

## **Cu-katalysierte Reaktionen:**

### **Kharasch-Sosnovsky-Reaktion**

### **asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation**

#### **Übersicht**

1. Einleitung.....	2
2. Kharasch-Sosnovsky-Reaktion.....	2
2.1. Reaktionsbedingungen.....	2
2.2. Edukte .....	4
2.3. Mechanismus .....	5
2.4. Stereokontrolle .....	6
2.4.1. Substratkontrolle .....	6
2.4.2. Reagenzkontrolle.....	6
3. Anwendung in der Naturstoffsynthese .....	8
4. Asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation.....	8
4.1. Exkurs: Baeyer-Villiger-Oxidation.....	8
4.2. Asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation.....	9
4.3. Reaktivität von Edukten.....	10
4.4. Stereokontrolle.....	11
4.4.1.Reagenzkontrolle.....	11
4.4.2.Substratkontrolle.....	12
5. Zusammenfassung .....	12
6.Literatur.....	12

## 1. Einleitung

Katalysierte asymmetrische Reaktionen sind für Synthese chiraler Bausteine von außerordentlicher Bedeutung. Neben der Synthese von Molekülen stellt vor allem der selektive Aufbau eines oder mehrerer Stereozentren eine große Herausforderung dar.

## 2. Kharasch-Sosnovsky-Reaktion

Die asymmetrische Oxidation von Alkenen in Allylstellung wurden zum ersten Mal in Jahren 1958 – 1959 von Kharasch und Sosnovsky veröffentlicht. Mit Hilfe von Kupfer(I)-iodid und chiralen Liganden lässt sich die Kharasch-Sosnovsky-Reaktion auch enantioselektiv durchführen. Sie zeigten zum ersten Mal, dass man Alkene wie Cyclohexen in Allylstellung mit dem *tert.*-Butylpersäureester als Oxidationsmittel in Gegenwart eines Kupfersalzes mit guten Ausbeuten oxidieren kann (Abb.1).

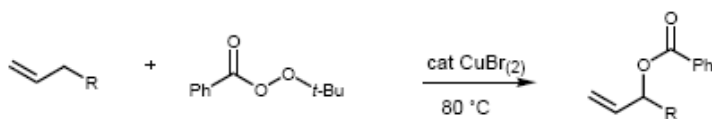


Abb.1. Kharasch-Sosnovsky Oxidation<sup>[1]</sup>

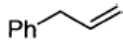
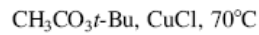
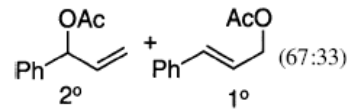
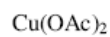
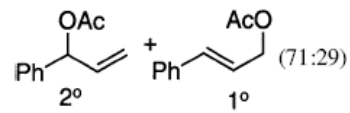
Die asymmetrische Variante ist erst ab 1995 bekannt geworden, weswegen sie in der Naturstoffchemie kaum Anwendung findet.

### 2.1. Reaktionsbedingungen

Die Oxidationsstufe von Cu, das Gegenion und das Lösungsmittel beeinflussen die Regioselektivität, das eingesetzte Perester beeinflusst nur die Ausbeute.

#### Katalysator

Die Besonderheit von Organokupferverbindungen, welche in der Regel eine  $d^{10}$  [Cu(I)] - oder eine  $d^9$  [Cu(II)] -Konfiguration des Zentralatoms aufweisen, ist die Ausbildung eines Cu(I) - Cu(II) - Cu(III)-Redoxsystems, was ein Schlüssel zum Verstehen des Reaktions-Mechanismus ist.

Substrat:Bedingungen:Produkte:Abb.2 Einfluss von Cu-Salz auf die Regioselektivität<sup>[1]</sup>

2° ist ein thermodynamisches Produkt und 1° ein kinetisches Produkt.

Die Bildung des stabileren Radikals wird bevorzugt, deswegen wird ein sec. Allylester in besseren Ausbeuten erzeugt.

Kupfer-Komplex fungiert bei der Reaktion als Lewis-Säure und führt bei höherer Acidität z.B. als  $\text{CuPF}_6$  zu einem höheren Grad an Stereokontrolle, weil im konfigurations-bestimmenden Schritt das gebildete Allylradikal wirksamer an Cu-Katalysator gebunden wird.

Lösungsmittel

Am besten sind für die Reaktion wenig polare Lösungsmittel geeignet,

LösungsmittelE/Z-Verhältnis

EtOAc/AcOH

86:14

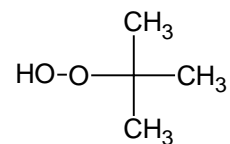
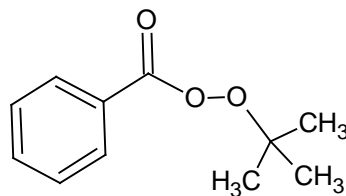
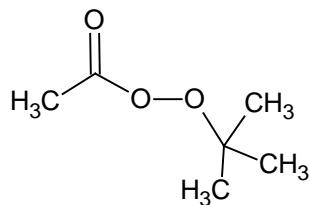
AcOH/pyr

66:34

Der Grund dafür ist, dass das Lösungsmittel nicht stark an die freie Koordinationsstelle des Kupfers gebunden wird.

Perester

Es können verschiedene Perbenzoesäureester verwendet werden.



Die Wahl des Peresters beeinflusst **nur** die Ausbeute, nicht die Selektivität. Es werden die Perester mit sperrigen Substituenten verwendet.

## 2.2. Edukte

Als Edukte werden Cycloalkene oder offenkettige Alkene eingesetzt.

### Cycloalkene






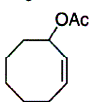
Substrate	Conditions	Product
	PhCO <sub>3</sub> <i>t</i> -Bu, CuBr, PhH	
	AcOH, <i>t</i> -BuOOH, CuCl	
	CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> <i>t</i> -Bu, CuBr, PhH	

Abb. 3. Cyclische Alkene als Substrate bei der Kharasch-Sosnovsky Reaktion<sup>[1]</sup>

### Offenkettige Alkene

Bei offenkettigen Alkenen werden bevorzugt die Produkte mit E-Konfiguration gebildet, die thermodynamisch stabiler sind als mit Z-Konfiguration.










Substrate	Conditions	Products
	CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> <i>t</i> -Bu, CuCl, PhH	 +  (93:7)
	CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> <i>t</i> -Bu, CuCl, PhH	 +  (93:7)
	CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> <i>t</i> -Bu, CuCl, PhH	 +  (94:6)

Abb.4. Offenkettige Alkene als Edukte bei der Kharasch-Sosnovsky Oxidation<sup>[1]</sup>

Grund dafür ist die sterische Wechselwirkung der beiden Reste am Z-Alken. Durch die Rotation um die  $\sigma$ -Bindung im allylischen Kupfer-Intermediat wird der bevorzugte Übergangszustand mit dem E-Alken gebildet.

## 2.3. Mechanismus

Für die Reaktion wurde ein konzertiertes Radikalmechanismus vorgeschlagen, wobei das Kupferzentrum eng in den Schritt der C-O-Bindungsbildung eingebunden ist.

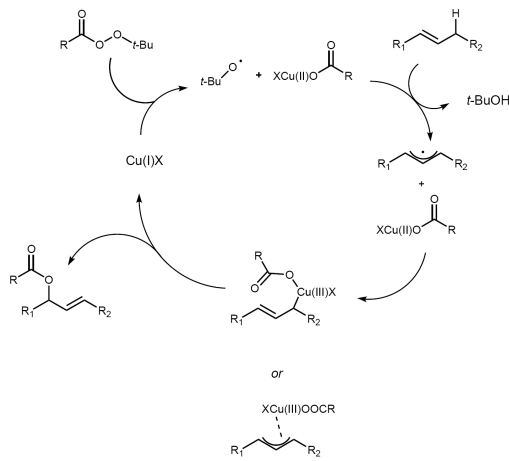


Abb.5. Mechanismus der Kharasch-Sosnovsky Reaktion<sup>[10]</sup>

Im ersten Schritt wird Peroxo-Bindung mit Cu(I)-Salz unter Bildung von Cu(II)-Carboxylat und *tert.*-Butoxyradikal gespalten.

Der nächste Schritt ist der Angriff des Radikals auf das Alken unter Bildung von Allylradikal und Alkohol. Danach folgt die Bildung von Ester über eine pericyclische Reaktion und Rückbildung des Katalysators.

Die Reaktion ist regioselektiv, die Erklärung dafür liefert der Übergangszustand.

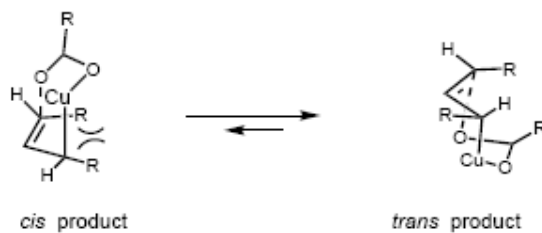


Abb.6. Übergangszustand bei offenkettigen Alkenen<sup>[10]</sup>

Bei der Kharasch-Sosnovsky Oxidation wird *trans*- Produkt bevorzugt gebildet.

## 2.4.Stereokontrolle

Die Kharasch-Sosnovsky-Reaktion ist stereoselektiv. Die enantioselective Erzeugung eines neuen stereogenen Zentrums im Produkt kann durch Reagenzkontrolle oder Substratkontrolle geschehen. Im ersten Fall ist die chirale Information im Reagenz enthalten, im zweiten entscheidet ein im Substrat vorhandenes stereogenes Zentrum über die absolute Konfiguration des Produktes.

### 2.4.1.Substratkontrolle

Es gibt keine Substratkontrolle.

## 2.4.2. Reagenzkontrolle

Art des Cu-Salzes und des Liganden haben auch einen Einfluss auf die Selektivität.

Es wird nur (S)-Alken als Hauptprodukt gebildet.

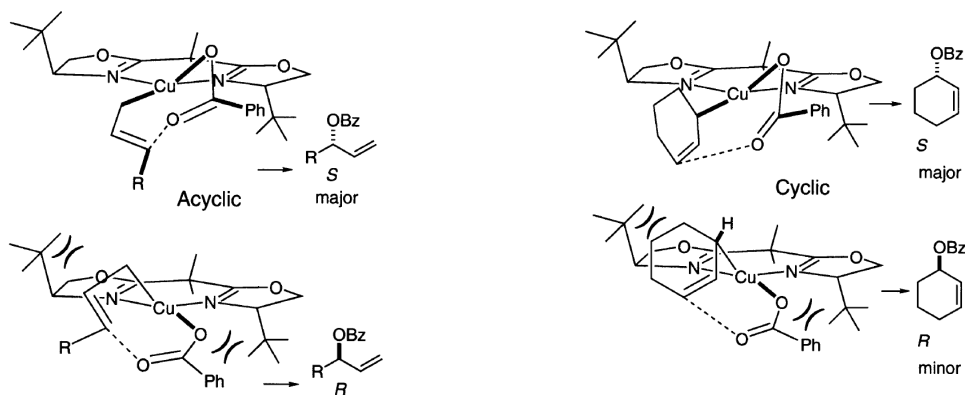


Abb.8. Übergangszustand als Erklärung für Bildung von (S)-Produkt als Hauptprodukt <sup>[1]</sup>

## Art der Liganden

Gute Enantioselektivität wird auch erreicht, wenn (S)-Prolin-Ligand eingesetzt wird

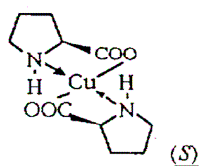
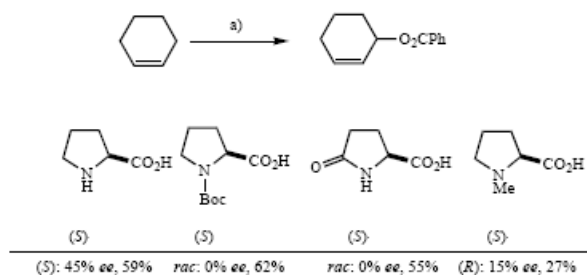


Abb.9. Struktur vom aktiven Katalysator <sup>[1]</sup>

Verringert man die Donorwirkung des Stickstoffatoms durch Delokalisierung, indem eine Carbonylgruppe außerhalb oder innerhalb des Ringes eingeführt wird, so geht die Selektivität verloren.



a)  $\text{Cu}_2\text{O}$  als Kat., (S)Prolin-Ligand,  $\text{PhCO}_3t\text{-Bu}$  als Oxidationsmittel

Abb.10. Ausbeute und Enantioselektivität bei der Oxidation mit verschiedenen Prolin-Liganden <sup>[2]</sup>

Hohe Enantioselektivität erhielt man mit einfachen Cyclopenten-, Cyclohexen-, und Cycloheptensubstraten, doch bei größeren Ringen, bereits bei Cycloocten, wurde nur eine geringe Stereokontrolle beobachtet. Die Stereokontrolle ist umso besser, je starrer die Konformation des Alkens ist.

Cyclische Alkene geben bessere Enantioselektivität als offenkettige.

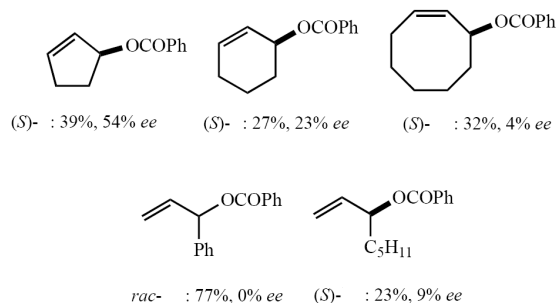


Abb.7. Vergleich von Ausbeuten und Enantiomerenüberschuss für cyclische und offenkettige Alkene bei Verwendung von (S)-Prolin-Ligand<sup>[2]</sup>

Höhere Selektivität wird bei chiralen Bis-Oxazolin-Liganden beobachtet.

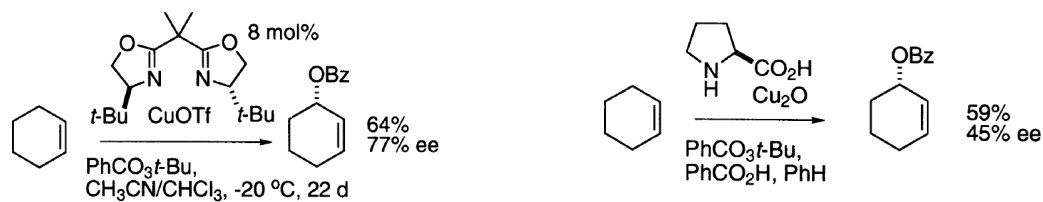


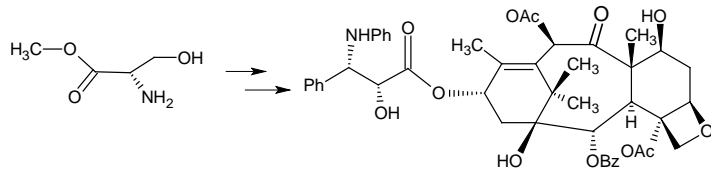
Abb.11. Vergleich von Enantiomerenüberschuss bei verschiedenen Liganden am Katalysator<sup>[1]</sup>

Grund dafür ist der größere Bisswinkel zwischen den beiden komplexierenden Stickstoffatomen und Kupferzentrum.

Die Selektivität der Liganden wird verbessert, wenn sie sperrige Substituenten wie *tert*-Buthyl- oder Phenyl- Gruppen tragen. Sie bringen die Allyl- und Benzoatgruppen als reagierende Gruppen in Cu(III)-Intermediat näher zueinander.

### 3. Anwendung von Kharasch- Sosnovsky Oxidation

Die modifizierte Kharasch-Sosnovsky Oxidation wird bei der Herstellung von Taxol verwendet. Taxol<sup>R</sup> ist ein bekanntes Antikrebsmittel. Ärzte setzen die Substanz seit Anfang der 90er Jahre bereits sehr erfolgreich bei Brust- und Eierstockkrebs ein.



Die Kharasch-Sosnovsky-Reaktion wird sich hier bei einer Zwischenstufe genutzt.

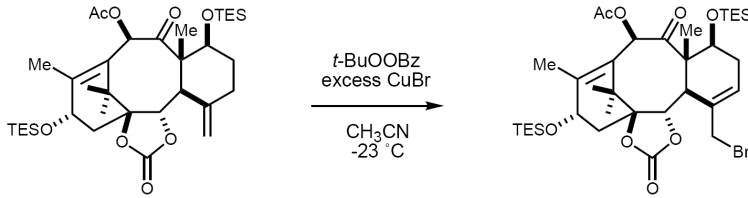


Abb.13. Modifizierte Kharasch-Sosnovsky Reaktion in der Synthese von Taxol<sup>[11]</sup>

## 4. Asymmetrische Baeyer-Villiger Oxidation

### 4.1.Exkurs: Baeyer-Villiger-Oxidation

Die nach Adolf von Baeyer und V. Villiger benannte Oxidation von Ketonen zu Carbonsäureestern mit Persäuren.

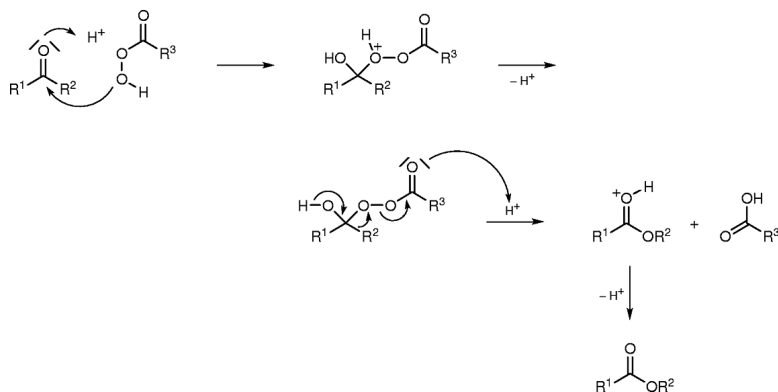


Abb.14. Mechanismus der Baeyer-Villiger-Oxidation<sup>[6]</sup>

Die Geschwindigkeit 1,2- Verschiebung des Restes  $R^2$  nimmt in der Reihenfolge Wasserstoff > tertiär-C > sekundär-C ~ Phenyl > primär-C >  $CH_3$  ab.

Die unsymmetrische Ketone liefern daher häufig eines der beiden möglichen Produkte bevorzugt. Die 1,2-Wanderung erfolgt unter Erhalt der Konfiguration am wandernden Rest. Cyclische Ketone liefern bei der Baeyer-Villiger-Oxidation Lactone.

## 4.2. Asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation

Katalysierte asymmetrische Oxidationen ist für die Synthese chiraler Bausteine von außerordentlicher Bedeutung. Der Sauerstoffeinschub in die zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -stehende C-C-Bindung von Ketonen ist regioselektiv und stereospezifisch.

Bislang gelang es nur mit Enzymen enantioselektive Baeyer-Villiger-Oxidationen durchzuführen.

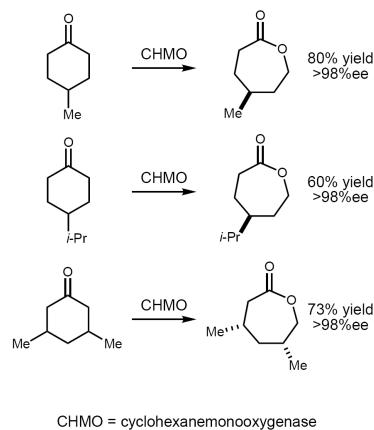
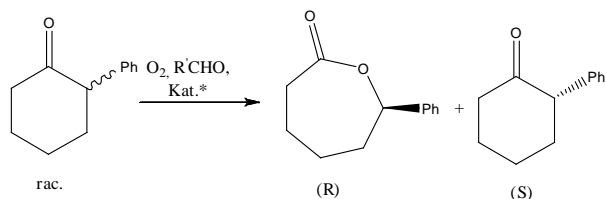


Abb.15. Enzymatische Baeyer-Villiger-Oxidation<sup>[12]</sup>

Die schweizer Wissenschaftler Prof. Dr. Bolm, Dipl.-Chem. Schlingloff und Dr. Weickhard entwickelten eine enantioselektive, metallkatalysierte Variante der Baeyer-Villiger-Synthese.

Cyclische Ketone werden durch Metallkatalysatoren in Gegenwart von Aldehyden mit molekularem Sauerstoff zu Laktonen oxidiert.

Für die Untersuchung der asymmetrischen Oxidation wurde 2-Phenylcyclohexanon gewählt. Als Katalysator wurden Nickel und Kupferkomplexe verwendet, welche mit guten Ausbeuten und hohen Regioselektivitäten verliefen.



Kat\* = Ni- oder Cu-Komplex mit chiralen Liganden.

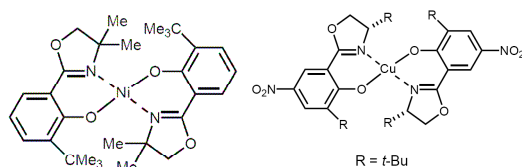
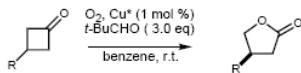


Abb.16. Asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation<sup>[7]</sup>

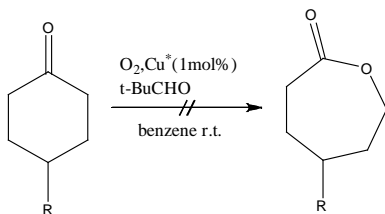
### 4.3.Reaktivität von Edukten

Cycloketone unterscheiden sich bei der Baeyer-Villiger-Oxidation in seiner Reaktivität. Cyclobutanon ist wegen seiner Ringspannung reaktiver als Cyclopentanon oder Cyclohexanon.



R	%ee	yield (%)
octyl	31	77
t-Bu	47	85
Ph	44	88
Bn	29	90
CO <sub>2</sub> t-Bu	36	92
CO <sub>2</sub> Bn	26	82
CH <sub>2</sub> OBn	23	80

Abb.17. Reaktivität von Cyclobutanon<sup>[13]</sup>



*p*-Cyclohexanon reagiert gar nicht unter normalen Bedingungen bzw. 1mol% vom (S,S)-Kupferkomplex und 3.0 eq. Aldehyd, in Sauerstoffatmosphäre und bei Raumtemperatur, substituierte Cyclobutanone dagegen liefern gute Ausbeuten vom chiralen Lacton.

### 4.4.Stereokontrolle

Die Verwendung von chiralen **Ni(II)**-Komplexen mit racemischem Edukt unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen lieferte ausschließlich racemische Produkte.

Die Katalysatoren auf **Pt(II)**-Basis lieferten sehr schlechte Stereoselektivität und sehr kleine Ausbeute.

Mit den entsprechenden **Cu(II)**-Komplexen wurden Produkte mit Enantioselektivität bis zu 70% ee erhalten.

#### 4.4.1.Reagenzkontrolle

Die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Liganden beeinflussen die Aktivität und die Enantioselektivität des Katalysators.

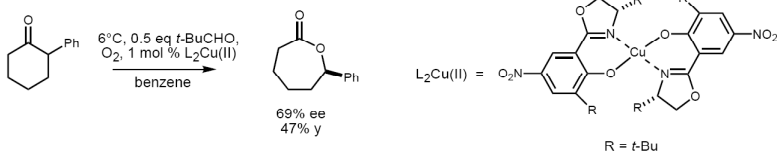
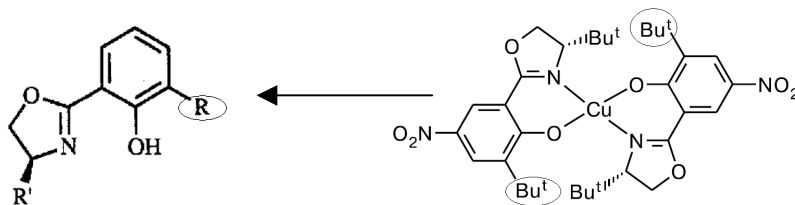


Abb.18. Asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation und Struktur vom optisch aktivem Cu-Komplex<sup>[7]</sup>

Die höchste Enantioselektivität wurde mit *p*-Nitro-substituierten Kupferkomplex erhalten.

Kupferkomplexe ohne *tert*-Butylgruppen am Liganden sind wenig aktiv (Ausbeuten <10%)



R' = tBu  
R = H oder NO<sub>2</sub>

Abb.19. Reaktivitätsabhängigkeit von Arylsubstituenten am Liganden<sup>[7]</sup>

#### 4.4.2. Substratkontrolle

Beim Substrat spielen elektronische Einflüsse eine untergeordnete Rolle.

### 5. Zusammenfassung

#### Kharasch-Sosnovsky Reaktion

- Konzertierter radikalischer Mechanismus
- Bildung von (*S*)-Alken als Hauptprodukt
- Hohe Selektivität bei cyclischen Olefinen

#### Asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation

- Kleine Ringe bei Cycloketonen sind reaktiver
- chirale Kupferkomplexe beeinflussen Enantioselektivität
- keine Substratkontrolle

## 6.Literatur

1. Andrus,M.B. et al *Tetrahedron*, **2002**, 58, 845-866
2. Eames,J.*Angew.Chem.*,**2001**,113, 3679-3683
3. Andrus,M.B. et al. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16629
4. Andrus,M.B. et al. *JACS*, **2002**, 124, 8806
5. Roempp-Lexikon, Online-Version, 19.04.2008
6. Bolm C. et al. *Angew.Chem.* **1994**, 106, Nr.18, 1944-1945
7. Bolm C. *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.***1995**, 1247
8. Katsuki.T. *Russ.Chem.Bull.*, Int.Ed., **2004**, Vol. 53, No.9,1859-18
9. Beckwith, Zavitsas, *J.Am.Chem.Soc.*,**1986**, 108, 8230
10. Mukaiyama, *Chem.Eur.J.*,**1999**, 5, 121
11. Taschner, Black, *J.Am.Chem.Soc.***1988**, 110, 6892
12. Bolm C. *Synlett.* **1997**, 1151