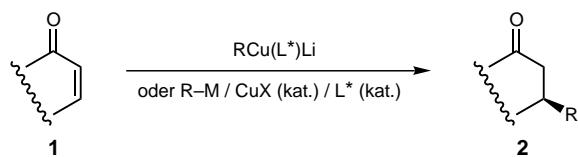


## Kupferkatalysierte enantioselektive Michael-Additionen: jüngste Fortschritte mit neuen Phosphorliganden

Norbert Krause\*

Eine attraktive Methode, ein Chiralitätszentrum in einem organischen Molekül zu erzeugen, ist die enantioselektive Michael-Addition eines chiralen Organometallreagens an ein prochirales Substrat.<sup>[1]</sup> Hierfür eignen sich chiral modifizierte Organokupferverbindungen der Stöchiometrie  $RCu(L^*)Li$ , bei denen der chirale, nichttransferierbare Ligand  $L^*$  den stereochemischen Verlauf der Übertragung des Restes R auf das Substrat **1** bestimmt. Vor allem die Arbeiten der Gruppen Bertz, Corey, Dieter, Rossiter und Tanaka haben gezeigt, daß mit stöchiometrischen Mengen derartiger „chiraler Cuprate“ die 1,4-Addukte **2** mit ee-Werten von teilweise über 90 %



erhalten werden. Als chiraler Ligand  $L^*$  werden dabei meist Alkohole und Amine genutzt, die aus natürlichen Quellen leicht zugänglich sind (z.B. Ephedrin- und Prolinderivate).<sup>[1]</sup> Diese Untersuchungen machen aber auch zwei grundsätzliche Probleme bei enantioselektiven Michael-Additionen deutlich: 1) Organokupferverbindungen zeigen in Lösung ein dynamisches Verhalten mit Gleichgewichten zwischen mehreren Spezies. Falls dabei reaktivere, achirale Cuprate entstehen, führt dies unweigerlich zu einem Verlust der Enantioselektivität. Es ist daher notwendig, chirale Reagentien zu entwickeln, die so schnell mit dem Substrat reagieren, daß unerwünschte Konkurrenzreaktionen in den Hintergrund gedrängt werden. 2) Viele chirale Organokupferreagentien weisen eine hohe Substratspezifität auf, ergeben also nur mit einem oder sehr wenigen Michael-Acceptoren gute Stereoselektivitäten.

Beide Probleme könnten durch das Konzept der *ligandenbeschleunigten Katalyse*<sup>[2]</sup> gelöst werden. Bei dieser Art von Katalyse erhöht der Zusatz eines geeigneten Liganden die Reaktionsgeschwindigkeit einer bestehenden katalytischen

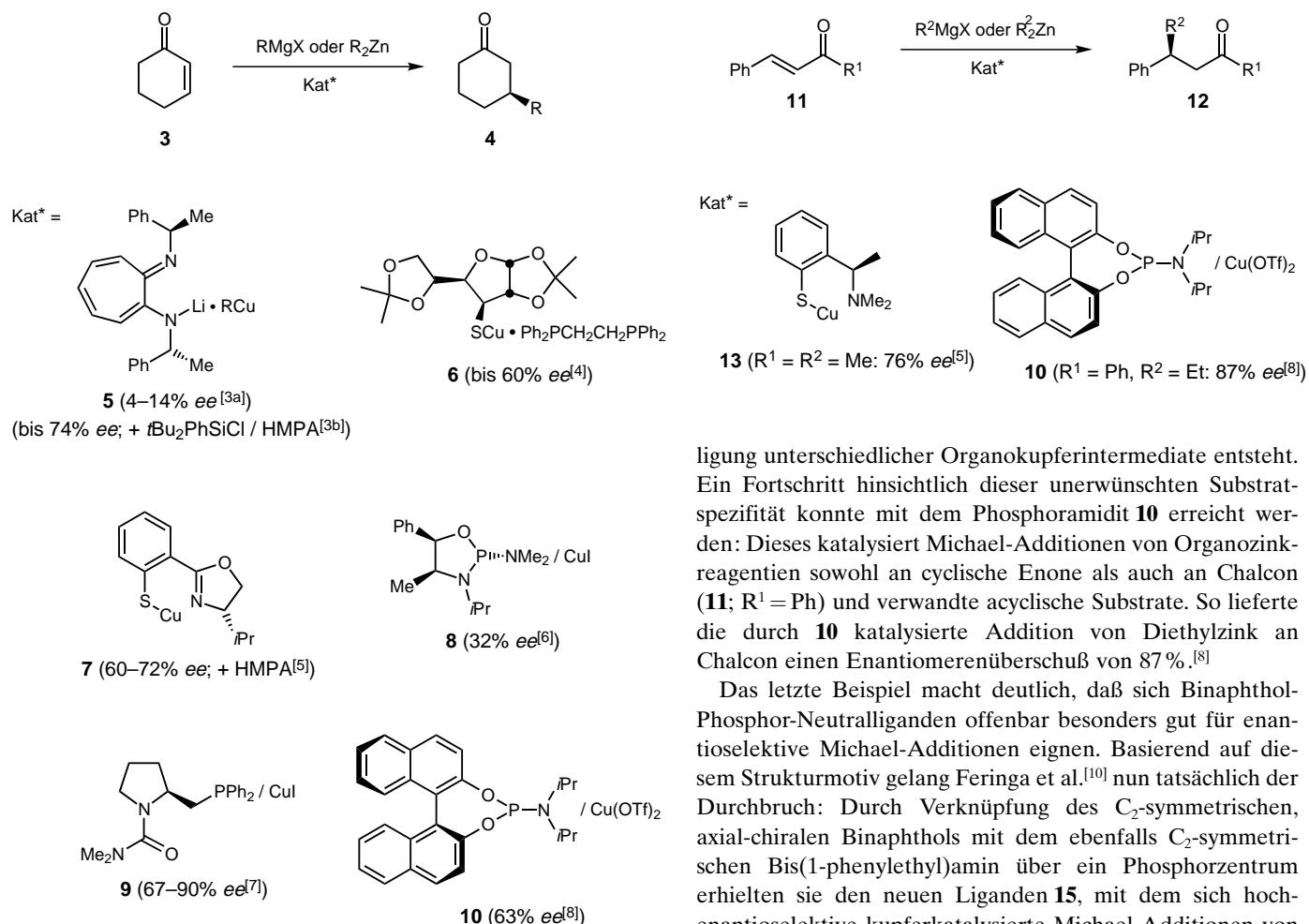
Umsetzung. In Reaktionen, die durch dynamische Ligandaustauschprozesse gekennzeichnet sind, ist dabei entscheidend, daß unter den vielen in Lösung gebildeten Komplexen einer besonders reaktiv und zugleich selektiv ist, was als „*In-situ-Selbstselektion*“ bezeichnet wird. Wird ein chiraler Ligand zugegeben, kann dann ein stereoselektiver Reaktionsweg über einen nichtselektiven dominieren. Weitere Vorteile einer derartigen katalytischen Reaktionsführung gegenüber stöchiometrischen Varianten sind eine effizientere Nutzung des Metalls und des chiralen Liganden sowie die Vermeidung von Abfällen.

Michael-Additionen von Organolithium-, Grignard- und Diorganozinkreagentien an Enone und andere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen werden unter anderem durch Kupfer-, Nickel- und Cobalsalze katalysiert. Die größten Erfolge bei enantioselektiven 1,4-Additionen werden allerdings unter Kupfer(I)-Katalyse erzielt, wobei das Kupfer an ein „weiches“, leicht polarisierbares Zentrum (Schwefel oder Phosphor) gebunden sein sollte.

Das erste Beispiel für eine Umsetzung dieses Typs stammt von Lippard et al. aus dem Jahre 1988: Die durch den chiralen Aminotropinimin-Kupferkomplex **5** katalysierte Reaktion von 2-Cyclohexenon **3** mit Grignard-Reagentien ergab die 1,4-Addukte **4** mit 4–14 % ee.<sup>[3a]</sup> Durch Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) und Silylhalogeniden konnte die Selektivität bis auf 74 % ee gesteigert werden.<sup>[3b]</sup> Spescha et al.<sup>[4]</sup> verwendeten den aus einem Thioglucofuranose-Derivat gebildeten Kupferkomplex **6** als Katalysator und erhielten maximal 60 % ee. Der Dihydrooxazolylthiophenolato-Kupferkomplex **7** wurde von Pfaltz et al.<sup>[5]</sup> eingesetzt, wobei die besten Resultate mit Tetrahydrofuran als Solvens und HMPA als Additiv erreicht wurden. Dabei wurde eine starke Abhängigkeit der Stereoselektivität von der Ringgröße des Substrats festgestellt: 16–37 % ee bei 2-Cyclopentenon, 60–72 % ee bei **3** und 83–87 % ee bei 2-Cycloheptenon. Alexakis et al.<sup>[6]</sup> setzten einen aus Ephedrin leicht zugänglichen Heterocyclus als chiralen Liganden für Kupfer(I) (**8**) in der Addition von Diethylzink an **3** ein und erzielten einen ee-Wert von 32 %. Ein weiterer neutraler Phosphorligand liegt in **9** vor, mit dem Kanai und Tomioka<sup>[7]</sup> Enantiomerenüberschüsse von 67–90 % bei der 1,4-Addition von Grignard-Reagentien an **3** erreichten. Kürzlich setzten Feringa et al.<sup>[8]</sup> Phosphoramidite sowohl zusammen mit Kupfer(I)-Salzen als auch mit  $Cu(OTf)_2$  (**10**) als Kataly-

[\*] Prof. Dr. N. Krause

Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn  
Telefax: Int. + 228/73-5683  
E-mail: krause@uni-bonn.de



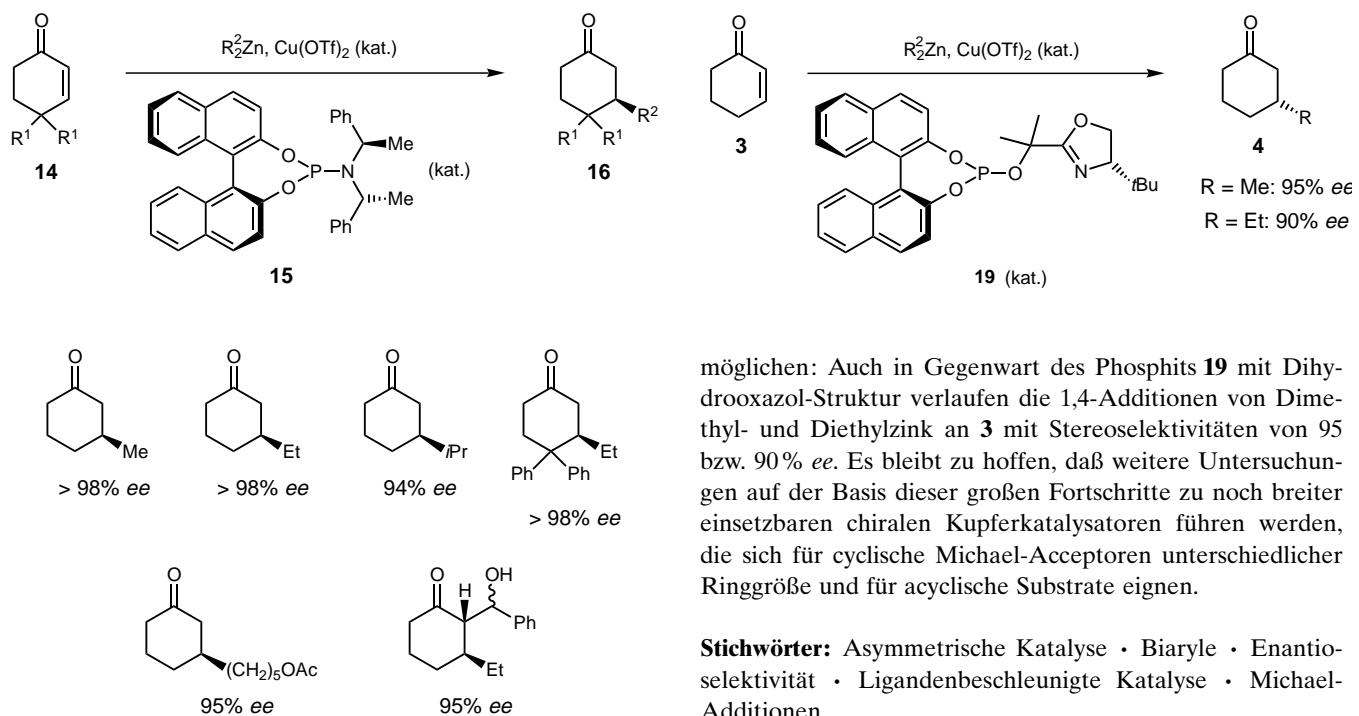
satoren in den Michael-Additionen von Diethylzink an Enone ein. Mit **3** als Substrat wurden *ee*-Werte von 60 (mit  $\text{CuOTf}$ ) und 63% (**10**) und mit 4,4-Dimethyl-2-cyclohexenon sogar von 81% (**10**) erreicht. Auch bei Verwendung von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  dürfte der eigentliche chirale Katalysator eine Kupfer(I)-Verbindung sein, die durch In-situ-Reduktion des Kupfer(II)-Komplexes entsteht. Die Regioselektivitäten (1,4- gegenüber 1,2-Addition) und chemischen Ausbeuten sind in allen Fällen akzeptabel bis gut.

Wie diese Beispiele zeigen, werden zumeist cyclische Enone in kupferkatalysierten enantioselektiven Michael-Additionen eingesetzt. Aber auch mit acyclischen Enonen des Typs **11** werden in einigen Fällen gute Stereoselektivitäten erreicht. So verwendeten van Klaveren, van Koten et al.<sup>[9]</sup> das Kupferarylthiolat **13** als Katalysator in der 1,4-Addition von Methylmagnesiumiodid an Benzylidenacetion und erhielten das Addukt **12** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ) mit 76% *ee*. Interessanterweise eignet sich dieser Katalysator aber nicht für entsprechende enantioselektive Additionen an cyclische Enone; umgekehrt katalysiert das strukturverwandte Kupferthiolat **7** stereoselektive Michael-Additionen von Grignard-Reagentien an acyclische Enone des Typs **11** nicht. Sowohl mit **7** als auch mit **13** wurden komplizierte nichtlineare Beziehungen zwischen den Enantiomerenüberschüssen von Katalysator und Produkt gefunden, woraus zu schließen ist, daß das Produkt auf mehreren Reaktionswegen unter Betei-

lung unterschiedlicher Organokupferintermediate entsteht. Ein Fortschritt hinsichtlich dieser unerwünschten Substratspezifität konnte mit dem Phosphoramidit **10** erreicht werden: Dieses katalysiert Michael-Additionen von Organozinkreagentien sowohl an cyclische Enone als auch an Chalcon (**11**;  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ) und verwandte acyclische Substrate. So lieferte die durch **10** katalysierte Addition von Diethylzink an Chalcon einen Enantiomerenüberschüß von 87%.<sup>[8]</sup>

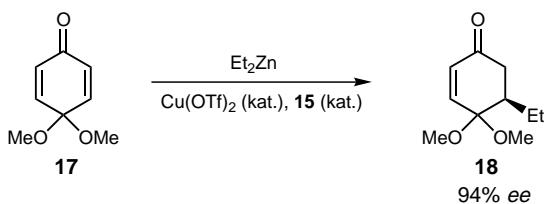
Das letzte Beispiel macht deutlich, daß sich Binaphthol-Phosphor-Neutralliganden offenbar besonders gut für enantioselektive Michael-Additionen eignen. Basierend auf diesem Strukturmotiv gelang Feringa et al.<sup>[10]</sup> nun tatsächlich der Durchbruch: Durch Verknüpfung des  $\text{C}_2$ -symmetrischen, axial-chiralen Binaphthols mit dem ebenfalls  $\text{C}_2$ -symmetrischen Bis(1-phenylethyl)amin über ein Phosphorzentrum erhielten sie den neuen Liganden **15**, mit dem sich hochenantioselektive kupferkatalysierte Michael-Additionen von Diorganozinkreagentien an viele cyclische Enone durchführen lassen. Dabei spielt der sterische Anspruch des Substrats und des Reagens kaum eine Rolle; die Übertragung von Methyl-, Ethyl- und Isopropylresten auf 2-Cyclohexenon und der Transfer einer Ethylgruppe auf 4,4-Diphenyl-2-cyclohexenon verlaufen mit hoher Enantioselektivität ( $\geq 94\% \text{ ee}$ ) und guten chemischen Ausbeuten (72–95%). Die Einführung zusätzlicher Funktionalitäten in das Additionsprodukt ist auf mehrere Arten möglich und beeinträchtigt die Stereochemie in den Produkten ebenfalls nicht. So verläuft die Addition von Diethylzink an 4,4-Dimethoxy-2,5-cyclohexadienon **17** zu dem Addukt **18** mit 94% *ee*, und auch das funktionalisierte Zinkreagens  $[\text{AcO}(\text{CH}_2)_5]_2\text{Zn}$  (hergestellt nach Knochel aus dem entsprechenden Alken durch Hydroborierung und Transmetallierung) kann unter diesen Bedingungen mit 95% *ee* an 2-Cyclohexenon addiert werden. Die auf diesem Wege gebildeten Zinkenolate können nicht nur protoniert, sondern auch mit anderen Elektrophilen abgefangen werden. Beispielsweise verläuft die Dreikomponentenkupplung von 2-Cyclohexenon, Diethylzink und Benzaldehyd in Gegenwart von **15** und  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  zum erwarteten Hydroxyketon mit 95% *ee*; allerdings können die Diastereoselektivitäten dieser Umsetzungen bisher nicht befriedigen.<sup>[10]</sup>

Mit der Kombination aus Phosphoramidit **15** und  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  steht nun erstmals ein (offensichtlich nach dem Prinzip der ligandenbeschleunigten Katalyse wirkender) Katalysator zur



möglichen: Auch in Gegenwart des Phosphits **19** mit Dihydropyrazol-Struktur verlaufen die 1,4-Additionen von Dimethyl- und Diethylzink an **3** mit Stereoselektivitäten von 95 bzw. 90 % ee. Es bleibt zu hoffen, daß weitere Untersuchungen auf der Basis dieser großen Fortschritte zu noch breiter einsetzbaren chiralen Kupferkatalysatoren führen werden, die sich für cyclische Michael-Acceptoren unterschiedlicher Ringgröße und für acyclische Substrate eignen.

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse • Biaryle • Enantioselektivität • Ligandenbeschleunigte Katalyse • Michael-Additionen



Verfügung, der mit einiger Zuversicht auf nahezu beliebige Kombinationen aus Michael-Acceptor und Organozinkreaktions angewendet werden kann. Dabei muß allerdings eine wichtige Einschränkungen hinsichtlich der Substrat-Spezifität beachtet werden: Nur mit Sechsring-Enonen werden hohe Stereoselektivitäten erhalten (die entsprechenden Additionen von Diethylzink an 2-Cyclopentenon und 2-Cycloheptenon ergaben die Produkte mit 10 bzw. 53 % ee). Eine weitere, kürzlich von Pfaltz et al.<sup>[11]</sup> beschriebene Umsetzung belegt, daß die Verbrückung von Binaphthol und einem chiralen Amin über ein Phosphorzentrum offenbar ein generelles Strukturelement von Katalysatoren ist, die hochenantioselektive kupferkatalysierte Michael-Additionen er-

- [1] Übersichten: a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806; b) N. Krause, *Kontakte (Darmstadt)* **1993**(1), 3–13; c) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186–204.
- [2] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1050–1064.
- [3] a) G. M. Villacorta, C. P. Rao, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175–3182; b) K. H. Ahn, R. B. Klassen, S. J. Lippard, *Organometallics* **1990**, *9*, 3178–3181.
- [4] M. Spescha, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1219–1230.
- [5] a) Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7725–7728; b) *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467–4478.
- [6] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427–2430.
- [7] M. Kanai, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4275–4278.
- [8] A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526–2528; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374–2376.
- [9] a) F. Lambert, D. M. Knotter, M. D. Janssen, M. van Klaveren, J. Boersma, G. van Koten, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1097–1100; b) G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1455–1462; c) M. van Klaveren, F. Lambert, D. J. F. M. Eijkamp, D. M. Grove, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6135–6138.
- [10] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733–2736; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620–2623.
- [11] A. K. H. Knöbel, I. H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett*, eingereicht.