

Design chiraler Katalysatoren: Cyclopentadien-basierte Brønsted-Säuren

Ivana Fleischer*

Aldolreaktionen · Brønsted-Säuren · Enantioselektivität · Organokatalyse · Oxocarbeniumionen

Die Einführung von BINOL-basierten (BINOL = [1,1'-Binaphthalin]-2,2'-diol) Phosphorsäuren **1** als chiralen Katalysatoren für Mannich-Reaktionen durch Akiyama et al.^[1] sowie Terada und Uraguchi^[2] war der Anfang der raschen Entwicklung auf dem Gebiet der asymmetrischen Brønsted-Säurekatalyse (Abbildung 1).^[3] Die Substrate werden durch

fordert die nichtnatürliche Chiralität dieser Strukturen eine Racematspaltung während der Synthese, die in der Regel aus mehreren Stufen, einschließlich Schutzgruppenmanipulation, besteht. Dieser Hauptnachteil der nützlichen Katalysatoren spiegelt sich in ihrer begrenzten kommerziellen Verfügbarkeit und dem hohen Preis wider.

Lambert und Mitarbeiter berichteten kürzlich über ein grundlegend neues Katalysatordesign.^[8] Nicht nur überwindet der neue Katalysator die Nachteile der bekannten chiralen Brønsted-Säuren, sondern er repräsentiert auch ein altes und dennoch innovatives Konzept der Stabilisierung der konjugierten Base durch eine Kombination von Elektronen-zug und induzierter Aromatizität, was zu einer Acidität vergleichbar derer von Mineralsäuren führt. Die neue Katalysatorklasse basiert auf dem 1,2,3,4,5-Pentacarboxycyclopentadien (PCCP) **4**, das bevorzugt in der Enolform vorliegt und dessen Deprotonierung zum stabilen aromatischen Cyclopentadienylanion **5** führt (Schema 1). Der Pentamethylester **4a** wurde bereits von Diels beschrieben,^[9] und später wurde er von anderen Chemikern hauptsächlich wegen seiner Reaktivität untersucht.^[10] Lambert und Mitarbeiter sahen vor, den Ester **4a** mithilfe chiraler Alkohole und Amine zu modifizieren, um eine neue Art von chiralen Säurekatalysatoren hervorzubringen.

Die Synthese einiger Vertreter erfolgte in drei Stufen aus kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen. Zunächst wurde Dimethylmalonat (**7**) mit Dimethylacetylendicarboxylat (**6**) in Gegenwart von Pyridiniumacetat in eine Mischung aus dem Cycloheptadien **8** und dessen Regioisomer überführt. Die Dienmischung wurde direkt im nächsten Schritt mit KOAc zum Pentamethylester **4a** in guter Ausbeute nach einer sauren Aufarbeitung umgesetzt. Diese einfache Methode, die 1982 von Bruce et al. entwickelt und mechanistisch untersucht wurde,^[10c] ermöglichte die Synthese von mehr als 50 g des Zwischenprodukts **4a**. Weitere Funktionalisierung mit (–)-Menthol führte zur Bildung des chiralen Pentaesters **4b** in hoher Ausbeute. Außerdem konnten Amide **4c** hergestellt werden, wenn **4a** mit einem Äquivalent eines chiralenamins umgesetzt wurde. Die gemessenen pK_a -Werte für einige der Verbindungen lagen bei 8.85 (**4a**) bis 11.7 (**4c**), was vergleichbar mit den Werten von bekannten Brønsted-Säurekatalysatoren ist.^[11] Dieser Wertebereich zeigt auch, dass es möglich ist, die Acidität durch die Wahl des Alkohols oder Amins zu variieren.

Brønsted-Säurekatalysatoren

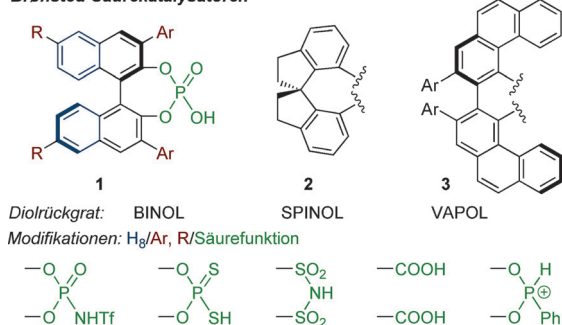


Abbildung 1. Gebräuchliche chirale Brønsted-Säurekatalysatoren und ihre Strukturvariationen. Tf = Triflat.

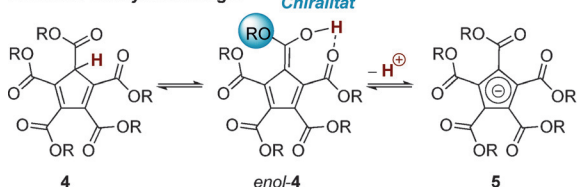
eine Protonierung aktiviert, was zur Senkung der Energie des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) führt und eine Reaktion mit einem Nucleophil erleichtert. Während sich der Großteil der Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet mit der Methodenentwicklung beschäftigte, zog die Untersuchung konzeptionell neuer Katalysatoren viel weniger Aufmerksamkeit auf sich. Zweifelsohne gelten heutzutage die BINOL-basierten Säuren **1** als die Katalysatorstrukturen der Wahl.^[4] Die Reaktivität und Selektivität können hauptsächlich durch die Variationen der 3,3'-Substituenten oder der Säurefunktion moduliert werden, z. B. bei den stärkeren *N*-Phosphoramid-basierten Säuren.^[5] Darüber hinaus wurden andere Grundgerüste, wie VAPOL [2,2'-Diphenyl(3,3'-phenanthren)-4,4'-diol, **2**]^[6] oder SPINOL [2,2',3,3'-Tetrahydro-1,1'-spirobi(inden)-7,7'-diol, **3**]^[7] eingeführt. Allerdings er-

[*] Dr. I. Fleischer

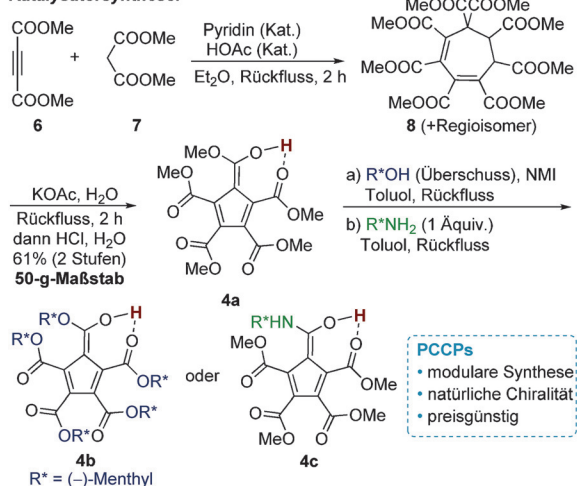
Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93040 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: ivana.fleischer@chemie.uni-regensburg.de

Die Identifikationsnummer (ORCID) der Autorin ist unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201603672> zu finden.

Lamberts Katalysatordesign:



Katalysatorsynthese:

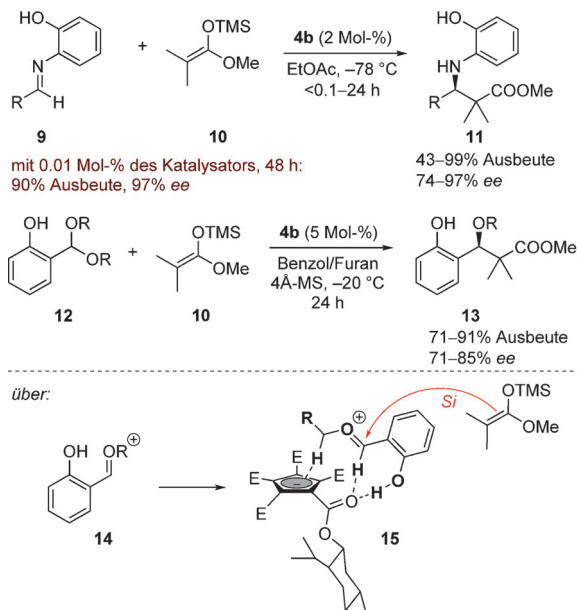


Schema 1. Design und Synthese von PCCP-Katalysatoren. NMI = N-Methylimidazol.

Zunächst wurde die Leistungsfähigkeit der neuen PCCP-Katalysatoren in der bekannten Mukaiyama-Mannich-Reaktion von Iminen **9** und Silylketenacetal **10** getestet (Schema 2).^[1] Es zeigte sich, dass der Pentamethylster **4b** die bekannten BINOL-Säuren nicht nur in der erzielten Enantioselektivität übertraf (97 gegenüber 89% *ee*), sondern es wurde auch eine eindrucksvolle Aktivität beobachtet, da die Katalysatorbeladung auf nur 0.01 Mol-% verringert werden konnte, was in der Organokatalyse selten ist.^[12] Darüber hinaus wurde die verwandte, anspruchsvolle Transformation von Acetalen **12** ausgearbeitet, um das Potenzial der PCCPs bei der Entdeckung neuer Reaktivitäten zu demonstrieren (Schema 2). Bei dieser Reaktion stellen die Oxocarbeniumionen **14**, die als problematische Intermediate in der enantioselektiven Säurekatalyse bekannt sind,^[13] die eigentlichen in situ gebildeten Elektrophile dar. Die Autoren konnten unter Verwendung von 5 Mol-% des Katalysators **4b** verschiedene Acetale **12** mit Ketensilylacetal **10** zu den β -Alkoxyestern **13** in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten umsetzen. Sie zeigten auch, dass die *ortho*-Hydroxygruppe für die Stereoselektivität entscheidend war.

In diesem Stadium sind weder experimentelle noch rechnerische Nachweise verfügbar, um den beobachteten stereochemischen Verlauf der Reaktion zu begründen. Die Molekülstruktur des Ammoniumsalzes von **4b** im Kristall weist eine propellerartige Orientierung der Esterfunktionen um den planaren Cyclopentadienylring auf. Die Menthylgruppen sind in eine Richtung orientiert, sodass eine hydrophobe Tasche entsteht, während die Carbonylgruppen gegenüber positioniert sind. Weitere Untersuchungen sind er-

Katalysen



Schema 2. Katalysator **4b** in Mukaiyama-Mannich- und Mukaiyama-Oxocarbenium-Aldolreaktionen. TMS = Trimethylsilyl.

forderlich, um zu klären, ob diese Anordnung auf eine Situation in Lösung übertragen werden kann. Dennoch haben die Autoren stereochemische Modelle für beide untersuchten Reaktionen vorgeschlagen. Das Modell der neuen Oxocarbenium-Aldolreaktion (**15**) ist im Schema 2 dargestellt. Die Oxocarbeniumspezies **14** kann nur eine Wasserstoffbrücke über die OH-Gruppe zum Carbonylsauerstoffatom des Katalysators bilden. Allerdings könnten zusätzliche Wechselwirkungen zur Stabilisierung des Übergangszustandes beitragen und zu den beobachteten guten Enantioselektivitäten führen.

Ohne Zweifel haben die Pentacarboxycyclopentadiene das Potenzial, wertvolle Alternativen zu den etablierten Brønsted-Säurekatalysatoren zu werden. Ihre größten Vorteile sind die unkomplizierte und modulare Synthese ausgehend von preisgünstigen Bausteinen und die Möglichkeit, den natürlichen chiralen Pool zu verwerten. Zusätzlich konnten Lambert und Mitarbeiter zeigen, dass der Menthol-basierte Ester **4b** ein hochselektiver und aktiver Katalysator für die ausgewählten Transformationen ist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Arbeit andere Forscher inspirieren wird, mehr Vertreter dieser Katalysatorklasse zu synthetisieren und zu testen; dies wird, zusammen mit detaillierten mechanistischen Untersuchungen, helfen, ihre Wirkungsweise zu verstehen. Ihre Anwendbarkeit als chirale Gegenionen in der homogenen Metall- und Organokatalyse sollte ebenfalls untersucht werden.

Danksagung

Dem Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium) sei für finanzielle Unterstützung gedankt.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7582–7584
Angew. Chem. **2016**, 128, 7708–7710

-
- [1] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566–1568; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592–1594.
- [2] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356–5357.
- [3] T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9277–9306.
- [4] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047–9153.
- [5] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626–9627.
- [6] G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15696–15697.
- [7] F. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. Lin, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8677–8680.
- [8] C. D. Gheewala, B. E. Collins, T. H. Lambert, *Science* **2016**, 351, 961–965.
- [9] O. Diels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 1452–1467.
- [10] a) E. L. Goff, R. B. LaCount, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 423–427;
b) P. Schmidt, R. W. Hoffmann, J. Backes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 513–514; *Angew. Chem.* **1972**, 84, 534; c) M. I. Bruce, J. K. Walton, M. L. Williams, S. R. Hall, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 2209–2220; d) A. S. Kelch, P. G. Jones, I. Dix, H. Hopf, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1705–1712.
- [11] a) P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8524–8528; b) K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11569–11572; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11783–11786.
- [12] a) S. Y. Park, J.-W. Lee, C. E. Song, *Nat. Commun.* **2015**, 6, 7512; b) L. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5327–5330; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5439–5442; c) G. K. Ingle, M. G. Mormino, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4822–4825.
- [13] G. C. Tsui, L. Liu, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7703–7706; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 7814–7818.
-

Eingegangen am 15. April 2016
Online veröffentlicht am 24. Mai 2016