



Hoch effiziente asymmetrische Katalyse durch *doppelte Aktivierung* von Nucleophil und Elektrophil

Jun-An Ma und Dominique Cahard
Angew. Chem. **2004**, *116*, 4666-4683

1. Einleitung

symmetrische Katalysereaktionen dienen der stereoselektiven Synthese.

2 Methoden:

a) Wenig reaktive *Elektrophile* werden mit einer chiralen **LewisSäure** aktiviert.

→ Nucleophile reagieren enantioselektiv mit dem Elektrophil-Kat.-Komplex.



b) Wenig reaktive *Nucleophile* werden mit einer chiralen **LewisBase** aktiviert.

→ Elektrophile reagieren enantioselektiv mit dem Nucleophil-Kat.-Komplex.



Problem:

Es gibt viele Reaktionen mit reaktionsträgen Substraten oder einer ineffektiven Enantiomerenbildung.

Lösung:

Gleichzeitige („doppelte“) Aktivierung von Nucleophil und Elektrophil

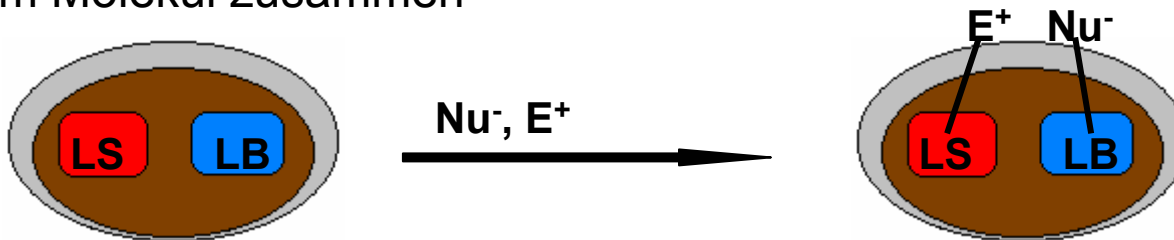


Doppelte Aktivierung

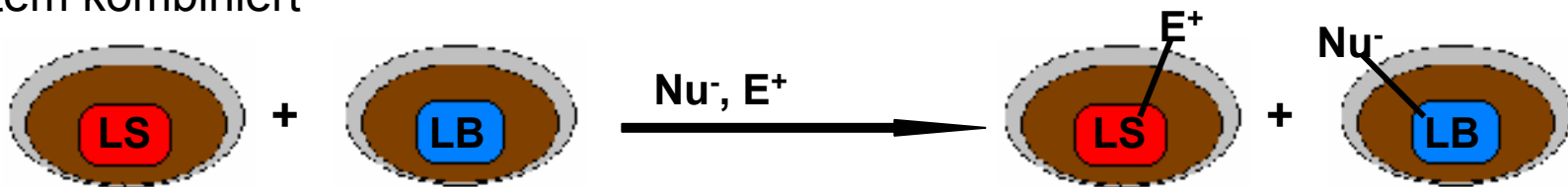
Verwendung einer Kombination von Lewis-Säure und Lewis-Base.

➔ Drei generelle Strategien:

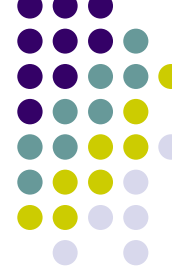
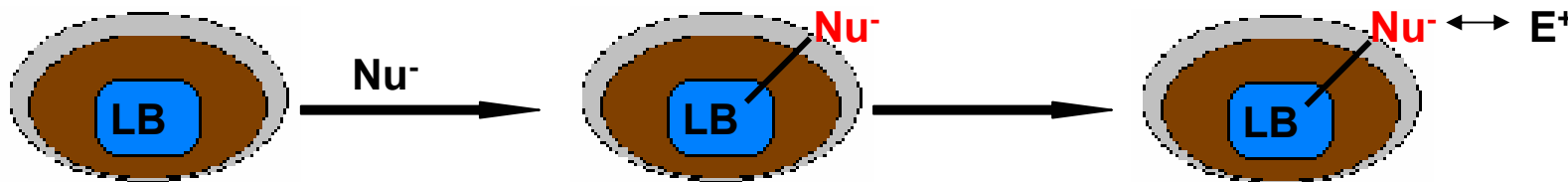
a) Ein bifunktionaler Katalysator fasst getrennte katalytische Einheiten in einem Molekül zusammen



b) Zwei getrennte Katalysatoren werden erfolgreich zu einem katalytischen System kombiniert



c) Ein Katalysator aktiviert Elektrophile (oder Nucleophile), wodurch eine reaktive Spezies entsteht, die wiederum Nucleophile (bzw. Elektrophile) aktivieren kann



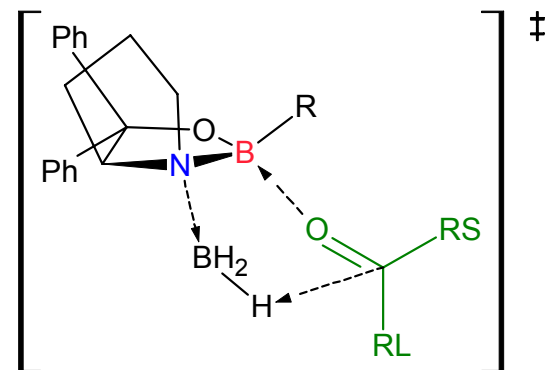
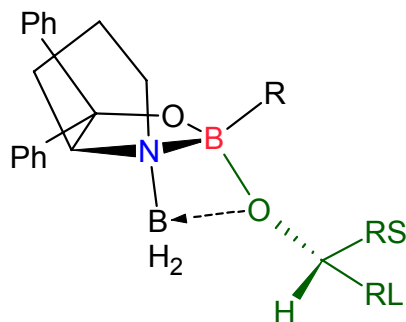
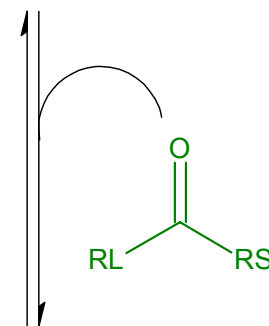
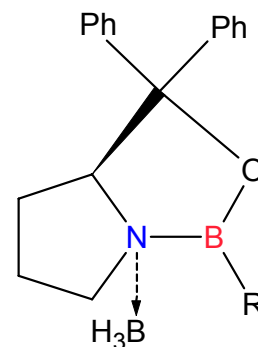
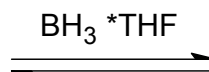
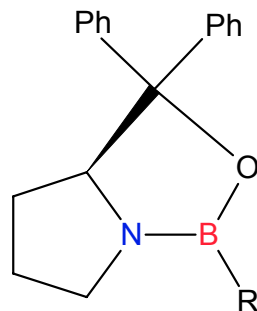
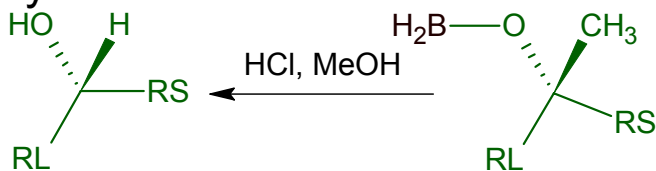
2. Asymmetrische Reduktion von Carbonyl-Verbindungen mit Boranen



-Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion

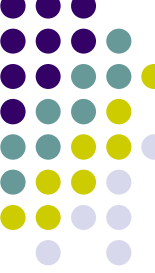
-enantioselektive Reduktion von Ketonen

-Verwendung von Oxazaborolidin-Katalysatoren



sechsgliedriger ÜZ

3. Katalytische asymmetrische Additionen an Carbonyl-Verbindungen



Eine der grundlegenden Reaktionen der organischen Synthese:

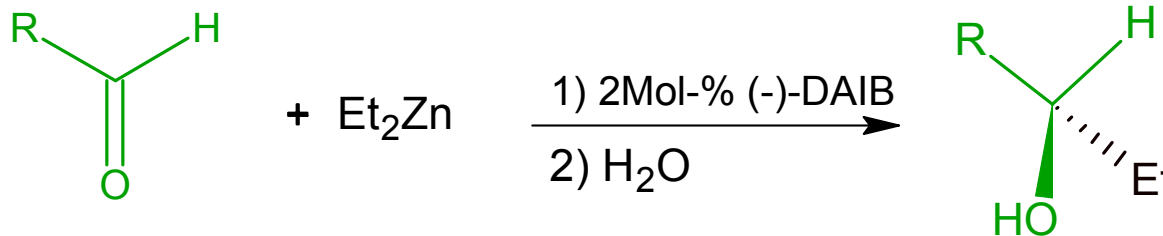
-nucleophile Addition metallorganischer Reagenzien oder von TMSCN an Carbonylsubstrate

3.1 Katalytische asymmetrische Alkylierung von Carbonylverbindungen

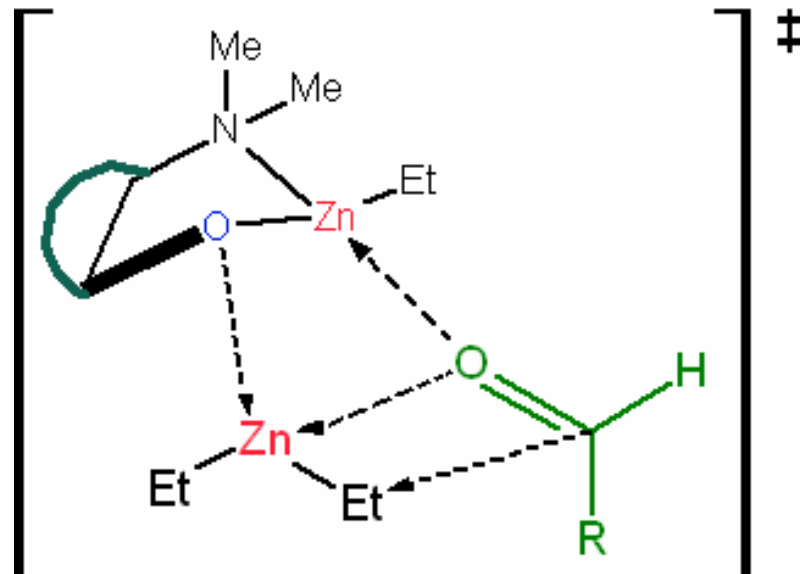
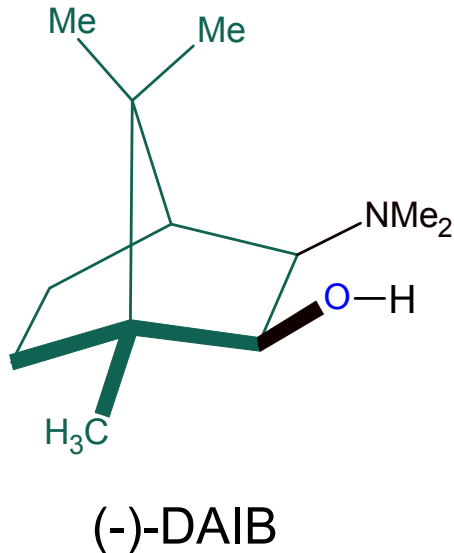


-Noyori et al.: Alkylierung von Aldehyden mit Diethylzink

- Katalysator: (-)-DAIB



Bis zu 99% ee





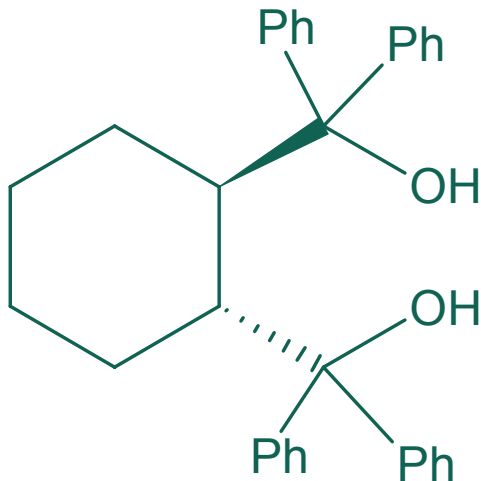
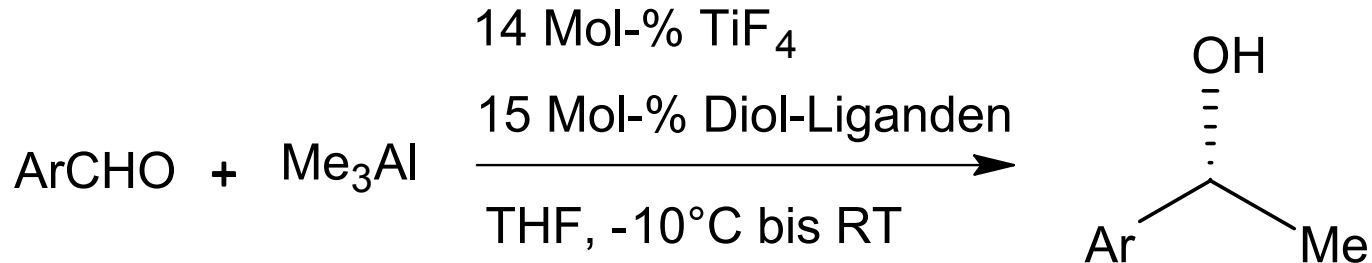
3.1 Katalytische asymmetrische Alkylierung von Carbonylverbindungen

-Carreira et al.: Addition von Trimethylaluminium an aromat. Aldehyde

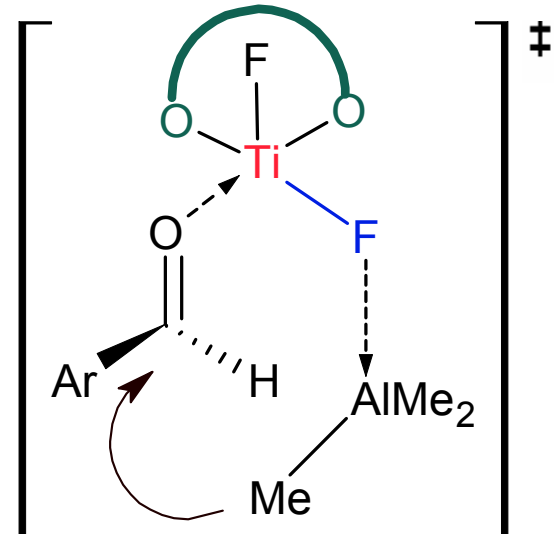
-Katalysator: **LewisBase:** chiraler Diol-Ligand

LewisSäure: TiF_4

-Man beachte die besondere Rolle des F wegen seiner hohen Elektronegativität



Diol-Ligand

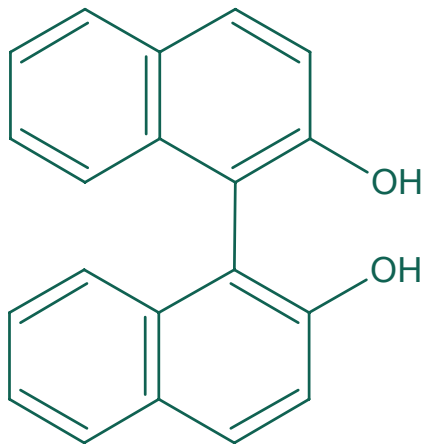
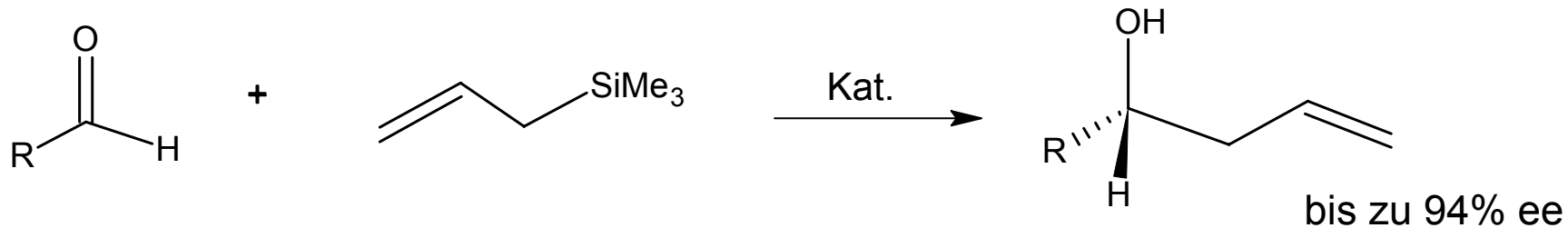


3.2 Katalytische asymmetrische Allylierung von Carbonyl-Verbindungen

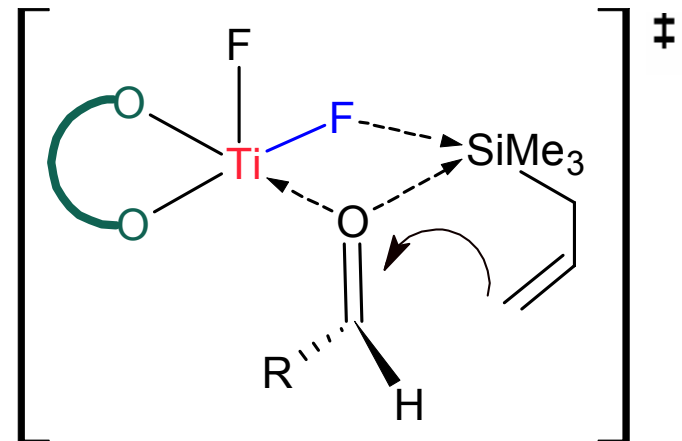


-Carreira et al.: Addition von Allyltrimethylsilan an verschiedene Aldehyde

-Katalysator: TiF_4 und (S)- H_2Binol (jeweils 10 Mol-%)



(S)-Binol

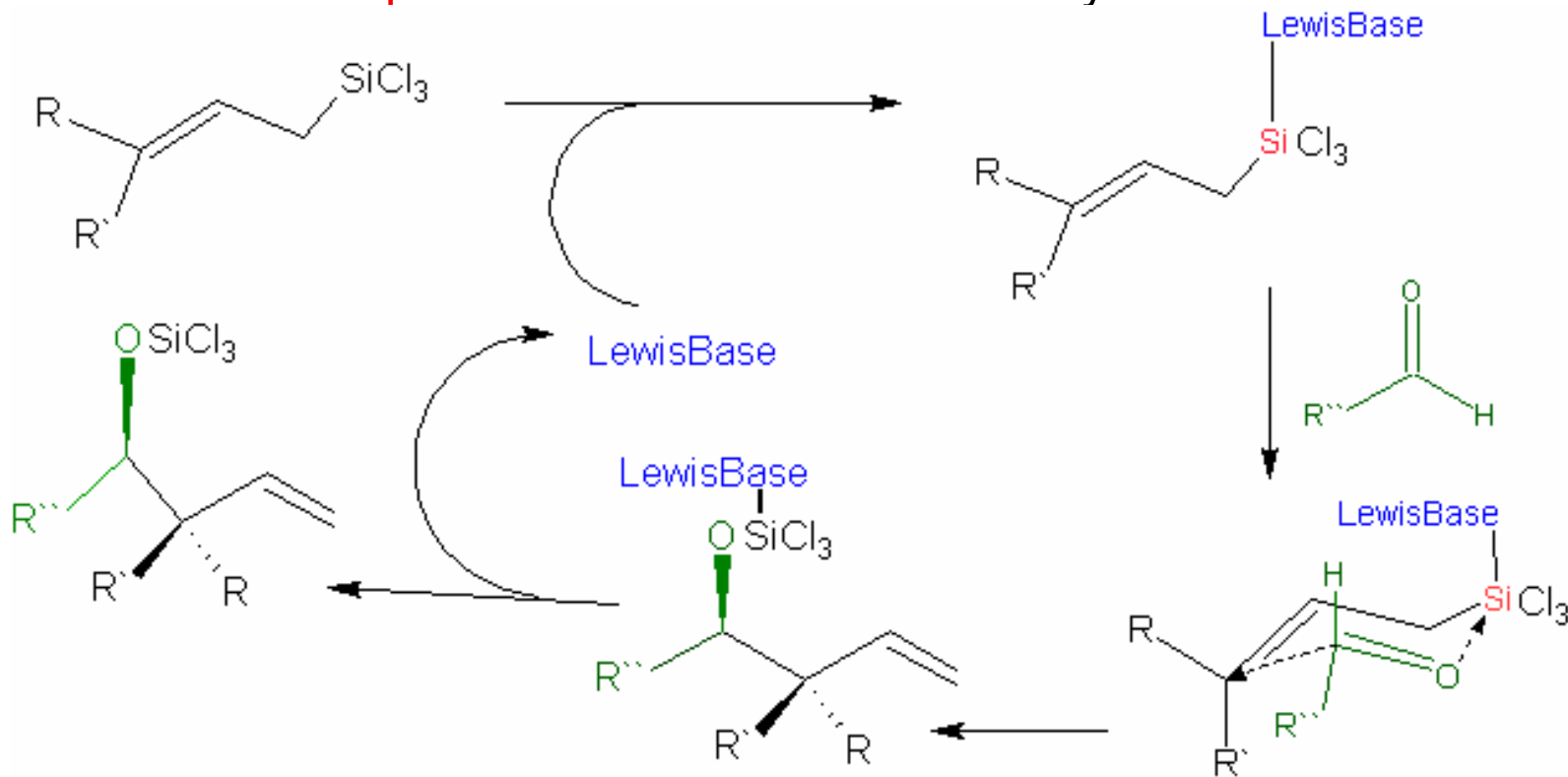


3.2 Katalytische asymmetrische Allylierung von Carbonyl-Verbindungen

-Durch chirale Lewis-Basen katalysierte enantioselektive Addition von Allyltrichlorsilanen an Aldehyde:

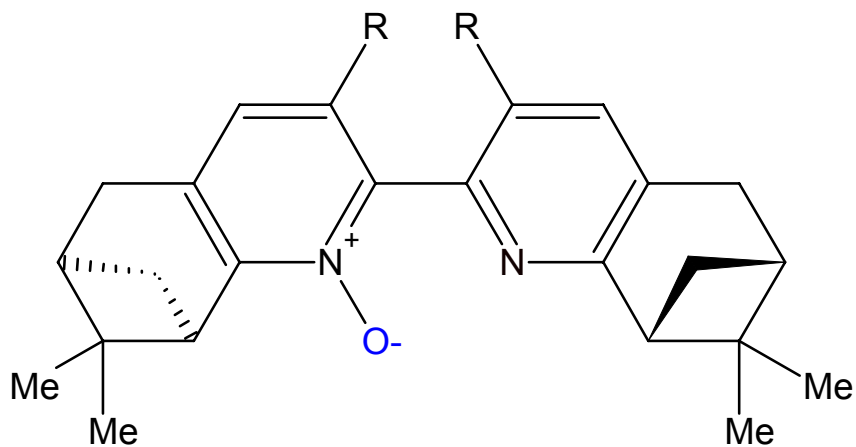
-LewisBase aktiviert Allyltrichlorsilan

-Aktivierte Siliciumspezies aktiviert dann den Aldehyd

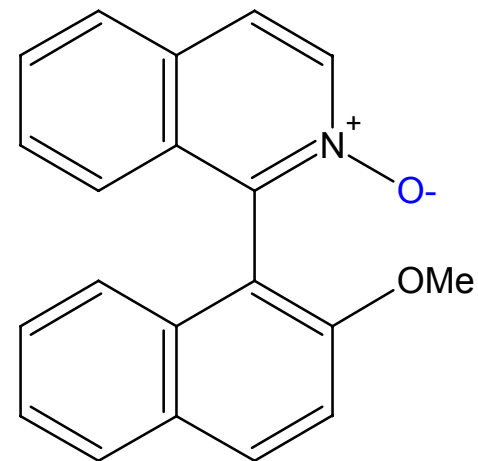


3.2 Katalytische asymmetrische Allylierung von Carbonyl-Verbindungen

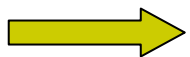
-Kočovský et al.: Verwendete Liganden:



2,2'-Bipyridyl-N-monooxid



Isochinolin-N-Oxid



Allylierung *aromatischer* Aldehyde

- elektronenreiche Aldehyde führen zu niedrigen ee-Werten
- elektronenarme Aldehyde führen zu hohen ee-Werten

3.3 Katalytische asymmetrische Cyanierung

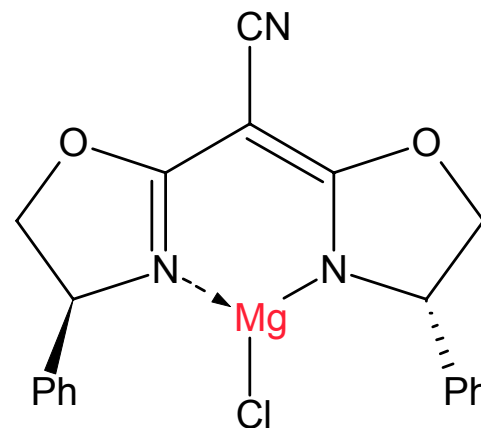
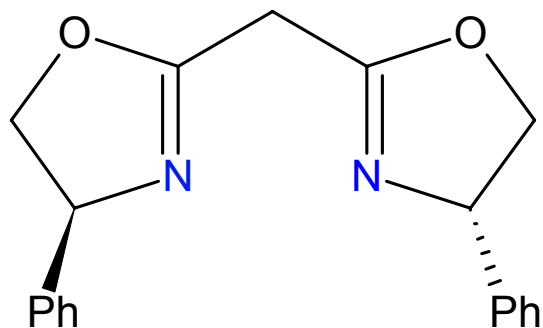
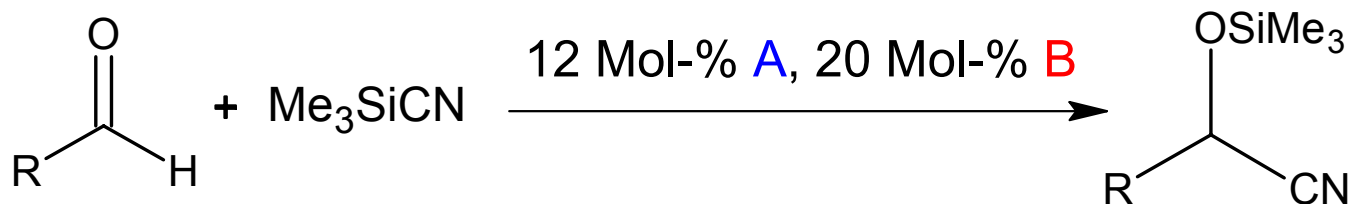
3.3.1 Cyanosilylierung

-Corey et al.: Asymmetrische Addition von TMS-CN an Aldehyde

-Katalysator: **LewisBase**: Bisoxazolin (A)

LewisSäure: Magnesium-Bisoxazolin-Komplex (B)

-Gesamtreaktion:

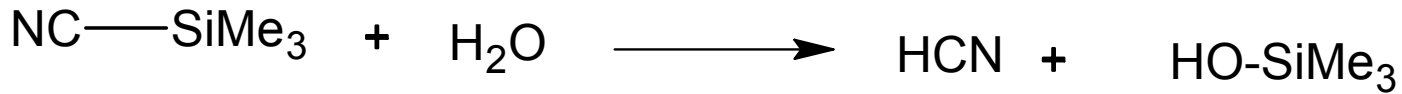




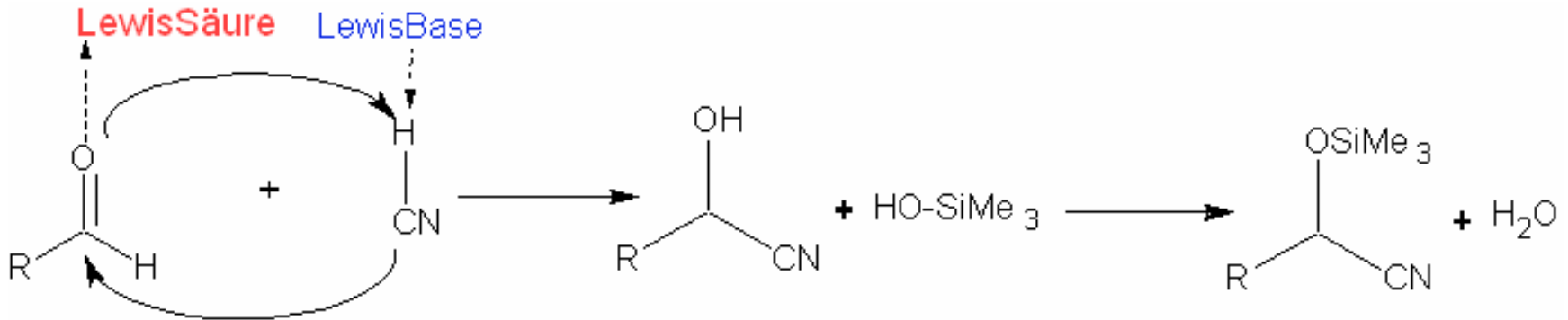
3.3.1 Cyanosilylierung

Reaktionsablauf der asymmetrischen Cyanosilylierung:

-Cyanwasserstoff entsteht in situ:



-doppelte Aktivierung durch **A** und **B**



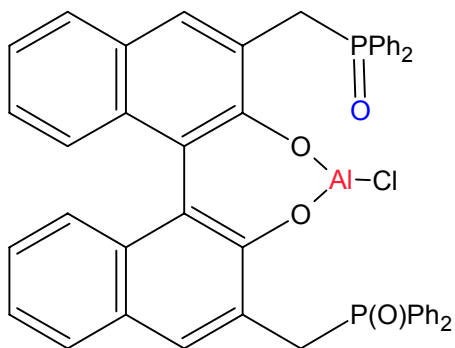
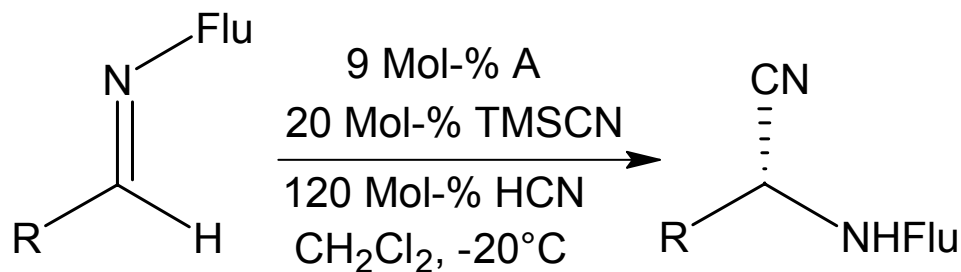
3.3.2 Strecker-artige Reaktionen

-Shibasaki et al.: Ausweitung der Cyanosilylierung auf Imine

(asymmetrische Strecker-Reaktionen)

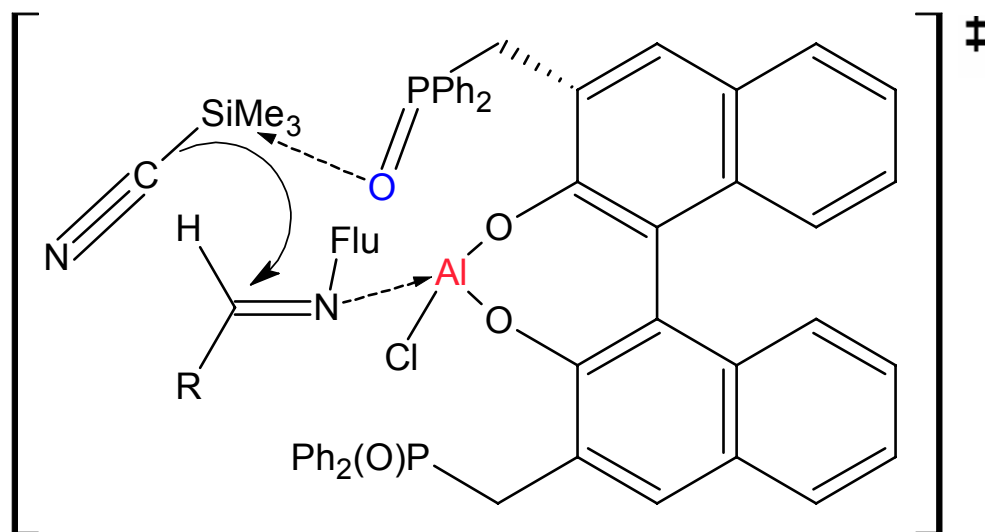
-Katalysator: Diol-Aluminium-Chlor-Komplex

-wichtig: durch anschließende Schutzgruppenabspaltung und Hydrolyse erhält man die Aminosäuren



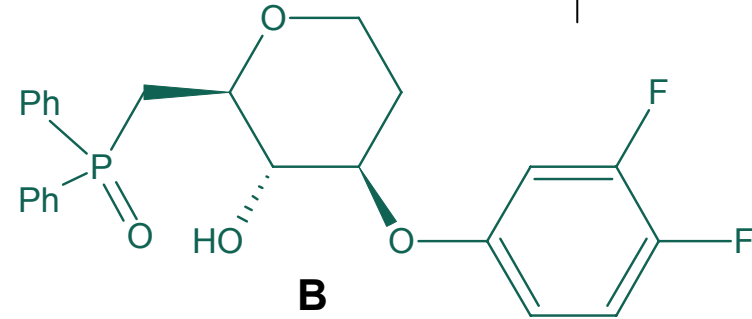
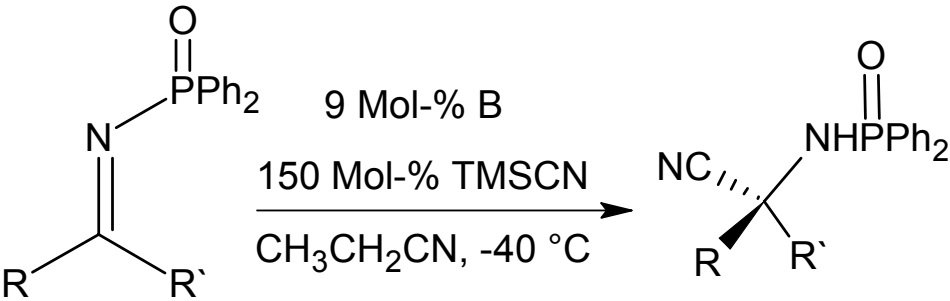
Diol-Aluminium-Chlor-Komplex

A

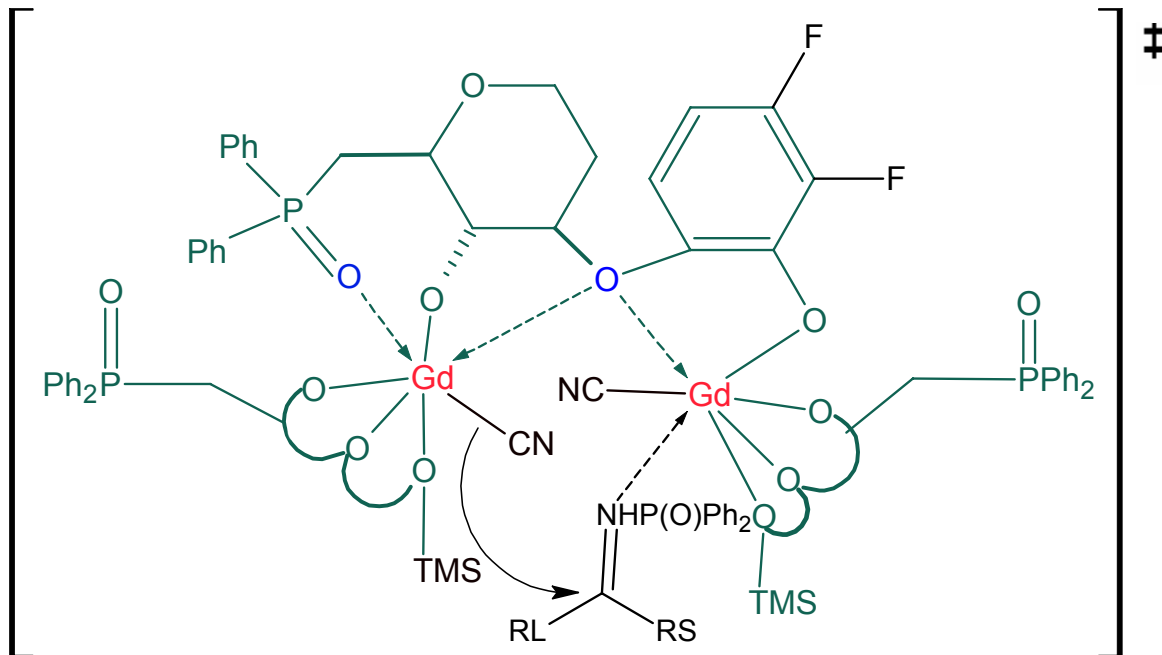


3.3.2 Strecker-artige Reaktionen

-Shibasaki et al.: Katalysator: Gadolinium-Komplex



Ligand

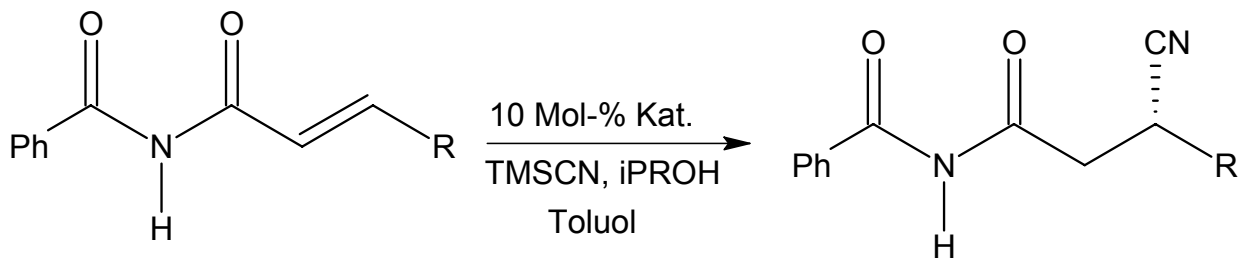




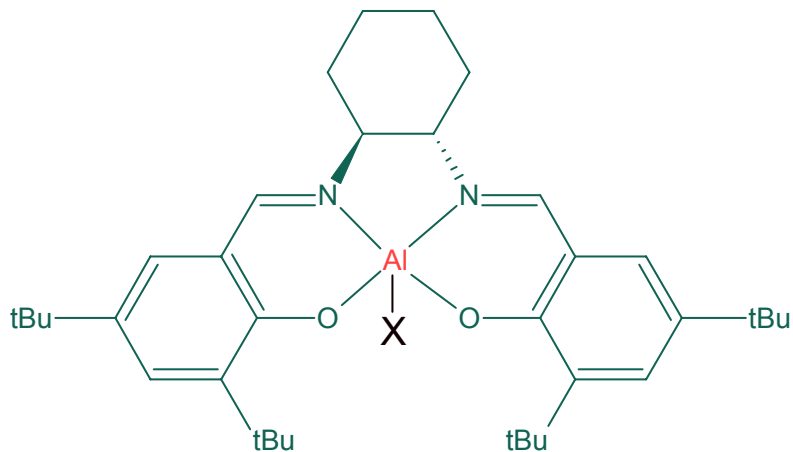
4. Katalytische asymmetrische 1,4-Additionen

-Jacobsen et al.: 1,4-Additionsreaktionen von Cyanid

-Katalysator: Salen-Aluminium-Komplex



70-96%
87-98% ee



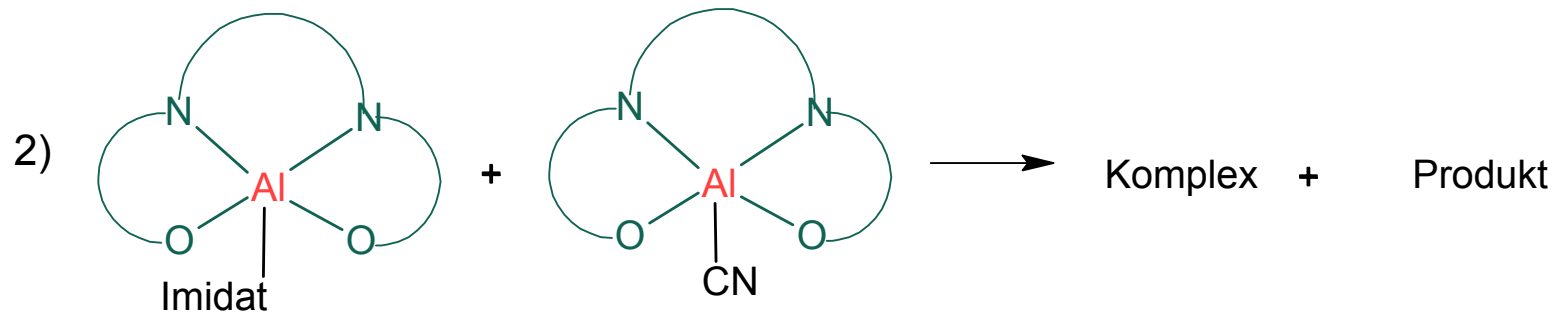
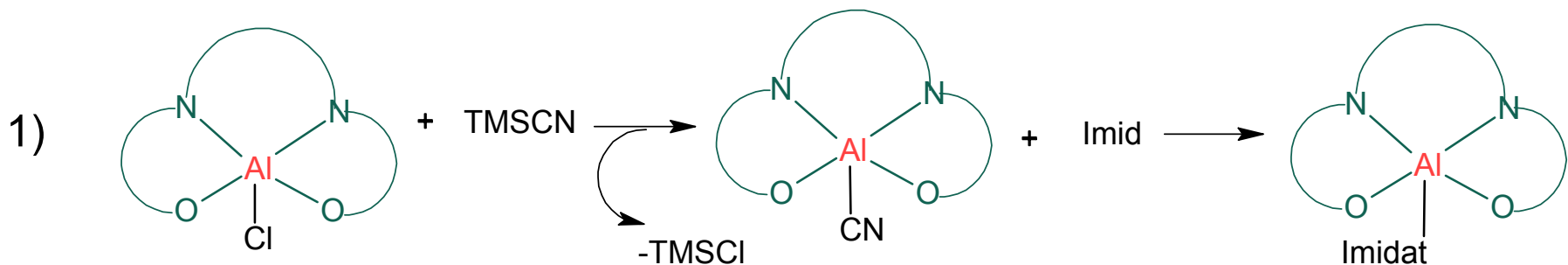
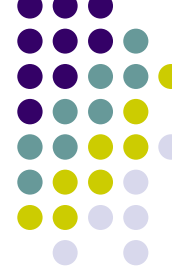
Al-Komplex

X= Cl, CN, Imidat

4. Katalytische asymmetrische 1,4-Additionen

-Reaktionsabfolge:

Wahrscheinlich zweikerniger, doppelt aktivierender Komplex

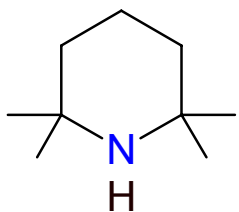
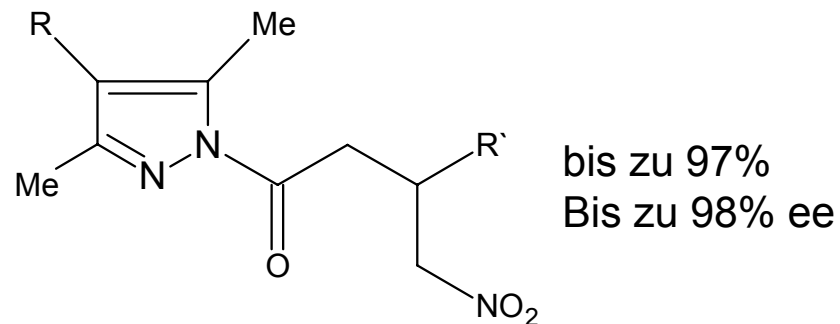
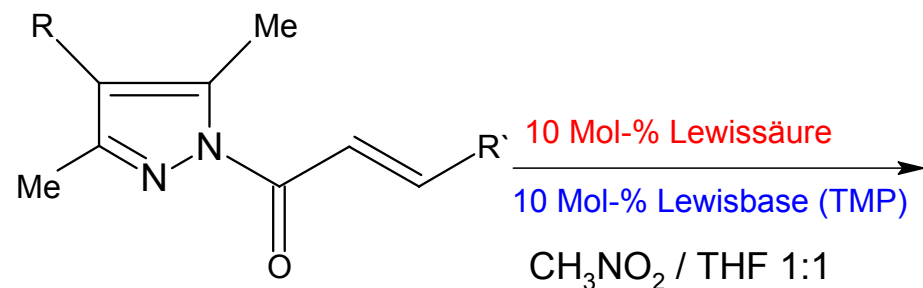


4. Katalytische asymmetrische 1,4-Additionen

-Itoh und Kanemasa: Enantioselektive Michael-Addition von Nitromethan an α,β -ungesättigte Carbonyl-Acceptoren

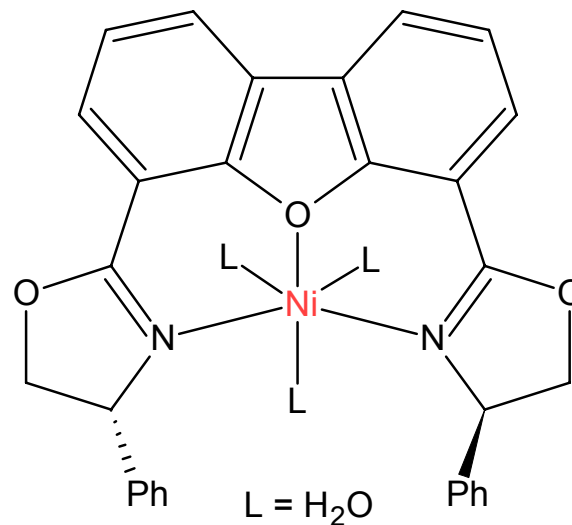
-Katalysator: LewisBase: TMP

LewisSäure: Chiraler Ni-aqua-Komplex



TMP

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin

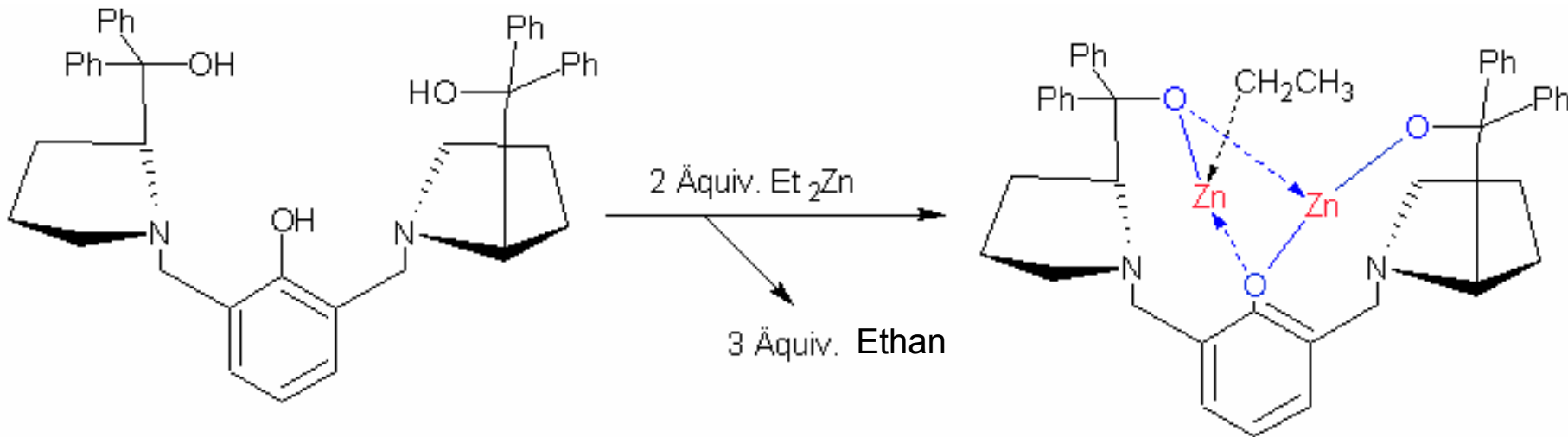
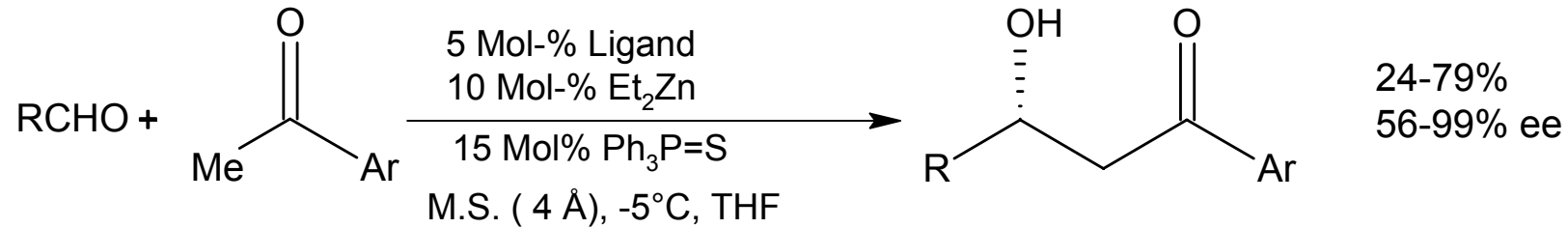


Ni-aqua-Komplex

5. Katalytische asymmetrische Aldolreaktionen

-Trost et al.: Aldolreaktionen mit Aldehyd-Elektrophilen und Keton- und Nitromethan-Nucleophilen

-Katalysator: Zweikerniger Zn-Komplex aus Diethylzink und einem Liganden

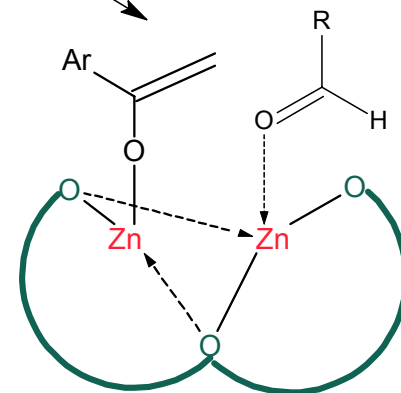
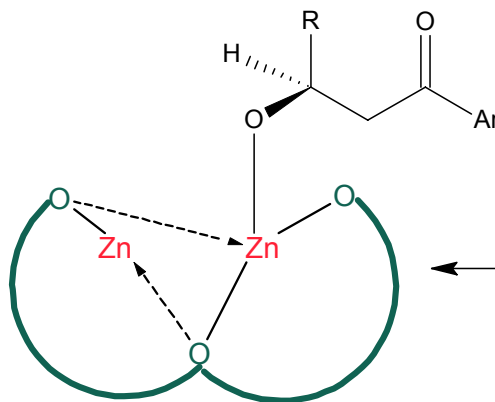
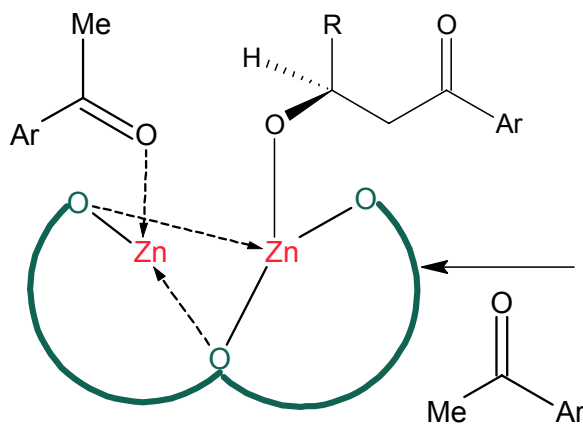
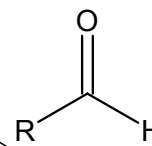
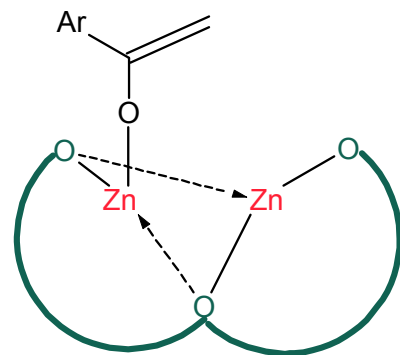
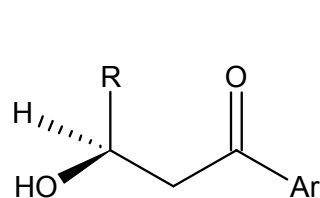
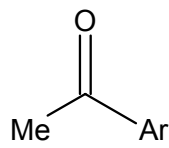


5. Katalytische asymmetrische Aldolreaktionen

Reaktionsablauf:

Zink-Ligand-Komplex

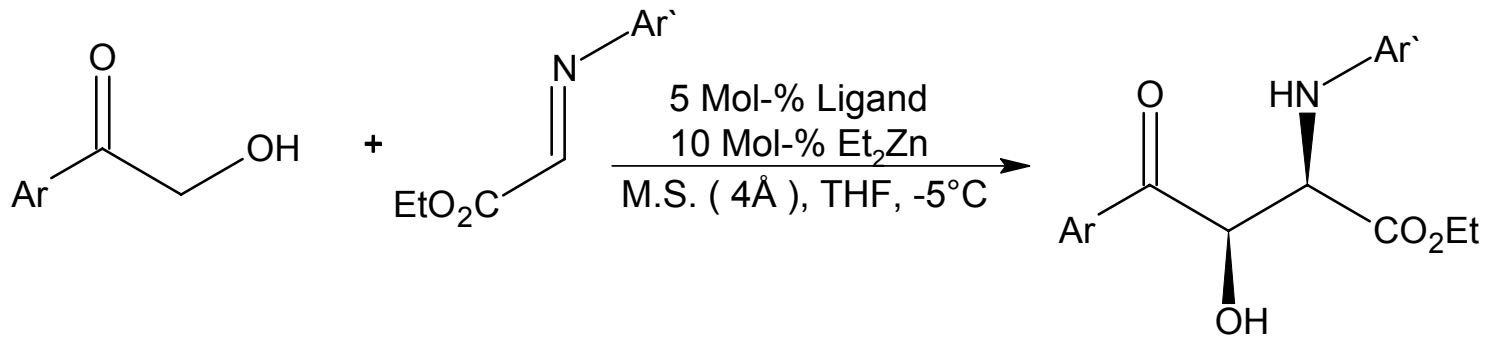
1 Äquiv. Ethan



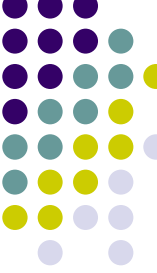
6. Katalytische asymmetrische Mannich-artige Reaktionen

-Trost et al.:

-Katalysator: Gleiches System aus Diethylzink und dem Liganden, wie bei der asymmetrischen Aldolreaktion



bis zu >98:2 d.r.
>99,5% ee
99%

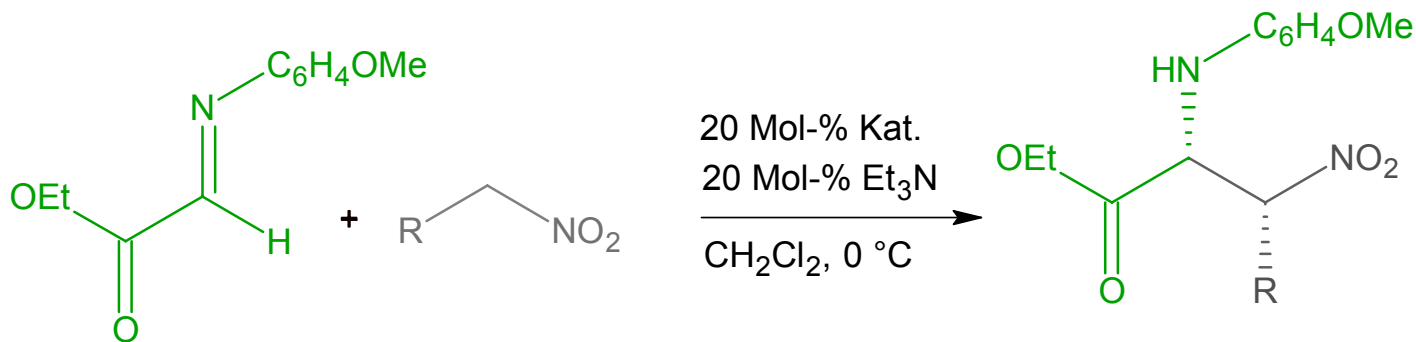


6. Katalytische asymmetrische Mannich-artige Reaktionen

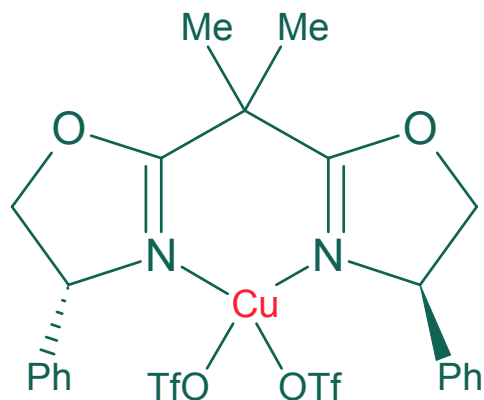
-Jørgensen et al.: Nitro-Mannich-Reaktion von N-geschützten α -Iminoestern mit Nitro-Verbindungen

-Katalysator: Bisoxazolin-Kupfer(II)-triflat-Komplex

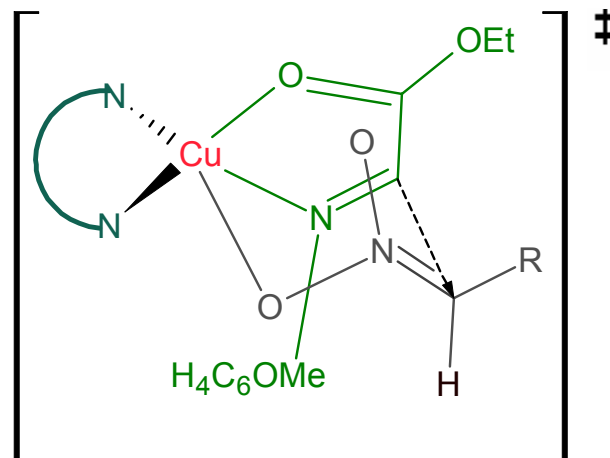
-Produkte: β -Nitro- α -Aminoester



38-81%
bis zu 95:5 d.r.
bis zu 99% ee

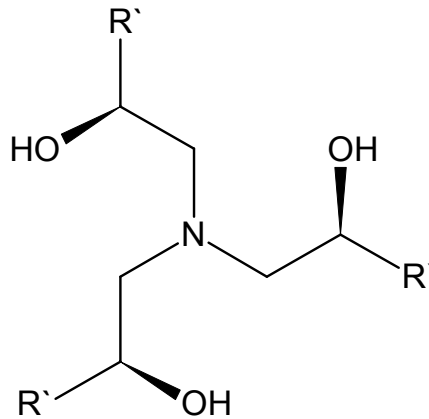
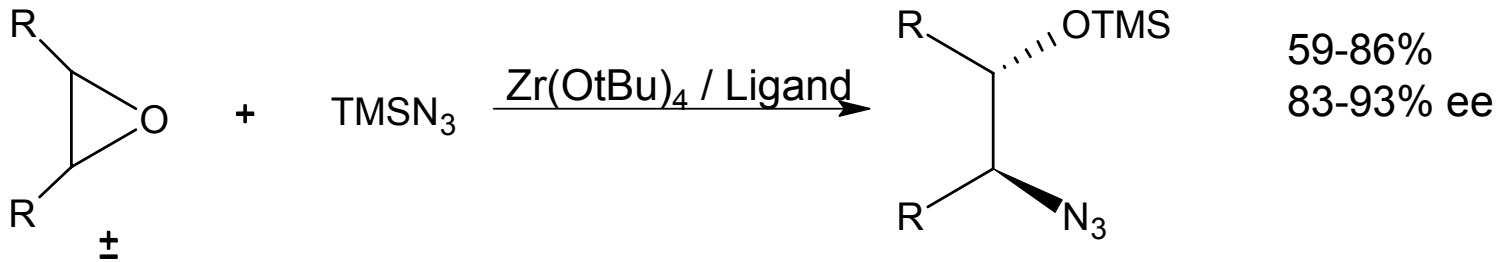


Bisoxazolin-Kupfer(II)-triflat-Komplex



7. Katalytische asymmetrische Ringöffnung von Epoxiden

- Nugent et al.: Ringöffnung von Epoxiden mit Trimethylsilylazid
- Katalysator: Zr-Komplexe eines C_3 -symmetrischen (+)-(S,S,S)-Trialkanolamin-Liganden



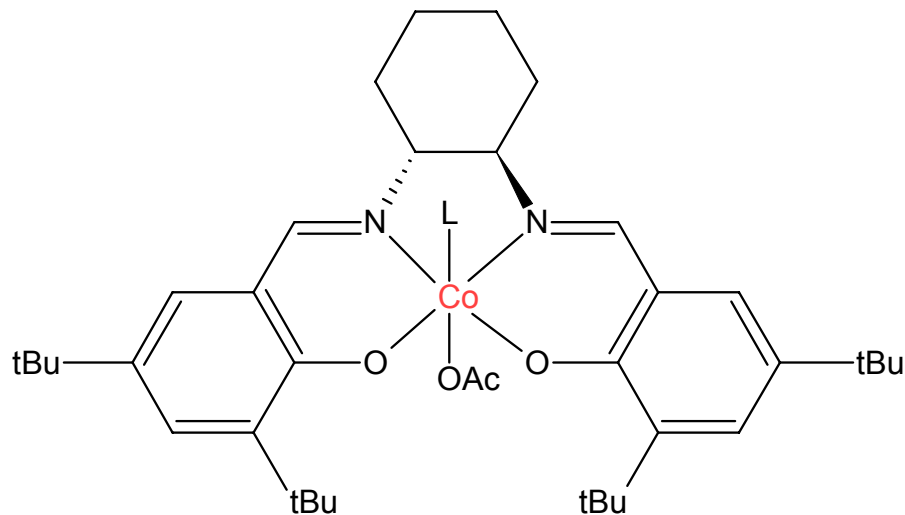
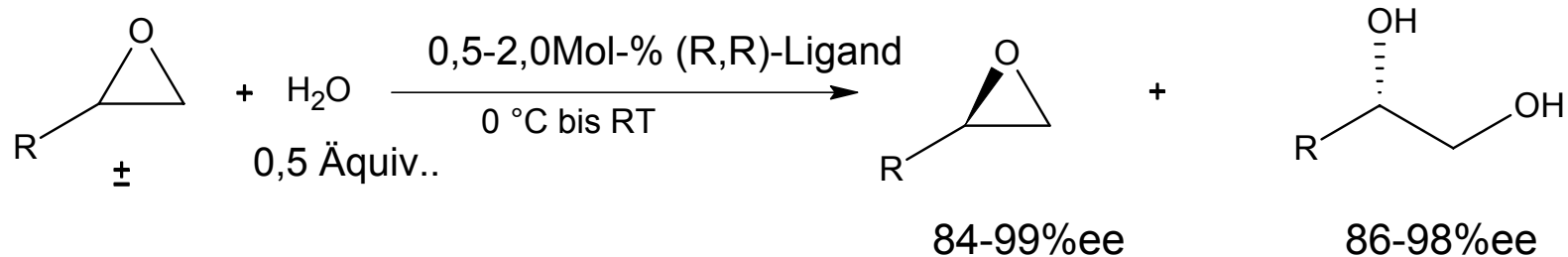
Ligand

7. Katalytische asymmetrische Ringöffnung von Epoxiden

-Jacobsen et al.: hydrolytische kinetische Racematspaltung (HKR) terminaler Epoxide

-Katalysator: Cobalt-Salen-Komplexe

-Herstellung enantiomerenangereicherter Epoxide und 1,2-Diolen.

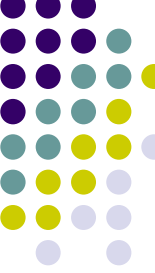


L = Lösemittel

Cobalt-Salen-Komplex



Doppelte Aktivierung



Vorteile:

- Synergieeffekt durch Aktivierung von zwei oder mehr reaktiven Zentren führt zu hohen Reaktionsgeschwindigkeiten

Für doppelte Aktivierung des Typs 1) gilt:

- Reaktionspartner werden durch den Kat. zusammengeführt
- Reaktionspartner werden durch den Kat. räumlich günstig zueinander ausgerichtet



Das Zusammenwirken der beiden letzten Effekte erleichtert die Reaktion in enzymähnlicher Weise

Nachteile:

- Durch unerwünschte Wechselwirkung der Lewis-Säure mit der Lewis-Base kann der Katalysator inaktiviert werden

8. Zusammenfassung und Ausblick

-Verschiedenen Arbeitsgruppen gelang die Entwicklung vieler Arten multifunktionaler Katalysatoren für die asymmetrische Synthese

-Folgende Synthesemethoden sind besonders vielversprechend:

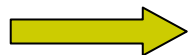
CBS-Reduktion

zweikernige Katalysatoren von Shibasaki et al.

Metall-Salen-Komplexe von Jacobsen et al.

chirale zweikernige Zn-Komplex von Trost et al.

-Weiterhin großer Bedarf an neuen multifunktionellen Katalysatoren



Das Konzept der doppelten Aktivierung wird mit großem Aufwand weiterentwickelt

