

Verschmelzung von Metall- und NHC-Katalyse: auf dem Weg zur Entdeckung enantioselektiver organischer Transformationen**

Nitin T. Patil*

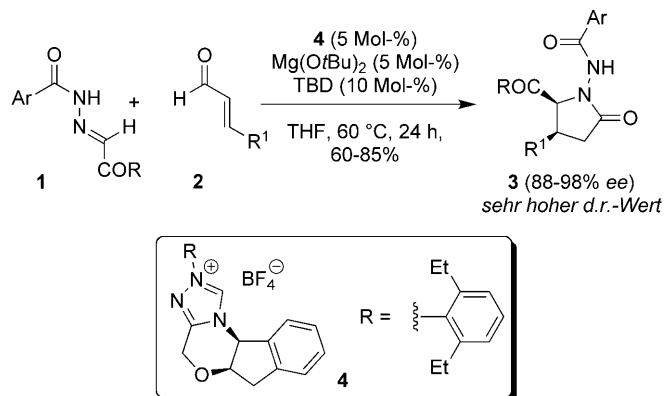
Kaskadenreaktionen · Kooperative Katalyse · Enantioselektivität · Metalle · N-Heterocyclische Carbene

Das erste stabile N-heterocyclische Carben (NHC) wurde 1991 von Arduengo et al. isoliert.^[1] Die NHCs weckten schon kurz darauf ein großes Interesse vonseiten der Syntheseschmiker. Wegen ihrer ausgeprägten Fähigkeit zur σ -Donierung fanden die NHCs wichtige Anwendungen als Reagentien,^[2] Liganden^[3] und Katalysatoren^[4] in der organischen Synthese. Heute ist es dank der einfachen Verfügbarkeit von stabilen, chiralen Carbenen und ihren Vorstufen relativ einfach, enantioselektive, durch NHCs vermittelte Transformationen zu entwickeln. Dagegen war bis vor Kurzem sehr wenig^[5] über die Kompatibilität eines Metalls (Lewis-Säure) mit einem Carben (Lewis-Base) bekannt, wenn sie gemeinsam als Katalysatoren eingesetzt werden. Diese Unkenntnis könnte aus der nur zum Teil zutreffenden Vorstellung hervorgehen, dass Carben (Lewis-Base) als Liganden für Metalle (Lewis-Säure) fungieren und daher die Reaktivität der jeweils anderen Komponente einschränken.

Neueste Forschungen zeigen nun aber, dass genau eine solche Kooperation möglich ist und eine einzigartige Reaktivität bietet, die mit nur einem der beiden Katalysatoren schwer zu erreichen ist. Diese kooperative Katalyse ist anspruchsvoll, da es schwierig ist, die richtige Metall/NHC-Kombination herauszufinden. Anders als bei biologischen Vorgängen, bei denen sich die Natur Enzym-Architekturen zunutze macht, um eine Reaktionskaskade zu ermöglichen, ist es nicht einfach, derartige Reaktionen im Reaktionsgefäß auszuführen. Das entscheidende Merkmal dieser Art der kooperativen Katalyse besteht darin, dass die Reaktion mit Hilfe einer Kombination von achiralem Metallkomplex und chiralem Carben (oder chiralem Metallkomplex und achiralem Carben) enantioselektiv geführt werden kann.

Scheidt und Mitarbeiter beschreiben in einer aktuellen Veröffentlichung erstmals ein kooperatives Katalysesystem

aus $Mg(OtBu)_2$ sowie dem chiralen NHC **4** für die stereoselektive und enantioselektive Synthese enantiomerenreiner γ -Lactame **3** aus *N*-Acylhydrazenen **1** und α,β -ungesättigten Aldehyden **2** (Schema 1).^[6] Der Schlüssel zum Erfolg ist die



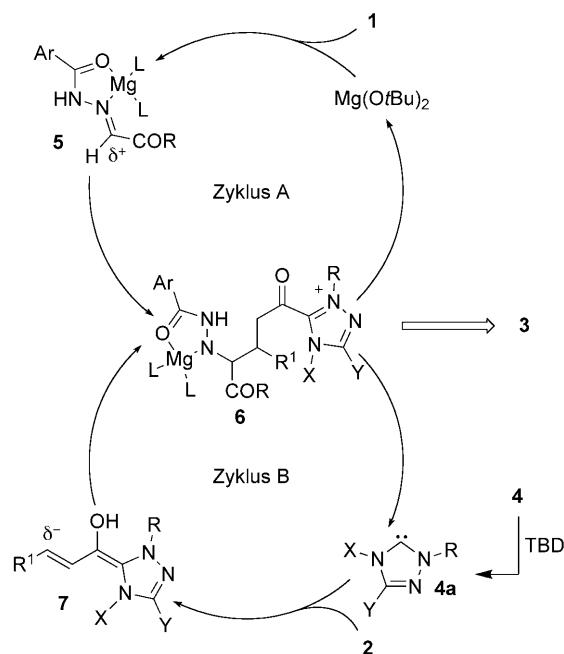
Schema 1. Kooperative Katalyse zwischen $Mg(OtBu)_2$ und dem NHC **4**.

reversible Magnesium-NHC-Wechselwirkung. Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Schema 2 gezeigt. Zunächst wird der NHC-Präkatalysator **4** durch die Base 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) deprotoniert, und das resultierende NHC **4a** addiert sich an die α,β -ungesättigten Aldehyde **2** (Schema 2; Zyklus B). Die Deprotonierung des Aldehyd-Protons erzeugt das intermediäre Homoenolat **7**,^[7] in dem die Elektronendichte des heterocyclischen Rings über die Dien-Einheit des Moleküls zum β -Kohlenstoffatom delokalisiert werden kann. Diese nucleophile Spezies **7** geht danach eine Addition an das Hydrazon ein, das durch Chelatisierung an Magnesium(II) aktiviert ist (**5**). Sobald die entscheidende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung gebildet ist, wird der NHC-Katalyzyklus mit der intramolekularen Acylierung des Magnesium-gebundenen Stickstoffatoms unter gleichzeitigem Ringschluss zu **3** vervollständigt. Abschließend wird der Magnesium(II)-Katalysator durch Abspaltung vom γ -Lactam **3** regeneriert, um den Katalyzyklus erneut zu beginnen (Schema 2, Zyklus A).

Die wegweisenden Arbeiten der Gruppe von Scheidt deckten ein weiteres kooperatives System auf, das $Ti(OiPr)_4$ -

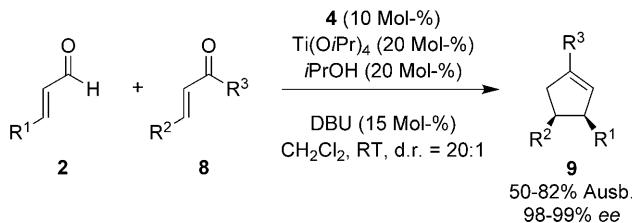
[*] Dr. N. T. Patil
Organic Chemistry Division – II
Indian Institute of Chemical Technology
Hyderabad – 500 607 (Indien)
Fax: (+91) 40-2719-3382
E-Mail: nitin@iict.res.in

[**] Wir danken dem Department of Science and Technology (DST, Indien), für die finanzielle Unterstützung unserer Forschung auf einem verwandten Gebiet. NHC = N-heterocyclisches Carben.



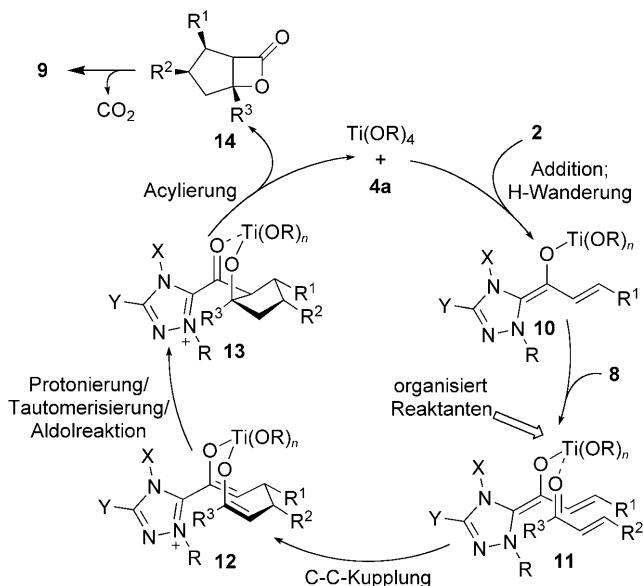
Schema 2. Mechanismus der kooperativen Katalyse zwischen $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$ und NHC 4.

und Carben-Katalyse miteinander verbindet und einen direkten Zugang zu substituierten Cyclopentenen 9 ausgehend vom α,β -ungesättigten Aldehyd 2 und dem α,β -ungesättigten Keton 8 mit hoher Enantio- und Diastereoselektivität eröffnet (Schema 3).^[8] Mechanistisch betrachtet fördert die Ko-



Schema 3. Kooperative Katalyse zwischen $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und dem NHC 4. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

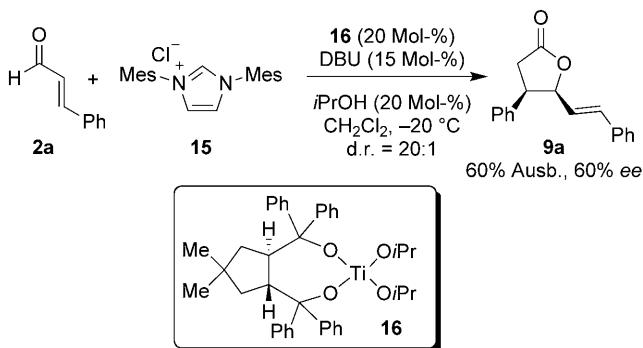
ordination des Aldehyds 2 an die Titan-Lewis-Säure die Bildung des erweiterten Breslow-Intermediats 10 (Schema 4). Die anschließende Koordination des Chalkons an dieses Carben-Aldehyd-Titan(IV)-Intermediat aktiviert das Enon für die konjugierte Addition und platziert das Homoenoat darüber hinaus in unmittelbarer Nähe zum β -Kohlenstoff-atom des Enons 11. Die konjugierte Addition umfasst die Reaktion des Chalkons aus der *s-cis*-Konformation zur Erzeugung des Bis(enolats) 12. Die Protonierung und Tautomerisierung dieses Chalkon-Carbonyl-Titan-Enolats und die resultierende intramolekulare Aldolreaktion liefern das Intermediat 13. Schließlich findet eine Kaskade aus Acylierung und Decarboxylierung statt ($13 \rightarrow 9$), die zu Cyclopentenen führt. Dem Vorschlag der Autoren zufolge beruht die Funk-



Schema 4. Mechanismus der kooperativen Katalyse zwischen dem Metall und dem NHC 4.

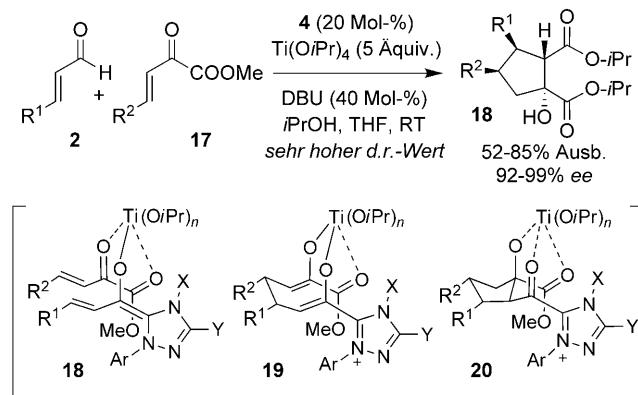
tion des 2-Propanols auf der Beschleunigung des Acylierungsschrittes ausgehend von 12 und der Regeneration von Carben-Katalysator und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, indem es die Dissoziation des tertiären Alkoxids unterstützt.

Die hervorragenden Ergebnisse, die mithilfe dieser Metall/NHC-Kooperativität erzielt wurden, veranlassten die Autoren dazu, die Möglichkeit der Kombination einer achiralen Lewis-Säure mit einem chiralen Carben als Katalysator zu prüfen. Tatsächlich führte die Reaktion von 2a in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{R},\text{R})$ -Taddol (16) und IMes (15) als Katalysatoren zum *cis*- γ -Butyrolacton 9a in 60% Ausbeute mit 60% ee und hoher Diastereoselektivität (Schema 5). Der am Produkt festgestellte Enantiomerenüberschuss ist ein deutscher Hinweis auf die Beteiligung der Ti^{IV} -Katalyse am zentralen Vorgang der Bindungsbildung. Dies ist insofern ein vielversprechendes Resultat, als bei Anwendung von zwei Katalysatoren entweder eine oder beide Komponenten optisch aktiv sein und so neue Möglichkeiten für diese Reaktionskaskaden bieten können.



Schema 5. Kooperative Katalyse zwischen $\text{Ti}(\text{R},\text{R})$ -Taddol und dem achiralen NHC 15.

Kürzlich erweiterten Scheidt und Mitarbeiter^[9] den Einsatz des $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{NHC}$ -Katalysatorsystems **4** auf die diastereo- und enantioselektive Anellierung von Enalen **2** und β,γ -ungesättigten α -Ketoestern **17** zur Synthese von dicht functionalisierten Cyclopentanen (**18**; Schema 6). Sie setzten



Schema 6. Anellierung von Enalen **2** und β,γ -ungesättigten α -Ketoestern **17**, katalysiert durch $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{NHC}$ (**4**).

5 Äquivalente $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ein, wobei der Grund für den Einsatz des Katalysators im Überschuss unklar ist. Die Reaktanten **2** und **17** setzen dem Mechanismus zufolge **18** in Gegenwart von **4** frei. Die intramolekulare konjugierte Addition zu **19** sowie die nachfolgende Protonierung, Tautomerisierung und intramolekulare Aldol-Reaktion lieferten das Intermediat **20**. Eine anschließende Acylierung und Umesterung ergaben die Cyclopentane **18**. Im vorliegenden Fall führt die Verwendung achiraler NHCs und chiraler Ti^{IV} -Komplexe nicht zu den enantiomerenangereicherten Produkten.

Im Zwei-Katalysator-System wirken NHC und Metall zur selben Zeit und ergeben so Produkte, die allein durch einen der beiden Katalysatoren nicht zugänglich sind. Dabei zeigt sich deutlich, wie wichtig solche Verfahren für die organische Synthesechemie sind. Augenblicklich sind die erfolgreichen Beispiele jedoch begrenzt und die Reaktionen spezifisch. Zu den weiteren Aufgaben dieses Forschungsgebietes gehört damit die Entwicklung neuartiger kompatibler Katalysatoren. Da mehrere Metallsalze verfügbar sind und verschiedene

NHCs strukturell angepasst werden können, sind die Kombinationen unbegrenzt, sodass daher in nächster Zukunft etliche neue Reaktivitätsmuster für diese Art der Katalyse zu erwarten sind. Die Tatsache, dass NHCs mit späten Übergangsmetallen wie Palladium^[5] oder Silber^[10] kompatibel sind, könnte diesem Forschungsgebiet neue Impulse verleihen.

Eingegangen am 2. November 2010
Online veröffentlicht am 26. Januar 2011

- [1] A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. K. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
- [2] Übersicht: a) V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5240–5245; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5130–5135.
- [3] Übersichten: a) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2010**, DOI: 10.1021/ar1000764; b) T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7094–7107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940–6952; c) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309; d) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256–2282; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162–2187.
- [4] Übersichten: a) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55–66; b) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- [5] Zur Kompatibilität von Pd und NHC: a) J. He, S. Tang, S. Tang, J. Liu, Y. Sun, X. Pan, X. She, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 430–433; b) R. Lebeuf, K. Hirano, F. Glorius, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4243–4246; c) T. Nemoto, T. Fukuda, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4365–4368.
- [6] D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 766–771.
- [7] a) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691–2698; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370–14371; c) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331–6334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205–6208.
- [8] B. Cardinal-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345–5347.
- [9] D. T. Cohen, B. Cardinal-David, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1716–1720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1678–1682.
- [10] Z. Chen, X. Yu, J. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6356–6358.