

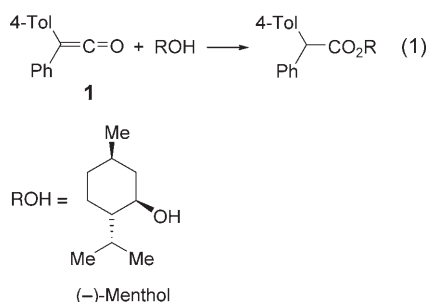
Katalytische asymmetrische Veresterung von Ketenen**

Thomas T. Tidwell*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Enolester ·
Homogene Katalyse · Ketene

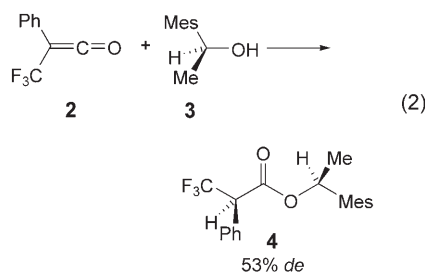
Vor 100 Jahren wurde die Esterbildung durch Addition von Alkoholen an Ketene entdeckt, als Hermann Staudinger Diphenylketen, den ersten Vertreter dieser vielseitigen und reaktiven Substanzklasse, mit Ethanol zum Ethylester von Diphenylelessigsäure umsetzte.^[1a] Eine Veresterung mit Alkoholen sollte für unsymmetrische disubstituierte Ketene offensichtlich Produkte mit einem neuen Chiralitätszentrum erzeugen; um 1919 unternahm Weiss den Versuch einer asymmetrischen Synthese, indem er den optisch aktiven Alkohol (–)-Menthol an Phenyl(4-tolyl)keten (**1**) addierte [Gl. (1)].^[1b] Diese Veröffentlichung



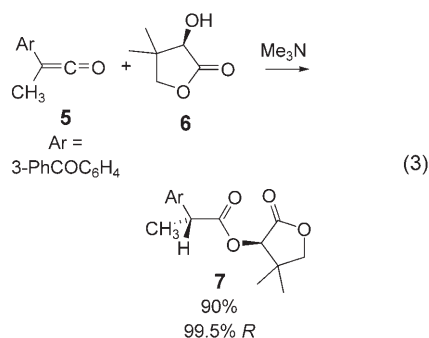
erlangte seinerzeit erhebliche Beachtung und wurde zunächst akzeptiert, nach erneuter Untersuchung stimmte man jedoch darin überein, dass das neue Stereozentrum nicht selektiv aufgebaut wird.^[1c–e] Hier verhinderte ein nicht ge-

eignetes Substrat den Erfolg, da der einzige Unterschied zwischen den beiden Arylgruppen, der Methylsubstituent in 4-Position, nur einen unmerklichen Einfluss auf den Protonentransfer bei der Bildung des neuen Chiralitätszentrums ausübte. Die stereoselektive Veresterung von Ketenen blieb dennoch eine wichtige Aufgabe, insbesondere in Hinblick auf die auffallende Bioaktivität vieler 2-Arylalkansäuren, die so potenziell zugänglich sind.

Die Suche nach einer stereoselektiven Methode erhielt einen neuen Impuls durch die bemerkenswerte Reaktion von Phenyl(trifluormethyl)keten (**2**) mit verschiedenen chiralen Alkoholen, darunter **3** (Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl), mit dem **4** mit einer beachtlichen Stereoselektivität von 53 % entsteht. Dieses Ergebnis war zum Erreichen des von Weiss angestrebten Ziels wegweisend [Gl. (2)].^[2]

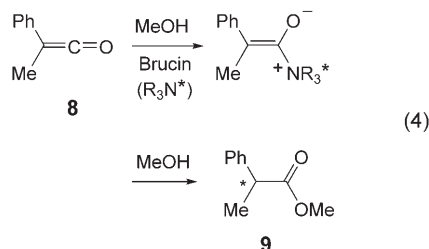


Forscher bei Merck verfolgten diese asymmetrische Synthese durch Veresterung von Ketenen mit chiralen Alkoholen weiter, und sie fanden heraus, dass die Addition des chiralen Alkohols (*R*)-Pantolacton (**6**) an das Ketene **5** mit 99.5 % Diastereoselektivität das 2-Arylpropionat **7** ergibt [Gl. (3)].^[3a] Anhand von (*S*)-Milchsäuremethylester als Modellverbindung wurden die Ursachen



der Selektivität mit computergestützten Methoden aufgeklärt.^[3b] Unter den vielen literaturbekannten Varianten dieser Reaktion findet sich auch die Verwendung eines polymergebundenen Pantolacton-Analogons.^[3]

Chirale Katalysatoren bieten eine reizvolle Alternative zum stöchiometrischen Einsatz chiraler Alkohole, um eine Stereoselektivität bei der Veresterung von Ketenen zu induzieren. Ein großer Erfolg gelang Pracejus 1960 mit der Brucin-katalysierten stereoselektiven Addition von Methanol an Phenyl(methyl)keten (**8**) unter Bildung des Esters **9** [Gl. (4)].^[4a] Die Selektivität



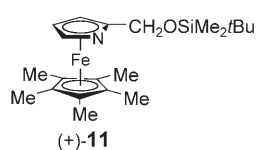
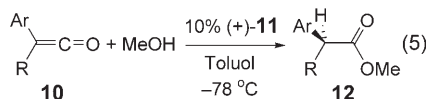
war temperaturabhängig und variierte von 25 % *ee* für den *S*-Ester bei –110 °C bis 10 % *ee* für den *R*-Ester bei 80 °C.^[4a] Durch die Verwendung von Benzoylchinin bei –110 °C wurde das Ergebnis für

[*] Prof. T. T. Tidwell
Department of Chemistry
University of Toronto
Toronto, ON M5S 3H6 (Kanada)
Fax: (+1) 416-978-3585
E-mail: ttidwell@chem.utoronto.ca

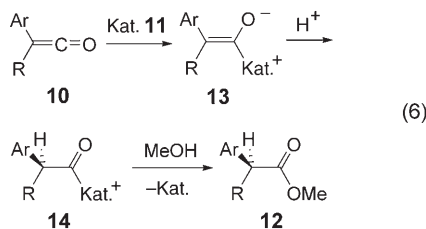
[**] Ich danke dem kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council für finanzielle Unterstützung.

den *S*-Ester auf 76% *ee* verbessert.^[4b,c] Es verstrich jedoch noch einige Zeit, bis es zu weiteren Fortschritten mit neuen Katalysatoren kommen sollte.^[4d-f]

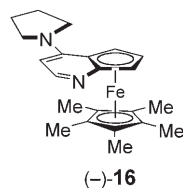
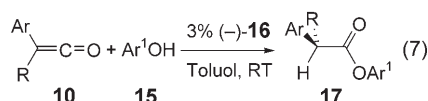
Als Ergänzung zu Cinchona-Alkaloiden bei der asymmetrischen Synthese von Estern aus Ketenen stellten Fu und Mitarbeiter 1999 den Azaferrocen-Katalysator **11** vor, der in Gegenwart von 2,6-Di(*tert*-butyl)pyridiniumtriflat bei der Addition von Methanol an Aryl(alkyl)ketene **10** die Ester **12** mit bis 80% *ee* lieferte [Gl. (5)].^[5a] Für diese



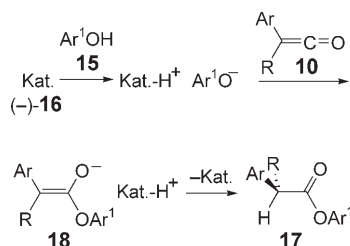
Reaktion wurde ein Katalysezyklus vorgeschlagen, in dem der nucleophile Angriff des Katalysators auf das Keten das Enolat **13** bildet, das durch das Pyridiniumtriflat stereoselektiv zu **14** protoniert wird. Daraufhin verdrängt Methanol den Katalysator, und als Produkt entsteht der Ester [Gl. (6)].^[5a]



Eine weitere Verbesserung der Veresterung von Ketenen **10** durch Phenole **15** brachte der Katalysator **16** der zweiten Generation. Mit einer Selektivität von 35–91% *ee* wurden die Arylester **17** erhalten, wobei der höchste *ee*-Wert mit 2-*tert*-Butylphenol erzielt wurde [Gl. (7)].^[5b] Die Umsetzungen einer Vielzahl von Ketenen mit diesem Phenol ergaben *ee*-Werte von 79–94% und Ausbeuten von 66–97%. Für diesen Prozess wurde ein anderer Mechanismus vorgeschlagen als für die Addition von Methanol: Auf die Deprotonierung des Phenols folgt ein Angriff des Phen-

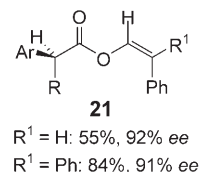
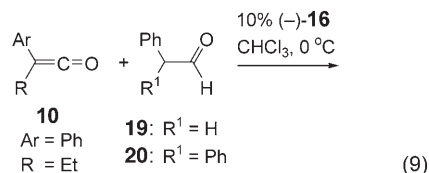


oxids auf das Keten zum Enolat **18**, und die Protonenübertragung im resultierenden Ionenpaar führt zur Bildung von **17** [Gl. (8)].^[5b]

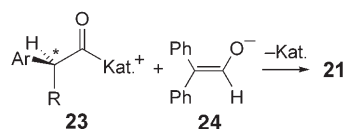
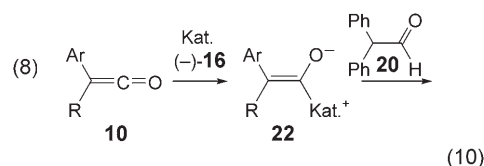


Im Zuge ihrer Untersuchungen zur katalytischen stereoselektiven Veresterung von Ketenen machten Schaefer und Fu jetzt die unvorhergesehene Entdeckung, dass Alkyl(aryl)ketene **10** in Gegenwart des Katalysators (–)-**16** mit den leicht enolisierbaren Aldehyden **19** und **20** stereoselektiv zu den Enolestern **21** reagieren [Gl. (9)].^[5c] Die Reaktion von Phenyl(ethyl)keten mit Diphenylacetaldehyd (**20**) lieferte **21** in 84% Ausbeute und 91% *ee*. Mit anderen Ketenen war die Reaktion noch erfolgreicher: So ergab die Umsetzung von 2-Tolyl(ethyl)keten eine Ausbeute von 99% und 98% *ee* (Tabelle 1).^[5c]

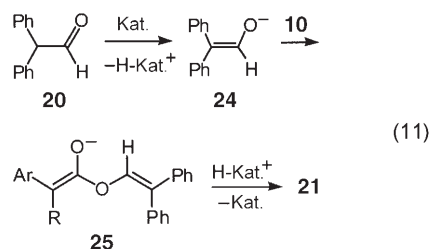
Zwei mögliche Mechanismen wurden für diese Reaktion vorgeschlagen, nämlich die anfängliche Addition des Katalysators an das Keten zu **22**, das stereoselektiv ein Proton des Aldehyds



abstrahiert; dabei entsteht **23**, das sich anschließend mit dem Aldehydenolat **24** verbindet [Gl. (10)]. Alternativ führt die Addition von **24** an das Keten zu **25**, das



vom protonierten Katalysator durch eine stereoselektive Protonenübertragung in **21** umgewandelt wird [Gl. (11)].^[5c]



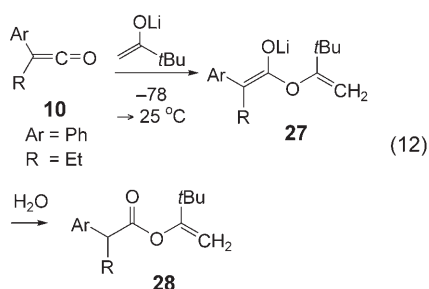
Diphenylacetaldehyd (**20**) eignet sich ausgezeichnet für diese Reaktion, da er in wässriger Lösung bei 25 °C zu

Tabelle 1: Stereoselektive Bildung von Vinylestern aus Ketenen **10** und Diphenylacetaldehyd (**20**) [Gl. (9)].^[5c]

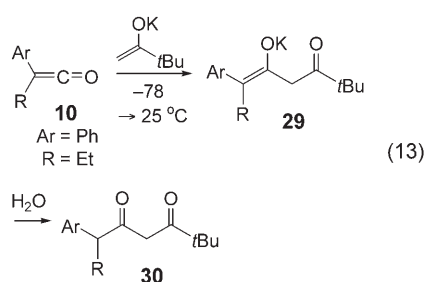
10		21		10		21	
Ar	R	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Ar	R	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
Ph	Me	74	78	Ph	<i>t</i> Bu	96	88
Ph	Et	84	91	2-Tol	Et	99	98
Ph	<i>i</i> Bu	81	77	2-MeOC ₆ H ₄	Me	95	97
Ph	<i>i</i> Pr	95	98	4-MeOC ₆ H ₄	Et	89	92
Ph	<i>c</i> Pent	99	97	4-ClC ₆ H ₄	Et	96	88

10% in der Enolform vorliegt ($pK_a = 9.4$).^[6] Interessanterweise ist dies der gleiche pK_a -Wert wie von Phenol – ein Hinweis darauf, dass der Mechanismus in Gleichung (11), der demjenigen für Phenole in Gleichung (8) ähnelt, bevorzugt sein könnte.

Beispiele für die O-Acylierung von Ketonenolaten durch Ketene sind bereits bekannt,^[7a-c] einschließlich der Beteiligung von Esterenolaten an der Polymerisation von Dimethylketen.^[7a] Auch ergab die Reaktion von Phenyl-(ethyl)keten mit Lithiumpinacolat bei -78°C , gefolgt von Erwärmen auf 25°C und Protonierung mit Wasser, den Enol-ester **28** in 57% Ausbeute [Gl. (12)];^[7c]



offensichtlich verlief diese Reaktion über das Enolat **27**. Mit dem Kaliumenolat entsteht dagegen durch Acylierung am Kohlenstoffatom das Diketon **30**, was auf die Beteiligung des Enolats **29** hinweist [Gl. (13)].^[7c] Nachweislich tritt auch eine Umlagerung der anfänglich gebildeten Enolate auf.^[7c] Der Katalysator **16** fördert die Umlagerung der nach Gleichung (9) gebildeten Enoles-



ter **21** zu 1,3-Dicarbonylverbindungen hingegen nicht.^[5c]

Die einzigartigen Beobachtungen von Schaefer und Fu legen unzählige mögliche Erweiterungen nahe. Die Produkte dieser Reaktion sind leicht zu chiralen Carbonsäuren hydrolysierbar, hierbei geht jedoch die interessante Enolester-Funktionalität verloren. Vorstellbar wäre dagegen eine stereoselektive Addition an die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung der Ester, um eine neue nützliche Funktionalität zu erzeugen. Andere Substrate mit leicht enolisierbaren Carbonylfunktionen wie 1,3-Dicarbonylverbindungen oder fluorierte Ketone könnten für diese Methode ebenfalls infrage kommen. Diese Perspektiven lassen weitere Fortschritte auf dem Gebiet erwarten.

Online veröffentlicht am 14. September 2005

- [1] a) H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 1735–1739; b) R. Weiss, *Monatsh. Chem.* **1919**, 40, 391–402; c) A. McKenzie, E. W. Christie, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1070–1075; d) J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*,

Prentice Hall, New York, **1971**, S. 276–281, 295, 322, 326; e) Historisches zu den Anfängen der Ketten-Chemie: T. T. Tidwell, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5926–5933; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5778–5785.

- [2] E. Anders, E. Ruch, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 16–20; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 25–29.
- [3] a) R. D. Larsen, E. G. Corley, P. Davis, P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7650–7651; b) C. E. Cannizzaro, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10992–11008; c) R. Akkari, M. Calmes, N. Mai, M. Rolland, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5859–5865.
- [4] a) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9–22; b) H. Pracejus, G. Kohl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 722, 1–11; c) H. Pracejus, *Fortsch. Chem. Forsch.* **1967**, 8, 493–553; d) H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 477–515; e) C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2726–2748; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2566–2587; f) R. K. Orr, M. A. Calter, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3545–3565.
- [5] a) B. L. Hodous, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2637–2638; b) S. L. Wiskur, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6176–6177; c) C. Schaefer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4682–4684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4606–4608.
- [6] Y. Chiang, A. J. Kresge, E. T. Krogh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2600–2607.
- [7] a) K. Yoshida, Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 693–696; b) H. O. House, R. A. Auerbach, M. Gall, N. P. Peet, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 514–522; c) L. Gong, R. Leung-Toung, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3634–3639.