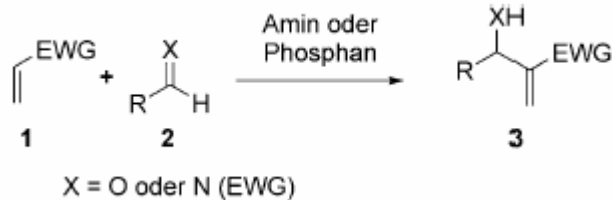


Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

Vortrag im Rahmen des OC-F-Seminars

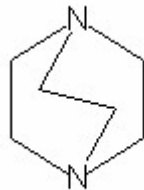
von Sophie Zimmermann
02.06.2008



Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion ist die Kondensation eines **elektronenarmen Alkens** (1) mit einem **Aldehyd** (2) bzw. einem **Imin** (**Aza-MBH-Reaktion**).

Als Katalysatoren können ungehinderte tert. **Amine** oder **Phosphane** eingesetzt werden. Wichtig ist das freie Elektronenpaar am Katalysator, da er als Nucleophil/ Lewis-Base agiert.

Beispiel: DABCO



Als Produkt entsteht entweder eine α -Methylen- β -**hydroxy**carbonylverbindung oder eine α -Methylen- β -**amino**carbonylverbindung.

Diese Produkte sind synthetisch sehr wertvoll, da sie drei funktionelle Gruppen nebeneinander tragen. Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion wird deshalb in der Synthese medizinisch wichtiger Verbindungen und komplexer Naturstoffe eingesetzt.

Mechanismus der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

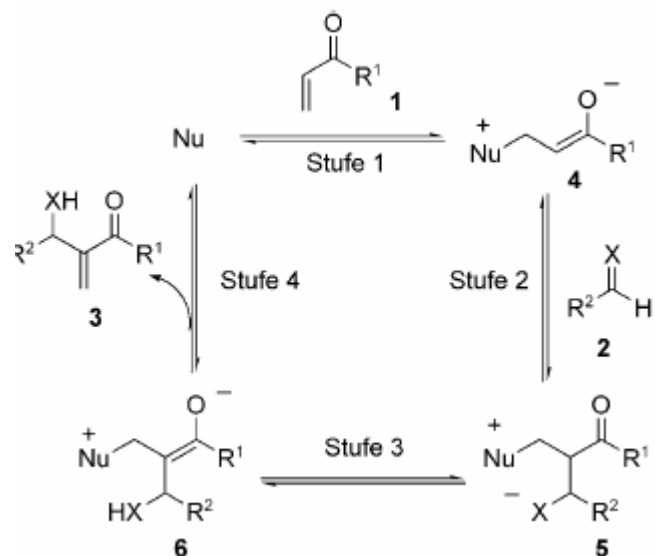
Stufe 1: **Michael-Addition** des Katalysators (reversibel!)

Der Katalysator agiert dabei als Lewis-Base.

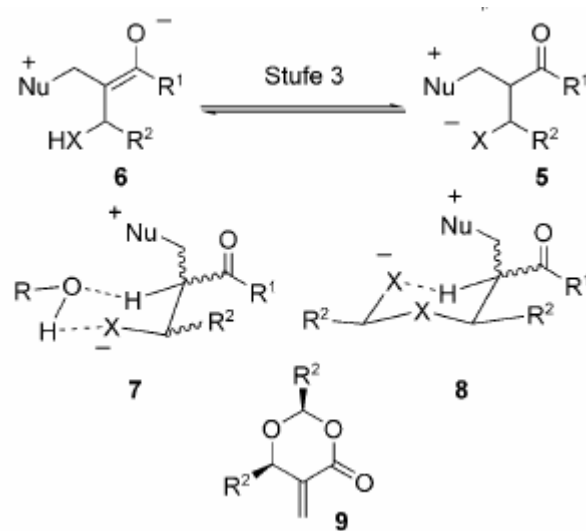
Stufe 2: **Aldoladdition /Mannich-Reaktion**
→ Bildung des **Zwitterions**

Stufe 3: **Protonenwanderung** vom α -Kohlenstoffatom zum Alkoxid/Amid
→ geschwindigkeitsbest. Schritt

Stufe 4: **β -Eliminierung** (Regenerierung des Katalysators)



Geschwindigkeitsbestimmender Schritt: Protonenwanderung



Die Strukturen (7) und (8) sind Vorschläge für mögliche Übergangszustände.

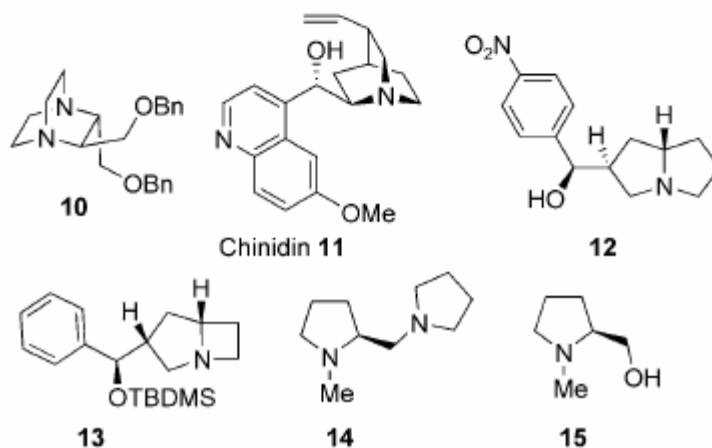
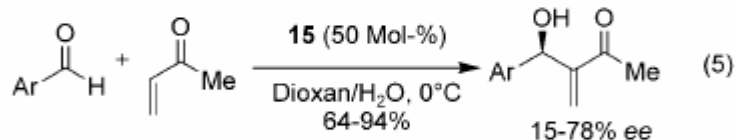
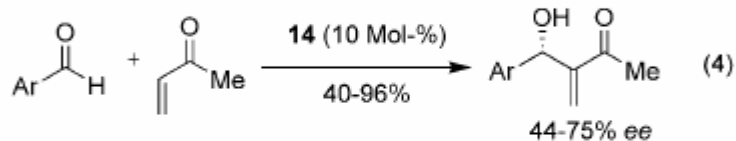
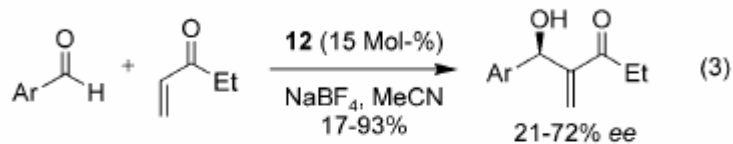
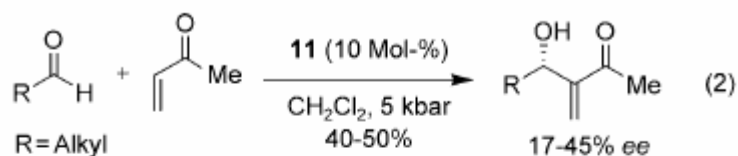
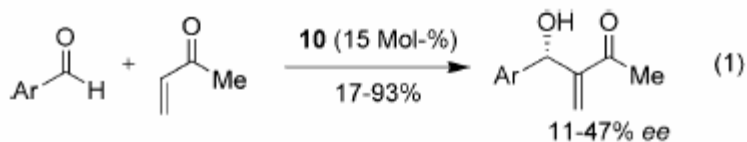
Im Übergangszustand (7) wird das Zwitterion durch **Wasserstoffbrückenbindungen** mit einer Hydroxygruppe stabilisiert. Für die Beteiligung von (7) spricht, dass protische Lösungsmittel die Reaktion beschleunigen und dass sie autokatalytisch ablaufen kann. In diesem Fall würde es sich dann um eine Hydrygruppe aus einem Produkt- und nicht aus einem Lösungsmittelmolekül handeln.

Die Struktur (8) stellt ein **Halbacetal/Halbaminal** dar, das entsteht, wenn nach der Aldoladdition ein weiteres Aldehyd-/Iminmolekül angegriffen wird. Für die Beteiligung von (8) spricht, dass bei der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion als Nebenprodukt das **Dioxanon (9)** entsteht. Dieses könnte sich aus dem Übergangszustand (8) nach Abspaltung des Nucleophils durch einen nucleophilen Angriff von X^- auf den Carbonyl-Kohlenstoff und anschließende Abspaltung von R^1 sehr einfach bilden.

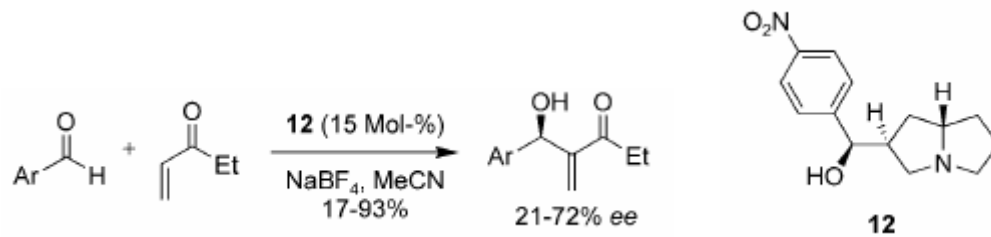
Beispiele für die enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

Chirale Lewis-Basen als Katalysatoren

Da die MBH-Reaktion von Nucleophilen (Lewis-Basen) katalysiert wird, ist es eine logische Konsequenz, chirale Nucleophile als Katalysatoren zu verwenden.



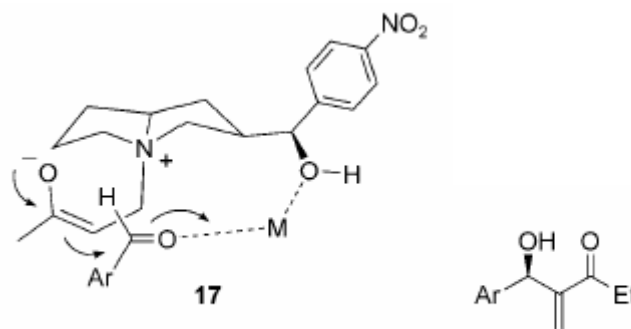
Hier wird ein **chirales Pyrrolizidinderivat** als Katalysator genutzt.



Es handelt sich hierbei um einen difunktioneller Katalysator, da er eine basische Aminogruppe und eine saure Hydroxygruppe trägt.

Die Zugabe einer **Lewis-Säure** (NaBF₄, NaBPh₄) erhöht die Enantioselektivität.

Übergangszustand:



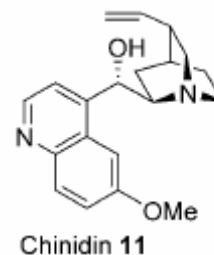
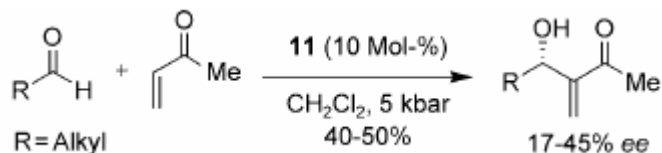
Die Hydroxygruppe des Katalysators ist über eine **Sauerstoff-Metall-Bindung** an den Aldehyd gebunden.

Das Produkt der Michael-Addition des tertiären Amins an die Alken-Komponente ist ein Z-konfiguriertes Enolat. Die Konfiguration wird durch die elektrostatischen Wechselwirkungen des positiv geladenen Stickstoffs mit dem negativ geladenen Sauerstoff stabilisiert.

Angriff auf den Aldehyd von der **Si**-Seite
→ **R**-Enantiomer ist Hauptprodukt

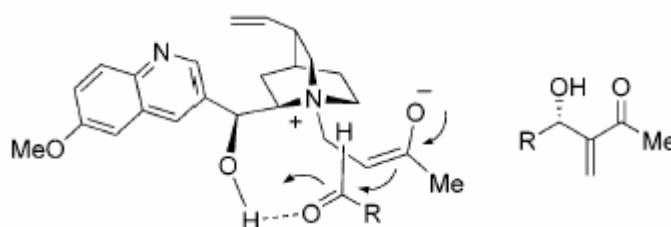
Chinidin als Katalysator

Chinidin (ein Chinchona-Alkaloid)



Bei diesem Katalysator wirkt die tertiäre Aminogruppe als **Lewis-Base** und die Hydroxygruppe als **Lewis-Säure**.

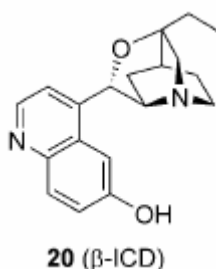
Übergangszustand



Bindung des **Aldehyds** an die **Hydroxygruppe des Katalysators** über eine Wasserstoffbrücke. Auch hier ist das Enolat **Z-konfiguriert** – Stabilisierung der Ladungen über elektrostatische Wechselwirkungen.

Anlagerung des Enolats an die **Re-Seite** des Aldehyds → Hauptenantiomer: **S-Addukt**

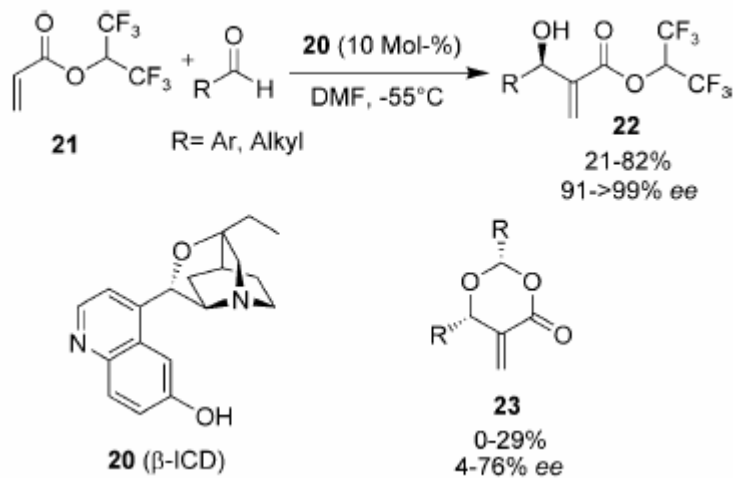
Weiterentwicklung des Chinidin-Katalysators führt zum β -Isocupreidin:



Das β -Isocupreidin wurde 1999 von Hatakeyama entwickelt und gilt bis heute als einer der effizientesten Katalysatoren für die MBH-Reaktion.

Die **starre tricyclische Struktur** und die **phenolische Hydroxygruppe** sind entscheidend für katalytische Aktivität, da sie die Anordnung der Moleküle im Übergangszustand kontrollieren.

Beispiel für die Katalyse mit β -Isocupreidin



β -Isocupreidin katalysiert die Umsetzung von 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropyl (HFIP)-Acrylat (**21**) mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden. Dabei entstehen die R-Allylalkohole.

Als Nebenprodukt wird wieder das Dioxanon gebildet, allerdings mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration.

Dies lässt sich mit den Übergangszuständen erklären:

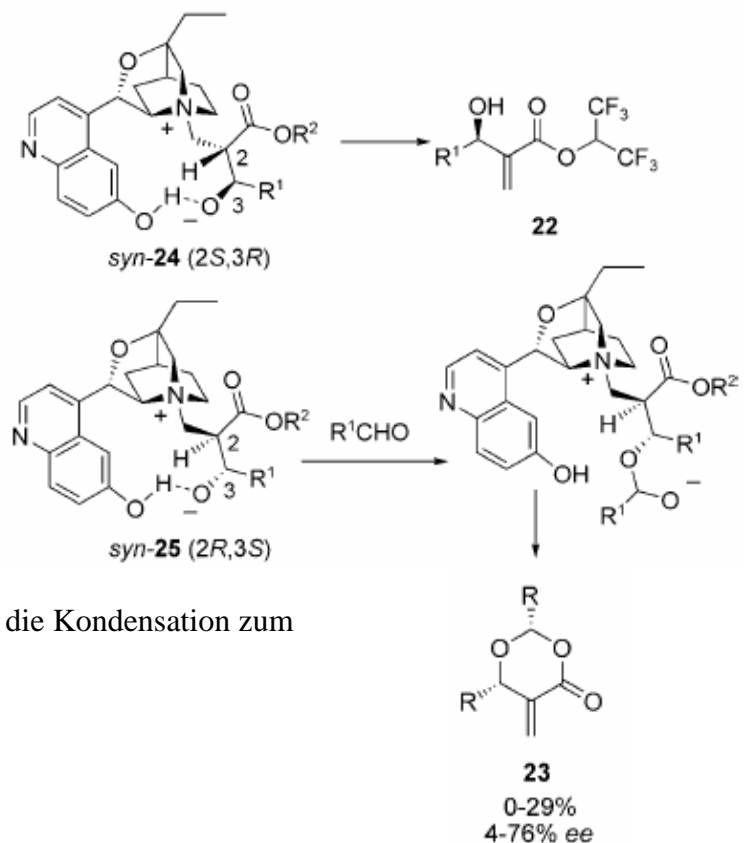
Übergangszustände

Es entstehen beide syn-Diastereomere.

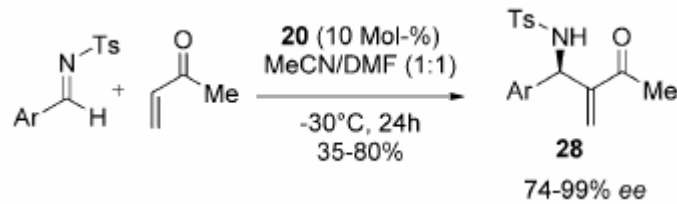
Das Enolat wird über eine Wasserstoffbrückenbindung mit der phenolischen Hydroxygruppe stabilisiert.

Bei **syn-24** verläuft die β -Eliminierung ohne sterische Hinderungen.

Die Geschwindigkeit der β -Eliminierung ist bei **syn-25** aufgrund sterischer Hinderungen durch den Katalysator geringer. Stattdessen greift das Alkoxid-Ion unter Bildung eines **Halbacetals** ein weiteres Aldehydmolekül an. Nach Abspaltung des Katalysators erfolgt die Kondensation zum **Dioxanon**.

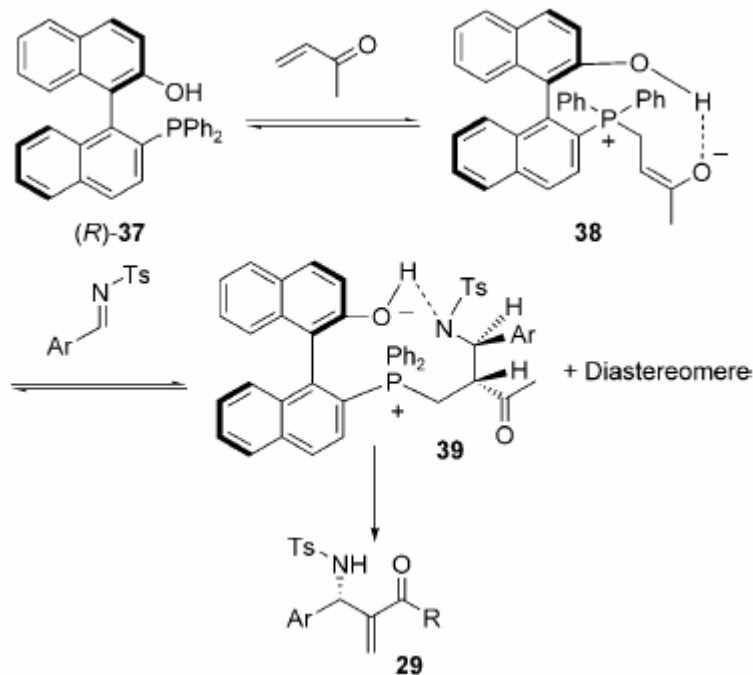


β -Isocupreidin katalysiert auch die Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion



Das **Imin** muss eine **elektronenziehende Gruppe** am Stickstoff tragen (Mesityl, Tosyl, o. ä.), da durch die Polarisierung der C-N-Doppelbindung die Reaktivität des Imins in der Aldoladdition erhöht wird.

Beispiel für die Katalyse der Aza-MBH durch chirale Phosphate



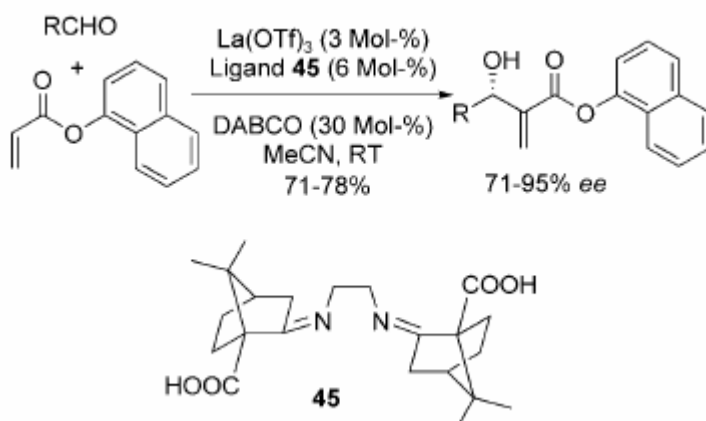
Das **Phosphan** agiert als **Lewis-Base**, greift in einer Michael-Addition das Alken an und startet so die Reaktion.

Die **Hydroxygruppe** wirkt als **Lewis-Säure**, stabilisiert das Enolat und aktiviert gleichzeitig durch Elektronenzug das Imin.

Obwohl sich bei der Aldoladdition des Imins an das Enolat verschiedene Diastereomere gebildet werden, entsteht als Endprodukt bevorzugt das **S-Allylamins (29)**, weil hier der Protonentransfer und die β -Eliminierung sterisch begünstigt sind.

Säuren als Katalysatoren

Lewis Säuren



Als Lewis-Säuren werden meistens **Übergangsmetalle** mit einem mehrzähligen chiralen Liganden verwendet, hier handelt es sich um ein Lanthanoid-Ion mit einem chiralem Campherderivat als Ligand. DABCO wirkt dabei als Nukleophil (Lewis-Base).

Ein Problem ist die **Koexistenz** von **Lewis-Base** (Amin/ Phosphan) und **Lewis-Säure**. Wenn sie miteinander reagieren und einen Lewis-Säure-Base-Komplex bilden, **schwächt dies die Nukleophilie** der Lewis-Base, sodass die Reaktion langsamer wird oder ganz zum Stillstand kommt.

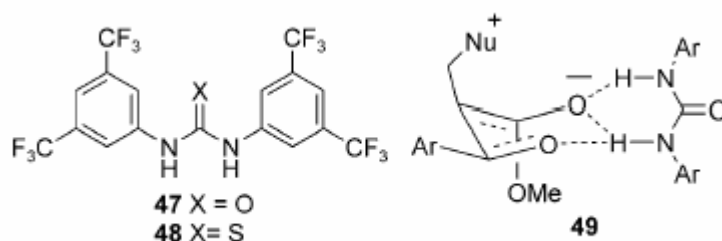
Außerdem führt die Anlagerung der achiralen Lewis-Base zur **Veränderung der chiralen Umgebung des Lewis-Säure-Komplexes**, sodass die Enantioselectivität nicht mehr gewährleistet ist.

Aus diesem Grund dürfen keine starken Lewis-Säuren eingesetzt werden.

Brønsted -Säuren

Auch hier muss die Kompatibilität mit der nucleophilen Lewis-Base gewährleistet sein. Eine starke Brønsted-Säure würde das Amin/ Phosphan protonieren. Deshalb werden schwache Säuren eingesetzt, z. B. **Harnstoff/ Thioharnstoff**.

Im Übergangszustand stabilisiert der Harnstoff/Thioharnstoff über Wasserstoffbrückenbindungen das Zwitterion und aktiviert gleichzeitig den Aldehyd.



Harnstoffe und Thioharnstoffe sind ideale Katalysatoren, denn sie sind **gut zugänglich, sehr stabil**, verfügen über eine **hohe konformative Starrheit** und besitzen eine **hohe Affinität zu Carbonyl- und Imingruppen**.

Quellen

G. Masson, J. Zhu, C. Housseman; *Angew. Chemie*; **2007**; 119; 4698 – 4712
Clayden et al; *Organic Chemistry*; Oxford University Press; 2001; S. 1124 ff
H. M.R. Hoffmann, J. Frackenpohl; *Eur. J. Org. Chem* **2004**; 4293 - 4312

- I. E. Markó, P. R. Giles, N. J. Hindley; *Tetrahedron* **1997**; 53; 1015-1024