

# Katalytische intramolekulare Hydroacylierung von Ketonen: eine enantioselektive Synthese von Phthaliden

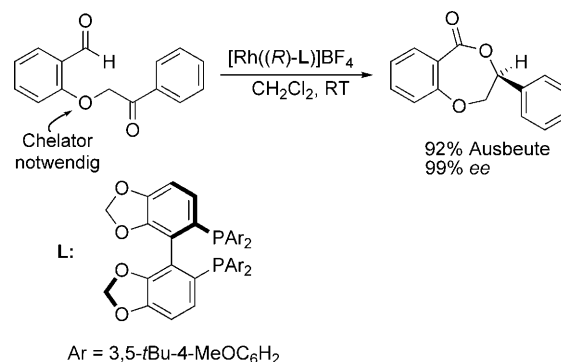
Michael C. Willis\*

Asymmetrische Katalyse · Hydroacylierungen · Ketone · Lactone · Rhodium

Eine übergangsmetallkatalysierte Reaktion ist oftmals ein selektiver, atomökonomischer und unter milden Bedingungen durchführbarer Ersatz für üblichere Verfahren, die stöchiometrische Reagensmengen und harsche Bedingungen erfordern. Dies gilt sicherlich für die kürzlich von Dong und Mitarbeitern beschriebene katalytische enantioselektive Synthese von Phthaliden.<sup>[1]</sup> Die Disproportionierung von Aldehyden wird traditionell unter basischen Bedingungen durchgeführt und ist als Cannizzaro-Reaktion bekannt.<sup>[2]</sup> In der durch Lewis-Säuren vermittelten Variante, der Tischtschenko-Reaktion, werden zwei Carbonyleinheiten in den entsprechenden Ester umgewandelt.<sup>[3]</sup> Beide Prozesse leiden unter der Bildung von Nebenprodukten und konnten bisher nicht einfach in katalytische asymmetrische Reaktionen überführt werden.<sup>[4]</sup> Als Alternative zu diesen Reaktionstypen hat die Forschungsgruppe von Dong katalytische enantioselektive intramolekulare Hydroacylierungen von Ketonen entwickelt.<sup>[1,5]</sup>

Bei übergangsmetallkatalysierten Hydroacylierungen wird üblicherweise zunächst eine Acylmetallhydrid-Spezies gebildet, die sich anschließend an eine Mehrfachbindung addiert. Hydroacylierungen von Alkenen und Alkinen sind mittlerweile ausführlich untersuchte Reaktionen, für die bereits eine Vielzahl an enantioselektiven Varianten beschrieben wurde.<sup>[6]</sup> Analoge Umsetzungen dagegen, die die Addition einer Acylmetallspezies an ein Keton oder einen Aldehyd erfordern, also Hydroacylierungen von Carbonylverbindungen, wurden wesentlich weniger intensiv erforscht.<sup>[7]</sup> Die Schlüsselintermediate für beide Reaktionen, die Acylmetallhydrid-Spezies, werden durch die oxidative Insertion eines Metallkatalysators in die C-H-Bindung des Aldehyds gebildet, ein Vorgang, der als C-H-Aktivierung aufgefasst werden kann. Wie viele andere Reaktionen, die auf der Funktionalisierung von C-H-Bindungen beruhen, bieten auch Hydroacylierungen Vorteile hinsichtlich der Zahl der Reaktionsschritte und der Atomökonomie.

Dong und Mitarbeiter entwickelten die katalytische enantioselektive intramolekulare Hydroacylierung von Ketonen ursprünglich als einen Weg, enantiomerenangereicherte Siebenring-Lactone zugänglich zu machen (Schema 1).<sup>[5]</sup> Damit diese Reaktion effizient verlief, mussten die

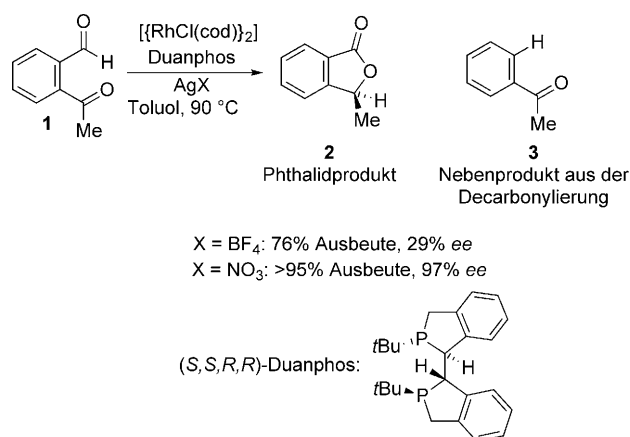


**Schema 1.** Synthese von Siebenring-Lactonen durch enantioselektive Hydroacylierung von Ketonen.

Ausgangsmaterialien eine chelatisierende Ethergruppe aufweisen. Damit war es eine größere Herausforderung, eine Möglichkeit zu finden, Ketone zu Phthaliden zu hydroacylieren, denn die für das Phthalidgerüst erforderlichen Substrate erlauben die Gegenwart einer koordinierenden Ethergruppe nicht.

In Schema 2 ist der grundlegende Prozess veranschaulicht, der verwendet wird, um enantiomerenangereicherte Phthalide zugänglich zu machen. Die Schlüsselsubstrate der Umsetzung sind Ketobenzaldehyde wie **1**, die über die vorgeschlagene Hydroacylierung die Fünfring-Lactone **2**, die Phthalide, liefern. Wie bei den meisten übergangsmetallkatalysierten Hydroacylierungen entstehen Nebenprodukte, in diesem Fall das Keton **3**, infolge einer Decarbonylierung als Konkurrenzreaktion. Durch die Evaluierung einer Reihe von Liganden, Lösungsmitteln und Gegenionen wurde die Kombination aus  $[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$ , dem Phosphanliganden (*S,S,R,R*)-Duanphos, Toluol und Nitrat als Gegenion als optimal erkannt. Mit dieser Kombination wurde das Phthalid **2** in > 95 % Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 97 % erhalten, und zugleich wurde das durch Decarbonylierung gebildete Nebenprodukt **3** nur in Spuren nachgewiesen. Interessanterweise wurde im Verlauf der Optimie-

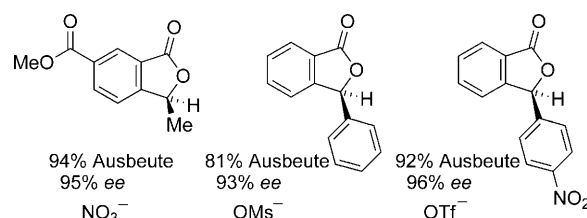
[\*] Dr. M. C. Willis  
Department of Chemistry, University of Oxford  
Chemistry Research Laboratory  
Mansfield Road, Oxford, OX1 3TA (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1865-285-002  
E-Mail: michael.willis@chem.ox.ac.uk  
Homepage: <http://mcwillis.chem.ox.ac.uk/MCW/Home.html>



**Schema 2.** Enantioselective Bildung von Phthaliden; cod = Cycloocta-1,5-dien.

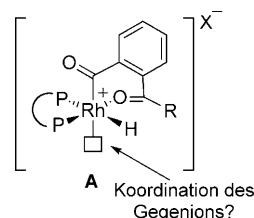
rungsversuche offenbar, dass eine signifikante Abhängigkeit vom Gegenion besteht.<sup>[8]</sup> So genügte der Wechsel von NO<sub>3</sub><sup>-</sup> zu BF<sub>4</sub><sup>-</sup> als Gegenion bei sonst identischen Reaktionsbedingungen, dass **1** nur noch in einer Ausbeute von 76 % und mit einem ee-Wert von 29 % das Phthalid **2** ergab. Zusätzlich wurden 24 % des Decarbonylierungsprodukts erhalten. Allgemein konnte festgestellt werden, dass stärker koordinierende Gegenionen höhere Enantioselectivitäten zur Folge hatten, dennoch ist ein kationischer Komplex nötig, um einen reaktiven Katalysator zu erhalten, weshalb zum Beispiel bei der Verwendung von Cl<sup>-</sup> als Gegenion die hohe Enantioselectivität erhalten blieb (97 % ee), aber die Reaktion drei Tage benötigte, um vollständig abzulaufen (gegenüber 7 h im Fall des NO<sub>3</sub>-Systems). Die Wahl von Nitrat als Gegenion bot den Autoren die optimale Balance zwischen Reaktivität und Selektivität.

Dong und Mitarbeiter nutzten die optimierten Reaktionsbedingungen, um die Grenzen der Reaktion auszuloten. Substituenten am aromatischen Ring wurden gut toleriert, und eine beeindruckende Auswahl an elektronenschiebenden wie elektronenziehenden Gruppen konnte an den meisten Positionen eingeführt werden. Die einzige Ausnahme war die Position unmittelbar neben der Ketogruppe, was vermutlich auf eine verminderte Reaktivität aufgrund sterischer Wechselwirkungen zurückzuführen ist. Außerdem wurde die Ketogruppe variiert. Angesichts der Nähe des Ketosubstituenten zum Reaktionsort war es nicht überraschend, dass größere Substituenten langsamere Reaktionen zur Folge hatten. Ein Ethyl- statt des Methylsubstituenten erhöhte zum Beispiel die Reaktionszeit von einem auf zweieinhalb Tage (mit 5 Mol-% Katalysator). Dennoch konnten zahlreiche Arylgruppen eingesetzt werden, wovon Schema 3 zwei Beispiele zusammen mit einem estersubstituierten Produkt zeigt. Im Laufe der Untersuchungen zu Variationen der Ketogruppe entdeckten die Autoren wieder eine signifikante Abhängigkeit vom Gegenion, und um optimale Ausbeuten und Enantioselectivitäten für bestimmte Substrate zu erzielen, wurden etliche Gegenionen geprüft, wobei sich zeigte, dass Nitrat, Mesylat und Triflat als Gegenionen jeweils mit bestimmten Substraten effektive Systeme ergaben.



**Schema 3.** Beispiele substituierter enantiomerenangereicherter Phthalide, die mit der in Schema 2 gezeigten Reaktion erhalten wurden, und die jeweils verwendeten Gegenionen.

Phthalide sind wertvolle Verbindungen mit einer Reihe biologischer Aktivitäten, und die von Dong beschriebene katalytische enantioselective Synthese weist einen effizienten und hochselektiven Weg zu ihnen. Die Autoren schlagen den Komplex **A**, der eine freie Koordinationsstelle bietet, als ein Intermediat auf dem Weg zu den Phthaliden vor. Die beträchtliche Abhängigkeit vom Gegenion, die während der Optimierung entdeckt wurde, und die Befunde bezüglich der



Grenzen der Reaktion stimmen gut mit diesem Modell überein. Die Tatsache, dass das Gegenion bei der Steuerung des Reaktionsverlaufs und der Enantioselectivität eine so wesentliche Rolle spielt, wobei stärker koordinierende Gegenionen die selektiveren Reaktionen bewirken, deutet darauf hin, dass durch den gezielten Einsatz bestimmter Gegenionen weitere Reaktionen entwickelt werden könnten. So stellt sich die Frage, ob ein chirales, enantiomerenangereichertes Gegenion mit einem achiralen Phosphanliganden kombiniert werden könnte, um eine enantioselective Reaktion zu bewirken.<sup>[9]</sup> Weitere Erweiterungen dieses Konzepts könnten die Entwicklung einer Hydroacylierung von Ketiminen einschließen, wodurch ein Weg zu enantiomerenangereicherten Lactamen eröffnet würde.

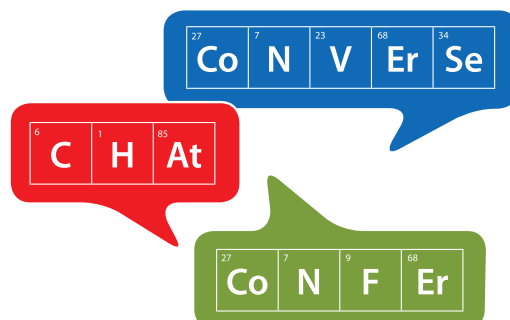
Eingegangen am 11. Januar 2010

Online veröffentlicht am 20. Mai 2010

- [1] D. H. T. Phan, B. Kim, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15608.
- [2] S. Cannizzaro, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, *88*, 129.
- [3] V. E. Tishchenko, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 355; eine Übersicht bietet: O. P. Törmäkangas, A. M. P. Koskinen, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2001**, 225.
- [4] Eine intramolekulare enantioselective Tishchenko-Reaktion: J.-L. Hsu, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8573.

- [5] a) Z. Shen, H. A. Khan, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2916; b) Z. Shen, P. K. Dornan, H. A. Khan, T. K. Woo, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1077.
- [6] Eine Übersicht bietet: M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725.
- [7] Beispiele übergangsmetallkatalysierter Hydroacylierungen von Carbonylverbindungen: a) H. Horino, T. Ito, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1978**, 17; b) S. H. Bergens, D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1990**, *9*, 566; c) G. A. Slough, J. R. Ashbaugh, L. A. Zannoni, *Organometallics* **1994**, *13*, 3587; d) F. Ozawa, I. Yamagami, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 265; e) K. Fujii, T. Morimoto, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *Chem. Commun.* **2005**, 3295.
- [8] Eine Übersicht über Ionenpaare in der Übergangsmetallkatalyse: A. Macchioni, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2039.
- [9] Aktuelle Berichte über chirale Gegenionen in der Übergangsmetallkatalyse: a) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496; b) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903; d) C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450. Eine kurze Übersicht: J. Lacour, D. Linder, *Science* **2007**, *317*, 462.

## CONTENT FOR TODAY'S CHEMIST



Join **Chemistry by Wiley** on Facebook.

- Get news on latest conferences, products and free content
- Got an opinion – share it
- Meet other chemists



01308

Search for 'Chemistry by Wiley' and click the 'Become a Fan' link to get all the latest offers and free content from Wiley.

