**) zurückführen lässt, erklärt die Beobachtung von List et al., dass Dibenzylamin und Morpholin besonders geeignete Katalysatoren für Iminium-katalysierte Hydrierungen sind.^[18]

Bei organokatalytischen nucleophilen Additionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen werden die intermediären Iminiumionen nur in geringen Konzentrationen gebildet. Daher bestimmt nicht nur die Reaktivität des Iminiumions die Geschwindigkeit des Gesamtprozesses, sondern auch seine Bildungsgeschwindigkeit und Gleichgewichtskonzentration, weshalb auch diese Größen bei der Optimierung der Katalysezyklen berücksichtigt werden müssen. Systematische Untersuchungen dazu werden derzeit unternommen.

Experimentelles

Einer Vorschrift zur Herstellung von Iminiumtriflaten von Schroth und Jahn folgend^[19] erhielten wir **3a-OTf–3e-OTf** als gelbliche Kristalle, indem eine Diethylether-Lösung von Zimtaldehyd (**1**) mit einem Gemisch aus dem entsprechenden *N*-trimethylsilylierten sekundären Amin (1 Äquiv.) und Trimethylsilyltriflat (1 Äquiv.) versetzt wurde. Die Iminiumtriflate **3f-OTf** und **3g-OTf** wurden durch Versetzen einer Lösung von Zimtaldehyd (**1**) und **2f** bzw. **2g** in Diethylether mit einer wässrigen Trifluormethansulfonsäure-Lösung erhalten. Die Salze **3a-OTf–3g-OTf** sind bei Raumtemperatur in gewöhnlicher Laborluft stabil und wurden durch NMR-Spektroskopie und hochauflösende Massenspektrometrie charakterisiert (siehe Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 17. Juni 2008

Online veröffentlicht am 16. September 2008

Stichwörter: Elektrophilie · Iminiumionen · Kinetik · Organokatalyse

- a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; b) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; f) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; g) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880; h) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660.
- a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- a) K. C. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173; c) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*

- 2003**, 125, 1192–1194; d) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051–15053; e) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9328–9329; f) M. Lemay, W. W. Ogilvie, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4141–4144; g) W. Wang, H. Li, J. Wang, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1637–1639; h) T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6951–6954; Übersichten: i) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87; j) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470; k) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138–6171.
- [4] G. Evans, T. J. K. Gibbs, R. L. Jenkins, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2862–2865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2820–2823.
- [5] a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 938–957; b) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500–9512; c) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77; d) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1807–1821; e) H. Mayr, A. R. Ofial, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 584–595.
- [6] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874–9875.
- [7] a) R. Gordillo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3543–3553; b) R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175–1185; c) P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2029–2033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983–1987; d) I. Ibrahim, P. Hammar, J. Vesely, R. Rios, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1875–1884.
- [8] M. Fischer, H. J. Veith, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1083–1091.
- [9] T. Lemek, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6880–6886.
- [10] S. T. A. Berger, F. H. Seeliger, F. Hofbauer, H. Mayr, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3020–3026.
- [11] Obwohl nicht a priori erwartet werden kann, dass Gleichung (1) die Geschwindigkeiten von konzentrierten Cycloadditionen vorhersagt, haben wir gefunden, dass auch die Geschwindigkeiten nichtsynchrone Diels-Alder-Reaktionen von Allylkationen mit 1,3-Dienen näherungsweise dieser Korrelation folgen: C. Fichtner, H. Mayr, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1441–1444.
- [12] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370–4371.
- [13] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212–4215.
- [14] J. Vesely, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 792–795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 778–781.
- [15] S. S. Chow, M. Nevalainen, C. A. Evans, C. W. Johannes, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 277–280.
- [16] a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, B. Wendt, *Nature* **2006**, 441, 861–863; b) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 471–473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 467–469; c) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570–1581; d) D. Enders, A. A. Narine, T. R. Benninghaus, G. Raabe, *Synlett* **2007**, 1667–1670.
- [17] S. Cabrera, J. Alemán, P. Bolze, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 127–131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 121–125.
- [18] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6829–6832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6660–6662.
- [19] a) W. Schroth, U. Jahn, D. Ströhl, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2013–2022; b) W. Schroth, U. Jahn, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 287–299.