

Asymmetrische α -Alkylierung von Aldehyden

Lotfi Tak-Tak, Hamid Dhimane und Peter I. Dalko*

Alkylierungen · Enamine · Nukleophile Substitution ·

Organokatalyse · Stereoselektive Katalyse

Alkylierungen mithilfe von Substitutionsreaktionen können in den ersten Kapiteln von Organiklehrbüchern gefunden werden. Bis heute jedoch ist die asymmetrische α -Alkylierung von Aldehyden, trotz der scheinbaren Einfachheit der Reaktion, mit vielen ungelösten Problemen behaftet.^[1] Im Unterschied zu Aldol-, Mannich- und 1,4-Additionsreaktionen sind direkte α -Alkylierungen von Aldehyden oftmals durch kleine Substratbereiche, niedrige Stereoselektivitäten oder beides gekennzeichnet. Die meisten der diastereoselektiven α -Alkylierungen von Carbonylverbindungen setzen vorab gebildete Metall- oder metalloide Enolate ein,^[2] und daher scheint es naheliegend, diese Enolate durch katalytisch erzeugte chirale Enamine zu ersetzen. Die Herausforderung bei der Entwicklung eines enantioselektiven Alkylierungsprotokolls besteht darin, Reaktionsbedingungen für die Synthese so genannter unstabilisierter Enolate in einer Umgebung zu finden, in der der nukleophile Katalysator effizient um dasselbe Substrat konkurriert.

Die α -Alkylierung von Aldehyden mit einfachen Alkylhalogeniden als dem elektrophilen Partner ist problematisch. Ein erfolgreiches Beispiel ist die intramolekulare direkte S_N2 - α -Alkylierung von Halogenaldehyden mit α -Methylprolin als Katalysator.^[3] Während diese Reaktion einen gangbaren Weg für die Bildung von Cyclopropanen und fünfgliedrigen Ringen bietet (und auch in Dominoreaktionen eingesetzt wird),^[4] erhält man unter intermolekularen Bedingungen nur schlechte Ergebnisse aufgrund konkurrierender Nebenreaktionen, vor allem wegen der Desaktivierung des nukleophilen Katalysators durch Alkylierung. Eine elegante Lösung wurde für die intermolekulare asymmetrische allylische Alkylierung (AAA) von α -verzweigten Aldehyden präsentiert; List und Mukherjee gelang hierbei die Enantiodifferenzierung durch Verwendung eines chiralen Gegenions/anionischen Liganden anstelle eines neutralen Liganden, wie er für gewöhnlich verwendet wird.^[5] Die Reaktion ermöglichte die Erzeugung eines rein kohlenstoffsubstituierten quartären stereogenen Zentrums, ist aber nicht geeignet für die Erzeugung chiraler tertiärer Zentren. Auch intermolekulare Alkylierungen mithilfe von Elektronentransfer(ET)-Reaktionen treten allmählich in Erscheinung.^[6] MacMillan und Mitarbeiter entwickelten einen komplexen Satz hohenantioselektiver ET-vermittelter Umwandlungen, einschließlich α -Alkylierungen,

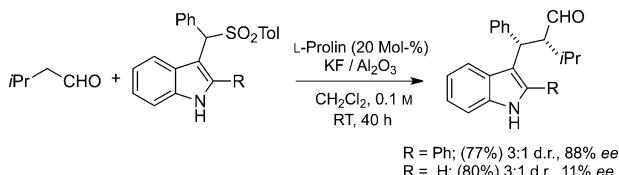
Enolierungen, Vinylierungen, Styrolierungen, Polyencyclisierungen, Benzylierungen und Alkylierungen von Aldehyden.^[6c] Einschränkungen existieren bezüglich der Substratbreite, so können die Methoden z. B. nicht für die einfache α -Methylierung von enolisierbaren Aldehyden angewendet werden.

Gleichzeitig zu den ET-vermittelten α -Alkylierungen gewinnen auch S_N1 -Reaktionen zwischen stabilisierten Carbokationen und Enaminen zunehmend an Bedeutung für die Synthese. Es mag überraschen, dass S_N1 -Reaktionen bislang nur selten in der asymmetrischen Organokatalyse beachtet wurden. Studien durch Petrini, Melchiorre und Mitarbeitern^[7] sowie in der Folge durch Cozzi et al.^[8] zur Reaktion von stabilisierten Carbokationen und π -Nukleophilen wie Enaminen und Enolethern ebneten den Weg zu einer Bandbreite selektiver Umwandlungen. Unter verschiedenen S_N1 -Bedingungen reagieren π -Nukleophile, wie z. B. Enamine, bereitwillig und schnell mit weichen Carbokationen, während harte Nukleophile, einschließlich dem Amin-Katalysator und Wasser, langsame Reaktionen mit diesen Elektrophilen eingehen. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt außer von der Art des Nukleophils und Elektrophils auch vom Lösungsmittel ab. Während die Reaktionen von π -Nukleophilen kaum von der Art des Lösungsmittels beeinflusst werden und die Reaktionsgeschwindigkeit nahezu unabhängig von der Lösungsmittelpolarität ist (da keine geladenen Spezies am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind), werden mit Nukleophilen in protischen und aprotischen Lösungsmitteln stark lösungsmittelabhängige Reaktionsgeschwindigkeiten beobachtet. Darüber hinaus sinkt die Nukleophilie der Amine beim Wechsel von aprotischen zu protischen Lösungsmitteln aufgrund von Wasserstoffbrückenbildung mit den Stickstoffatomen. Folglich tolerieren diese S_N1 -Reaktionen nicht nur Wasser, sondern sie benötigen oftmals sogar die Anwesenheit von Wasser oder protischen Additiven, um hoch selektiv zu verlaufen.

Einige Carbokationen sind kommerziell erhältlich, sie können aber auch leicht aus aktivierten Alkoholen, Acetaten, Halogeniden, Sulfonaten und Sulfonamiden in Gegenwart geeigneter Lewis- oder Brønsted-Säuren, durch oxidative C-H-Funktionalisierung mit Oxidationsmitteln wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (DDQ) oder durch elektrochemische Methoden *in situ* erzeugt werden.

Beim Petrini-Melchiorre-Ansatz wurde das stabilisierte Carbokation aus Bisarylsulfonaten auf heterogenem KF/Aluminiumoxid hergestellt und durch das Prolinenamin-Nukleophil abgefangen (Schema 1).^[7] Die Stereoselektivität

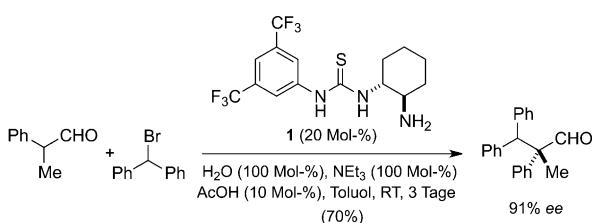
[*] L. Tak-Tak, Prof. Dr. H. Dhimane, Dr. P. I. Dalko
Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes (Frankreich)
E-Mail: peter.dalko@parisdescartes.fr



Schema 1. Intermolekulare α -Alkylierung von Aldehyden mit Arylsulfonylindolen in Gegenwart von L-Prolin als Katalysator.^[7]

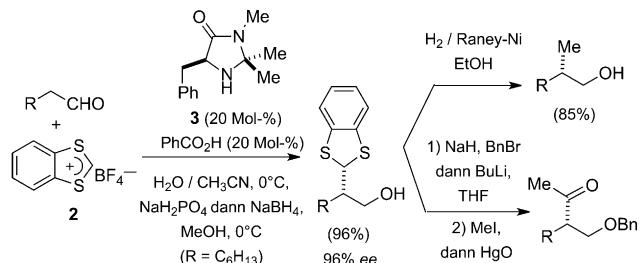
der Reaktion wird von der sterischen Wechselwirkung zwischen dem erzeugten chiralen Enamin und dem C2-Substituenten des Indols bestimmt.

Aktivierte Allylalkohole können in Verbindung mit einer katalytischen Menge einer Lewis-Säure wie InBr₃ ebenfalls als Elektrophile eingesetzt werden.^[8d] Unter homogenen Bedingungen waren MacMillan-Katsalsatoren für gewöhnlich stabiler, effizienter und selektiver als chirale Diphenylprolinol-TBS-Ether. Auch primäre Aminoharnstoffderivate wie **1**, die außerdem Additionen von Aldehyden und Ketonen an Nitroalkene vermittelten, lieferten gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten in der Alkylierung von Aldehyden durch Benzhydrylium-Ionen, die aus dem entsprechenden Bromid hergestellt wurden (Schema 2).^[9] Neben dem Thioharnstoff-Motiv, das entscheidend für die Reaktivität und Stereokontrolle ist, ist auch die Gegenwart der primären Aminogruppe für die Katalyse essenziell.



Schema 2. Alkylierung von Aldehyden mit einem chiralen primären Aminothioharnstoff als Katalysator.^[9]

Cozzi et al. berichteten kürzlich über eine bemerkenswert einfache und praktische asymmetrische α -Alkylierung mit Heteroatom-stabilisierten Carbenium-Ionen, wie z. B. dem kommerziell erhältlichen Benzothiolium-Kation **2** (Schema 3).^[8f] Die Verbindung **2** wurde in der Vergangenheit fast ausschließlich zur Herstellung von Tetrathiofulvalenen genutzt, erwies sich aber auch als ein wertvolles Formyl-Äquivalent. Die direkte α -Alkylierung von enolisierbaren Aldehyden durch das Benzothiolium-Kation wurde in Gegenwart von Enaminkatalysatoren wie **3** (20 Mol-%) mit Benzoesäure als Cokatalysator (20 Mol-%) durchgeführt. Die Reaktion erforderte eine stöchiometrische Menge an Base, um das bei der Carbeniumbildung freigesetzte HBF₄⁻ abzufangen; organische Basen wie 1,6-Dimethylpyridin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und Et₃N lieferten geringe Ausbeuten, während anorganische Basen besser geeignet waren. Die Reaktion kann im offenen Reaktionskolben ausgeführt werden. Das Lösungsmittel kann Spuren von Wasser enthalten – und muss es sogar, um hohe Selektivitäten zu erreichen. Diese



Schema 3. Asymmetrische Formylierung von Aldehyden durch Benzothiolium und anschließende Umwandlungen des 1,3-Benzodithiols durch Reduktion und Alkylierung mit oxidativer Thioketalspaltung.^[8f]

selektive und robuste Umwandlung ist mit verschiedenen funktionellen Gruppen wie Chlor-, Cyano-, Amid- und Acetalgruppen verträglich. Zu bemerken ist, dass die 1,3-Benzodithiolgruppe die Möglichkeit für weitere Umwandlungen bietet; das Addukt kann unter anionischen Bedingungen alkyliert und das Thioacetal unter oxidativen oder reduktiven Bedingungen entfernt werden, was zu einer einfachen Prozedur für die formale organokatalytische α -Acylierung oder α -Methylierung von Aldehyden führt (Schema 3).

Die α -Alkylierung von Aldehyden wurde in der Vergangenheit nicht als eine Reaktion von zentraler Wichtigkeit wahrgenommen. Umso interessanter ist es, dass diese Umwandlung jüngst neuartige Reaktionen inspirierte, die sich durch hohe Effizienz, Robustheit und Eleganz auszeichnen. Auch wenn die S_N1-Strategie noch neu ist im Repertoire der asymmetrischen Organokatalyse, gewinnt das Prinzip rasch an Popularität für die Entwicklung neuer Synthesemethoden.^[10]

Eingegangen am 18. Juli 2011,
veränderte Fassung am 7. September 2011
Online veröffentlicht am 23. November 2011

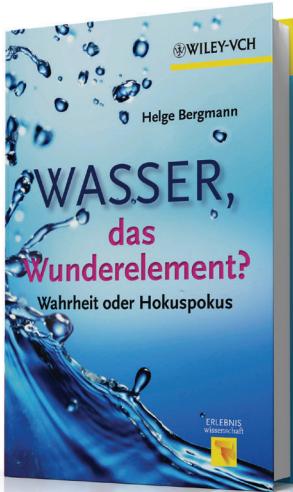
- [1] A.-N. Alba, M. Viciano, R. Rios, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 437–439.
- [2] E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 997–1065.
- [3] N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450–451.
- [4] D. Enders, C. Wang, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7649–7653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539–7542, zit. Lit.
- [5] S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337. Für verwandte Reaktionen siehe: E. Gomez-Bengoa, A. Landa, A. Lizarraga, A. Mielgo, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 353–357, zit. Lit.
- [6] a) P. Renaud, P. Leong, *Science* **2008**, *322*, 55–56; b) P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1386–1389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360–1363; c) A. J. B. Watson, D. W. C. MacMillan in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, **2010**, S. 37–117.
- [7] R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8835–8838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707–8710.
- [8] a) P. G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1339–1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313–1316; b) F. Benfatti, M. G. Capdevila, L. Zoli, E. Benedetto, P. G. Cozzi, *Chem. Commun.* **2009**, 5919–5921; c) F. Benfatti, E. Benedetto,

- P. Cozzi, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2047–2052; d) M. G. Capdevila, F. Benfatti, L. Zoli, M. Stenta, P. G. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11237–11241; e) P. G. Cozzi, F. Benfatti, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 264–267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 256–259; f) A. Gualandi, E. Emer, M. G. Capdevila, P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7988–7992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7842–7846.
[9] A. R. Brown, W.-H. Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286–9288.
[10] K. Motoyama, M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2239–2246, zit. Lit.

Neugierig?



Sachbücher von **WILEY-VCH**



327164107_bu

HELGE BERGMANN

Wasser, das Wunderelement?

Wahrheit oder Hokuspokus

ISBN: 978-3-527-32959-5

September 2011 327 S. mit 80 Abb. Gebunden € 24,90

Wasser ist der Urquell alles Seins – und hat in vielen Kulturen eine mythologische Bedeutung. Ob Taufe, Reinigung vor dem Gebet, Heilige Quellen oder Wunder und Rituale mit Wasser. Dass ohne Wasser kein Leben möglich wäre, weiß jedes Kind. Immer öfter lesen oder hören wir aber auch von Dingen über Wasser, die erstaunen. Wasser soll ein Gedächtnis haben, sich z. B. verändern, wenn es von uns liebevoll oder böse behandelt wird, durch Steine energetisiertes Wasser soll Heilwirkung besitzen ... Die Liste der neuen Mythen ist lang – doch keiner weiß genau, was an diesen Versprechungen und Beteuerungen dran ist.

Höchste Zeit, all dem auf den Grund zu gehen – und das tut Wasserkundler Helge Bergmann in »Wasser, das Wunderelement?«. Wissenschaftlich korrekt und fair deckt er eine Menge an Halbwahrheiten und wissenschaftlich nicht belegbaren Behauptungen auf – und trennt Fakten klar von »Hokuspokus«.



Irrtum und Preisänderungen vorbehalten.
Stand der Daten: Juli 2011

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400
Fax +49 (0) 62 01-606-184
E-Mail: service@wiley-vch.de

www.wiley-vch.de/sachbuch

WILEY-VCH