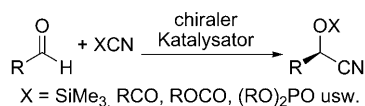


Ein zweikerniger Titankatalysator zur enantioselektiven Cyanierung von Aldehyden durch kooperative Katalyse

Michael North*

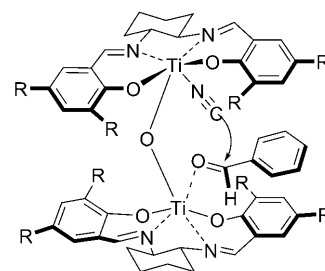
Aldehyde · Asymmetrische Katalyse · Cyanhydrine · Titan · Zweikernkomplexe

In den letzten 15 Jahren ist das Interesse an der asymmetrischen Cyanhydrinsynthese stark angestiegen. Eine Triebkraft hierfür war die Leichtigkeit, mit der chirale Cyanhydrine in andere difunktionelle Chemikalien wie α -Hydroxysäuren und β -Aminoalkohole umgewandelt werden können.^[1] Die asymmetrische Addition von Cyanid an Aldehyde (Schema 1) kann enzymkatalysiert,^[2] mit Lewis-Säure-Katalysatoren^[3] oder mit Organokatalysatoren^[4] ablaufen und ermöglicht den Einsatz verschiedener Cyanidquellen zur Synthese vieler geschützter Cyanhydrinderivate.



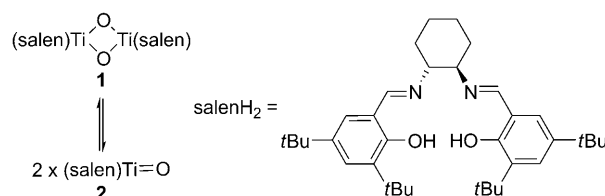
Schema 1. Asymmetrische Cyanhydrinsynthese.

Ein gemeinsames Merkmal der effektivsten Katalysatoren für die asymmetrische Cyanhydrinsynthese ist die kooperative Katalyse^[5] durch zwei funktionelle Gruppen, die den Aldehyd und das Cyanid aktivieren.^[1,3-5] Bei dem aktivsten Katalysator handelt es sich um den zweikernigen Titan-Salen-Komplex **1**, der in einer Menge von 0.1 Mol-% die Addition von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) an Aldehyde bei Raumtemperatur binnen 30 min katalysiert und aromatische Aldehyde mit Enantioselektivitäten von 80–90 % umsetzt.^[6] Der Komplex **1** katalysiert außerdem die asymmetrische Addition von TMSCN an Ketone^[7] und die Addition anderer Cyanidquellen an Aldehyde.^[8,9] Der Wirkmechanismus von **1** wurde ausführlich untersucht;^[9] Schema 2 zeigt den Übergangszustand, für den die zwei Metallzentren des Komplexes entscheidend sind. Beide Titanionen spielen bei der Katalyse eine Rolle: Eines aktiviert den Aldehyd, das andere das Cyanid. Mechanistische Untersuchungen zeigten auch, dass in den chlorierten Lösungsmitteln, die für die Cyanhydrinsynthese verwendet werden, der Zweikernkom-



Schema 2. Für den stereochemischen Verlauf entscheidender Übergangszustand der asymmetrischen Cyanhydrinsynthese, katalysiert durch den Komplex **1** ($\text{R} = t\text{Bu}$).

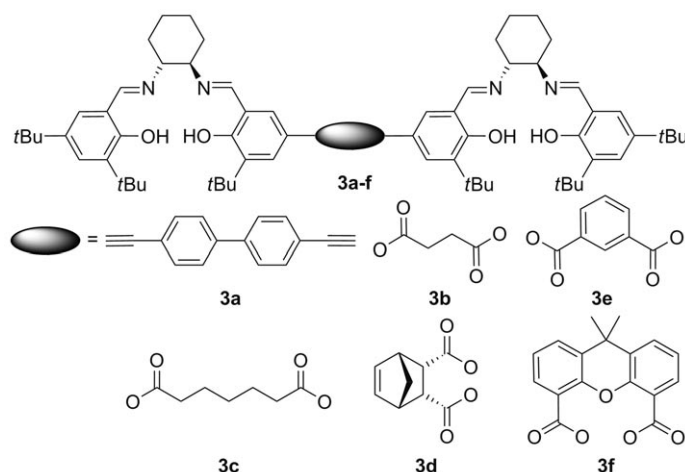
plex **1** mit dem katalytisch inaktiven Einkernkomplex **2** im Gleichgewicht vorliegt (Schema 3).^[9b]



Schema 3. Gleichgewicht zwischen den Komplexen **1** und **2**.

Vor kurzem gelang es Ding et al.,^[10] auf diesem Wissen aufzubauen und die katalytische Aktivität zweikerniger Titan-Salen-Komplexe signifikant zu erhöhen. Zur Maximierung der in Lösung vorhandenen Menge an Zweikernkomplex wurden die Liganden **3a–f** entworfen und synthetisiert, in denen die beiden Salenliganden kovalent verknüpft sind. Die Liganden wurden dann an Titan komplexiert, und die erhaltenen Komplexe (0.05 Mol-%) wurden als Katalysatoren in der asymmetrischen Addition von TMSCN an Aldehyde bei 25 °C verwendet. Es überrascht nicht, dass die katalytische Aktivität der Komplexe wesentlich von der Struktur der Verknüpfung abhing. Der Titankomplex mit dem Ligand **3a** ergab eine geringe katalytische Aktivität (29 % Ausbeute nach 72 h) und Enantioselektivität (51 %), was vermutlich auf die starre lineare Verknüpfung zurückzuführen war, die es den Salenliganden nicht ermöglichte, zu überlappen, was für die Bildung eines μ -oxo-verbrückten

[*] Prof. M. North
 School of Chemistry and University Research Centre in
 Catalysis and Intensified Processing, University of Newcastle
 Bedson building, Newcastle upon Tyne, NE1 7RU (Großbritannien)
 Fax: (+44) 191-222-6929
 E-Mail: michael.north@ncl.ac.uk



zweikernigen Übergangszustandes (wie in Schema 2) unerlässlich wäre. Die Liganden **3b,c** mit einer flexiblen Verknüpfung wiesen wesentlich höhere katalytische Aktivitäten (> 90 % Ausbeute nach 24 h) und Enantioselektivitäten (76–90 %) auf, stellten aber keine Verbesserung gegenüber dem Komplex **1** dar. Die Autoren richteten ihre Aufmerksamkeit dann auf starre, aber gebogene Linker (**3d–f**), wobei sich herausstellte, dass der Ligand **3d** die optimale Struktur hatte und eine hohe katalytische Aktivität (98 % Ausbeute nach 5 min) und Enantioselektivität (96 %) in Reaktionen mit 4-Methoxybenzaldehyd als Substrat aufwies. Eine Verringerung der Katalysatormenge auf 0.005 Mol-% oder sogar 0.0005 Mol-% führte immer noch zu guten Ausbeuten (99 und 86 %) und Enantioselektivitäten (97 und 95 %), wenngleich sich die Reaktionszeit auf 1 h bzw. 72 h verlängerte. Insgesamt wurden zwanzig aromatische, heteroaromatische, α,β -ungesättigte und aliphatische Aldehyde als Substrate verwendet und mit dem von Ligand **3d** abgeleiteten Katalysator (0.01–0.02 Mol-%) umgesetzt. In allen Beispielen wurden die Reaktionsbedingungen auf Ausbeuten über 87 % und Enantioselektivitäten von 64–97 % optimiert, wofür im Fall von unvorteilhaften Substraten Reaktionszeiten bis 48 h bei -40°C erforderlich waren.

Zusätzlich zu der asymmetrischen Addition von TMSCN an Aldehyde katalysierte der Titankomplex des Liganden **3d** auch die asymmetrische Addition von Natriumcyanid an Aldehyde in Gegenwart von Essigsäureanhydrid und ermöglichte somit die direkte Synthese von Cyanhydrinacetaten. Wird diese Reaktion durch den Komplex **1** katalysiert, so sind 1 Mol-% Katalysator und eine Temperatur von -40°C für hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erforderlich.^[8] Dagegen waren 0.005 bis 0.05 Mol-% des Titankomplexes mit dem Liganden **3d** für die Synthese von Cyanhydrinacetaten aus neun aromatischen Aldehyden bei 25°C mit Ausbeuten von 97–99 % und Enantioselektivitäten von 91–96 % nach Reaktionszeiten von 5–48 h ausreichend.

Während die Ergebnisse der katalytischen Reaktion unter Verwendung des Titankomplexes mit dem Liganden **3d** eine beeindruckende Verbesserung gegenüber den mit dem Stammkatalysator **1** erzielten darstellen, ergeben sich Nachteile durch die komplizierte Synthese des Liganden **3d**, der im

Unterschied zu dem kommerziell erhältlichen Salenliganden in Komplex **1** unsymmetrisch substituiert ist. Ding et al. beschreiben in ihrer Kurzmitteilung die Synthese der Liganden **3** nicht, sie geben aber Daten für eine vollständige Charakterisierung von **3a–f** an.^[10] Aus diesem Grund liegt der wichtigste Aspekt dieser Arbeit wahrscheinlich auf den mechanistischen Folgerungen. Die mit den Komplexen der Liganden **3a–f** erzielten Ergebnisse (und insbesondere die mit den Liganden **3a** und **d** erhaltenen) sprechen für den in Schema 2 abgebildeten zweikernigen Übergangszustand. Weitere Untersuchungen mit dem Liganden **3d** sollten eine detailliertere Prüfung der Eigenschaften dieser Struktur ermöglichen. Zurzeit ist zum Beispiel die relative Orientierung der beiden Salenliganden unbekannt. Die Kristallstruktur eines Analogons von **1** mit unsubstituierten aromatischen Ringen zeigte, dass die beiden Salenliganden in einem Winkel von ca. 100° zueinander angeordnet sind,^[6] wobei Wechselwirkungen zwischen den *tert*-Butyl-Gruppen in dem Komplex **1** die in Schema 2 gezeigte Übergangszustandsstruktur stark beeinflussen könnten.

Ding et al. gelang es nicht, für Röntgenstrukturanalysen geeignete Kristalle des Titankomplexes mit dem Liganden **3d** zu erhalten. Sie konnten aber den Cobalt(II)-Komplex von **3d** kristallisieren, wodurch das Vorliegen eines zweikernigen Komplexes bestätigt und ein 180° -Winkel der beiden Salenliganden zueinander ermittelt wurde. In diesem Komplex sind die Salenliganden allerdings planar ausgerichtet (nicht *cis*- β wie in **1**, siehe Schema 2), es gibt keine μ -Oxo-Brücke zwischen den Metallatomen, und die beiden Salenliganden sind versetzt zueinander angeordnet, sodass sich das Metallion des einen Liganden unter dem Cyclohexyrling des anderen befindet. Infolgedessen handelt es sich hierbei nicht um ein gutes Modell für den Übergangszustand der asymmetrischen Cyanhydrinsynthese. Das Modell bildet aber eine Grundlage für weitere Arbeiten einschließlich der Modifizierung der aromatischen Substituenten des Liganden **3d**, mit dem Ziel, besser kristallisierende Komplexe oder zweikernige Komplexe von **3d** zu erhalten, die mindestens eine μ -Oxo-Brücke enthalten, was zum Beispiel für Aluminium oder Eisen(III) zu erwarten wäre. Diese Ergebnisse sind ein nützlicher Ausgangspunkt für die zukünftige Untersuchung weiterer Details der asymmetrischen Cyanhydrinsynthese und anderer durch zweikernige Salenkomplexe katalysierter Reaktionen.

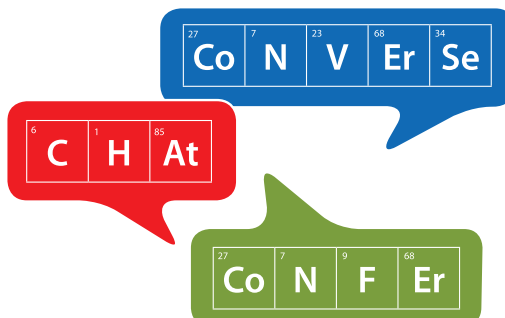
Eingegangen am 18. Mai 2010

Online veröffentlicht am 31. August 2010

- [1] a) M. North, *Synlett* **1993**, 807–820; b) M. North, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147–176; c) J.-M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2810–2837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752–2778.
- [2] a) M. Sharma, N. N. Sharma, T. C. Bhalla, *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, *37*, 279–294; b) T. Purkarthofer, W. Skranc, C. Schuster, H. Griengl, *Appl Microbiol. Biotechnol.* **2007**, *76*, 309–320.
- [3] M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146–5226.
- [4] a) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812; b) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew.*

- Chem.* **2008**, *120*, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638.
- [5] a) C. Schneider, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2116–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2082–2084; b) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117–1127; c) C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2385–2400.
- [6] Y. N. Belokon', S. Caveda-Cepas, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, L. V. Yashkina, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3968–3973.
- [7] a) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, V. I. Tararov, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8147–8150; b) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, T. Parsons, V. I. Tararov, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 771–779.
- [8] a) Y. N. Belokon', A. V. Gutnov, M. A. Moskalenko, L. V. Yashkina, D. E. Lesovoy, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, M. North, *Chem. Commun.* **2002**, 244–245; b) Y. N. Belokon', P. Carta, A. V. Gutnov, V. Maleev, M. A. Moskalenko, L. V. Yashkina, N. S. Ikonnikov, N. V. Voskoboev, V. N. Khrustalev, M. North, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3301–3312; c) Y. N. Belokon', A. J. Blacker, L. A. Clutterbuck, M. North, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4505–4507; d) Y. N. Belokon', P. Carta, M. North, *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 81–83; e) S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592–11593; f) E. Wingstrand, S. Lundgren, M. Penhoat, C. Moberg, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 409–414; g) Y. N. Belokon', E. Ishibashi, H. Nomura, M. North, *Chem. Commun.* **2006**, 1775–1777; h) S. Lundgren, E. Wingstrand, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 364–372.
- [9] a) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, B. V. Lokshin, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, A. S. Peregudov, G. I. Timofeeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2655–2661; b) Y. N. Belokon', A. J. Blacker, P. Carta, L. A. Clutterbuck, M. North, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10433–10447; c) Y. N. Belokon', W. Clegg, R. W. Harrington, E. Ishibashi, H. Nomura, M. North, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9724–9740.
- [10] Z. Zhang, Z. Wang, R. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6898–6902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *38*, 6746–6750.

CONTENT FOR TODAY'S CHEMIST



Join Chemistry by Wiley on Facebook.

- Get news on latest conferences, products and free content
- Got an opinion – share it
- Meet other chemists



Search for 'Chemistry by Wiley' and click the 'Become a Fan' link to get all the latest offers and free content from Wiley.

