

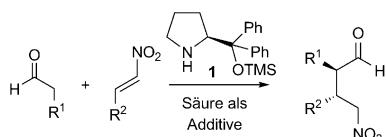
Der Mechanismus der Diphenylprolinolsilylether-katalysierten Michael-Addition: nach wie vor umstritten**

Christina Moberg*

Stichwörter:

Enantioselektivität · Michael-Addition · Organokatalyse · Reaktionsmechanismen · Reaktive Zwischenstufen

Die stereoselektive konjugierte Addition von chiralen Enaminen an prochirale Nitroalkene zur Herstellung von γ -Nitrocyclonitrilen ist als wirksames Verfahren zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen weitgehend anerkannt. Die Entdeckung, dass das Enamin aus der Carbonylverbindung und einer katalytischen Menge eines chiralen Amins *in situ* erzeugt werden kann,^[1] veranlasste mehrere Forschungsgruppen zur Suche nach wirksamen Aminkatalysatoren. Unter den Katalysatoren, die für die Reaktion eingesetzt wurden, erwies sich das silylierte Prolinol **1**, das



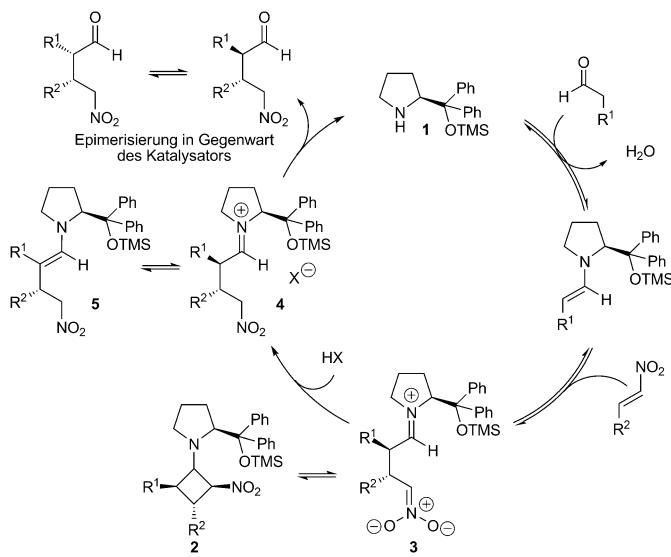
Schema 1. Organokatalysierte konjugierte Addition eines Aldehyds an ein Nitroalken. TMS=Trimethylsilyl.

von Hayashi und Mitarbeitern vorgestellt wurde, als besonders wirksam.^[2] Die in Schema 1 dargestellte Reaktion zeigt bezüglich der beiden Reaktionspartner eine hohe Seitenselektivität, deshalb können unter Verwendung einer Vielzahl von Substraten zwei benachbarte stereogene Zentren hoch enantio- und diastereoselektiv aufgebaut werden. Ihre vielfältigen Einsatzmöglichkeiten in der Synthese wurden in Reaktionskaskaden demonstriert, die zu komplexen biologisch aktiven Verbindungen führten.^[3] Diese Michael-Addition dient auch als Maßstab für die Beurteilung neuer Katalysatoren.

Obwohl dieses katalytische Verfahren auf großes Interesse gestoßen ist und umfangreiche experimentelle Untersuchungen ausgelöst hat, wurde detaillierten mechanistischen

Studien bis vor kurzem nur begrenzte Beachtung geschenkt. Das mag überraschen angesichts der frühen bahnbrechenden Arbeiten zu entsprechenden stöchiometrischen diastereoselektiven^[4] und enantioselektiven^[5] Michael-Additionen von Seebach und Mitarbeitern, bei denen die wesentlichen Merkmale des Verfahrens ermittelt wurden. Neuere Untersuchungen von Seebach, Hayashi und Mitarbeitern^[6] sowie von Blackmond und Mitarbeitern^[7] haben Aufschluss über den Mechanismus des katalytischen Verfahrens gegeben, aber auch zu einer Kontroverse über die Rolle der beobachteten Zwischenstufen geführt.

Kinetische Untersuchungen und die Charakterisierung der Zwischenstufen haben gezeigt, dass die Reaktion komplizierter ist als früher angenommen. Spezies, die als Zwischenstufen in der stöchiometrischen Reaktion festgestellt wurden, wurden jetzt auch im katalytischen Verfahren nachgewiesen. Im ersten Teil der Reaktion wird das Cyclobutan-derivat **2** (Schema 2) schnell gebildet, wie die Reaktionska-



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus für die Addition eines Aldehyds an ein Nitroalken, die durch Diphenylprolinoltrimethylsilylether katalysiert wird.

[*] Prof. C. Moberg

Department of Chemistry, Organic Chemistry
Royal Institute of Technology, 10044 Stockholm (Schweden)
E-Mail: kimo@kth.se

[**] Ich danke dem Swedish Research Council für finanzielle Unterstützung.

lorimetrie, worüber Blackmond und Mitarbeiter^[7] berichten, sowie In-situ-NMR-Spektroskopiestudien von Seebach, Hayashi und Mitarbeitern^[6] und später auch röntgenkristallographische Untersuchungen^[8] belegen. Das Cyclobutan wird als einzelnes Isomer durch eine reversible formale [2+2]-Cycloaddition des Enamins und des Nitroalkens erhalten, die höchstwahrscheinlich über das Zwitterion **3** als Zwischenstufe erfolgt,^[8] das auf die reversible Addition des Enamins an das Nitroalken zurückzuführen ist. Es wurde festgestellt, dass das Cyclobutan einen Ruhezustand des Katalysators außerhalb des Zyklus darstellt. Die anfänglichen Untersuchungen^[6,7] ließen beide Gruppen zu der Schlussfolgerung kommen, dass die Reaktion dem in Schema 2 dargestellten Mechanismus folgt, bei dem der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Protonierung des Zwitterions **3** ist.

Es ist bekannt, dass Säurezusätze eine wesentliche Rolle in der Reaktion spielen; die Reaktionsgeschwindigkeit ist der Konzentration der Säure bis zu einem Äquivalent proportional. Eine systematische Untersuchung zum Einfluss von Säurezusätzen auf jeden Schritt durch Seebach, Hayashi und Mitarbeiter zeigte, dass die Säure die entscheidende Rolle bei der Protonierung des Zwitterions **3** unter Bildung der Iminumverbindung **4** spielt, dass aber mehrere Schritte durch die Säure beschleunigt werden. Der pK_s -Wert der Säure ist ausschlaggebend für die Wirksamkeit des Katalysezyklus, wobei die optimalen Werte (in Wasser) zwischen 6 und 8 liegen. Es wurde außerdem festgestellt, dass die Säure eine nützliche

Funktion bei der Diastereoselektivität hat, indem sie die Deprotonierung von **4** zum Produkt-Enamin **5** unterbindet.

Gemäß dem allgemein anerkannten Modell wird die Enantioselektivität bei der anfänglichen Addition des Enamins an das Nitroalken nach der topologischen Regel von Seebach festgelegt (Abbildung 1).^[4] Diese Schlussfolgerung wurde jetzt von Blackmond und Mitarbeitern infrage gestellt,^[10] die gestützt von umfangreichen Versuchsdaten nahelegen,

dass sowohl das Produkt-Enamin **5** als auch das Cyclobutan keine Spezies außerhalb des Katalysezyklus sind, sondern an diesem teilnehmen.^[11] In einem über **5** verlaufenden Katalysezyklus wird das Stereozentrum in α -Stellung zur Imingruppe aufgehoben; folglich wird die Diastereoselektivität im Schritt der Bildung des Endprodukts festgelegt und durch die relative Stabilität und Reaktivität der nachgelagerten Zwischenstufen bestimmt. Gemäß diesem Modell ist die Protonierung des Enamins ein hochselektiver Vorgang. Dieses Szenario liefert eine Begründung dafür, dass 2-Methylpropional, das kein α -Proton aufweist und daher kein Produkt-Enamin des Typs **5** bilden kann, nicht als aktiver Reaktionspartner fungiert. Es liefert auch die Erklärung für den starken kinetischen Isotopeneffekt, der bei Verwendung von α -deuteriertem Aldehyd in Kombination mit vollständig deuterierter Essigsäure beobachtet wurde. Blackmond und Mitarbeiter vertreten außerdem die Auffassung, dass die Seitenselektivität bezüglich des Nitroalkens besser durch dieses Reaktionsschema erklärt wird als durch das allgemein anerkannte Modell (Abbildung 1).

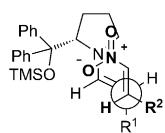
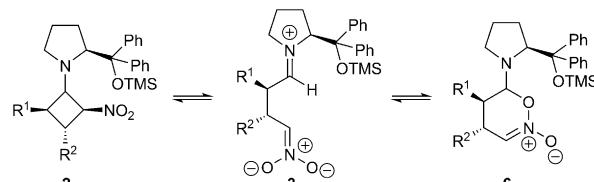


Abbildung 1. Weg der Annäherung des Enamins und des Nitroalkens.^[4]

Neuere Untersuchungen von Seebach haben zu einer anderen Erklärung der beobachteten Versuchsergebnisse geführt. Neben dem Cyclobutan **2** wurde ein Nebenprodukt identifiziert, das sich mit **2** im Gleichgewicht befindet: Dabei handelt es sich um das 1,2-Oxazin-N-oxid **6**, das aus einer formalen [2+4]-Addition des Enamins an das Nitroalken hervorgeht (Schema 3). Diese Verbindung wurde vorher auch als Zwischenstufe in stöchiometrischen Verfahren etabliert.^[5] Das Zwitterion **3**, das als Zwischenstufe von dem modifizierten Katalysezyklus ausgeschlossen ist, der von Blackmond vorgeschlagen wurde, spielt nach Seebach eine entscheidende Rolle in der Reaktion, da es zur Dissoziation in Enamin und Nitroalken, zu **2** und **6** sowie zum Produkt führen kann. Die



Schema 3. Einstellung des Gleichgewichts zwischen Cyclobutan **2** und 1,2-Oxazin-N-oxid **6** über das Zwitterion **3**.

Bindung des Katalysators in **2** und **6** begünstigt außerdem die Diastereoselektivität der Reaktion, da sie die Anreicherung der Iminium-Zwischenstufe und damit des Produkt-Enamins während der Reaktion verhindert.

Seebach und Mitarbeiter stellten außerdem fest, dass stärker substituierte Cyclobutan- und Oxazinderivate äußerst stabil sind und als irreversible Falle für den Katalysator fungieren. Sie vertreten die Auffassung, dass die mangelnde Reaktionsfähigkeit substituierter Aldehyde vom Widerstand

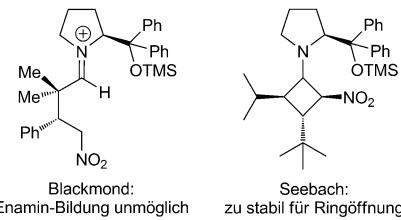


Abbildung 2. Mögliche Gründe für geringe Reaktivität.

von **2** und **6** gegen die Ringöffnung zum Zwitterion **3** herführt, wodurch die Produktbildung verhindert wird – eine Schlussfolgerung, die in scharfem Gegensatz zu der von Blackmond und Mitarbeitern steht (Abbildung 2).

Während die Kontroverse über den Reaktionsweg dieses vielseitigen Verfahrens bestehen bleibt, zeigen diese detaillierten mechanistischen Untersuchungen, dass die Methoden der organischen Chemie für organokatalytische Mehrstufenverfahren sehr wichtig sind und genauere Einblicke in die Mechanismen von Reaktionen gewähren können, die für Synthesen von Bedeutung sind. Diese neueren Arbeiten liefern nicht nur Informationen zu dem hier besprochenen wichtigen Verfahren, sondern sie werden regen hoffentlich

auch zu weiteren grundlegenden mechanistischen Untersuchungen an.^[12]

Anmerkung: Nach Veröffentlichung dieses Manuskripts in *Angewandte Chemie EarlyView* wurden mehrere Änderungen im Text sowie in Abbildung 2 und im Literaturteil vorgenommen. Die Redaktion.

Eingegangen am 26. September 2012
Online veröffentlicht am 4. Januar 2013

- [1] a) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425; b) J. M. Betancort, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740.
- [2] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- [3] Siehe z. B. H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2876–2879; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824–2827, zit. Lit.
- [4] D. Seebach, J. Golínski, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413–1423.
- [5] S. J. Blarer, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1637–1654.

- [6] K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719–745.
- [7] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822–8825.
- [8] D. Seebach, X. Sun, C. Sparr, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1064–1078.
- [9] Siehe auch: A. Parra, S. Reboredo, J. Alemán, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9872–9874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9734–9736.
- [10] Im ursprünglichen Bericht wurde nahegelegt, dass das Produkt Enamin durch die geschwindigkeitsbestimmende Protonierung einer NMR-spektroskopisch nachgewiesenen Nebenspezies gebildet wird, deren Struktur später korrigiert wurde: J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14264.
- [11] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741–6750.
- [12] Nach Einreichung dieses Manuskripts ist eine kombinierte experimentelle und theoretische Studie zum Mechanismus erschienen: G. Sahoo, H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai, M. Melarto, A. Valkonen, P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13321–13325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13144–13148.