

Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

Johannes Straub und Sven Wiesner

20.11.2008

Gliederung



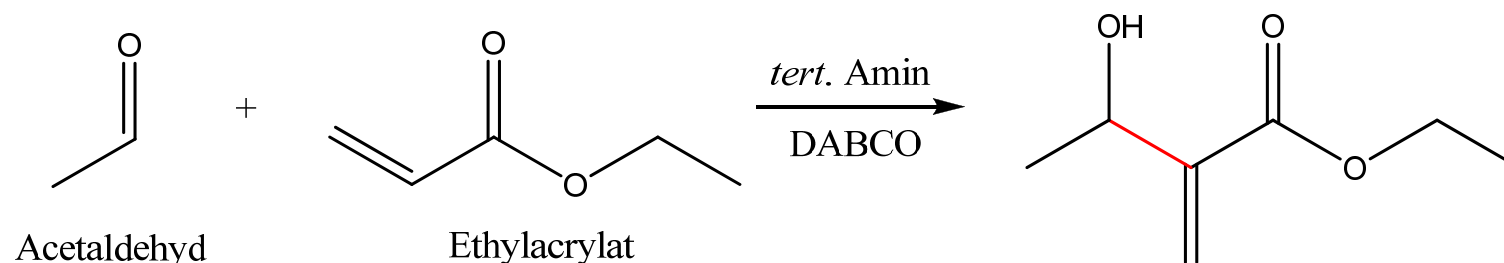
1. Einleitung
 2. allg. Reaktionsgleichung/Komponenten
 3. Mechanismus
 4. Asymmetrische MBH-Reaktion
 5. Aza-MBH-Reaktion
 6. Ausblick, Fazit
-

1. Einleitung



- einstufige Reaktion zur C-C-Bindungsknüpfung
- erstmals durchgeführt von Anthony B. Baylis und Melville E. D. Hillman

– 1972 patentiert in Deutschland¹



– neue C-C-Bindung an α -Position des aktivierten Alkens

- Variante der Baylis-Hillman-Reaktion von Ken-ichi Morita
 - weitere Möglichkeit der Katalyse mit *tert.* Phosphanen²

→ **Morita-Baylis-Hillman-Reaktion**

[1] Deutsches Patent Nr. DE 2155113.

[2] Morita, Suzuki and Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

Gliederung



1. Einleitung

2. allg. Reaktionsgleichung / Komponenten

- **allg. Reaktionsgleichung**
- **Aldehyd (bzw. Keton)**
- **Aktiviertes Alken**
- **Katalysator**

3. Mechanismus

4. Asymmetrische MBH-Reaktion

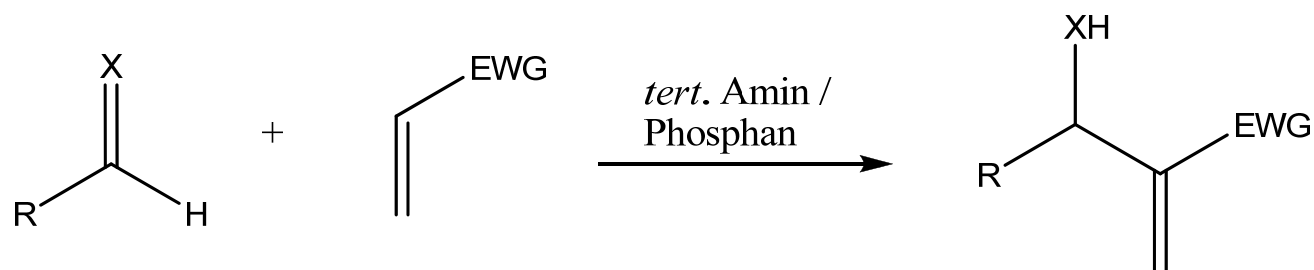
5. Aza-MBH-Reaktion

6. Ausblick, Fazit

2. allg. Reaktionsgleichung / Komponenten



- allg. Reaktionsgleichung³:



R = Aryl / Alkyl

X = O, N (EWG)

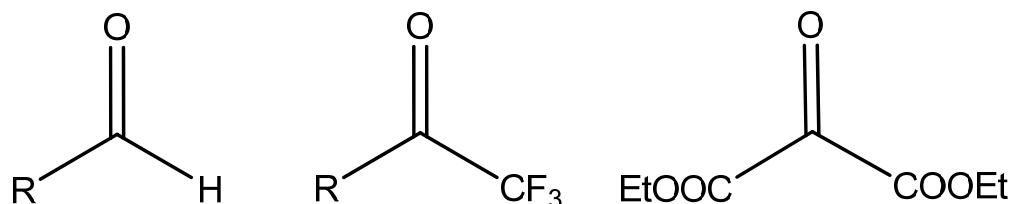
- EWG = electron withdrawing group; COOR , CONEt_2 , CN, COR usw.

2. allg. Reaktionsgleichung / Komponenten



- **Aldehyde / Ketone³**
 - Vielzahl an Aldehyden und Ketonen für MBH-Reaktion denkbar
 - ↔ viele noch nicht ausreichend untersucht
 - Ketone wesentlich weniger reaktiv als Aldehyde

- **Beispiele:**



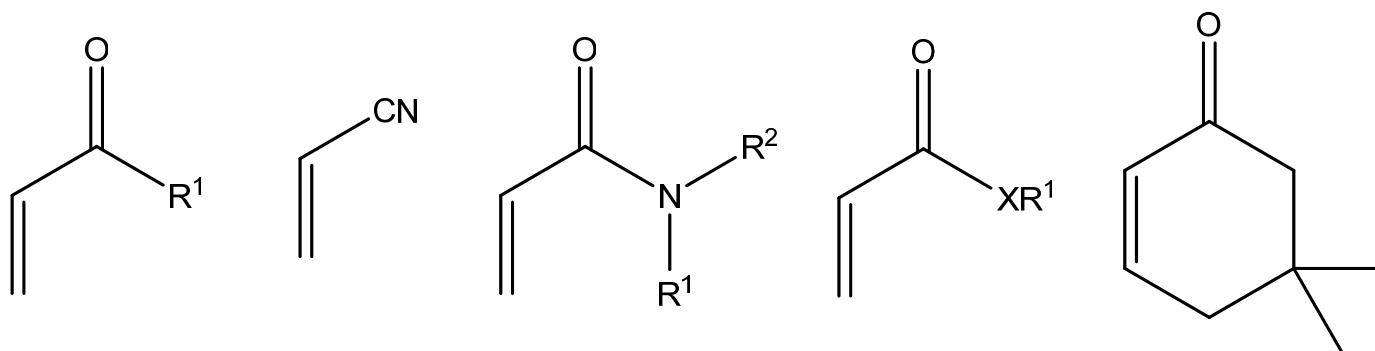
– R = Alkyl / Aryl

2. allg. Reaktionsgleichung / Komponenten



- aktivierte Alkene⁵:

– Beispiele



– $R^1 = \text{H, Alkyl, Aryl, Vinyl}$ / $R^2 = \text{Alkyl, Vinyl}$

– $X = \text{O, S}$

– Struktur analog eines Michael-Akzeptors

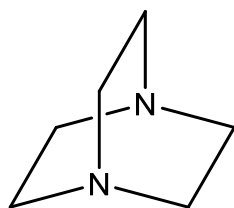
[5] G. Masson, J. Zhu, und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698 –4712.

2. allg. Reaktionsgleichung / Komponenten

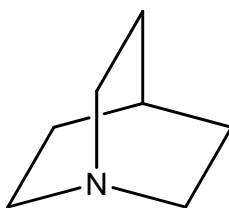


- **Katalysatoren³:**

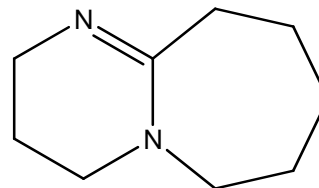
– cyclische, *tert.* Amine oder Phosphane als Katalysatoren möglich



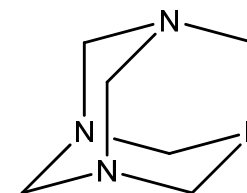
DABCO



Quinuclidine



DBU⁴



PTA

DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan

DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

PTA = 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan

- komplexere Katalysatoren werden später behandelt

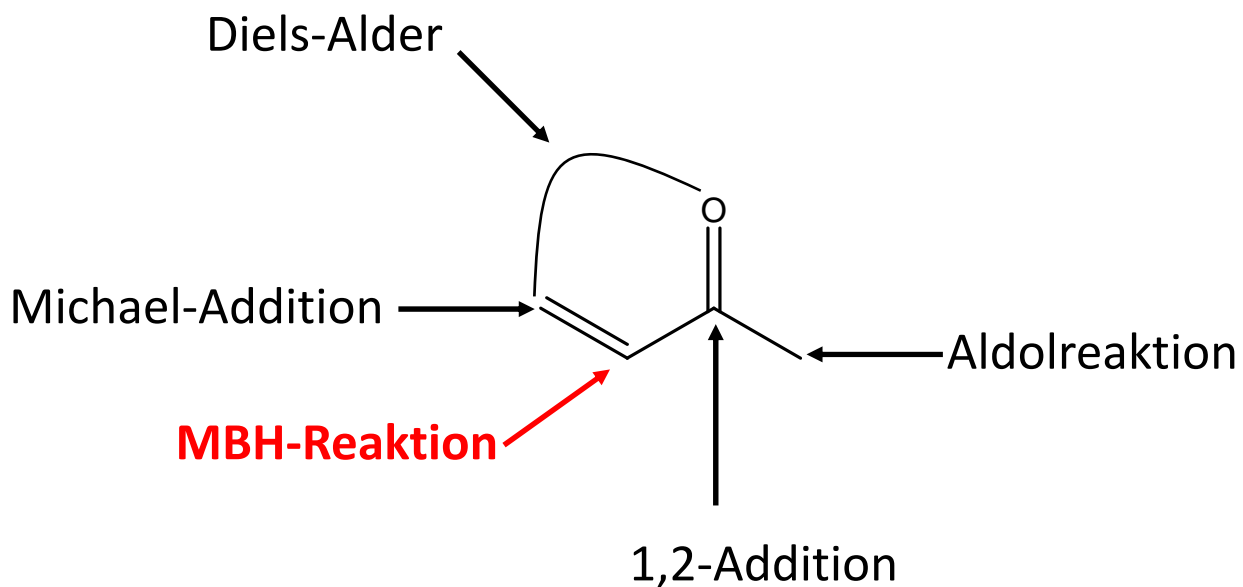
[3] Deevi Basavaiah, Kalapala Venkateswara Rao und Raju Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588.

[4] Varinder K. Aggarwal and Andrea Mereu, *Chem. Commun.* **1999**, 2311–2312.

2. allg. Reaktionsgleichung / Komponenten



- Reaktionsmöglichkeiten des Methylvinylketon als aktiviertes Alken³



[3] Deevi Basavaiah, Kalapala Venkateswara Rao und Raju Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588.

2. allg. Reaktionsgleichung / Komponenten



- **Anforderungen an den Katalysator:**

- gezeigte Katalysatoren haben verhältnismäßig gute Basizität^{1,4}

- ABER: keine zu hohe Basizität

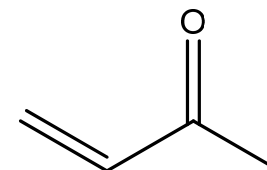
- sonst Deprotonierung des Aldehyds oder aktivierten Alkens

- Michael- oder Aldolreaktion als Konkurrenzreaktionen

- relativ weiches, schwaches Nucleophil:

- sterisch wenig anspruchsvoll

- Angriff des Katalysators auf Doppelbindung des aktivierten Alkens



- **Reaktion bei milden Temperaturen**

- Unterdrückung der Diels-Alder-Reaktion

[1] Deutsches Patent Nr. DE 2155113.

[4] Varinder K. Aggarwal and Andrea Mereu, *Chem. Commun.* **1999**, 2311–2312.

Gliederung



1. Einleitung

2. allg. Reaktionsgleichung/Komponenten

3. Mechanismus

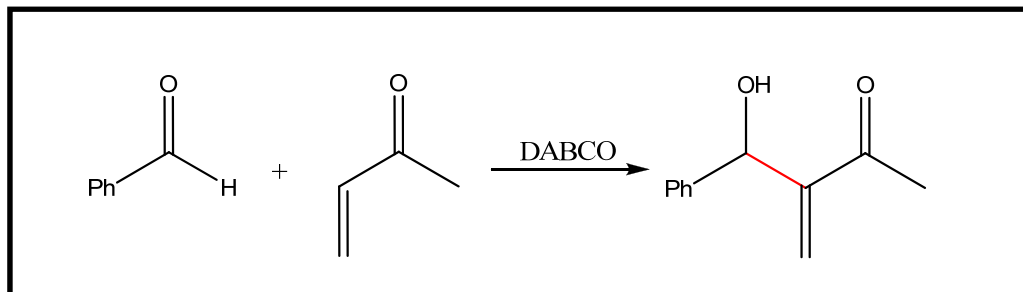
- allg. akzeptierter Mechanismus
- Mechanismusaufklärung

4. Asymmetrische MBH-Reaktion

5. Aza-MBH-Reaktion

6. Ausblick, Fazit

3. Mechanismus



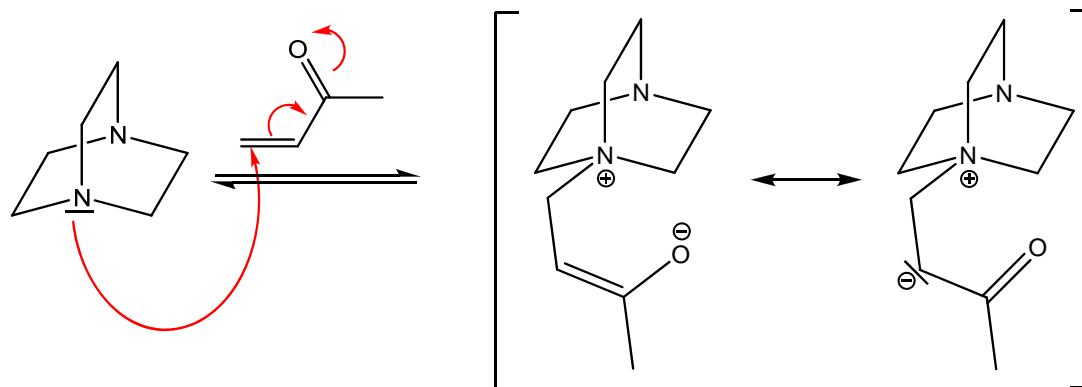
- **Formal** gesehen Reaktionssequenz aus:
 - Michael Addition
 - Aldolreaktion
 - β -Eliminierung

3. Mechanismus

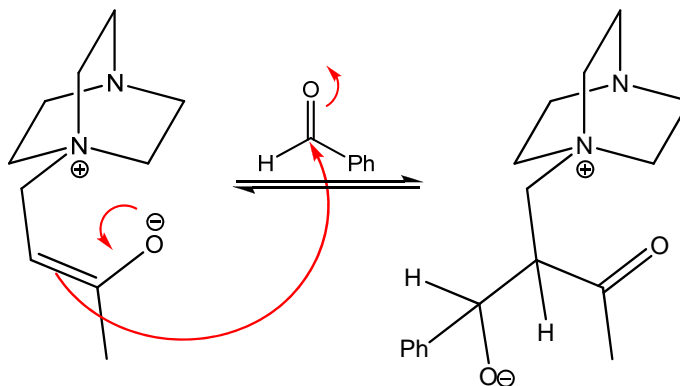


- Allgemein akzeptierter Mechanismus^[3]

1) reversible, konjugierte Addition an den Michael-Akzeptor



2) Aldolreaktion

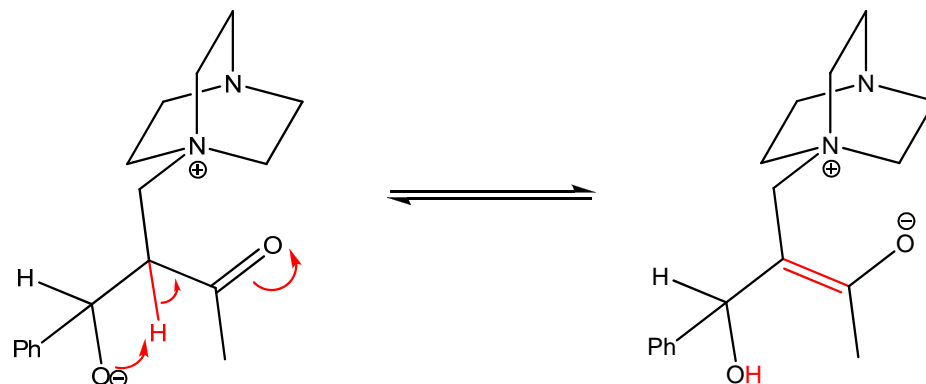


[3] Deevi Basavaiah, Kalapala Venkateswara Rao und Raju Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588.

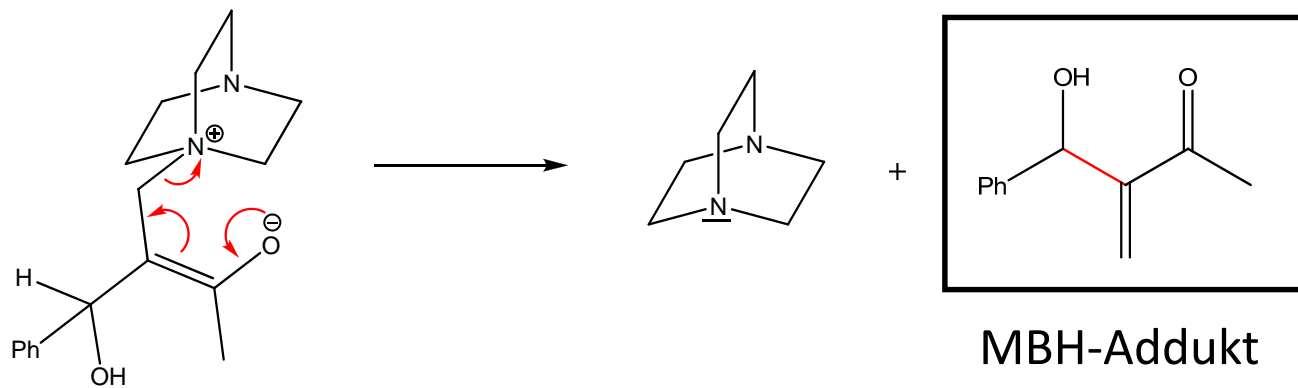
3. Mechanismus



3) Protonenwanderung



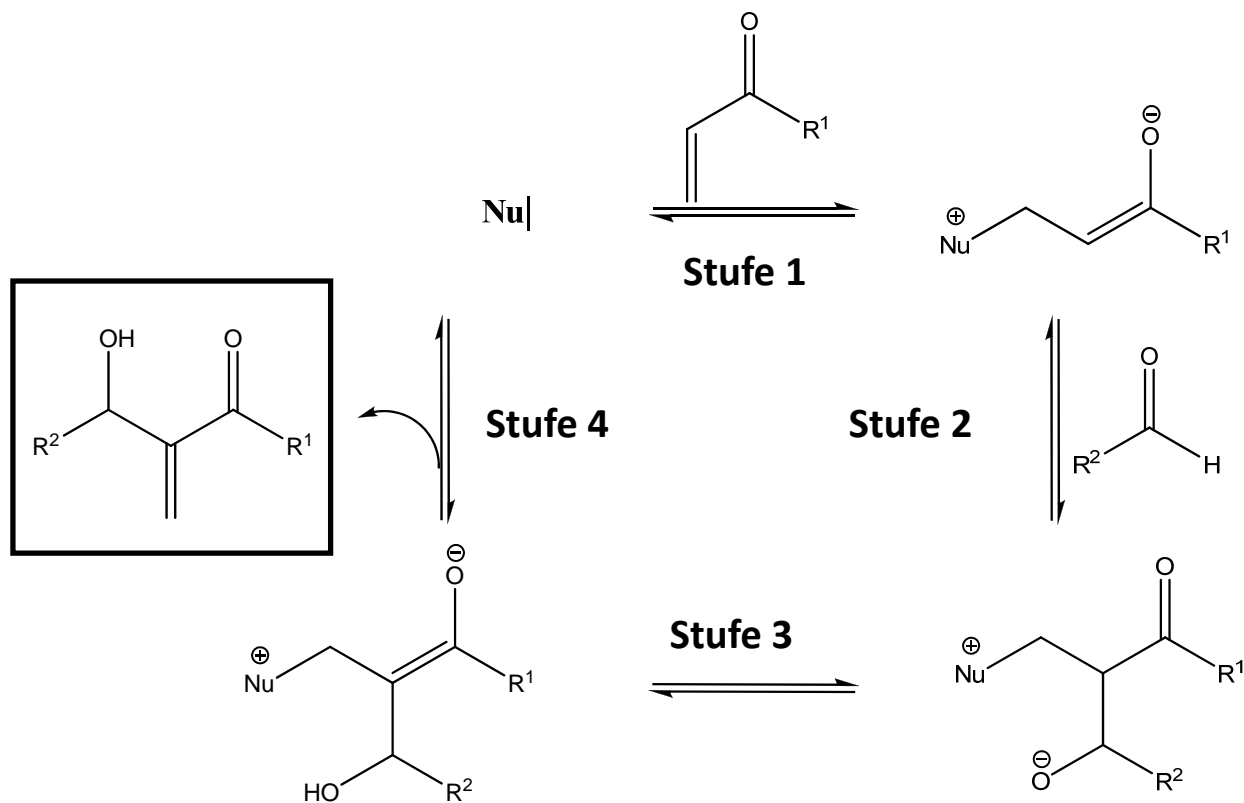
4) β -Eliminierung



3. Mechanismus



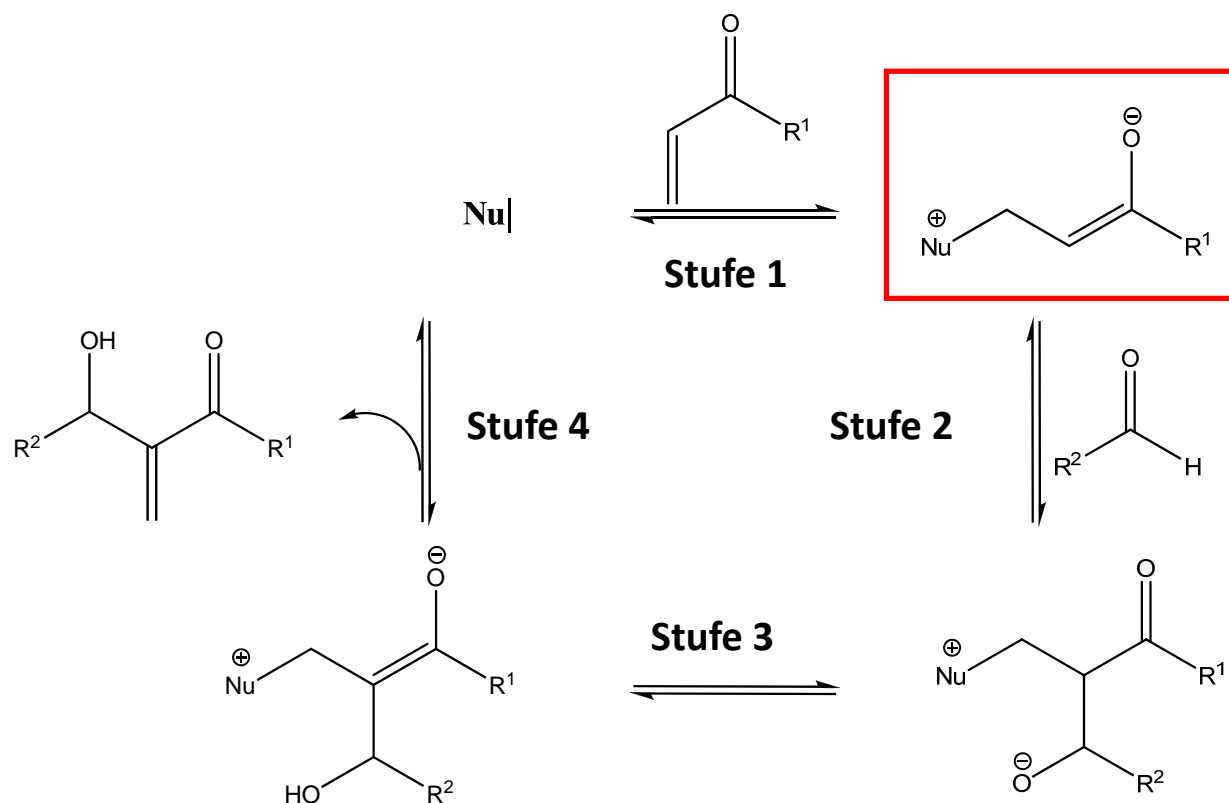
- Mechanismusübersicht³



3. Mechanismus



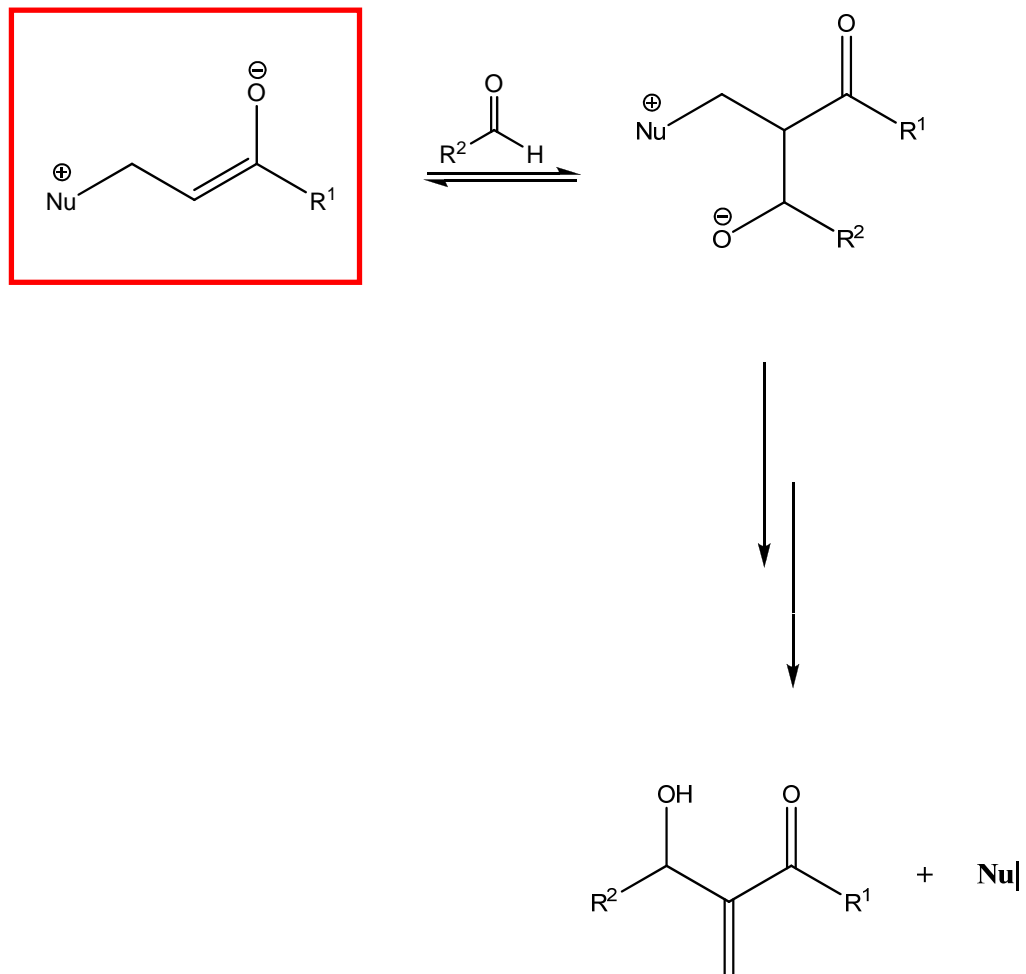
- Mechanismusübersicht³



3. Mechanismus



- Konkurrenzreaktion³

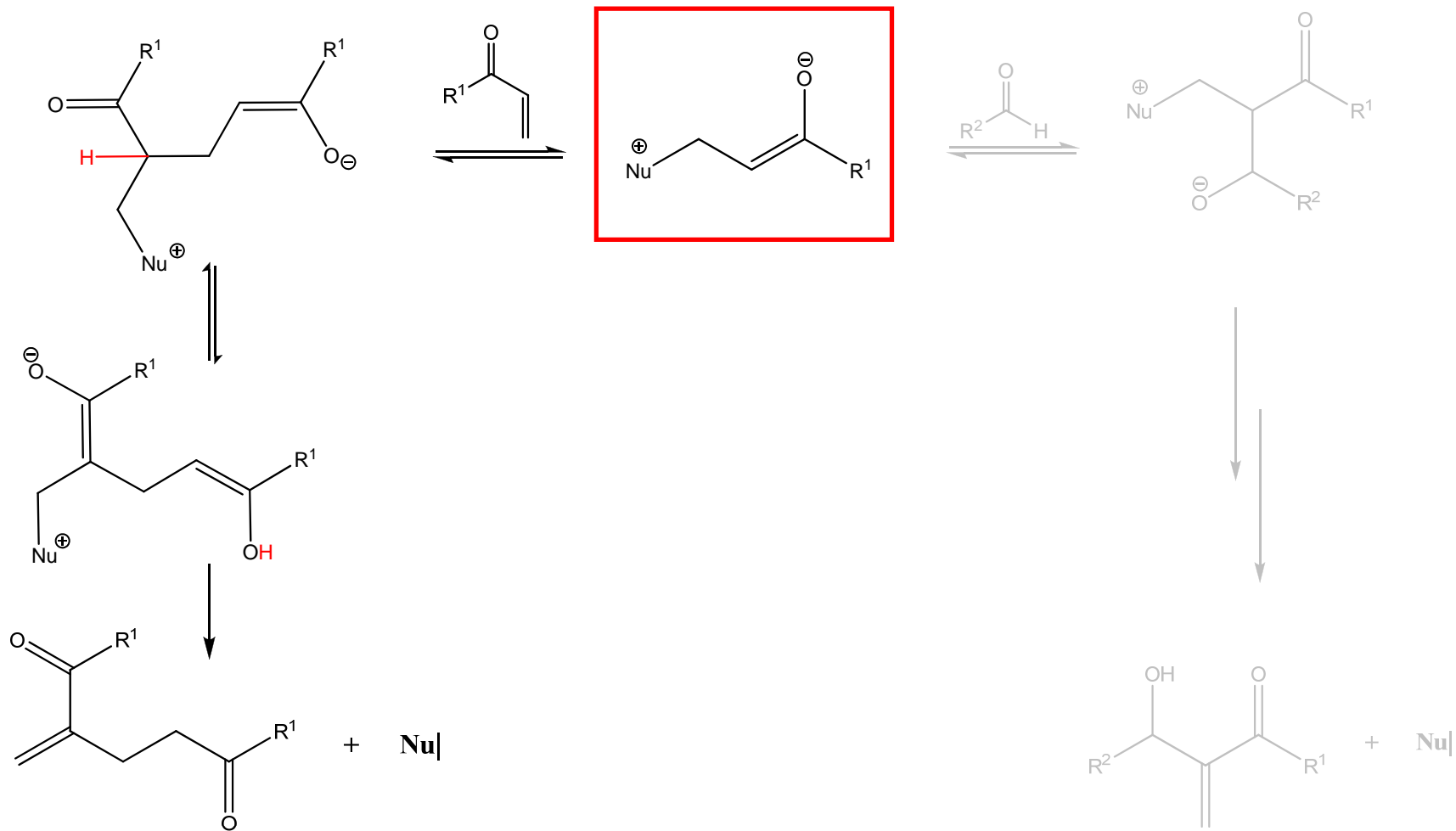


[3] Deevi Basavaiah, Kalapala Venkateswara Rao und Raju Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588.

3. Mechanismus



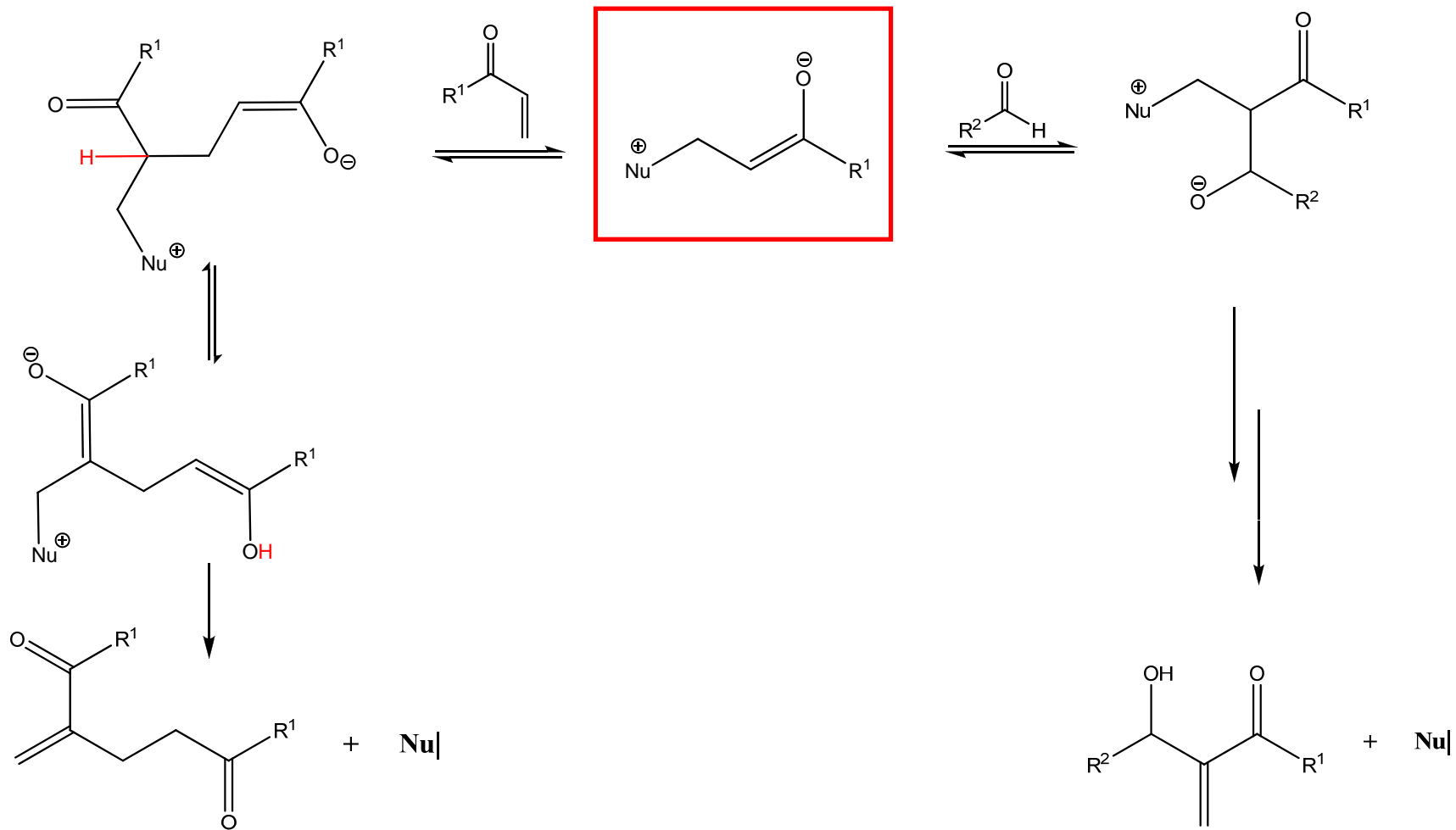
- Konkurrenzreaktion³



3. Mechanismus



- Konkurrenzreaktion³



[3] Deevi Basavaiah, Kalapala Venkateswara Rao und Raju Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588.

3. Mechanismus



- **Aufklärung des Mechanismus**

Bisher galt die Aldolreaktion als **der geschwindigkeitsbestimmende Schritt** der MBH-Reaktion

→ Infrage gestellt und verbessert von:

- Aggarwal et. al.⁶, Mc Quade et. al.⁷ für die MBH
- Leitner et. al.⁸ sowie Jacobsen und Raheem⁹ für die Aza-MBH

→ detaillierte mechanistische Untersuchungen

[6] V. K. Aggarwal et. al., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1734-1736.

[7] B. T. McQuade et. al., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147-150.

[8] W. Leitner, P. Buskens, J. Klankermayer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762-16763.

[9] E. N. Jacobsen, I. T. Raheem, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701-1708.

3. Mechanismus



- **Messung der Anfangsgeschwindigkeit⁵**
für die DABCO-katalysierte Reaktion von Methylacrylat + *p*-Nitrobenzaldehyd

- a) α -Deuteriomethylacrylat + *p*-Nitrobenzaldehyd
→ signifikanter primärer kinetischer Isotopeneffekt (KIE):

$$\frac{K_H}{K_D} = 2.2 - 2.5$$

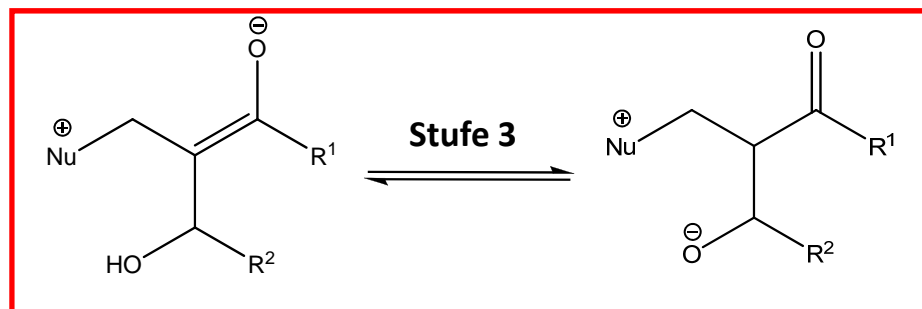
$K_{H(D)}$: Geschwindigkeitskonstanten der jeweiligen Reaktionen

- b) Methylacrylat + α -Deuterio-*p*-nitrobenzaldehyd
→ großer inverser Isotopeneffekt:

$$\frac{K_H}{K_D} = 0.72 - 0.80$$

[5] G. Masson, J. Zhu und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698-4712.

3. Mechanismus



- Deutung der erhaltenen Ergebnisse⁵

Abspaltung des α -H- bzw. α -D-Atoms ist geschwindigkeitsbestimmend:

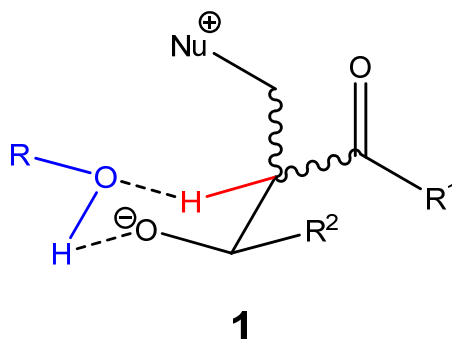
Intramolekularer H⁺-Transfer (α -C \rightarrow vicinales Alkoxidanion) ist möglich, aber für das anti-Stereoisomer nicht leicht (sterische Hinderung)

→ zwei alternative Übergangszustände wurden postuliert

3. Mechanismus



- Übergangszustand 1⁵



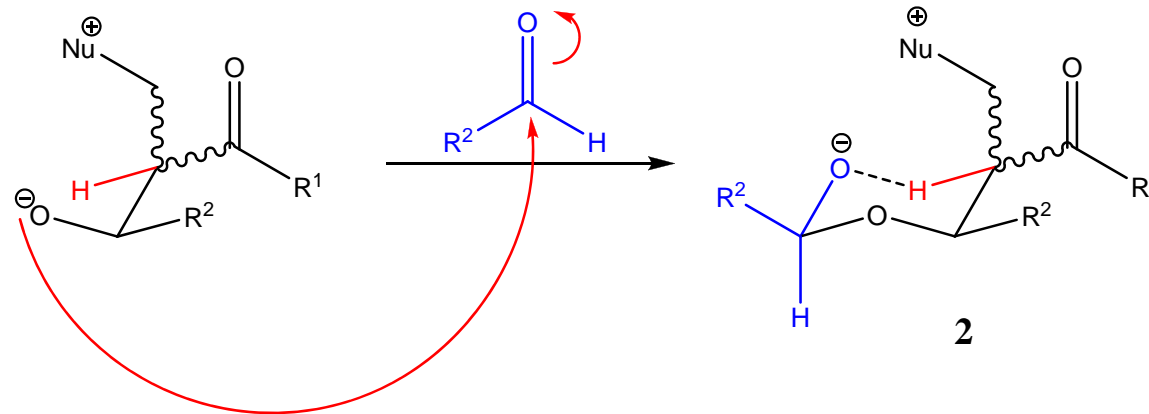
- Übergangszustand 1 entsteht durch Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel
- protische Lösungsmitteln beschleunigen die Reaktion, also den Protonen-transfer vom α -C-Atom zum vicinalen Alkoxidanion

[5] G. Masson, J. Zhu und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698-4712.

3. Mechanismus

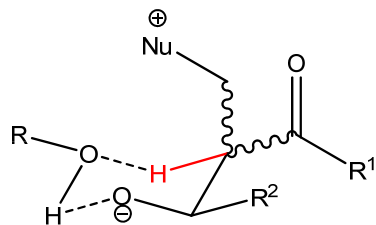


- Übergangszustand 2⁵

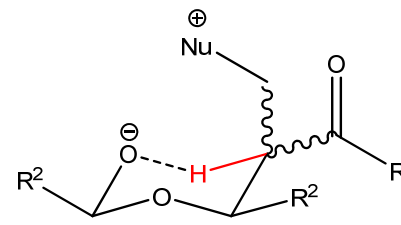


- Übergangszustand 2 stellt ein Halbacetal dar
- entsteht, wenn nach der Aldolreaktion ein weiteres Aldehyd-Molekül angegriffen wird
- Nach Abspaltung des Nucleophils kann sich durch einen nucleophilen Angriff von O⁻ auf den Carbonyl-Kohlenstoff mit anschließender Abspaltung von R¹ sehr leicht das Dioxanon bilden

3. Mechanismus



ÜZ 1

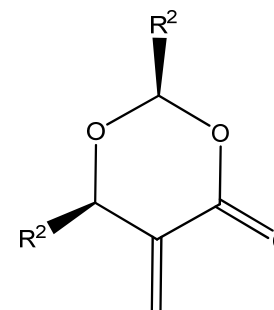


ÜZ 2

✓ Protische Lösungsmittel beschleunigen die Reaktion

✓ In aprotischen Lösungsmitteln ist die Reaktion 2. Ordnung bzgl. des Aldehyds

✓ Dioxanonderivate als häufig isoliertes Nebenprodukt der Reaktion:



Gliederung



1. Einleitung

2. allg. Reaktionsgleichung/Komponenten

3. Mechanismus

4. Asymmetrische MBH-Reaktion

- **Definition**
- **chirale Lewis-Base-Katalysatoren**
- **Beispiele**

5. Aza-MBH-Reaktion

6. Ausblick, Fazit

4. Asymmetrische Synthese



- **Definition**

Bei der asymmetrischen Synthese wird ein achirales oder prochirales Molekül durch eine chemische Reaktion in ein chirales Molekül überführt, wobei die beiden Enantiomere (bzw. Diastereoisomere) in ungleichen Mengen entstehen.

- **Ziel**

Enantioselektive Erzeugung eines stereogenen Zentrums

- **Vorraussetzungen:**

4 Ansatzmöglichkeiten:

- 1) enantiomerenreine Elektrophile
 - 2) enantiomerenreine aktivierte Alkene
 - 3) chirale Katalysatoren
 - 4) chirale Lösungsmittel
-

4. Asymmetrische Synthese



- **Definition**

Bei der asymmetrischen Synthese wird ein achirales oder prochirales Molekül durch eine chemische Reaktion in ein chirales Molekül überführt, wobei die beiden Enantiomere (bzw. Diastereoisomere) in ungleichen Mengen entstehen.

- **Ziel**

Enantioselektive Erzeugung eines stereogenen Zentrums

- **Vorraussetzungen:**

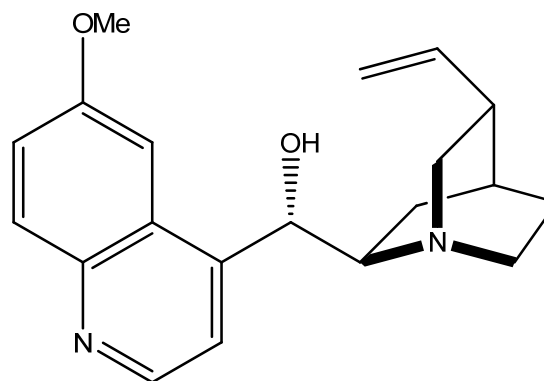
4 Ansatzmöglichkeiten:

- 1) enantiomerenreine Elektrophile
 - 2) enantiomerenreine aktivierte Alkene
 - 3) chirale Katalysatoren**
 - 4) chirale Lösungsmittel
-

4. Asymmetrische Synthese



- Chirale LB-Katalysatoren: **Cinchona Alkaloide**⁵



Chinidin

Eigenschaften: - basische Aminogruppe
- saure Hydroxygruppe

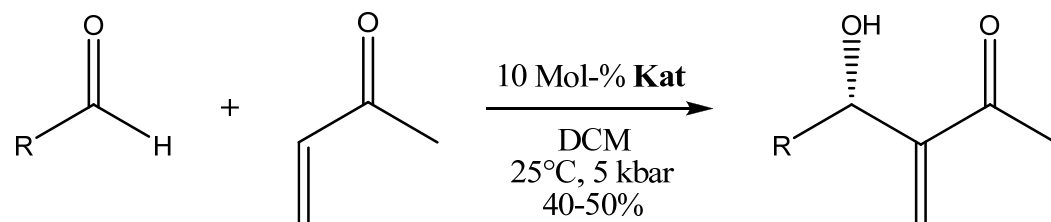
→ „difunktionelle“ Katalysatoren

[5] G. Masson, J. Zhu und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698-4712.

4. Asymmetrische Synthese

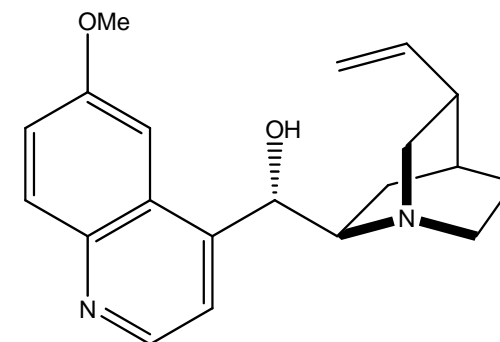


- Marko et. al.⁵: **Chinidin** als chiraler Katalysator



R: Cyclohexyl

45% *ee*
S-Konfiguration



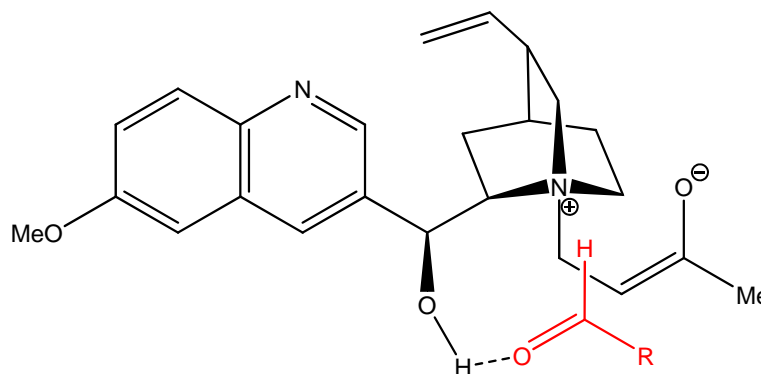
Kat: Chinidin

- Mit *O*-Acetylchinidin als Katalysator keine Enantioselektivität
→ freie OH-Gruppe ist entscheidend für die Enantioselektivität des Chinidins

4. Asymmetrische Synthese



- **Wirkungsweise der freien Hydroxy-Gruppe⁵**
 - Erhöht die Geschwindigkeit der MBH-Reaktion
 - Marko und Barret: Vorschlag für einen Übergangszustand⁵



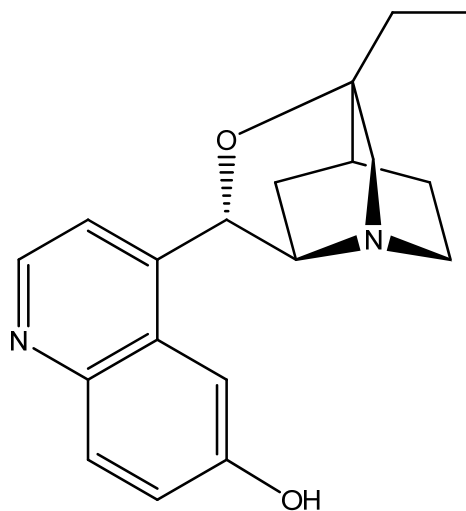
- OH-Gruppe bindet den Aldehyd via H-Brücke (Anlagerung des Enolats an die *Re*-Seite des Aldehyds; *S*-Addukt resultiert unter der Annahme, dass das Enolat in *Z*-Konfiguration vorliegt)
→ Erklärung für die Enantioselektivität, sowie die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit

[5] G. Masson, J. Zhu und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698-4712.

4. Asymmetrische Synthese



- 1999: Hatakeyama et. al.: β -Isocupreidin (β -ICD)⁵
→ Effizienter Katalysator für die asymmetrische MBH-Reaktion



β -Isocupreidin

[5] G. Masson, J. Zhu, und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698 –4712.

4. Asymmetrische Synthese



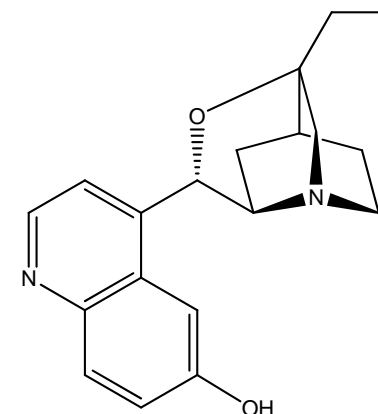
- **Eigenschaften von β -ICD:**

- hohe asymmetrische Induktion, Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit

- starre tricyclische Struktur
- phenolische OH-Gruppe

- typischer difunktionaler Katalysator

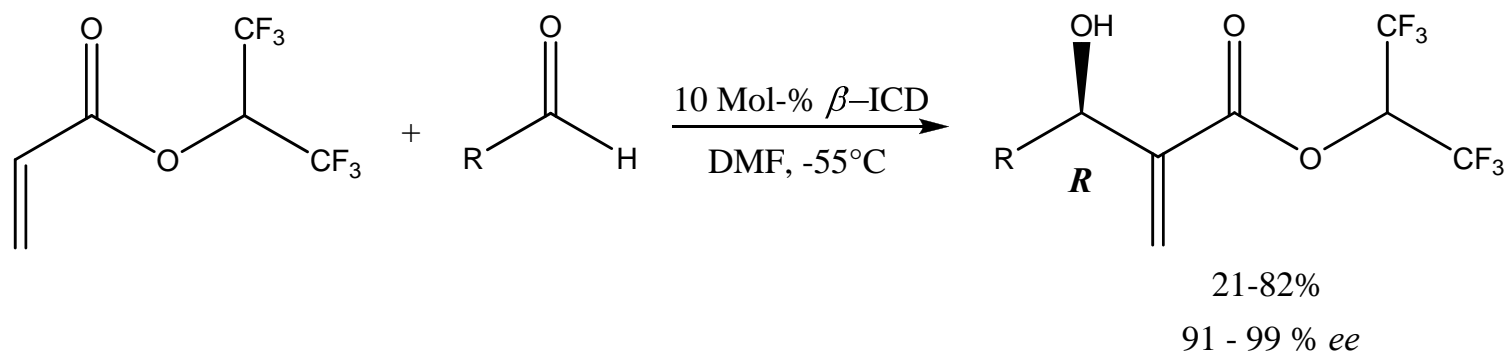
- nucleophiles N-Atom wirkt als LB, startet Reaktion
- phenolische OH-Gruppe wirkt als LS, stabilisiert/organisiert Enolat-zwischenstufe und unterstützt anschließende Aldolreaktion



4. Asymmetrische Synthese



- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropyl-Acrylat mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt⁵:



→ *R*-Allylalkohol als MBH-Addukt (21-82%; 91- >99% *ee*)

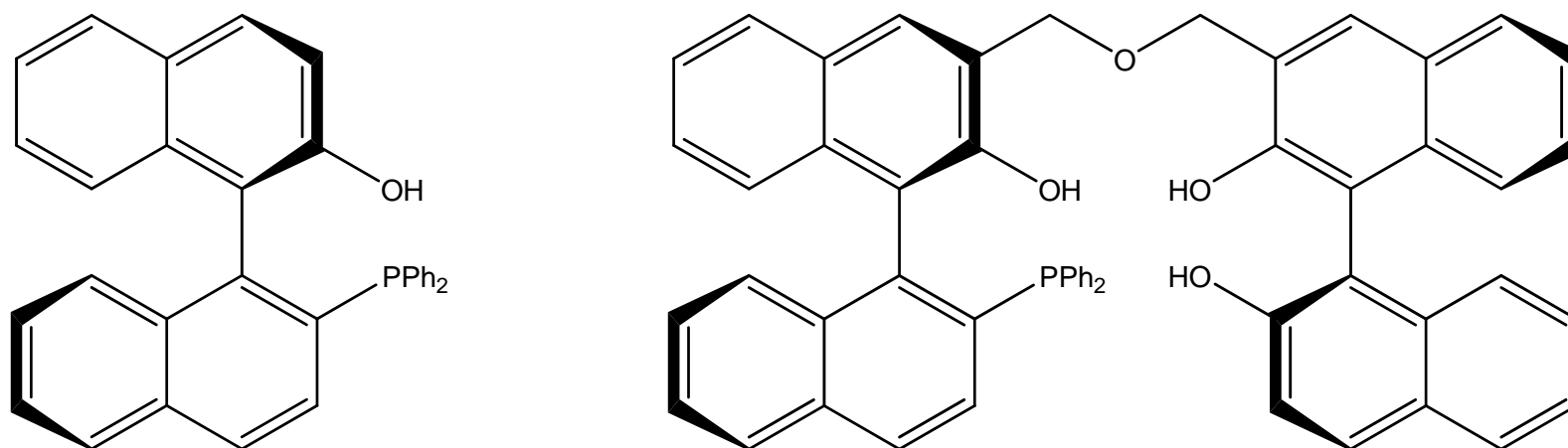
→ Nebenprodukt: entsprechendes Dioxanon mit entgegengesetzter Konfiguration (0-29%; 4-76% *ee*)

[5] G. Masson, J. Zhu, und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698 –4712.

4. Asymmetrische Variante



- enantioselektive Katalyse auch mit chiralen Phosphankatalysatoren möglich
- Beispiele:



– Binol-Derivate von Shi et al. entwickelt⁵

Gliederung



1. Einleitung

2. Reaktionskomponenten

3. Mechanismus

4. Asymmetrische MBH-Reaktion

5. Aza-MBH-Reaktion

6. Ausblick, Fazit

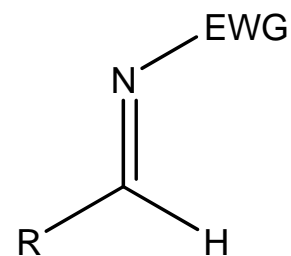
5. Aza-MBH-Reaktion



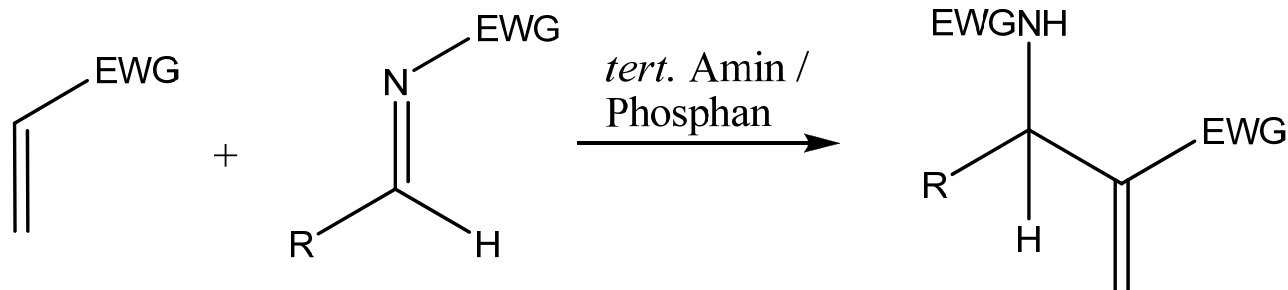
- Reaktion mit spezieller Gruppe von Elektrophilen

→ Imine

- EWG an Stickstoffatom nötig⁵



- allg. Reaktionschema:

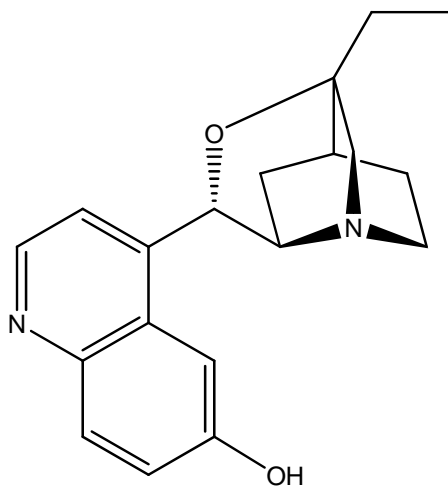


[5] G. Masson, J. Zhu, und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698 –4712.

5. Aza-MBH-Reaktion

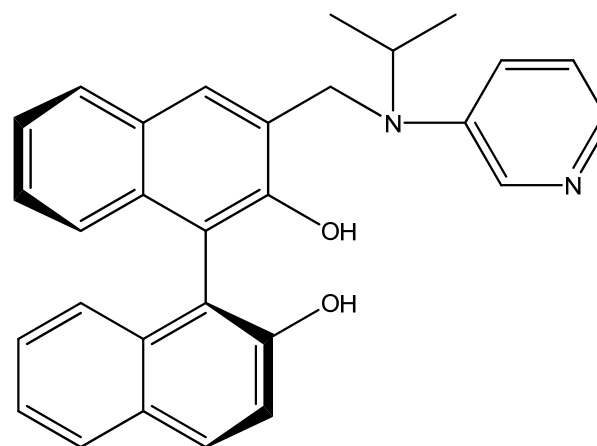


- Beispiele für difunktionelle, enantioselektive Katalysatoren der Aza-MBH⁵:



β -ICD

anderes Enantiomer schwer
zu synthetisieren



Binol-Derivat
Sasai-Katalysator⁵

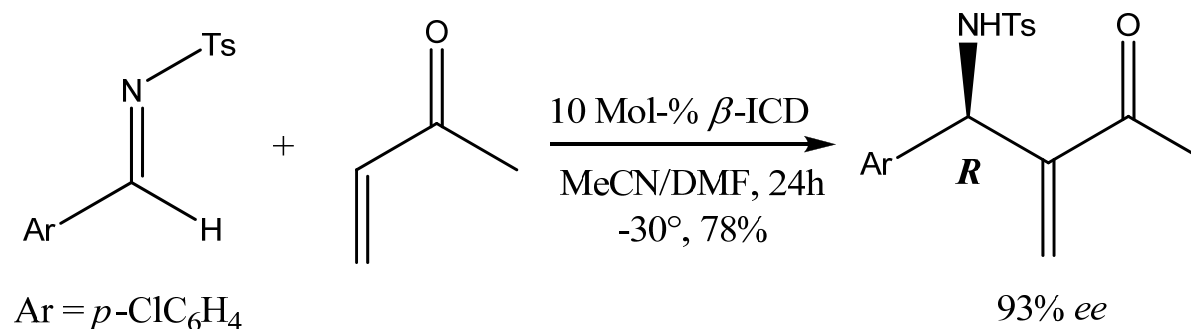
anderes Enantiomer
leicht zugänglich

[5] G. Masson, J. Zhu, und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698–4712.

5. Aza-MBH-Reaktion



- Beispiel einer enantioselektiven Aza-MBH-Reaktion¹⁰:



- Produkt in hoher Ausbeute und mit guter Enantiomerenreinheit
- Richtung der asymmetrischen Reaktion von Art des aktivierten Alkens abhängig⁶
 - MVK oder EVK liefern vor allem das *R*-Produkt
 - Methyl- oder Ethylacrylat liefern vor allem das *S*-Produkt

[5] Min Shi und Yong-Mei Xu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, Nr. 23, 4689-4692.

[10] Min Shi,* Yong-Mei Xu, and Yong-Ling Shi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794 – 1802.

Gliederung



1. Einleitung

2. Reaktionskomponenten

3. Mechanismus

4. Asymmetrische MBH-Reaktion

5. Aza-MBH-Reaktion

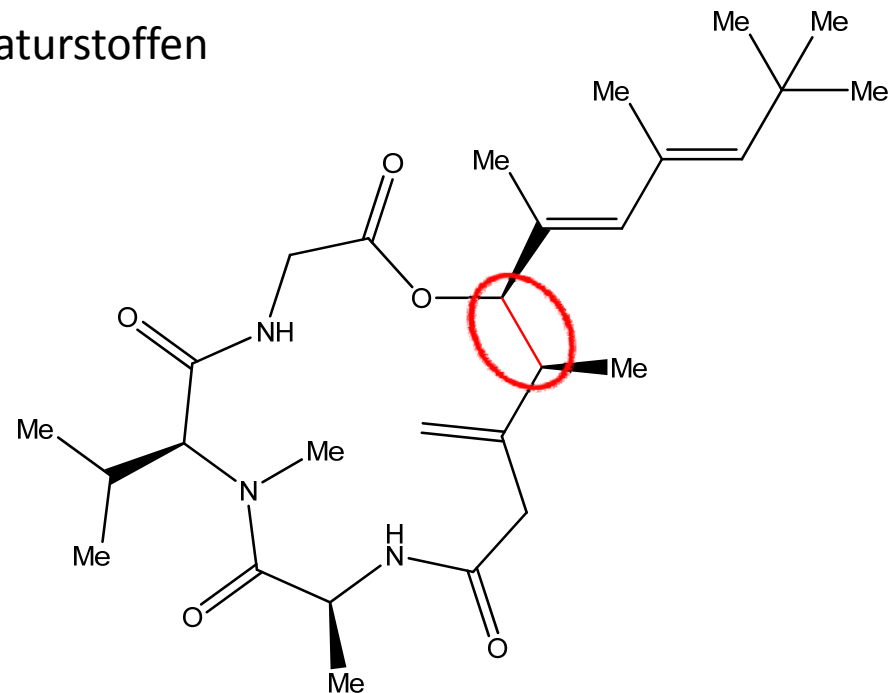
6. Ausblick, Fazit

6. Ausblick, Fazit



- wichtig für den Aufbau hochfunktioneller Kohlenstoffgerüste⁵
 - zur Herstellung von Medikamenten
 - zur Herstellung von Naturstoffen

Antillatoxin¹¹



[5] G. Masson, J. Zhu, und C. Housseman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698 –4712.

[11] Deevi Basavaiah, Anumolu Jagannathan Rao and Tummanapalli Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.

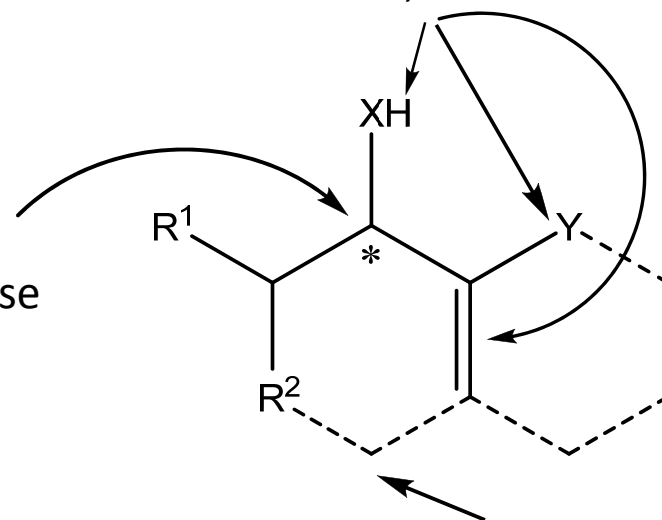
6. Ausblick, Fazit



- Zukünftige Herausforderungen³

Untersuchung der Vielzahl an Synthesemöglichkeiten durch 3 benachbarte, funktionelle Gruppen

Verbesserung der Katalysatoren für die asymmetrische Synthese



X = O, NR
Y = EWG

Untersuchung der intramolekularen Variante¹² zum Aufbau von cyclischen Verbindungen

[3] Deevi Basavaiah, Kalapala Venkateswara Rao und Raju Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588.

[12] C. E. Aroyan, M. M. Vasbinder and S. J. Miller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3849-3851.

Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

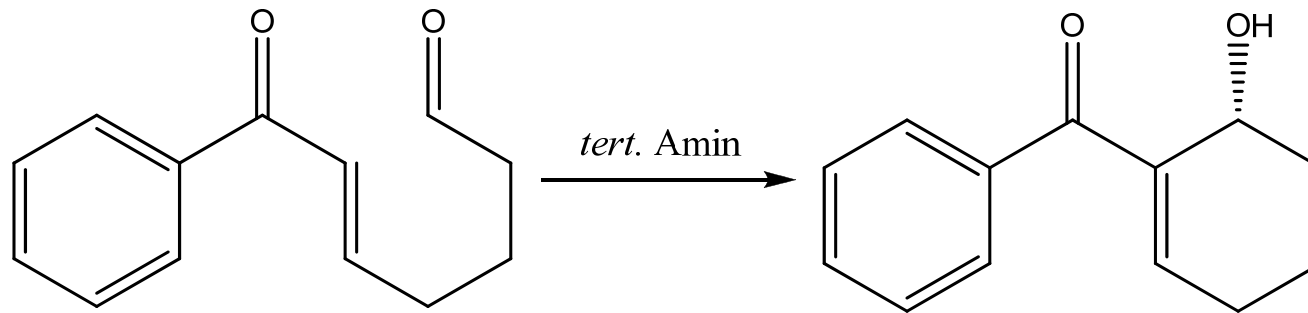


Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!

RUPRECHT-KARLS-
UNIVERSITÄT
HEIDELBERG



Intramolekulare Variante



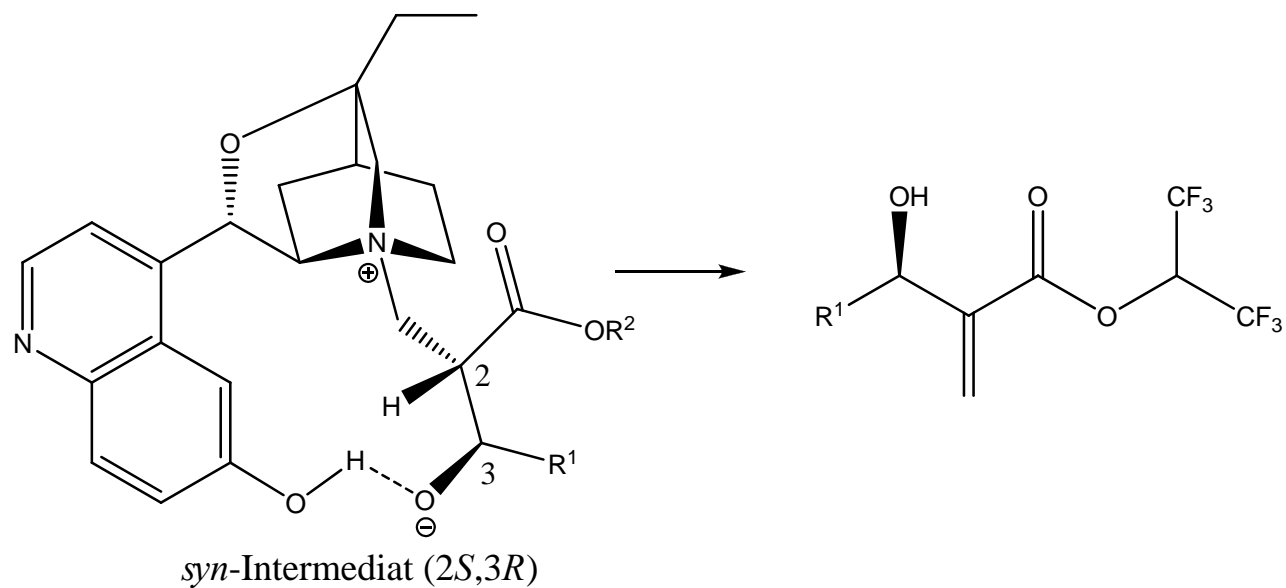
RUPRECHT-KARLS-
UNIVERSITÄT
HEIDELBERG



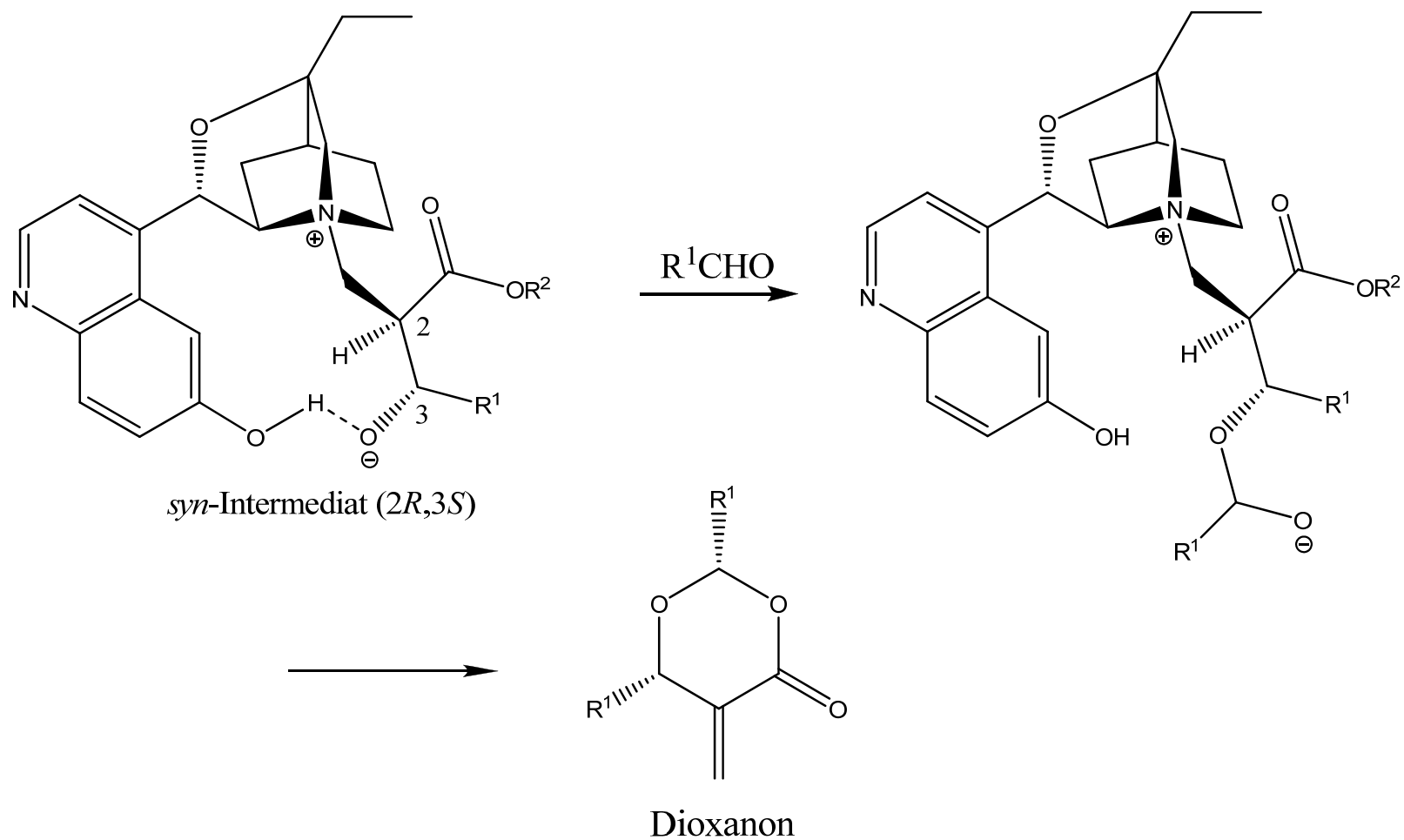
4. Asymmetrische Synthese



- Erklärung der Entstehung des Dioxanons:



4. Asymmetrische Synthese



RUPRECHT-KARLS-
UNIVERSITÄT
HEIDELBERG



