

Katalytische asymmetrische Dichlorierung: eine schwierige Herausforderung**

Mattia R. Monaco und Marco Bella*

Asymmetrische Katalyse · Dichlorierungen ·
Halogenierungen · Organokatalyse

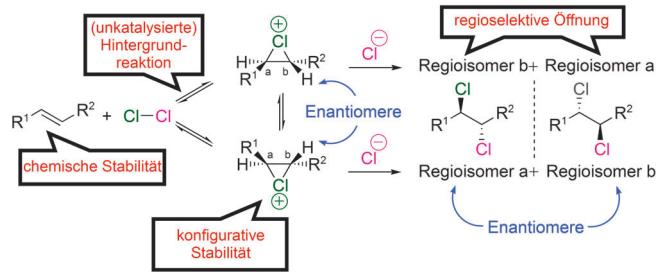
Professor Pavel Kočovský
zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Veröffentlichung einer neuen asymmetrischen Umwandlung in einer der führenden Chemiezeitschriften wird für gewöhnlich dann gewährt, wenn die Autoren eine beträchtliche Substratbreite demonstrieren und hohe Enantioselektivitäten jenseits von 90 % ee erzielen. In einigen Fällen konnte dieses Ziel durch empirisches Ausprobieren mithilfe neuer analytischer Techniken oder Methoden wie der Organokatalyse erreicht werden, die für Hochdurchsatz-Screening geeignet sind. In anderen Fällen sehen sich Autoren mehr konzeptionellen Herausforderungen gegenüber. Hier stellt sich die Frage, ob die einfache Suche nach einem numerischen Wert wirklich die höchste Herausforderung ist, die es für Forscher zu bewältigen gilt. Sicherlich erfordert das Erzielen hoher Enantioselektivität fundierte akademische und praktische Fähigkeiten. Manchmal jedoch kann die sorgfältige Analyse der theoretischen Hintergründe einer asymmetrischen Reaktion in Wirklichkeit die größte Hürde darstellen.

Für nahezu jede Umwandlung, die sich in den Lehrbüchern der organischen Chemie findet, wurde im Laufe der Jahre eine asymmetrische Variante entwickelt. Die Dihalogenierung von Olefinen,^[1] eine der ersten diastereoselektiven Umwandlungen, denen man im Grundstudium begegnet, ist eine bemerkenswerte Ausnahme, denn bis vor kurzem schien eine katalytische enantioselektive Variante dieser Reaktion außer Reichweite zu sein (Schema 1).^[2]

Ein Faktor, um den man sich bei der Entwicklung einer asymmetrischen Dichlorierung (oder allgemeiner einer asymmetrischen Dihalogenierung) nicht kümmern muss, ist die Diastereoselektivität, denn die Bildung eines einzelnen Diastereomers wird in diesen Reaktionen oft beobachtet. Dafür gilt es aber eine Reihe anderer Herausforderungen zu überwinden. Diese sind:

Hintergrundreaktionen: Halogenierungsreagentien addieren normalerweise in Abwesenheit eines Katalysators an Olefine. Diese Hintergrundreaktion muss daher möglichst



Schema 1. Herausforderungen bei der Entwicklung einer effizienten asymmetrischen Dichlorierungsreaktion.

zurückgedrängt werden, um hohe Enantioselektivität erzielen zu können.

Zweistufige Umwandlung: Selbst wenn das dreigliedrige Halonium-Intermediat durch Addition an eine der beiden enantiotopen Olefinflächen stereospezifisch gebildet werden kann, führt die unselektive nukleophile Ringöffnung durch ein zweites Halogen zum vollständigen Verlust der Enantioselektivität (für den Fall eines Dihalogens bestehend aus zwei identischen Halogenatomen). Außerdem kann das dreigliedrige Halonium-Intermediat konfigurativ instabil sein.^[3]

Chemische Stabilität: Dihalogenspezies können nicht nur als Elektrophile, sondern auch als Oxidationsmittel wirken. In diesem Fall können die Substrate Folgereaktionen unterliegen, und der Katalysator kann inaktiviert werden.

Die obigen Punkte wurden durch Nicolaou und Mitarbeiter in einer kürzlich erschienenen Arbeit aufgegriffen, in der sie die Entwicklung einer asymmetrischen Dichlorierungsreaktion beschreiben.^[4] Als Substrate wurden arylsubstituierte Allylalkohole oder analoge Moleküle gewählt, die dreigliedrige Haloniumspezies bilden können, die an einer festgelegten Position regioselektiv angegriffen werden. Die Wahl sowohl der Haloniumquelle als auch des Katalysators war entscheidend. Nach ausführlichen Tests verschiedener chiraler Amine, die häufig als Katalysatoren in asymmetrischen Umwandlungen eingesetzt werden, wurde $[DHO]_2PHAL$ (**2a**) als der vielversprechendste Katalysator ausgewählt. Wenig überraschend ist, dass der Katalysator im Verlauf der Reaktion nachersetzt werden musste (10 Mol-% Anfangskonzentration + weitere 10 Mol-%), da es durch die Gegenwart von Oxidationsmittel offenbar zum Katalysatorabbau („Alterung“) kommt. Von entscheidender Wichtigkeit war die Verwendung von hypervalenten Iod(III)-dichloriden

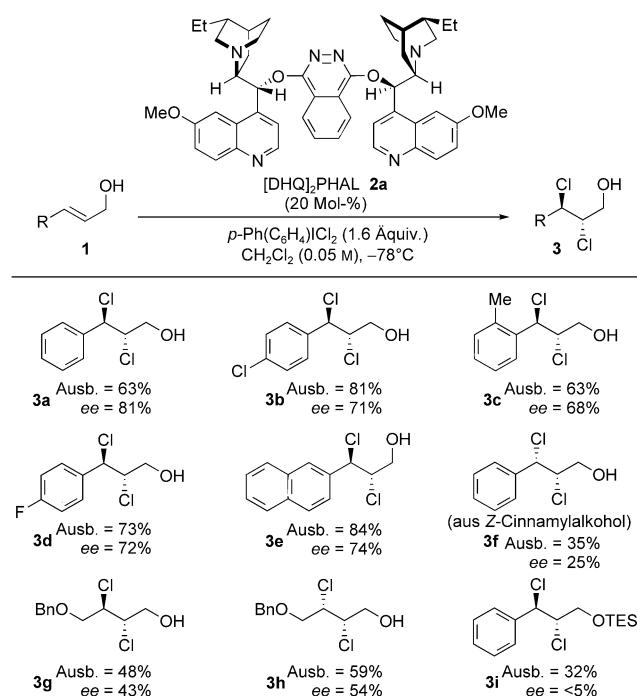
[*] M. R. Monaco, Dr. M. Bella

Dipartimento di Chimica, „Sapienza“ Università di Roma
P.le Aldo Moro 5, 00185 Roma (Italien)
E-Mail: marco.bella@uniroma1.it

Homepage: <http://www.chem.uniroma1.it/persone/marco-bella>

[**] Die Forschung der Autoren wird von der Universität Rom (Finanziamento di Ateneo 2009–2010) unterstützt. Die Autoren danken Katherine High für das Korrekturlesen des Manuskripts.

als Quelle für das Haloniumreagens, da konventionelle Reagenzien wie Chlorgas oder *N*-Chlorsuccinimid (NCS) nur racemische Produkte ergaben. Die Reaktionstemperatur wurde von Raumtemperatur auf -78°C gesenkt, was mit einem Anstieg der Enantioselektivität einherging, vermutlich bedingt durch die Verlangsamung der Hintergrundreaktion. Mithilfe dieser Überlegungen und Maßnahmen waren die Autoren schließlich in der Lage, für eine Vielzahl von Substraten einen beträchtlichen (wenn auch nicht sehr hohen) Grad an Stereokontrolle zu erzielen. Ausgewählte Beispiele sind in Schema 2 gezeigt. Eine durchgehend gute Stereoselektion wurde in der Dichlorierung von substituierten *E*-

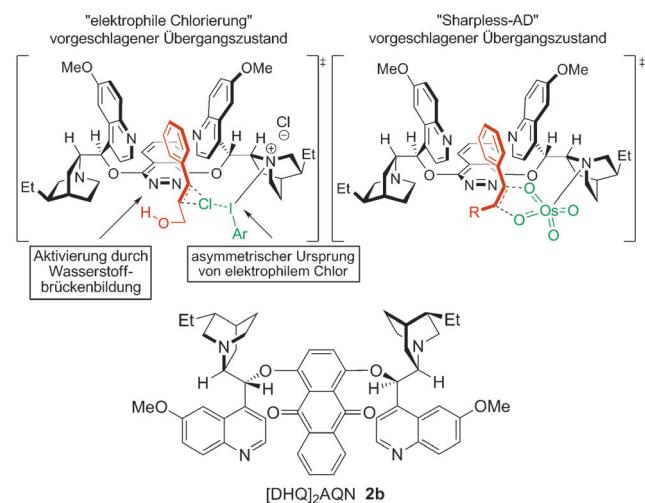


Schema 2. Auswahl von dichlorierten chiralen nichtracemischen Verbindungen, hergestellt durch Nicolaou und Mitarbeiter. TES = Triethylsilyl.

Cinnamylalkoholen **1a–e** unter Bildung der Produkte **3a–e** (68–81 % *ee*) erzielt, während die Dihalogenierung von *Z*-Cinnamylalkohol **1f** mit niedrigen Enantioselektivitäten verlief (Produkt **3f**, 25 % *ee*). Andere als arylsubstituierte Allylalkohole, z.B. **1g,h**, ergaben die Addukte **3g,h** mit mittleren Enantioselektivitäten (**3g**, 43 % *ee*; **3h**, 54 % *ee*).

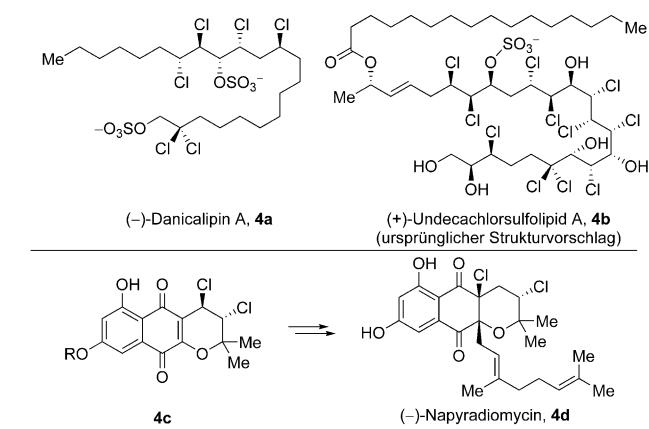
Der Aktivierungsmechanismus, den die Autoren vorschlagen, beinhaltet den Transfer einer Chloroniumeinheit durch ein elektrophiles Chlorierungsreagens, das aus $[\text{DHQ}]_2\text{PHAL}$ (**2a**) und PhICl_2 gebildet wird; die Autoren räumen aber ein, dass ihr Modell noch spekulativ ist. Wasserstoffbrücken könnten für das Erreichen hoher Stereoselektivitäten entscheidend sein, da der verwandte Organokatalysator $[\text{DHQ}]_2\text{AQN}$ (**2b**), dem im Vergleich zu **2a** die Stickstoffgruppierung fehlt, nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse lieferte (10 % *ee* statt 81 % *ee* bei der Bildung von **3a**). Die Verwendung eines Triethylsilyl(TES)-geschützten Alkohols, **1i**, führte zu einem racemischen Produkt (**3i**, *ee* <

5 %). Der Übergangszustand (Schema 3, links) ist analog zu demjenigen, den Corey und Noe für die Sharpless-Dihydroxylierung beschrieben hatten (Schema 3, rechts).^[5]



Schema 3. Von Nicolaou und Mitarbeitern vorgeschlagener Übergangszustand und Struktur von $[\text{DHQ}]_2\text{AQN}$.

Asymmetrische Dichlorierungen könnten für die Totalsynthese polychlorierter Naturstoffe angewendet werden.^[6a,b] Die Dichloreinheit kommt nicht nur in mehreren Naturstoffen wie $(-)$ -Danicalipin A (**4a**)^[6c–e] und $(+)$ -Undecachlorsulfolipid A (**4b**)^[6f] vor, sondern auch in Schlüsselintermediaten wie **4c**, das in der Totalsynthese von $(-)$ -Napyradiomycin **4d** eine zentrale Rolle einnimmt (Schema 4).^[2c]



Schema 4. Dichlorierte Naturstoffe und Zwischenstufen.

Zusammengefasst wurde ein origineller Ansatz für die katalytische asymmetrische Dichlorierung vorgeschlagen. Obgleich akzeptable Enantioselektivitäten bislang nur mit spezifischen Substraten erreicht werden, stellen die Ergebnisse einen beträchtlichen Fortschritt dar. Die Entwicklung einer universellen asymmetrischen Dihalogenierungsreaktion bleibt als Herausforderung bestehen.

Eingegangen am 12. Juli 2011,
veränderte Fassung am 17. August 2011
Online veröffentlicht am 24. Oktober 2011

-
- [1] a) P. B. D. De La Mare, R. Bolton in *Electrophilic Additions to Unsaturated Systems*, 2. Aufl., Elsevier, New York, **1982**, S. 136–197; b) G. H. Schmid, D. G. Garratt in *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1977**, Teil 2, S. 725–912; c) P. Kočovský, in *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups* (Hrsg.: S. Patai), John Wiley & Sons, Chichester, **1997**, Supp. A3, S. 1135–1222.
- [2] Beispiele für enantioselektive Dihalogenierungen: Dichlorierungen: a) Y. Tanaka, H. Sakuraba, H. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 947–948; b) W. Adam, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Möller, M. Herderich, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9685–9691; c) S. A. Snyder, Z.-Y. Tang, R. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5744–5745; d) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14303–14314; Dibromierungen: e) A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, G. Katsigras, P. Lorenzi, U. Trivedi, S. Tracz, A. Hartman, J. A. Miller, P. M. Henry, *Org. Lett.* **2003**, 5, 439–441; ein kürzlich erschienener Übersichtsartikel über asymmetrische Halogenierungen: f) A. Castellanos, S. P. Fletcher, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5766–5776.
- [3] Bezüglich einer Diskussion der konfigurativen Instabilität dreigliedriger Haloniumspezies: S. E. Denmark, M. T. Burk, A. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1232–1233.
- [4] K. C. Nicolaou, N. L. Simmons, Y. Ying, P. M. Heretsch, J. S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8134–8137.
- [5] a) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12579–12580; b) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 319–329; c) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11038–11053.
- [6] a) G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 141–152; b) M. Kladić, C. Vagias, V. Roussis, *Phytochem. Rev.* **2004**, 3, 337–366; neuere Beispiele für die asymmetrische Synthese polychlorierter Naturstoffe: c) T. Umezawa, M. Shibata, K. Kaneko, T. Okino, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, 13, 904; d) T. Yoshimitsu, R. Nakatani, A. Kobayashi, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, 13, 908; e) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. Pereira, W. H. Gerwick, T. H. Haines, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7570–7572; f) C. Nilewski, N. R. Deprez, T. C. Fessard, D. B. Li, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8087–8091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7940–7943.
-