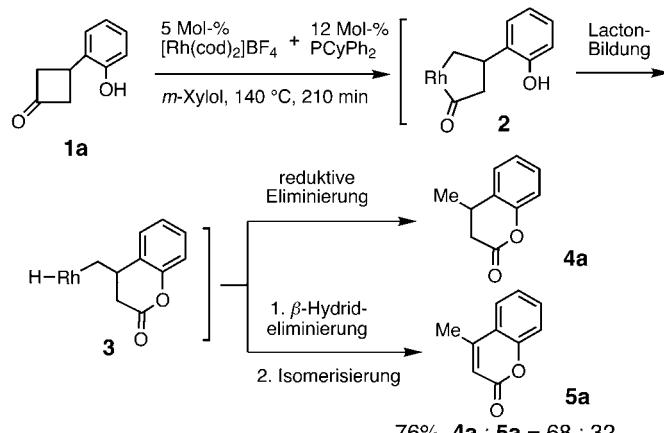


Lactonbildung durch Rh-katalysierte Öffnung von Cyclobutanonen**

Masahiro Murakami,* Takuo Tsuruta und Yoshihiko Ito*

Unter den Übergangsmetall-vermittelten Synthesetransformationen gehört die katalytische Spaltung von C-C-Einfachbindungen zu den schwierigsten^[1] und stellt nach wie vor eine große Herausforderung in der Organischen Chemie dar. Wie wir vor einiger Zeit fanden, kann die Bindung zwischen dem Carbonyl- und dem α -Kohlenstoffatom von Cyclobutanon katalytisch durch einen Rhodium(i)-Komplex geöffnet werden.^[2] Es wurde außerdem über eine direkte intramolekulare Funktionalisierung von unreaktiven C-H-Bindungen unter Vermittlung durch phenolische Hydroxygruppen berichtet.^[3] Somit liegt die Vermutung nahe, dass ebenso die Öffnung von C-C-Bindungen durch geeignete Einführung einer Phenolgruppe in das Substratmolekül begünstigt werden kann. Wir beschreiben hier neuartige Reaktionen zur Lactonbildung durch eine rhodiumkatalysierte C-C-Bindungsspaltung bei phenolsubstituierten Cyclobutanonen.

Das Cyclobutanon **1a**, das eine *o*-Phenolgruppe in 3-Position aufweist,^[4] wurde in Gegenwart eines Rhodiumkomplexes, der *in situ* aus $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (5 Mol-%, cod = 1,5-Cyclooctadien) und Cyclohexyldiphenylphosphan (PCyPh_2 , 12 Mol %)^[5] unter Argon hergestellt wurde, in *m*-Xylol auf 140 °C erhitzt. Das Substrat war nach 210 min vollständig umgesetzt. Die chromatographische Reinigung lieferte ein Gemisch aus dem gesättigten und dem ungesättigten Sechsringlacton **4a** bzw. **5a** (68:32) in 76% Gesamtausbeute (Schema 1).^[6] Diese Reak-



Schema 1. Umsetzung von **1a** zu sechsgliedrigen Lactonen und angenommener Mechanismus dieser Reaktion.

[*] Prof. M. Murakami, Prof. Y. Ito, T. Tsuruta
Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry
Kyoto University
Yoshida, Kyoto 606-8501 (Japan)
Fax: (+81) 75-753-5668
E-mail: murakami@sbchem.kyoto-u.ac.jp
yoshi@sbchem.kyoto-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert (Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas, No. 283: Innovative Synthetic Reactions). Wir danken Dr. T. Tanaka (Kyoto University) für die GC-Analyse von H₂ und Dr. M. Miura (Osaka University) für hilfreiche Diskussionen.

tion verlief bei 140 °C sogar unter Kohlenmonoxid zum analogen Ergebnis.^[7]

Der folgende Mechanismus erklärt die Bildung des sechsgliedrigen Lactons aus **1a**. Im ersten Schritt wird Rhodium in die Bindung zwischen dem Carbonyl- und dem α -Kohlenstoffatom unter Bildung des fünfgliedrigen Acylrhodiumintermediates **2** eingeschoben. Die phenolische Hydroxygruppe reagiert dann mit der Acylgruppe zum Sechsringlacton **3**.^[8] Eine direkte reduktive Eliminierung liefert das gesättigte Lacton **4a**. Das andere Produkt, das α,β -ungesättigte Lacton **5a** entsteht aus **3** durch β -Hydrideliminierung und anschließende Isomerisierung.

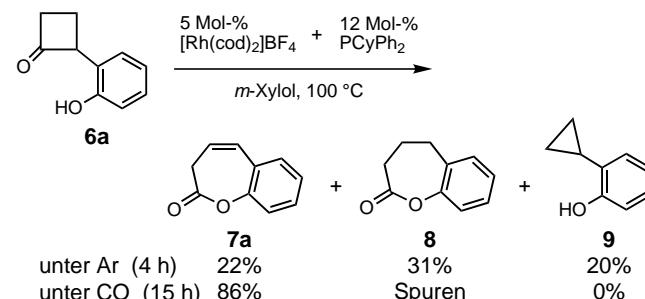
Weitere Beispiele dieser rhodiumkatalysierten Sechsringlactonbildung sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die beiden Substrate, deren Phenolsubstituent zusätzlich eine Methylgruppe

Tabelle 1. Rhodiumkatalysierte Bildung sechsgliedriger Lactone.

Nr.	1	<i>t</i> [h]	4:5	Ausb. (4+5) [%]
1		9	81:19	68
2		4	85:15	82
3		24	100:0	57

(Nr. 1) bzw. ein Chloratom (Nr. 2) trägt, ließen sich zum jeweiligen sechsgliedrigen Lacton als Gemisch aus dem gesättigten und dem ungesättigten Produkt in guten Gesamtausbeuten umsetzen. Im Falle von **1d**, das eine Methylgruppe in 3-Position aufweist, ist keine β -Hydrideliminierung im zu **3** analogen Intermediat möglich, sodass ausschließlich das gesättigte Lacton gebildet wurde (Nr. 3).

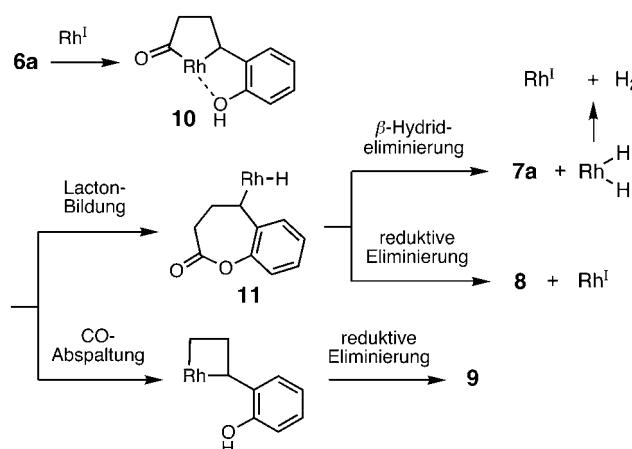
Weiterhin untersuchten wir ein Cyclobutanon mit einer *o*-Phenolgruppe in 2-Position (**6a**).^[9] Die Reaktion von **6a** trat schon unter milder Bedingungen (100 °C) ein und lieferte interessanterweise eine Mischung aus den siebengliedrigen Lactonen **7a** und **8** sowie dem Cyclopropan **9** (Schema 2).



Schema 2. Rhodiumkatalysierte Bildung von **6a** unter Ar- und CO-Atmosphäre.

Wurde die Reaktion unter einer Kohlenmonoxid- statt einer Argonatmosphäre durchgeführt, so wurde selektiv das ungesättigte Lacton **7a** in 86 % Ausbeute erhalten^[10] und **8** nur in Spuren gebildet. Die Decarbonylierung zu **9** wurde unter diesen Bedingungen vollständig unterdrückt. Darüber hinaus konnte die fast quantitative Bildung von H₂ durch GC-Analyse nachgewiesen werden.

Schema 3 zeigt den von uns zur Erklärung dieser Ergebnisse angenommenen Reaktionsmechanismus. Durch Koordination des Rhodiumatoms durch die phenolische Hydroxygruppe von **6a** gelangt das Metallatom in die Nähe der α -C-C-Bindung der Carbonylgruppe. Die folgende Insertion des



Schema 3. Angenommener Mechanismus der Bildung von **7a**, **8** und **9** aus **6a**.

Rhodiumatoms in diese Bindung wird somit erleichtert und führt zum fünfgliedrigen Acylrhodiumintermediat **10**, welches auf zwei Wegen weiterreagieren kann: Die Abspaltung von CO aus dem Rhodacyclus und die sich anschließende reduktive Eliminierung liefern das Cyclopropan **9**. Dass dieser Prozess in einer CO-Atmosphäre unterdrückt wird, wird unter Annahme eines derartigen Mechanismus leicht verständlich. Alternativ kann die Hydroxygruppe von **10** mit der Acylrhodiumgruppe intramolekular zum siebengliedrigen Lacton **11** reagieren. Die direkte reduktive Eliminierung liefert das gesättigte Lacton **8**, während die β -Hydrideliminierung zum Lacton **7a** führt. Aus dem dabei entstehenden Rhodium(III)-dihydrid-Komplex wird reduktiv Wasserstoff eliminiert und so der Rhodium(I)-Komplex zurückgebildet. Es darf angenommen werden, dass die β -Hydrideliminierung von **11** zwar reversibel ist, CO aber als Ligand für das Rhodiumzentrum das entstehende **7a** aus der Koordinationsosphäre verdrängt, sodass dieser Weg unter CO irreversibel wird und **7a** selektiv erhalten wird.

Bemerkenswert sind die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der Substrate **1a** und **6a**. Die Reaktion von **1a** bei 100 °C (6 % Umsetzung unter Ar nach 4 h, keine Umsetzung unter CO) war beträchtlich langsamer als die von **6a**. Zwar ist noch nicht geklärt, welcher Schritt der Lactonierung geschwindigkeitsbestimmend ist, doch liegt es nahe, dass die phenolische Hydroxygruppe, die sich im Falle von **6a** näher am insertierenden Metall befindet als im Falle von **1a**, den Übergangszustand des geschwindigkeitsbestimmenden

Schrittes besser stabilisiert und dadurch die Reaktion stärker beschleunigt.

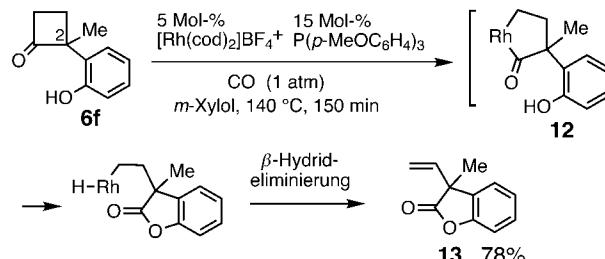
Tabelle 2 zeigt weitere Beispiele der rhodiumkatalysierten Bildung von Siebenringlactonen. In einigen Fällen konnten die Ergebnisse bei Verwendung von Tris(*p*-methoxyphenyl)-

Tabelle 2. Rhodiumkatalysierte Bildung siebengliedriger Lactone.

Nr.	6	Phosphan	t [h]	7	Ausb. [%]
1		P(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₃	6		91
2		P(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₃	24		87
3		PCyPh ₂	24		92
4		PCyPh ₂	12		77

phosphan anstelle von PCyPh₂ als Ligand verbessert werden. Trug die Phenolgruppe zusätzliche elektronenschiebende Substituenten wie eine Methyl- oder eine Methoxygruppe, wurden die entsprechenden Lactone in guten Ausbeuten erhalten (Nr. 1–3). Das *p*-Chlorphenol-substituierte Substrat **6e** gab **7e** in etwas niedrigerer Ausbeute (77 %, Nr. 4).

Zum Vergleich wurde die analoge Reaktion mit dem Cyclobutanon **6f** durchgeführt, das außer der Phenolgruppe in 2-Position eine Methylgruppe trägt. Anders als mit **6a** trat mit **6f** bei 100 °C keine Reaktion ein. Erst bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C wurde das fünfgliedrige Lacton **13** erhalten (Schema 4). Ein Siebenringlacton entstand nicht.



Schema 4. Umsetzung von **6f** zum fünfgliedrigen Lacton **13** und angenommener Mechanismus dieser Reaktion.

Der zusätzliche Methylsubstituent an der 2-Position erhöht die sterische Hinderung und verhindert so den Angriff auf die benachbarte α -C-C-Bindung. Stattdessen findet die Insertion des Rhodiumatoms in die weniger substituierte C-C-Bindung auf der gegenüber liegenden Seite unter Bildung des Rhodacyclus **12** statt. Folglich wird ein fünfgliedriges Lacton gebildet, das durch β -Hydrideliminierung zum Lacton **13** weiterreagiert. Es ist anzunehmen, dass die die Insertion unterstützende Koordination des Rhodiumzentrums durch

die phenolische Hydroxygruppe in **6f** aus geometrischen Gründen schwächer ist als im Fall von **1a**. Daher erforderte diese Reaktion eine höhere Temperatur.

In den hier vorgestellten neuen katalytischen Reaktionen zur C-C-Bindungsspaltung erleichtert eine Phenolgruppe als koordinierender Ligand die katalytische Aktivierung der C-C-Einfachbindung. Während die bislang verwendeten Substrate sämtlich vom Abbau von Ringspannung profitierten,^[11] ist der Aufbau von Siebenringlactonen mit anelliertem aromatischem Ring aufgrund des Vorkommens solcher Untereinheiten in biologisch aktiven Verbindungen von präparativer Bedeutung.

Experimentelles

7b: Zu einem Gemisch aus $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (6.0 mg, 15 μmol) und Tris(*p*-methoxyphenyl)phosphan (9.6 mg, 36 μmol) in *m*-Xylol (5 mL) unter N_2 bei Raumtemperatur wird portionsweise eine Lösung von 2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)cyclobutanon (**6b**, 52.9 mg, 0.30 mmol) in *m*-Xylol (5 mL) gegeben. Nach Austausch der N_2 -Atmosphäre durch CO wird die Mischung 6 h auf 100°C erhitzt, danach abgekühlt und durch Florisil filtriert, um die unlöslichen Bestandteile zu entfernen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Ethylacetat/Hexan 1/5) wird **7a** (47.3 mg, 91%) als farbloses Öl erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.36$ (s, 3 H), 3.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 6.03 (dt, $J = 9.9$, 6.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 7.09–7.20 (m, 3 H); $^{13}\text{C}[^1\text{H}]\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 20.6$, 34.2, 120.9, 122.8, 126.7, 129.9, 130.1, 134.5, 148.3, 169.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 1752 \text{ cm}^{-1}$; Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C 75.84, H 5.79; gef. C 75.97, H 5.77.

Eingegangen am 16. Februar 2000 [Z14720]

- [1] Übersichten: a) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 245; b) B. Rybchinski, D. Milstein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 870; c) M. Murakami, Y. Ito in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, **1999**, S. 97.
- [2] a) M. Murakami, H. Amii, Y. Ito, *Nature* **1994**, *370*, 540; b) M. Murakami, H. Amii, K. Shigeto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8285; c) M. Murakami, K. Takahashi, H. Amii, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9307; d) M. Murakami, T. Itahashi, H. Amii, K. Takahashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9949.
- [3] a) T. Satoh, J.-i. Inoh, Y. Kawamura, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239; b) K. Kokubo, K. Matsumasa, Y. Nishinaka, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 303; c) T. Satoh, T. Itaya, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1996**, 823; d) M. Hirano, N. Kurata, T. Marumo, S. Komiya, *Organometallics* **1998**, *17*, 501.
- [4] Das Cyclobutanon **1a** wurde durch [2+2]-Cycloaddition von *o*-(Methoxymethoxy)styrol an Dichlorketen und anschließende Behandlung mit Zink in Essigsäure hergestellt.
- [5] Als katalytisch aktive Verbindung wird ein kationischer Rhodium(0)-Komplex mit zwei PCy₂-Liganden je Rhodiumatom angenommen. Ohne Katalysator fand die Reaktion nicht statt.
- [6] Das Verhältnis von **4a** zu **5a** änderte sich wenig (68:32–75:25), wenn andere katalytische Systeme wie $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{PPh}_3$, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{P}(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$, oder $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$ verwendet wurden.
- [7] Die bislang beschriebenen Reaktionen^[2] fanden in einer CO-Atmosphäre gewöhnlich nicht statt.
- [8] a) M. Hidai, K. Ishimi, M. Iwase, E. Tanaka, Y. Uchida, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1189; b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4313.
- [9] Das Cyclobutanon **6a** wurde hergestellt nach: B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321.
- [10] Das analoge α,β -ungesättigte Isomer entsteht hierbei nicht.
- [11] Mit weniger gespannten Substraten wie 2-(2-Hydroxyphenyl)cyclopentanon fand die entsprechende Reaktion nicht statt.

Elektronische Ligandeneffekte in der enantioselektiven Pd-katalysierten Copolymerisation von Kohlenmonoxid und Propen**

Céline Gambs, Stanislav Chaloupka, Giambattista Consiglio* und Antonio Togni*

Die alternierende Copolymerisation von Olefinen mit Kohlenmonoxid (CO), katalysiert von kationischen Diphosphoran-Palladium(II)-Komplexen, erfreut sich großen Interesses, da die aus ihr hervorgehenden Polyketone als neue Werkstoffe eingesetzt werden können.^[1–7] Jüngst wurde ein Terpolymer aus den Komponenten Ethen, Propen und CO unter dem Handelsnamen Carilon auf den Markt gebracht.

Wenn Propen als Comonomer dient, muss die Regio- und Stereoselektivität der Olefininsertion gesteuert werden, um stereoreguläre, alternierende Copolymeren zu erhalten.^[8, 9] In letzter Zeit sind einige Beispiele erfolgreicher, hoch enantioselektiver CO/Propen-Copolymerisationsprozesse auf der Grundlage *in situ* hergestellter oder vorgefertigter Pd^{II}-Komplexe mit chiralen Phosphanliganden beschrieben worden.^[10–12] Der ergiebigste unter den bisher getesteten Katalysatoren (Produktivität: 905 gg(Pd)⁻¹h⁻¹) enthält den Liganden (*R,S_P*)-1-[2-(Diphenylphosphanyl)ferrocenyl]ethylidicyclohexylphosphan (Josiphos).^[13, 14] Dieses System gibt sowohl eine sehr hohe Regioregularität (>99% Kopf-Schwanz-Verknüpfungen) als auch Stereoregularität (>96% isotaktische Diaden). Es scheint also, dass optimale Diphosphorhanelatiganden zwei elektronisch unterschiedliche Fragmente enthalten sollten: eine basische PCy₂-Gruppe, welche den hoch regioselektiven Einbau von Propen sicherstellt, und einen etwas acidischen PPh₃-Donor. Allerdings liegen zu diesem Punkt unterschiedliche Vorschläge vor.^[15] Ein Beispiel eines unsymmetrischen Chelatliganden mit niedriger katalytischer Aktivität ist ebenfalls bekannt.^[16]

Planar-chirale Ferrocenylliganden lassen sich präparativ leicht modifizieren. Da wir 1) mögliche elektronische Effekte auf die Polymerstruktur und die Katalysatoraktivität untersuchen und 2) einen Einblick in die Rolle der elektronischen Differenzierung der beiden Ligandbindungsstellen gewinnen wollten,^[17, 18] stellten wir eine Reihe verwandter chiraler Diphosphane **1a–g** (Schema 1) nach bekannten Methoden^[19–22] her. Hier berichten wir nun über die äußerst aktiven Katalysatoren für die enantioselektive, alternierende Copolymerisation von Propen und CO, welche aus den Liganden **1b–d** und Pd^{II} erhalten wurden.

[*] Prof. G. Consiglio

Laboratorium für Technische Chemie der ETH Zürich

Universitätstraße 6, 8092 Zürich (Schweiz)

Fax: (+41) 1-632-11-62

E-mail: consiglio@tech.chem.ethz.ch

Prof. A. Togni, C. Gambs, S. Chaloupka

Laboratorium für Anorganische Chemie der ETH Zürich

Universitätstraße 6, 8092 Zürich (Schweiz)

Fax: (+41) 1-632-10-90

E-mail: togni@inorg.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich unterstützt. Wir danken der Novartis AG und der Solvias AG, Basel, für Chemikalienspenden.