

## Erweiterte Reaktionswege im Mechanismus der Heterazolium-Katalyse – aussichtsreiche Konzepte für vielseitige Synthesemethoden\*\*

Kirsten Zeitler\*

**Stichwörter:**

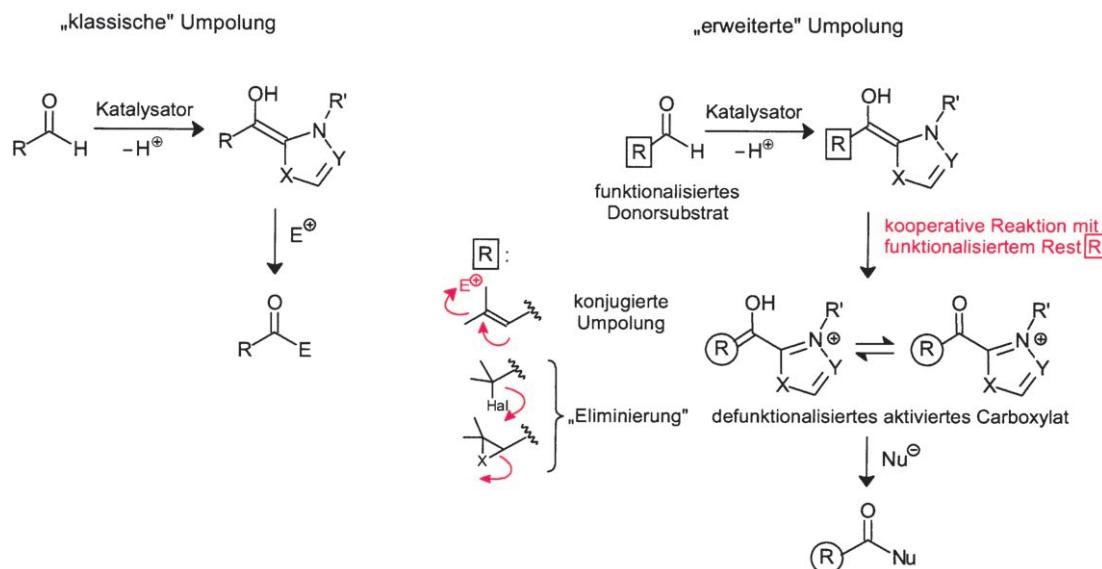
Aldehyde · Carbene · Stereoselektive Katalyse · Stickstoffheterocyclen · Umpolung

Im Rahmen der Entwicklung nachhaltiger chemischer Transformationen ist der Entwurf neuer, effizienter Synthesemethoden, besonders für die C-C-Verknüpfung, noch immer eine zentrale Aufgabe. In diesem Zusammenhang haben durch kleine, nucleophile Moleküle vermittelte, organokatalytische Prozesse in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen.<sup>[1]</sup> Zu deren Vorteilen zählen nicht nur Atomökonomie

und einfache Syntheseführung, sondern sie bieten auch die Möglichkeit zu nichttraditionellen retrosynthetischen Bindungsbrüchen. Ein eindrucksvolles Beispiel für eine solche Zerlegungsstrategie ist die Umkehr der Reaktivitäten funktioneller Gruppen (Umpolung).<sup>[2]</sup> Die katalytische Variante dieses Konzepts wurde zunächst im Kontext der Benzoin-Kondensation entdeckt<sup>[3]</sup> und hat sich inzwischen durch ihre Erweite-

öffnet neue Reaktionswege und ermöglicht darüber hinaus neue Synthesestrategien (Schema 1). Doppelbindungen und andere reduzierbare funktionelle Gruppen konnten schon erfolgreich eingesetzt werden, um am zunächst umgepolten Carbonylkohlenstoffatom nachfolgend einen elektrophilen Charakter zu generieren.

Die kovalente Aktivierung von Aldehyden und  $\alpha$ -Ketosäuren<sup>[6]</sup> durch die



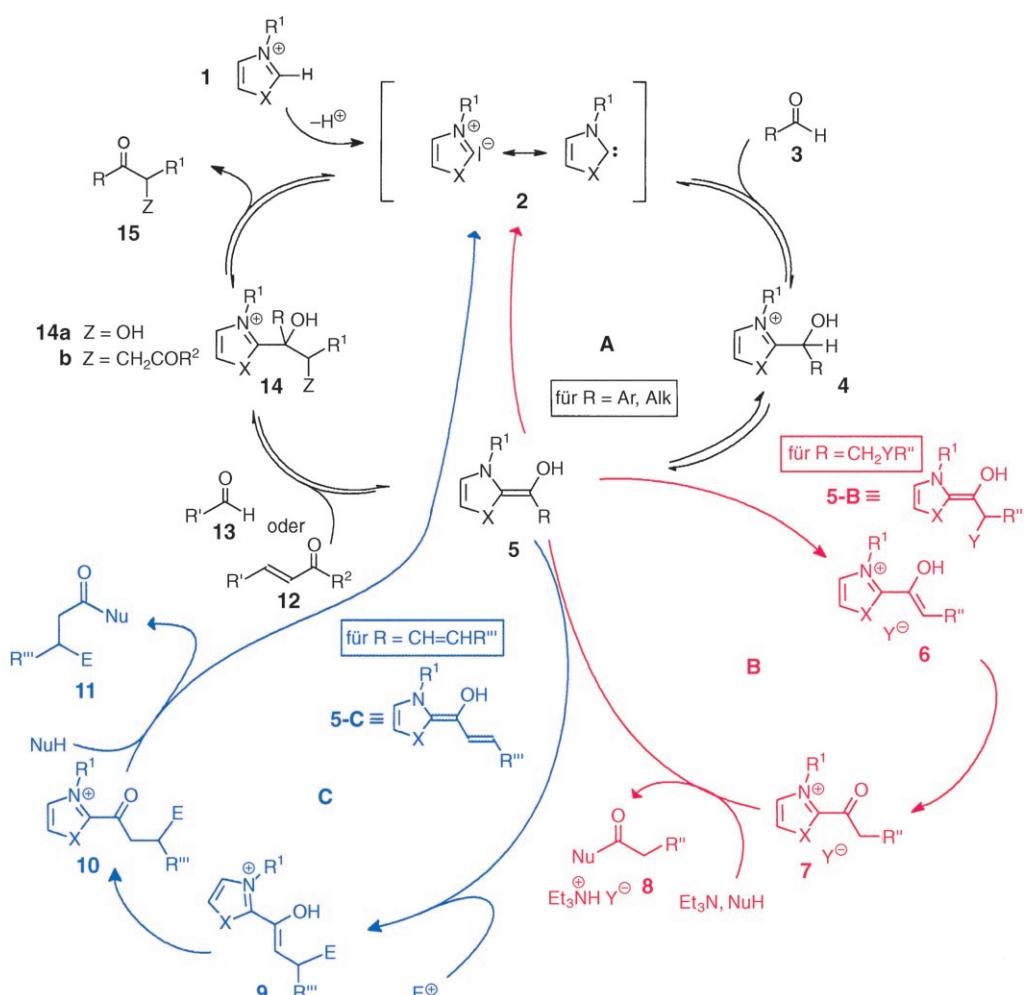
**Schema 1.** Vergleich von klassischer und erweiterter Heterazolium-Katalyse.

[\*] Dr. K. Zeitler  
Institut für Organische Chemie  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 31  
93053 Regensburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 941-943-4121  
E-mail:  
kirsten.zeitler@chemie.uni-regensburg.de  
[\*\*] Die Autorin dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Liebig-Stipendium.

nung auf die Stetter-Reaktion zu einer äußerst wertvollen Synthesemethode entwickelt, die sich sogar zur Konstruktion quartärer Stereozentren eignet.<sup>[4,5]</sup>

Die Verwendung funktionalisierter Aldehyde als Donorsubstrate in durch N-heterocyclische Carbene (NHCs) katalysierten Umpolungsreaktionen er-

Addition nucleophiler, Heterazolium-abgeleiteter Carbene **2** führt zunächst zum so genannten Breslow-Intermediat **5** (Schema 2).<sup>[3b,7]</sup> Abhängig von der Art des eingesetzten Elektrophils werden Benzoine oder 1,4-Dicarbonylverbindungen **15** (Stetter-Reaktion) gebildet (Zyklus **A**).<sup>[8]</sup>



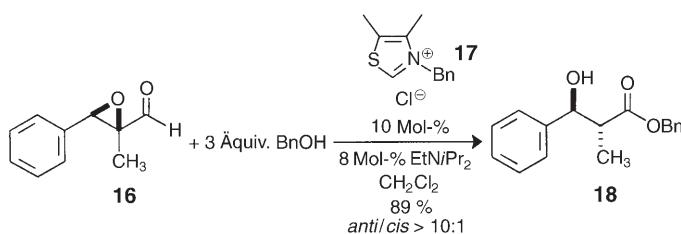
**Schema 2.** Mechanistische Überlegungen zu erweiterten Reaktionswegen.

Von **5** ausgehende mechanistische Überlegungen verdeutlichen die Möglichkeit, die Anwendungsbreite und den Nutzen dieser umgepolten Reaktivitäten zu erweitern, indem man funktionalisierte Donorsubstrate einsetzt, die die nachfolgende Bildung einer Acylazolium-Spezies (d.h. des aktivierte Carboxylats **7** oder **10**) begünstigen. Dieses Schlüsselintermediat bildet sich einerseits im Rahmen einer intramolekularen Redoxreaktion (Zyklus **B**) aus  $\alpha$ -heteroatomsubstituierten Aldehyden **5-B**, wie  $\alpha$ -Halogenaldehyden<sup>[11]</sup> oder  $\alpha,\beta$ -Epoxyaldehyden,<sup>[12]</sup> durch Eliminierung der Abgangsgruppe Y über das Enol **6**, das dann zum entsprechenden Acylazolium-Tautomer **7** isomerisiert; andererseits bildet es sich aus  $\alpha,\beta$ -un gesättigten Aldehyden über die Zwischenstufe eines konjugierten („vinylogen“) Acylanion-Äquivalents **5-C** (Zyklus **C**).<sup>[11]</sup> Dieses Homoenolat **5-C**

unterliegt einer elektrophilen Abfangreaktion mit anschließender Tautomerisierung, wobei sich der entscheidende Katalysator-gebundene Aktivester **10** bildet. Die (inter- oder intramolekulare) Reaktion mit Nucleophilen führt schließlich zu einem Carbonsäurederivat **8** oder **11** und regeneriert den Katalysator **2**.

Erst kürzlich entwickelten Bode et al. eine direkte, stereoselektive, katalytische Methode zur Bildung von

*anti*- $\beta$ -Hydroxyestern aus Epoxyaldehyden unter Verwendung von Thiazolium-Präkatalysatoren.<sup>[12]</sup> Aromatische und aliphatische Epoxyaldehyde **16** können unter milden Bedingungen mit Alkoholen in guter Ausbeute und Stereoselektivität zu den gewünschten Estern **18** umgesetzt werden (Schema 3). Geht man von Reaktionsweg **B** aus (Schema 2), bildet sich das aktivierte Carboxylat hier aus Intermediat **5-B** über eine Epoxidöffnung. Die Synthese



**Schema 3.** Stereoselektive Synthese von  $\beta$ -Hydroxyestern aus Epoxyaldehyden. Bn = Benzyl.

von *N*-Tosyl- $\beta$ -aminosäureestern aus  $\alpha,\beta$ -Aziridinylaldehyden unter analogen Bedingungen erweitert die Anwendungsbreite dieser Veresterungsmethode erheblich.

Gleichzeitig fanden Rovis und Mitarbeiter, dass sich aus sekundären und tertiären  $\alpha$ -Halogenaldehyden unter Katalyse von Thiazolium- oder Triazolium-abgeleiteten Carbenen dehalogenierte Acylazolium-Verbindungen **7** erhalten lassen (Schema 2, Weg **B**).<sup>[11]</sup> Die Auswahl möglicher Nucleophile, mit denen diese Acylierungsmittel abgefangen werden können, reicht von primären und sekundären Alkoholen (wobei epimerisierbare Stereozentren toleriert werden) bis zu Phenol- und Anilinderivaten. Mithilfe des chiralen Triazolium-Katalysators **21** können *meso*-Diole **20** desymmetrisiert werden (Schema 4). Interessanterweise konnten weder Bode noch Rovis trotz der Analogie zu den typischen Bedingungen für Benzoin-Reaktionen die Bildung signifikanter Mengen der entsprechenden Benzoin- oder Acyloin-Produkte beobachten.

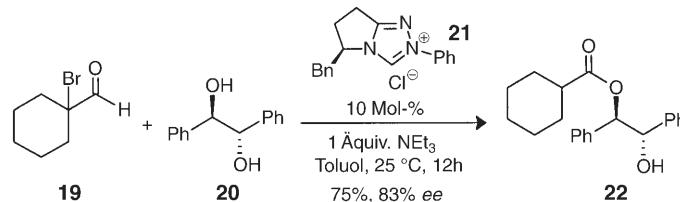
Der präparative Nutzen der konjugierten Umpolung (Schema 2, Reaktionsweg **C**) konnte von Bode et al.<sup>[13a]</sup> und Glorius et al.<sup>[13b]</sup> aufgezeigt werden, die unabhängig voneinander eine direkte, organokatalytische Verknüpfung von Enalen **23** mit Aldehyden **24** entwickelten. Unter bemerkenswert milden Bedingungen gelingt die stereoselektive Synthese von  $\gamma$ -Butyrolactonen **25** in einem flexiblen Einstufenprozess über Homoenoate, die mithilfe sterisch anspruchsvoller Imidazolium-Ylide katalytisch generiert werden (Schema 5). Das konjugierte Acylanion-Äquivalent **5-C** bildet bei dieser Reaktion durch eine Kupplung mit einem Aldehyd ein Alkoxid-Intermediat, das intramolekular durch den Katalysator-gebundenen Aktivester abgefangen wird. Eine vergleichende Untersuchung verschiedener Katalysatoren zeigte eine starke Präferenz für die Imidazolium-Salze; Thiazolium-Präkatalysatoren erwiesen sich als ineffizient. Während eine große Zahl an ungesättigten Aldehyden als Nucleophil eingesetzt werden kann, sind die elektrophilen Partner momentan auf aromatische Aldehyde oder Trifluormethylarylketone beschränkt. Das Produkt liegt bevorzugt in der *cis*-Konfiguration vor (d.r. bis zu 5:1), allerdings

wird die Produktkonfiguration durch das Substrat, die Reaktionsbedingungen und die Katalysatorstruktur beeinflusst. Die Bildung quartärer Stereozentren mit Keton-Elektrophilen gelang mithilfe eines aus tricyclischen Imidazoliumsalzen abgeleiteten NHCs mit einem Diastereomerieverhältnis von 3:1 (like/unlike) und einem Enantiomerenüberschuss von 12 bzw. 25 % *ee*.<sup>[13b]</sup>

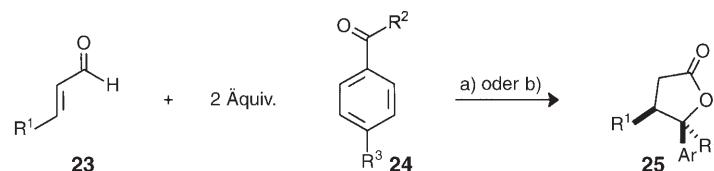
Der Anwendungsbereich dieser Nucleophil-katalysierten Bildung von Homoenoaten aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden wurde erst kürzlich durch Bode et al. erweitert.<sup>[14]</sup> In einem mechanistisch analogen Prozess, unter Verwendung von Iminen als elektrophilen Partnern, führt die direkte Verknüpfung von Enalen **23** mit *N*-4-Methoxybenzolsulfonyliminen **26** unter abschließender Cyclisierung in guten Ausbeuten zu disubstituierten  $\gamma$ -Lactamen **27** mit moderaten bis guten Diastereomerieverhältnissen (Schema 6). Es ist anzumerken, dass das Spektrum geeigneter Imin-Substrate (z.B. elektronenreicher *N*-Sulfonylimine) wegen ihrer Konkurrenzreaktion mit dem

nucleophilen Katalysator begrenzt ist. Diese Eintopfmethode ermöglicht einen schnellen Zugang zur wichtigen Klasse der  $\gamma$ -Butyrolactame und macht durch nucleophile Ringöffnung mit Alkoholaten auch  $\gamma$ -Aminosäurederivate leicht zugänglich.

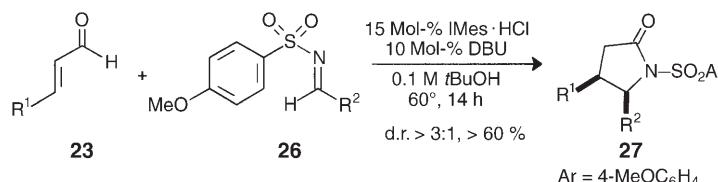
Wie Scheidt et al. zeigen konnten, beschränkt sich die Reaktivität dieser NHC-generierten Homoenoate nicht auf die Kupplung mit Aldehyden und Iminen als Elektrophilen sowie den nachfolgenden intramolekularen Angriff der so gebildeten Heteroanionen (Alkoxide bzw. Amide) auf die Acylazolium-Spezies. Eine Entkopplung von elektrophilem und nucleophilem Partner konnte erreicht werden, indem Phenolderivate als Protonenquelle in Kombination mit DBU und Imidazoliumsalzen in Gegenwart eines zweiten Alkohols als Nucleophil verwendet wurden. In diesem Zusammenhang berichteten Bode et al. vor kurzem über den produktbestimmenden Effekt der eingesetzten Base auf die nachfolgenden Reaktionen der katalytisch erzeugten Homoenoate **5-C**.<sup>[13d]</sup> Während



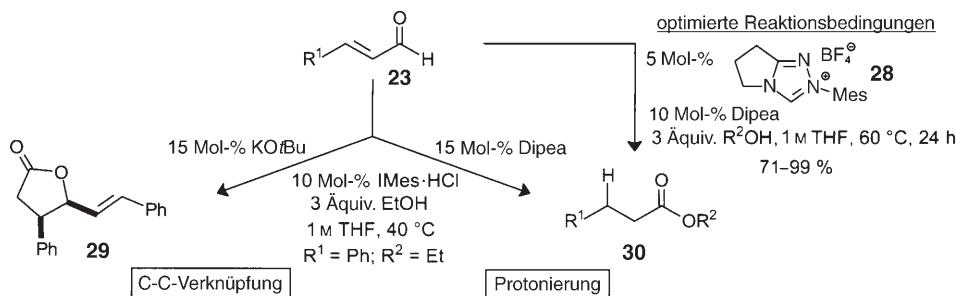
**Schema 4.** Desymmetrisierung von *meso*-Diole.



**Schema 5.** Organokatalytische, konjugierte Umpolung für die Synthese von  $\gamma$ -Butyrolactonen. Reaktionsbedingungen: a)  $R^1 = \text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{Br}$  oder  $\text{CO}_2\text{Me}$ . 8 Mol-% IMes-HCl, 7 Mol-% DBU, THF/*t*BuOH 10:1, > 79%, d.r. > 4:1. b)  $R^1 = \text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{CF}_3$ ;  $R^3 = \text{H}$ . 5 Mol-% IMes-HCl, 10 Mol-% KO*t*Bu, THF, 84%, d.r. 2:1. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.



**Schema 6.** Organokatalytische direkte Verknüpfung zu  $\gamma$ -Lactamen.  $R^1 = \text{Ph}, \text{Ar}; R^2 = \text{Ar}$ , Alkenyl.

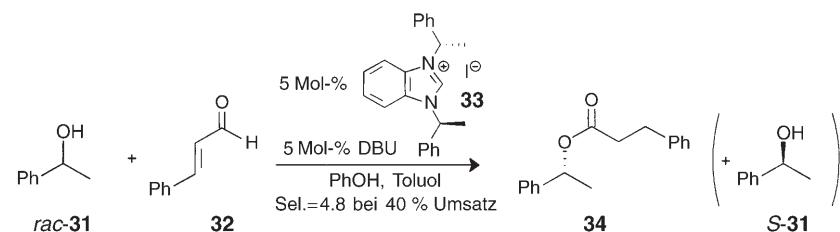


Schema 7. Produktbestimmende Rolle der Base im Rahmen der katalytischen Redoxveresterung. Dipea = *N,N*-Diisopropylethylamin.

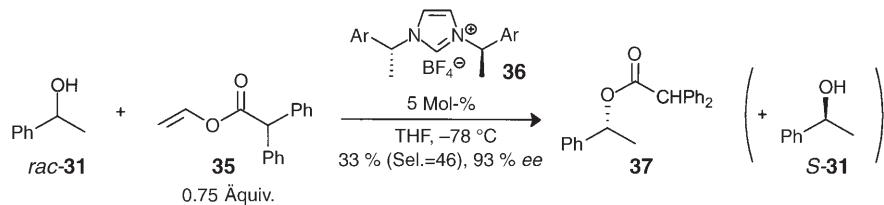
starke Basen wie  $KOtBu$  bevorzugt zur C-C-Verknüpfung führen, ermöglichen schwächere Basen, die dann als katalytische Protonenüberträger wirken, die In-situ-Protonierung des Homoenolats ohne den Zusatz einer weiteren Protonenquelle (Schema 7). Die Anwendung substöchiometrischer Mengen des Triazolium-Präkatalysators **28**, der leichter deprotonierbar ist als andere NHC-Vorstufen, erlaubt die katalytische, atomökonomische Redoxveresterung einer großen Zahl von Enalen **23** mit den Alkoholen  $R^2OH$  als Nucleophilen in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 7; optimierte Bedingungen).

Unter Scheidts Bedingungen scheint der Einsatz klassischer, stickstoffbasierter Nucleophile (z.B. Sulfonamide, Azide, Aniline etc.) im komplexen Zusammenspiel von Säuren und Basen in diesem Prozess schwierig zu sein, allerdings ermöglicht die Verwendung chiraler Imidazoliumsalze eine Enantioselektive Racematspaltung. Unter Beteiligung eines chiralen Aktivesters gelang die organokatalytische, kinetische Racematspaltung von racemischem 1-Phenylethanol (**31**) mit Zimtaldehyd (**32**; Schema 8).

In situ gebildete N-heterocyclische Carbene sind ebenso leistungsfähige Katalysatoren für Umesterungen und Ringöffnungspolymerisationen.<sup>[15]</sup> Für diese verwandten Prozesse vermutet man als entscheidende Zwischenstufen ähnliche, aktivierte Carboxylate, die aus den NHCs und den Ester- oder Lacton-Vorstufen gebildet werden.<sup>[16]</sup> Eine Anwendung dieses Konzepts auf eine nichtenzymatische, kinetische Racematspaltung wurde erst kürzlich veröffentlicht.<sup>[17,18]</sup> Der chirale Imidazolilden-Katalysator **36** vermittelt eine hochenantioselektive Umesterung racemischer, sekundärer Alkohole mit



Schema 8. Kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole mithilfe eines diskriminierenden Homoenolat-Intermediats.



Schema 9. Enantioselektive Acylierung sekundärer Alkohole mit N-heterocyclischen Carbenen.

Vinylestern, ohne dass stöchiometrische Mengen Base zugegeben werden müssen (Schema 9).<sup>[18]</sup>

Nicht nur der präparative Nutzen der so zugänglichen Produkte, sondern auch die einzigartige Reaktivität dieser katalytisch erzeugten, nucleophilen Zwischenstufen mit ihrem nachfolgenden elektrophilen Charakter sollten zur Entwicklung neuer Reaktionen auf der Basis dieses vielseitigen mechanistischen Konzepts einladen. Tiefergehende Einsichten in den Mechanismus und die möglichen Kombinationen von Elektrophilen und Nucleophilen werden den Weg für wertvolle Anwendungen auf dem Gebiet der Carben-katalysierten Reaktionen ebnen. Dieses vielseitige Konzept, für das ein breites Spektrum potenzieller Substrate verfügbar ist, könnte in Zukunft die kata-

lytische, enantioselektive und nachhaltige Synthese wertvoller, mehrfach funktionalisierter Moleküle ermöglichen.

- [1] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; c) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [3] a) T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296–304; b) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3725.

- [4] a) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534–541; für allgemeine Übersichten zur Verwendung der NHCs als Liganden und Reagenzien siehe: b) A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523–14534; c) V. César, S. Bellemain-Lapponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619–636; d) V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5240–5245; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5130–5135.
- [5] M. Christmann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2688–2690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2632–2634.
- [6] H. Stetter, G. Lorenz, *Chem. Ber.* **1985**, *115*, 1115–1125.
- [7] R. Breslow, C. Schmuck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8241–8242.
- [8] Weniger gebräuchliche Elektrophile sind Acylimine,<sup>[9]</sup> die erst kürzlich erfolgreich in einer asymmetrischen Variante dieser Reaktion unter Vermittlung eines Peptidkatalysators eingesetzt werden konnten,<sup>[9c]</sup> sowie elektronenarme Arene, die der S<sub>N</sub>Ar unterliegen.<sup>[10]</sup>
- [9] a) J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696–9697; b) D. E. Frantz, L. Morency, A. Soheili, J. A. Murry, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 843–846; c) S. M. Mennen, J. D. Gipson, Y. R. Kim, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1654–1655.
- [10] A. Suzuki, T. Toyota, F. Imada, S. Masayuki, A. Miyashita, *Chem. Commun.* **2003**, 1314–1315.
- [11] N. T. Reynolds, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518–9519.
- [12] K. Y.-K. Chow, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126–8127.
- [13] a) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370–14371; b) F. Glorius, C. Burstein, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331–6334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205–6208; c) A. Chan, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905–908; d) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873–3876.
- [14] M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131–3134.
- [15] a) G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3587–3590; b) G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3583–3586; c) G. A. Grasa, R. Singh, S. P. Nolan, *Synthesis* **2004**, 971–985; d) R. Singh, R. M. Kissling, M.-A. Letellier, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 209–212; e) S. Csihony, D. A. Culkin, A. C. Sentman, A. P. Dove, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9079–9084; f) O. Coulembier, A. P. Dove, R. C. Pratt, A. C. Sentman, D. A. Culkin, L. Mespouille, P. Dubois, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5044–5048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4964–4968.
- [16] a) Movassaghi et al. berichteten erst kürzlich über eine Carben-katalysierte Amidierung nichtaktivierter Ester mit Aminoalkoholen. Für diese Katalyse wird auf der Basis vorläufiger mechanistischer Studien ein alternativer, ungeladener Reaktionsweg über ein Carben-Alkohol-Intermediat vorgeschlagen, das einem schnellen *O*→*N*-Acyltransfer unterliegt: M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453–2456. b) Eine NHC-vermittelte Umeresterung ist vermutlich ein Teilschritt bei der in einer Tandemreaktion erfolgten Bildung von γ-Butyrolactonen aus Benzoinen und Acrylsäuremethylester: W. Ye, G. Cai, Z. Zhuang, X. Jia, H. Zhai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3769–3771.
- [17] Y. Suzuki, K. Yamauchi, K. Muramatsu, M. Sato, *Chem. Commun.* **2004**, 2770–2771.
- [18] T. Kano, K. Sasaki, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1347–1349.