

Organokatalytische Hydroacylierung nichtaktivierter Alkene^{**}

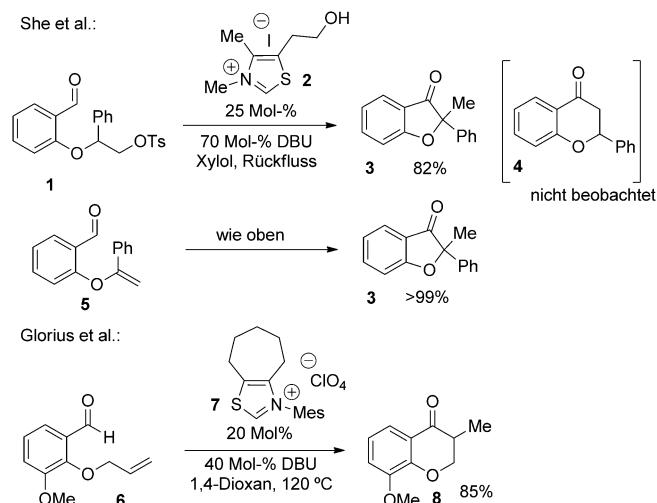
Daniel A. DiRocco und Tomislav Rovis*

Alkene · Hydroacylierungen ·
N-Heterocyclische Carbene · Umpolung

Das Konzept der Aldehyd-Umpolung – der Umwandlung der elektrophilen Carbonylgruppe in ein Nucleophil – geht auf Wöhlers und Liebigs Veröffentlichung aus dem Jahr 1832 über die Cyanid-katalysierte Benzoinreaktion zurück.^[1] Hundert Jahre später demonstrierten Ukai et al. die gleiche Umwandlung mit Thiazolium-Präkatalysatoren in Gegenwart von Base.^[2] 1958 schlug Breslow erstmals den derzeit akzeptierten Mechanismus für diese Umwandlung vor, aufbauend auf dem Mechanismus der Cyanid-katalysierten Benzoinreaktion nach Lapworth.^[3] 1974 zeigte Stetter, dass Michael-Akzeptoren ebenfalls als Elektrophile für das Acylanionen-Äquivalent verwendet werden können.^[4] Große Fortschritte bei der Umpolung von Molekülen gab es mit der Einführung der N-heterocyclischen Carbene, die neuartige Reaktionen, die Entwicklung chiraler Katalysatoren und Anwendungen in der Synthese mit sich brachten.^[5]

Trotz dieser Entwicklungen blieb jedoch eine Einschränkung, die schon Wöhler und Liebig aufgezeigt hatten, weiterhin bestehen: nämlich die Notwendigkeit eines elektrophilen Kupplungspartners für das Acylanion. Jüngste Arbeiten offenbarten nun aber, dass diese Einschränkung nicht länger gültig ist. Infolge einer zufälligen Entdeckung von She et al. beschrieben Glorius et al. kürzlich eine asymmetrische Variante, die die Vermutung zulässt, dass diese Acylanionen-Äquivalente, die man als bestenfalls mäßige Nucleophile auffassen kann, genügend reaktiv sind, um an unfunktionalisierte Alkene zu addieren.

Im Jahr 2006 berichteten She, Pan und Mitarbeiter, dass Aldehyde, die eine Alkytosylatgruppe als Substituenten tragen, unter Keton-Bildung cyclisieren. Die Reaktion ist ein Beispiel einer Carben-katalysierten Alkylierung von Aldehyden (Schema 1).^[6] Wie bei jeder Reaktion war das Substratspektrum eingeschränkt – was allerdings Rätsel aufgab, war eine Nebenreaktion. Das Tosylat **1** ging keine Cyclisierung zum sechsgliedrigen Keton **4** ein, sondern bildete den fünfgliedrigen Ring **3**. Die Autoren schlügen vor, dass diese



Schema 1. Wegbereitende Studien zur NHC-katalysierten Hydroacylierung nichtaktivierter Alkene.

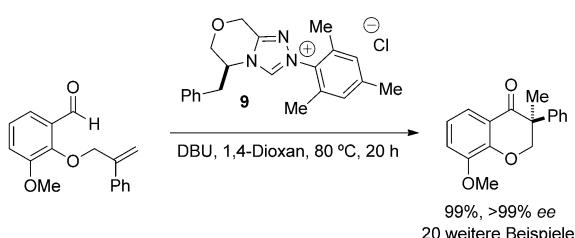
Reaktion über ein eher unwahrscheinliches primäres Kation mit nachfolgender Hydrid-Verschiebung und Alkylierung verläuft. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass das Tosylat eine Eliminierung zum Alken **5** eingeht, an welches das Acylanionen-Äquivalent unter Ringbildung addiert. Tatsächlich wurde diese Hypothese später von den Autoren bestätigt, als sie die Cyclisierung von alkensubstituierten Aldehyden untersuchten, wobei in allen Beispielen Enolether als Akzeptoren beteiligt waren.^[7]

Glorius und Mitarbeiter entdeckten eine analoge Reaktivität,^[8] wobei der Befund wichtig war, dass selbst einfache terminale Alkene an der Reaktion teilnehmen. Ein bicyclischer Thiazolium-Katalysator wurde eingeführt, der optimale Ausbeuten liefert (Schema 1). Bemerkenswert in diesen Beispielen ist das Fehlen jeglicher aktivierender Gruppen in Nachbarschaft zum Alken.

Beeindruckenderweise konnten Glorius et al. nun zeigen, dass die Reaktion auch asymmetrisch verlaufen kann. Die Cyclisierung von Aldehyden mit 1,1-disubstituierten Alkengruppen verläuft mit exzellenter Enantioselektivität und ergibt cyclische Ketone mit quartären Stereozentren in sehr hohen Ausbeuten (Schema 2).^[9] Die Bandbreite der Reaktion beschränkt sich derzeit auf arylsubstituierte Alkene, man kann aber davon ausgehen, dass zukünftige Studien ein

[*] D. A. DiRocco, Prof. Dr. T. Rovis
 Department of Chemistry, Colorado State University
 Fort Collins, CO 80526 (USA)
 E-Mail: rovis@lamar.colostate.edu
 Homepage: http://www.chem.colostate.edu/rovist/Rovis_Group_Website/Home_Page.html

[**] Unsere Forschungen werden durch das NIGMS (GM72586) unterstützt. Wir danken Roche und Amgen für Unterstützung.

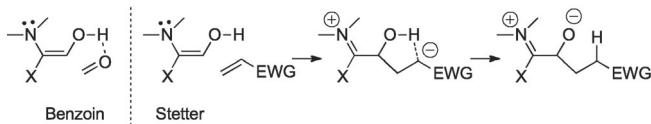


Schema 2. Asymmetrische intramolekulare Hydroacylierung nichtaktivierter Alkene.

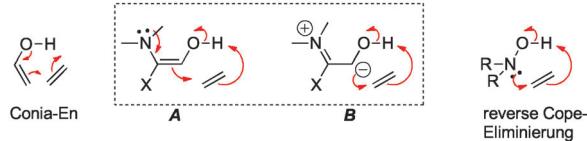
breiteres Substratspektrum liefern. Glorius et al. zeigten außerdem, dass die Reaktion auch mit Alkinen ausgeführt werden kann. Führt man diese Kupplung in Gegenwart eines anderen Aldehyds durch, so resultiert eine Reaktionskaskade aus Aldehyd-Alkin-Cyclisierung und intermolekularer Stetter-Reaktion.^[10]

Eine zentrale Frage ist, nach welchem Mechanismus diese Reaktion abläuft. Frühere Studien zur Benzoinreaktion ließen vermuten, dass die Carbonylgruppe durch eine Wasserstoffbrücke des Breslow-Intermediats aktiviert wird (Schema 3). Die Basizität des Carbonyls macht diesen Mechanismus wahrscheinlich. Der Stetter-Reaktion, d.h. der Addition

• Vermutete Übergangszustände in der Benzoin- und Stetter-Reaktion:



• Vermutete Übergangszustände in der Hydroacylierungsreaktion:



Schema 3. Mechanistische Betrachtungen.

des Breslow-Intermediats an eine polarisierte Doppelbindung, fehlt diese Art der Aktivierung, man könnte aber argumentieren, dass das erzeugte Enolat genügend stabil ist, damit ein nachfolgender schneller Protonentransfer stattfindet. Yates et al. führten eine DFT-Studie zum Stetter-Mechanismus durch, die darauf schließen lässt, dass das entstehende Enolat eine Wasserstoffbrücke über die OH-Gruppe bildet, gefolgt von einer schnellen Protonierung.^[11,12]

Dem nichtaktivierten Alken, das an dieser Reaktion beteiligt ist, fehlt natürlich diese Stabilisierung. Glorius et al. zogen einen Vergleich zwischen der Hydroacylierung und der Conia-En-Reaktion, wobei insbesondere auf den Push-pull-Charakter der Enolgruppierung im Breslow-Intermediate **A** hingewiesen wird (Schema 3).^[8] Es stellt sich jedoch die Frage, ob eine reverse Cope-Eliminierung nicht ein besserer Vergleich wäre.^[13] In der Resonanzform **B** entspräche das Carbanion dem Stickstoff in der reversen Cope-Reaktion. Nicht zuletzt bestätigen auch DFT-Rechnungen durch Glo-

rius und Grimme et al.^[9] den konzertierten Mechanismus dieser Reaktion (analog zu **A** und **B** in Schema 3).

In den vorgestellten Beispielen von Cyclisierungen addiert der Aldehyd intramolekular an das unfunktionalisierte (oder unpolarisierte) π -System. In dieser Hinsicht ist ein weiteres Ergebnis interessant, das letztlich zu einer allgemeinen, intermolekularen Hydroacylierung führen könnte. Glorius und Mitarbeiter fanden, dass Aldehyde in einer intermolekularen Reaktion mit hoher Enantioselektivität an Dehydroaminoester addieren können.^[14] Zwei Aspekte dieser Umwandlung sind bemerkenswert: Erstens hat unsere Arbeitsgruppe gezeigt, dass asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktionen nur mit den reaktivsten Michael-Akzeptoren wie Alkylidinmalonaten und Nitroalkenen bereitwillig ablaufen.^[15] Dehydroaminoäuren sind eindeutig weniger elektrophil als Nitroalkene. Zweitens war die Studie von Glorius et al. die erste Demonstration einer hoch enantioselektiven Stetter-Reaktion, bei der ausschließlich Stereozentren in α -Stellung zur Carbonylgruppe gebildet werden. Es stellt sich die Frage, ob nicht vielleicht die einzigartigen elektronischen Eigenschaften der Dehydroaminoäure mit ihrem teils elektronenarmen, zugleich aber auch elektronenabgebenden Charakter für den Erfolg der Umsetzung zuständig sind. Falls dem so ist, besteht die berechtigte Hoffnung, dass sich die cyclisierende Addition von Aldehyden an unpolarisierte Alkene in künftigen Studien als allgemein anwendbar erweisen wird.^[16]

Eingegangen am 28. April 2011
Online veröffentlicht am 30. Juni 2011

- [1] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249.
- [2] T. Ukai, T. Dokawa, S. Tsubokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, 63, 296.
- [3] A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1903**, 83, 995. Zum Mechanismus der Thiamin-katalysierten Benzoinreaktion: a) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719; b) R. Breslow, R. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 699; c) M. White, F. Leeper, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5124.
- [4] Übersichtsartikel: H. Stetter, H. Kuhlmann in *Organic Reactions*, Vol. 40 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1991**, S. 407.
- [5] Neuere Übersicht zur NHC-Katalyse: J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 77.
- [6] J. He, J. Zheng, J. Liu, X. She, X. Pan, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4637.
- [7] J. He, S. Tang, J. Liu, Y. Su, X. Pan, X. She, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8797.
- [8] K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14190.
- [9] I. Piel, M. Steinmetz, K. Hirano, R. Fröhlich, S. Grimme, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4983.
- [10] A. T. Biju, N. E. Wurz, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5970.
- [11] K. J. Hawkes, B. F. Yates, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5563.
- [12] Basierend auf unseren Studien zur diastereoselektiven asymmetrischen Stetter-Reaktion schlagen wir vor, dass die Stetter-Reaktion über eine direkte Protonierung des α -Kohlenstoffatoms durch das nucleophile Alken verläuft. Wir postulieren außerdem, dass diese Reaktion, analog zur reversen Cope-Eliminierung, konzertiert ist. Siehe: J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6284.

- [13] a) E. Ciganek, J. M. Read Jr., J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5795; b) E. Ciganek, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5803.
- [14] T. Joussemae, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410.
- [15] a) Q. Liu, S. Perreault, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066; b) Q. Liu, T. Rovis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856; c) D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872.
- [16] Glorius und Mitarbeiter berichteten bereits über die Hydroacylierung von Arinen (A. T. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761) sowie über die *intermolekulare* Hydroacylierung von Cyclopropenen (X. Bugaut, F. Liu, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130).

Neugierig?

Sachbücher
von
WILEY-VCH

www.wiley-vch.de/sachbuch

514710906_bu