

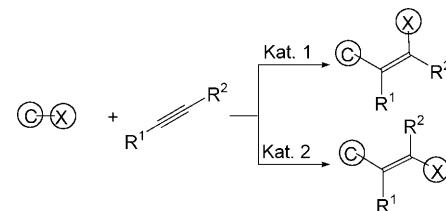
# Stereoselektive Synthese von $\beta$ -Chlorvinyl-substituierten Ketonen und Arenen durch katalytische Addition von Säurechloriden an Alkine

Lukas J. Gooßen,\* Nuria Rodríguez und Käthe Gooßen

Alkine · Atomökonomie · Iridium · Katalytische -  
Additionen · Säurechloride

Katalytische Additionen an C-C-Mehrfachbindungen ermöglichen die Herstellung komplexer Struktureinheiten aus einfachen Alken- oder Alkinbausteinen.<sup>[1]</sup> Sie unterscheiden sich von anderen breit angewendeten Synthesemethoden wie Kreuzkupplungen oder Kondensationsreaktionen dadurch, dass sie potenziell mit idealer Atomökonomie ablaufen.<sup>[2]</sup> Aus diesem Grund könnte die Entwicklung neuer Additionsreaktionen zu einem Schlüsselement bei der laufenden Modernisierung von Synthesemethoden hin zu mehr Nachhaltigkeit werden. Allerdings ist das Design katalytischer Reaktionen, bei denen ein Substrat X-Y auf eine C-C-Mehrfachbindung unter Bildung von C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen addiert wird, überaus anspruchsvoll. Damit katalytische Additionsreaktionen zu echten Alternativen zu intrinsisch regiospezifischen Transformationen werden können, bei denen eine Abgangsgruppe das Substrat an einer definierten Position aktiviert, müssen sie 1) chemoselektiv in Gegenwart funktioneller Gruppen ablaufen, die oft reaktiver als Mehrfachbindungen sind, 2) regioselektiv sein, um die Unterscheidung zwischen den beiden Enden der C-C-Bindung zu ermöglichen und 3) stereoselektiv unter *syn*- oder *anti*-Angriff verlaufen.

Eine vergleichsweise gut untersuchte Untergruppe dieses Reaktionstyps ist die Addition von Substraten vom H-X-Typ, z.B. Alkoholen, Wasser, Carbonsäuren oder Carbonsäureamiden, an die C-C-Dreifachbindung terminaler Alkine.<sup>[3]</sup> Hierbei wurden z.B. mit Rutheniumkatalysatoren in Gegenwart maßgeschneiderter Liganden und Additive sowohl für *E*- als auch für *Z*-konfigurierte Produkte beeindruckende Selektivitäten erzielt.<sup>[3,4]</sup> Ein relativ neues und rapide wachsendes Forschungsgebiet befasst sich mit der Addition von Substraten des C-X-Typs an Dreifachbindungen, bei denen es sich bei C um einen organischen Rest und bei X um eine funktionelle Gruppe handelt (Schema 1). Da beide Gruppen in das Produkt eingebaut werden, lässt sich mit solchen Re-



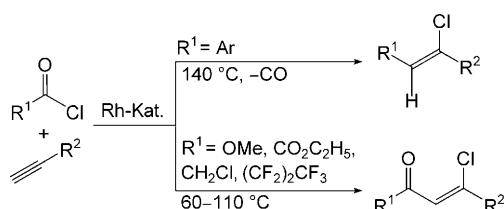
**Schema 1.** Katalytische Addition an Alkine. Die Stereoselektivität der Addition hängt von den Substraten und vom Katalysator ab.

aktionen in einem einzigen Reaktionsschritt ein noch höheres Funktionalisierungsniveau des Produkts erreichen als bei der Addition von Substraten des H-X-Typs. Die von Nakao, Hiyama et al. entwickelten Carbocyanierungen veranschaulichen sehr gut das Synthesepotenzial dieser Reaktionen.<sup>[5]</sup>

Hier soll die katalytische Addition von Carbonsäurechloriden an Alkine als eine präparativ besonders nützliche neue Entdeckung auf diesem Gebiet vorgestellt werden. Diese atomökonomische Transformation bietet einen regio- und stereoselektiven Zugang zu  $\beta$ -chlorsubstituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen ausgehend von einfachen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien.

Da es sich bei den Produkten der Addition von Säurechloriden an Alkine um vielseitige Intermediate z.B. für die Synthese von Heterocyclen handelt (siehe Schema 5), haben derartige Reaktionen großes Interesse auf sich gezogen. Es konnte gezeigt werden, dass sie in Gegenwart einiger Katalysatoren vom Friedel-Crafts-Typ recht zufriedenstellend verlaufen.<sup>[6]</sup> Die niedrige Stereoselektivität dieses Verfahrens (die Produkte werden üblicherweise als Gemische von *E*- und *Z*-Isomeren erhalten) schränkt jedoch die Anwendungsmöglichkeiten in der organischen Synthese ein. Miura et al. entwickelten einen Rhodiumkatalysator, mit dem Säurechloride für eine Sequenz von oxidativer Addition, Insertion und reduktiver Eliminierung aktiviert werden, innerhalb derer ihre Addition an terminale Alkine mit hoher Regio- und Stereoselektivität abläuft.<sup>[7]</sup> Die intermediär gebildeten Acylrhodiumspezies werden jedoch so schnell decarbonyliert, dass anstelle von  $\beta$ -chlorsubstituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen ausschließlich *Z*-Vinylchloride gebildet werden (Schema 2, oben). Tanaka und Mitarbeiter zeigten, dass solche Reaktionen in Gegenwart desselben Katalysators ohne

[\*] Prof. Dr. L. J. Gooßen, Dr. N. Rodríguez, Dr. K. Gooßen  
FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern  
Erwin-Schrödinger-Straße Geb. 54,  
67663 Kaiserslautern (Deutschland)  
Fax: (+49) 631-205-3921  
E-Mail: goossen@chemie.uni-kl.de  
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/goossen>



**Schema 2.** Katalytische Addition von Säurechloriden an terminale Alkine in Gegenwart von Rhodiumkatalysatoren. Die beobachtete Reaktivität hängt von der Art des Säurechloridsubstrats ab.

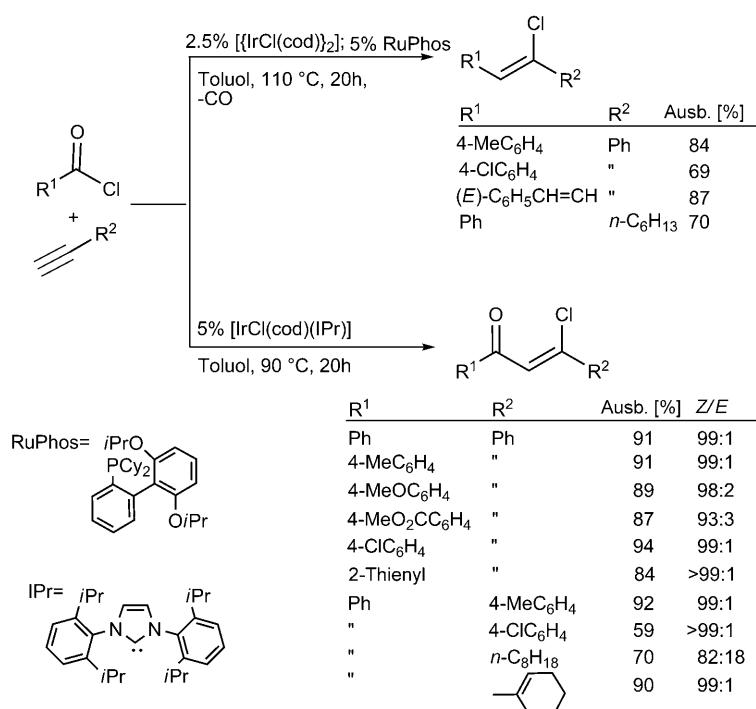
CO-Freisetzung verlaufen, wenn die besonders elektronenarmen Chlorameisensäureester als Substrate verwendet werden.<sup>[8]</sup> In den folgenden Jahren entwickelten Tanaka et al. maßgeschneiderte Verfahren für die stereoselektive Addition von Ethoxalylchlorid,<sup>[9]</sup> perfluorierten Säurechloriden<sup>[10]</sup> und Chloracetylchloriden<sup>[11]</sup> ohne CO-Abspaltung (Schema 2, unten).

Im Falle von Rhodiumkatalysatoren scheint das Ausmaß der CO-Freisetzung ausschließlich vom Säurechloridsubstrat abzuhängen. Aus diesem Grund ist das kürzlich von Tsuji et al. veröffentlichte, auf einem Iridiumkatalysator beruhende Verfahren ein so wichtiger Durchbruch. Zum ersten Mal wird durch das Katalysatorsystem und nicht durch das Substrat bestimmt, ob das CO im Produkt erhalten bleibt oder nicht.<sup>[12]</sup> In Gegenwart eines Iridium(I)-Katalysators mit einem sterisch anspruchsvollen N-heterocyclischen Carbenliganden<sup>[13]</sup> führt die Addition einfacher aromatischer Säurechloride an terminale Alkine ungeachtet der elektronischen Eigenschaften des Säurechlorids selektiv zu *Z*-β-Chlor-α,β-ungesättigten Ketonen. Wenn der Carbenligand aber durch das elektronenreiche, sterisch anspruchsvolle, einzähnige

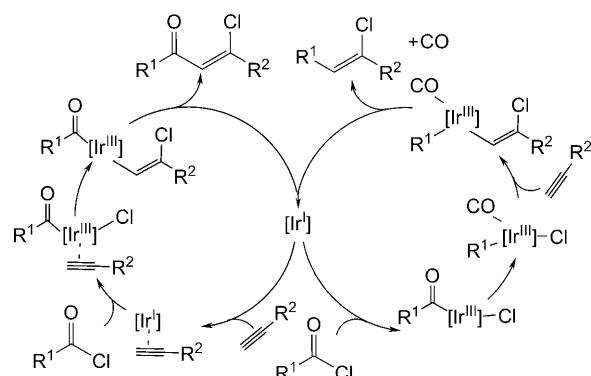
Phosphan RuPhos<sup>[14]</sup> ersetzt wird, so wird der Decarbonylierungsschritt in einem so hohen Maße beschleunigt, dass ausschließlich das entsprechende *Z*-Vinylchlorid gebildet wird (Schema 3).

Die zwei komplementären Vorschriften ermöglichen die Addition von Aroylchloriden mit den unterschiedlichsten elektronischen Eigenschaften an eine Vielzahl aliphatischer und aromatischer terminaler Alkine. Je nach eingesetztem Katalysator verläuft die Reaktion unter Decarbonylierung oder nicht. In beiden Fällen werden mit hoher Selektivität *Z*-konfigurierte Produkte erhalten. Die Reaktion hat allerdings noch einige Einschränkungen: α,β-Ungesättigte oder aliphatische Säurechloride eignen sich nicht als Substrate, und bei internen Alkinen wurde bisher noch kein Umsatz erzielt. Außerdem konnte bisher noch keine Umkehr der Stereoselektivität durch Veränderungen an den Liganden erreicht werden, wie sie für andere katalytische Additionen von Alkinen beschrieben ist.<sup>[4]</sup> Somit ergeben sich vielfältige Möglichkeiten für weiterführende Forschungsprojekte.

Basierend auf der bekannten Reaktivität von Säurechloriden mit niedervalenten Übergangsmetallkomplexen, spektroskopischer Beobachtungen, Untersuchungen zur Stöchiometrie sowie der Kristallisation von Intermediaten postulierten Tsuji et al. zwei konkurrierende Katalysezyklen (Schema 4). Dabei bestimmt bereits der einleitende Schritt des Katalysezyklus, ob die Reaktion mit oder ohne Decarbonylierung abläuft. Wenn die oxidative Addition des Säurechlorids zuerst erfolgt, wie im Falle von Ir/RuPhos-Komplexen beobachtet, findet die Decarbonylierung statt, bevor sich das Alkin in die Iridium-Chlor-Bindung (oder Iridium-Kohlenstoff-Bindung) einschieben kann. Das *Z*-Vinylchloridprodukt wird über eine reduktive Eliminierung freigesetzt,



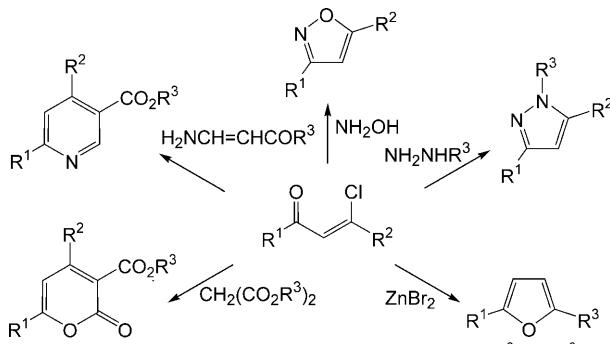
**Schema 3.** Iridium-katalysierte Addition von Säurechloriden an terminale Alkine. cod = Cyclooctadien, IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden), RuPhos = 2-Dicyclohexylphosphanyl-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl.



**Schema 4.** Plausibler Reaktionsmechanismus.

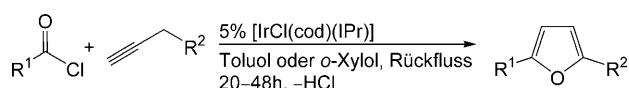
und der aktive Ir/RuPhos-Katalysator durch die Abspaltung von Kohlenmonoxid regeneriert. Wenn das Iridiumatom jedoch durch den Carbenliganden komplexiert ist, koordiniert das Alkin als erstes an das Metallzentrum. So kann das Alkin sich unmittelbar nach der oxidativen Addition des Säurechlorids so rasch in die Iridium-Chlorid-Bindung (oder alternativ in die Iridium-Acylkohlenstoff-Bindung) einschieben, dass die Extrusion von CO wirksam verhindert wird. Im folgenden Schritt wird das Z- $\beta$ -chlorsubstituierte  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Ketonprodukt durch eine reduktive Eliminierung freigesetzt, wobei die ursprüngliche Iridium(I)-Spezies regeneriert wird.

Die beiden Substanzklassen, die durch die zwei komplementären, Iridium-basierten Verfahren selektiv zugänglich gemacht wurden, sind von beträchtlichem präparativem Nutzen. Einige repräsentative Beispiele für weiterführende Umsetzungen ausgehend von den Z- $\beta$ -chlorsubstituierten  $\alpha,\beta$ -unge-sättigten Ketonen sind in Schema 5 zusammengefasst. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um unmittel-



**Schema 5.** Syntheseanwendungen von Z- $\beta$ -chlorsubstituierten  $\alpha,\beta$ -un-gesättigten Ketonen.

bare Syntheseverstufen von Pyridinen, Isoxazolen, Pyrazolen, Furanen und Pyranonen.<sup>[15]</sup> Tsuji et al. haben bereits gezeigt, dass eine dieser Folgereaktionen direkt im Reaktionsgemisch ohne Isolierung des Z- $\beta$ -Chlorvinylketon-Intermediats durchgeführt werden kann.<sup>[12]</sup> Ausgehend von terminalen Alkinen mit einer Methyleneinheit in Nachbarschaft zur Dreifachbindung wurden unmittelbar 2,5-disubstituierte Furane erhalten (Schema 6).<sup>[16]</sup>



**Schema 6.** Iridium-katalysierte Synthese von Furanen.

Angesichts der oben vorgestellten, reichhaltigen Chemie wird es interessant sein, zu untersuchen, ob sich diese neue Synthesestrategie auf ein noch breiteres Substratspektrum ausdehnen lassen wird und zur Entwicklung innovativer Methoden zur Heterocyclensynthese inspirieren wird.

Eingegangen am 19. August 2009  
Online veröffentlicht am 17. November 2009

- [1] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 6. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 999–1250.
- [2] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [3] Übersichten: a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3159; b) C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2232–2260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176–2203; c) L. J. Goossen, N. Rodríguez, K. Goossen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [4] a) H. Doucet, B. Martin-Vanca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247–7255; b) L. J. Goossen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem. Commun.* **2003**, 706–707; c) L. J. Goossen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4110–4113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042–4045; d) L. J. Goossen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8620–8623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8492–8495.
- [5] a) Y. Nakao, T. Yukawa, Y. Hirata, S. Oda, J. Satoh, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7116–7117; b) Y. Nakao, A. Yada, S. Ebata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428–2429.
- [6] a) C. C. Price, J. A. Pappalardo, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2613–2615; b) H. Martens, F. Janssens, G. Hoornaert, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 177–183; c) H. Zhou, C. Zeng, L. Ren, W. Liao, X. Huang, *Synlett* **2006**, 3504–3506.
- [7] K. Kokubo, K. Matsumasa, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6941–6946.
- [8] R. Hua, S. Shimada, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12365–12366.
- [9] R. Hua, S.-y. Onozawa, M. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3621–3630.
- [10] T. Kashiwabara, K. Kataoka, R. Hua, S. Shimada, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2241–2244.
- [11] T. Kashiwabara, K. Fuse, R. Hua, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5469–5472.
- [12] T. Iwai, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6668–6669.
- [13] R. A. Kelly III, H. Clavier, S. Giudice, N. M. Scott, E. D. Stevens, J. Bordner, I. Samardjiev, C. D. Hoff, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2008**, *27*, 202–210.
- [14] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
- [15] A. E. Pohland, W. R. Benson, *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 161–197.
- [16] Synthese von Furanen ausgehend von Säurechloriden und Alkinen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an ZnBr₂: K. Y. Lee, M. J. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8705–8710.