

Vortrag im Rahmen des OCF-Praktikums, WS 2005-2006

# Die Takai-Reaktion

Vortrag von Viktor Yarovyi  
Betreut von Andriy Stelmakh

Inhalt:

## 1 Takai-Reaktion

- 1.1 Die Einleitung
- 1.2 Mechanismus
- 1.3 Die Ausbeute und Selektivität
- 1.4 Die Koexistenz mit den anderen funktionellen Gruppen

## 2 Takai-Reaktion mit CrCl<sub>3</sub>/Zn

- 2.1 Takai Reaktion mit CrCl<sub>3</sub>-Hexahydrat
- 2.2 Zn als Reduktionsmittel
- 2.3 Die Ausbeute und Selektivität

## 3 Takai-Reaktion bei den Totalsynthesen

- 3.1 Die Totalsynthese von (-)-Callystatin A
- 3.2 Die Totalsynthese von Gigantecin.
- 3.3 Die Totalsynthese von Cappipeltosid A
- 3.4 Die Totalsynthese von Apicularen A
- 3.5 Die Totalsynthese von Laulimaliden

## 4 Takai-Methylierung

- 4.1 Blei als Katalysator
- 4.2 Mechanismus
- 4.3 Anwendung bei der Wittig-Reaktion

## 5 Die Literatur



einem  $\text{CrCl}_2$ - Molekül weiter zu einem Carbodianion 3. Das Carbodianion greift seinerseits den Aldehyd unter der Bildung von (E)- Iodolefin an.

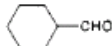
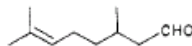
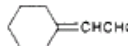

Die Takai-Reaktion kann auch mit anderen Haloformen durchgeführt werden, wobei die Selektivitäten von Iod zu Chlor hin abnehmen. Die Geschwindigkeit der Reaktion mit einem Haloform nimmt in der Reihenfolge  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$  zu.

Wasserfreier  $\text{CrCl}_2$  wird unter Argon mit THF versetzt. Eine Lösung aus Benzaldehyd und Iodoform wird tropfenweise bei der Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  zu  $\text{CrCl}_2$  zugegeben. Nach ca. 3 Stunden wird die Mischung mit Wasser versetzt und dann mit Ether extrahiert (3mal). Das Produkt wird anschließend mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und mit einer Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das farblose Öl als Produkt mit einer Ausbeute von 87% und einem E/Z-Verhältnis von 94/6 (Abb.1).

Als Modifikation, der für die Reaktion benötigte Chrom(II)-chlorid wird durch die Umsetzung von  $\text{CrCl}_3$  mit  $\text{LiAlH}_4$  erhalten. Bei der Verwendung der anderen Übergangsmetalle, Zn, Sc, V anstatt von Cr wurde sehr kleine Ausbeute von Iodolefin festgestellt.

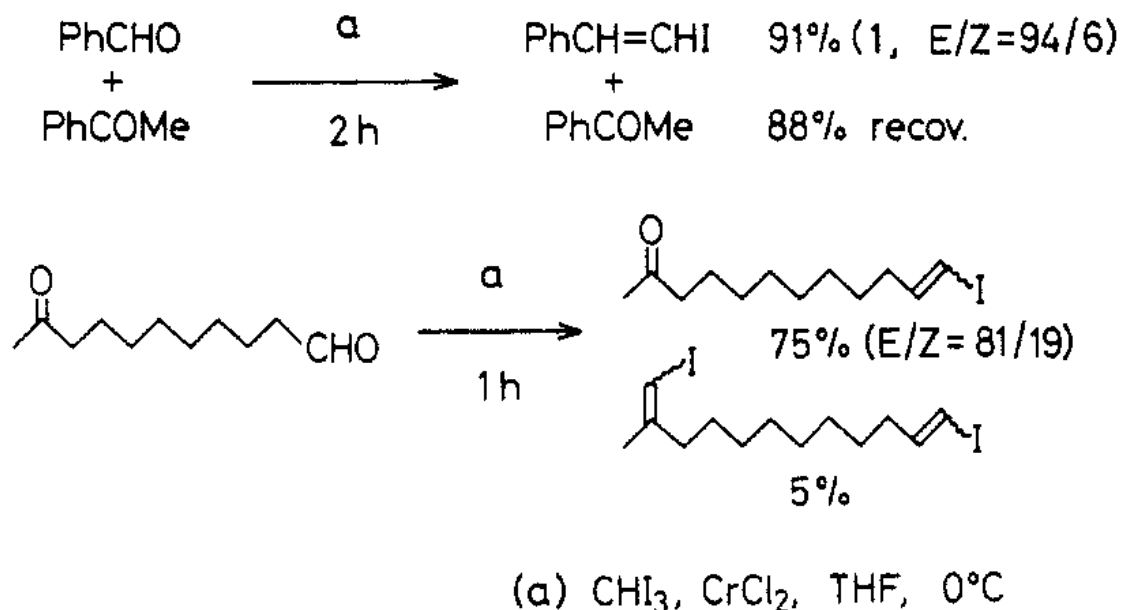
Um die Selektivität und die Breite der Reaktion zu untersuchen, wurden aliphatische und aromatische Aldehyde mit verschiedenen Haloformen umgesetzt.

Die Umsetzung von  $\text{PhCHO}$  mit Iodoform liefert die beste Ausbeute im Vergleich mit anderen Aldehyden. Bei  $0^\circ\text{C}$  und nach 3 h schon ein (E)-Iodolefin erhalten (E/Z= 94/6). Mit Brom und Chlor als Haloformen lagen die Ausbeuten entsprechend bei 70% und 76%. Die Reaktion von Aldehyden mit Chloroform findet in THF bei  $65^\circ\text{C}$  statt (4, 8 und 13). Wenn Bromoform eingesetzt wurde, ergab sich immer ein Gemisch (ungefähr im Verhältnis 1:1), in dem die Brom- und Chlorolefine nachgewiesen wurden, das Halogenaustausch (2, 6). Um die gleichzeitige Auftritt der beiden Olefine in der Lösung zu vermeiden und die Ausbeute von Bromolefinen zu erhöhen, wurden  $\text{CrBr}_3$  und  $\text{LiAlH}_4$  eingesetzt (3, 7, 10, 12 und 15). Die Reaktion von Benzaldehyd mit Iodoform liefert die beste Ausbeute und hohe Selektivität. Bei der Reaktionen mit aliphatischen oder cyclischen Aldehyden werden nicht so gute Ergebnisse erhalten.

run	aldehyde	haloform X	temp, °C	time, h	yield, <sup>b</sup> %	E/Z <sup>c</sup>
1	PhCHO	I	0	3	87	94/6
2		Br	25	1.5	X = Br, 32	95/5
					X = Cl, 43	95/5
3		Br <sup>d</sup>	50	1	70	95/5
4		Cl	65	2	76	95/5
5	OctCHO	I	0	2	82	83/17
6		Br	25	2	X = Br, 37	89/11
					X = Cl, 32	90/10
7		Br <sup>d,f</sup>	50	2	61	87/13
8		Cl	65	4	76	94/6
9		I	0	1	78	89/11
10		Br <sup>d,e</sup>	65	4	66	94/6
11		I	0	2.5	84	82/18
12		Br <sup>d</sup>	50	2.5	55 <sup>f</sup>	89/11
13		Cl	65	2.5	55 <sup>f</sup>	92/8
14		I	0	0.5	76	75/25-55/45 <sup>g</sup>
15		Br <sup>d</sup>	50	1	73	81/19
16		I	25	4	75	
17	[Bu <sub>2</sub> O=O]	I	25	21	51	
					recov 43	

Es ist noch zu beachten, dass die Ketone sehr selten bei der Takai-Reaktion verwendet werden, da sie durch langsame Reaktion nicht ausreichend hohe Ausbeute und Selektivität mit sich bringen. Die Koexistenz der beiden funktionellen Gruppen in einem Molekül wird aber toleriert. Bei der Reaktion eines Gemisches aus Keton und Aldehyd wird 91% des umgesetzten Aldehyds und 88% nicht reagierten Ketons erhalten (Abb.3)

Abb.3



## Takai- Reaktion mit CrCl<sub>3</sub>/Zn

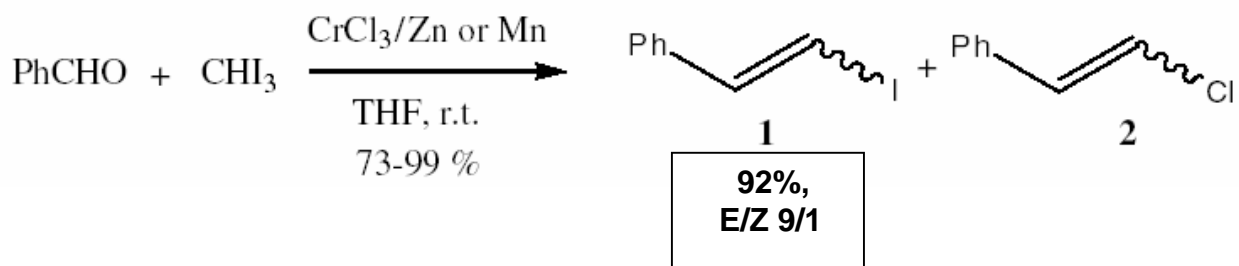
Als alternatives Verfahren in der Takai-Reaktion hat sich die Verwendung eines Chrom(III)-Chlorhexahydrats als geeigneter Ausgangspunkt für Cr(II) durchgesetzt. Mit Zn als Reduktionsmittel von Cr(III) kann man eine Halogenierung von Aldehyden mit einer Ausbeute von 63-99% durchzuführen.

Arbeitsgruppe von Jacques Audebert aus Frankreich hat sich mit der Verbesserung der Takai-Reaktion befasst und so auf Idee gekommen nicht so teurer CrCl<sub>2</sub> zu benutzen, stattdessen wird ein CrCl<sub>3</sub> mit Zn oder Mg reduziert und so erhaltener CrCl<sub>2</sub> weiter in situ umgesetzt.

Der dunkelgrüne Komplex [Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl·2H<sub>2</sub>O wird bei Temperatur von etwa 110-120°C hellgrün, da nur zwei Wassermoleküle geblieben sind; um die auch zu entfernen, ist es notwendig bis auf 300°C zu erwärmen. Die violette Farbe des Komplexes ist charakteristisch für wasserfreier Cr(III)Cl. Wasserfreies CrCl<sub>3</sub> kann in der Flasche einige Tage gelagert werden.

Zuerst wurde die Halogenierung von Benzaldehyd in THF mit Zn oder Mg als Reduktionsmittel betrachtet (Abb.4)

Abb.4

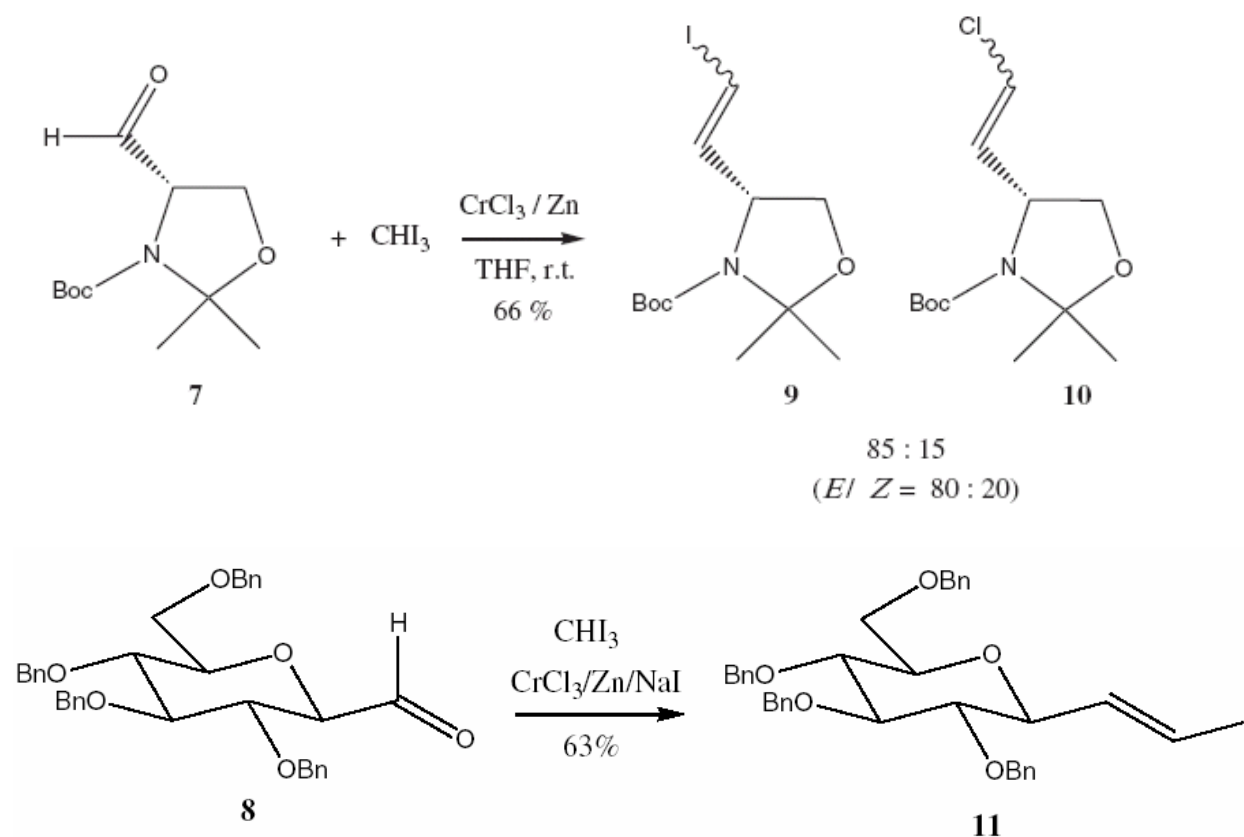


Die Reaktion mit Mg dauerte 18h, dabei erhielt man 73% von 1-Iodvinylbenzen mit E/Z-Verhältnis von 12/1. Die Verwendung von Zn bei Takai-Reaktion liefert bessere Ergebnisse. Als Beweis dient dabei erstens der schnellere Farbenwechsel von violett auf dunkelgrün oder dunkelgrau, die Farbe von Cr(II)-Cl, und zweitens die steigende Ausbeute von Endprodukt nach nur 4 h, die Ausbeute betrug dabei 99%. Es ist zu beachten, dass dabei 7% von (E)-2-chlorovinylbenzen (Resultat des Halogenumtauschs) und 92% von 1 mit E/Z-Verhältnis von 9/1 erhalten wurde. Um den Tausch des Halogens zu vermeiden, wurde danach 5 eq. von Natriumiodid eingesetzt. Der Einsatz von Cl als Halogen lieferte die Ausbeute von nur 85%.

RCHO	CHI <sub>3</sub> (equiv.)	CrCl <sub>3</sub> /Zn		NaI (equiv.)	Time (h)	Yield (%)	Ratio	
		(equiv.)	(equiv.)				<i>E</i>	<i>Z</i>
3	2	8	4	—	4	67	100	0
4	1.5	6	3	5	4	64	80	20
5	1.5	6	3	5	3	72	78	22

Wir erhalten mit 3 nur E-Isomere und es war nicht notwendig ein Überschuss von Natriumiodid einzusetzen (Vermeidung eines Halogenaustauschs). Mit der Benutzung der ursprünglichen Bedingungen der Takai-Reaktion (2 eq. von CHI<sub>3</sub> und 6 eq. von CrCl<sub>2</sub>) könnte man nur 32% von 9 isolieren. Durch die Anwendung der alternativen Methode (CrCl<sub>3</sub>/Zn) und einer Aufarbeitung mit 4-t-Butylpyridin waren die Wissenschaftler in der Lage, Derivate mit einer Ausbeute von 66% zu erhalten. Dennoch ist nicht gelungen, die Bildung von Chlorderivaten vollkommen auszuschließen, sogar nach der Zugabe von verschiedenen Mengen des Natriumiodids.

Abb.5



Durch die Anwendung der alternativen Methode beim Aldehyd 8 konnte man Vinyljodid 11 mit einer Ausbeute von 63% darzustellen. Das Resultat war vorteilhaft im Vergleich zu Ergebnissen, die die Takai-reaktion und die katalytische Prozesse lieferten. Es wurden keine Chloralkene detektiert und Vinyljodid wurde dabei als Mischung von E/Z im Verhältnis 19/1 isoliert.

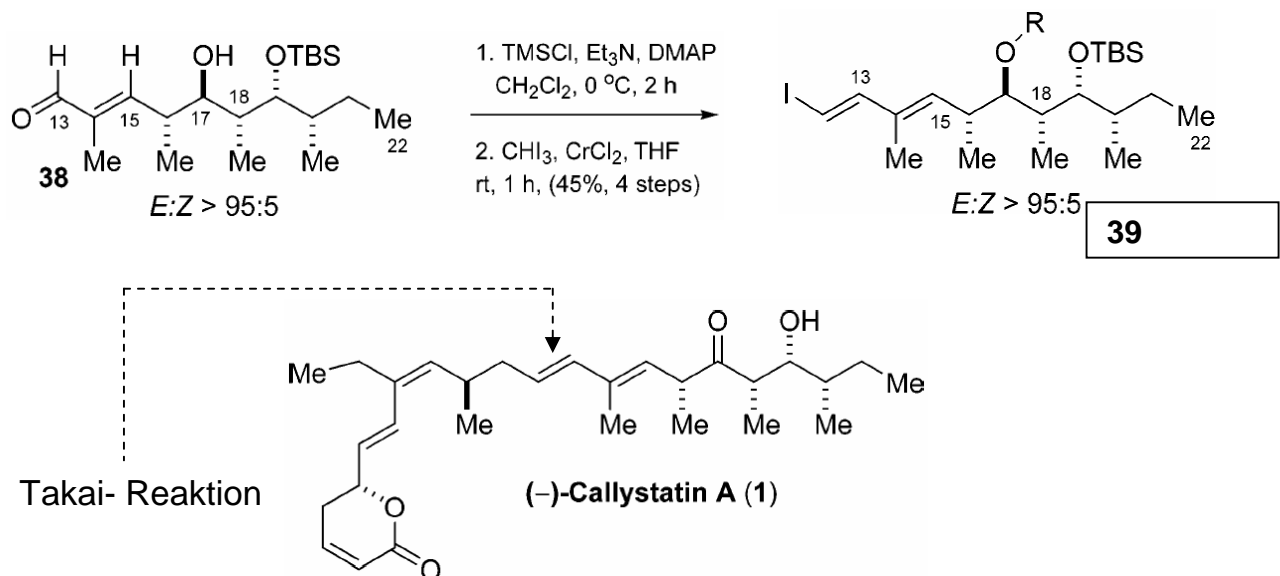
RCHO	CHI <sub>3</sub> (equiv.)	CrCl <sub>2</sub> (equiv.)	CrCl <sub>3</sub> (equiv.)	Zn (equiv.)	NaI (equiv.)	TMSCl (equiv.)	Time (h)	11 (%)	Ratio E/Z
8	1.5	6					6	59	86/14
8	1.5		6	3	5		6	63	95/5
8	2		0.2	6	1	6	6	43	80/20

*Zusammenfassung: Die aromatische Aldehyde im Kombination mit Iodoform sind am besten für die Takai-Reaktion geeignet, da sie ausgezeichnete Ausbeute und höhere Selektivität liefern. Bei den aliphatischen Aldehyden sowie bei den Ketonen betrachtet man niedrige Ausbeute und Selektivität. Aus diesem Grund stellte man fest, dass die Takai-Reaktion noch optimiert werden muss*

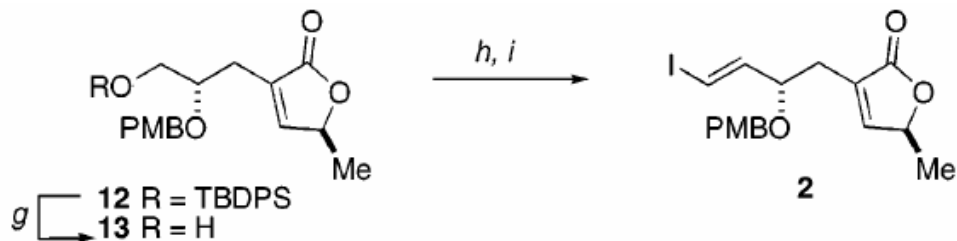
# Takai-Reaktion bei der Totalsynthesen

Die Takai-Reaktion bei den mehrstufigen Totalsynthesen verwendet, weil sie eine schnelle und effektive Methode zur Halogenierung von Aldehyden darstellt.

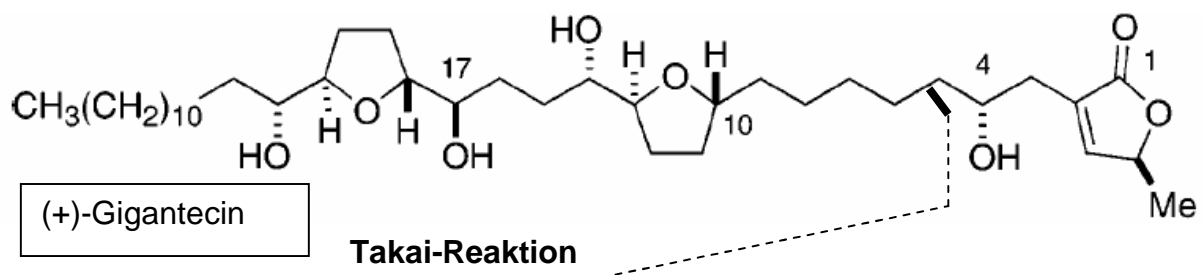
Im Jahr 1997 wurde von Kobayashi und Mitarbeitern aus dem Meeresschwamm *Callyspongia truncata* ein Polyketid, (-)-Callystatin A, isoliert, der höher Antitumoraktivität aufwies. Er gehört zu der Familie der Leptomycine, besitzt cytotoxische Eigenschaften und so hindert der Tumorzellen am Wachstum. Ein Jahr später berichtete Kobayashi über die erste gelungene Synthese von (-)-Callystatin A. Die Synthese besteht aus 19 Einzelschritten und geht von dem N-propionyloxazolidinon aus. Die Ausbeute des Produkts lag bei 3,5%. Bisher gibt es sieben verschiedene Synthesen zur Herstellung von Callystatin A, u.a. von dem Arbeitskreis Pr. M.Kalesse. Aus dem Aldehyd 38 kann durch die Takai-Reaktion die Verbindung 39 hergestellt werden, die dann über die Suzuki-Kopplung weiterreagiert.



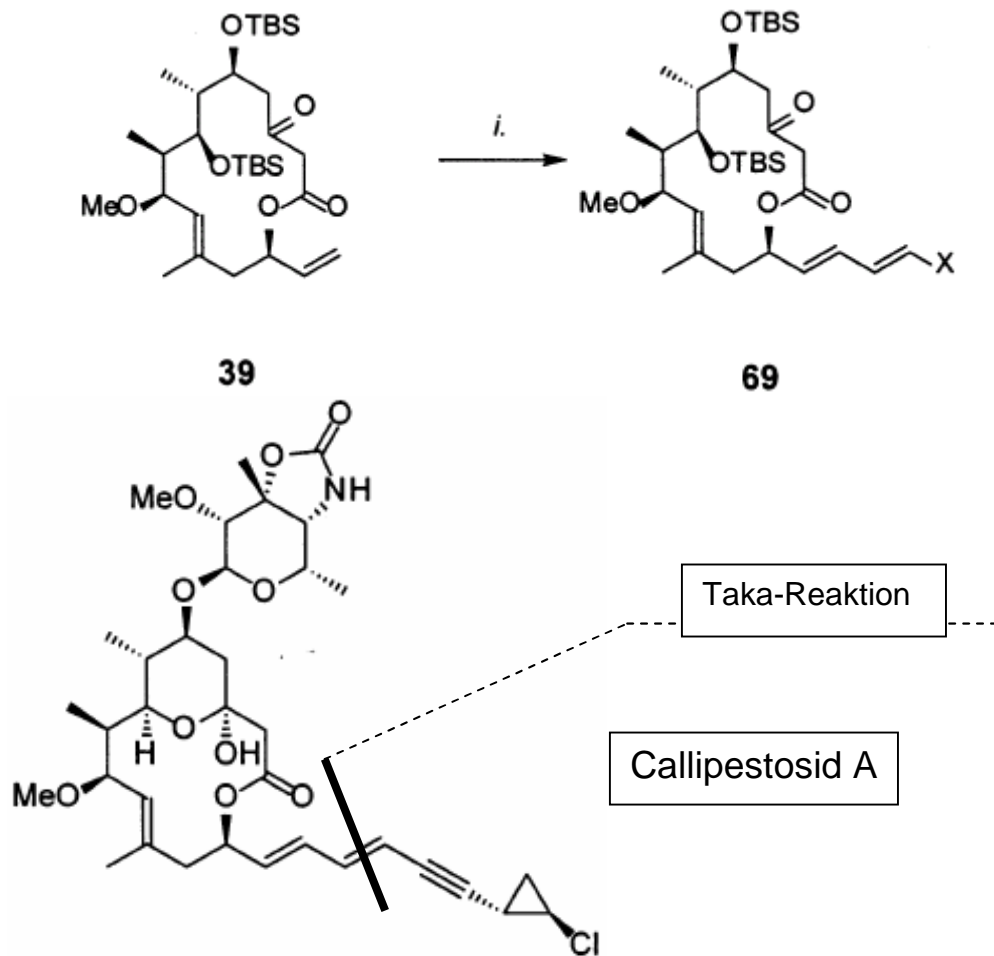
Ein weiterer Naturstoff, der gegen Tumor eingesetzt werden kann, wurde aus *Goniothalamus giganteus* in Asien isoliert und im Jahr 2004 erst im Labor synthetisiert. Es handelt sich hier um den so genannten Gigantecin. Die Synthese besteht dabei aus 19 Einzelschritten mit einer Ausbeute, die bei 71% liegt. Aus der Verbindung 12 kann durch die Takai-Reaktion die Verbindung 2 hergestellt werden, die dann über die Pd-katalysierte Reaktion weiterreagiert.



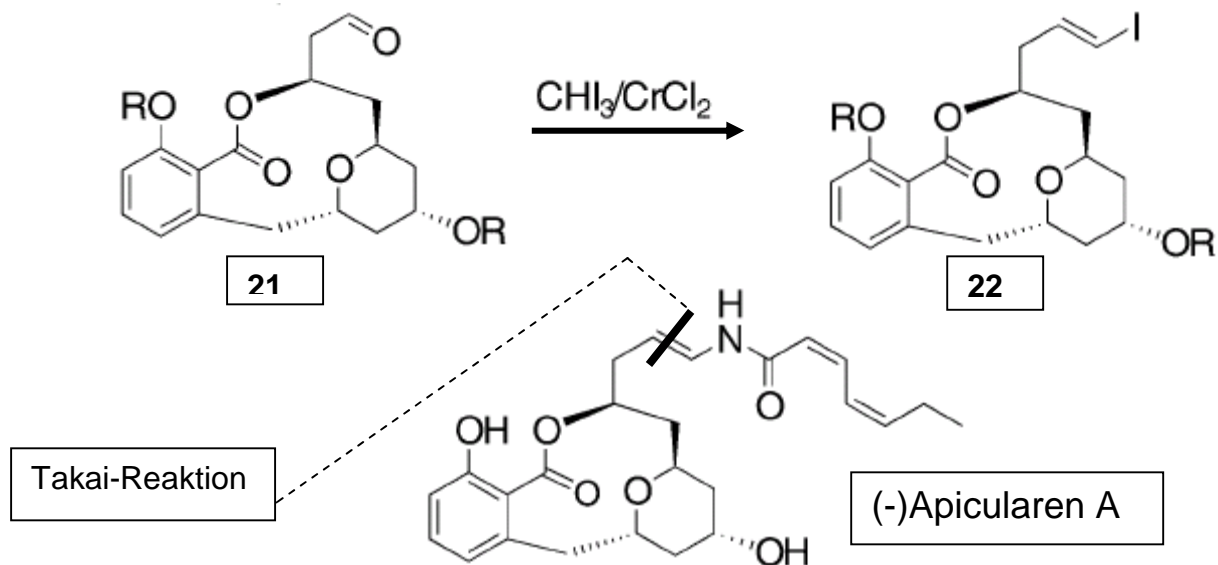
(g): HF-Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, (h): COCl<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (i): CHI<sub>3</sub>, CrCl<sub>2</sub>, THF



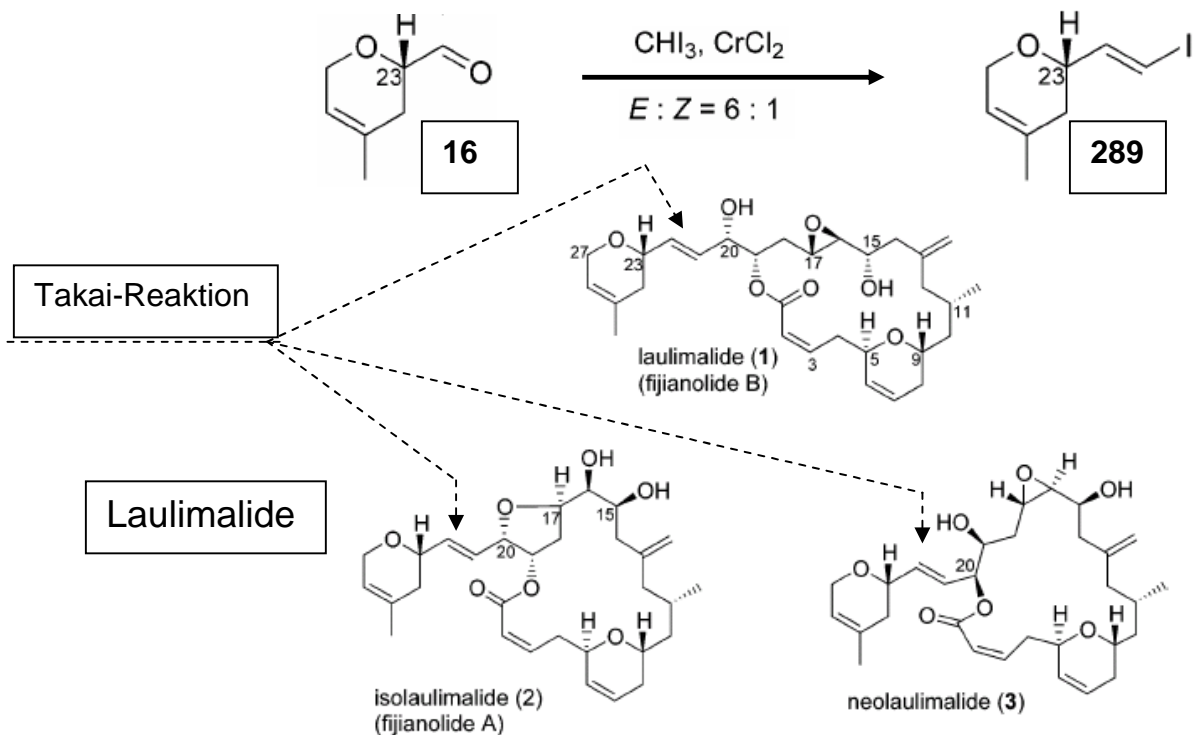
Die Totalsynthese eines neuen Antitumormittels Callipeltosid A wurde im Jahr 2003 von *B.M. Trost und Mitarbeitern* an der Stanford Universität entwickelt. Callipeltosid A wurde erstmals 1996 von Minole in New Caledonia aus dem Pilz *Callipelta* isoliert. Da die Isolation aus dem Pilz nur in sehr geringer Menge den Callipeltosid A liefern kann, musste für eine breite Anwendung eine Methode zur Synthese des Moleküls gefunden werden. Callipeltosid setzt sich aus dem Zucker Callipeltose, der Cyclopropylseitenkette und dem Macrolacton. Unglücklicherweise lieferte die Totalsynthese sehr niedrige Ausbeute, es wurde nur 3,5 mg von Callipeltosid A erhalten. Bei der Reaktion wird über die Kreuzmetathese und die danach folgende Takai-Reaktion aus 39 die Verbindung 69 erhalten (i: crotonaldehyde, Grubb's II catalyst, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 4 h; then CrCl<sub>2</sub>, CHI<sub>3</sub>, dioxane/THF (4/1), 0 °C, 3 h, 10/1 (E/Z), 40%), die dann über die Sonogashira-Kupplung weiterreagiert.



Apicularen A wurde von Jansen und Mitarbeitern während der Überprüfung der Bakterien auf ihre biologischen Eigenschaften identifiziert. Diese Verbindung kann wirksam gegen Wachstum der Krebszellen eingesetzt werden, da sie widerstandsfähig ist. Apicularen A wird mit einer Ausbeute von 40% und in einem E/Z-Verhältnis von 8:1 erhalten. Aus der Verbindung 21 kann durch die Takai-Reaktion die Verbindung 22 hergestellt werden.



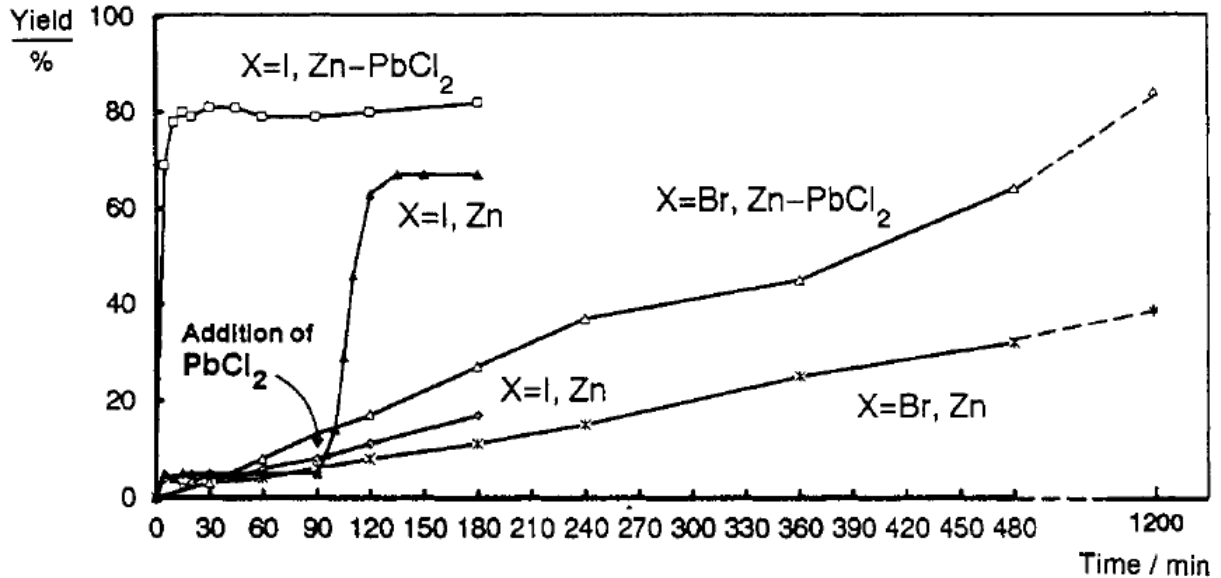
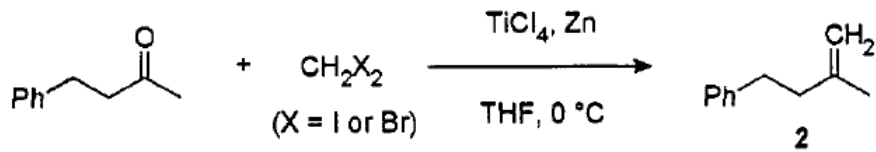
Im Jahr 1988 hat ein pazifischer Meeresschwamm, *Cacospongia Mycofijiensis*, die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler von *University of California* auf sich gezogen, da die von diesem Schwamm gefütterte tropische Fische nach ca. 10 min tot waren. Durch die NMR-Spektroskopie wurde dann geklärt, dass es sich um zwei zytotoxische Macrozyklen handelt: fijianolid B und fijianolid A, die aufgrund seinen zu Taxol ähnlicher Wirkung für die Krebstherapie von Interesse sind. Gleichzeitig hat die andere Arbeitsgruppe diese Verbindungen aus Hyatellenschwamm isoliert und als Laulimalide ("laulima" = people working together) und Isolaulimalide benannt. In den folgenden Jahren wurden Laulimalide bei den anderen Pflanzen identifiziert und isoliert, aber erst im Jahr 1996 gelang es die absolute Struktur mit Röntgen nachzuweisen. Aus der Verbindung 16 kann durch die Takai-Reaktion die Verbindung 289 hergestellt werden, die dann über Transmetallierung weiterreagiert.



## Takai-Methylierung

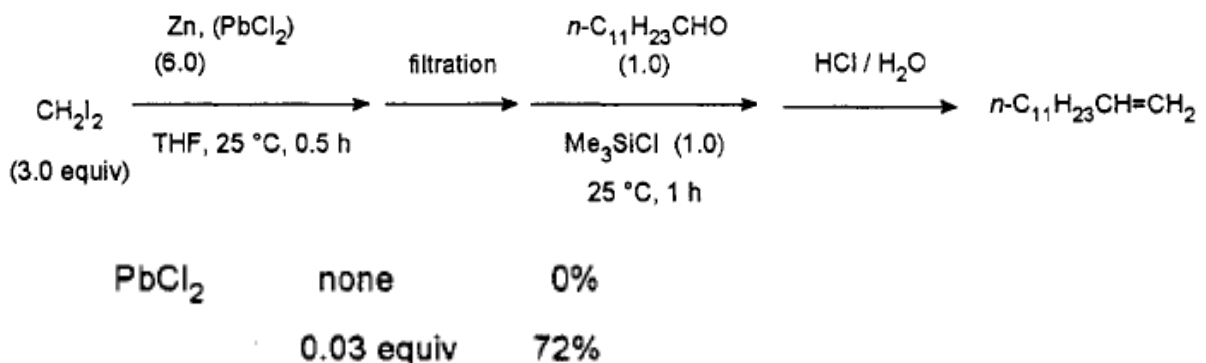
*Katalytische Menge von Blei, die schnelle Reduktion von Zinkcarbenoid ermöglicht, liefert mit Zn in THF ein geminales Dizink, welches seinerseits als Schlüssel für Methylierung der Carbonylverbindungen mit  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , Zn und  $\text{TiCl}_4$  dient.*

Im 1978 wurde über Methylierung von Aldehyden und Ketonen mit  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ - $\text{TiCl}_4$ -Zn-System von *Takai und Mitarbeitern* berichtet. Eine andere Arbeitsgruppe befasste sich auch mit der Methylierung der Aldehyde und kam auf fast dieselben Ergebnisse. Durch den Vergleich zwischen zwei Ergebnissen wurde festgestellt, dass die Unterschiede auf pulverisiertes Zn zurückzuführen sind. Mit Röntgen stellte man fest, dass eine von den Proben Bleireste enthielt, die wenige effektive Probe hatte keine Bleireste. Es wurde angenommen, dass die Zugabe der katalytischen Menge von Pb für die Beschleunigung der Methylierung von Carbonylen verantwortlich ist; am stärksten ist es in einem  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ - $\text{TiCl}_4$ -Zn-System ausgeprägt. Die Aufbereitung von 4-phenyl-2-butanon mit einer Mischung aus  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$  und Zn in THF liefert bei  $0^\circ\text{C}$  und nach 90 min nur 5-8% von **2**. Die Ausbeute nimmt drastisch zu, als wir nach 90 min eine katalytische Menge von  $\text{PbCl}_2$  zugeben. Wenn die katalytische Menge von  $\text{PbCl}_2$  am Anfang der Reaktion zugesetzt wird, erhöht sich die Ausbeute nach nur 30 min der Reaktionszeit auf 81%



Durch die Aufbereitung von Dodecanal in Anwesenheit von  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  mit dem Filtrat aus  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , Zn und katalytischen Menge von  $\text{PbCl}_2$  gewinnt man 1-tridecen (Abb.6) mit einer Ausbeute von 72%, während die gleiche Reaktion ohne  $\text{PbCl}_2$  keine Ausbeute von 1-tridecen ergibt. Es zeigt, dass durch die Zugabe von  $\text{PbCl}_2$  eine rasche Reduktion von Zn zu Dizink erfolgt.

Abb.6



Durch die Zugabe von Zn zu  $\text{CH}_2\text{I}_2$  entsteht erstmals ein Zinkcarbenoid **3**, der entweder mit Zn langsam weiter reagiert oder mit Pb ein Bleicarbenoid **4** darstellt (Abb.7). Bleicarbenoid seinerseits geht eine



## Zusammenfassung:

Die Takai-Reaktion liefert unter milden Bedingungen gute Ausbeute und Selektivität, trotzdem ist die Reaktion nicht stereospezifisch, es werden sehr selten die reine (E)-Isomere erhalten. Die Takai-Reaktion hat ihre Anwendung bei der Totalsynthesen gefunden und wird meistens als Vorstufe für Heck-, Suzuki-, Hiyama-, Sonogischira-Kopplungen eingesetzt.

## Literatur

Takai-Reaktion:

“Simple and selektive Method for RCHO à (E)- RCH=CHX Conversion by Means of a CHX<sub>3</sub>-CrCl<sub>2</sub> System“, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410

“An alternative procedure in der Takai Reaction using chromonium(3) chloride hexahydrate as a Convenient source of chromonium(2)“, *Synthetic Communications*, Vol. 33, No. 21, pp.3733, **2003**

*J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4762-4773

*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12790-12791

*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10396-10415

*Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 6177 ± 6191

Takai-Methylierung:

“A Novel Catalytic Effect of Lead on the Reduction of a Zinc Carbenoid with Zinc Metal Leading to a Geminal Dizinc Compound. Acceleration of the Wittig-Type Olefination with the RCHX<sub>2</sub>-TiCl<sub>4</sub>-Zn Systems by Addition of Lead“, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2668-2670