

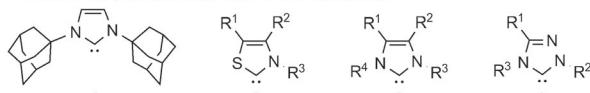
Diaminocyclopropenyliden-Organokatalysatoren: jenseits N-heterocyclischer Carbene**

Stephen J. Connolly*

Asymmetrische Katalyse · Carbene · Cyclopropenylidene · Stetter-Reaktion · Umpolung

In den 22 Jahren seit der bahnbrechenden Entdeckung von stabilen und isolierbaren N-heterocyclischen Carbenen (NHCs), wie z.B. **1**, durch Arduengo et al.^[1] sind Carben in der Synthesekemie unersetzlich geworden. Die einzigartigen Umwandlungen, die von diesen Carbenen mit oftmals ausgeprägter Enantio- und Diastereomerenzkontrolle katalysiert werden, gelten weitläufig als ein Teilbereich der immer weiter aufkeimenden Organokatalyse.^[2] Carben aus fünfgliedrigen Azolium-Vorstufen, wie z.B. Thiazolium- (**2**), Imidazolium- (**3**) oder Triazoliumsalze (**4**), beherrschen das Gebiet (Abbildung 1). Die Funktionsweise der NHCs in katalytischen

a) Das klassische Arduengo-NHC und katalytisch nützliche Thiazolium-, Imidazolium- und Triazoliumspezies



b) Beispiele katalytisch nützlicher Intermediate in NHC-vermittelten Reaktionen

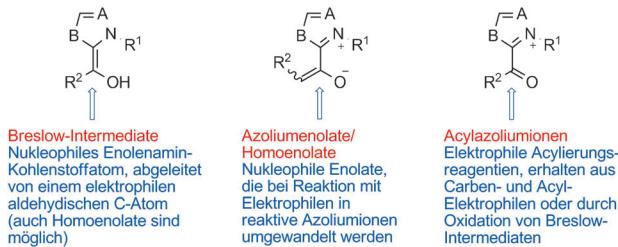


Abbildung 1. a) Typische NHC-Strukturen. b) Typische, katalytisch relevante Zwischenprodukte in NHC-vermittelten Reaktionen.

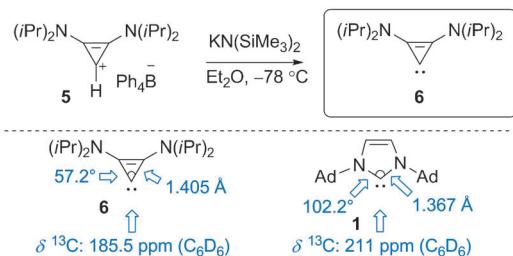
Reaktionen basiert auf der Nukleophilie des Carben-Atoms. Was sie für die Synthese vor allem attraktiv macht, ist die Möglichkeit, die sterische und elektronische Umgebung der Carben-stabilisierenden Heteroatome zu modifizieren. Auf diese Weise lassen sich reaktive Spezies wie Breslow-Intermediate, Azoliumenolate und Acylazoliumionen in situ erzeugen.

[*] Prof. S. J. Connolly
Trinity Biomedical Sciences Institute, School of Chemistry
The University of Dublin
Trinity College, Dublin 2 (Irland)
E-Mail: connons@tcd.ie

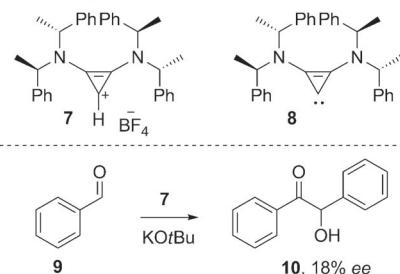
[**] Science Foundation Ireland.

Im Jahr 2006 isolierten Bertrand et al.^[3] das Cyclopropenylidene **6**. Dieses Carben ist in hohem Maße lufotempfindlich, dafür aber äußerst wärmebeständig. Es kann bequem durch Deprotonierung des entsprechenden Cyclopropeniumchlorids **5** (Schema 1a) hergestellt werden. Interessant ist, dass hierfür keine stabilisierenden Heteroatome in

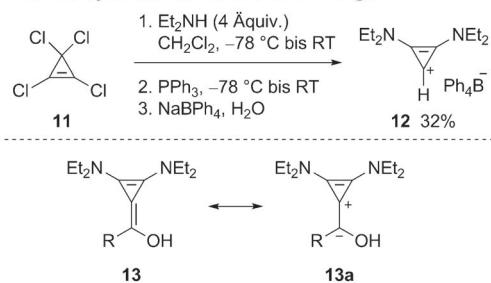
a) 2006 - Isolierung des Carbens **6** durch Bertrand et al. und ein Vergleich von **1** mit **6**



b) 2007 - Tamms chirales Diaminocyclopropenyliden und dessen Verwendung in einer asymmetrischen Benzoinkondensation



c) 2013 - Gravel et al. modifizieren die Literatursynthese für die Synthese von **12** in Gramm-Mengen



Schema 1. a) Synthese des Carbens **6**. b) Erste Verwendung eines Cyclopropenylidens in der (asymmetrischen) Katalyse. c) Synthese des sterisch weniger gehinderten Salzes **12** durch Gravel und Wilde. Ad = Adamantyl.

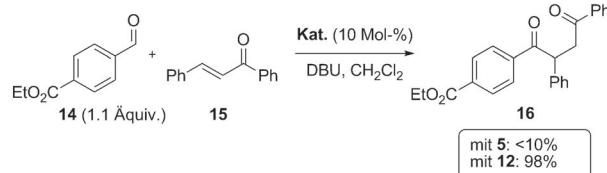
direkter Nachbarschaft zum Carben-Atom erforderlich sind. Schon ein flüchtiger Blick auf die Struktur und die chemische Verschiebung des Carben-Atoms im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt, dass sich die sterischen und elektronischen Eigenchaften dieser Verbindung sehr deutlich von denjenigen des NHC-Prototyps nach Arduengo et al. unterscheiden (Schema 1 a, rechts). Überraschenderweise erschien seit der Bertrand-Arbeit bisher nur eine Veröffentlichung zur Verwendung von Cyclopropenyliden als Organokatalysator. Tamm et al.^[4] zeigten hierin auf, dass das Carben **8** aus **7** hergestellt werden kann und **7** als Prækatalysator für die Umwandlung von Benzaldehyd (**9**) in Benzoin (**10**) mit geringem, jedoch merklichem Enantiomerenüberschuss dient (Schema 1 b). Angaben zur Produktausbeute und detaillierte Reaktionsbedingungen wurden nicht beschrieben.

Es ist schwierig zu ergründen, warum Cyclopropenylidene in der Organokatalyse weitgehend ignoriert wurden, gerade in einer Zeit, in der mechanistische Aspekte NHC-vermittelten Umpolungsprozesse zunehmend Aufmerksamkeit finden.^[5] Man könnte spekulieren, dass angesichts der höchst erfolgreichen Verwendung der NHCs in der Katalyse^[1] eine Art Gruppendynamik im Spiel war, oder man vielleicht Zweifel hatte, dass Diaminocyclopropenylidene hinreichend stabile Breslow-Intermediate bilden können.

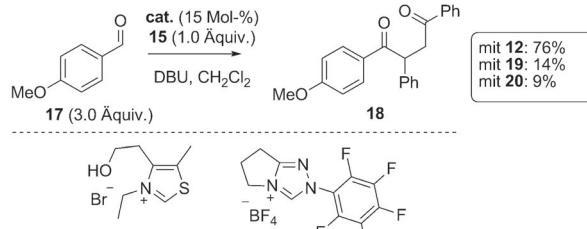
Vor kurzem berichteten Gravel und Wilde^[6] über die Synthese des Bertrand-Salzes **5** und des weniger sperrigen Derivats **12** mithilfe einer modifizierten Literaturmethode (Schema 1 c).^[7] Beide Salze wurden anschließend als Prækatalysator für die intermolekulare Stetter-Reaktion getestet. Während das sterisch gehinderte **5** eine geringe Aktivität in der Reaktion zwischen dem aktivierten Aldehyd **14** und Chalcon (**15**) aufwies, führte das Bis(diethylamino)-Derivat **12** zur Bildung des Addukts **16** in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 2 a). Für die Reaktion von **15** mit dem relativ elektronenreichen Aldehyd **17** wurde die Cyclopropenyliden-Vorstufe **12** mit den klassischen Thiazolium- und Triazolium-Katalysatoren (**19** bzw. **20**) verglichen und erwies sich als deutlich besser (Schema 2 b). Ein ähnlicher Trend wurde für die Reaktion von **14** mit dem β -Alkyl-substituierten Michael-Akzeptor **21** in Gegenwart von **12**, **19** oder **20** beobachtet (Schema 2 c).

In Konkurrenzexperimenten setzten Gravel und Wilde diese drei Katalysatorvorstufen äquimolaren Mengen zweier verschiedener Aldehyde aus: dem Benzaldehyd **14** und dem heterocyclischen Aldehyd Furfural (**23**). Beide Aldehyde reagieren mit Chalcon (**15**) in einer intermolekularen Stetter-Reaktion und liefern Mischungen der Addukte **24** und **25** (Schema 2 d). Die Gesamtausbeute an Addukten ist in Gegenwart von **12** am größten. Das von **12** abgeleitete Carben zeigte außerdem eine deutliche Präferenz für das aus **14** gebildete Breslow-Intermediat, das zum Addukt **24** führt. Die aus **19** und **20** gebildeten NHCs bilden dagegen bevorzugt **25**, was aus dem einleitenden Angriff des Katalysators am heterocyclischen Aldehyd **23** resultiert. Die Autoren begründeten diesen Befund damit, dass diese Reaktionen kinetisch kontrolliert sind, und schlugen außerdem vor, dass das sterisch weniger gehinderte Carben **12** weniger empfindlich gegenüber sterischen Faktoren ist als Carbene auf Triazolium- oder Thiazolium-Basis.

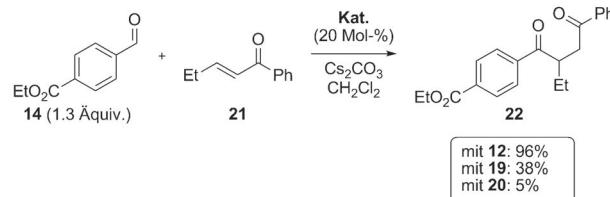
a) **5** und **12** als Prækatalysatoren in einer intermolekularen Stetter-Reaktion



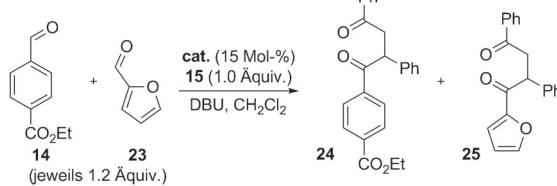
b) Vergleich von **12**, **19** und **20** als Prækatalysatoren in der intermolekularen Stetter-Reaktion



c) **12** ist der beste Prækatalysator in Stetter-Reaktionen mit einem α,β -ungesättigten β -Alkylketon



d) Stetter-Reaktionen mit zwei konkurrierenden Aldehyden in Gegenwart von **12**, **19** oder **20**



Kat.	komb. Ausb. [%]	Verh. 24/25
12	99	85:15
19	80	37:63
20	85	12:88

Schema 2. a) **5** und **12** als Prækatalysatoren in der Stetter-Reaktion.

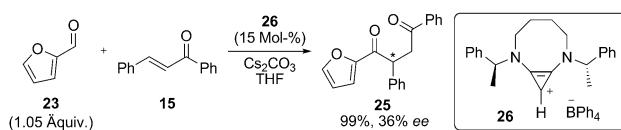
b) Vergleich von **12**, **19** und **20** als Prækatalysatoren in der Stetter-Reaktion. **c)** Erweiterung des Anwendungsbereichs der Reaktion auf Chalcon. **d)** Konkurrenzexperimente.

Ohne Frage liefert die Studie etliche Indizien, die diese Hypothese stützen. Allerdings wären zusätzliche Beweise wünschenswert, da **14** und **23** elektronisch nicht perfekt kompatibel sind und die sterischen Unterschiede zwischen beiden unerheblich sind. Dennoch ist es ein sehr bedeutendes Ergebnis, dass das von **12** abgeleitete Carben in Reaktionen mit Aldehyden eine im Vergleich zu Standard-NHCs komplementäre Präferenz aufweist. Das aus **12** abgeleitete Carben vermeidet offenbar auch die katalytische Bildung von Benzoin, ein Problem, das der Stetter-Reaktion und anderen Carben-katalysierten Umpolungen häufig anhaftet. Bei Stetter-Reaktionen mit **12** wurde keinerlei Benzoin-Bildung beobachtet, während z. B. bei der Synthese von **22** in Gegenwart des Triazolium-Prækatalysators **20** (Schema 2 c) Benzoin in einer Ausbeute von 73 % entsteht. Diese Fähigkeit von **12**, die Bildung von Benzoin zu unterdrücken, könnte sich

als sehr nützlich für die Synthesechemie erweisen. Es wäre interessant zu sehen, ob die Chemoselektivität mit einem sterisch stärker gehinderten Michael-Akzeptor beibehalten bleibt. Der Aspekt der Kompatibilität mit enolisierbaren, aliphatischen Aldehyden scheint ebenfalls einer genaueren Untersuchung wert.

Gravel und Wilde demonstrierten außerdem eine Domino-Stetter-Michael-Reaktion sowie eine (weniger effiziente) Lacton-Synthese, die vermutlich über ein Homoenoat als Zwischenprodukt verläuft.

Abschließend wurde die Synthese eines neuen chiralen bicyclischen Cyclopropenylidens demonstriert. Tamm et al. hatten ursprünglich vorgeschlagen (Schema 1b), dass die niedrige Ausbeute des *ee*-Produkts eine Folge der „schnellen inneren Rotation der chiralen Substituenten“ ist. Der starrere Prækatalysator **26** könnte in der Lage sein, dieses Problem zumindest teilweise zu umgehen, und tatsächlich wurden **23** und **15** in exzellenter Ausbeute und mit 36% *ee* reibungslos in das Addukt **25** umgewandelt (Schema 3). Auch wenn die



Schema 3. Ein bicyclisches chirales Diaminocyclopropenylidens als Katalysator für die asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktion.

Enantioselektivität nur mäßig ist, ist es auf jeden Fall ein Schritt in die richtige Richtung und eine wichtige Bestätigung des Konzepts, was auch ein Ansporn für die weitere Erforschung dieser Systeme sein sollte. Starrere Strukturen, die ihre chirale Information stärker auf das asymmetrische Induktionszentrum im Übergangszustand der Bildung des Stereozentrums übertragen, könnten sich als nützlich erweisen.

Der Nachweis, dass relativ ungehinderte Cyclopropanylidene sehr nützliche Katalysatoren in der intermolekularen Stetter-Reaktion sind, ist bedeutsam. Er öffnet den Weg

zur Entwicklung von Katalysatoren, die die Carben-artige Reaktivität der NHCs aufweisen, sich in C-C-Bindungsbildungen aber deutlich anders verhalten.

Eingegangen am 23. Oktober 2013
Online veröffentlicht am 28. November 2013

- [1] a) A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. A. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361; b) A. J. Arduengo III, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913.
- [2] Übersichtsartikel: a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988; c) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 77; d) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55; e) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools* (Hrsg.: S. Díez-González), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2010**, S. 339; f) C. D. Campbell, K. B. Ling, A. D. Smith, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*, Bd. 32 (Hrsg.: C. S. J. Cazin), Springer, Dordrecht, **2011**, S. 263; g) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336; h) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314; i) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.
- [3] a) V. Lavallo, Y. Canac, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Science* **2006**, *312*, 722; b) V. Lavallo, Y. Ishida, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6652.
- [4] D. Holschumacher, C. G. Hrib, P. G. Jones, M. Tamm, *Chem. Commun.* **2007**, 3661.
- [5] Neuere Beispiele: a) A. Berkessel, S. Elfert, V. R. Yatham, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlößer, J. H. Teles, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12537; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12370; b) J. Mahathana-nanchai, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 192; c) C. J. Collett, R. S. Massey, O. R. Maguire, A. S. Batsanov, A. C. O'Donoghue, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1514.
- [6] M. M. D. Wilde, M. Gravel, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12651.
- [7] a) Z.-I. Yoshida, Y. Tawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2573; b) Z.-I. Yoshida, *Top. Curr. Chem.* **1973**, *40*, 47.