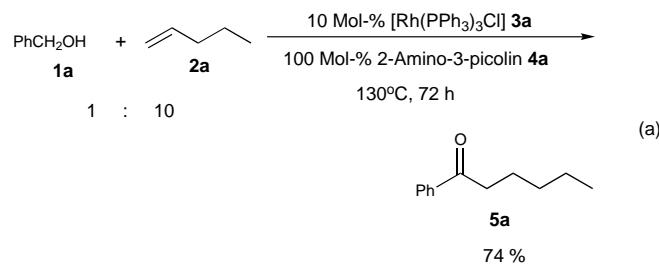


Direkte Synthese von Ketonen aus primären Alkoholen und 1-Alkenen**

Chul-Ho Jun,* Chan-Woo Huh und Sang-Jin Na

Die Aktivierung der Aldehyd-C-H-Bindung durch Übergangsmetallkomplexe ist wegen der möglichen Umwandlung von Aldehyden in Ketone durch Hydroacylierung für die organische Synthese sehr interessant.^[1] Die intramolekulare Hydroacylierung ist ausführlich untersucht worden,^[2] es sind aber nur wenige übergangsmetallkatalysierte intermolekulare Hydroacylierungen bekannt.^[3] Vor kurzem haben wir eine direkte, durch Chelatisierung unterstützte intermolekulare Hydroacylierung entwickelt.^[4] Primäre und sekundäre Alkohole können mit einem Übergangsmetallkatalysator durch Wasserstoffübertragung zu Aldehyden und Ketonen oxidiert werden. Bei dieser Oxidation werden Wasserstoffatome auf Wasserstoffacceptoren wie Ketone oder Alkene übertragen, aus denen so Alkohole bzw. Alkane entstehen.^[5,6] Falls die Oxidation durch übergangsmetallkatalysierte Wasserstoffübertragung und die Hydroacylierung nacheinander mit dem gleichen Katalysator und dem gleichen Olefin stattfinden, ist es möglich, aus primären Alkoholen und Olefinen direkt Ketone zu erhalten. Im folgenden beschreiben wir die Eintopfsynthese von Ketonen aus primären Alkoholen und 1-Alkenen mit Übergangsmetallkatalysatoren und 2-Aminopyridinen. Unseres Wissens ist dies die erste direkte Synthese von Ketonen aus primären Alkoholen und 1-Alkenen.

Benzylalkohol **1a** wurde bei 130 °C unter Katalyse eines Gemisches aus [Chlorotris(triphenylphosphan)rhodium(I)] **3a** (10 Mol-% bezogen auf **1a**) und 2-Amino-3-picolin **4a** (100 Mol-%) 72 h mit 1-Penten **2a** umgesetzt [Gl. (a)]. Nach

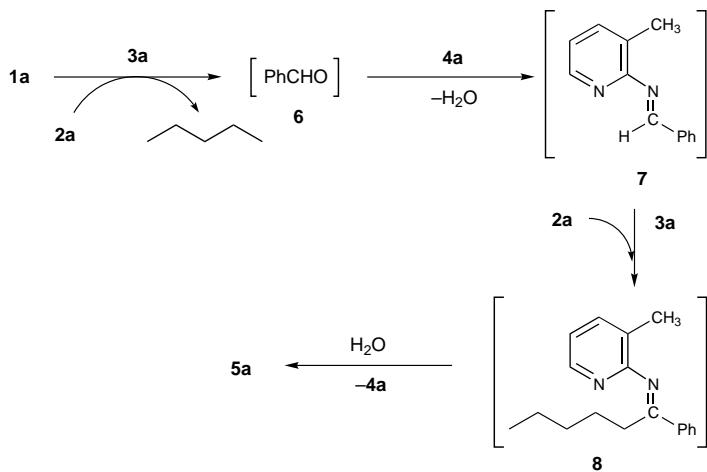


Isolierung durch Chromatographie erhielt man Hexanophenon **5a** in 74 % Ausbeute. Die Reaktion lief gut ohne Lösungsmittel ab. Ein möglicher Mechanismus dieser Eintopfsynthese von **5a** wird in Schema 1 erläutert. Beim ersten Schritt muß es sich um eine Oxidation durch Wasserstoffübertragung handeln, bei der der primäre Alkohol **1a** durch

[*] Prof. Dr. C.-H. Jun, C.-W. Huh, S.-J. Na
Department of Chemistry, Yonsei University
Seoul 120-749 (Korea)
Telefax: Int. + 2/364-7050
E-mail: junch@alchemy.yonsei.ac.kr

[**] Diese Arbeit wurde von der Korea Science and Engineering Foundation (Grant-in-Aid 961-0306-054-2) und vom koreanischen Ministerium für Erziehung (Projekt-Nr. BSRI-96-3422) gefördert. Die Autoren danken der International Bank for Reconstruction and Development für ein 250-MHz-NMR-Spektrometer.

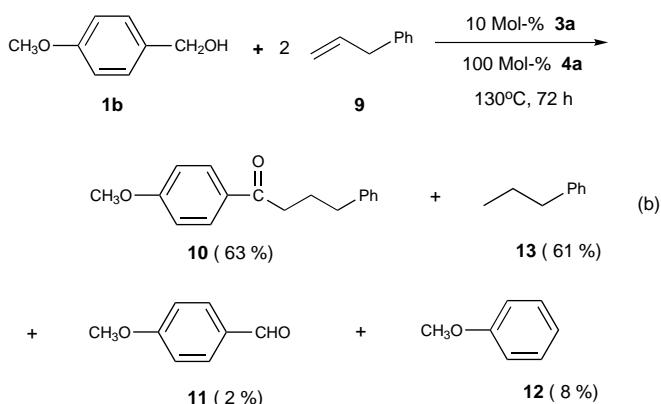
den Komplex **3a** in den Aldehyd **6** überführt wird. Die Wasserstoffatome von **1a** werden auf **2a** übertragen, wodurch Pentan entsteht.^[6] Der Aldehyd reagiert mit **4a** zum Aldimin **7** und H₂O. Die Bildung eines Aldimins aus dem primären Alkohol und dem primären Amin in Gegenwart des Übergangsmetallkatalysators ist vermutlich der Schlüsselschritt bei der N-Alkylierung von primären Aminen mit primären Alkoholen.^[7] Eine nachfolgende Hydroiminoacylierung von **2a** mit **7** führt, wie bereits beschrieben, zum Ketimin **8**.^[8] Die



Schema 1. Mechanismus der direkten Synthese von Ketonen aus primären Alkoholen und 1-Alkenen durch Oxidation und Hydroacylierung.

Hydrolyse von **8** durch H₂O, das bei der Reaktion von **4a** mit **6** entstanden war, liefert das Keton **5a** als Endprodukt. Die direkte Synthese von **5a** aus **2a** und **6** durch chelatisierungsunterstützte Hydroacylierung ist bereits beschrieben worden.^[4] Da **2a** im ersten Schritt als Wasserstoffacceptor und im zweiten Schritt als Hydroacylierungssubstrat eingesetzt wird, sollte die Menge an **2a** mindestens das Doppelte von der an **1a** betragen.^[9]

Um die Zwischenstufen zu bestimmen, wurde *p*-Methoxybenzylalkohol **1b** bei 130 °C unter Cokatalyse von **3a** (10 Mol-%) und **4a** (100 Mol-%) 72 h mit Allylbenzol **9** umgesetzt. Dabei entstanden *p*-Methoxy- γ -phenylbutanophenon **10**, Anisaldehyd **11**, Anisol **12** und Propylbenzol **13** in 63, 2, 8 bzw. 61 % Ausbeute bezogen auf **1b** [Gl. (b)].^[10] **13** ist das Hydrierungsprodukt von **9**, während **11** das Oxida-



tionsprodukt von **1b** und **12** das Decarbonylierungsprodukt von **11** ist. Der Nachweis von **11** und **13** beweist, daß eine Wasserstoffübertragung vom primären Alkohol zum 1-Alken am Reaktionsmechanismus beteiligt ist.

Bei der katalytischen Umsetzung von **1a** und **2b** mit $\text{RhCl}_3 \cdot \text{xH}_2\text{O}$ **3b** und PPh_3 unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie oben wurde Heptanophenon **5b** in viel höherer Ausbeute (84 %) erhalten als bei der Reaktion mit **3a**. Der Grund hierfür ist nicht bekannt, aber durch Reaktion von **3b** mit PPh_3 könnte der aktive Katalysator **3a** in situ frisch gebildet worden sein.^[11]

Um den Einfluß von **4a** aufzuklären, wurde es in unterschiedlichen Konzentrationen in der Hydroacylierung von **2a** mit 4-Biphenylmethanol **1c** eingesetzt. Die Reaktion lief in 72 h bei 130 °C mit dem Katalysatorsystem aus **3b** (10 Mol-%) und PPh_3 ab (Tabelle 1). Ohne **4a** wurde, wie erwartet, kein

Tabelle 1. Einfluß der Konzentration an 2-Amino-3-picolin **4a** auf die Reaktion von 4-Biphenylmethanol **1c** mit 1-Penten **2a**.^[a]

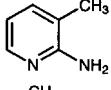
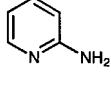
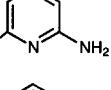
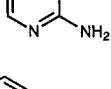
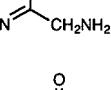
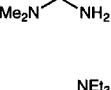
Nr.	4a [Mol-%]	Ausb. (5i) [%]	5i ^[b]	14 ^[b]	15 ^[b]
1	20	21	55	9	36
2	50	55	86	4	10
3	100	67	92	0	8
4	200	88	100	0	0

[a] Ein Gemisch aus **1c** (0.48 mmol), **2a** (4.8 mmol), **3b** (0.048 mmol), PPh_3 (0.24 mmol) und verschiedenen Mengen an **4a** wurde 72 h auf 130 °C erhitzt. [b] Gaschromatographisch bestimmte relative Anteile.

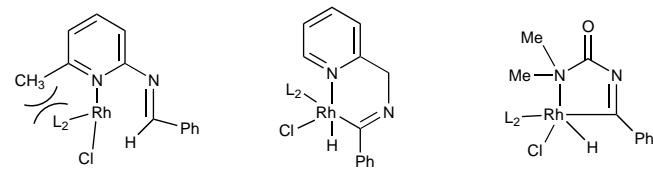
Keton erhalten. Mit zunehmender Konzentration an **4a** nahm die Menge an Decarbonylierungsprodukt **15** ab. Je höher die Konzentration von **4a** ist, desto mehr Carboxaldimin wird aus der Aldehydzwischenstufe gebildet, da die Wahrscheinlichkeit zur Spaltung der C-H-Bindung des Carboxaldimins erhöht und so die Decarbonylierung des Aldehyds verhindert wird.

Mit dem Katalysatorsystem aus **3b** und PPh_3 wurden unterschiedliche Aminderivate untersucht (Tabelle 2). Unter den 2-Aminopyridinen wies 2-Amino-4-picolin **4b** die höchste und 2-Amino-6-picolin **4c** die niedrigste katalytische Aktivität auf. Der Grund könnte die sterische Hinderung der 6-Methylgruppe (siehe **16**) sein. In diesem Fall ist es schwierig, das Stickstoffatom der Pyridinylgruppe an das Metallzentrum zu koordinieren, so daß das Metallzentrum und die C-H-Bindung im Aldimin sich nicht in unmittelbarer Nähe befinden. 2-Aminomethylpyridin **4e** war nicht katalytisch aktiv. Dies liegt vielleicht an der Bildung eines weniger günstigen, sechsgliedrigen Metallacycluskomplexes wie **17** oder an der Instabilität des *N*-Alkylaldimins, das nicht wie das *N*-Arylaldimin durch Konjugation stabilisiert wird. Sogar *N,N*-Dimethylharnstoff **4f**, das keine 2-Aminopyridineinheit

Tabelle 2. Ergebnisse der Hydroacylierung von 1-Penten **2a** mit Benzylalkohol **1a** zu Hexanophenon **5a** in Gegenwart von $\text{RhCl}_3 \cdot \text{xH}_2\text{O}$ und PPh_3 als Katalysatorsystem sowie unterschiedlichen Aminen (100 Mol-%).^[a]

Nr.	Amin	Ausbeute [%] ^[b]
1		4a 54
2		4b 91
3		4c 9
4		4d 63
5		4e 0
6		4f 3
7	NEt_3 4g	0

[a] Ein Gemisch aus **1a** (0.48 mmol), **2a** (4.8 mmol), **3b** (0.048 mmol), PPh_3 (0.24 mmol) und einem Amin (0.48 mmol) wurde 40 h auf 130 °C erhitzt. [b] Isoliertes **5a**.



enthält, gab das hydroacylierte Produkt – möglicherweise über die Zwischenstufe **18** – in immerhin 3 % Ausbeute. Dies zeigt deutlich, daß die Bildung der fünfgliedrigen metallacyclischen Zwischenstufe für diese Reaktion Voraussetzung ist. Mit Triethylamin **4g** wurde kein hydroacyliertes Produkt gebildet.

Die katalytische Reaktion verschiedener primärer Alkohole und 1-Alkene mit **3b** (3.3 Mol-% bezogen auf den Alkohol) und PPh_3 (16.5 Mol-%) sowie **4b** (100 Mol-%) wurde in 12stündigen Umsetzungen bei 130 °C untersucht (Tabelle 3). Die jeweils erhaltenen hydroacylierten Ketone waren linear; es entstanden keine verzweigten Alkylketone.^[12] Es scheint bezüglich des 1-Alkens keine Einschränkungen zu geben. Sogar das sterisch gehinderte 1-Alken 3,3-Dimethyl-1-butene **2d** gab **5d** in guter Ausbeute (85 %). Mit den Benzylalkoholen **1a–d** wurden gute Ergebnisse erzielt, während die Ausbeute mit primären aliphatischen Alkoholen wie **1e** niedrig war (22 %).

Wir haben hier eine Synthese von Ketonen aus 1-Alkenen und primären Alkoholen mit 2-Aminopyridinen und Übergangsmetallkomplexen als Katalysatoren vorgestellt.

Tabelle 3. Ligandenunterstützte intermolekulare Hydroacylierung von 1-Alkenen **2** mit primären Alkoholen **1**.^[a]

R-CH ₂ OH		+		3.3 Mol-% 3b , 16.5 Mol-% PPh ₃	100 Mol-% 4b , 130°C, 12h		5
Nr.	Alkohol R (1)	1-Alken R' (2)	hydroacyliertes Produkt 5				Ausb. [%] ^[b]
1	Ph (1a)	<i>n</i> -C ₃ H ₇ (2a)		5a	86		
2	Ph (1a)	<i>n</i> -C ₄ H ₉ (2b)		5b	84		
3	Ph (1a)	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ (2c)		5c	66		
4	Ph (1a)	<i>t</i> -C ₄ H ₉ (2d)		5d	85		
5 ^[c]	Ph (1a)	H (2e)		5e	43		
6	Ph (1a)	Cyclohexyl (2f)		5f	76		
7 ^[d]	Ph (1a)	C ₆ F ₅ (2g)		5g	69		
8	4-MeOC ₆ H ₄ (1b)	<i>n</i> -C ₃ H ₇ (2a)		5h	77		
9	4-PhC ₆ H ₄ (1c)	<i>n</i> -C ₃ H ₇ (2a)		5i	84		
10	2-Naphthyl (1d)	<i>n</i> -C ₃ H ₇ (2a)		5j	78		
11	PhCH ₂ CH ₂ (1e)	<i>n</i> -C ₃ H ₇ (2a)		5k	22 ^[e]		

[a] Ein Gemisch aus **1** (1.435 mmol), **4b** (1.435 mmol), **3b** (0.048 mmol), PPh₃ (0.239 mmol) und **2** (14.300 mmol) wurde 12 h auf 130°C erhitzt. [b] Ausbeute an säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc, 5/2) isoliertem hydroacyliertem Produkt. [c] Als Lösungsmittel wurde Benzol verwendet. [d] Toluol (200 mg) wurde als Lösungsmittel zugesetzt. [e] Mit **3a** als Katalysator. Bei Verwendung der gleichen Molzahl an **3b** und PPh₃ statt **3a** wurden 10% **5k** isoliert.

Diese neu entwickelte Synthese erreicht die Allgemeingültigkeit, die für präparative organische Synthesen erforderlich ist.

Experimentelles

In einem typischen Versuch wurde ein Gemisch aus 155 mg (1.44 mmol) **1a**, 155 mg (1.44 mmol) **4b** und 62.6 mg (0.239 mmol) PPh₃ in einem 2.5-mL-Schraubdeckelgläschen in 1000 mg (14.3 mmol) **2a** gelöst. Nachdem das Gemisch einige Minuten gerührt worden war, wurden 10.0 mg (0.048 mmol) **3b** zugegeben, und das erhältene Gemisch wurde 12 h bei 130°C gerührt. Die Lösung wurde eingeeignet und der so erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc, 5/2) gereinigt. Man erhielt 218 mg **5a** (86% isoliertes Produkt).

Eingegangen am 2. Juli 1997 [Z 10629]

Stichwörter: C-H-Aktivierung • Homogene Katalyse • Hydroacylierungen • Metallacylen • Wasserstoffübertragungen

- [1] a) J. Schwartz, J. B. Cannon, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4721; b) C. F. Lochow, R. G. Miller, *ibid.* **1976**, *98*, 1281; c) P. Isnard, B. Denise, R. P. A. Sneeden, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *240*, 285.
- [2] a) R. W. Barnhart, B. Bosnich, *Organometallics* **1995**, *14*, 4343; b) R. W. Barnhart, X. Wang, P. Noheda, S. H. Bergens, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1821; c) Y. Taura, M. Tanaka, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6349; d) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1988**, *7*, 946; e) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *ibid.* **1988**, *7*, 936; f) B. R. James, C. G. Young, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 1215; g) D. Milstein, *ibid.* **1982**, 1357; h) R. C. Larock, K. Oertle, G. F. Potter, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 190; i) R. E. Campbell, Jr., C. F. Lochow, R. G. Miller, *ibid.* **1980**, *102*, 5824; j) K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287.
- [3] a) T. Kondo, M. Akazome, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1286; b) Y. Tsuji, S. Yoshii, T. Ohsumi, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *331*, 379; c) T. B. Marder, D. C. Roe, D. Milstein, *Organometallics* **1988**, *7*, 1451; d) K. P. Vora, C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 257.
- [4] C.-H. Jun, H. Lee, J.-B. Hong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1200.
- [5] a) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97; b) G. Zassinovich, G. Mestroni, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051; c) R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, *ibid.* **1985**, *85*, 129; d) G. Brieger, T. J. Nestrick, *ibid.* **1974**, *74*, 567.
- [6] R. Spogliarich, A. Tencich, J. Kaspar, M. Graziani, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 453.
- [7] a) Y. Watanabe, Y. Morisaki, T. Kondo, T. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4214; b) S. I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakada, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229.
- [8] a) J. W. Suggs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 489; b) C.-H. Jun, J.-S. Han, J.-B. Kang, S.-I. Kim, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *474*, 183; c) C.-H. Jun, J.-B. Kang, J.-Y. Kim, *ibid.* **1993**, *458*, 193; d) *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6431.
- [9] Durch Erhöhung des Verhältnisses von **1a** zu **2a** von 1:1 auf 1:2, 1:5 und 1:10 stieg die Ausbeute an **5a** um 0, 44, 68 bzw. 74 %. Deshalb wählten wir ein 1:10-Verhältnis für die Konzentration von **1a** und **2a**.
- [10] Die Ausbeute an **10** ist auf die aus **1b** freigesetzten Wasserstoffatome bezogen berechnet.
- [11] J. A. Osborn, G. Wilkinson, *Inorg. Syn.* **1967**, *10*, 67.
- [12] Unter diesen Reaktionsbedingungen entstand aus **1b–e** kein Decarbonylierungsprodukt.