

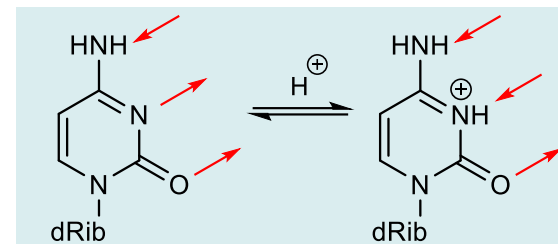
Katalytische Umpolung von Carbonylen

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

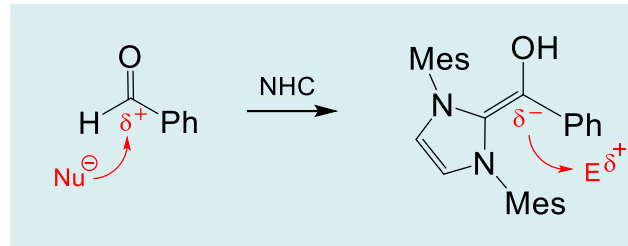
N-Heterozyklische Carbene (NHC) katalysieren diese Umpolung.

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.



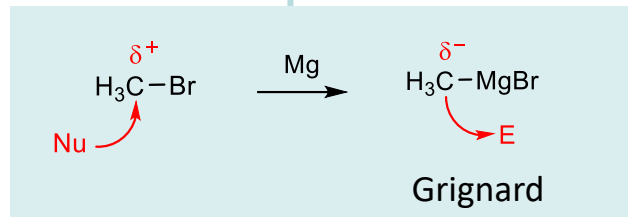
Donor-Akzeptor-Eigenschaften von H-Brücken werden durch Tautomerie oder Protonierung umgekehrt. Hier: **Rote Pfeile** vom Elektronendonator zum Proton. Die protonierte Form der Nucleobase Cytidin kann daher Fehlpaarungen der DNA verursachen (dRib = Deoxyribose).



elektronenarm

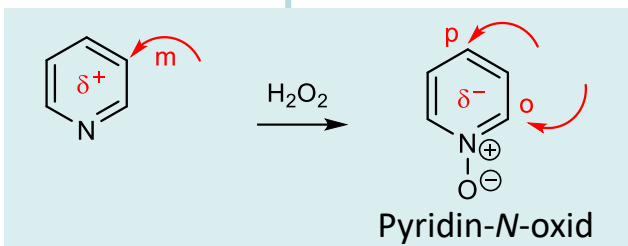
elektronenreich

Add, S_N



Grignard

S_EAr



Pyridin-*N*-oxid

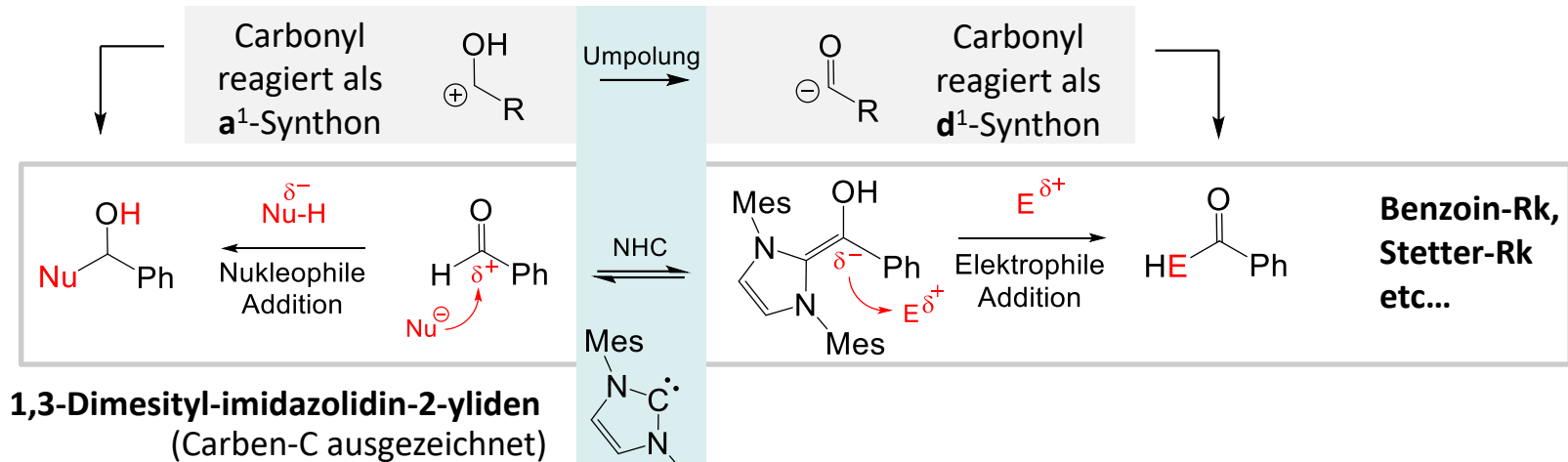
Das Konzept der latenten **alternierenden Polaritäten** (Lapworth 1898) weist einer C-Kette alternierende Donor-Akzeptor-Eigenschaften zu, ausgehend vom Carbonyl-C oder Heteroatom: $a^1, d^2, a^3, d^4, \dots$. Umgepolt dreht sich alles um: $d^1, a^2, d^3, a^4, \dots$.

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.

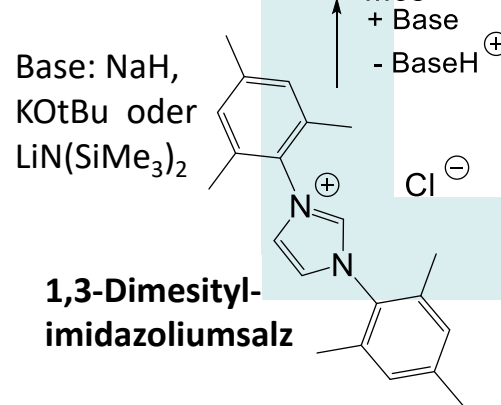
N-heterocyclische Carbene (NHC) für die katalytische Umpolung von Aldehyden

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

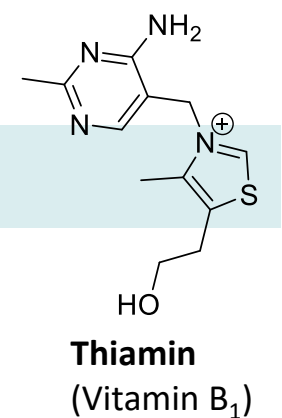
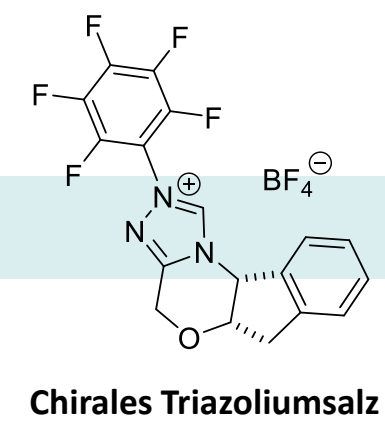
NHC katalysieren die Umpolung des Aldehyds.



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

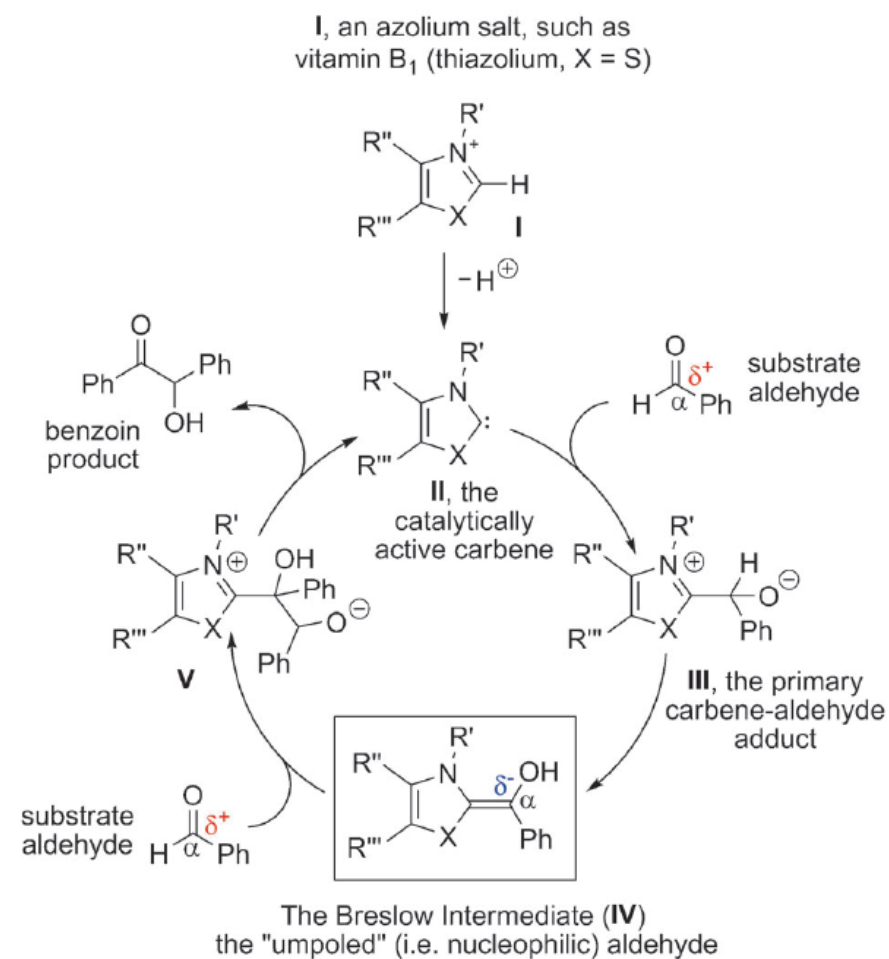


Azoliumsalze sind lagerbare **Präkatalysatoren**. Mit Base wird daraus das NHC freigesetzt.



*) 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.^[1,2]

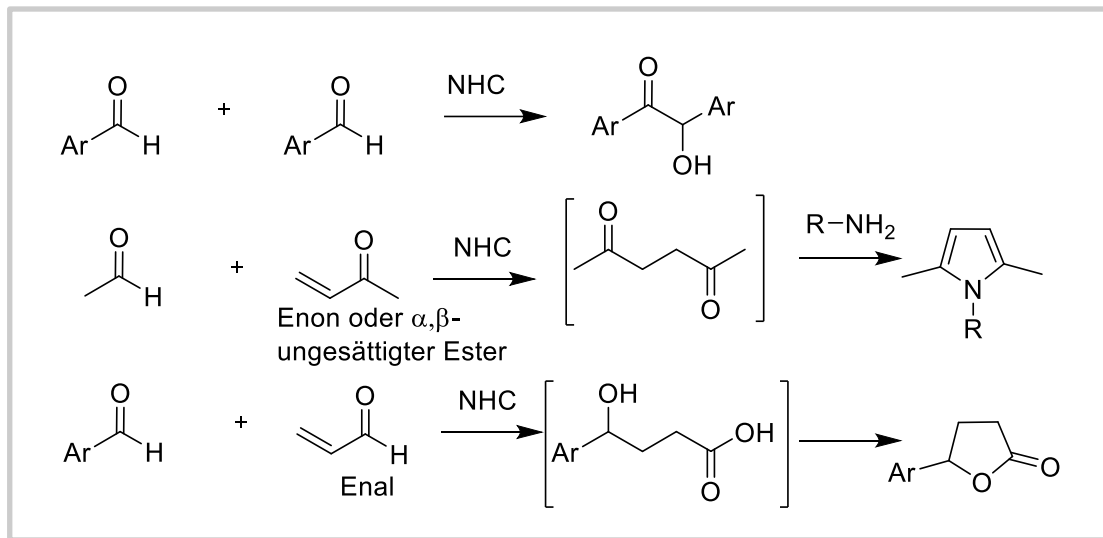
In biochemistry, reactions such as pyruvate decarboxylation and benzoin-type condensations that are catalyzed by vitamin B₁ dependent enzymes were considered some of the mechanistically most “mysterious” transformations, until in 1958 Breslow proposed that all these reactions hinge on the formation of an N-heterocyclic carbene (NHC) as the catalytically active entity (Scheme 1).^[1–3] 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.

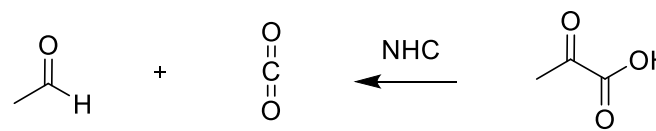
Das **Breslow-Intermediat** ist die zentrale reaktive Zwischenstufe dieser Katalyse. Ist sie langlebig genug, um sie NMR-spektroskopisch nachzuweisen? Vorher ein paar Anwendungen in der Synthese.

Benzoinaddition (Benzoinreaktion), Decarboxylierung von α -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.

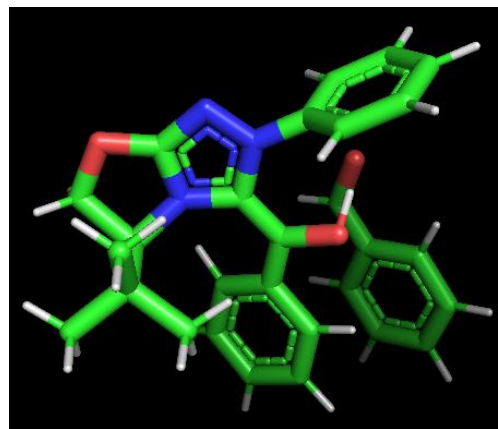
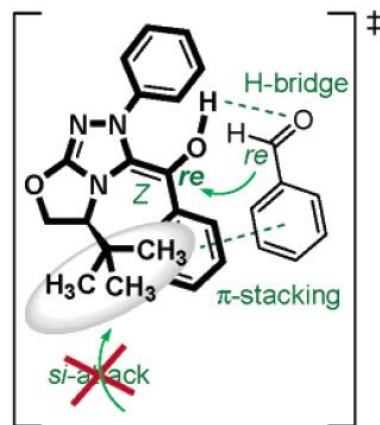
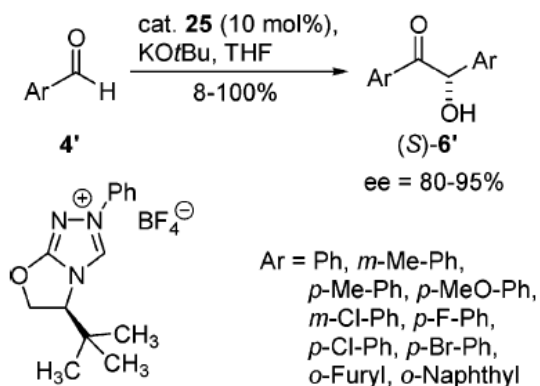


Die Zwischenstufe der γ -Hydroxysäure tritt nicht frei auf.



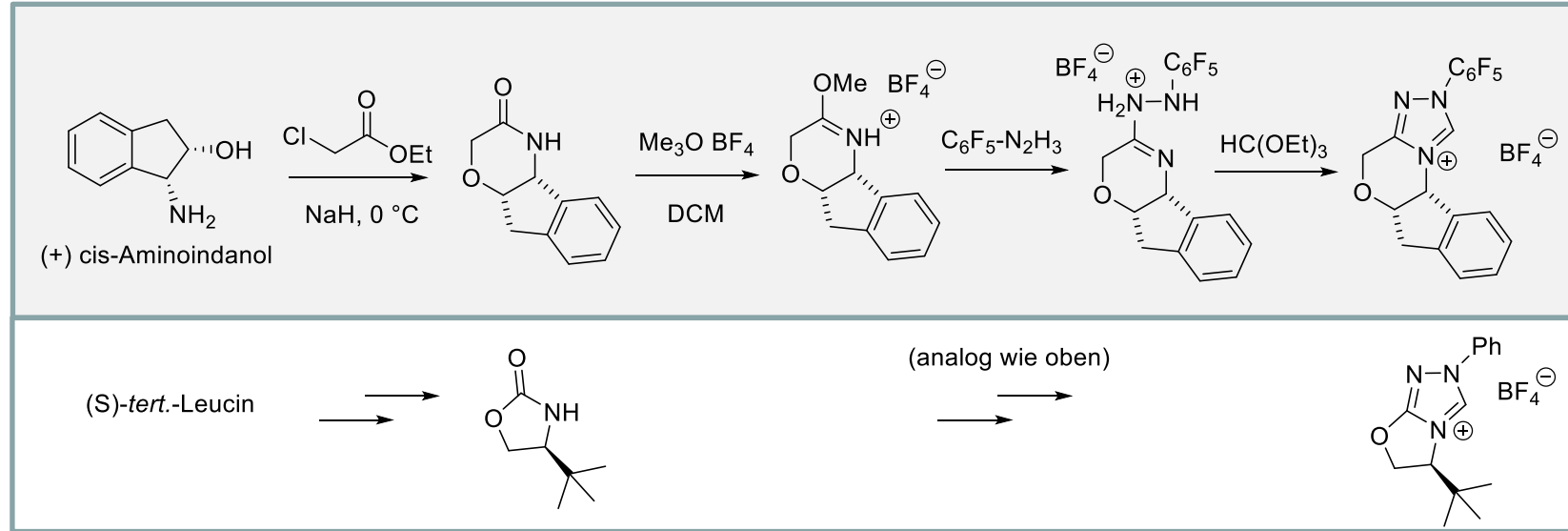
Die enzymatische **Decarboxylierung von α -Ketosäuren** in unserem Stoffwechsel erfolgt mit Vitamin B1 (Thiamin).

Asymmetrische Katalyse



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

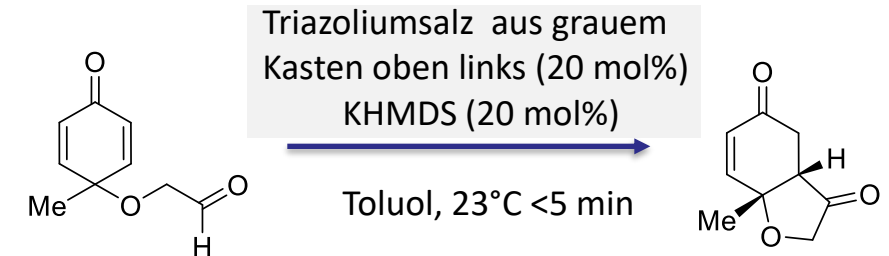
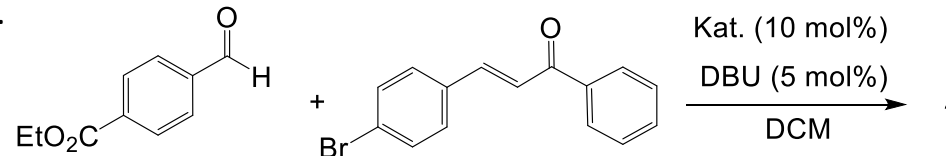
25



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

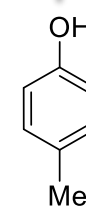
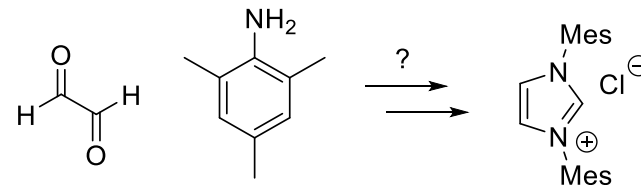
Triazoliumsalze sind lagerbare Präkatalysatoren und werden erst in der Reaktion zum NHC für die asymmetrische Katalyse deprotoniert.

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).



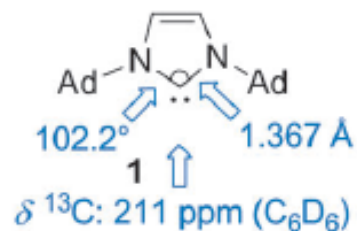
1. PhI(OAc)₂, Ethylenglycol
2. Dess Martin Periodinan

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.

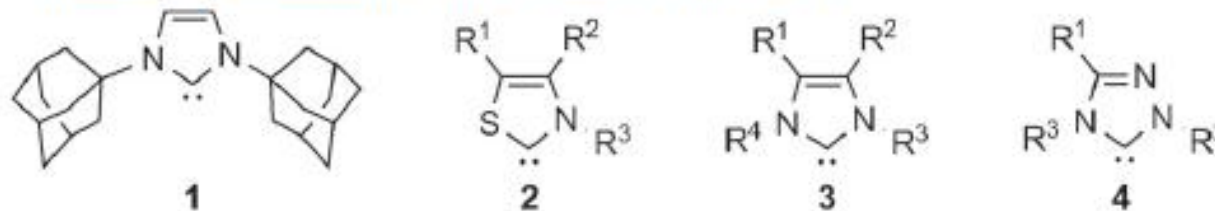
N-heterocyclische Carbene



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

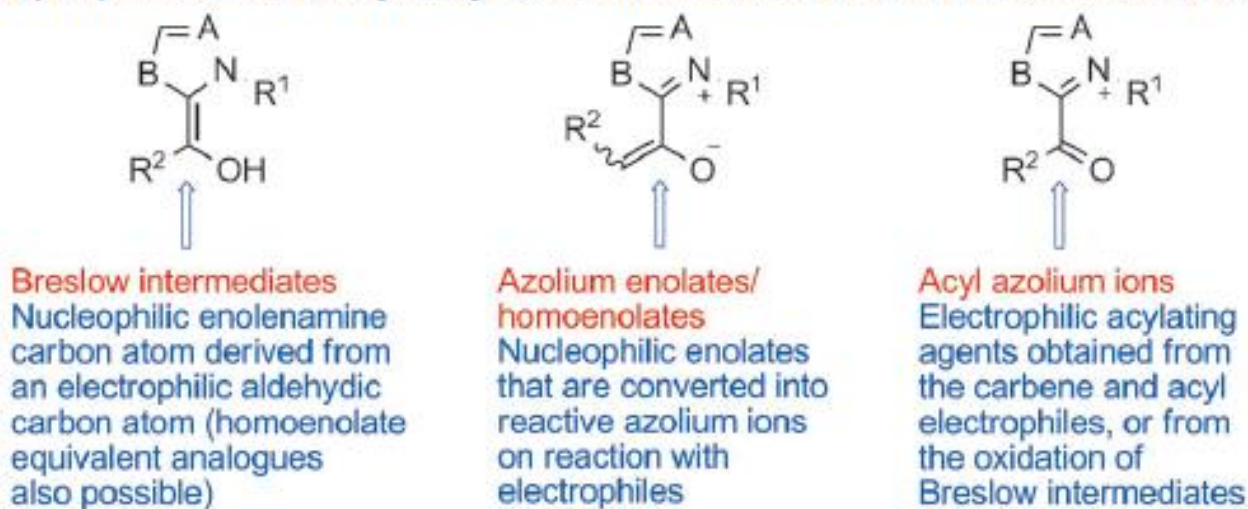
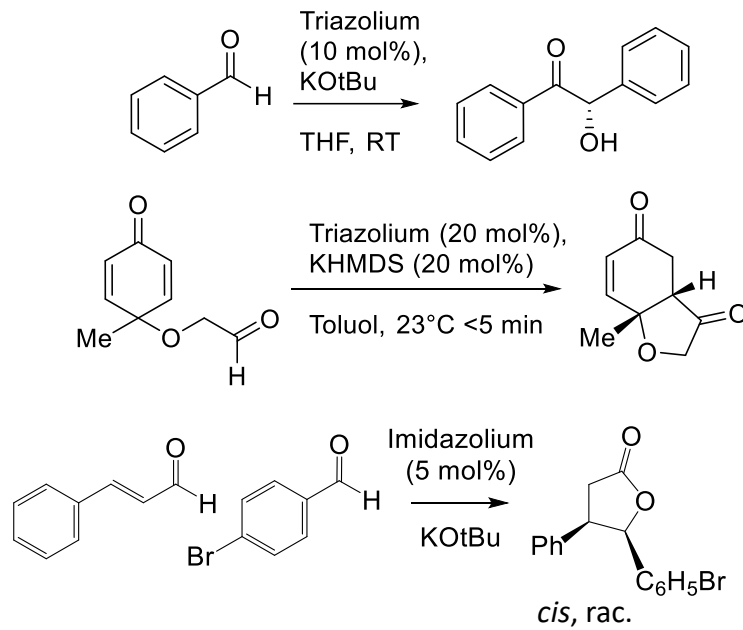
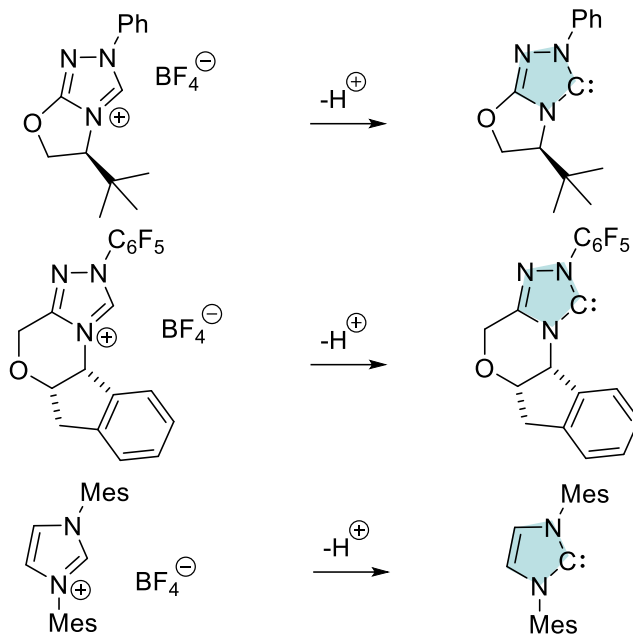


Figure 1. a) Typical NHC structures. b) Typical catalytically relevant intermediates in NHC-mediated reactions.

Übersicht

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



Asymm. 1,2-Addition (Benzoin)

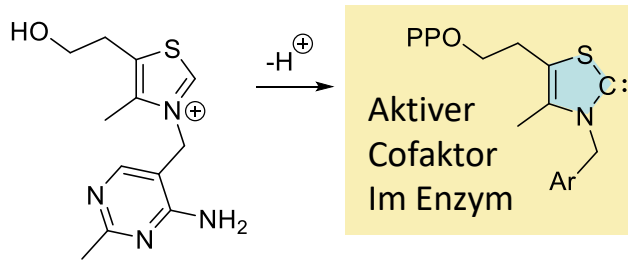
Vinylloge asymm. Addition (Stetter)

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

NHC-Katalyse im Labor und Stoffwechsel

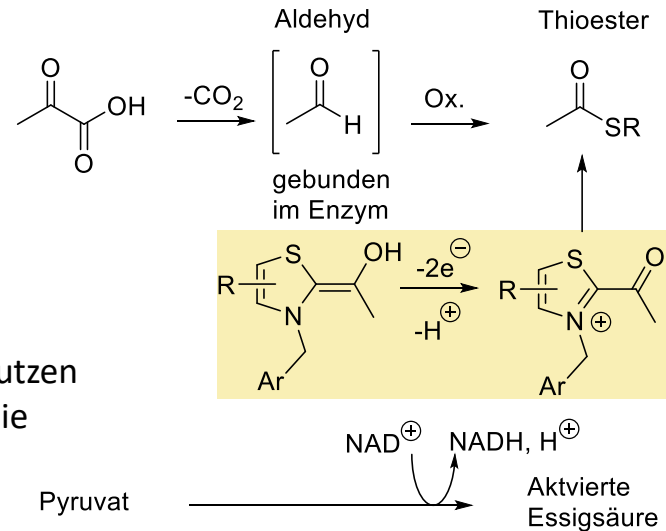


Die NHC-Katalysen im zellulären Stoffwechsel sind in der OC natürlich nicht Klausur-relevant.



Vit B₁ Spurenelement in vielen Nahrungsmitteln

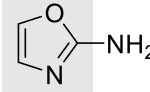
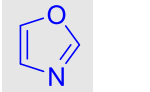
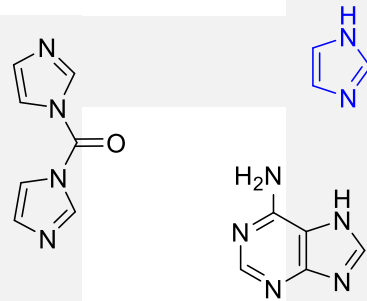
Alle (wirklich alle!) Lebewesen nutzen ein und denselben Katalysator. Die Substratspezifität erfolgt durch Variation der Enzyme.



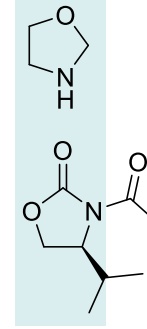
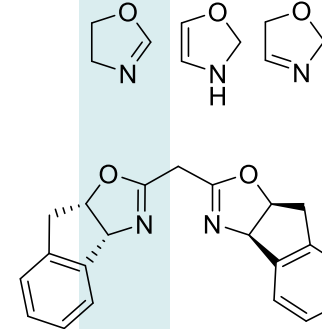
Als Acetyl-CoA weiter in den Citrat-Zyklus

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

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

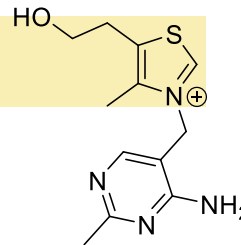


Oxazolin und Oxazolidin



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:

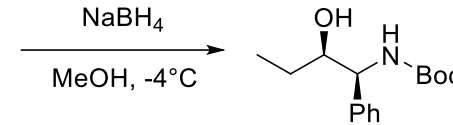
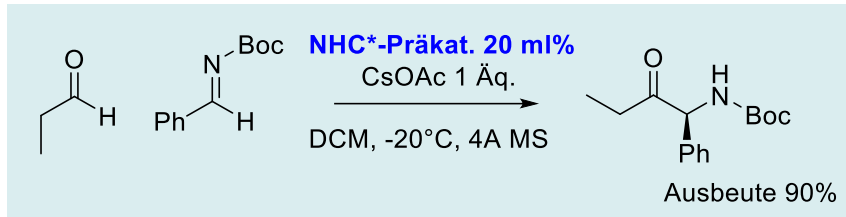
Liganden und Reagenzien

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

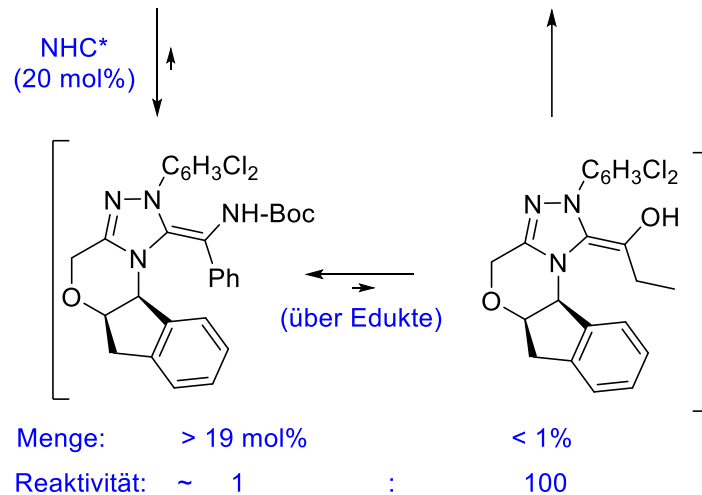
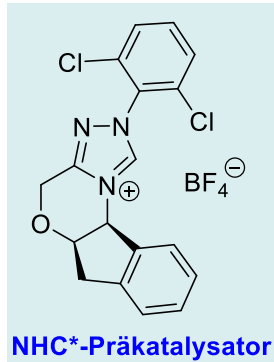
Naturstoffe

Adenin, Thiamin (Vitamin B1)

Gekreuzte Aza-Benzoin-Addition



Aus dem β -Aminoketon wird mit Substratkontrolle der Stereochemie der **chirale Aminoalkohol** gebildet.
Cram-selektive Reduktion α -chiraler Ketone

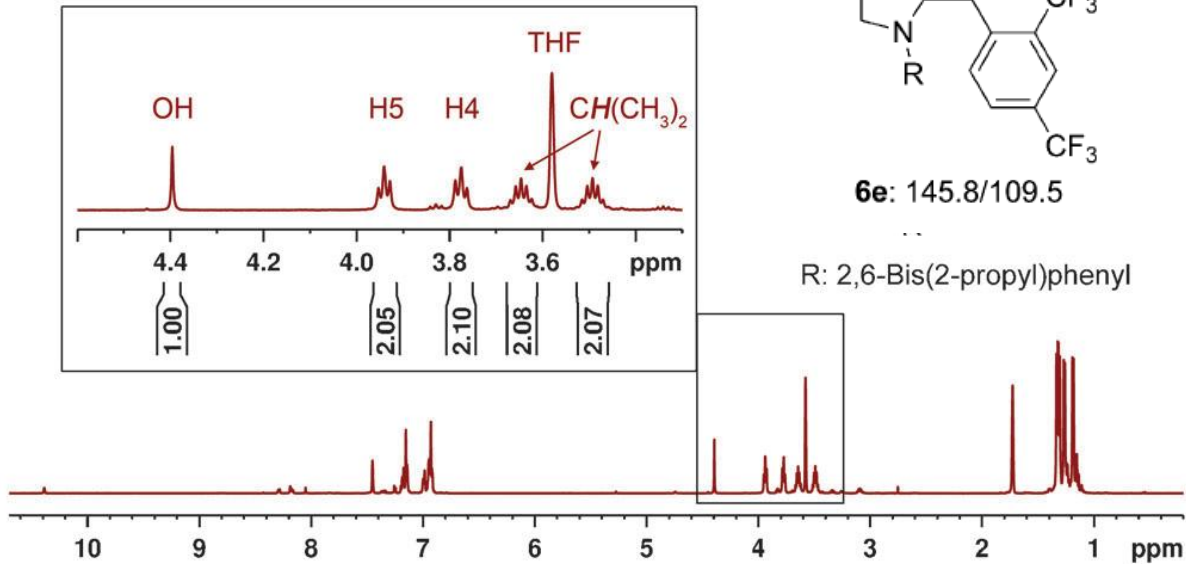


Das Imin (reaktiver!) bildet dem NHC* ein Breslow-Intermediat, das im $^1\text{H-NMR}$ als Signalsatz zu knapp 20% vorliegt. Diese höhere td. Stabilität erklärt dessen geringere Reaktivität. Da es im reversiblen Gleichgewicht mit den Edukten steht, katalysiert ausschließlich das kurzlebige, nicht nachweisbare,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

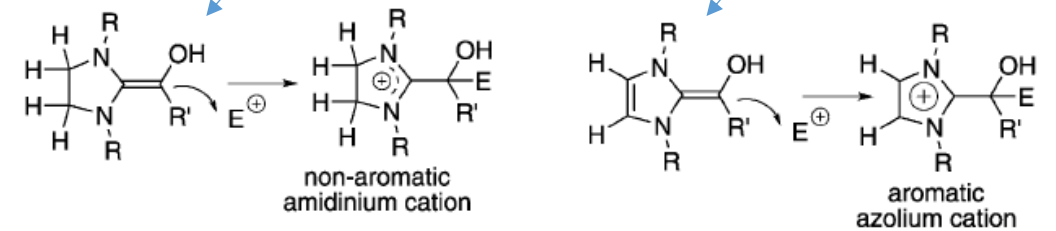
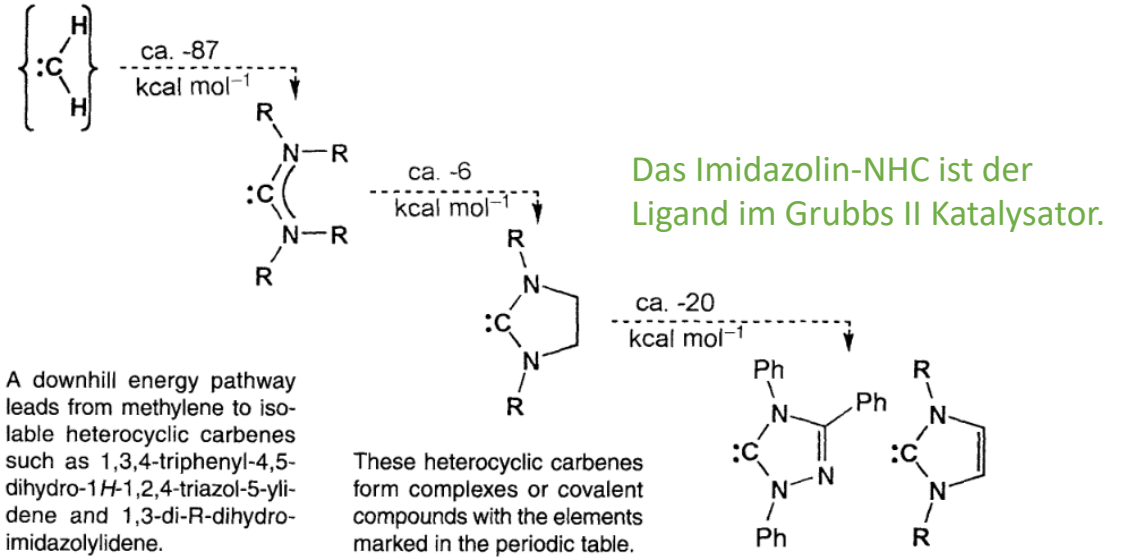
Anmerkung: Die gekreuzte Aza-Benzoin-Addition ist lehrreich aber kommt nicht in die Klausur 😊

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.