

Sequenzielle Eintopfreaktionen mithilfe isolierter aktiver Zentren

Brigitte Voit*

Stichwörter:

Eintopfreaktionen · Heterogene Katalyse ·
Homogene Katalyse · Isolierte aktive Zentren ·
Synthesemethoden

Betrachtet man selektive Reaktionen in komplexen Systemen und den Aufbau von hoch entwickelten funktionellen Molekülen, so zeigt die Natur die größte Perfektion, und sie ist daher das Vorbild für viele Arbeitsgruppen im Bereich der modernen Synthesechemie. Dank großer Fortschritte in der Katalyse, der Entwicklung von hoch selektiven Reaktionen unter milden Bedingungen, der polymeren und anorganischen Katalysatorträger und der automatisierten Festphasensynthese können heute komplexe Wirkstoffe und synthetische oder biomimetische Makromoleküle mit definierter Funktion in vielstufigen Synthesen hergestellt werden. Ein begrenzender oder wenigstens kostenbestimmender Faktor ist jedoch die Isolierung und Reinigung der Zwischenstufen vor dem nächsten Syntheseschritt, da ansonsten die Reaktivkomponenten einer Stufe durch Reagentien aus der vorherigen Stufe deaktiviert werden. Biomimetische Syntheseansätze sowie alle technischen Prozesse würden daher stark davon profitieren, wenn es gelänge, Mehrstufenreaktionen ohne Reinigung der Zwischenstufen in einem einzigen Reaktor auszuführen.^[1]

Schon vor 25 Jahren haben Patchornik et al.^[2] dieses Prinzip für mehrstufige Eintopfreaktionssequenzen beschrieben. Die als „Wolf-and-Lamb“-Reaktionen bezeichneten Reaktionen

laufen üblicherweise in einem heterogenen System ab und nutzen unlösliche Polymerreagentien. Speziell wurden zweistufige Reaktionen untersucht, in denen das Ausgangsmaterial nacheinander durch zwei verschiedene polymere Transferreagentien modifiziert wurde. Die analogen löslichen Reagentien würden in der Lösung schnell miteinander reagieren und sich gegenseitig deaktivieren, was durch die Anbindung an das jeweilige Polymer verhindert wird. Eine Besonderheit dieser heterogenen Mehrkomponentensysteme mit unlöslichen Polymerreagentien besteht darin, dass die einzelnen Reaktionsschritte nur in der Polymermatrix stattfinden können, an die die Reagentien gebunden sind. Polymere mit entsprechenden funktionellen und reaktiven Einheiten wurden daraufhin in großem Umfang als Trägerkatalysatoren in der heterogenen Katalyse eingesetzt, z. B. in Mischbett-Reaktoren.^[3–5] Dieser Ansatz stützt sich auch auf die bahnbrechenden Arbeiten von Astle und Zaslowsky^[6] sowie Manecke und Storck^[7] zu Polymerreagentien. Neuere Arbeiten zu Sol-Gel-Prozessen mit eingeschlossenen orthogonalen Reagentien von Gelman et al.^[8] haben gezeigt, dass man mithilfe von „Wolf-and-Lamb“-Reaktionen ermitteln kann, wie effizient die reaktiven Zentren in einer Festphase voneinander getrennt sind („site isolation“).

Kürzlich wurden nun zwei neue, beeindruckend effiziente Konzepte zur Trennung der reaktiven Zentren in Eintopf-Mehrstufenreaktionen vorgestellt, die sich in ihren Details stark unterscheiden. Kaneda et al.^[9] nutzten in einer heterogenkatalytischen Reaktion parallel zwei Arten von Schichtsilicaten

als anorganische Base und Säure. Durch die spezifische Anordnung der reaktiven Funktionalitäten in diesen anorganischen Materialien war eine gegenseitige Desaktivierung ausgeschlossen. Fréchet, Hawker et al.^[10] setzten hingegen für mehrstufige homogenkatalytische Reaktionen Säure- und Basenfunktionen ein, die im Kern von Sternpolymeren lokalisiert und somit abgeschirmt sind.

Schichtsilicate wie der durch Ti^{4+} -Ionen substituierte Montmorillonit (Ti^{4+} -mont) und der Mg-Al-Hydrotalcit (HT), $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3$, sind starke und effiziente Brønsted-Säuren bzw. -Basen für die organische Synthese.^[11] Diese beiden anorganischen Katalysatoren wurden nun in einem Reaktor kombiniert.^[9] Normalerweise können Säuren und Basen nicht gleichzeitig in homogener Phase eingesetzt werden, da sie sich nahezu vollständig in ihrer Wirkung aufheben, wie es für die „Wolf-and-Lamb“-Reaktionen beschrieben wurde. Durch die Ti^{4+} -Zentren, die zwischen den Schichten eingelagert sind, ist Ti^{4+} -mont eine ausgezeichnete Brønsted-Säure. Dagegen ist HT eine vielversprechende feste Base mit variierbaren basischen Gruppen an der Partikeloberfläche. Beide Arten von reaktiven Zentren können nun unabhängig voneinander in einer Eintopfreaktion reagieren, ohne dass es zu einer Desaktivierung kommt, denn die verhältnismäßig großen HT-Partikel können nicht in die engen Schichtzwischenräume von Montmorillonit eindringen, und die sauren Ti^{4+} -Zentren sind daher abgeschirmt (Abbildung 1).

Die Autoren zeigen das Potenzial ihres Ansatzes an mehreren Beispielen.

[*] Prof. Dr. B. Voit
Leibniz-Institut für Polymerforschung
Dresden e.V.
Hohe Straße 6
01069 Dresden (Deutschland)
Fax: (+49) 351-4658-565
E-mail: voit@ipfdd.de

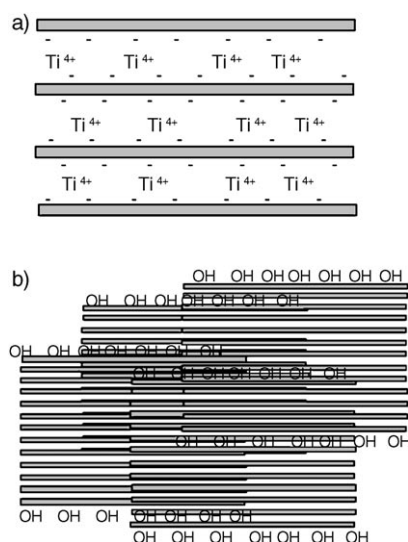
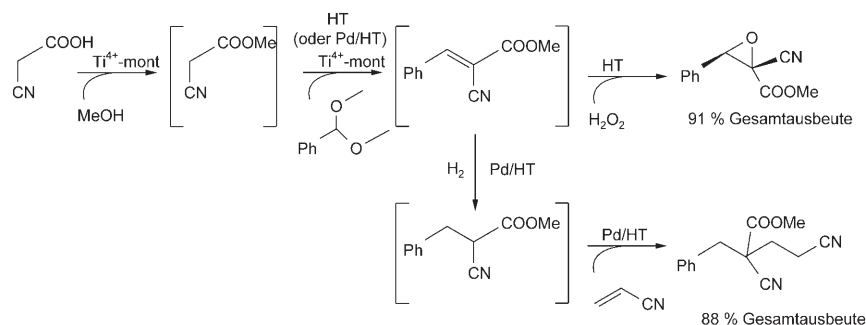


Abbildung 1. a) Ti⁴⁺-mont, eine Brønsted-Säure mit isolierten aktiven Zentren, und b) Mg-Al-Hydrotalcit (HT), eine feste Base mit basischen Gruppen an der Oberfläche.

Zunächst wird eine Tandemreaktion aus Entschützung und Aldolkondensation beschrieben, die von Benzaldehyd dimethylacetal ausgeht. Eine Ausbeute von 93 % wird nur mit der Kombination der beiden Tonkatalysatoren erzielt. Wenn ausschließlich Ti⁴⁺-mont vorliegt, wird selbst das Zwischenprodukt Benzaldehyd nur in 30 % Ausbeute erhalten, da in diesem Fall die anschließende Aldolkondensation nicht stattfinden kann und somit die für die Entschützung notwendige Wassermenge nicht zur Verfügung steht. Eine Reihe von Aldolkondensationen mit unterschiedlichen Ausgangsverbindungen gelang auf diese Weise ebenso wie eine Tandemreaktion aus Schutzgruppeneinführung und Michael-Addition. Überdies ist es möglich, durch Abscheidung von Palladiumnanopartikel auf HT einen Trägerkatalysator zu erhalten, der zugleich als Hydrierungskatalysator und als Base fungiert.^[12] Da auf diese Weise ein weiterer Katalysortyp eingeführt wird, erhöht sich die Zahl der in einem Ansatz durchführbaren unterschiedlichen Reaktionen.

Schema 1 zeigt eine drei- und eine vierstufige Reaktionsfolge, die in einem Reaktor mit Ti⁴⁺-mont und HT oder Pd/HT durchgeführt wurde. Ausgehend von Cyanessigsäure führt eine dreistufige Reaktion in Gegenwart von HT zu einem Epoxynitril, das als Zwischenpro-



Schema 1. Durch den Einsatz von Ti⁴⁺-mont mit isolierten Brønsted-sauren Zentren und Mg-Al-Hydrotalcit (HT) mit aktiven basischen Gruppen an der Oberfläche wird die gezeigte Mehrstufen-Eintopfreaktion möglich. Anstelle von HT kann auch ein Pd/HT-Katalysator verwendet werden.^[9]

dukt für die Heterocyclensynthese interessant ist. Wenn Pd/HT eingesetzt wird, kann ein zusätzlicher Hydrierungsschritt stattfinden, sodass nach Zugabe von Acrylnitril 2-Carbomethoxy-2-benzylglutarnitril in hoher Ausbeute aus einer Eintopfreaktion isoliert werden kann. Dies zeigt sehr überzeugend, wie effizient die Ti⁴⁺-Zentren zwischen den Schichten des Silicats vor einer Desaktivierung durch die Oberflächengruppen von HT abgeschildert sind. Gleichzeitig sind die katalytisch aktiven sauren und basischen Zentren für die löslichen organischen Substrate gut zugänglich.

Der Ansatz von Fréchet, Hawker et al.^[10] zielt dagegen auf ein organisches Katalysatorsystem für Umsetzungen in vollständig homogener Phase ab. Als Vorbilder dienten polymergebundene Katalysatoren, wie sie bereits von Manecke et al.^[7] und Patchornik et al.^[2] beschrieben worden waren. Die notwendige Abschirmung gelingt in diesem Fall, indem die katalytisch aktiven Zentren in einem Polymerkern eingeschlossen werden, der sternförmig von Polymerketten umgeben ist. Dass Katalysatorzentren durch eine Polymerhülle effektiv geschützt werden können, haben schon Nuyken et al.^[13] im Konzept der micellaren Katalyse gezeigt: Ein Metathesekatalysator wurde durch umgebendes Wasser nicht deaktiviert, wenn er in eine Kern-Schale-Micelle aus amphiphilen Polyoxazolin-Blockcopolymeren eingelagert war.

Fréchet, Hawker et al.^[10] haben nun Sternpolymere hergestellt, indem sie zunächst deren Arme aufbauten. Durch Nitroxid-vermittelte kontrollierte radi-

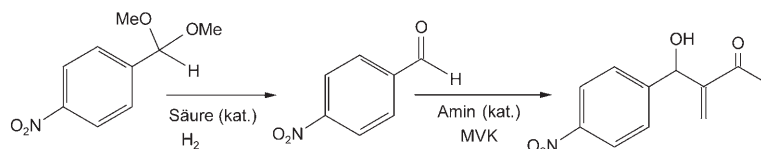
kalische Polymerisation erhielten sie einen Polystyrol-Makroinitiator. Die anschließende Copolymerisation von Styrol, 4-Styrolsulfonsäurephenylester und Divinylbenzol führte zu einem vernetzten Kern, der durch die Polystyrol-arme stabilisiert ist. Die im Kern integrierten Sulfonsäurephenylester-Gruppen wurden im Anschluss durch Hydrolyse und Protonierung in katalytisch aktive Zentren umgewandelt. Mit dieser Synthesemethode konnten die Länge der Arme, die Gesamtmolmasse und die Polydispersität (PDI) der Kern-Schale-Polymere sehr genau eingestellt werden (PDI = 1.19, $M_w = 260\,000 \text{ g mol}^{-1}$), was in diesem Fall zu etwa 100 isolierten, katalytisch aktiven Zentren im Kern jedes Moleküls führte. Ein basisches Amin-Analogon (PDI = 1.86, $M_w = 640\,000 \text{ g mol}^{-1}$) mit ca. 350 Zentren im Kern wurde auf ähnliche Weise erhalten. Bei der Herstellung des Kerns diente hier ein Styrol-Monomer mit einer (Methyl(pyridyl)amino)methyl-Seitengruppe zur Einführung der aktiven Zentren, und Poly(*N*-isopropylacrylamid)-Makroinitiatoren bildeten die schützenden Arme (Abbildung 2).

Die hochmolekularen Sternpolymere mit den isolierten katalytischen Zentren im Kern waren in organischen Lösungsmitteln wie DMF löslich, und die reaktiven Zentren der Polymerbase waren sehr effizient gegen Wechselwirkungen mit den aktiven Zentren der Polymersäure abgeschildert. Für niedermolekulare organische Verbindungen waren die katalytischen Zentren jedoch uneingeschränkt zugänglich, da diese in Lösung die Hülle aus Polymerarmen problemlos durchdringen und anschlie-



Abbildung 2. Isolierte Säure- und Basengruppen im Kern sternförmiger Polymere.^[10] Basische Gruppe: $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{py}$ (py = 4-Pyridyl). Saure Gruppe: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$.

Bend zum gewünschten Produkt umgesetzt werden konnten. Die Autoren demonstrierten die Effizienz ihres Konzeptes anhand der säurekatalysierten Entschützung von 4-Nitrobenzaldehyddimethylacetal mit anschließender nucleophiler Baylis-Hillman-Addition von Methylvinylketon (MVK) an 4-Nitrobenzaldehyd unter Aminkatalyse (Schema 2). Nur in Gegenwart von bei-



Schema 2. Eintopfsequenz aus Entschützung und Baylis-Hillman-Reaktion mit isolierten Säure- und Basengruppen im Kern sternförmiger Polymere.^[10]

den polymergebundenen Katalysatoren wurde das Baylis-Hillman-Addukt in 65% Ausbeute erhalten. Keine andere Kombination, etwa freie *p*-Toluolsulfonsäure (PTSA) und Dimethylaminopyridin (DMAP) oder eine dieser Verbindungen in Kombination mit der polymergebundenen Form der anderen, ergab signifikante Mengen an Produkt – oder auch nur an der Zwischenstufe 4-Nitrobenzaldehyd –, da in diesen Fällen der Säurekatalysator durch die Base desaktiviert wurde.

Ein weiteres Kontrollexperiment zeigte, dass es nicht genügt, mit polymergebundenen Reagentien zu arbeiten, sondern es muss auch eine effiziente Abschirmung der reaktiven Zentren erreicht werden. Mit Blockcopolymeren, die aus den gleichen chemischen Komponenten wie die sternförmigen Architekturen bestanden, aber ohne den Vernetzer Divinylbenzol erhalten worden waren, sodass sich keine Kern-Schale-Morphologie bildete, wurden bei der Eintopfreaktionssequenz aus Schema 2 nur unbefriedigende Ausbeuten erzielt. Der Ansatz von Fréchet und Hawker et al.^[10] lieferte zwar noch nicht so hohe Ausbeuten wie die heterogenen Systeme von Kaneda et al.^[9], und er ist bisher auf zweistufige Reaktionen beschränkt, doch er zeigt, dass auch homogenkatalytische Systeme mit isolierten aktiven Zentren mehrstufige Ein-

topfreaktionen vermitteln. Da das Konzept der polymergebundenen Katalysatoren dem Design katalytisch aktiver Zentren viel größere Freiheiten lässt als die anorganischen Säuren und Basen von Kaneda,^[9] kommen für weitere homogenkatalytische Systeme auch hoch komplexe Reaktionssequenzen in Betracht.

Beide Konzepte zur Trennung der katalytisch aktiven Zentren bedeuten jedoch einen großen Schritt voran, wenn es darum geht, Mehrstufenreaktionen zu vereinfachen und neue Syntheseme-

thoden für komplexe organische Verbindungen zu entwickeln.

Online veröffentlicht am 26. Mai 2006

- [1] Übersichten: K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551–564.
- [2] B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7620–7629.
- [3] W. T. Ford in *Polymeric Reagents and Catalysts*, ACS Symposium Series 308 (Hrsg.: W. T. Ford), ACS, Washington DC, **1986**, Kap. 11, S. 247–285.
- [4] P. M. Lange, F. Martinola, S. Oeckl, *Hydrocarbon Process.* **1985**, *12*, 51.
- [5] W. Neier, *Chem. Ind.* **1981**, *33*, 632.
- [6] M. J. Astle, J. A. Zaslowsky, *Ind. Eng. Chem.* **1952**, *44*, 2867–2871.
- [7] G. Manecke, W. Storck, *Encycl. Polym. Sci. Eng.* **1986**, *5*, 725–755; G. Manecke, W. Storck, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 691–704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 657–670.
- [8] F. Gelman, J. Blum, D. Avnir, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 205–207; F. Gelman, J. Blum, D. Avnir, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3759–3761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3647–3649; F. Gelman, J. Blum, D. Avnir, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11999–12000.
- [9] K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9674–9675.
- [10] B. Helms, S. J. Guillaudeau, Y. Xie, M. McMurdo, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6542–6545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6384–6387.
- [11] K. Motokura, D. Nishimura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5662.
- [12] K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5507–5510.
- [13] J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6147–6151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965–5969.