

Selektive gekreuzte Tischtschenko-Reaktion – eine abfallfreie Synthese von Benzylestern**

Wojciech I. Dzik und Lukas J. Goossen*

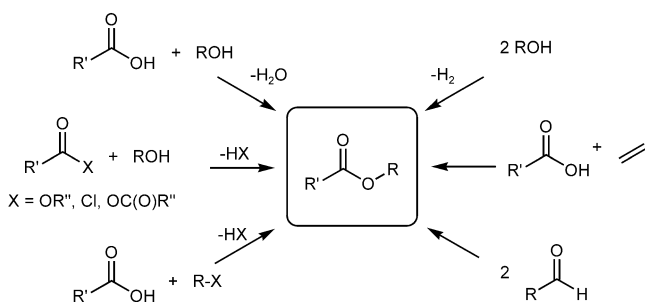
Dr. Christian Bruneau
zum 60. Geburtstag gewidmet

Aldehyde · Ester · Homogene Katalyse ·
N-Heterocyclische Carbene · Nickel

Estersynthesen gehören zu den elementarsten Transformationen in der organischen Synthese. Es gibt ganze Bücher, die sich ausschließlich mit diesem Thema befassen,^[1] und dennoch kennt man noch immer nicht für alle Arten von Estern effiziente und atomökonomische Herstellungsmethoden.

Der geradlinigste Zugang zu Carbonsäureestern ist die Kondensation von Carbonsäuren mit Alkoholen. Aus der Reversibilität dieser Reaktion ergeben sich jedoch einige Schwierigkeiten: Normalerweise muss ein Reaktionspartner in großem Überschuss eingesetzt oder ein zusätzliches Kupplungsreagens oder Trockenmittel zugegeben werden. Kürzlich wurde erstmals ein katalytisches Verfahren vorgestellt, das den vollständigen Umsatz äquimolarer Mengen von Carbonsäuren und Alkoholen ermöglicht.^[2] Alternativ sind Ester durch die Alkoholyse von aktivierten Carbonsäurederivaten wie Acylchloriden, Anhydriden, Imidazoliden oder anderen Estern zugänglich. Weitere ausbeutestarke aber abfallintensive Methoden sind Alkylierungen von Carboxylaten mit Kohlenstoffelektrophilen oder decarboxylierende Veresterungen.^[3] Eine zeitgemäße, atomökonomische Estersynthese ist Milsteins dehydrierende Kupplung von Alkoholen in Gegenwart von Ruthenium-Katalysatoren (Schema 1).^[4]

Bei der industriellen Synthese von Grundchemikalien kommen der optimalen Nutzung der verfügbaren Rohstoffe



Schema 1. Methoden zum Aufbau von Estern.

und der Minimierung von Abfallströmen eine zentrale Bedeutung zu. Im Falle der Estersynthese werden diese Kriterien am besten bei der Addition von Carbonsäuren an Alkene (AVADA-Prozess, 220 kt Ethylacetat pro Jahr)^[5] oder der Tischtschenko-Reaktion von Acetaldehyden (500 kt jährlich) erfüllt.^[6]

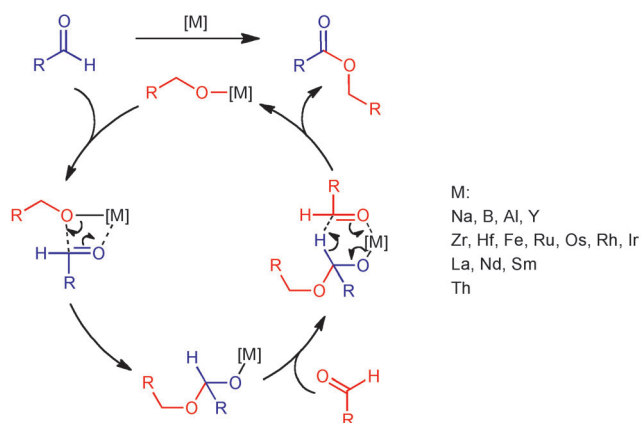
Die Tischtschenko-Reaktion kommt dennoch keineswegs als Erstes in den Sinn, wenn man an nachhaltige Estersynthesen denkt – dies ist angesichts der langen und erfolgreichen Vergangenheit dieser Reaktion eigentlich überraschend.^[6] Claisen entdeckte bereits 1887, dass sich Benzoesäurebenzylester bilden, wenn man Benzaldehyd mit Natriummethoxid umsetzt.^[7] Durch den Einsatz von stärker Lewis-aciden und damit weniger basischen Aluminiumalkoholaten als Katalysatoren entwickelte Tischtschenko diese Reaktion zu einem präparativ breit nutzbaren Prozess weiter.^[8] Dieser ermöglicht die Homokupplung eines breiten Spektrums an Aldehyden unter Bildung der entsprechenden Ester. Dabei finden sich alle Atome des Startmaterials im Produkt wieder.

Man nahm zunächst an, dass die Metallalkoxide lediglich als Lewis-Säuren fungieren, die an eines der Aldehydmoleküle koordinieren und dadurch die Addition eines zweiten Aldehydmoleküls fördern. Basierend auf mechanistischen Studien geht man mittlerweile aber von einem weitaus komplexeren Reaktionsverlauf aus, bei dem das Metallalkoxid zunächst unter Bildung eines Metall-Halbacetalats an eine Carbonylgruppe addiert.^[9] In einem konzertierten Prozess koordiniert daran ein zweites Aldehydmolekül, wobei ein Hydrid vom Acetal- auf das Carbonylkohlenstoffatom übertragen wird. Durch Freisetzung des Esterproduktes aus dem Komplex wird das ursprüngliche Metallalkoxid regeneriert. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Mechanismus nicht nur für Hauptgruppenalkoxide, sondern auch für Übergangsmetall-,^[10] Lanthanoid-^[11] und Actinoidkatalysatoren^[12] gültig ist (Schema 2).^[6]

Die entscheidende Einschränkung der Tischtschenko-Reaktion, die deren generellem Einsatz als Estersynthese entgegenstand, war, dass sie nur zur Kupplung zweier Moleküle desselben Aldehyds eingesetzt werden konnte. In frühen Bestrebungen, den Reaktionsverlauf so zu steuern, dass sich vorzugsweise die gemischten Ester bilden, wurden hochreaktive Aldehyde zu einem Gemisch aus einem wesentlich reaktionsträgeren Aldehyd und einem Metallkatalysator dosiert. In diesem Zusammenhang erwiesen sich Aldehyde mit

[*] Dr. W. I. Dzik, Prof. Dr. L. J. Goossen
Fachbereich Chemie – Organische Chemie, Technische Universität
Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Straße Geb. 54, 67663 Kaisers-
lautern (Deutschland)
E-Mail: goossen@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/forschung/oc/goossen/>

[**] Wir danken der DFG (SFB/TRR 88 3MET) und der Alexander von Humboldt-Stiftung für die finanzielle Unterstützung.



Schema 2. Mechanismus der Metallalkoxid-vermittelten Tishchenko-Reaktion.

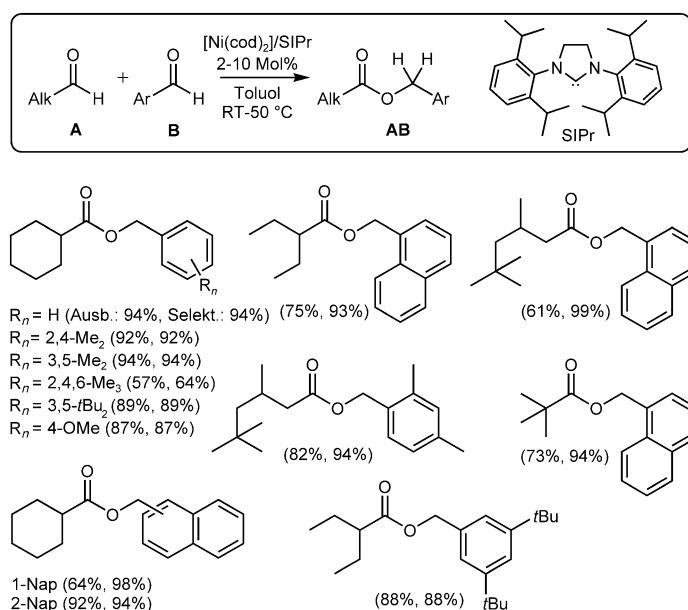
elektronreichen Gruppen (z.B. aliphatische Aldehyde) als bessere Hydrid-Donoren als Aldehyde mit elektronenziehenden Gruppen (z.B. Arylaldehyde), die ihrerseits bessere Hydrid-Akzeptoren sind.^[9] Diese Reaktivitätsunterschiede sind allerdings zu gering, als dass durch sie präparativ nutzbare Selektivitäten bewirkt werden konnten. Als Spitzenwert wurden 71 % Selektivität bei 54 % Gesamtausbeute in der Reaktion von Butyraldehyd mit zwei Äquivalenten Benzaldehyd in Gegenwart eines Zirkoniumkatalysators erzielt.^[13]

Bisher konnten gekreuzte Tishchenko-Reaktionen nur bei sehr speziellen Substratkombinationen mit hoher Selektivität durchgeführt werden. Beispiele dafür sind die Kupplung von Arylaldehyden mit α -Ketoestern in Gegenwart von DBU und einem NHC-Organokatalysator^[14] (NHC = N-heterocyclisches Carben, DBU = 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en) oder mit Trifluormethylketonen unter Verwendung eines Thiols und Phenylmagnesiumbromid als Katalysator.^[15]

sowie die yttriumkatalysierte asymmetrische Aldol/Tishchenko-Reaktion nach White, Morken et al.^[16]

Die Gruppe um Ogoshi veröffentlichte kürzlich Ergebnisse, die sich möglicherweise als der lang ersehnte Durchbruch auf diesem Forschungsgebiet erweisen könnten. Die Autoren berichteten, dass Nickelkomplexe mit sterisch anspruchsvollen SiPr-NHC-Liganden die gekreuzte Tishchenko-Reaktion äquimolarer Gemische aromatischer und aliphatischer Aldehyde vermitteln, wobei sich selektiv die Alkylcarbonsäurebenzylester bilden.^[17] In vorangegangenen Studien hatten die Forscher herausgefunden, dass Ni-NHC-Komplexe aktive Katalysatoren für symmetrische Tishchenko-Reaktionen sind.^[18] Sie hatten außerdem beobachtet, dass aliphatische Aldehyde in Gegenwart dieser Katalysatorsysteme wesentlich schneller reagieren als aromatische. Dieser Reaktivitätsunterschied eröffnete die Möglichkeit, vorzugsweise die gekreuzten Ester zu erhalten. Anfänglich lieferte die Umsetzung eines 1:1-Gemisches aus Benzaldehyd und Cyclohexylcarbaldehyd den gewünschten Cyclohexancarbonsäurebenzylester lediglich in mäßigen Ausbeuten und Selektivitäten. Nach der Optimierung des Katalysatorsystems und der Reaktionsbedingungen wurden jedoch ein nahezu vollständiger Umsatz und eine beispiellos hohe Selektivität von 94 % erreicht. Dabei bildete sich vorzugsweise das Produktisomer, bei dem der aliphatische Aldehyd zum Carboxylat oxidiert und der aromatische Aldehyd zur Alkoholkomponente reduziert wird.

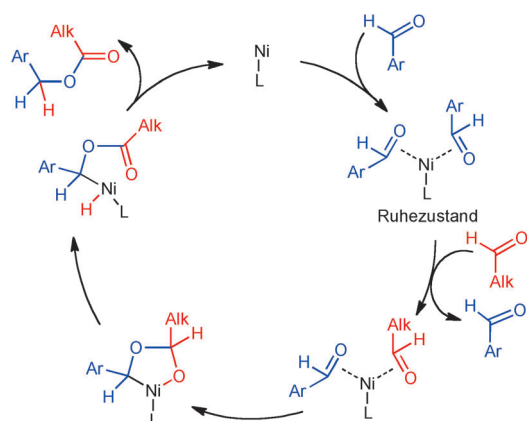
Die neue Arbeitsvorschrift wurde zur Kupplung zahlreicher verzweigter aliphatischer Aldehyde (**A**) mit elektronenreichen, aromatischen Aldehyden (**B**) eingesetzt (Schema 3). In allen Fällen wurde das gekreuzte Produkt (**AB**) in hohen Ausbeuten erhalten. Dies sind spektakuläre Ergebnisse! Man könnte allerdings die Auswahl der Beispiele als ein Indiz auffassen, dass dieser Katalysatorprototyp doch noch einige Einschränkungen hinsichtlich der elektronischen



Schema 3. Gekreuzte Tishchenko-Reaktion, vermittelt durch ein Nickel-NHC-Katalysatorsystem. cod = 1,5-cyclooctadiene, Nap = Naphthyl.

Eigenschaften der Substrate und der Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen aufweist.

Mechanistische Studien auf Grundlage von In-situ-NMR-spektroskopischen Experimenten sowie der Bestimmung von Reaktionskinetiken und kinetischen Isotopeneffekten lassen darauf schließen, dass die Reaktion nicht dem Standardmechanismus für Tschitschenko-Reaktionen folgt. Die Autoren schlagen einen Katalysezyklus vor, bei dem im Katalysator-Ruhezustand zwei aromatische Aldehyde im η^2 -Modus an ein Ni^0 -Zentrum koordinieren.^[19] Nach dem Austausch eines dieser Aldehydmoleküle gegen einen aliphatischen Aldehyd bildet sich reversibel ein Nickelacyclus.^[20] Eine anschließende β -Hydrideliminierung führt zu einer Nickelhydridspezies, aus der das Produkt durch reduktive Eliminierung freigesetzt wird (Schema 4).^[21]



Schema 4. Der vorgeschlagene Mechanismus der Nickel-katalysierten gekreuzten Tschitschenko-Reaktion.

Insgesamt ist die Methode von Ogoshi et al. ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zur Etablierung der gekreuzten Tschitschenko-Reaktion als abfallfreie Synthese unsymmetrischer Ester. Ein nächster Schritt wäre es, die Reaktion durch Optimierung des Katalysatorsystems auf ein breiteres Spektrum funktionalisierter Substrate anwendbar zu machen. Man darf auch gespannt sein, ob noch weitere Katalysatorleitstrukturen identifiziert werden, die zwischen zwei Aldehyden auf Basis anderer Moleküleigenschaften als auf ihrer aromatischen oder aliphatischen Natur differenzieren können.

Eingegangen am 1. August 2011

Online veröffentlicht am 20. Oktober 2011

- [1] Überblick: J. Otera, *Esterification*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *Science* **2000**, 290, 1140–1142.
- [3] L. Gooßen, A. Döhring, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 943–947.
- [4] J. Zhang, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10840–10841.
- [5] M. Johnson, *Frontiers* **2002**, 4, 12–15.
- [6] T. Seki, T. Nakajo, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 824–829.
- [7] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 646–650.
- [8] W. Tschitschenko, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1906**, 38, 355–418.
- [9] Y. Ogata, A. Kawasaki, *Tetrahedron* **1969**, 25, 929–935.
- [10] Neueste Beispiele: a) C. Tejel, M. A. Ciriano, V. Passarelli, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 91–95; b) M. O. Simon, S. Darses, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 305–308; c) S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2009**, 6741–6743.
- [11] a) S. Onozawa, T. Sakakura, M. Tanaka, M. Shiro, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4291–4302; b) M. R. Bürgstein, H. Berberich, P. W. Roesky, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3078–3085.
- [12] M. Sharma, T. Andrea, N. J. Brookes, B. F. Yates, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1341–1356.
- [13] K. Morita, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Organometallics* **1993**, 12, 3748–3752.
- [14] A. Chan, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4558–4559.
- [15] L. Cronin, F. Manoni, C. J. O'Connor, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3109–3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3045–3048.
- [16] a) C. M. Mascarenhas, S. P. Miller, P. S. White, J. P. Morken, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 621–623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 601–603; b) J. Mlynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4779–4786.
- [17] Y. Hoshimoto, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4668–4671.
- [18] S. Ogoshi, Y. Hoshimoto, M. Ohashi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3354–3356.
- [19] Siehe auch: M. Massoui, D. Beaupère, L. Nadjo, R. Uzan, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 259, 345–353.
- [20] Eine ähnliche stöchiometrische Reaktionsvariante: A. Greco, M. Green, S. K. Shakshooki, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1374–1375.
- [21] Ein Mechanismus, bei dem die C-H-Bindung der Formyleinheit oxidativ an ein Nickelzentrum addiert, kann nicht ausgeschlossen werden. Siehe: Z. Shen, P. K. Dornan, H. A. Khan, T. K. Woo, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1077–1091, zit. Lit.