

Direkte Mukaiyama-Reaktionen mit Silicium-Katalysatoren**

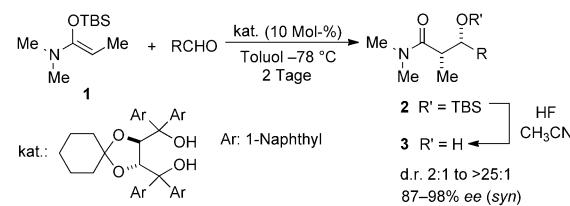
Jesús M. García, Mikel Oiarbide und Claudio Palomo*

Amide · Asymmetrische Katalyse · Direkte Addition ·
Mannich-Reaktion · Silicium

In Memoriam Rafael Suau

Silicium ist eines der häufigsten Elemente auf der Erde, und Siliciumverbindungen sind von großem Nutzen für die organische Chemie: Sie dienen nicht nur als breit anwendbare Schutzgruppen, sondern können als Reaktionskomponenten auch den Ausgang einer Reaktion bestimmen. Zum Beispiel können Aldoladditionen – als eine der traditionellsten Methoden zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen – auch Silicium-vermittelt ablaufen. Dieser Reaktionstyp wird nach seinem Entdecker als Mukaiyama-Aldolreaktion bezeichnet.^[1] Bei dieser Reaktion wird in einem ersten Schritt ein Silylenolat (entweder Silylenolether oder das entsprechende *O*-, *N*- oder *S*-Silylketenacetal) hergestellt. Anschließend erfolgt die Reaktion dieses Silylenolats mit einem Aldehyd oder einem ähnlichen Elektrophil. Im Unterschied zu den meisten anderen Metallenolaten sind Silylenolate in der Regel isolierbare Verbindungen, die reibungslos mit den entsprechenden Elektrophilen unter Zuhilfenahme eines Lewis-sauren,^[2] Brønsted-sauren^[3] oder Lewis-basischen Katalysators^[4] reagieren. Von den Silylenolaten, die bei Mukaiyama-Reaktionen verwendet werden, sind diejenigen Enolate, die aus Amiden erhalten werden, von besonderer Bedeutung. Grund hierfür ist die hohe Nukleophilie dieser Substrate wegen der vorhandenen Enamino-Gruppierung. Ein anschauliches Beispiel hierzu wurde von der Arbeitsgruppe Rawal^[3c] beschrieben (Schema 1), die zeigte, dass *O*-Silyl-*N,O*-ketenacetale **1** bei niedrigen Temperaturen mit Aldehyden in Gegenwart eines Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanols (Taddol) als chiraler Wasserstoffbrückendoron reagieren können; nach Desilylierung von **2** bildet sich das erwartete Aldoladdukt **3** in guter Ausbeute und mit sehr hoher Enantioselektivität.

Eine allgemeine Einschränkung der klassischen Mukaiyama-Aldolreaktion und verwandter Reaktionen wie der



Schema 1. Enantioselektive Mukaiyama-Reaktion von Amid-abgeleiteten Siliciumenolaten. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Mannich- oder Michael-Reaktion ist die Notwendigkeit, Silylenolatspezies vorab aus einer zumindest stöchiometrischen Menge an Silylierungsreagens und Base zu erzeugen. Allerdings wurde dieser zusätzliche Reaktionsschritt bei den jüngsten, unabhängigen Arbeiten der Gruppen um Evans^[5] und Downey^[6] weggelassen. Die Forscher demonstrierten damit, dass Silicium-vermittelte Aldolreaktionen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Silylierungsreagens direkt ablaufen können. So zeigten z. B. Downey und Johnson, dass ein geringer Überschuss an Silyl triflat eine Tandemsequenz aus Enolsilanbildung und Mukaiyama-Aldolreaktion von Arylmethylketonen und Essigsäureestern mit aromatischen, heteroaromatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden in Gegenwart der Hünig-Base vermittelte.^[6] Evans hatte in einer früheren Untersuchung auch zeigen können, dass ein Nickel(II)-bisoxazolin-Komplex die hoch enantioselektive Reaktion von *N*-Propionylthiazolidin-2-thion (**4**) mit vielfältigen enolisierbaren und nicht enolisierbaren Aldehyden in Gegenwart einer Base und Silyl triflats begünstigt. Bei dieser Reaktion wurde kein Siliciumenolat beobachtet. Die Autoren haben den in Schema 2 vorgeschlagenen katalytischen Reaktionszyklus vorgeschlagen. Hierbei wird das Aldolat **B** aus der Reaktion des Enolats **A** mit dem Aldehyd gebildet und anschließend mit Silyl triflat unter Entstehung von **C** silyliert; dies ermöglicht eine Dekomplexierung des Aldolprodukts und einen katalytischen Umsatz.^[5,7]

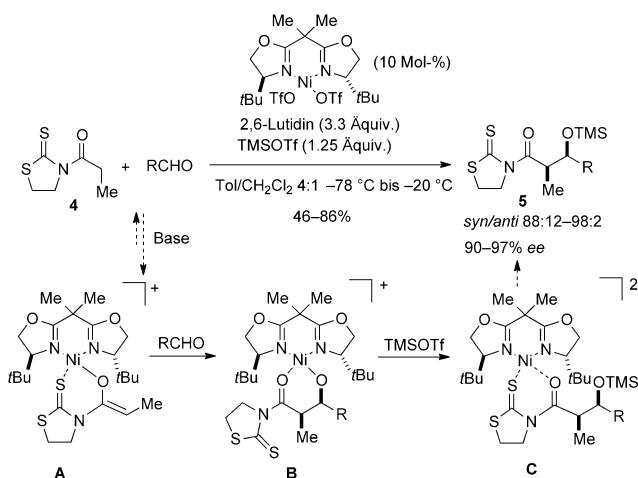
Noch verblüffender ist der aktuelle Bericht von Kobayashi et al.^[8] über eine direkte Mannich-Reaktion von Amiden, die nicht mehr als 10 Mol-% Base und Silylierungsreagens erfordert. Eine erste Untersuchung mehrerer Carbonsäurederivate wie Ester, Thioester und Amide als Pronukleophile zeigte, dass nur die weniger sauren Amide in der katalytischen Reaktion wirksam sind. Dieser Befund ist ein seltener Fall von Amiden, die effizient an einer Additionsreaktion teilnehmen, die über einen weichen Enolisierungs-

[*] Prof. Dr. M. Oiarbide, Prof. Dr. C. Palomo

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química
Universidad del País Vasco
Apdo, 1072, 20080 San Sebastián (Spanien)
E-Mail: claudio.palomo@ehu.es

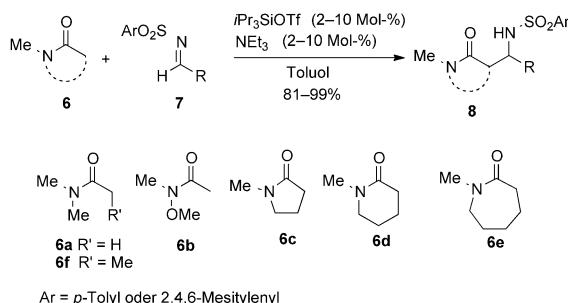
Prof. Dr. J. M. García
Departamento de Química Aplicada
Universidad Pública de Navarra
Campus de Arrosadía, 31006 Pamplona (Spanien)

[**] Wir danken dem Ministerio de Ciencia e Innovación (Spain) (CTQ2010-21263-C02) für die finanzielle Unterstützung.



Schema 2. Katalytische enantioselektive direkte Aldoladditionen von *N*-Propionylthiazolidin-2-thion und postulierte Intermediaten. Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl.

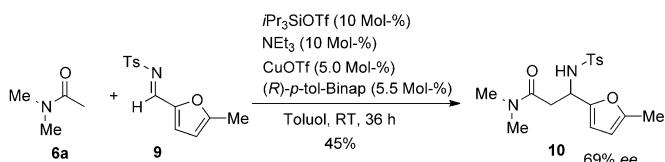
prozess verläuft.^[9] So reagieren z. B. *N,N*-Dimethylacetamid (**6a**) und Weinreb-Acetamid (**6b**) mit einer großen Auswahl an *N*-Sulfonyliminen **7**, einschließlich aromatischer, α,β -ungesättigter und α -verzweigter aliphatischer *N*-Sulfonylimine, in Gegenwart von 5 Mol-% *iPr₃SiOTf* und 5 Mol-% *NEt₃*. Hierbei bilden sich die Additionsprodukte **8** in einer Ausbeute zwischen 81 und 99% (Schema 3).



Schema 3. Direkte, Silicium-katalysierte Addition von Amiden an Imine.

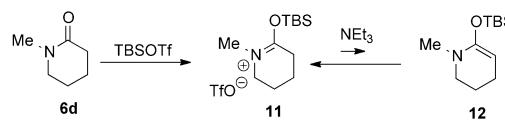
Cyclische Amide scheinen Substrate mit geringerer Reaktivität zu sein und liefern die erwarteten Addukte nur, wenn aktivierte Imine, wie *N*-Tosyliminoester, verwendet werden. Dieses Katalysatorsystem ist auch verträglich mit Lewis-Säuren, und es wurde gezeigt, dass sich die Lewis-Säuren zur Aktivierung weniger reaktiver Imine eignen. CuOTf ist dabei der aktivste Cokatalysator für diese Reaktion. So reagiert *N*-Benzyliden-*N*-tosylamin mit cyclischen (**6c-e**) oder acyclischen Amiden (**6f**) in Gegenwart von CuOTf (5 Mol-%), *iPr₃SiOTf* (10 Mol-%) und *NEt₃* (10 Mol-%) zu Mannich-Produkten in praktisch quantitativen Ausbeuten und mit guten Diastereoselektivitäten (zwischen 4.2:1 und 27:1). Unter Verwendung von nur 10 Mol-% des Katalysatorsystems *iPr₃SiOTf/NEt₃* zusammen mit 5 Mol-% eines chiralen Komplexes aus CuOTf und *p*-Tol-binap gelang die

katalytische Mannich-Reaktion zwischen Acetamid **6a** und *N*-Tosylimine **9** enantioselektiv (Schema 4). Auch wenn mit 69% nur ein moderates Enantiomerenverhältnis erhalten wird, ist diese Reaktion das erste Beispiel für eine Silicium-katalysierte, asymmetrische Enolataddition.



Schema 4. Enantioselektive, Silicium-katalysierte direkte Mannich-Addition von *N,N*-Dimethylacetamid. Konfiguration nicht zugeordnet. *p*-Tol-binap = 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, Ts = Toluol-*p*-sulfonyl.

In verschiedenen Experimenten zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus wiesen Kobayashi et al. die Bildung von *Amid/R₃SiOTf*-Komplexen im katalytischen Zyklus nach. Des Weiteren schlugen sie vor, dass aus diesen Komplexen in sehr geringen Mengen Siliciumenolate gebildet werden, auch wenn diese experimentell nicht beobachtet wurden. Dieser Prozess unterscheidet sich damit offenbar vom Reaktionsmechanismus der direkten Aldolreaktion nach Evans et al. Zur weiteren Untermauerung dieser Annahme wurde der Komplex **11** aus dem Amid **6d** und *tert*-Butyldimethylsilyl-triflat synthetisiert (Schema 5). Sofern keine Brønsted-Base



Schema 5. Bildung eines *Amid/TBSOTf*-Komplexes.

zugegeben wird, erfolgt keine Mannich-Reaktion zwischen dem Komplex **11** und *N*-Benzyliden-*N*-2,4,6-mesitylensulfonylamin in Gegenwart von CuOTf (5 Mol-%). In Gegenwart von Triethylamin (1 Äquiv.) resultiert jedoch das entsprechende Mannich-Addukt in einer Ausbeute von 38%. Diese Beobachtungen lassen auf die Beteiligung des Siliciumenolats **12** schließen. Ist dieses Siliciumenolat einmal gebildet, könnte es mit dem Imin über einen wahrscheinlich acyclischen Übergangszustand^[10] das Produkt mit hoher Diastereoselektivität (*anti/syn* 23:1) liefern. Gleichwohl kann ein anderer Reaktionsmechanismus auf Basis eines reaktiveren Kupferenolats wegen des vorhandenen CuOTf nicht ausgeschlossen werden.^[11]

Zwar mögen all diese direkten Prozesse keinem einheitlichen Reaktionsmechanismus folgen, und auch die genaue Rolle der wahrscheinlich gebildeten Silylenolate mag noch nicht vollständig aufgeklärt sein, so sind diese Ergebnisse doch ein wirklicher Durchbruch bei der katalytischen Funktionalisierung von C-H-Systemen in direkter Nachbarschaft zu einer Carbonylgruppe.^[12] Die weiche Deprotonierung von Carbonsäurederivaten bietet eine einfache Methode zur Er-

zeugung von Enolaten, allerdings gilt es noch, ein einfaches und generelles asymmetrisches Katalysesystem für einfache, nichtaktivierte Substrate zu entdecken. Der von Kobayashi beschriebene Katalysezyklus auf Siliciumbasis kann dabei helfen, diese präparativen Herausforderungen zu meistern.

Eingegangen am 7. April 2011

Online veröffentlicht am 8. Juli 2011

-
- [1] a) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509; b) S. Kobayashi, T. Mukaiyama in *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Blackwell, Cambridge, **1994**, S. 37–65.
 - [2] a) E. M. Carreira in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 227–248; b) K. Ishihara, H. Yamamoto in *Modern Aldol Reactions*, Vol. 2 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 25–68; c) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.
 - [3] a) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366; b) W. Zhuang, T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3284–3289; c) J. D. McGilvra, A. K. Unni, K. Modi, V. H. Rawal, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6276–6279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6130–6133; d) C. H. Cheon, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2476–2479; e) M. B. Boxer, B. J. Albert, H. Yamamoto, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 3–15.
 - [4] a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432–440; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760–4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698.
 - [5] D. A. Evans, C. W. Downey, J. L. Hubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706–8707.
 - [6] C. W. Downey, M. W. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3559–3562.
 - [7] Weitere Details: a) D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392–393; b) D. A. Evans, C. W. Downey, J. T. Shaw, J. S. Tedrow, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127–1130.
 - [8] S. Kobayashi, H. Kiyohara, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 708–711.
 - [9] Weiche Enolisierung von Thioamiden: a) M. Iwata, R. Yazaki, I.-H. Chen, D. Sureshkumar, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554–5560; b) Y. Suzuki, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5126–5129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5026–5029.
 - [10] Ein Beispiel für die Bildung acyclischer Übergangszustände bei Reaktionen von Siliciumenolaten mit Iminen: S. Kobayashi, J. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4185–4190.
 - [11] Der vollständige Mechanismus dieser Si-vermittelten direkten Aldolreaktionen bleibt noch zu klären. So kann z. B. die Silylspesies eine zusätzliche Rolle spielen, indem sie die elektrophile Aldehyd/Imin-Komponente aktiviert: a) C. Jimeno, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericás, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 777–780; b) M. Yamanaka, A. Nishida, M. Nakagawa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 159–161; c) Y. Tanabe, N. Matsumoto, T. Higashi, T. Misaki, T. Itoh, M. Yamamoto, K. Miturai, Y. Nishii, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269–8280.
 - [12] *Handbook of C–H Transformations. Applications in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.