

Stereoselektive Reaktionen mit stabilisierten Carbokationen**

Pier Giorgio Cozzi* und Fides Benfatti

Carbokationen · Diastereoselektivität · Lewis-Säuren ·
Nucleophile Substitutionen

S_N1-Reaktionen sind in der modernen organischen Synthese allgegenwärtig. Schon während des Grundstudiums lernen Organiker die gängigen **S_N1**-Reaktionen kennen und erfahren dabei, dass Carbokationen instabil und hoch reaktiv sind.^[1]

Indem man die Stabilität spezieller Carbokationen nutzt, konnte man in letzter Zeit die Bedeutung von Carbokationen für selektive Reaktionen immer mehr erhöhen. Kürzlich wurde über hoch diastereoselektive Reaktionen unter Beteiligung von Carbokationen berichtet. Diese Reaktionen können Wegweiser für weitere Entwicklungen sein.

Seit den ersten Untersuchungen von Olah konnte das Wissen über Carbokationen stark vertieft werden.^[2] Carbokationen gelten im Allgemeinen als instabil und hoch reaktiv, allerdings variiert die Stabilität und Reaktivität von Carbokationen um mehr als sieben Größenordnungen. Die Arbeiten von Mayr et al. haben zum Verständnis dieses Gebiets beigetragen. Mithilfe der Mayrschen Reaktivitätsskala können nun verschiedene **S_N1**-Reaktionen rational entworfen werden.^[3] Ein wesentlicher Aspekt der Gestaltung stereoselektiver Reaktionen von Carbokationen ist die Betrachtung der kombinierten Parameter der elektrophilen und nucleophilen Partner. Mayr hat eine hilfreiche Faustregel^[4] für solche Reaktionen aufgestellt. Wählt man die falsche Reaktantenkombination, kann dies dazu führen, dass die Reaktion Monate braucht um abzulaufen! Es ist zu erwarten, dass Elektrophile mit allen Nucleophilen reagieren, die auf der allgemeinen Mayr-Skala unter ihnen liegen (Abbildung 1). Die Lage der Benzylcarbokationen auf der Elektrophilie-skala hängt von den jeweiligen Substituenten ab. Durch stark elektronenschiebende Substituenten wird die Stabilität der Carbokationen erhöht.

Benzylcarbokationen weisen eine mittlere Stabilität und hohe Reaktivität auf (das Mesitylbenzylcarbokation liegt auf der Mayr-Skala bei +6) und sind in der Lage, mit einer

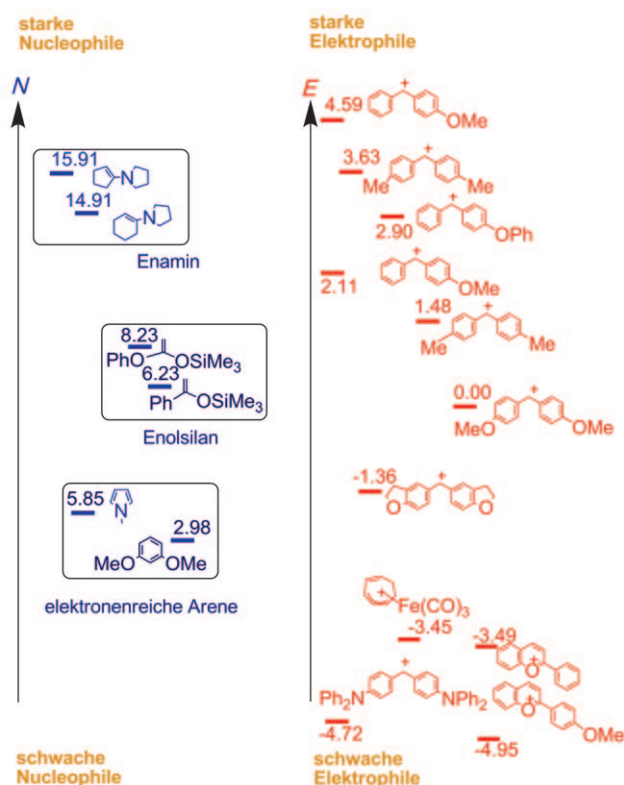
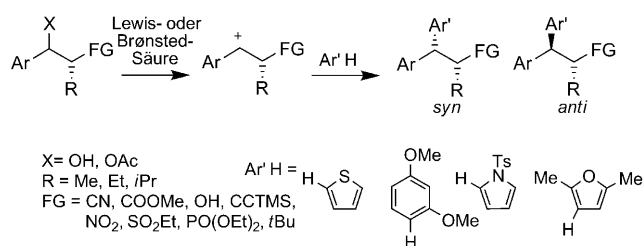


Abbildung 1. Nucleophilie(N)/Elektrophilie(E)-Skala nach Mayr.

Vielzahl von Nucleophilen zu reagieren. Sie können mithilfe von stöchiometrischen^[5] oder katalytischen^[6] Mengen an Lewis- oder Brønsted-Säuren leicht aus den entsprechenden Alkoholen oder Acetaten generiert werden. Bisher gibt es nur einige wenige Beispiele für einen intramolekularen Angriff auf chirale Benzylkationen.^[7] Die intermolekulare Variante der Reaktion wurde kürzlich von Bach und Mitarbeitern untersucht.^[8a] Ein chiraler Benzylalkohol mit einer funktionellen Gruppe in stereogener Position reagiert hoch selektiv mit verschiedenen Arenen (schwachen Nucleophilen).^[8] Diastereoselektive Friedel-Crafts-Reaktionen unter Bildung von diarylierten *anti*- und *syn*-Produkten (Schema 1; Ar' = Aren, Heteroarene) wurden mit HBF₄·OEt₂ in CH₂Cl₂ bei niedriger Temperatur durchgeführt. Bei diesen Reaktionen sind chirale Benzylkationen wahrscheinliche Intermediate. Um die hohe *anti*-Selektivität dieser Reaktionen zu er-

[*] Prof. P. G. Cozzi, Dr. F. Benfatti
Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“
ALMA MATER STUDIORUM Università di Bologna
Via Selmi 2, 40126 Bologna (Italien)
Fax: (+39) 052-209-9456
E-Mail: piergiorgio.cozzi@unibo.it
Homepage: <http://www.unibo.it>

[**] Wir danken dem nationalen MIUR-Projekt „Stereoselezione in Chimica Organica“, der Universität Bologna, der Fondazione Del Monte und dem Projekt Fp7-201431 (CATAFLU.OR) für finanzielle Unterstützung.



Scheme 1. Funktionalisierung eines Benzylcarbokations zur Bildung von *anti*- und *syn*-diastereomeren Produkten. FG = funktionelle Gruppe.

klären, wurden die energetischen und geometrischen Eigenschaften der carbokationischen Intermediate durch Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnungen genauer untersucht. Die Ergebnisse der Rechnungen und Experimente^[8c] lassen darauf schließen, dass die Kationen in einer bevorzugten Konformation vorliegen, die durch die 1,3-Allylspannung bestimmt wird. Die Substituenten des stereogenen Zentrums schirmen vorzugsweise eine diastereotopie Seite ab (Abbildung 2). Die Diastereoselektivität resultiert aus einer bevor-

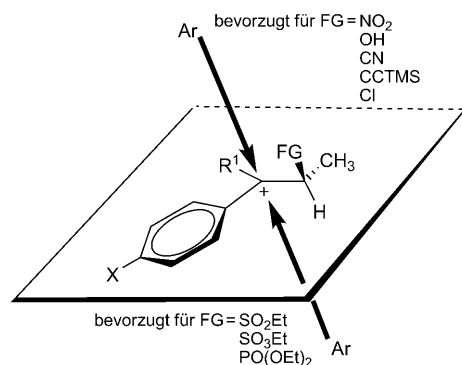


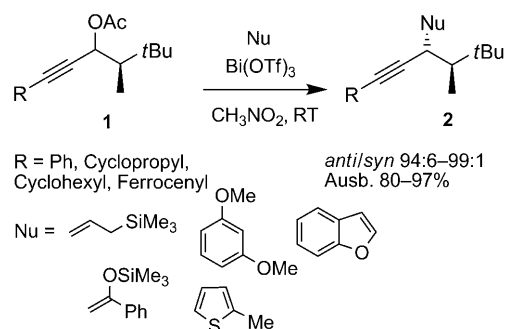
Abbildung 2. Diastereoselektiver Angriff eines Arens an einer bevorzugten Konformation eines Carbokations.

zugten Konformation, bei der die beiden Seiten des kationischen Zentrums unterschiedlich durch die R- und FG-Substituenten abgeschirmt werden. Die beiden Substituenten R und FG zeigen in Bezug auf die Ebene, in der das Carbokation liegt, in verschiedene Richtungen. Ein Nucleophil wird sich dem elektrophilen Zentrum aus sterischen Gründen von der weniger abgeschirmten Seite nähern. Der A-Wert^[9] der einzelnen Substituenten kann als Maß für ihre sterische Hinderung angesehen werden. Die Nitro- ($A = 1.1$), Hydroxy- ($A = 1.0$), Cyan- ($A = 0.2$), Methoxycarbonyl- ($A = 1.2$), Trimethylsilyl- ($A = 0.45$) und Chlorgruppe ($A = 0.6$) sind kleiner als die Methylgruppe ($A = 1.74$); damit ist die *Si*-Seite des Carbokations weniger abgeschirmt, wodurch die Annäherung des Nucleophils aus dieser Richtung begünstigt wird. Dies führt zur Bildung des entsprechenden *anti*-Produkts. Handelt es sich bei der funktionellen Gruppe um eine Ethylsulfonyl- ($A = 2.50$), Ethoxysulfonyl- ($A = 2.50$) oder Diethoxyphosphonylgruppe (PO(OEt)_2 ; $A = 2.46$), schirmen diese die *Si*-Seite ab, weil sie größer als die Methylgruppe sind. Dies begünstigt einen Angriff an der *Re*-Seite, und es werden die *syn*-Produkte gebildet. Eine aus-

schließliche Bildung des *syn*-Produkts wurde bei der Verwendung der *tert*-Butylgruppe ($A = 4.7\text{--}4.9$; Schema 1) beobachtet, ungeachtet der Konfiguration der Ausgangsverbindung.^[8a,b]

Rubenbauer und Bach haben über Beispiele für *syn*-Produkte bei der Reaktion von chiralen Acetaten mit Resorcindimethylether als Referenzelektrophil und AuCl_3 als Katalysator berichtet.^[10] In ihrer Arbeit wurde die diastereoselektive Methodik mithilfe anderer Nucleophile wie Allyltrimethylsilan, Trimethylsilylcyanid und Acetylaceton erweitert, wobei sich die große Bandbreite dieser Chemie zeigte, die nicht nur auf Friedel-Crafts-Reaktionen beschränkt ist. In allen Fällen lief die Reaktion mit einer guten Ausbeute und hohen Selektivität ab (d.r. 91:9–97:3). Untersucht wurde auch Enolsilan in Gegenwart von katalytischen Mengen an AuCl_3 ^[10] oder stöchiometrischen Mengen an ZnCl_2 .^[8a] In beiden Fällen wurde ein hohes Maß an Diastereoselektion erreicht, selbst bei Raumtemperatur.

Da die stabilisierende Wirkung von Propargylgruppen auf Carbokationen bekannt ist, wurden auch Propargylkationen untersucht. Propargylkationen können leicht aus den entsprechenden Propargylacetaten **1** in Gegenwart von Lewis-Säuren erzeugt werden. Bach und Mitarbeiter berichteten 2008 über weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet.^[11] Sie fanden eine beeindruckende Zahl von Lewis-Säuren, die die gewünschte Umwandlung herbeiführen können, wenn sie in katalytischen Mengen verwendet werden. Die Liste enthält FeCl_3 , InCl_3 , AuCl_3 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$ und BF_3 . Am effizientesten waren dabei $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (Schema 2) und Trime-



Scheme 2. $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -vermittelte stereoselektive Addition von Nucleophilen an ein Propargylkation.

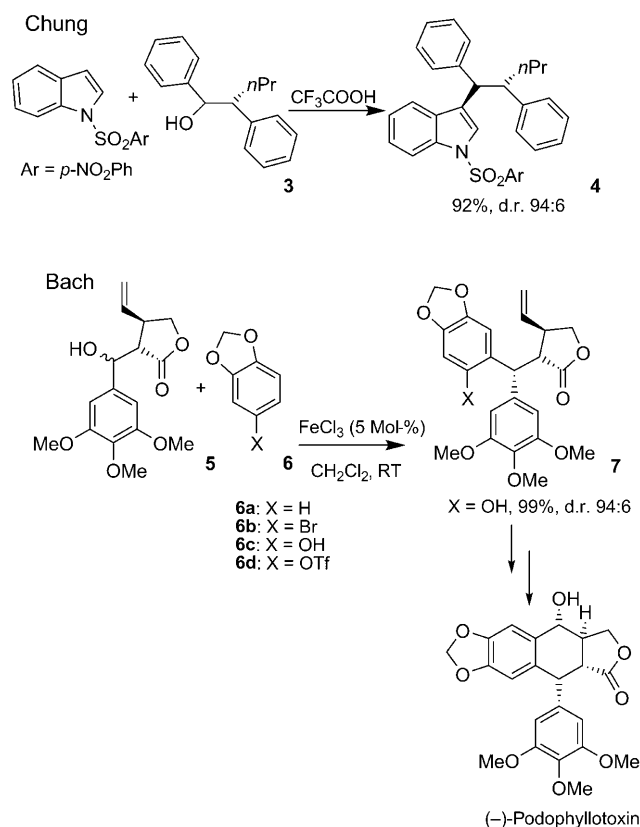
thylsilyltriflat (TMSOTf). Die Erzeugung des Carbokations ließ sich mit verschiedenen Prozessen koppeln, die durch dieselbe Lewis-Säure vermittelt werden. In diesem Zusammenhang wurde auch die Chemie von Goldsalzen weiter erforscht.^[12] Noch interessanter ist das hohe Maß an einfacher Diastereoselektion, das unabhängig von der verwendeten Lewis-Säure erreicht wird. Die Tatsache, dass in Gegenwart von Propargylalkohol keine Umwandlung beobachtet wird, wurde auf die Stabilität des generierten Carbokations, seine Lage auf der Mayr-Skala und seine schnelle Reaktion mit Wasser zurückgeführt.^[3] Das *anti/syn*-Verhältnis dieser Reaktionen hängt von der *tert*-Butylgruppe ab, die durch eine günstige Ausrichtung die sich bildende antiperiplanare Bin-

dung stabilisiert, wie im Felkin-Anh-Modell postuliert wird, d. h., das Nucleophil nähert sich von der Unterseite.

Als Nucleophile zeigen auch elektronenreiche Arene eine gute Diastereoselektivität. Die genaue Elektrophilie von Bachs chiraalem Carbokation wurde nicht bestimmt, jedoch veröffentlichten Mayr und Mitarbeiter^[13] kürzlich Untersuchungen zur Reaktion des Methoxybenzylkations mit π -Nucleophilen. Auf der Grundlage der experimentellen Daten kann die untere Grenze der Nucleophilie der Arene, die für die Reaktion mit den von Bach untersuchten Benzylalkoholen geeignet sind (die mindestens sechs Zehnerpotenzen abdecken), mit -3.57 angesetzt werden, allerdings hängt dieser Wert von der Stabilität des Carbokations ab. Wurden unreaktivere Nucleophile (z. B. Toluol) verwendet, begannen Nebenreaktionen aufzutreten. Die Wahl des Alkohol-Elektrophils hängt vom subtilen Gleichgewicht zwischen der Brønsted-Acidität der Säure, die für die Carbokationenbildung verwendet wird, und der Brønsted-Basizität des Alkohols ab. Die Säure muss ausreichend stark und ihr Gegenion ausreichend nichtkoordinierend sein, um die Kationenbildung zu ermöglichen. Wenn keine Carbokationenbildung aus dem Alkohol mithilfe von Lewis- oder Brønsted-Säuren gelingt, kann der Austausch des Alkohols gegen das entsprechende Acetat zum Erfolg führen.

Enantiomerenreine Ausgangsverbindungen für die von Bach et al. beschriebene Chemie sind leicht durch stereoselektive Standardaldolreaktionen oder durch Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung zugänglich.^[8e] Im Allgemeinen findet ein diastereoselektiver Angriff der Nucleophile am generierten Carbokation ohne Racemisierung statt.^[8e] Diese Möglichkeit ist bei der Naturstoffsynthese sowie von der Pharmaindustrie intensiv genutzt worden. Unter Verwendung des Bachschen Konzeptes gelang Chung et al. eine hoch diastereoselektive Addition von Indol an ein Benzylcarbocation im Rahmen der Synthese eines Wirkstoffs mit einem 1,1,2-Triarylalkanfragment (Schema 3).^[14] Die Reaktion erfolgte mit dem optisch aktiven Benzylalkohol **3**, der durch eine asymmetrische Hydrierung über eine dynamische kinetische Racematspaltung erhalten worden war. Die Alkohole wurden in einer intermolekularen Friedel-Crafts-Reaktion mit Tosyl-geschütztem Indol umgesetzt. BF_3 oder reines CF_3COOH ergaben bei Raumtemperatur das gewünschte alkylierte Produkt **4** mit einer Diastereoselektivität von bis zu 16:1. Interessanterweise handelte es sich beim Hauptdiastereomer dieser Reaktion um das *anti*-Produkt, ganz anders als bei den ähnlichen Reaktionen von Bach et al. Bei diesen Reaktionen spielt der Phenylring die Rolle der kleinen Gruppe. Da das Nucleophil ein Indol ist, könnten die Aren-Aren-Wechselwirkungen zwischen dem sich nähernden Indol und dem Phenylring für die beobachtete Selektivität verantwortlich sein. Diese Hypothese ist auch in Einklang mit der Anwendungsbreite dieser Methode.

Kürzlich gelang Stadler und Bach die Totalsynthese von (–)-Podophyllotoxin über eine diastereoselektive Addition von Sesamol (**6c**) an das Benzylcarbocation, das *in situ* mit FeCl_3 erzeugt wurde (Schema 3).^[15] Die Reaktion von **6a** mit **5** hatte unter den Bachschen Reaktionsbedingungen ($\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ in CH_2Cl_2) problemlos das Produkt **7a** (d.r. 85:15) mit guter Diastereoselektivität ergeben, wogegen



Schema 3. Diastereoselektive Friedel-Crafts-Alkylierung bei der Synthese von biologisch aktiven Produkten.

die analogen Reaktionen der substituierten Derivate **6b** (X = Br), Sesamol (**6c**, X = OH) und **6d** (X = OTf) fehlgeschlagen waren. Interessanterweise katalysierten die getesteten Lewis-Säuren $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, AuCl_3 und FeCl_3 die Reaktion von Sesamol mit guter Diastereoselektivität, während mit **6b** und **6d** keine Umwandlung beobachtet wurde. Weitere Untersuchungen identifizierten FeCl_3 als optimale Lewis-Säure,^[16] mit der eine Produktbildung mit hoher Diastereoselektivität in nahezu quantitativer Ausbeute möglich ist (d.r. 94:6).

Zusammenfassend kann eine acyclische Stereokontrolle mit chiralen Carbokationen erreicht werden, indem man konformative und stereoelektronische Parameter nutzt, die einen diastereoselektiven Ablauf der Reaktion ermöglichen. Die Erzeugung chiraler Carbokationen durch Verwendung verschiedener Lewis-Säuren in katalytischen Mengen scheint einfach zu sein. Alkohole oder sogar Olefine können als Carbokationenvorstufen eingesetzt werden; so lässt sich die Zahl von Manipulationen funktioneller Gruppe gering halten, und ein Arbeiten unter nachhaltigeren und ökonomischeren Reaktionsbedingungen wird möglich. Bei diesen Reaktionen wird das gewöhnliche Prinzip der Kombination eines starken Nucleophils mit einem schwachen Elektrophil umgekehrt. Dieser Strategie, bei der ein schwaches Nucleophil ein starkes Elektrophil angreift, wurde in der stereoselektiven Synthese bisher relativ wenig Beachtung geschenkt. Mit Brønsted- oder Lewis-Säuren generierte Carbokationen können als neuer Meilenstein auf dem Gebiet der stereoselektiven Reaktionen angesehen werden. Zukünftige For-

schungsschwerpunkte umfassen chirale Nucleophile, die in situ unter katalytischen Bedingungen erzeugt werden, sowie Prinzipien der Anionenbindung und chirale Gegenionen bei hoch enantio- und diastereoselektiven Reaktionen mit kationischen Vorstufen.

Online veröffentlicht am 3. Dezember 2009

- [1] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B*, Kluwer, Academic/Plenum, New York, **2007**, S. 861.
- [2] *Carbocation Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, G. K. Surya Prakash), Wiley Interscience, New York, **2004**.
- [3] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66, zit. Lit.
- [4] Mayr et al. berichteten: „Betrachtet man die Halbwertszeit einer bimolekularen Reaktion mit den gleichen Ausgangskonzentrationen der Reaktanten, erfordert eine Mischung, die 1 M bezüglich beider Reaktanten ist, eine Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung von $k > 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, um in weniger als 3 h eine Umwandlung von 50 % zu erreichen. Diese Bedingung ist bei $E + N > -5.7$ bis -3.3 erfüllt“.^[3] Weitere Details siehe Lit. [5].
- [5] F. Mühlthau, T. Bach, *Synthesis* **2005**, 3428.
- [6] a) M. Yasuda, T. Somyo, A. Baba, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 793; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 825; c) J. Kischel, K. Mertins, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 865; d) V. Terrasson, S. Marque, M. Georgy, J.-M. Campagne, D. Prim, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2063; e) K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2667; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2605; f) H. Qin, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 413; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 409.
- [7] a) D. Lednicher, D. E. Emmert, S. C. Lyster, G. W. J. Duncan, *Med. Chem.* **1969**, *12*, 881; b) S. R. Angle, M. S. Louie, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5741; c) A. Joncour, A. Décor, J.-M. Liu, M.-E. Tran Huu Dan, O. Badoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5450.
- [8] a) F. Mühlthau, O. Schuster, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *127*, 9348; b) F. Mühlthau, D. Stadler, A. Goepfert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668; c) D. Stadler, F. Mühlthau, P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2006**, 2573; d) P. Rubenbauer, T. Bach, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1305; e) D. Stadler, T. Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272; f) D. Stadler, A. Goepfert, G. Rasul, G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 312; g) D. Stadler, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4747.
- [9] Der A-Wert wird definiert als ein Maß für die konformative Präferenz eines äquatorialen Substituenten im Vergleich zu einem axialen Substituenten in einem monosubstituierten Cyclohexan; siehe: E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 696.
- [10] P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1125.
- [11] P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Strassner, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10106.
- [12] a) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208; Gold-vermittelte diastereoselektive Addition eines Nucleophils an ein Benzylcarbocation-Intermediat: b) M. R. Luzung, P. Malueón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *129*, 12402.
- [13] L. Shi, M. Horn, S. Kobayashi, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8533.
- [14] a) J. Y. L. Chung, D. Manchero, P. G. Dormer, N. Variankaval, R. G. Ball, N. N. Tsou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3037.
- [15] D. Stadler, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7557.
- [16] I. Iovel, K. Mertins, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3913.