07.11.2005

Vortrag zu Organisch-chemisches Fortgeschrittenenpraktikum Teil II b
WS 2005/06 - an der Universität Hannover

Henry-Reaktion

Vortrag von Soudeh Ehsani
Betreut von Gunnar Ehrlich

Gliederung:

1. Einleitung 1
2. Mechanismus der Henry-Reaktion 1
2.1 Aldol-Reaktion als Analogon der Henry-Reaktion 2
2.2 Henry-Reaktion 3
2.3 Henry-Reaktion in Wasser 5

3. Asymmetrische Henry-Reaktion 7
3.1 Fluoridkatalysierte enantioselektive Henry-Reaktion 7
3.2 Enantioselektive direkte Henry-Reaktion in Gegenwart eines Lithium/ Lanthan-Katalysators 8
3.3 Henry-Reaktion von α-Ketoestern in Gegenwart eines Kupfer-Bisoxazolidin-Komplexes 9
3.4 Zinktriflat als Katalysator für die enantioselektive Henry-Reaktion 10

4. Henry-Reaktion in Naturstoffsynthese 14
4.1 Insekten-Pheromonsynthese mit Hilfe der Henry Reaktion 14
4.2 Nitroalkene als Verteidigungskomponente von Termiten 15

5. Literatur 17

1. Einleitung:

Die Entschlüsselung des Lebens ist die treibende Kraft der Naturwissenschaften. In der organischen Chemie, insbesondere in der Naturstoffchemie, wird die Nachahmung der aus der Natur gewonnenen Substanzen angestrebt, um diese dann in meist veränderter Form in unterschiedlichen Gebieten, wie z. B. in der Medizin einzusetzen.

Die Reaktion, ohne die die Synthese organischer Moleküle undenkbar wäre, ist die Knüpfung zweier Kohlenstoffatome, aus der sich der Grundkörper jedes organischen Moleküls bildet.

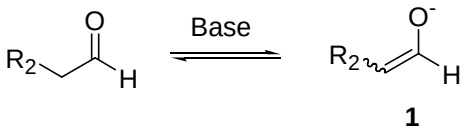
Im Folgenden wird die Henry-Reaktion als eine Möglichkeit zur C-C-Kupplung diskutiert. In diesem Zusammenhang werden die seid kurzem entwickelten Katalysatoren für eine asymmetrische Variante der Reaktion vorgestellt. Anschließend werden Beispiele aus der Naturstoffchemie dargestellt, wo die Henry-Reaktion zum Tragen kommt.

Zum besseren Verständnis des Grundmechanismus der Reaktion wird die Aldol-Reaktion kurz dargestellt.

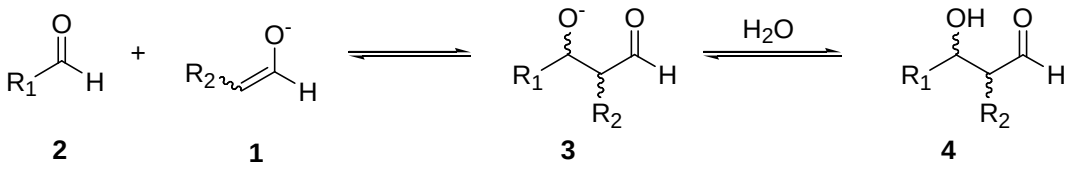
2. Mechanismus der Henry Reaktion

2.1 Aldol-Reaktion als Analogon zur Henry-Reaktion:

Die Aldolreaktion, aus der sich auch die Henry-Reaktion ableiten lässt, ist eine Reaktion zwischen einem Enolat 1 und einem Aldehyd 2/Keton[2]. Die Aldol-Reaktion kann sowohl basen- als auch säurekatalysiert ablaufen.

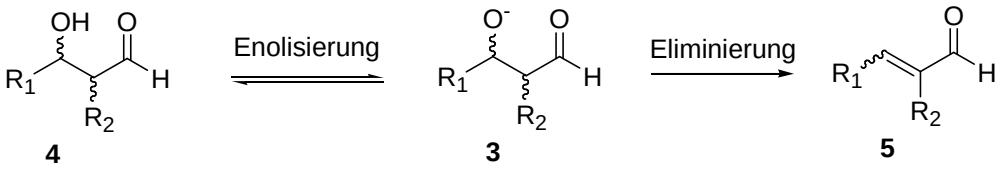


Das Enolat-Ion ist umgeben von Aldehyden 2, die intakte, elektrophile Carbonyl-Kohlenstoffatomen besitzen. Diese werden nucleophil vom Enolat-Ion 1 angegriffen und es entsteht die Alkoxycarbonylverbindung 3.



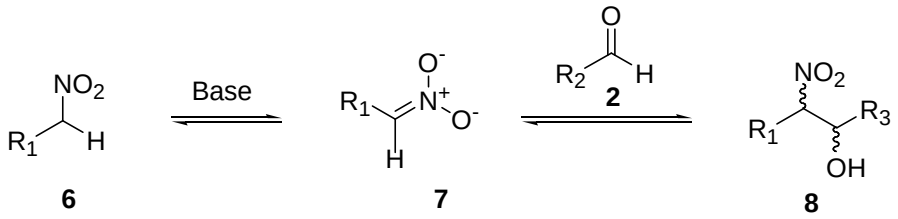
Das Produkt dieser Reaktion ist ein β-Hydroxycarbonylverbindung (Aldol) 4.

Die Konkurrenz-Reaktion, die nach der Aldol-Bildung einsetzten kann, ist die Eliminierung der Hydroxygruppe nach erneuter Enolisierung und damit die Dehydratisierung zur α,β-ungesättigten Carbonylverbindung 5. Um diese Reaktion zu vermeiden, muss die Basizität der Reaktion kontrolliert werden.



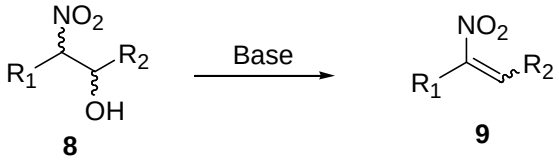
2.2 Henry Reaktion:

Die Henry-Reaktion, auch Nitroaldol-Reaktion genannt, stellt ebenfalls eine Möglichkeit zur basenkatalysierten C-C-Kupplung dar [1]. Dabei reagiert das Nitroalkan 6 mit einem Aldehyd 2, ähnlich einer Aldoladdition - daher auch der Name „Nitroaldol-Reaktion“- zu einem β-Nitroalkohol 8.



Die Deprotonierung des Nitroalkans 6 und das daraus resultierende Anion 7 kann nicht als Enolisierung bzw. Enolat-Ion bezeichnet werden. Doch die chemische Reaktivität dieses Anions 7 entspricht der eines Enolats. Das Produkt der Deprotonierung des Nitroalkans 6 wird als Nitronat 7 bezeichnet.

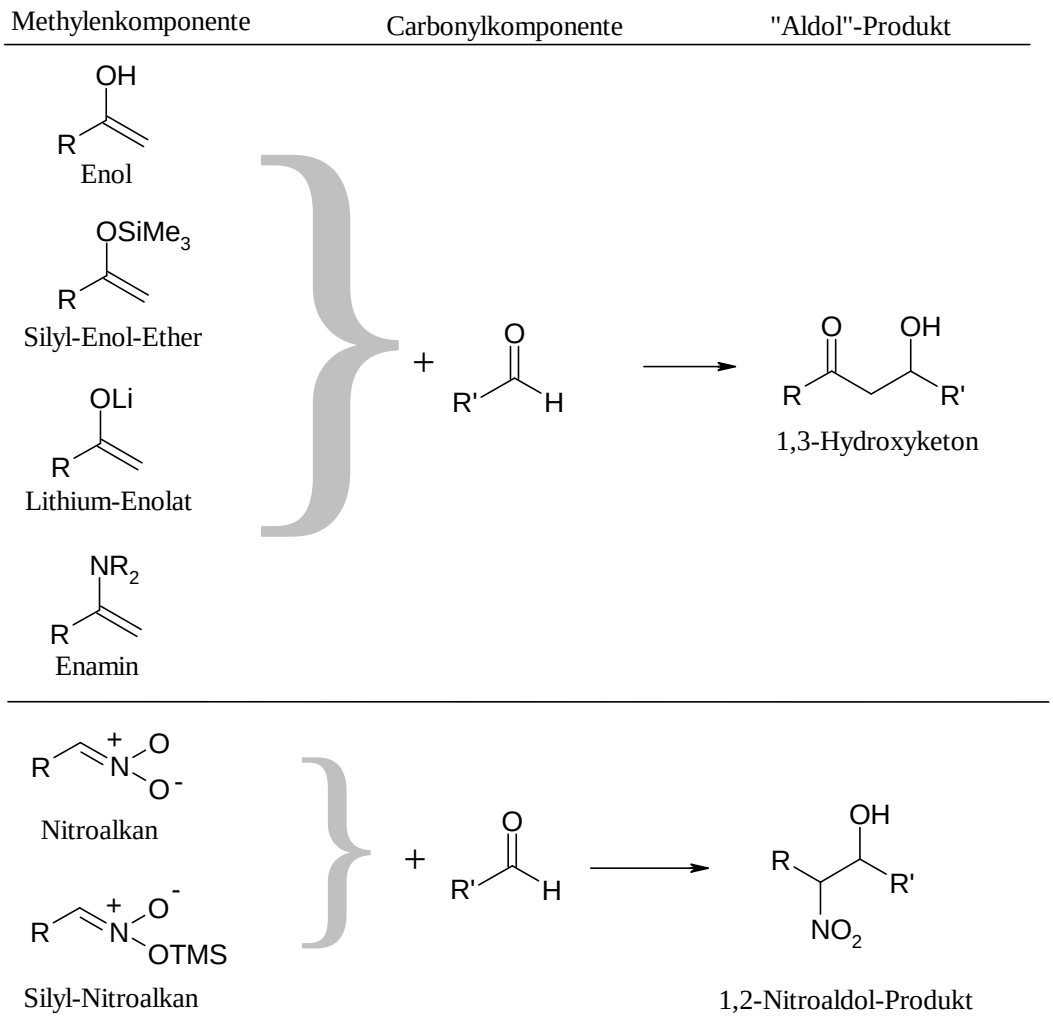
Auch bei der Nitroaldol-Reaktion ist die Kontrolle der Basizität unabdingbar, da es ansonsten wie bei der Aldolreaktion zur Eliminierung von Wasser kommen kann, wodurch Nitroalkene 9 entstehen.



Diese Konkurrenzreaktion kann ebenfalls durch milde Reaktionsbedingungen unterdrückt werden.

Die Henry-Reaktion kann ebenso wie Aldol-Reaktion auch mit Ketonen als Carbonylkomponente durchgeführt werden, doch in der Praxis hat sich herausgestellt, dass eine einfache Henry-Reaktion eines Nitroalkans mit einem Keton in den meisten Fällen zu schlechten Ausbeuten führt.

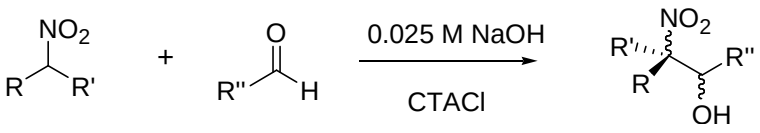
Im Folgenden werden einige bekannte Komponenten dargestellt, die in der Lage sind, eine Aldol- oder aldolanaloge Reaktion durchzuführen [2]:



Es ist ebenfalls möglich, anstatt das Nitroalkan während der Reaktion durch eine Base zum Nitronat zu deprotonieren, in Analogie zu Silylenolethern ein silylgeschütztes Nitronat einzusetzen.

2.3 Henry-Reaktion in Wasser

Ballini *et al*. haben festgestellt, dass die Reaktion von Nitroalkanen mit Aldehyden auch in wässriger 0,025 M NaOH und in Anwesenheit von Cetyltrimethyl-ammoniumchlorid (CTACl) zu guten Ausbeuten führt [1]. Dabei kommt es aufgrund der milden Reaktionsbedingungen auch nicht zu den üblichen Nebenreaktionen wie z. B. zu Retro-Aldol-Reaktionen oder Eliminierung des 2-Nitroalkohols zum Nitroalken.



In Tabelle 1 sind die eingesetzten Aldehyde und Nitroalkane zusammengefasst. Exzellente Ausbeuten mit kurzer Reaktionszeit können mit aliphatischen Aldehyden erzielt werden (Eintrag 3g, 3i, 3m und 3n).

Etwas weniger gute Ausbeuten werden bei aromatischen Aldehyden beobachtet (Eintrag 3a, 3b, 3k und 3l).

Dabei ergeben sowohl primäre als auch sekundäre Nitroalkane gute Ausbeuten.

Insgesamt stellt diese Methode eine ökonomische Möglichkeit zur Darstellung von Nitroalkanen in großen Maßstäben dar.

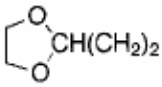
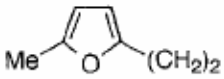
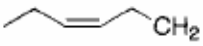
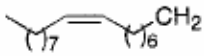
Entry	R	R'	R"	Yield (%)	Reaction time (h)
3a	H	H	C_6H_5	70	2
3b	H	Et	C_6H_5	71	2
3c	H	Me	2-Furanyl	70	3
3d	H	Me	*p*-$NO_2C_6H_4$	72	4
3e	H	$CH_3(CH_2)_3$	*p*-$NO_2C_6H_4$	66	6
3f	H	$CH_3(CH_2)_2$	$Ph(CH_2)_2$	85	5
3g	H	Me	$Ph(CH_2)_2$	94	2
3h	H	$THPOCH_2$	$Ph(CH_2)_2$	85	3
3i	H		$Ph(CH_2)_2$	90	3
3j	Me	Me	$Ph(CH_2)_2$	88	6
3k	H	Me	*c*-C_6H_{11}	86	2
3l	H	$CH_3(CH_2)_4$	*c*-C_6H_{11}	85	2
3m	H	Me		90	6
3n	H	$CH_3(CH_2)_4$		95	3
3o	H	$HO(CH_2)_6$		75	3
3p	H	$CH_3(CH_2)_2$		85	3
3q	H	$CH_3CO(CH_2)_2$	$CH_3(CH_2)_2CH(CH_3)$	85	2
3r	H	$MeO_2C(CH_2)_2$	Et	84	3
3s	H	$MeO_2C(CH_2)_6$	Et	80	3
3t	$-(CH_2)_5-$		Et	85	3

Tabelle 1.: Darstellung von 1,2-Nitroalkoholen[1]

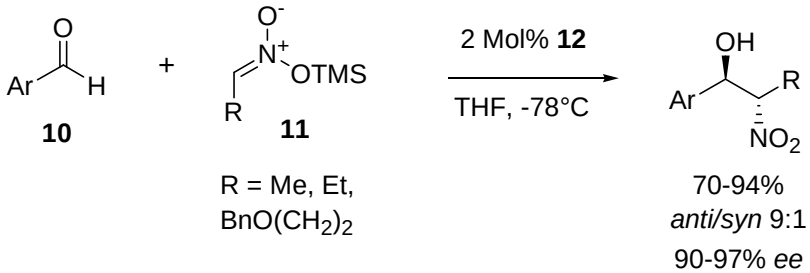
3. Asymmetrische Henry-Reaktion

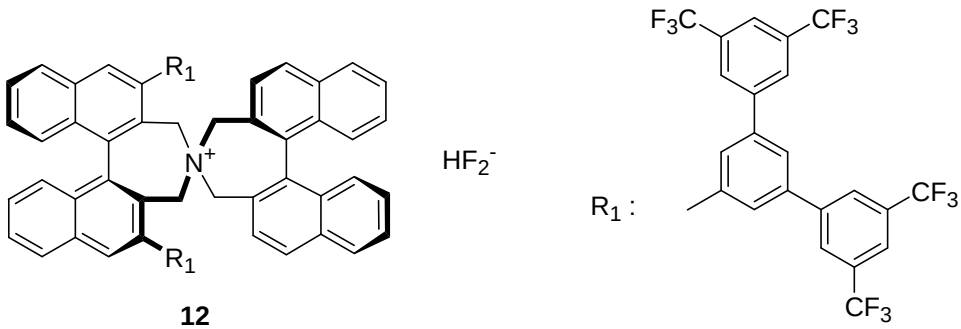
Bis vor einigen Jahren war die *syn/anti*-Kontrolle der Henry-Reaktion praktisch nicht möglich. Der Mangel an geeigneten Bindungsstellen, sowohl in den pronucleophilen Nitroalkanen als auch in den Aldehydkomponenten, hat lange Zeit ein Hindernis bei der Entwicklung einer allgemein anwendbaren Strategie auf der Basis kovalent gebundener chiraler Hilfsliganden dargestellt.

3.1 Fluoridkatalysierte enantioselektive Henry-Reaktion:

Erst im Jahre 2003 gelang es zwei Arbeitsgruppen unabhängig von einander, eine Möglichkeit zur enantioselektiven Henry-Reaktion zu entwickeln [3].

Dabei handelt es sich um die Addition eines Trimethylsilylnitronats 11 an einen aromatischen Aldehyd 10 in Gegenwart von 2 Mol-% des chiralen quartären Ammoniumfluorid-Salzes 12:



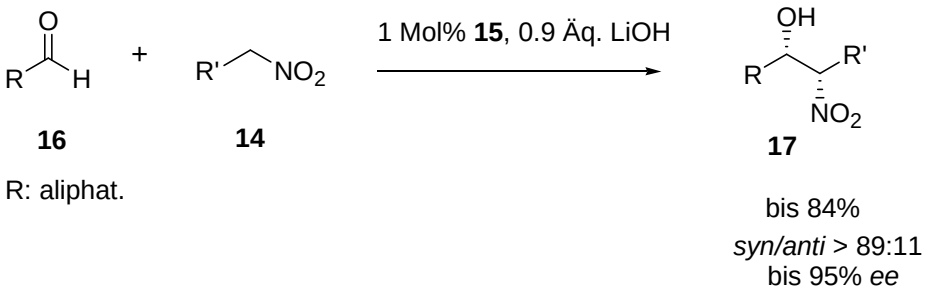


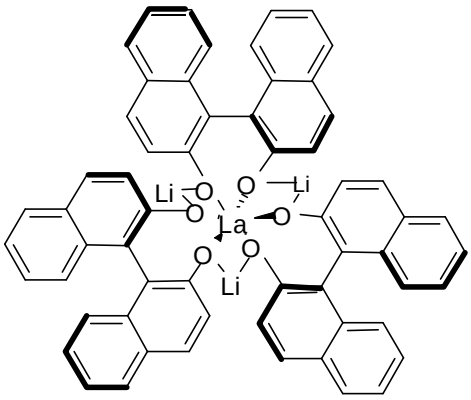
Das Produkt 13 dieser Umsetzung entsteht gewöhnlich in einem *syn/anti*-Verhältnis von mehr als 90:10 und mit über 90% *ee.* Dieselbe Umsetzung mit aliphatischen Aldehyden ergibt weniger gute Resultate.

3.2 Enantioselektive direkte Henry-Reaktion in Gegenwart eines Lithium / Lanthan-Katalysators

Einen Katalysator, der eine direkte Reaktion von nicht modifizierten Nitroalkanen mit Aldehyden enantioselektiv mit überwiegender *syn*-Selektivität ergibt, haben Shibasaki *et al.* 2004 entwickelt [3]. Damit ist diese Methode komplementär zu der oben dargestellten Silylnitronat-Umsetzung, welche *anti*-Nitroalkohole liefert.

Der entwickelte Katalysator 15 ist ein chiraler Metallkomplex mit zwei unterschiedlichen Bindungsstellen, einer sauren und einer basischen. Diese befinden sich in direkter Nachbarschaft und sind in der Lage, unabhängig von einander die Nitroverbindung 14 und das Aldehydsubstrat 16 zu aktivieren. Dazu genügt 1 Mol% des Katalysators 15 + 1Äquiv. H_2O + 0,9 Äquiv. BuLi.





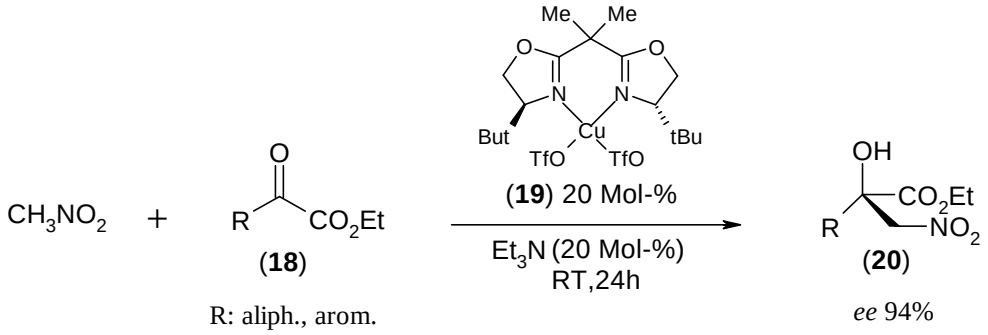
Katalysator (**15**)

Die Reaktion ergibt Ausbeuten bis zu 84% mit hoher Enantioselektivität bis zu 95% *ee*. Als Hauptstereoisomer entsteht das 1,2-*syn*-Produkt 17.

3.3 Henry-Reaktion von α-Ketoestern in Gegenwart eines Kupfer-Bisoxazolidin-Komplexes

Es gibt kaum generelle Methoden für die katalytische Henry-Reaktion mit Ketonen. Dies liegt daran, dass im allgemeinen Ketone langsamer als Aldehyde reagieren und die Henry-Reaktion von Ketonen mit Nitroalkanen reversibel sein kann.

Eine bemerkenswerte Ausnahme stellt die Henry-Reaktion von α-Ketoestern (Pyruvaten) 18 mit Nitromethan in Gegenwart des Bis(oxazolin)kupfer-Komplexes 19 und Triethylamin dar [3].

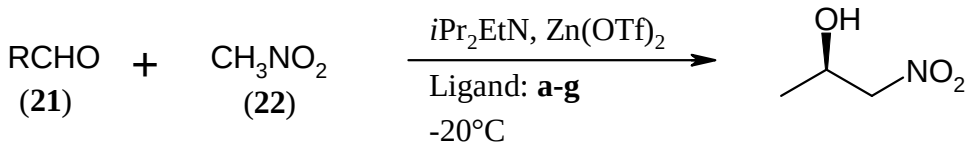


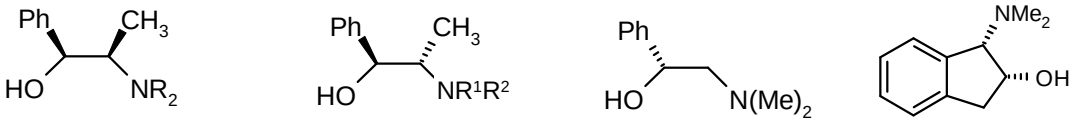
Die Reaktion ist hoch enantioselektiv, mit je 20 Mol-% Triethylamin und dem Katalysator 19 können Nitroaldole 20 mit bis zu 94% *ee* erzielt werden. Dies ist jedoch nur möglich, wenn alle Komponenten vorhanden sind, beim Weglassen einer der Komponenten findet keine Reaktion statt, zusätzlich ist die Enantioselektivität stark von der Stöchiometrie des Katalysatorsystems abhängig.

3.4 Zinktriflat als Katalysator für eine enantioselektive Henry-Reaktion

Die jüngste Entwicklung zur enantioselektiven Nitroaldol-Reaktion wurde von Laso *et al.* durchgeführt [4]. Dabei wird auf das Einsetzten von komplexen Katalysatoren verzichtet, an deren Stelle wird ein einfaches Zn^{II} -Salz in Gegenwart von Hünig-Base und einem chiralen Aminoalkohol als Ligand (a-g) eingesetzt.

Mit Zinktriflat, Diisopropylamin und (+)-*N*-Methylephedrin (+)-NME als chiralen Aminoalkohol-Liganden ergibt die Reaktion sowohl für aromatische als auch für aliphatische Aldehyde mit Nitromethan (22) eine gute Ausbeute mit hoher Enantioselektivität:





a: R = Me
b: R = *n*-Bu
c: R = H

d: R^1 = Me, R^2 = H
e: R^1 = R^2 = Me

f

g

Die eingesetzten Carbonylkomponenten sind in der Tabelle (2) zusammengefasst.

Als Repräsentant der aliphatischen und aromatischen Aldehyde wurden 3-Phenylpropanal 21a und Benzaldehyd 21i in Anwesenheit von stöchiometrischen Mengen von $Zn(OTf)_2$, Diisopropylethylamin und den chiralen Aminoalkohol-Liganden (a-g) eingesetzt.

Wie die Ergebnisse in Tabelle (3) zeigen, können mit (+)-*N*-Methylephedrin a die höchste Ausbeute und die höchste Enantioselektivität erzielt werden.

Ligand	Product 26a (R = $PhCH_2CH_2$) Conv. [%][b]	ee [%][c]	Product 26i (R = Ph) Conv. [%][b]	ee [%][c]
a	>99	90	>99	70
b	>99	40	>99	20
c	0	–	20	8
d	37	24	60	40
e	>99	0	85	0
f	35	0	0	–
g	>99	8	90	20

Tabelle 2: Auswirkung der Struktur unterschiedlicher Aminoalkohol-Liganden auf die Ausbeute und die Selektivität der Henry-Reaktion von Nitromethan (22) mit den Aldehyden 21a und 21i.

Die Liganden b, e und g ergeben zwar gleich hohe Ausbeuten, jedoch deutlich niedrigere *ee*-Werte, während mit c, d und f weder gute Ausbeuten noch eine Selektivität erzielt werden kann.

Außer den oben dargestellten Einfluss der Struktur des Aminoalkohol-Liganden spielt das Verhältnis der eingesetzten Komponenten ebenfalls eine wichtige Rolle für die Effektivität der Reaktion.

Entry	$Zn(OTf)_2$ [%][b]	iPr_2EtN [%][b]	(+)-NME [%][b]	Conv. [%][c]	ee [%][d]
1	30	30	30	>99	80
2	30	30	45	90	90
3	30	20	45	48	50
4	30	0	45	≤14	≤12
5	30	0	75	88	64
6	20	20	45	>99	84
7	10	10	45	>99	70
8	0	0	135	70	0

Tabelle 3: Einfluss des Mengenverhältnisses zwischen dem Zinktriflat, der Hünigbase und dem Aminoalkohol-Liganden a bei der Reaktion zwischen dem Aldehyd 21a und Nitromethan (22).

Für eine erfolgreiche Reaktion wurde der Grenzwert des Zinktriflats bei 30 Mol-%, relativ zum Aldehyd, gesetzt. Liegt der Wert niedriger als 30 Mol-%, ist mit einer geringeren Selektivität der Reaktion zu rechnen (Eintrag 6 und 7). Ein Optimum der

Ausbeute und der Selektivität (90% Ausbeute, 90% *ee*) konnte mit einem Verhältnis von 30:30:45 (Eintrag 2) erzielt werden. Wird (+)-NME auf 30 Mol-% verringert, kommt es zum deutlichen Absinken der Ausbeute und der Selektivität (Eintrag 1).

Die Menge an *i*Pr_2NEt kann ebenfalls nicht frei variiert werden. Liegt der Wert unter 30 Mol-% oder gar bei 0 Mol-%, wird nur eine sehr geringe Ausbeute mit einer geringen Selektivität beobachtet (Einträge 3 und 4). Jedoch ist zu sehen, dass erstaunlicherweise die Abwesenheit von *i*Pr_2NEt durch den Liganden kompensiert werden kann (Eintrag 5). Diese Beobachtung bestätigt die doppelte Funktion des Liganden, zum einen spielt er die Rolle der chirale Komponente und zum anderen die Rolle der Base. Somit kann die Reaktion auch allein mit dem Liganden (+)-NME mit einer Ausbeute von 70% als racemisches Gemisch stattfinden (Eintrag 8).

Die Reaktivität der Aldehyde wurde unter den optimierten Bedingungen untersucht. Die ermittelten Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

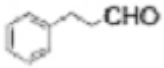
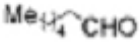
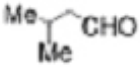
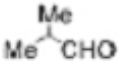
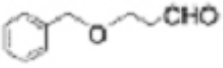
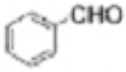
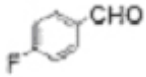
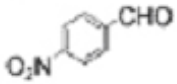
	Aldehyde	*T* [°C]	*t* [h]	Yield [%][b]	*ee* [%][c]
21a		−20	16	90	90
21b		−20	16	83	92
		−40[d]	20	81	94
21c		−20	16	92	92
21d		−20	16	75	90
		−30	16	75	92
21e		−20	15	68	97
		−40[d]	17	78	98
21f		−20	16	72	90
		−40[d]	20	74	94
21g		−20	16	71	96
21h		−20	16	87	74
		−60[d]	16	82	87
21i		−60[d]	45	82 (91)	92
21j		−60[d]	45	68 (80)	89
21k		−60[d]	60	77	84

Tabelle 4: Eingesetzte Aldehyde für die Henry-Reaktion mit Nitromethan (22) und stöchimetrische Mengen von $Zn(OTf)_2$ / iPr_2NEt / (+)-NME.

Die Enantioselektivität liegt für alle eingesetzten aliphatischen Aldehyde über 90%, Aldehyde mit sterischer Hinderung oder Verzweigung ergeben 98% *ee* (Eintrag 21g und 21k). Auch aromatische Aldehyde können mit einer vergleichbaren Ausbeute und Selektivität eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt bei -20°C, niedrigere Temperaturen (-40°C bis -60°C) können zur Erhöhung der Selektivität führen.

Eine Möglichkeit zum Ablauf der Reaktion ist in der Abb. 2 dargestellt.

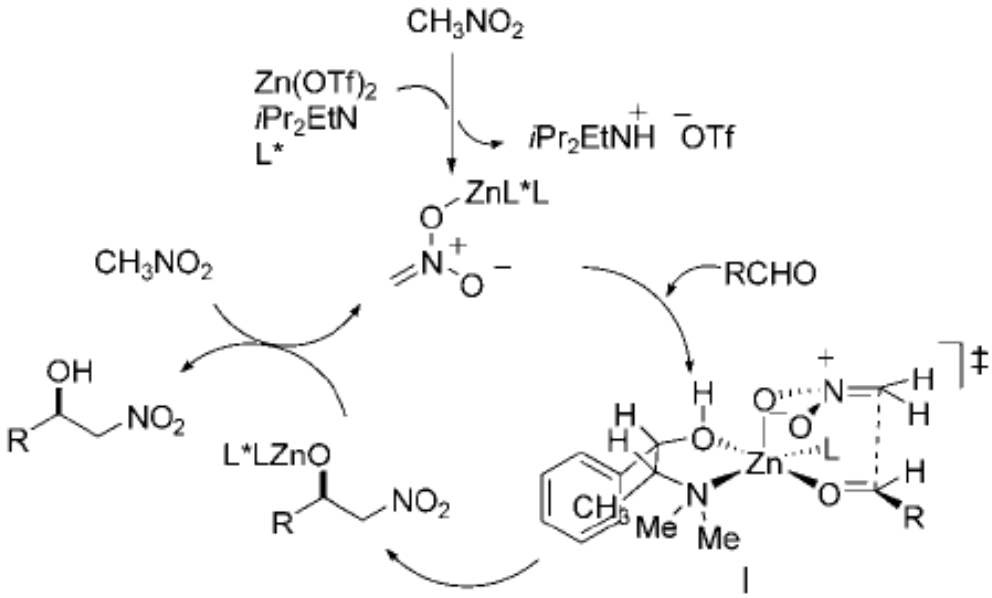


Abb. 2: Möglicher Verlauf und Übergangszustand (I) der katalytischen Henry-Reaktion. L*=(+)-NME

Zunächst findet ein Ligandenaustausch durch (+)-NME am Zink statt. Anschließend erfolgt eine Komplexierung des Lewis-sauren Zinks durch das Nitromethan (22), wodurch die Deprotonierung zum Nitronat erleichtert wird. Des Weiteren wird unter Erweiterung der Koordinationssphäre des Zinkkomplexes der Carbonylsauerstoff des Aldehyds koordinativ gebunden. Nach erfolgter C-C-Bindungsknüpfung wird der zunächst noch koordinativ gebundene Nitroalkohol durch Nitromethan verdrängt.

4. Henry-Reaktion in Naturstoffsynthesen

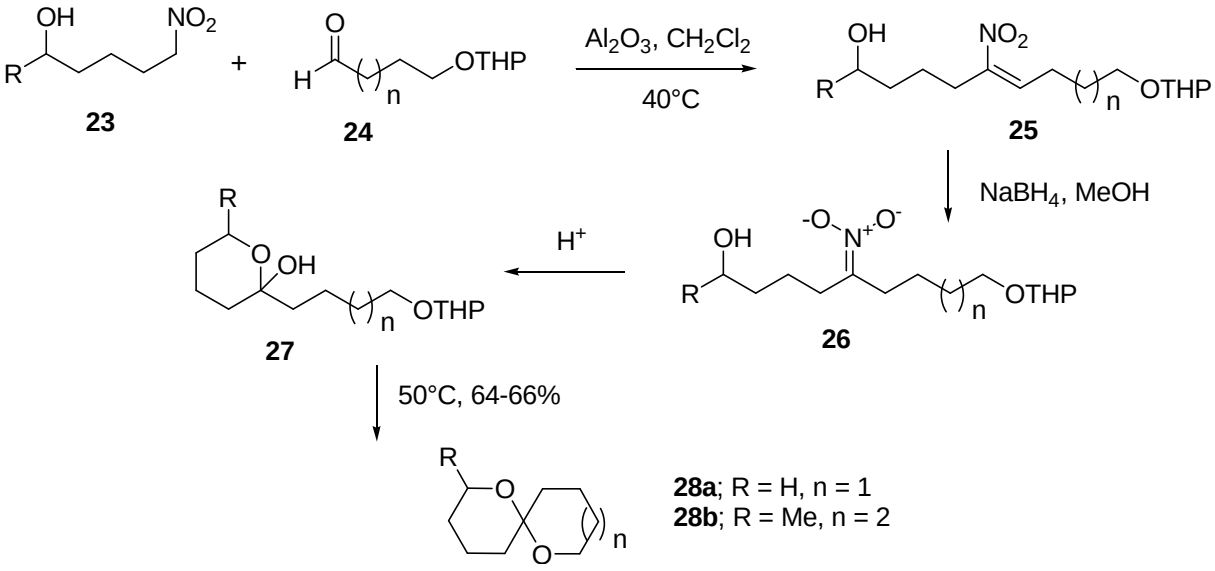
4.1 Insekten-Pheromonsynthese mit Hilfe der Henry Reaktion:

Bei der Synthese der Hauptkomponente des Olivenfliegen-Pheromons (*Dacus oleae*) und des *Andrena haemorrhoa*-Pheromons haben Ballini *et al.* die Henry-Reaktion zur Spiroketalentwicklung mit Erfolg eingesetzt [5].

Abb.1: Olivenfliege (*Ducus oleae*) [7]

Abb.2: *Andrena haemorrho* [8]

Es hat sich herausgestellt, dass sich Nitroalkene als Vorstufe zur Synthese von Spiro[5.5]~ und Spiro[5.6]ketalen einsetzten lassen. Zur Darstellung der Pheromonhauptkomponenten 28a und 28b wird als Erstes eine Aluminiumoxid-mediierte Nitroaldol-Reaktion zwischen dem geschützten Hydroxyaldehyd 24 und dem 5-Nitroalkohol 23 bei RT durchgeführt.



Unter diesen Reaktionsbedingungen findet bei 40°C eine *in situ* Dehydratisierung statt, wodurch das Nitroalken 25 entsteht. Anschließend folgt eine Reduktion mit $NaBH_4$ in Methanol, wodurch das Nitroalken 25 intermediär zum Nitronat 26 reduziert wird. Dieses hydrolysiert sehr leicht zum Hemiketal 27, welches unter sauren Bedingungen zum Spiroketal 28 cyclisiert.

4.2 Nitroalkene als Verteidigungskomponente von Termiten:

Termiten gehören zu den staatenbildenden Insekten. Sie können Staaten mit bis zu 3 Millionen Individuen bilden, die in großen Bauten leben. In einem Termitenstaat leben verschieden Gruppen (Kasten), die in Königin, König, Arbeiter und Soldaten unterteilt werden. Die Königin führt Paarungsflüge zur Partnersuche durch, wirft dann die Flügel ab und hält sich danach mit dem König über viele Jahre nur in der Hochzeitskammer auf, wo sie alle 2-3 Sekunden ein Ei ablegt.

Abb. 3: *Termiten*

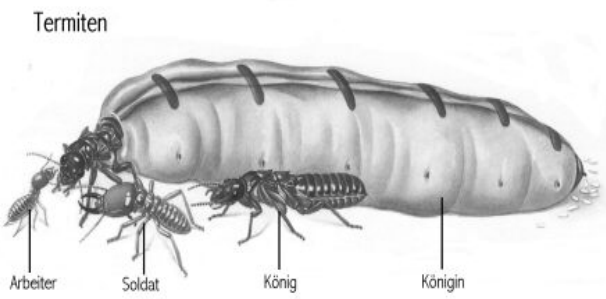
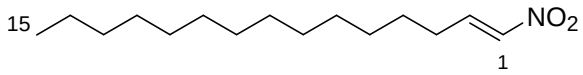


Abb. 4: *Termitenkasten*

Die Soldaten sind im Termitenstaat für die Verteidigung der Arbeiter beim Futtereintrag und Nestbau zuständig.

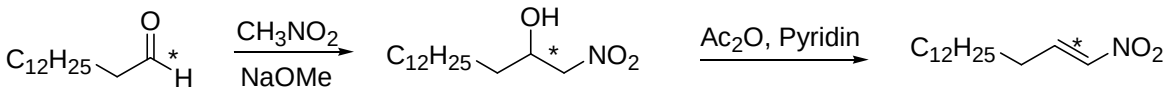
Die Soldaten einer speziellen Termitenspezies *Prorhinotermes simplex* haben ungewöhnlich große Kiefer, aus denen sie ihre Feinde mit einem toxischen Nitroalken 29 ansprühen. Diese Substanz tötet andere Insekten und auch andere Termitenarten [2].



29

Werden die eigenen Arbeiter dieser Termitenspezies von den Soldaten mit dem Gift bespritzt, wirkt es nicht toxisch.

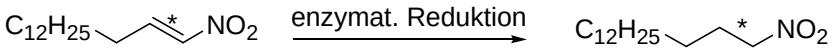
Um den Grund herauszufinden, warum das Gift bei den Arbeitern derselben Spezies nicht toxisch wirkt, haben Prestwich *et al.* die Umsetzung des Giftes in den Termiten verfolt. Dazu haben sie das Nitroalken 29 synthetisch hergestellt und an der Position C-2 mit ^{14}C radioaktiv markiert (*).



29

Nachdem die Termiten damit kontaminiert wurden, fand sich die radioaktive Markierung in dem Nitroalkan 30 wieder.

Die Arbeiter dieser Termitenspezies besitzen ein spezifisches Enzym, welches die Reduktion den Nitroalkens 29 zum Nitroalkan 30 katalysieren kann.



29 **30**

Diese Umsetzung findet nicht bei anderen Insekten statt, da diese nicht das nötige Enzym besitzen.

5. Literatur

[1] R. Ballini, G. Bosica, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425-427.

[2] Clayden, Greeves, Warren, Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2004**, 689-699

[3] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5558-5560

[4] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3949-3952

[5] R.Ballini. M. Petrini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992,** 3159

[6] http://californiaagriculture.ucop.edu/0304OND/pdfs/Olive_Fruit_Fly.pdf

[7] http://www.kreu-fleuch.de/hautfluegler/rotschopf-sandbiene.html

[8] G. Rosini, R. Balini, M. Petrini, P. Sorrenti, *Synthesis* **1985**, 515-517