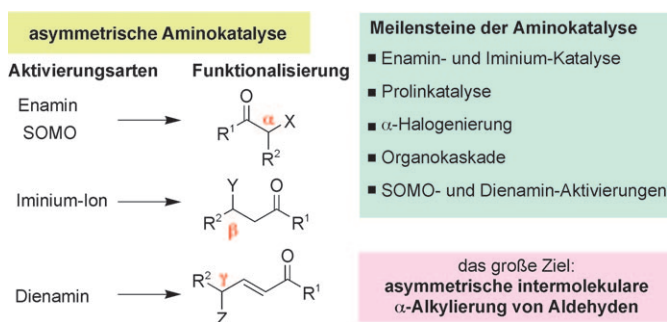


Erweiterter Einsatz der Aminokatalyse: die asymmetrische intermolekulare α -Alkylierung von Aldehyden**

Paolo Melchiorre*

Alkylierungen · Enamine · Organokatalyse · Photoredoxkatalyse · Radikale

Katalysen mit chiralen sekundären Aminen (asymmetrische Aminokatalysen) haben sich zu einem eminent wichtigen enantioselektiven Syntheseverfahren entwickelt.^[1] Über die dabei gebildeten kovalenten Intermediate können in vielfältiger Weise Carbonylgruppen aktiviert werden. Die unterschiedlichen Aktivierungswege ermöglichen schwierige Synthese, entweder indem sie klassische asymmetrische Verfahren ergänzen oder indem sie deren Einschränkungen überwinden. Selbst zuvor als undurchführbar angesehene Reaktionen sind aminokatalytisch realisiert worden (Schema 1).



Schema 1. Aktueller Stand und Meilensteine der asymmetrischen Aminokatalyse.

Dennoch blieb bis in die jüngste Vergangenheit ein wichtiges Problem der Organokatalyse und der organischen Synthese allgemein ungelöst: die C-C-Verknüpfung durch katalytische enantioselektive intermolekulare α -Alkylierung von Carbonylderivaten. Viele Jahre lang wurden auf dem Weg zu diesem großen Ziel der asymmetrischen Aminokatalyse trotz intensiver Bemühungen keine Fortschritte erzielt. Dies änderte sich erst kürzlich, als Nicewicz und MacMillan

die Photoredox- und die Organokatalyse kombinierten.^[2] Diese für die Synthesechemie so wichtige Entdeckung dürfte den Weg für große Fortschritte freimachen. Daneben verdeutlicht dieser Erfolg, wie das Potenzial von Aminokatalysen durch eine Kombination mit Verfahren aus anderen Bereichen der Chemie erweitert werden kann.

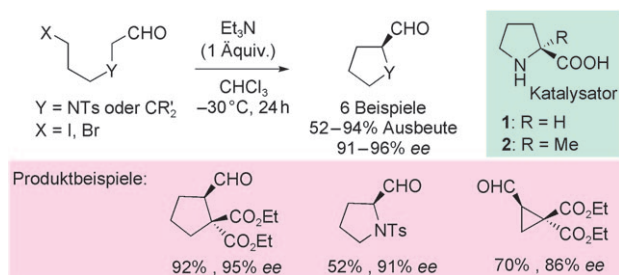
Die α -Alkylierung von Carbonylverbindungen ist eine der wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen in der organischen Synthese.^[3] Üblich sind dabei S_N2 -artige Additionen der Carbonylverbindungen an Alkylhalogenide, wobei im Allgemeinen stöchiometrische Mengen von Metallolaten eingesetzt werden. Die Entwicklung einer asymmetrischen Variante gelang durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen chiraler Auxiliare.^[3c,d] Selbstverständlich wurden intensive Anstrengungen unternommen, katalytische enantioselektive α -Alkylierungen von Carbonylverbindungen zu entwickeln. Die Schwierigkeiten waren dabei aber groß, und in den wenigen erfolgreichen Fällen war die Anwendungsbreite begrenzt.^[4] So war die katalytische asymmetrische α -Alkylierung von Aldehyden trotz der Bedeutung der Aldehyde als vielseitige Bausteine in der organischen Synthese bis vor kurzem nicht möglich. Sogar α -Alkylierungen mit stöchiometrischen Mengen separat hergestellter Aldehydenolat-Äquivalente sind schwierig zu steuern, denn im Allgemeinen treten mehrere Nebenreaktionen auf.^[5] Es wurde angenommen, dass mit einer Aminokatalyse, bei der in situ intermediäre Enamine gebildet werden, einige der Nachteile überwunden werden können. In der Tat erwies sich die Aminokatalyse als geeignete Plattform für die Entwicklung allgemein anwendbarer asymmetrischer Verfahren der Aldehydalkylierung.

Im Jahr 2004 berichteten Vignola und List über die erste katalytische asymmetrische intramolekulare α -Alkylierung von Halogenaldehyden, bei der die Enaminkatalyse genutzt wurde.^[6] Dieses Verfahren zur C-C-Verknüpfung ist sehr nützlich: In Gegenwart eines Äquivalents Triethylamin cyclisieren Prolin (**1**) und α -Methylprolin (**2**) Halogenaldehyde in guter Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität zu chiralen substituierten Cyclopentan-, Cyclopropan- und Pyrrolidincarbonylverbindungen (Schema 2).

Diese Reaktion war ein echter Durchbruch auf dem Gebiet der asymmetrischen Aminokatalyse. Konzeptionell gesehen gelang damit erstmals eine nucleophile Substitution

[*] Dr. P. Melchiorre
Dipartimento di Chimica Organica „A. Mangini“
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna
Viale Risorgimento, 4-40136, Bologna (Italien)
Fax: (+39) 051-209-3654
E-Mail: p.melchiorre@unibo.it

[**] Ich danke Prof. Dr. Marino Petrini für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde durch die Universität Bologna gefördert.



Schema 2. Enaminkatalysierte asymmetrische intramolekulare α -Alkylierung von Aldehyden. Ts = Tosyl.

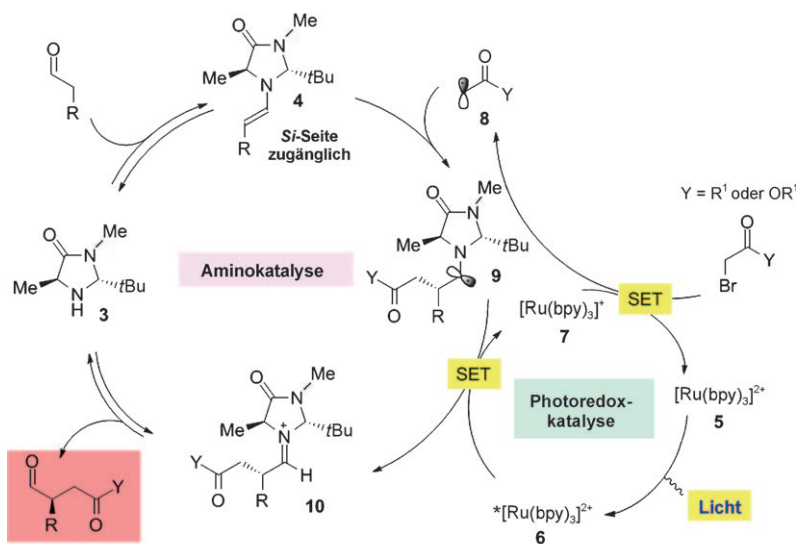
über eine Enamin-Aktivierung; Enaminkatalysen sind also nicht auf nucleophile Additionen beschränkt. In präparativer Hinsicht hilft dieses Katalysesystem bei der Lösung typischer Probleme bei Alkylierungen,^[5,7] darunter einer möglichen Racemisierung des Produkts.

Doch dieses Verfahren konnte nicht auf intermolekulare Reaktionen übertragen werden, hauptsächlich wegen der Desaktivierung des Aminokatalysators durch N-Alkylierung mit dem Alkylhalogenid.^[6a] Wegen dieser inhärenten Probleme wurde die Reaktion als undurchführbar angesehen. Um das Ziel formal intermolekularer α -Alkylierungen von Aldehyden dennoch zu erreichen, wurden Aminokatalysen mit anderen Alkylierungsmitteln untersucht. Im Jahr 2006 wurde über eine nichtasymmetrische katalytische intermolekulare α -Alkylierung von Aldehyden berichtet, bei der Übergangsmetall- und Enaminkatalyse kombiniert wurden.^[8] Später beschrieben MacMillan et al.^[9] ein neues Konzept der aminokatalytischen Aktivierung, die SOMO-Katalyse (SOMO: singly occupied molecular orbital), bei der radikalische Intermediate auftreten. Die Autoren untersuchten katalytische asymmetrische α -Allylierungen,^[9a] Arylierungen,^[9a] Enolisierungen^[9b] und Vinylierungen^[9c] von nichtmodifizierten Aldehyden. Diese Arbeiten, und besonders die Einführung der SOMO-Katalyse,^[9] waren wesentliche Voraussetzungen für die Entwicklung der echten katalytischen asymmetrischen intermolekularen α -Alkylierung von Aldehyden mit Alkylhalogeniden.

Ein inhärenter Nachteil intermolekularer α -Alkylierungen von Aldehyden ist die mäßige Reaktivität von Alkylhalogeniden, die den Teilschritt der ionischen Alkylierung erschwert und Nebenreaktionen begünstigt. Wie Nicewicz und MacMillan entdeckten, kann dieses Problem mit der Organosomo-Katalyse umgangen werden,^[2] weil bei dieser Einelektronenaktivierung andere Reaktivitätsmuster gelten.^[9] Elektronenarme Radikale reagieren schnell mit π -Elektronenreichen Olefinen unter Bildung selbst ungewöhnlich substituierter C-C-Bindungen.^[10] Die Autoren nutzten diesen Ansatz für die Entwicklung einer direkten asymmetrischen Kupplung von Aldehyden mit α -Bromcarbonylverbindungen,

also einer echten intermolekularen Alkylierung von Aldehyden.^[2,11]

Sie kombinierten zwei unabhängige Zyklen aus unterschiedlichen Bereichen der Katalyse: die Photoredox- und die Organokatalyse (Schema 3). Dabei entsteht das elektronenreiche Enamin **4** auf dem klassischen Enamin-Aktivierungspfad durch Kondensation des neuartigen chiralen Imidazolidinonkatalysators **3** mit einem Aldehyd, und zugleich ermöglicht der Einsatz des Ruthenium(II)-2,2'-Bipyridin-Komplexes [Ru(bpy)₃]²⁺ (**5**), eines bekannten Photoredoxkatalysators,^[12] die Reduktion des Ausgangshalogenids zu



Schema 3. Kombination aus Photoredoxkatalyse und Aminokatalyse. SET = Einelektronentransfer.

einem elektronenarmen Alkylradikal. Bei Bestrahlung mit einer gewöhnlichen 15-W-Fluoreszenzlampe wird **5** in den Metall-Ligand-Charge-Transfer (MLCT)-Zustand $*[Ru(bpy)_3]^{2+}$ (**6**) angeregt, der stärker oxidierend und reduzierend wirkt.^[12] Im Photoredoxzyklus fungiert **6** als Einelektronenoxidationsmittel für einen Teil der katalytisch entstandenen Enaminmoleküle (Opfermoleküle).^[13] Dabei bildet sich die Ru^I-Verbindung [Ru(bpy)₃]⁺ (**7**), ein starkes Reduktionsmittel, das über einen SET auf die α -Bromcarbonylverbindung das gewünschte elektronenarme Radikal **8** liefert und dabei den katalytischen Photoredoxzyklus schließt. Bei der anschließenden Kupplung des elektrophilen Radikals **8** mit dem chiralen Enamin **4**^[14] entsteht dann das elektronenreiche α -Aminoradikal **9**, das glatt durch das angeregte Kation **6** zum Iminium-Ion **10** oxidiert wird.^[15] Bei der Hydrolyse von **10** schließlich werden das chirale Amin **3** zurückgebildet und das α -alkylierte Produkt freigesetzt. Bei der Oxidation wird zudem **7** zurückgebildet und so der Photoredoxzyklus fortgeführt. Die elegante Kombination zweier Katalysezyklen, die perfekt ineinandergreifen, ermöglicht somit asymmetrische α -Alkylierungen.

Für die Nützlichkeit dieses dualen Zyklus ist natürlich das Ausmaß der induzierten Stereoselektivität im Alkylierungs-

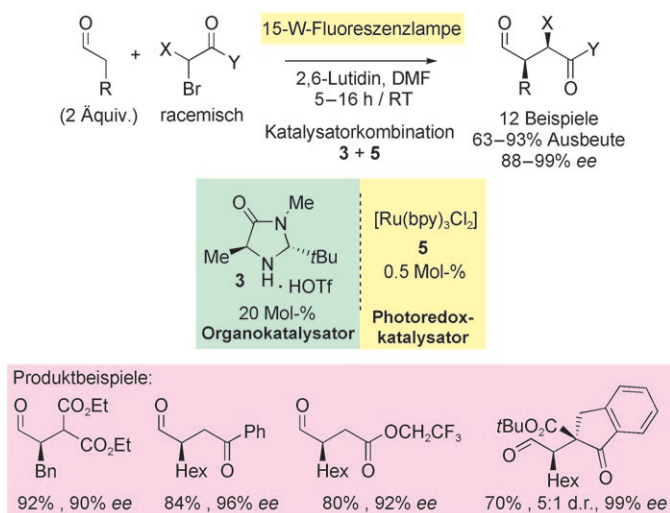
schritt zwischen dem π -Elektronen-reichen Enamin und dem elektronenarmen Radikal entscheidend. Das neuartige chirale sekundäre Amin **3** ermöglicht durch seine sterischen Wechselwirkungen eine ausgezeichnete Enantiokontrolle. Interessanterweise führt die Pseudo- C_2 -Symmetrie von **3** mit einer *trans*-Anordnung der beiden chiralen Einheiten zu einer wirksamen Abschirmung der *Re*-Seite des Enamin-Intermediats **4** unabhängig von der Konfiguration des Olefins (mit einer zur Methylgruppe, wie in **4**, oder zur *tert*-Butylgruppe hin orientierten Doppelbindung) und bewirkt so eine hohe enantiofaciale Diskriminierung. Ferner ist der Katalysator **3** schon bei Raumtemperatur aktiv, was die Gefahr einer Abnahme der Enantiomerenreinheit des Produkts durch eine Epimerisierung, die bei höheren Temperaturen durch **3** induziert werden könnte, reduziert.

Weiterhin ist dieses neuartige Verfahren technisch einfach und nutzt kommerziell verfügbare Ausgangsstoffe und eine einfache Lichtquelle. Auf diesem Weg ist nach recht kurzer Reaktionszeit (5–16 h) eine große Zahl an α -Alkylierungsprodukten in 63–93 % Ausbeute und mit Enantioselektivitäten bis 99 % *ee* zugänglich (Schema 4). Die stereoselektive α -

aktivierte bromierte Verbindungen übertragbar sein.^[16] Ein weiterer Fortschritt wäre der Einsatz nichtaktivierter Alkylierungsmittel wie einfacher Alkylhalogenide.

Neben dem Wert der hier beschriebenen Alkylierungsstrategie für Synthesen ist auch hervorzuheben, dass die gute Stereokontrolle bei dieser Einelektronen-vermittelten Umsetzung der verbreiteten Auffassung widerspricht, die hohe Reaktivität von Radikalen verhindere deren Einsatz in der asymmetrischen Katalyse,^[17] und dass dies die Ansicht stützt, Organo-SOMO-Katalysen seien bei weitem noch nicht erschöpfend erforscht. Die Untersuchung verdeutlicht ferner, wie die angestrebten Fortschritte bei asymmetrischen Aminokatalysen von der gelungenen Verschmelzung von Konzepten aus unterschiedlichen Gebieten der Chemie abhängen. Dies könnte auch die Realisierung anderer ansonsten nicht durchführbarer Reaktionen ermöglichen.

Online veröffentlicht am 8. Januar 2009



Schema 4. Asymmetrische intermolekulare α -Alkylierung von Aldehyden. Bn = Benzyl, DMF = Dimethylformamid, Hex = Hexyl, HOTf = Tri-fluormethansulfonsäure.

Alkylierung aliphatischer Aldehyde gelang mit einer Vielzahl an elektronenarmen α -Bromcarbonylverbindungen wie Bromacetophenonderivaten, Brommalonaten und α -Bromestern. Aus einem racemischen Brom- β -ketoester als Radikalvorstufe entstand mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität ein Produkt mit zwei benachbarten Stereozentren (von denen eines quartär ist).

Die Befunde von Nicewicz und MacMillan zur Kombinierbarkeit von Photoredox- und Aminokatalyse sollten das Gebiet der asymmetrischen Synthese stark beeinflussen: Endlich sind asymmetrische intermolekulare α -Alkylierungen von Aldehyden möglich, und C-C-Bindungen lassen sich mit einem einfachen Verfahren hoch selektiv knüpfen. Bislang kommen als Alkylierungsmittel nur α -Bromcarbonylverbindungen in Frage, doch das Verfahren sollte auf andere

- [1] Aktuelle Übersichten: a) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; c) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; ein Kommentar zu asymmetrischen Organokatalysen: d) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304.
- [2] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.
- [3] a) *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-WCH, Weinheim, **2000**; b) D. Caine in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, New York, **1991**, Kap. 1.1, zit. Lit.; c) D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis*, Bd. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983**, Kap. 1; d) A. Job, C. F. Janek, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
- [4] Phasentransferkatalysierte asymmetrische α -Alkylierungen von Glycinderivaten: a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222, zit. Lit.; asymmetrische Alkylierungen von Lithiumenolaten mit Oligoaminkatalysatoren: b) M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829; metallkatalysierte Alkylierungen von Zinnenolaten: c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 62; katalytische asymmetrische Alkylierungen racemischer α -Bromester: d) X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302.
- [5] Klassische Nachteile stöchiometrischer Alkylierungen separat hergestellter Aldehydenolate oder -enamine sind Autoaldol-Kondensationen, Canizzaro- oder Tischenko-Reaktionen und O- oder N-Alkylierungen durch die elektrophilen Alkylhalogenide: a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 8829; b) H. O. House, W. C. Liang, P. D. Weeks, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3102.
- [6] a) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450; mechanistische Details: b) A. Fu, B. List, W. Thiel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 320.
- [7] Die Übertragbarkeit und Effizienz enaminkatalysierter asymmetrischer intramolekularer α -Alkylierungen von Aldehyden wurde kürzlich durch ihre Integration in Dominoreaktionen bewiesen; dabei entstanden in hoher optischer Reinheit komplexe cyclische Verbindungen: a) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886; b) R. Rios, H. Sundén, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028; c) D. Enders, C. Wang, J. W. Bats,

- Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539.
- [8] I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.
- [9] a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582; b) H.-Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004; c) H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398; eine SOMO-Aktivierung bei der α -Oxidation von Aldehyden: d) M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
- [10] a) B. Giese in *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon–Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford, **1986**; b) *Radicals in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [11] Eine Bewertung dieser Entdeckung bietet P. Renaud, P. Leong, *Science* **2008**, *322*, 55.
- [12] a) A. Juris, S. Barigelletti, S. Campagna, V. Balzani, P. Belser, A. von Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85; b) V. Balzani, A. Juris, M. Venturi, S. Campagna, S. Serroni, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 759.
- [13] Bei Untersuchungen der Lumineszenzlöschung wurde nachgewiesen, dass separat synthetisierte chirale Enamine die Emissionsintensität von **6** verringern, α -Bromcarbonylverbindungen dagegen nicht. Dies stützt die Annahme, **6** wirke im Photoredoxzyklus als Oxidationsmittel.
- [14] Es gibt Indizien für die Beteiligung des Enaminintermediats am Schlüsselschritt der Bindungsbildung. Bei den früher beschriebenen SOMO-katalysierten Reaktionen wird das intermediäre Enamin selektiv oxidiert, und ein reaktives 3π -Elektronen-Radikalkation entsteht; siehe Lit. [9]. Die Kupplung eines elektronenreichen Enamins mit elektronenarmen Radikalen folgt dem umgekehrten Mechanismus. Diese komplementäre Reaktivität erweitert das Synthesepotenzial von SOMO-Katalysen.
- [15] Eine direkte Einelektronenübertragung vom elektronenreichen α -Aminoradikal **9** auf die α -Bromcarbonylverbindung als Kettenfortpflanzungsschritt ist nicht auszuschließen. So wurden bei der Bestrahlung der Reaktionsmischung mit einer Hochenergie-UV-Lampe auch ohne Photoredoxkatalysatoren gute Ergebnisse erhalten. Ein Beispiel für eine katalytische enantioselektive Reaktion, bei der der photoinduzierte Elektronentransfer die treibende Kraft ist, beschreiben A. Bauer, F. Westkaemper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139.
- [16] Über erste Versuche zu α -Alkylierungen mit anderen aktivierten Alkylbromiden (z.B. die asymmetrische Benzylierung von Aldehyden mit Benzylbromid) berichteten D. W. C. MacMillan et al. vor kurzem auf der IASOC-Konferenz, Ischia (Italien), 1. Oktober 2008.
- [17] Durch chirale Lewis-Säuren katalysierte enantioselektive Radikalreaktionen werden inzwischen häufig für organische Synthesen eingesetzt: a) J. Zimmerman, M. P. Sibi, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 107. Es gibt aber nur wenige Beispiele für organokatalytische asymmetrische Umsetzungen, bei denen radikalische Intermediate auftreten: b) D. H. Cho, D. O. Jang, *Chem. Commun.* **2006**, 5045; c) T. Aechtner, M. Dressel, T. Bach, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5849.