

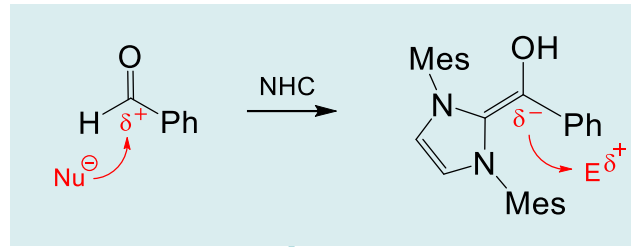
## Katalytische Umpolung von Carbonylen

Umpolung bedeutet die Umkehr der Polarität eines C-Atoms. So wird aus dem positiv polarisierten Kohlenstoff  $\delta^+$  (Akzeptor **a**) ein Donor (**d**). Die **Benzoin-Addition** und ihre vinyloge Variante, die **Stetter-Reaktion**, basieren auf diesem Reaktionsprinzip.

**N-Heterozyklische Carbene (NHC) katalysieren diese Umpolung.**

## Die Umpolung ist ein wiederkehrendes Konzept in der organischen Synthese

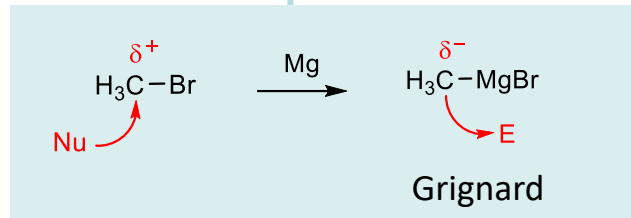
Mit der Insertion eines Mg-Atoms in die C-Br-Bindung wird aus dem elektrophilen C ein nukleophiles C (Grignard-Reagenz). Eine zweite Synthesetechnik, die man als Umpolung bezeichnen kann, ist die Umkehr der dirigierenden Eigenschaften des Pyridins, indem man das *N*-Oxid bildet.



elektronenarm

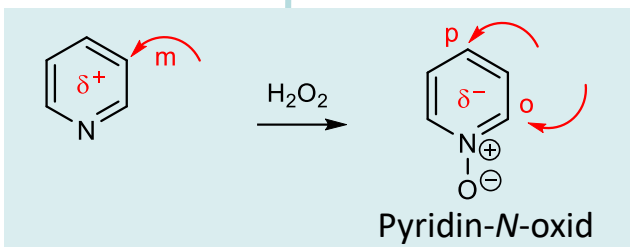
elektronenreich

Add,  $S_N$

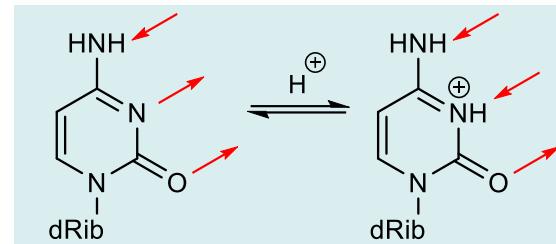


Grignard

$S_EAr$



Pyridin-*N*-oxid



Donor-Akzeptor-Eigenschaften von H-Brücken werden durch Tautomerie oder Protonierung umgekehrt. Hier: **Rote Pfeile** vom Elektronendonator zum Proton. Die protonierte Form der Nucleobase Cytidin kann daher Fehlpaarungen der DNA verursachen (dRib = Deoxyribose).

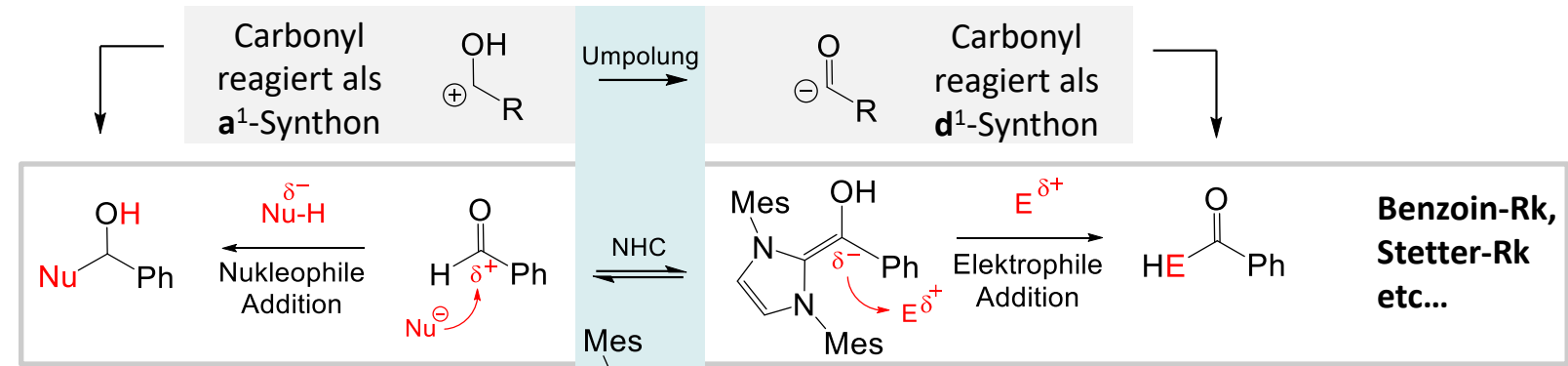
Das Konzept der latenten **alternierenden Polaritäten** (Lapworth 1898) weist einer C-Kette alternierende Donor-Akzeptor-Eigenschaften zu, ausgehend vom Carbonyl-C oder Heteroatom:  $a^1, d^2, a^3, d^4, \dots$ . Umgepolt dreht sich alles um:  $d^1, a^2, d^3, a^4, \dots$ .

Beim retrosynthetischen Schnitt (*disconnection approach*) einer C-Kette zwischen zwei fkt. Gruppen unterscheidet man grundsätzlich: 1,3- (z. B. Aldol-Addition) und 1,5-Abstände (z. B. Michael-Addition) sind **konsonant**, da sie direkt aus einfachen Edukten zugänglich sind. 1,2- (z. B. Benzoin) und 1,4-Abstände (z. B. Stetter) sind **dissonant**, da ist die Umpolung eines Reaktionspartners benötigen.

# N-heterocyclische Carbene (NHC) für die katalytische Umpolung von Aldehyden

Aldehyde kennen Sie als ein elektrophiles Synthon (linker Reaktionspfad). Die Umpolung (rechts) macht daraus ein Nukleophil.

NHC katalysieren die Umpolung des Aldehyds.



**1,3-Dimesityl-imidazolidin-2-yliden**  
(Carben-C ausgezeichnet)

Base: NaH,  
KOTBu oder  
LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**1,3-Dimesityl-  
imidazoliumsalz**

Azoliumsalze sind lagerbare **Präkatalysatoren**.  
Mit Base wird daraus das NHC freigesetzt.

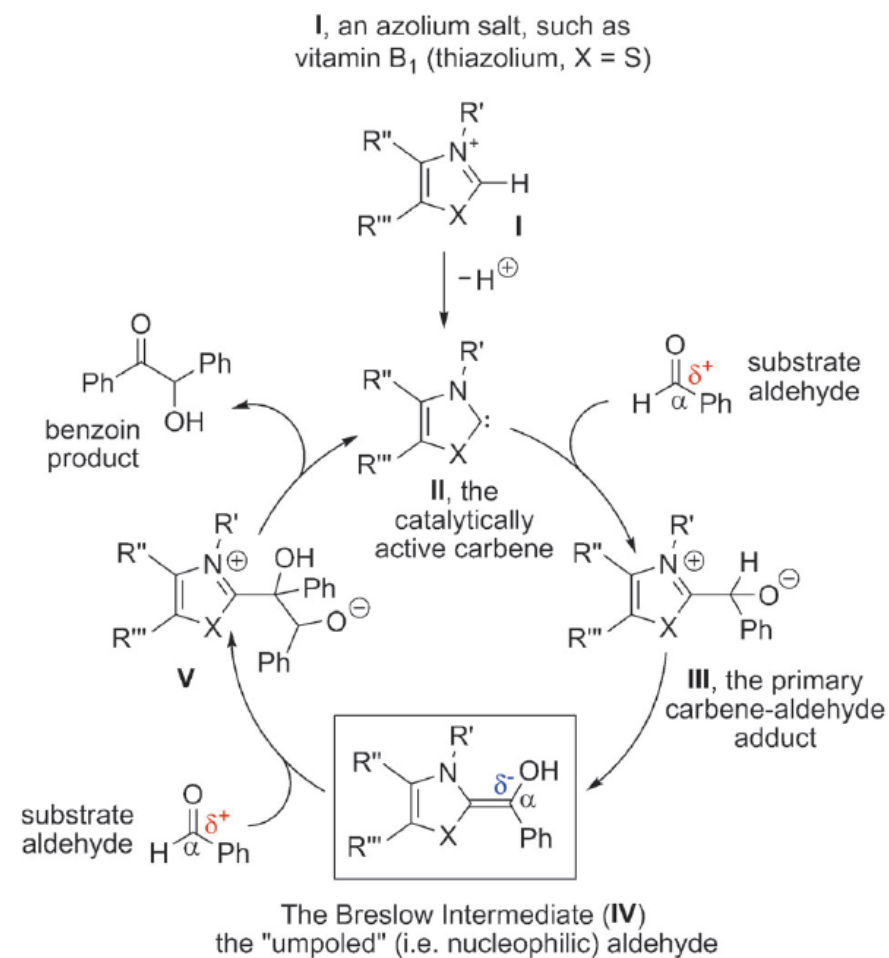
**Chirales Triazoliumsalz**

**Thiamin**  
(Vitamin B<sub>1</sub>)

Die **katalytische Umpolung** ist eine vielseitige moderne Synthesemethode, welche die Einschränkungen älterer Methoden\* umgeht.

\*) Dithiane oder Cyanohydrine sind maskierte (latente) Aldehyde, die als *stöchiometrische* anionische Synthons dienen. Beide unterliegen jedoch erheblichen praktischen Einschränkungen.

## Mechanistische Zwischenstufen der Umpolung



**Scheme 1.** Catalytic cycle of the benzoin condensation as proposed by Breslow.<sup>[1,2]</sup>

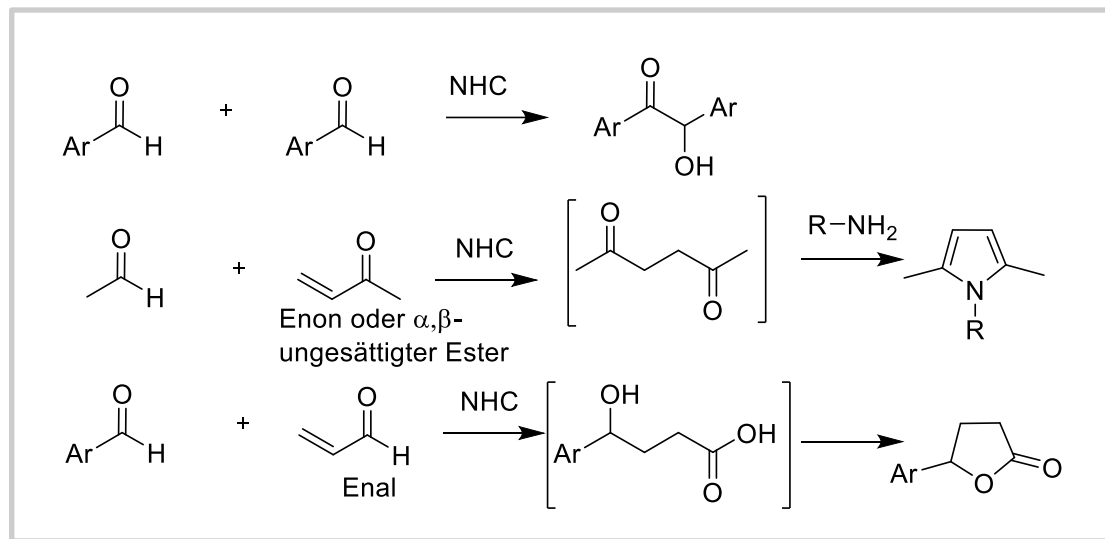
In biochemistry, reactions such as pyruvate decarboxylation and benzoin-type condensations that are catalyzed by vitamin B<sub>1</sub> dependent enzymes were considered some of the mechanistically most “mysterious” transformations, until in 1958 Breslow proposed that all these reactions hinge on the formation of an N-heterocyclic carbene (NHC) as the catalytically active entity (Scheme 1).<sup>[1–3]</sup> The azolium salt **I** (e.g. X = S, in thiamine) is deprotonated to form thiazolin-2-ylidene **II**, the catalytically active species. Nucleophilic attack of carbene **II** onto an aldehyde generates the primary carbene–aldehyde adduct **III**. A subsequent protonation/deprotonation affords amino enol **IV**.

Amino enol **IV** acts as an acyl anion equivalent, and reacts with the carbonyl group of a second aldehyde molecule, thereby generating addition product **V**. A second proton transfer follows, and the elimination of the benzoin product regenerates the carbene catalyst **II**. In honor of his groundbreaking work, the nucleophilic amino enol **IV** has been addressed as the “Breslow intermediate” ever since. It represents the assumed chemical entity crucial for all biochemical and organocatalytic umpolung reactions.

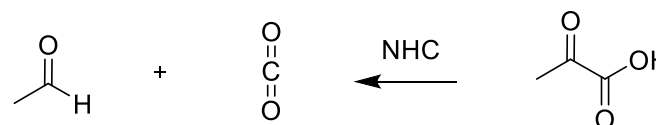
Das **Breslow-Intermediat** ist die zentrale reaktive Zwischenstufe dieser Katalyse. Ist sie langlebig genug, um sie NMR-spektroskopisch nachzuweisen? Vorher ein paar Anwendungen in der Synthese.

**Benzoinaddition (Benzoinreaktion), Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketosäuren, Stetter-Reaktion und die Addition eines Aldehyds an ein Homoenolat** verlaufen entgegen dem üblichen Polaritätsmuster der Edukte, wenn Sie umgepolt werden. NHCs vermitteln diese **Umpolung** der Carbonylkomponente.

Gemeinsam ist diesen Reaktionen die formale Redoxreaktion (Disproportionierung), wobei das umgepolte Carbonyl oxidiert und der Reaktionspartner reduziert wird. Im Produkt liegt ein 1,2- bzw. 1,4-Abstand der Carbonyle (resp. Alkohole) vor.

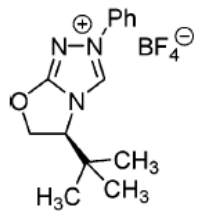
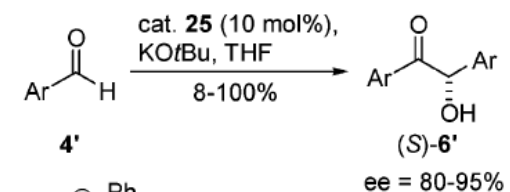


Die Zwischenstufe der  $\gamma$ -Hydroxysäure tritt nicht frei auf.

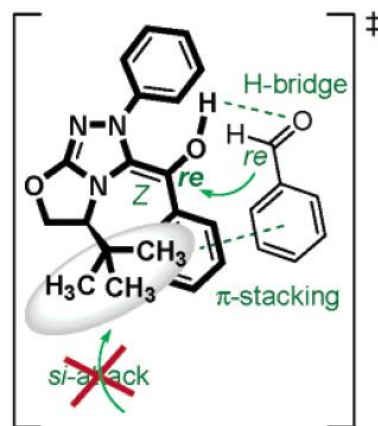


Die enzymatische **Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketosäuren** in unserem Stoffwechsel erfolgt mit Vitamin B1 (Thiamin).

## Asymmetrische Katalyse



Ar = Ph, *m*-Me-Ph, *p*-Me-Ph, *p*-MeO-Ph, *m*-Cl-Ph, *p*-F-Ph, *p*-Cl-Ph, *p*-Br-Ph, *o*-Furyl, *o*-Naphthyl



An der Tafel zeichnen wir den ÜZ als **Newman-Darstellung**, um die Stereochemie des Produkts zu erklären, wenn das Carbanion an das Carbonyl addiert.

**Übung:** Laden Sie die pdb-Datei von der VL-Seite und öffnen Sie diese mit einem geeigneten Programm wie z.B. Pymol.



<https://hessenbox.uni-marburg.de/getlink/fiKbivBMEGANrX7XZKnUB7/TS%20Triazolium%20Vorschlag%20C3%9CZ.pdb>

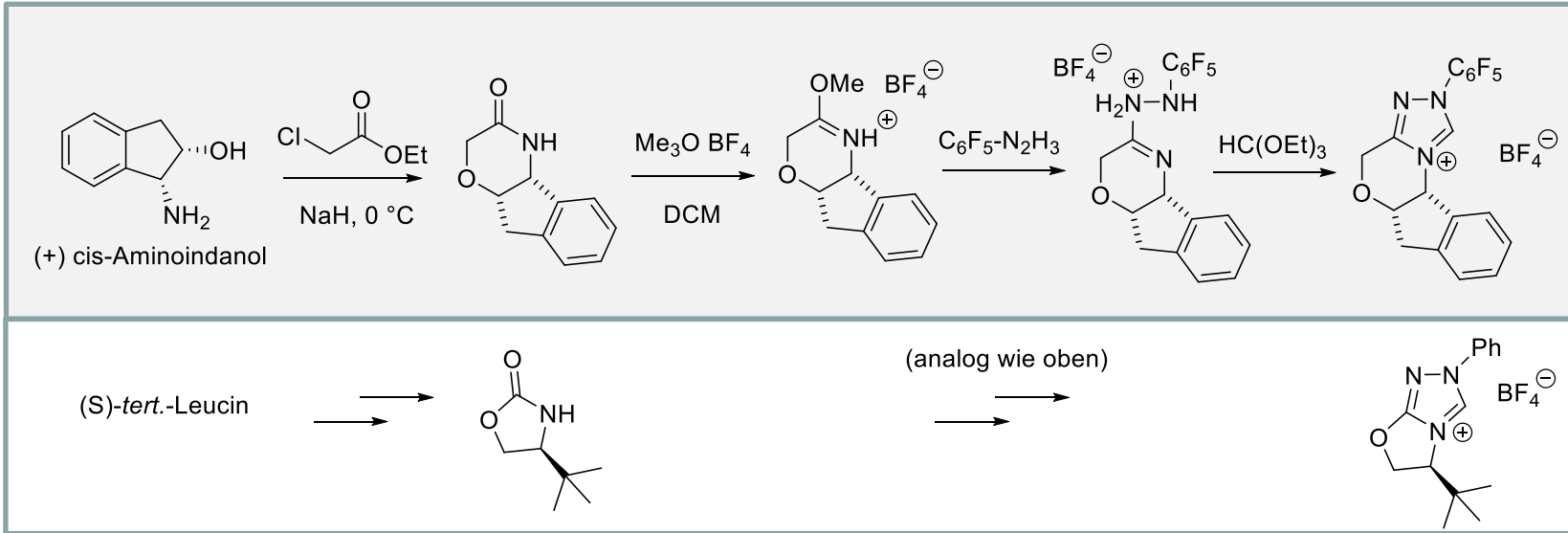
Chemie  
Philipps



Universität  
Marburg

4

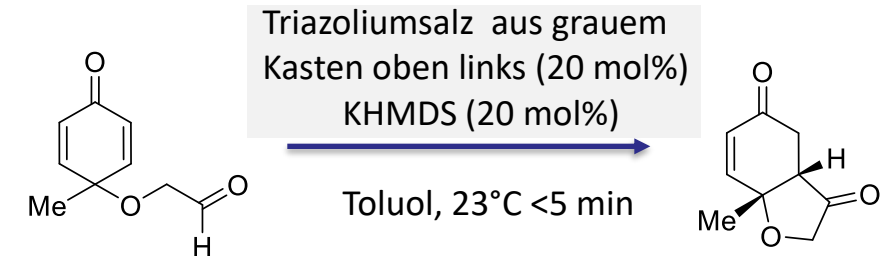
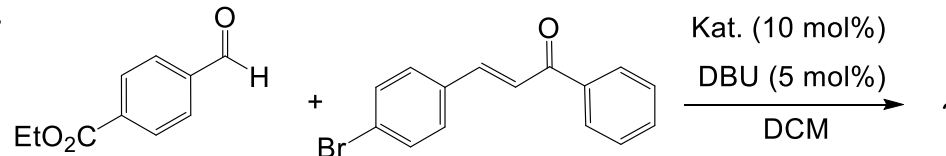
A. Geyer OC 2025



**Übung:** Benennen Sie die Reagenzien und funktionelle Gruppen. Schlagen Sie Reaktions-mechanismen (gebogene Pfeile bzw. relevante Zwischenstufen dieser Synthese vor.

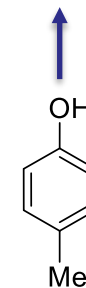
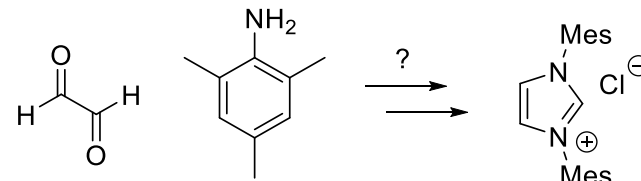
Triazoliumsalze sind lagerbare Präkatalysatoren und werden erst in der Reaktion zum NHC für die asymmetrische Katalyse deprotoniert.

**Übung:** Die Vorstufe des Katalysators dieser Stetter-Reaktion ist 1,3-Bis(mesityl)-imidazolium-tetrafluorborat. Gehen Sie auf relevante mechanistische Zwischenstufen der Reaktion ein (Breslow-Intermediat).



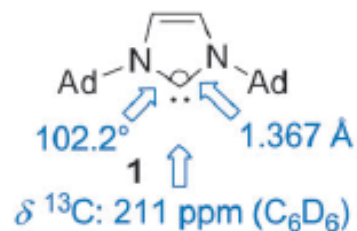
1. PhI(OAc)<sub>2</sub>, Ethylenglycol
2. Dess Martin Periodinan

**Übung:** Welches dritte Reagenz brauchen Sie noch, um aus Glyoxal und Trimethylanilin den Imidazolium-Präkatalysator zu synthetisieren (Rk-Mechanismus vorschlagen)?



**Tipp:** Die erste Zweielektronenoxidation führt zum Phenoxonium-Kation. Die zweite oxidiert den primären Alkohol.

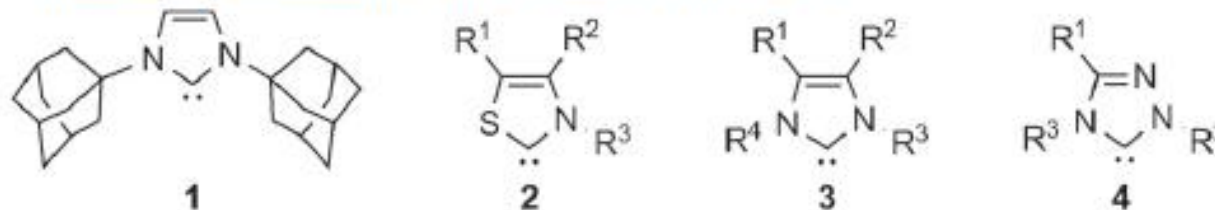
# N-heterocyclische Carbene



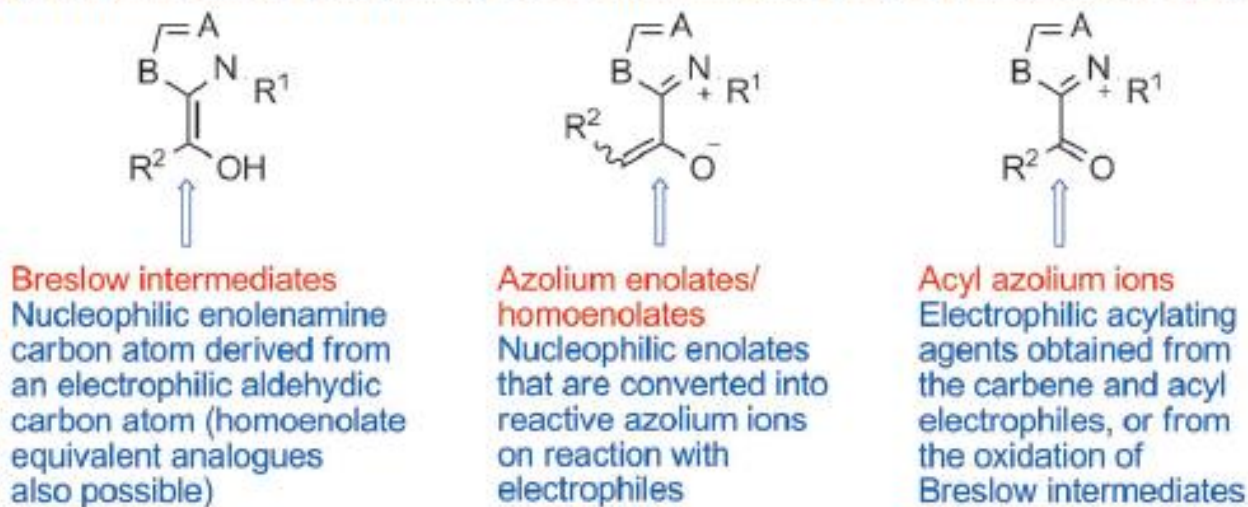
Carbene sind Elektronenmangelverbindungen mit  $\delta^{13}\text{C} > 200$  ppm. Adamantylreste verhindern die Dimerisierung zum Olefin. Deshalb ist das Arduengo-Carben spektroskopisch charakterisierbar.

Das **Breslow-Intermediat** ist die Zwischenstufe bei der Katalyse der Benzoinreaktion mit NHCs. Die **Acyl-Azolium**-Zwischenstufe und dessen Enolat (Mitte rechts) sind keine umgepolten Carbonyle.

## a) The seminal Arduengo NHC and catalytically useful thiazolium, imidazolium, and triazolium analogues



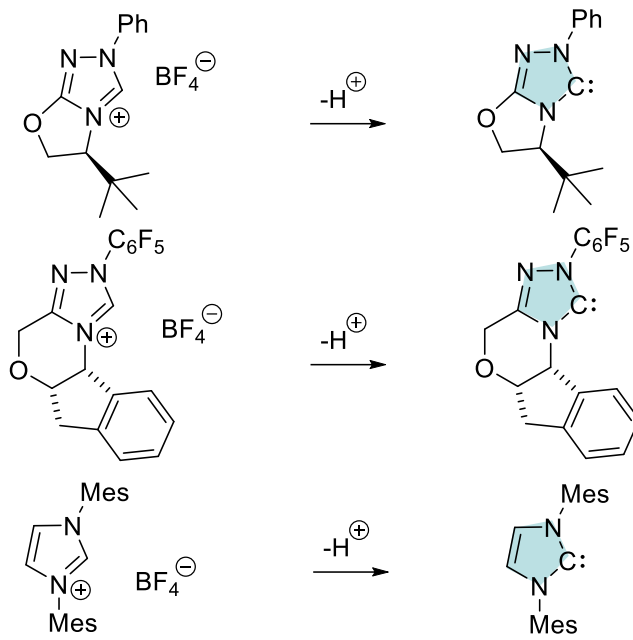
## b) Representative catalytically useful intermediates in NHC-mediated reactions



**Figure 1.** a) Typical NHC structures. b) Typical catalytically relevant intermediates in NHC-mediated reactions.

# Übersicht

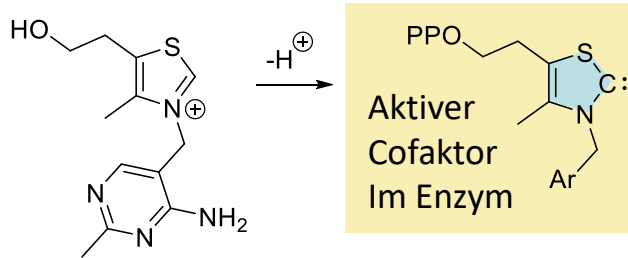
Allen bisherigen Beispielen ist gemeinsam, dass die Base das NHC aus dem Azolium-Vorläufer freisetzt



## NHC-Katalyse im Labor und Stoffwechsel

Die NHC-Katalysen im zellulären Stoffwechsel sind in der OC natürlich nicht Klausur-relevant.

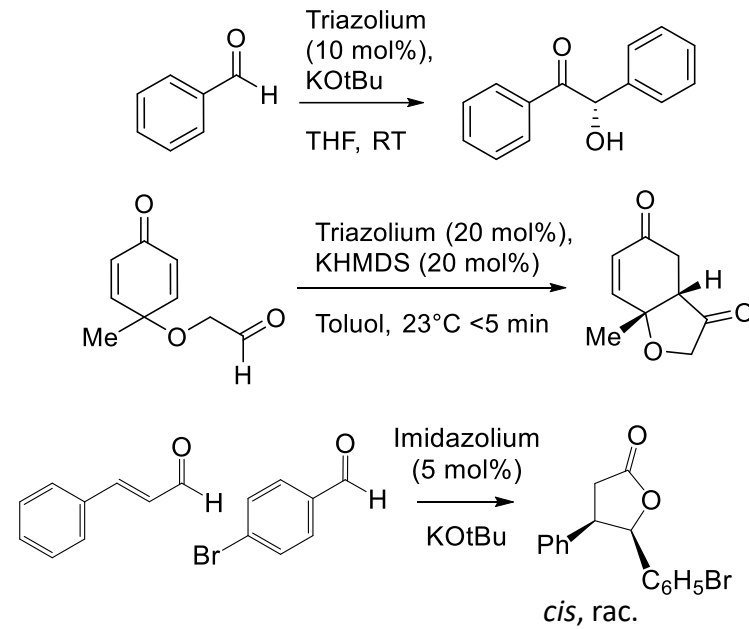
Vit B<sub>1</sub> Spurenelement in vielen Nahrungsmitteln



Alle (wirklich alle!) Lebewesen nutzen ein und denselben Katalysator. Die Substratspezifität erfolgt durch Variation der Enzyme.

## Organische Synthese

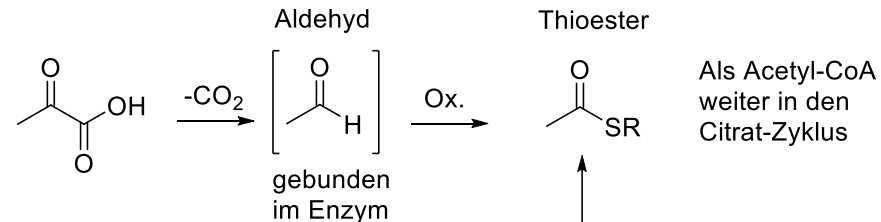
## Zellulärer Stoffwechsel



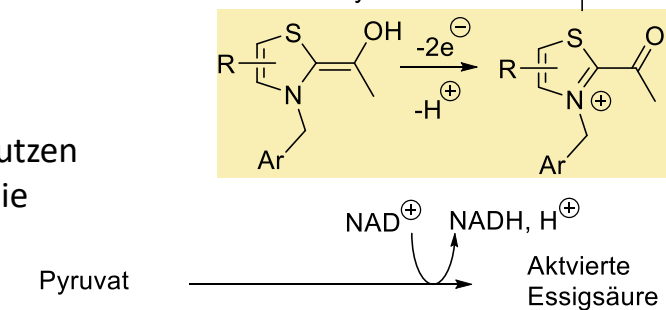
Asymm. 1,2-Addition (Benzoin)

Vinylloge asymm. Addition (Stetter)

Vinylloge Umpolung. **Übung:** Das Lacton wird über eine **Acyl-Azolium-Zwischenstufe** gebildet.

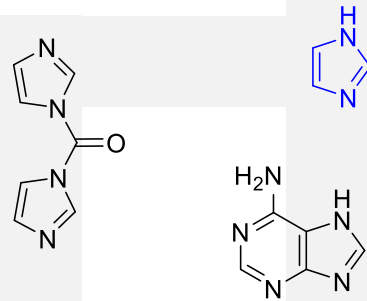


Als Acetyl-CoA weiter in den Citrat-Zyklus

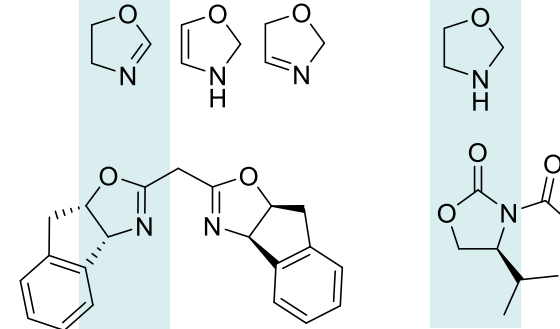


Das Breslow-Intermediat wird zur **Acyl-Azolium-Zwischenstufe** oxidiert und ist kein umgepoltes Carbonyl mehr.

## Heterocyclus **Imidazol** und **Oxazol**

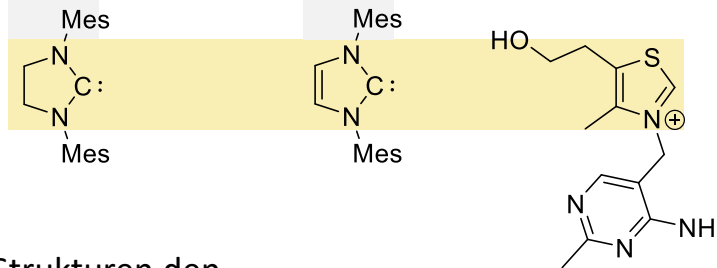


## Oxazolin und Oxazolidin



### Aminosäuren

Methionin-Hydantoin,  
Histidin, Oxazol-Oxazolinon-  
Tautomerie der-Zwischenstufe der  
Aminosäureracemisierung



### Katalyse

Nukleophile Katalyse mit Imidazol, NHCs  
zu Umpolung von Carbonylen

**Übung** Weisen Sie obigen Strukturen den  
zugehörigen Namen und eine Verwendung zu:

### Liganden und Reagenzien

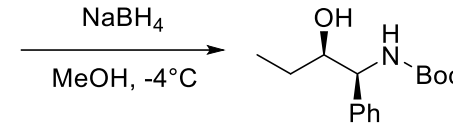
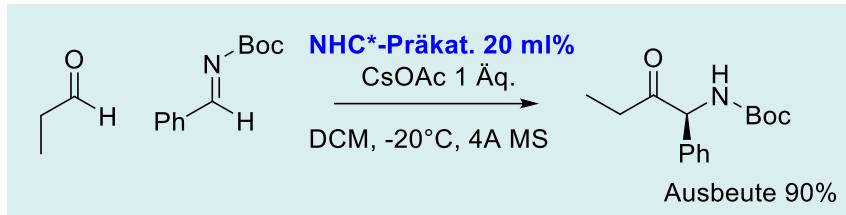
NHC-Ligand für Grubb's II Katalysator, Bisoxazolin-Ligand en(BOX), Evans-Auxiliar, Carbonyldiimidazol (CDI)

### Naturstoffe

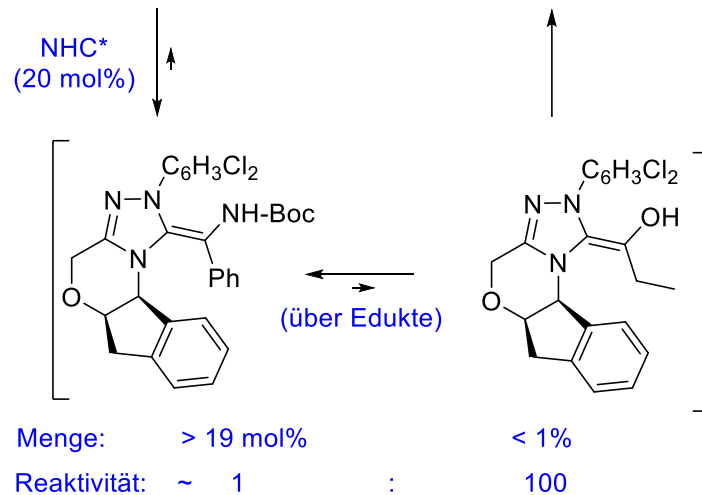
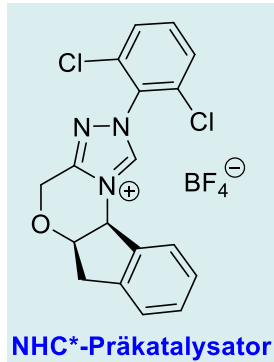
Adenin, Thiamin (Vitamin B1)



## Gekreuzte Aza-Benzoin-Addition



Aus dem  $\beta$ -Aminoketon wird mit Substratkontrolle der Stereochemie der **chirale Aminoalkohol** gebildet.  
Cram-selektive Reduktion  $\alpha$ -chiraler Ketone

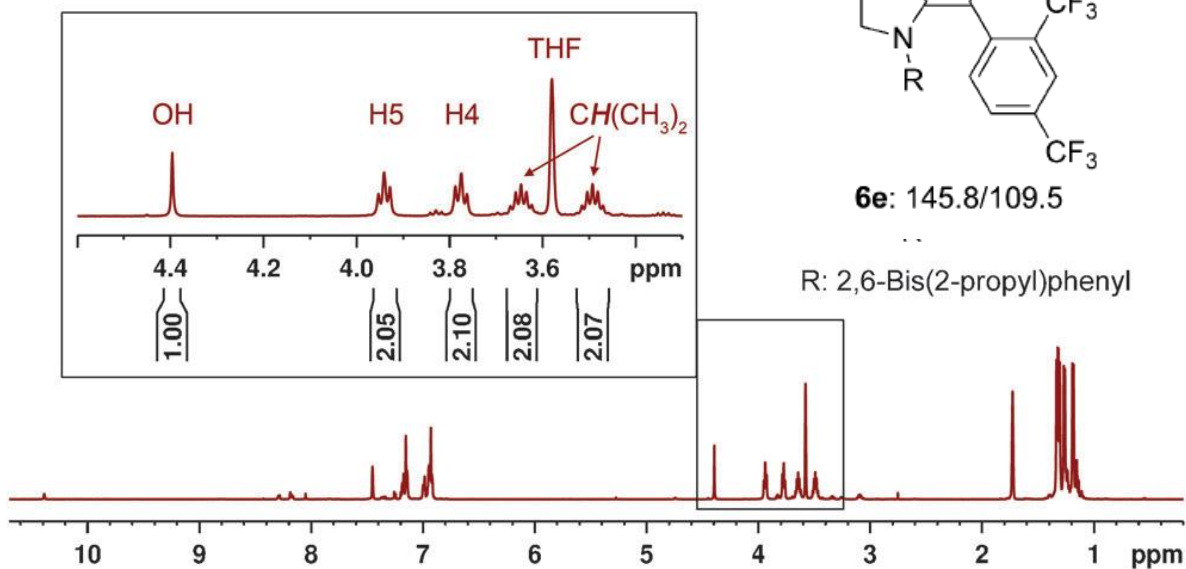


Das Imin (reaktiver!) bildet dem NHC\* ein Breslow-Intermediat, das im  $^1\text{H-NMR}$  als Signalsatz zu knapp 20% vorliegt. Diese höhere td. Stabilität erklärt dessen geringere Reaktivität. Da es im reversiblen Gleichgewicht mit den Edukten steht, katalysiert ausschließlich das kurzlebige, nicht nachweisbare, da hochreaktive Breslow-Intermediat des Aldehyds die irreversible Bildung des Additionsproduktes.

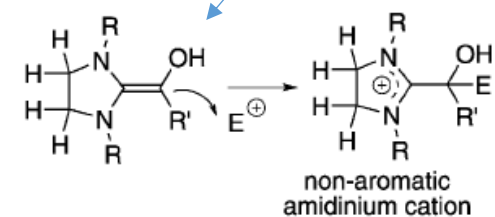
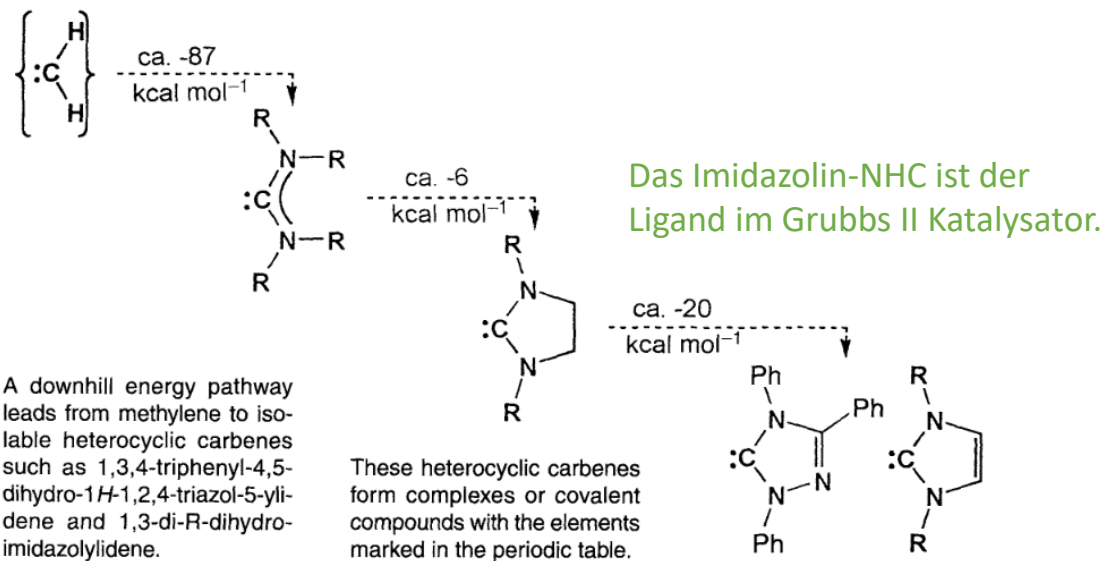
Anmerkung: Die gekreuzte Aza-Benzoin-Addition ist lehrreich aber kommt nicht in die Klausur 😊

Die Stabilität einer Zwischenstufe ist in der Regel umgekehrt proportional zu dessen Reaktivität. Das **Breslow-Intermediat** ist zu reaktiv ( $t_{1/2} < \text{ms}$ ), um im  $^1\text{H-NMR}$  beobachtbar zu sein.

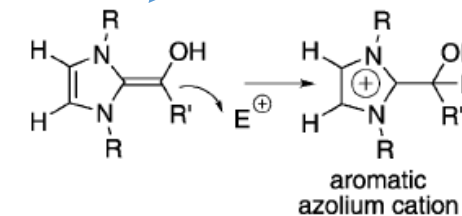
Die vom **Imidazolidin** abgeleiteten Carbene sind um den Faktor  $10^3$  weniger aktive Umpolungskatalysatoren als die von Triazoliumsalzen abgeleiteten NHCs. Dieser weniger aktive Katalysator bildet das stabilere und deshalb im  $^1\text{H-NMR}$  als Signalsatz sichtbare 2,2-Diaminoenol **6e** ( $t_{1/2} \sim \text{s}$ ).



Diaminoenol **6e**:  $d^{13}\text{C}$  (C2) = 145.8 ppm  
Vergleichen Sie diesen Wert mit dem eines Carbens.



Höhere Stabilität  
Geringere Reaktivität  
Guter Ligand aber schlechter Kat.



Geringere Stabilität  
Höhere Reaktivität  
Schlechter Ligand aber guter Kat.