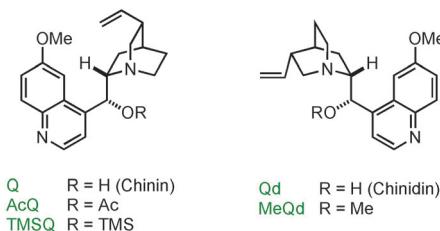


β -Lactone durch katalytische asymmetrische Heterodimerisierung von Ketenen**

Eugenia Marqués-López* und Mathias Christmann*

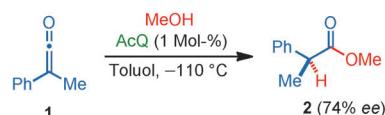
Cinchona-Alkaloide · Dimerisierungen · Ketene · Organokatalyse · β -Lactone

β -Lactone (2-Oxetanone) sind ein privilegiertes Strukturmotiv in zahlreichen biologisch aktiven Natur- und Wirkstoffen.^[1] Ihr energiereiches Ringsystem dient als vorgespannte Funktionalität in Synthesen,^[2] ist aber auch als reaktive Einheit in aktivitätsbasierten Sondenmolekülen in der chemischen Biologie^[3] von Bedeutung. Folglich ist die Entwicklung effizienter Methoden für die asymmetrische Synthese von β -Lactonen von großem Interesse. Ein wichtiger Ansatz ist die Lewis-Base-katalysierte Dimerisierung von Ketenen.^[4] Bereits 1947 fand Sauer,^[5] dass die durch tertiäre Amine vermittelte Dehydrohalogenierung eines Gemisches aus Säurechloriden zu homo- und heterodimeren Ketenen führt. Pracejus^[6] lieferte eine korrekte mechanistische Beschreibung dieser Reaktion einschließlich umfangreicher kinetischer Studien und war auch ein Wegbereiter von asymmetrischen Reaktionen mit Ketenen.^[7] In Gegenwart von 1 Mol-% *O*-Acetylchinin (AcQ)^[8] liefert die Addition von MeOH an Methylphenylketen (**1**) den Methylester **2** in 74% ee (Schema 1).

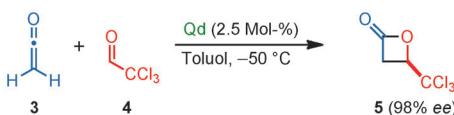


Die erste katalytische asymmetrische Synthese von β -Lactonen ausgehend von Keten und Chloral unter Verwendung von Chinidin (Qd) als chiraler Base wurde 1982 von Wynberg^[9] beschrieben. Das Lacton **5** wurde in exzellenter Ausbeute und Enantiomerenüberschuss erhalten und konnte in chirale Äpfelsäurederivate überführt werden. Eine asymmetrische Homodimerisierung von monosubstituierten Ketenen wie Methylketen (**6**) wird durch die Instabilität des Homodimers **7** erschwert. Calter^[10] gelang 1996 die erste hoch-enantioselektive katalytische In-situ-Synthese von **7**. Durch Abfangen bei tiefer Temperatur konnte das Hydroxyketon **8** isoliert werden (Schema 1). Die Nützlichkeit dieser Methode wurde in der Synthese von Polyketid-Naturstoffen (z.B. Siphonariendion) und Inhibitoren der Fettsäure-Synthase demonstriert.^[11] Romo und Mitarbeiter konnten zeigen, dass racemische Ketenheterodimere nützliche Bausteine für die Totalsynthese der Proteasom-Inhibitoren (\pm)-Salinosporamid A und (\pm)-Cinnabaramid darstellen.^[12] Obwohl die enantiomerenreinen Naturstoffe durch nachgeschaltete

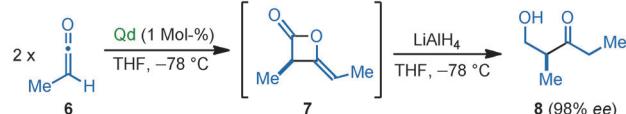
Alkoholyse von Methylphenylketen (Pracejus 1960)



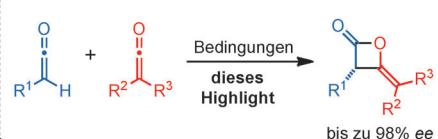
Synthese von β -Lactonen aus Keten und Chloral (Wynberg 1982)



Homodimerisierung von Methylketen (Calter 1996)



Keten-Heterodimerisierung (Kerrigan 2012)



Schema 1. Zeitschiene asymmetrischer Cinchona-Alkaloid-katalysierter Ketentransformationen mit Fokus auf β -Lactone.

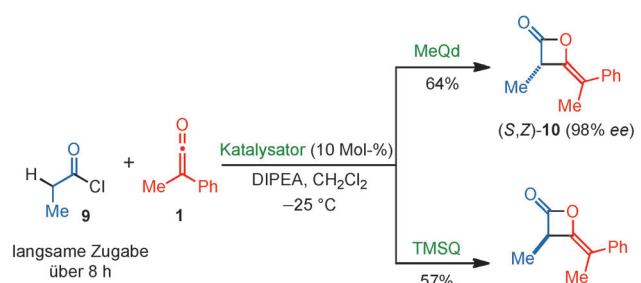
[*] Prof. E. Marqués-López
 Laboratorio de Síntesis Asimétrica
 Departamento de Química Orgánica
 Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH)
 Universidad de Zaragoza-CSIC
 Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza (Spanien)
 E-Mail: mmaamarq@unizar.es
 Prof. M. Christmann
 TU Dortmund, Fakultät Chemie
 Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)
 E-Mail: mathias.christmann@tu-dortmund.de

[**] Diese Arbeit wurde durch das Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2010-19606) und die Aragonische Regionalregierung (Forschergruppe E-10) gefördert.

MPLC-Diastereomerentrennungen und Wiederverwendungsschritte zugänglich sind,^[13] zeigt dieses Beispiel, dass ein Bedarf an asymmetrischen Heterodimerisierungsverfahren besteht. Vor kurzem gelang Kerrigan die erste hoch diastereo- und enantioselektive gekreuzte Dimerisierung von mono- und disubstituierten Ketenen in guten Ausbeuten, die einen Zugang zu einer großen Vielfalt an chiralen β -Lactonen eröffnet.^[14]

Abgesehen von einigen wenigen Beispielen^[15] mit eher ungewöhnlichen Substraten, ist der Fortschritt in der gekreuzten Dimerisierung mit dem Auffinden geeigneter Lewis-Base-Katalysatoren verknüpft. In einer orientierenden Studie^[16] erwiesen sich chirale Phosphane als zu reaktiv, um gezielt nur eines von zwei Ketensubstraten zu aktivieren. An diesem Punkt riefen sich Kerrigan et al. ins Gedächtnis, dass Calters Trimethylsilyl-geschütztes Chinin (TMSQ), ein Katalysator für die Homodimerisierung von monosubstituierten Ketenen, nahezu inaktiv in der Dimerisierung von Methylphenylketen ist. Während die verminderte Reaktivität eine selektive Addition monosubstituierter Ketene (Donor) an disubstituierte Ketene (Akzeptor) ermöglicht, ist es erforderlich, die konkurrierende Homodimerisierung des Donors zu unterdrücken. Das Problem (und auch dessen Lösung) ist mit der Prolin-katalysierten gekreuzten Aldolreaktion (Schema 4) unterschiedlicher Aldehyde eng verwandt.^[17] Um eine Homodimerisierung zu vermeiden, muss der reaktiveren Donor oder eine geeignete Vorstufe äußerst langsam (mit einer Spritzenpumpe) zu einer Lösung des Akzeptors und dem Katalysator gegeben werden. Die Zugabegeschwindigkeit ist so zu justieren, dass der Donor sofort umgesetzt wird und sich nicht akkumulieren kann, damit der Akzeptor stets im Überschuss vorliegt.

Unter optimierten Bedingungen wurden der Akzeptor Methylphenylketen (**1**), die Hünig-Base (Diisopropylethylamin, DIPEA) und 10 Mol-% des Organokatalysators (MeQd oder TMSQ) in Dichlormethan (0.25 M) bei -25°C vorgelegt (Schema 2). Zu dieser Lösung wird über einen

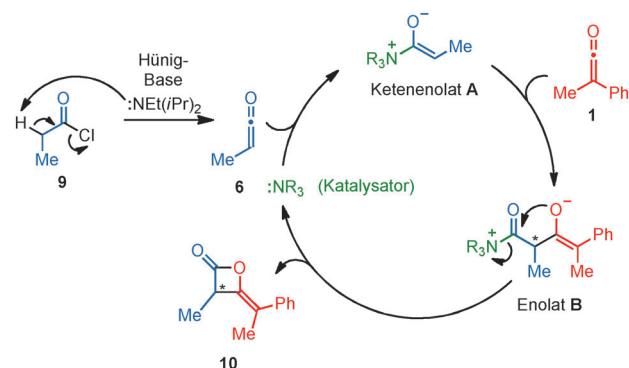


Schema 2. Cinchona-Alkaloid-katalysierte Heterodimerisierung von zwei Ketenen.

Zeitraum von 8 h mit einer Spritzenpumpe Propionylchlorid (**9**) gegeben, aus dem durch In-situ-Dehydrohalogenierung mit DIPEA das reaktive Methylketen (**6**) gebildet wird. Beide Enantiomere des Heterodimers **10** können in nützlichen Ausbeuten (57–64 %) mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen (94–98 % ee) und sehr guten *E/Z*-Selektivitäten (>97:3) erhalten werden. Im Unterschied zu den labilen

Homodimeren **7** werden Verbindung **10** und seine Analoga durch den Arylsubstituent soweit stabilisiert, dass ihre Isolierung und Charakterisierung möglich ist. Die TMS-Gruppe hat einen ähnlichen produktstabilisierenden Effekt, deaktiviert aber gleichzeitig das Keten-Monomer. Diese Eigenschaft ermöglicht es, TMS-monosubstituierte Ketene als designierte Akzeptoren in der gekreuzten Dimerisierung mit monoalkylsubstituierten Ketenen zu verwenden.

Wie im Mechanismusvorschlag in Schema 3 zu sehen, wird der Katalysezyklus durch die basevermittelte Dehydrohalogenierung von Propionylchlorid (**9**) initiiert. Das resul-



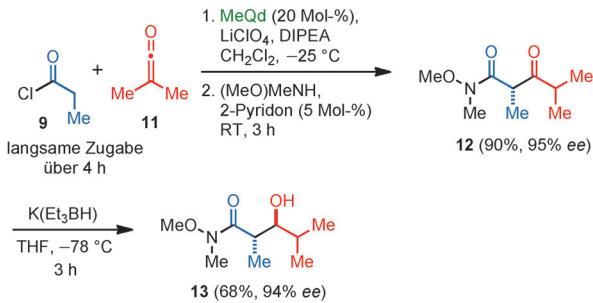
Schema 3. Postulierter Mechanismus für die Ein-Topf-Ketendimerisierung.

tierende reaktive Methylketen (**6**) wird durch die Addition des chiralen Cinchona-Alkaloid-Katalysators (NR_3) in das nucleophile Ketenonat **A** überführt. Dieses Enolat **A** addiert an Methylphenylketen (**1**). Während dieses Schrittes findet der Chiralitätstransfer vom Katalysator auf das neu gebildete Stereozentrum (*) im Enolat **B** statt. Der Katalysezyklus schließt sich durch einen intramolekularen Angriff des Enolat-Sauerstoffatoms, der das β -Lacton **10** bildet und den ungeladenen Katalysator regeneriert. Detaillierte mechanistische Untersuchungen könnten dazu beitragen, unproduktive Katalysator-Ruhezustände oder -Zersetzungspfade zu identifizieren, um die Katalysatormenge von derzeit 10–20 Mol-% signifikant zu senken (verglichen mit historischen Beispielen in Schema 1).

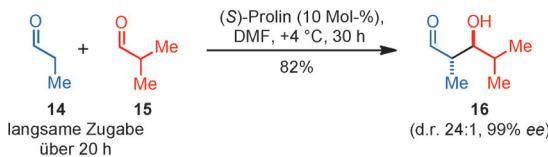
Mit von ihnen optimierten Reaktionsbedingungen demonstrierten Kerrigan et al. abschließend die Anwendungsbreite ihrer Strategie mit verschiedenen Keten-Donoren und -Akzeptoren (17 Beispiele mit $\geq 90\%$ ee und 40–90 % Ausbeute). Als exemplarische Anwendung heterodimerer β -Lactone in der Synthese von Polyketid-Gerüsten wurde das Weinreb-Amid **13** (über das konfigurativ stabile β -Ketoamid **12**) aus dem Säurechlorid **9** und dem Keten **11** in einer kurzen Sequenz hergestellt (Schema 4). Ein ähnliches Strukturmotiv (**16**) lässt sich alternativ mit der bereits erwähnten Prolin-katalysierten gekreuzten Aldolreaktion aus Propionaldehyd (**14**) und Isobutyraldehyd (**15**) herstellen.^[17]

Die Kerrigan-Gruppe hat 65 Jahre nach Sauers bahnbrechenden Arbeiten die erste asymmetrische Heterodimerisierung von Ketenen beschrieben. Eine konkurrierende Homodimerisierung konnte durch die langsame Zugabe des

Synthese von anti-Aldolprodukten durch Keten-Heterodimerisierung (Kerrigan 2012)



Synthese von anti-Aldolprodukten durch gekreuzte Aldolreaktionen (MacMillan 2002)



Schema 4. Anwendung der asymmetrischen Keten-Heterodimerisierung in der Synthese und Vergleich mit einer gekreuzten Aldolreaktion.

Keten-Donors zu einer Lösung mit dem disubstituierten Akzeptor und dem Katalysator effizient unterdrückt werden. Zukünftige Forschungen werden sich unter anderem mit der gekreuzten Dimerisierung zweier monosubstituierter Ketene beschäftigen. Weiterhin ist die Entwicklung einer allgemeinen Vorschrift zur In-situ-Erzeugung beider Ketene aus den entsprechenden Säurechloriden von großem präparativem Interesse. Dass dies prinzipiell möglich ist, konnte Kerrigan bereits zeigen. Durch die Entwicklung neuer katalytischer Folgereaktionen könnten somit aus einfachen Ausgangsverbindungen (Säurechloride) – über nicht-isolierte reaktive β-Lactone – komplexe Molekülgerüste in Ein-Topf-Prozessen zugänglich gemacht werden.

Eingegangen am 24. Mai 2012

Online veröffentlicht am 24. Juli 2012

- [1] G. Rousseau, S. Robin, *Modern Heterocyclic Chemistry*, Band 1 (Hrsg.: J. Alvarez-Buailla, J. J. Vaquero, J. Barluenga), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, S. 163–268.
- [2] a) B. Chandra, D. Fu, S. G. Nelson, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2591; b) eine Übersicht: Y. C. Wang, R. L. Tennyson, D. Romo, *Heterocycles* **2004**, *64*, 605.
- [3] T. Böttcher, S. A. Sieber, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 408.
- [4] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.
- [5] J. C. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2444.
- [6] a) R. Samtleben, H. Pracejus, *J. Prakt. Chem.* **1972**, *314*, 157; b) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.
- [7] Übersichten zu asymmetrischen Reaktionen von Ketenen:
 - a) R. K. Orr, M. A. Calter, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545; b) D. H. Paull, A. Weatherwax, T. Lectka, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771.
- [8] a) *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis* (Hrsg.: C. E. Song), Wiley-VCH, Weinheim **2009**; b) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229.
- [9] a) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166; b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977.
- [10] M. A. Calter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8006.
- [11] a) M. A. Calter, W. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13127; b) M. A. Calter, W. Song, J. Zhou, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1270.
- [12] G. Ma, H. Nguyen, D. Romo, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143.
- [13] H. Nguyen, G. Ma, D. Romo, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4803.
- [14] A. A. Ibrahim, D. Nalla, M. Van Raaphorst, N. J. Kerrigan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2942.
- [15] a) D. C. England, C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3322; b) W. T. Brady, P. L. Ting, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3417; c) H. W. Moore, D. S. Wilbur, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4483.
- [16] A. A. Ibrahim, P.-H. Wei, G.-D. Harzmann, N. J. Kerrigan, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7901.
- [17] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.