

Organokatalyse

Vortrag zum OCF – Seminar

02.11.2009

Nadine Rothgänger

Gliederung

1. Einleitung
2. Aktivierungsmethoden in der Aminokatalyse
 - a. α – Funktionalisierung
 - b. β – Funktionalisierung
 - c. γ – Funktionalisierung
 - d. Übersicht über α , β , γ – Funktionalisierung
 - e. Radikalische Aminokatalyse
3. Eintopf-, Domino- und Tandemreaktionen
 - a. Allgemein
 - b. Synthese Wieland – Miescher - Keton
4. Anwendung der Organokatalyse
5. Fazit
6. Literatur

1. Einleitung

Die asymmetrische Organokatalyse hat innerhalb einer kurzen Zeitspanne – vom Jahre 2000 bis heute – Enorm an Bedeutung gewonnen. Chirale sekundäre Amine sind eine wichtige Verbindungsklasse, welche oft als Katalysatoren eingesetzt werden und stereoselektive Funktionalisierungen von Carbonylverbindungen ermöglichen. Es gibt 4 Aktivierungsmöglichkeiten in der Aminokatalyse, auf die im folgenden eingegangen wird: die Enamin-, Iminiumion- und Dienamin- Aktivierung, sowie die Bildung radikalischer Intermediate.

2. Aktivierungsmethoden in der Aminokatalyse

Es gibt nur sehr wenige und klar voneinander trennbare Aktivierungsmethoden, welche im folgenden vorgestellt werden.

a) α – Funktionalisierung

Diese Aktivierungsmethode wurde aus Aldol – und Mannich – Reaktionen entwickelt und wird auch als Enamin – Aktivierung bezeichnet. Die folgende Abbildung zeigt anhand eines Pyrrolidin – Grundmoleküls das allgemeine Schema einer α – Funktionalisierung, zusätzlich werden mögliche Elektrophile aufgezeigt, anhand derer solch eine Reaktion möglich wäre:

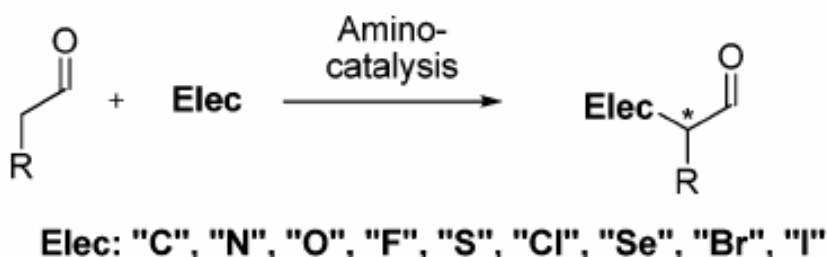


Abbildung 1: Schema einer α – Funktionalisierung

Der detailliertere Verlauf dieser Reaktion wird anhand der Abbildung 2 gezeigt: Es liegt ein katalytischer Zyklus vor. Dieser startet mit der Kondensation eines chiralen sekundären Amin-Katalysators und eines Aldehyds, es wird ein Iminium-Ion gebildet. Dieses Iminium – Ion ist für eine erhöhte Acidität der α -Protonen verantwortlich. Durch eine Deprotonation wird ein reaktives nucleophiles Enamin – Intermediat erhalten. Dieses ist in der Lage, ein Elektrophil anzugreifen, und somit ist die Bildung eines α – funktionalisierten Iminium – Ions möglich. Dieses resultierende Iminium – Ion wird im Anschluss hydrolisiert. Dadurch kommt es zur

Bildung des Aldehyd – Produktes und der zuvor eingesetzte Amin – Katalysator wird regeneriert und dann erneut in den Zyklus eingesetzt.

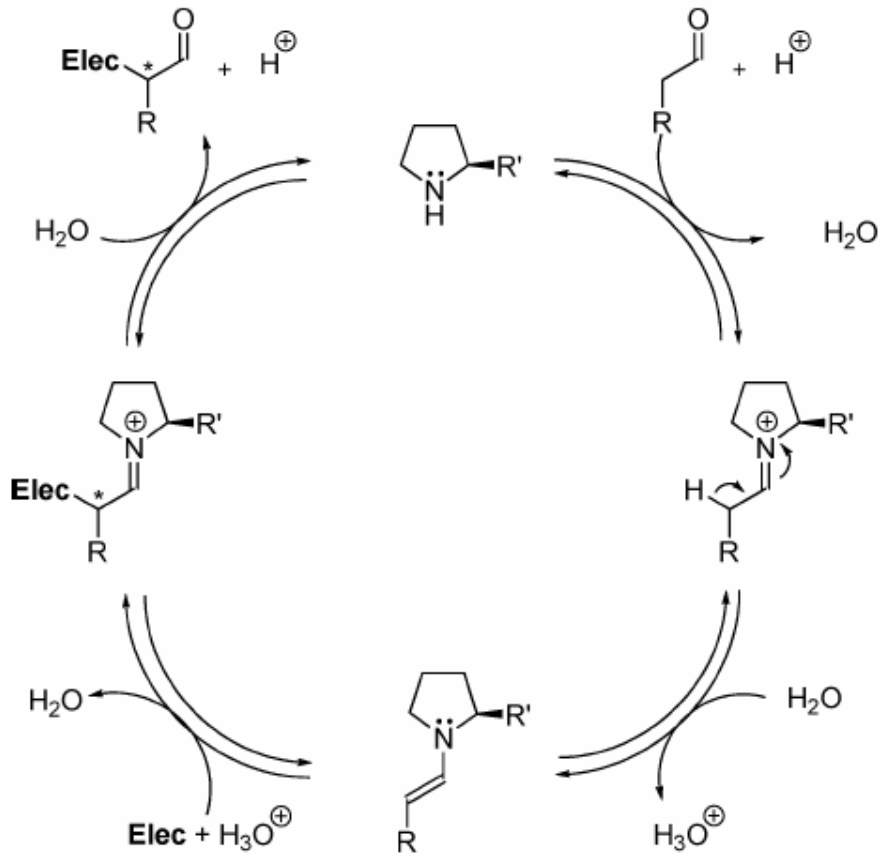
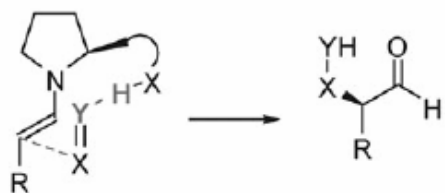


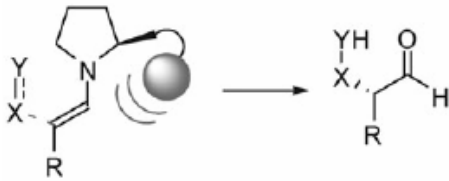
Abb.2: α – Funktionalisierung

Der Angriff des Elektrophils ist abhängig vom Katalysator und kann auf 2 Wegen erfolgen:

Möglichkeit 1: Das Elektrophil hat ein elektronegatives Heteroatom mit freien Elektronen. Dann ist eine H – Bindung mit dem Katalysator möglich. Der Angriff des Elektrophils muss somit aus dem oberen Halbraum erfolgen (re-Angriff)



Möglichkeit 2: Katalysatoren mit sperrigen Substituenten erfahren wegen sterischer Abstoßung einen Angriff aus dem unteren Halbraum (si-Angriff)



b) β – Funktionalisierung

Diese Aktivierungsmethode wird auch als Iminium – Aktivierung bezeichnet. Die folgende Abbildung zeigt das allgemeine Schema einer β –Aktivierung an α, β – ungesättigten Carbonylkomponenten , zusätzlich werden mögliche Elektrophile aufgezeigt, anhand derer solch eine Reaktion möglich wäre:

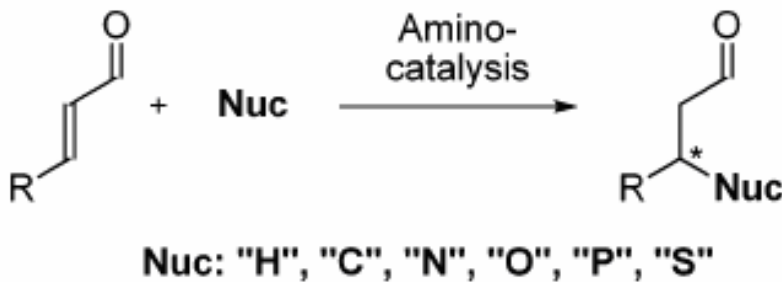


Abbildung 3: Schema einer β –Aktivierung an α, β – ungesättigten Carbonylkomponenten

Der Mechanismus dieser Reaktion ist dem der α – Funktionalisierung sehr ähnlich. Allerdings gibt es einige sehr wichtige Unterschiede. Auch hier gibt es zunächst eine Kondensation des sekundären Amin – Katalysators und des Aldehyds (hier: α, β – ungesättigtes Aldehyd), dabei wird ein Iminium – Ion gebildet. Das konjugierte Iminium – Ion ist die reaktive Spezies in der β – Funktionalisierung. Die Zugabe eines Nucleophilen zum β – Kohlenstoffatom des Iminium – Ions führt zu einem β – funktionalisierten Enamin, welches im tautomeren Gleichgewicht zum korrespondierenden Iminium – Ion steht. So wie es bereits bei der α – Funktionalisierung der Fall war, wird das Iminium – Ion auch hier hydrolysiert, damit sowohl das Produkt als auch der Katalysator frei wird. Der Mechanismus der β – Funktionalisierung wird in Abbildung 4 gezeigt:

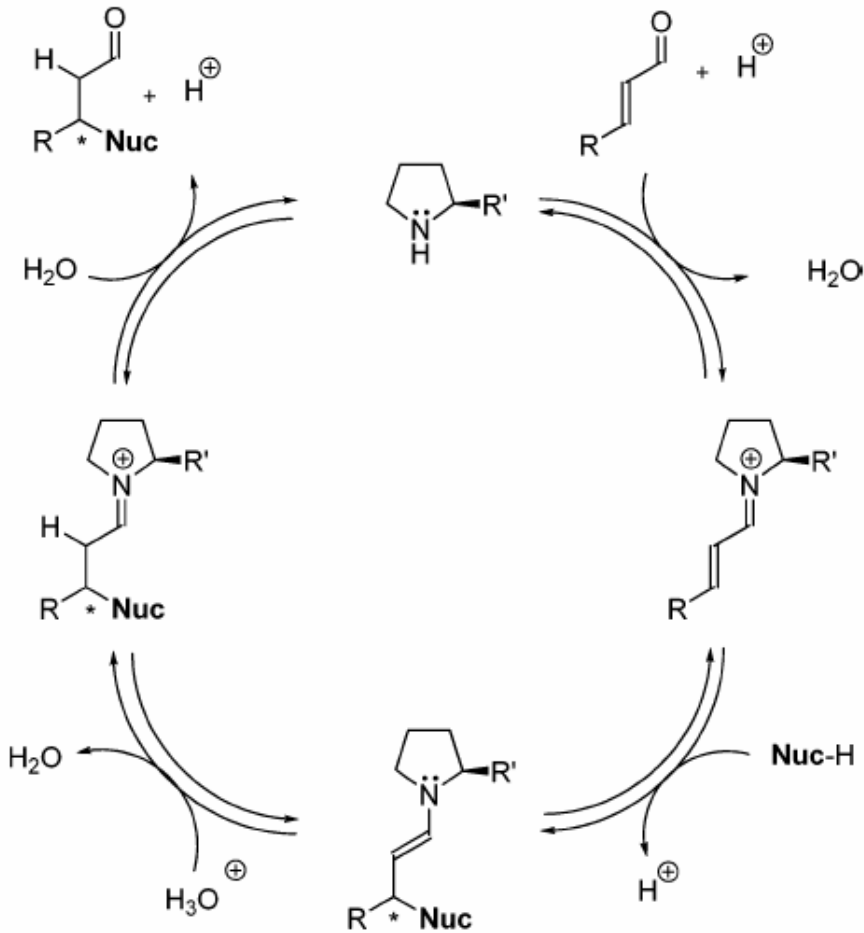


Abbildung 4: β – Funktionalisierung an α, β – ungesättigten Carbonylkomponenten

c) γ - Funktionalisierung

Bei der β – Funktionalisierung von α, β ungesättigten Carbonylkomponenten wurde über NMR ein unerwartetes Intermediat nachgewiesen: ein Dienamin. Gebildet wird es aus einem Iminium – Ion, was in γ -Position deprotoniert wird:

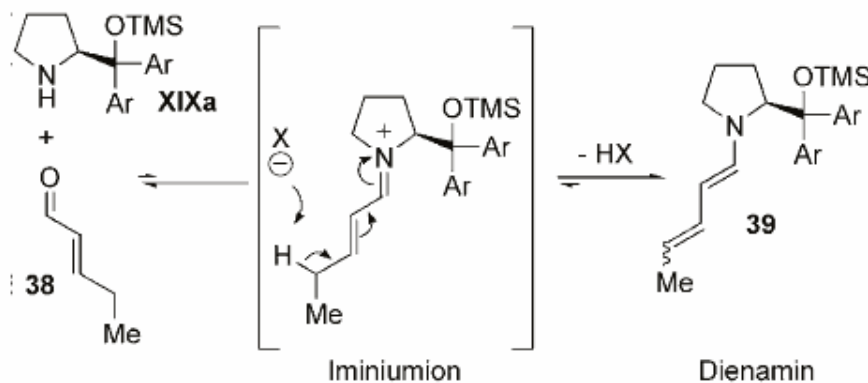


Abbildung 5: Bildung eines Dienamins

Das auf diese Weise gebildete Dienamin ist elektronenreich und kann somit mit Elektrophilen reagieren. Das allgemeine Schema ist in Abbildung 6 aufgezeigt:

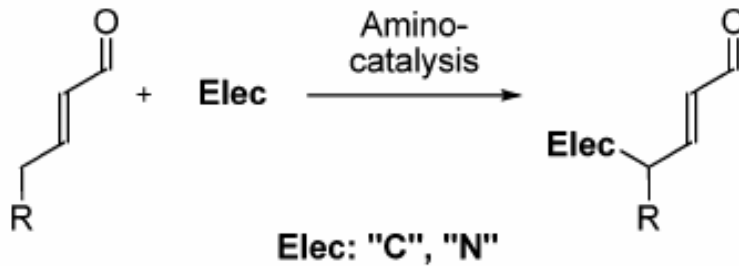


Abbildung 6: Allgemeines Schema der γ – Funktionalisierung

Als mögliches Elektrophil kommt beispielsweise Diethylazodicarboxylat (DEAD) in Frage.

Der genaue Reaktionsverlauf wird in Abbildung 7 gezeigt:

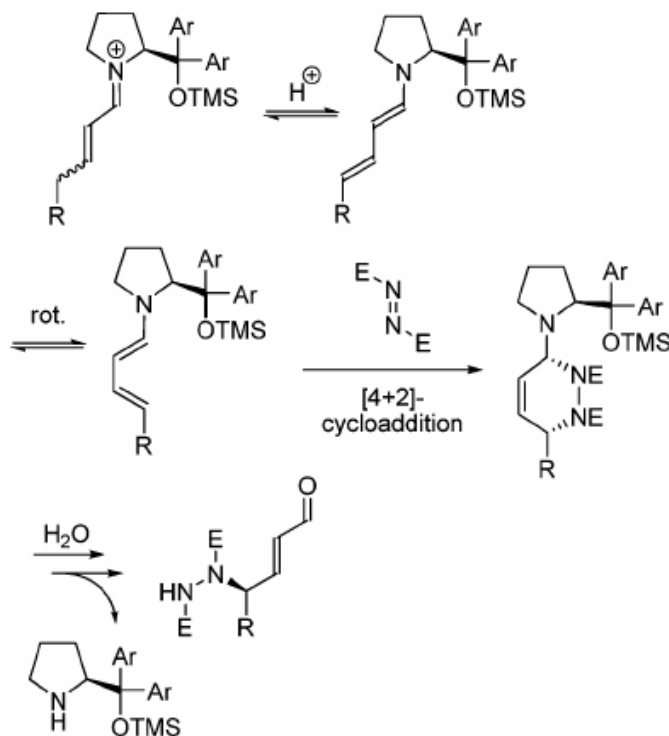


Abbildung 7: Reaktionsverlauf einer γ - Funktionalisierung

Die Produkte weisen hohe Enantiomerenüberschüsse auf. Das Dienamin liegt als Z/E – Gemisch vor, daher wäre ein racemisches Gemisch erwartet. Die Beobachtete Stereoselektion der γ -Aminierung ist das Ergebnis einer [4+2] – Cycloaddition.

d) Übersicht über α , β , γ -Funktionalisierung

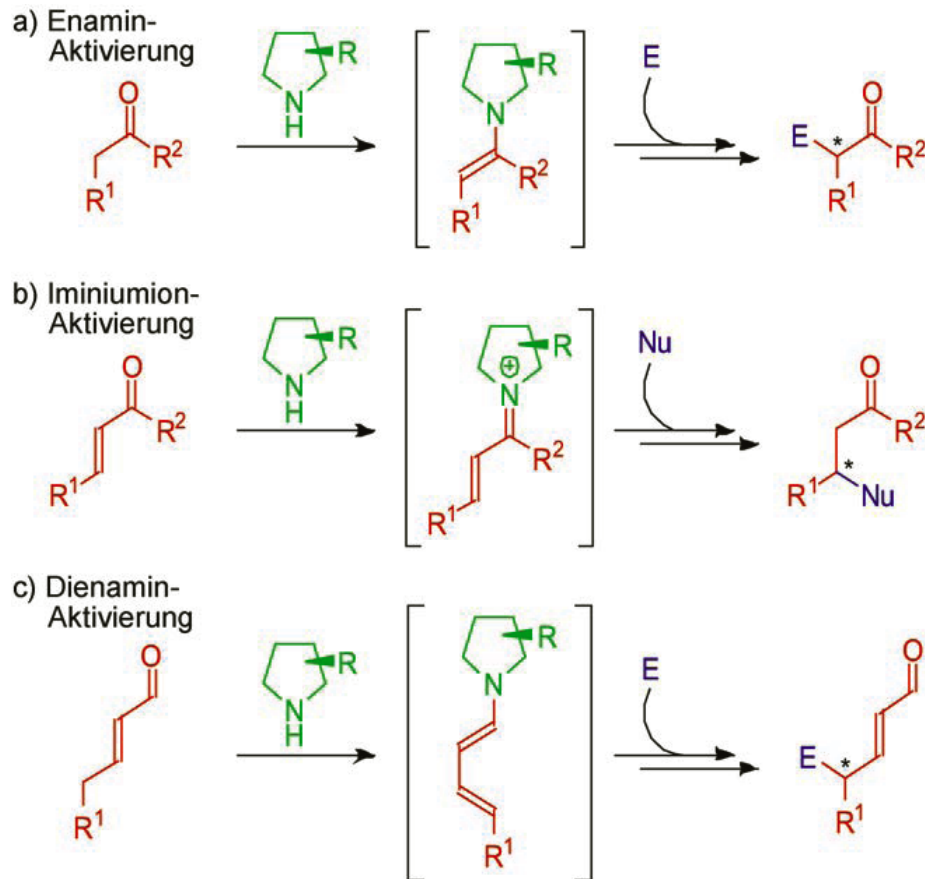


Abbildung 8: Übersicht über die 3 Aktivierungsmöglichkeiten

e) Radikalische Aminokatalyse

Forschungsgruppen um MacMillan und Sibi stellten vor kurzem dieses neue Aktivierungskonzept vor. Die Katalyse beruht auf radikalischen Zwischenstufen. Durch Kondensation von einem Aldehyd mit einem chiralen Amin entsteht ein Enamin. Dieses kann selektiv oxidiert werden. Das Radikalkation, was aus dem Enamin gebildet wird, hat ein einfach besetztes Molekülorbital. Dadurch ist es stärker aktiviert für einen anschließenden chemischen Angriff als die ursprünglich eingesetzten Aldehyde.

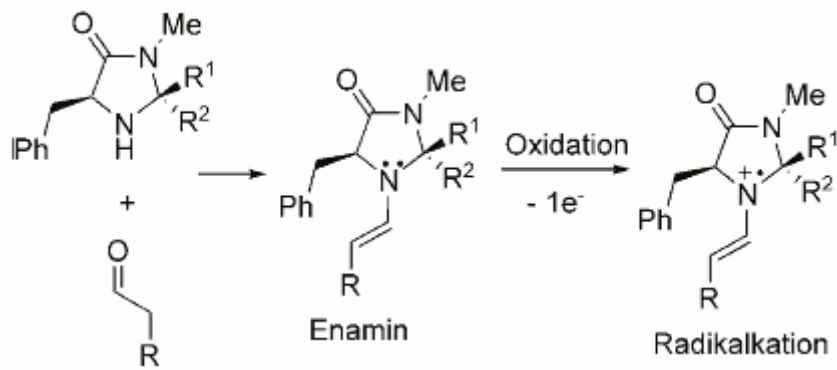
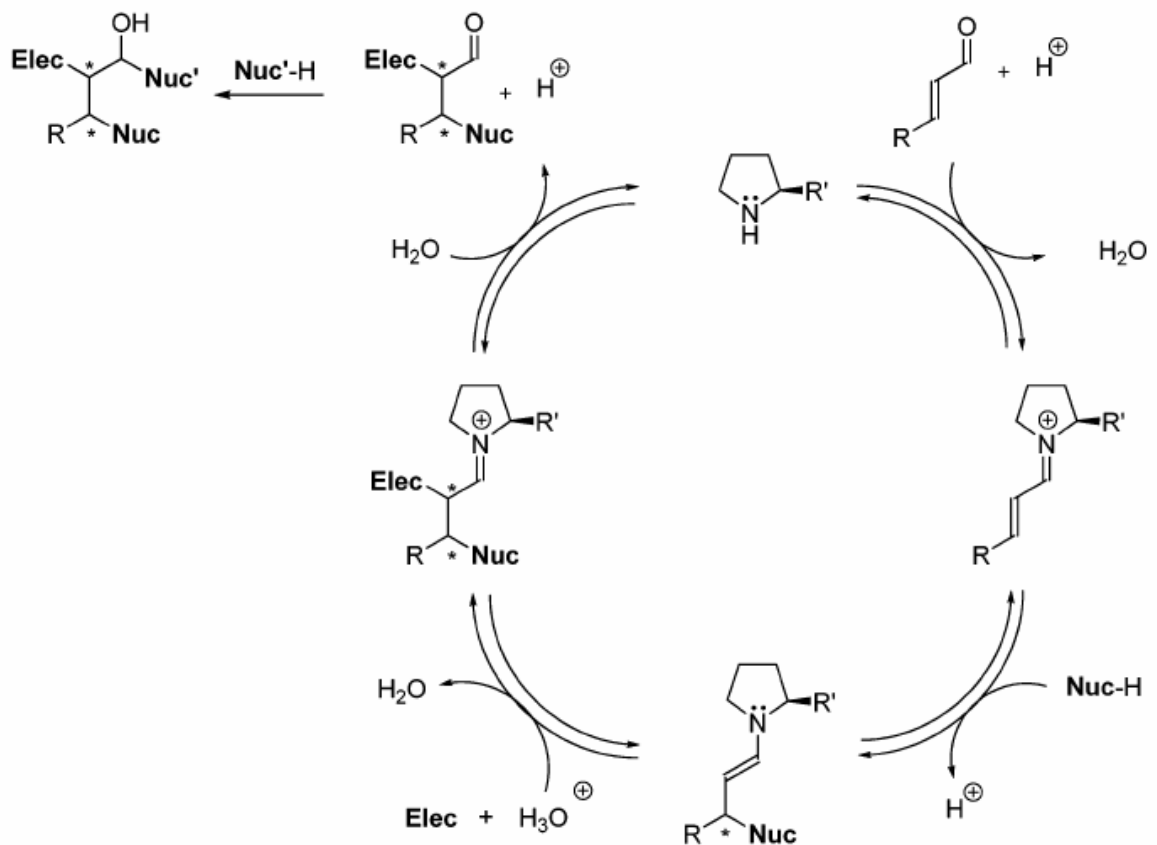


Abbildung 9: Radikalische Aminokatalyse

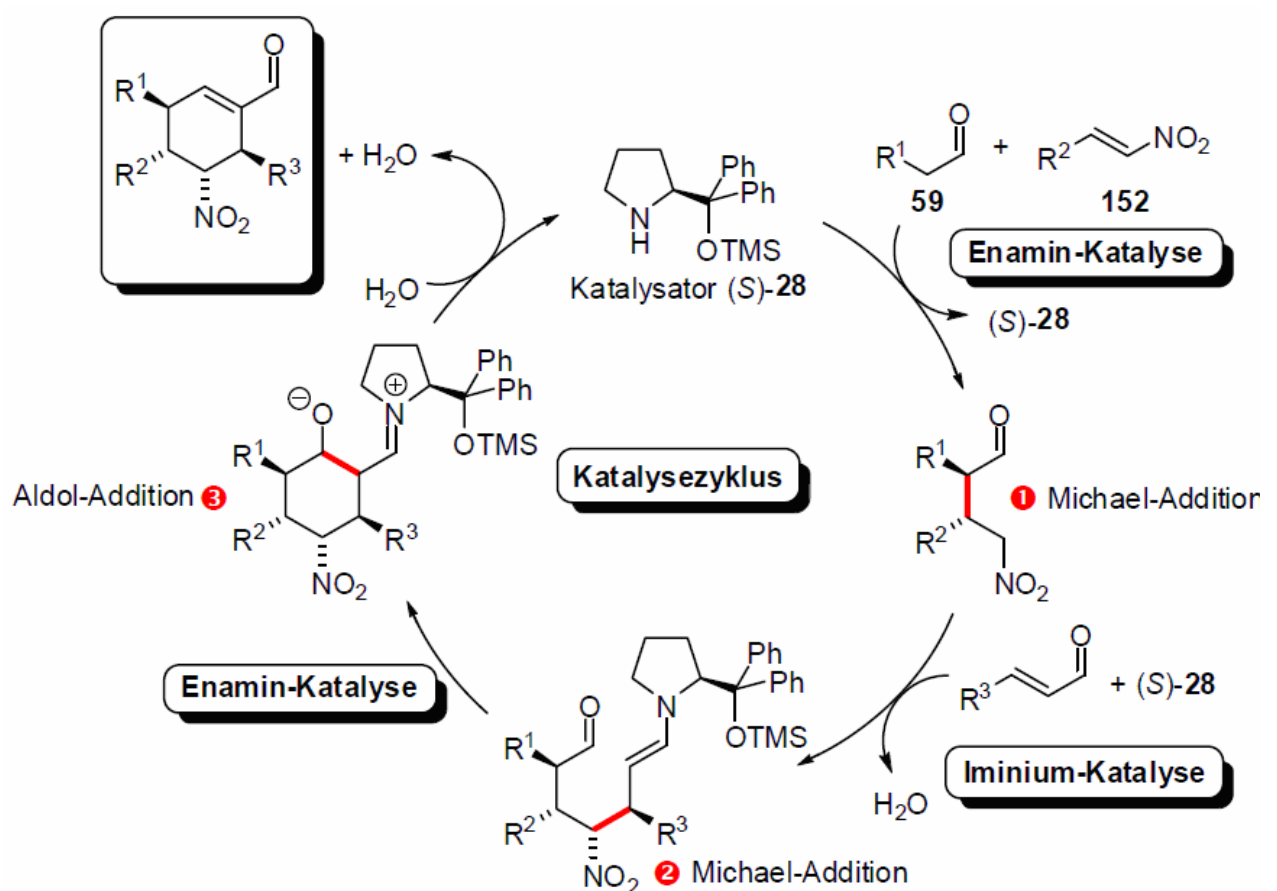
3. Eintopf-, Domino- und Tandemreaktionen

- a) Die Organokatalyse kann auch bei Eintopf- Domino und Tandemreaktionen angewandt werden. Ein Vorteil der Organokatalyse ist die Tatsache, dass sekundäre Amine, die zur Aktivierung von α, β – ungesättigten Carbonylkomponenten eingesetzt werden, auf verschiedene Weise reagieren können. Ein Aminokatalysator kann beispielsweise folgendes bewirken:



Die Hälfte des gezeigten Kreislaufes entspricht einer β -Aktivierung an α, β -ungesättigten Carbonylkomponenten. Über bereits bekannte Iminium-Ion-Katalyse wird ein Enamin-Intermediat gebildet (entspricht β -Funktionalisierung). Der nächste Schritt entspricht einer α -Funktionalisierung. Durch solche Kaskadenreaktionen ist es somit möglich, α - und β -Funktionalisierungen beispielsweise miteinander zu kombinieren, was die Bildung verschiedener Stereozentren ermöglicht.

Eine weitere Synthesemöglichkeit wäre die folgende:



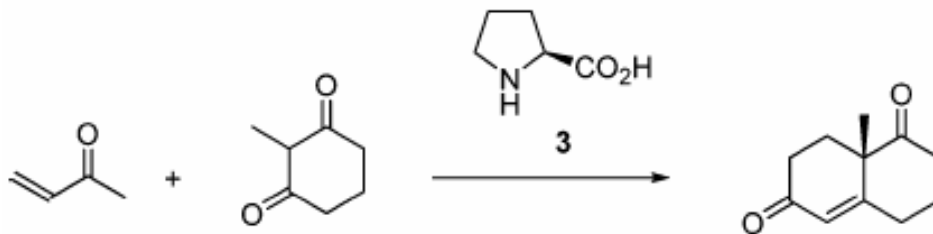
Die Initiierung dieser Reaktionssequenz erfolgt über eine Enamin-katalysierte Michael-Addition des Aldehyds an das Nitroalken. Das Gebildete Nitroalkan (1) entspricht einem Nucleophil, und greift dasen über eine Iminium-Katalyse gebildeten Aldehyd an. Das Produkt (2) geht eine intramolekulare und Enamin-katalysierte Aldol-Reaktion ein, was zum Ringschluss führt. Anschließend Kondensation und Hydrolyse führen zum Produkt.

Der Vorteil dieser Synthese ist, dass zunächst alle Reaktionen Katalysatoren mit einem identischen Katalysator eingeleitet werden. Während dieser

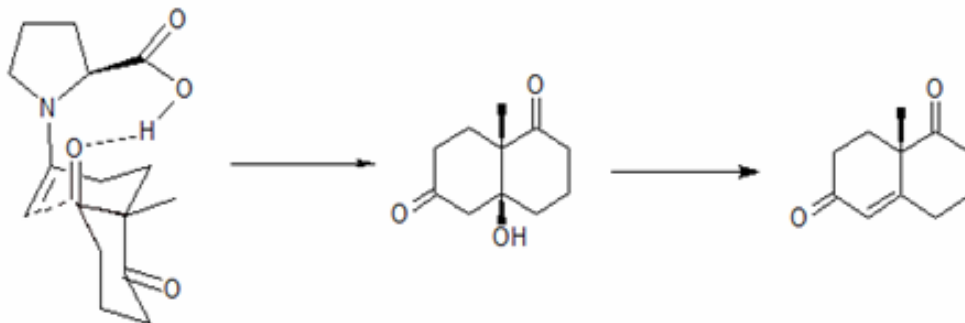
Dominoreaktion kommt es zur Bildung von insgesamt gesehen 3 neuen Kohlenstoffbindungen und es wurden neue Stereozentren eingeführt.

b) Synthese des Wieland – Miescher – Ketons

Eine klassische Reaktion ist die Prolin – katalysierte Synthese des Wieland – Miescher – Ketons. Die Reaktionssequenz wird durch die Prolin – vermittelte Bildung eines Iminium – Ions vom Vinyl – Keton eingeleitet. Das 2-methyl-cyclohexan-1,3-dion wird addiert, es kommt zu einer Cyclisierung mit anschließender Kondensation zum Produkt:

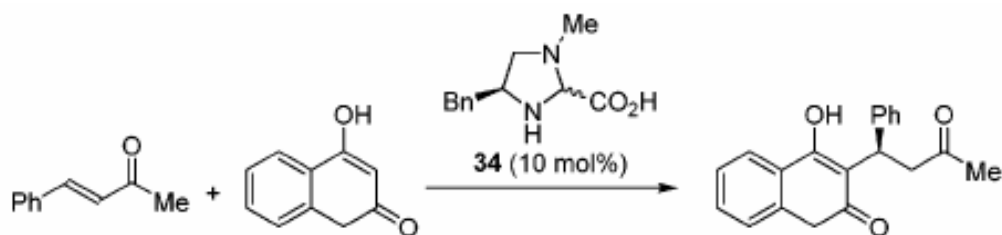


Der Übergangszustand dieser Reaktion wird wie folgt angenommen:



4. Anwendung der Organokatalyse

Eine der ersten Anwendungen der Organokatalyse war die Synthese des wichtigen Warfarins in enantiomeren – angereicherter Form. Hierbei wurde mit Imidazolidin als Katalysator über eine Micheal – Reaktion Benzylidenaceton mit 4 – Hydroxycumarin zusammengebracht. Man erhielt einen 88% Enantiomerenüberschuss, welcher durch Kristallisation auf >99,9 % erhöht worden konnte



Eine weitere Anwendung der Organokatalyse ist die Tamiflu – Synthese, für welche der Enamin – Mechanismus die Grundlage darstellt. Die Tamiflu – Synthese basiert auf drei Startmaterialien: einem Alkoxyaldehyd (in Abbildung 15 als Nummer 43 bezeichnet), einem Nitroalken (44) und einem Diethylvinylphosphonat – Derivat (45). Im ersten durch Prolinol katalysierten Reaktionsschritt kommt es zur Reaktion zwischen (43) und (44); es bildet sich ein Michael – Addukt. Im nächsten Schritt reagiert das gebildete Produkt – nach einer Wittig und Michael – Reaktion mit (45), es kommt zur Bildung von (46).

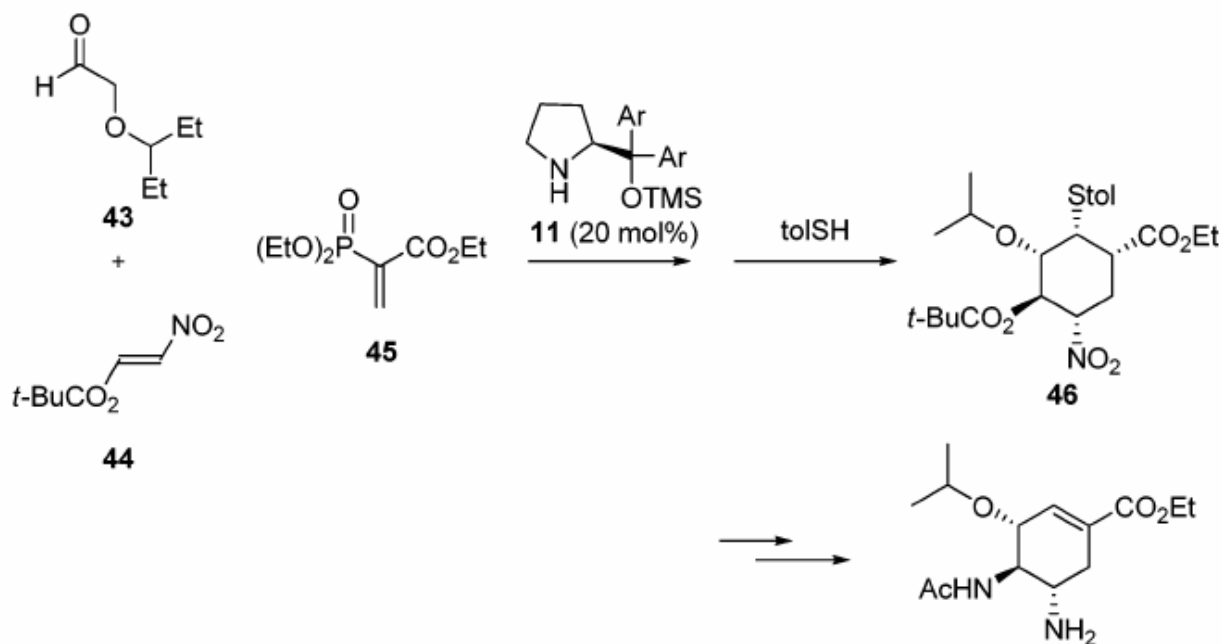


Abb.: 15

5. Fazit

Es gibt einen sehr breiten Anwendungsbereich in der Aminokatalyse, hierbei spielen Aminokatalysatoren eine Hauptrolle; weiterhin gibt es noch viel Potential in der Optimierung dieser Katalysatoren für die Organokatalyse. Der Vorteil der vorgestellten Synthesen liegt darin, dass Organokatalysatoren leicht zugänglich und weniger toxisch als metallorganische Komplexe beispielsweise sind. Ein weiterer Vorteil dieser Methoden ist die leichte Ausführbarkeit der Reaktionen (milde Bedingungen, keine Inertatmosphäre).

6. Literatur

- Bertelsen, Jörgensen; Chem. Soc., Rev., **2009**, 38, 2178-2189
- Bertelsen, Nielsen, Jörgensen; Angew. Chem.; **2007**; 119, 7500-7503
- B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, J. Am. Chem. Soc., **2000**, 122, 2395