

Hydrophob orientierte organische Synthesen

Ulf M. Lindström* und Fredrik Andersson

Stichwörter:

Chemie in Wasser · Hydrophober Effekt · Solvenseffekte · Synthesemethoden

Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel in der Synthesechemie wird unter Kosten- und Sicherheitsaspekten intensiv erforscht. Aufgrund seiner einzigartigen physikalischen und chemischen Eigenschaften, in denen es sich so deutlich von anderen Solventien unterscheidet, hält das Lösungsmittel Wasser zudem neue Möglichkeiten für die organische Synthese bereit.^[1] Es gibt Entwicklungen dahingehend, die Selektivität organischer Reaktionen in Wasser über Wechselwirkungen nichtpolarer, hydrophober Regionen der Reaktanten zu lenken. In organischen Lösungsmitteln sind diese Kräfte meist zu schwach, um mit sterischen und elektronischen Effekten jeglicher Art konkurrieren zu können. In Wasser dagegen assoziieren hydrophobe Oberflächen stark. Grund ist die Tendenz von Wasser, nichtpolare Spezies auszugrenzen und damit die Gibbs-Solvationsenergie zu minimieren – ein Phänomen, das auch als hydrophober Effekt bekannt ist. Anders ausgedrückt können Reaktionen in Wasser Übergangszustände begünstigen, die hydrophobe Wechselwirkungen optimieren. Somit sollte es prinzipiell möglich sein, hydrophobe Wechselwirkungen als nichtbindende Wechselwirkung zur Reaktionssteuerung in Wasser zu nutzen.

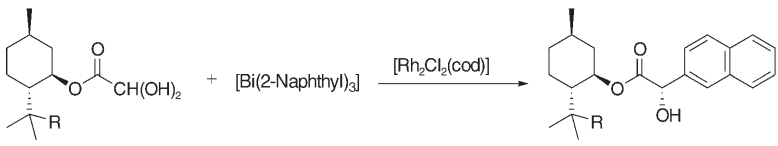
Seit geraumer Zeit ist bekannt, dass hydrophobe Wechselwirkungen einen bedeutenden Einfluss auf organische Reaktionen nehmen können.^[2] In ersten wegweisenden Untersuchungen über Diels-Alder-Reaktionen in Wasser ent-

deckten die Forschergruppen von Breslow und Grieco in den frühen 80er Jahren, dass solche Reaktionen häufig sehr viel schneller ablaufen als in organischen Lösungsmitteln. Der beschleunigende Effekt des Wassers wurde einer Reihe von Faktoren zugeschrieben, darunter dem hydrophoben Effekt und Wasserstoffbrücken zwischen Wassermolekülen und Reaktanten. Zusätzlich waren die *endo/exo*-Selektivitäten vieler untersuchter Diels-Alder-Reaktionen in Wasser wesentlich höher als in organischen Lösungsmitteln, wobei der kompaktere *endo*-Übergangszustand begünstigt wurde. Angesichts der Tatsache, dass seit den ersten bahnbrechenden Entdeckungen 25 Jahre vergangen sind, wurden erstaunlich wenig Versuche unternommen, das Potenzial der hydrophoben Wechselwirkungen für die organische Synthese zu erforschen. Ursache könnte sein, dass man Wasser im Allgemeinen nicht als geeignetes Lösungsmittel für Synthesen betrachtet. Bedenken bezüglich schlechter Löslichkeit und störender Reaktivität des Lösungsmittels mit Katalysatoren und funktionellen Gruppen haben eine breitere Verwendung von Wasser als Reaktionsmedium verhindert. Neuere Ergebnisse zeigen jedoch, dass diese

Bedenken weitgehend überschätzt wurden und die möglichen Vorzüge des Lösungsmittels Wasser eine gründliche Erforschung rechtfertigen.^[3] In diesem Highlight wird über Versuche berichtet, Reaktionen in Wasser gezielt zu entwerfen und hydrophobe Wechselwirkungen zu nutzen, um eine gewünschte Selektivität zu erreichen.

Wang, Li und Mitarbeiter berichteten über Rh^I-katalysierte Additionen von Arylbismuth- und Arylbleiverbindungen an Alkylglyoxylate in wässriger Phase.^[4] Die Addition von Tris(2-naphthyl)bismuth an (–)-Menthylglyoxylat in Wasser führte zu nur 13 % *de* (Diastereomerenüberschuss), während die Reaktion mit (–)-8-Phenylmenthylglyoxylat 85 % *de* ergab (Tabelle 1; cod = Cycloocta-1,5-dien). Der größere *de*-Wert ist auf eine π -Stapelwechselwirkung zurückzuführen, die zu einer selektiven Hinderung einer diastereotopen Fläche des Aldehyds führt (Abbildung 1). Vorhergehende Untersuchungen legen nahe, dass der hydrophobe Effekt bereits bestehende attraktive Wechselwirkungen verstärken kann, und es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass das Wasser die π -Wechselwirkung zwischen der Carbonylgruppe und dem Phenylring zusätzlich stabilisiert.^[5] Trotz

Tabelle 1: Rh^I-katalysierte Reaktionen chiraler Glyoxylathydrate mit Tris(2-naphthyl)bismuth in Wasser und THF.^[4]



Lösungsmittel	R	T [°C]	Ausbeute [%]	<i>de</i> [%]
Wasser	Me	50	68	13
Wasser	Ph	50	81	85
Wasser/THF 4:1	Ph	40	73	46
THF	Ph	40	71	36

[*] Dr. U. M. Lindström, F. Andersson
Department of Organic Chemistry
Lund University
P.O. Box 124, 221 00 Lund (Schweden)
Fax: (+46) 46-222-8209
E-mail: ulf.lindstrom@organic.lu.se

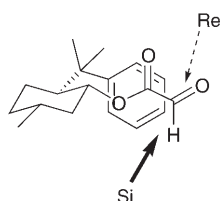


Abbildung 1. Durch π -Stapelwechselwirkung vermittelte Diastereoselektivität, die durch den hydrophoben Effekt in Wasser verstärkt wird. Copyright Elsevier Science.

des heterogenen Charakters der Reaktion und der höheren Reaktionstemperatur war die Diastereoselektivität in Wasser deutlich höher als in THF oder Dichlormethan (Tabelle 1). Diese Untersuchungen gaben einen Hinweis darauf, wie sich nichtpolare chirale Auxiliare mit großen hydrophoben Oberflächen zur stereochemischen Diskriminierung diastereotoper Flächen einsetzen lassen.

Richtungsweisende Studien zu hydrophob orientierten Synthesen stammen von Breslow und Mitarbeitern. Sie konnten z. B. zeigen, dass hydrophobe Wechselwirkungen das Verhältnis von O- zu C-Alkylierung bei der Alkylierung von Phenolat-Ionen in Wasser bestimmen^[6] und untersuchten den Einsatz hydrophober Reduktionsmittel bei der Reduktion von Ketonen in Wasser. Dazu wurden die quaternisierten β -Ketoamine **1** und **2** mit unterschiedlich substituierten Borhydriden in Konkurrenzreaktionen zu den Produkten **3** bzw. **4** umgesetzt (Tabelle 2).^[7] Wie zu erwarten, ergab das nichthydrophobe Reduktionsmittel LiBH_4 nahezu keine Selektivität zwischen den beiden Ketonen (53:47). Mit LiPhBH_3 dagegen war die Reduktion des stärker hydrophoben Ketons, **1**, deutlich begünstigt (67:33). In Methanol wiederum, das keinen hydrophoben Effekt bewirkt, wird keine Selektivität festgestellt. Die in Wasser beobachtete Selektivität konnte durch Aussalzen der Lösung mit LiCl gesteigert werden (72:28). Durch Verwendung von $\text{LiC}_6\text{F}_5\text{BH}_3$ wurde die Selektivität noch weiter verbessert (91:9). Grund ist vermutlich die erhöhte Hydrophobie des Reagens, die aus der Fluorierung resultiert. Die Zugabe von LiCl führte auch hier zu einer verbesserten Selektivität (95:5). Ein wichtiges Ergebnis dieser Studien war, dass bei

Tabelle 2: Konkurrenzreaktionen der quaternisierten β -Ketoamine **1** und **2** mit substituierten Borhydriden. Angegeben sind die Produktverteilungen **3/4**.^[7]

R	D ₂ O	LiCl/D ₂ O	CD ₃ OD
H	53:47	58:42	35:65
Ph	67:33	72:28	38:62
C ₆ F ₅	91:9	95:5	54:46

Reduktionen in Wasser eine erhöhte Hydrophobie direkt an eine erhöhte Reaktivität gekoppelt zu sein scheint.

In einer anderen Untersuchung verwendeten Breslow und Mitarbeiter hydrophobe Borhydride, um die regioselektive Reduktion des natürlich vorkommenden sulfatierten Steroids **5** zu steuern (Tabelle 3).^[8] In Wasser führte die Reduktion mit LiBH_4 zu einer deutlichen Selektivität (87:13) für die reaktivere 17-Ketogruppe (Bildung von **7**). Eine bemerkenswerte Umkehr der Selektivität wurde dagegen mit $\text{LiC}_6\text{F}_5\text{BH}_3$ in $\text{LiCl}(4\text{M})/\text{D}_2\text{O}$ beobachtet. Unter diesen für die „hydrophobe Steuerung“ optimierten Bedingungen war nun die Reduktion der 6-Ketogruppe (zum Produkt **6**) stark begünstigt (85:15). Der Unterschied in der Selektivität bei nichthydrophoben und hydrophoben Bedingungen entspricht einer etwa 40fachen Steigerung der relativen Reaktionsgeschwindigkeit. Da sich beide Ketogruppen in **5** letztlich in hydrophober Umgebung befinden,

kommt die starke Abhängigkeit der Selektivität von der Hydrophobie etwas überraschend. Weitere Experimente wiesen darauf hin, dass die ungesättigte, flache Umgebung der 6-Ketogruppe eine effizientere hydrophobe Stapelung ermöglicht als die elektronisch gesättigte Umgebung der 17-Ketogruppe.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis folgte aus der Beobachtung, dass die Epoxidierung von Olefinen durch hydrophobe Oxidationsmittel selektiv beschleunigt werden kann.^[9] Die Untersuchung bestätigte, wie wichtig die genaue Kenntnis der Geometrie des Übergangszustands für die Entwicklung hydrophober Reagentien ist. Zum Beispiel konnte anhand von Modellrechnungen zur Epoxidierung von Perbenzoesäure erklärt werden, warum der hydrophobe beschleunigende Effekte bisweilen ausbleibt. In diesen Modellen wurde ein Übergangszustand ermittelt, bei dem der hydrophobe Phenylring eine für hydrophobe Wechselwirkungen mit dem Olefin ungünstige Position

Tabelle 3: Reduktion des Naturstoffs **5** mit substituierten Borhydriden. Angegeben sind die Produktverteilungen **6/7**.^[8]

R	D ₂ O	LiCl(4 M)/D ₂ O	CD ₃ OD/D ₂ O (1:1)
H	13:87	14:86	10:90
Ph	60:40	69:31	32:68
C ₆ F ₅	78:22	85:15	46:54

einnimmt (Abbildung 2a). Berechnungen der Übergangszustände von Epoxidierungen mit Dioxiran oder dem Oxaziridinium-Kation ergeben hingegen eine Geometrie, die für hydrophobe Wechselwirkungen günstig ist (Abbil-

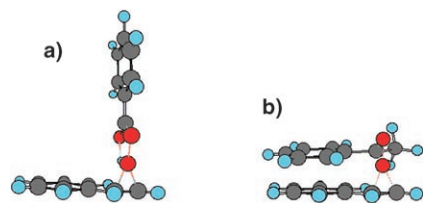


Abbildung 2. Modelle der Übergangszustände bei der Epoxidierung von Styrol mit a) Perbenzoesäure und b) dem von Acetophenon abgeleiteten Dioxiran. H blau, C grau, O rot. Copyright American Chemical Society.

dung 2b). Tatsächlich konnten die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten bei Konkurrenzreaktionen von Zimtsäurederivaten (**10**) und Crotonsäure (**11**) mit den hydrophoben Oxaziridiniumsalzen **8** und **9** gesteigert werden (Tabelle 4). Der analoge beschleunigende Effekt der Hydridreduktionen wurde um bis zu eine Größenordnung übertroffen. Als nichthydrophobes Kontrollreagens wurde Dimethyldioxiran (DMDO) verwendet. Die Selektivität der Epoxidierungen für Zimtsäurederivate stieg, wenn **8** oder **9** anstelle von DMDO verwendet wurde. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Konkurrenzreaktion von 2-Naphthyl olefin und Crotonsäure, bei der ein Austausch von DMDO durch **9** zu einer Steigerung der Selektivität für das stärker hydrophobe Olefin von 68:32 zu 99.8:0.2 führt. Dies entspricht einer 240fachen Steigerung der relativen Geschwindigkeit. Allerdings sind die Unterschiede in der Selektivität beim Übergang von nichthydrophoben Bedingungen (Wasser/Isopropylalkohol 1:1) zu reinem Wasser eher mäßig, und man darf nicht vergessen, dass auch andere Bindungskräfte beteiligt sind, die durch die Eigenschaften des Lösungsmittels weniger beeinflusst werden.

Eine interessante Erweiterung dieser Studien war die Entwicklung einer katalytischen Variante, bei der substöchiometrische Mengen der Iminiumvorstufe des Oxaziridiniumsalzes **8** so-

Tabelle 4: Konkurrenzreaktionen von Zimtsäurederivaten (**10**) und Crotonsäure (**11**) mit den Dioxiran- und Oxaziridinium-Epoxidierungsreagentien **8** und **9**. Angegeben sind die Verteilungen der Epoxidierungsprodukte **12/13**.^[9]

Ar	Solvens	DMDO	8	9
Ph	D ₂ O	61:39	96.5:3.5	98.1:1.9
Ph	<i>i</i> PrOD/D ₂ O (1:1)	59:41	88:12	91.8:8.2
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	D ₂ O	22:78	84:16	92.7:7.3
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	<i>i</i> PrOD/D ₂ O (1:1)	22:78	54:46	69:31
2-Naphthyl	D ₂ O	68:32	98.7:1.3	99.8:0.2
2-Naphthyl	<i>i</i> PrOD/D ₂ O (1:1)	66:32	95.9:4.1	98.1:1.9

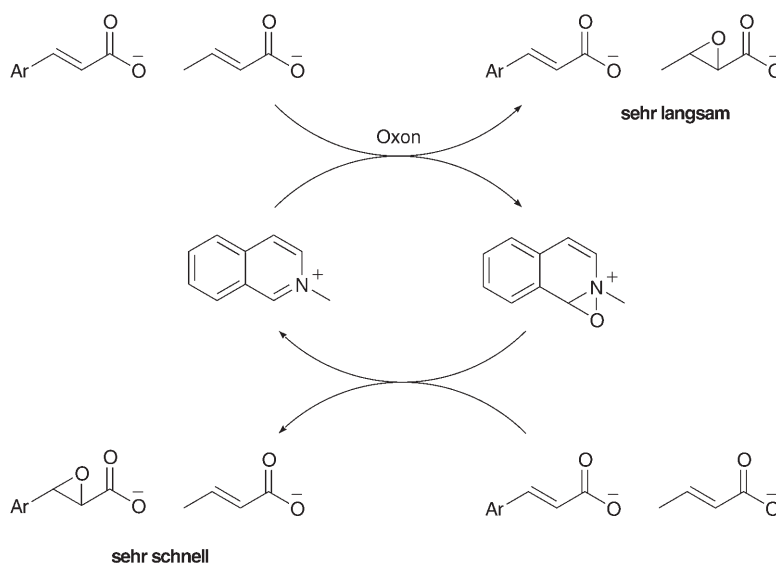
wie Oxon als Cooxidans verwendet wurden (Schema 1).

Zusammengefasst zeigt sich die organische Synthese in Wasser jüngst als ein stark expandierendes Forschungsgebiet, dem eine faszinierende Zukunft offensteht. Neueste Ergebnisse weisen darauf hin, dass die selektive hydrophobe Beschleunigung eine wichtige Rolle bei dieser Entwicklung spielt. Um die Ansätze in ein allgemeines Konzept zum Entwurf stereoselektiver Reaktionen zu verwandeln, bedarf es allerdings noch einer Menge Forschungsarbeit. Erste Studien weisen darauf hin, dass

der Einsatz hydrophober chiraler Auxiliare eine vielversprechende Strategie ist. Weiterhin sind verbesserte theoretische und experimentelle Modelle notwendig, um zuverlässiger zwischen hydrophoben und anderen nichtbindenden Wechselwirkungen in Wasser unterscheiden zu können.

Online veröffentlicht am 12. Dezember 2005

- [1] Aktuelle Übersichten zu organischen Synthesen in Wasser: a) C. J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095–3166; b) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751;



Schema 1. Katalytischer Kreislauf bei der Epoxidierung von Zimtsäurederivaten und Crotonsäure unter Verwendung hydrophober Iminiumsalze. Copyright American Chemical Society.

- c) *Organic Synthesis in Water* (Hrsg.: P. Grieco), Blackie, London, **1998**; d) C. J. Li, T. H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **1997**; siehe auch das Themenheft: „Organic Reactions in Water“: *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344(3–4).
- [2] Übersichten zu hydrophoben Wechselwirkungen und chemischer Reaktivität: a) O. Sijbren, J. B. F. N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2809; b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 471; c) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159.
- [3] Eine neuere Untersuchung zur Reaktivität hydrophober Verbindungen in Wasser: S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3275; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3339.
- [4] R. Ding, C. S. Ge, Y. J. Chen, D. Wang, C. J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7789.
- [5] O. Sijbren, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6798, zit. Lit.
- [6] R. Breslow, K. Groves, M. U. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3622.
- [7] M. Biscoe, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12718.
- [8] M. R. Biscoe, C. Uyeda, R. Breslow, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4331.
- [9] M. R. Biscoe, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10812.

Chemie

rund um die Uhr

Das Buch zum Jahr der Chemie

Das offizielle Buch der Gesellschaft Deutscher Chemiker und des BMBF ist ein wahrer Lesespaß und Augenschmaus.



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Wiley-VCH, Kundenservice
Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim
Tel.: +49 (0) 6201 606-400, Fax: +49 (0) 6201 606-184
E-Mail: service@wiley-vch.de, www.wiley-vch.de



Mädefessel-Herrmann, K. /
Hammar, F. /
Quadbeck-Seeger, H.-J.
Herausgegeben von der
Gesellschaft Deutscher
Chemiker
2004. X, 244 Seiten, mehr
als 300 Abbildungen kom-
plett in Farbe. Gebunden.
€ 19,90 / sFr 32,-
ISBN 3-527-30970-5

 **WILEY-VCH**

15792411_gu