

Katalytische Pauson-Khand-Reaktion

Pauson-Khand-Reaktion: Beginn der katalytischen Ära

Susan E. Gibson (née Thomas)* und Andrea Stevenazzi*

Stichwörter:

Cyclisierungen · Enone · Homogene
Katalyse · Pauson-Khand-Reaktion ·
Übergangsmetallkomplexe

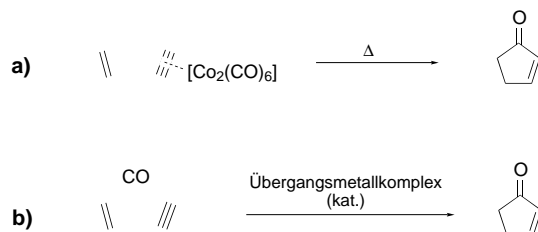


Angewandte
Chemie

Als eine Folge des wachsenden Umweltbewusstseins sind heute Syntheseverfahren nicht mehr akzeptabel, die auf dem Einsatz von giftigen und teuren Übergangsmetallverbindungen in nichtkatalytischen Mengen beruhen. Eines der am längsten bekannten Beispiele für eine solche metallvermittelte Umwandlung ist die Pauson-Khand-Reaktion, eine $[2+2+1]$ -Cyclocarbonylierung mit einem Cyclopentenon als Produkt. Trotz der frühen Beschreibung katalytischer Varianten erneut durch Pauson et al. werden bis heute fast ausschließlich stöchiometrische Prozesse angewendet, allerdings wurde im vergangenen Jahrzehnt, und vor allem in den unmittelbar zurückliegenden Jahren, über eine Vielzahl an neuen Entwicklungen zur katalytischen Pauson-Khand-Reaktion berichtet, sodass mittlerweile mehrere katalytische Verfahren bekannt sind. Daneben hat sich die asymmetrische Katalyse bei der Pauson-Khand-Reaktion als tragfähiger Prozess herausgestellt. Mit Blick auf die eindrucksvollen Entwicklungen der letzten Jahre sind wir der Auffassung, dass ein umfassender und kritischer Überblick über die katalytische Pauson-Khand-Reaktion geeignet ist, Wege zur praktischen Anwendung und zukünftige Entwicklungen aufzuzeigen.

1. Einleitung

Der Druck auf die chemische Industrie, neue Methoden zu entwickeln, durch die der Verbrauch von Rohstoffen und die Produktion toxischer Abfälle reduziert wird, wächst in dem Umfang, in dem Umweltfragen in Wissenschaft und Öffentlichkeit an Bedeutung gewinnen. Um die von Trost erhobene Anforderung einer Atomökonomie zu erfüllen, „ist die ideale chemische Reaktion nicht nur selektiv, sondern auch eine einfache Addition, bei der jeder weitere Reaktant nur in katalytischen Mengen notwendig ist“.^[1] Metallvermittelte Reaktionen und Katalyse spielen beim Erreichen dieses Ziels eine wichtige Rolle. Eines der ältesten Beispiele (1971) für eine metallvermittelte Umsetzung ist die Pauson-Khand-Reaktion (PKR),^[2] eine $[2+2+1]$ -Cycloaddition, bei der aus Alkin-Hexacarbonyldicobalt(0)-Komplexen durch Erhitzen in Gegenwart eines Olefins ein Cyclopentenon entsteht (Schema 1 a). Unter den angesprochenen Randbedingungen hinsichtlich Kosten und Abfällen ist es undenkbar, ein Verfahren beizubehalten, in dem eine toxische und teure Übergangsmetallverbindung in stöchiometrischen Mengen verbraucht wird. Ein verbesserter Ansatz wäre die Verwendung katalytischer Mengen eines Übergangsmetallkomple-



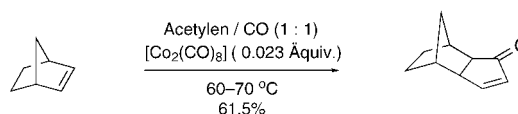
Schema 1. Stöchiometrische (a) und katalytische Variante (b) der PKR.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1845
2. Katalytische Reaktionsführung: vom Prinzip zur Anwendung	1846
3. Einsatz unterschiedlicher Metalle	1849
4. Asymmetrische Katalysen	1851
5. Zusammenfassung und Ausblick	1852

xes, um das Alkin, das Alken und Kohlenmonoxid zu kuppeln (Schema 1 b). Erneut Pauson et al. beschrieben bereits 1973 erste Beispiele einer solchen katalytischen Cycloaddition mit Octacarbonyldicobalt(0).^[3] In diesem Ansatz wurden ausschließlich gespannte, reaktive Olefine wie Norbornen eingesetzt, und der Prozess verlief unter kontinuierlichem Zustrom von Acetylen (Schema 2).

Die Reaktionen wurden in einem engen Temperaturbereich (60–70 °C) und bei unterschiedlichen CO-Drücken ausgeführt.



Schema 2. Eines der ersten Beispiele für eine katalytische PKR (nach Pauson et al.) mit kontinuierlicher Zufuhr von Acetylen.

Trotz der frühen Beschreibung einer katalytischen PKR (CPKR) durch Pauson et al. wurde bis heute in fast allen Anwendungen der stöchiometrische Ansatz gewählt (Schema 1 a).^[4] Im vergangenen Jahrzehnt allerdings, und vor allem in den unmittelbar zurückliegenden Jahren, wurde über eine Vielzahl an neuen Entwicklungen der CPKR berichtet. Praktikablere Alternativen zum ursprünglichen Katalysator, [Co₂(CO)₈], wurden entwickelt, und die Forschungen zu anderen Übergangsmetallkomplexen auf Basis von Titan, Rhodium, Ruthenium und Iridium haben zu eindrucksvollen Verbesserungen der katalytischen Aktivität geführt. Asymmetrische Varianten der katalytischen Cycloaddition stehen mittlerweile ebenfalls zur Verfügung,^[5] und dank jüngster

[*] Prof. S. E. Gibson (née Thomas), A. Stevenazzi
Department of Chemistry, King's College London
Strand, London, WC2R 2LS (Großbritannien)
Fax: (+44) 207-848-2810
E-mail: susan.gibson@kcl.ac.uk
andrea.stevenazzi@kcl.ac.uk

Entwicklungen beginnen sich sicherere und umweltfreundlichere Methoden durchzusetzen, die den Gebrauch von giftigem Kohlenmonoxid vermeiden.

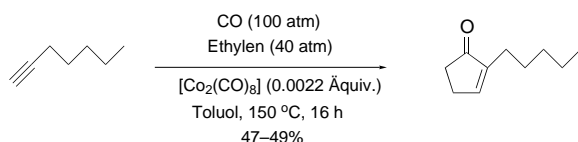
Wir sind der Auffassung, dass die Entwicklungen der letzten Jahre ein katalytisches Zeitalter der PKR eingeläutet haben, in dem die Anwendung stöchiometrischer Mengen toxischer Metallkomplexe zunehmend schwerer zu rechtfertigen ist. In diesem Aufsatz legen wir deshalb eine umfassende und kritische Darstellung der katalytischen PKR mit dem Ziel vor, a) Lösungswege bei problematischen Synthesen mithilfe geeigneter Katalysatorsysteme aufzuzeigen, b) diejenigen Teilbereiche anzusprechen, in denen weitere Entwicklungsarbeit notwendig ist, und c) das Potenzial der CPKR in Eintopf-Synthesen mit katalytischen Mehrkomponentensystemen hervorzuheben.

2. Katalytische Reaktionsführung: vom Prinzip zur Anwendung

2.1. Optimierung der Reaktionsbedingungen

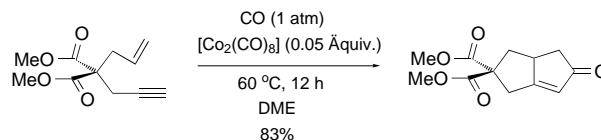
Nach Erscheinen der in Abschnitt 1 zitierten Arbeit von Pauson et al.^[3] dauerte es bis 1990, bevor Rautenstrauch et al. die nächste „echte“ CPKR beschrieben.^[6] Die Autoren setzten nichtgespannte Olefine unter hohen CO- und Ethylen-Partialdrücken ein, wobei sie mit 0.0022 Äquivalenten des Katalysators $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ in einem ihrer effizientesten Ansätze eine Wechselzahl (TON, turnover number) von 110 erreichten (Schema 3). Allerdings wurde angemerkt, dass sich die Ergebnisse nicht in allen Fällen reproduzieren ließen.

Mehr als 20 Jahre nach Pausons ersten Ergebnissen stellten Livinghouse und Pagenkopf eine weitere katalytischen Variante der PKR vor, die mit einem CO-Partialdruck von nur 1 atm geführt wird. Bei einem zunächst beschrie-



Schema 3. CPKR unter hohem CO- und Ethylen-Partialdruck nach Rautenstrauch et al.^[6]

benen Verfahren (1996) war die Photoaktivierung von $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ erforderlich,^[8] allerdings gelang es der gleichen Arbeitsgruppe durch sorgfältige Kontrolle der Temperatur innerhalb des von Pauson et al. eingestellten Bereichs,^[3] die Reaktion ohne photolytische Aktivierung zu führen (Schema 4).^[9] In beiden Fällen, der thermischen und der photochemischen Variante, war die Verwendung von $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ hoher Reinheit von entscheidender Bedeutung für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.



Schema 4. Thermische CPKR nach Livinghouse et al.^[9] unter 1 atm CO.

2.2. Einsatz von Additiven

Seit der Entdeckung der PKR in den frühen siebziger Jahren wurden neue Verfahren entwickelt, um Ausbeute und Effizienz bei stöchiometrischer Reaktionsführung zu verbessern. Zahlreiche Reagentien wurden als Promotoren oder Additive zugegeben, und die Vorteile und Beschränkungen bei Verwendung von tertiären Amin-*N*-oxiden, Phosphanen, Phosphanoxiden, Dimethylsulfoxid (DMSO), harten Lewis-Basen und Sulfiden wurden eingehend beschrieben.^[4] Durch Verwendung von Reagentien wie tertiären Amin-*N*-oxiden oder DMSO in der CPKR wurden allerdings nur Spuren der gewünschten Produkte erhalten.^[10] Vermutlich ist unter diesen oxidativen Bedingungen die Regenerierung der Co^0 -Spezies, die für den katalytischen Zyklus erforderlich ist, nicht möglich.

Es wurde vermutet, dass die Bildung von Cobalt-Clustern die Katalyse der thermischen PKR behindert. Bei 50 °C wandelt sich $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ in $[\text{Co}_4(\text{CO})_{12}]$ um, das gegenüber Alkin-Substraten als inert gilt.^[11] Mit dem Ziel, die Bildung inaktiver Cluster zu verhindern, untersuchten Pauson und Billington et al. den Einfluss von Phosphanen und Phosphiten als Coliganden in stöchiometrischen PKR-Varianten.^[12] Darauf aufbauend beschrieben Jeong und Chung eine

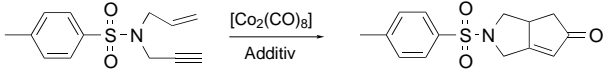


Sue E. Gibson erwarb den BSc-Grad in Cambridge und ihren PhD in Oxford unter Anleitung von Prof. S. Davies. Sie erhielt eine Royal Society European Fellowship für ein Studium an der ETH Zürich bei Prof. A. Eschenmoser. 1985 kehrte sie nach Großbritannien zurück und übernahm eine Dozentur für Organische Chemie an der University of Warwick. 1990 wurde sie zur Dozentin am Imperial College, London, ernannt und übernahm 1999 den Daniell Chair of Chemistry am King's College in London. Ihre Forschungsinteressen umfassen die Anwendung von Übergangsmetallen in der organischen Synthese.



Andrea Stevenazzi erhielt sein Chemie-Diplom 1999 an der Universität Mailand. Unter Anleitung von Prof. Susan Gibson am King's College in London und Dr. Craig Johnstone von AstraZeneca befasste er sich im Rahmen seiner Dissertation mit der Entwicklung neuer Cobalt(0)-carbonylkomplexe als Katalysatoren für die Pauson-Khand-Reaktion. Schwerpunkt war die Untersuchung der katalytischen Eigenschaften von Phosphan-substituierten Cobaltcarbonylkomplexen in homogenen und festphasenfixierten Systemen.

Tabelle 1: Einfluss von Additiven bei der Cobalt-katalysierten Pauson-Khand-Reaktion.

					
Nr.	[Co ₂ (CO) ₈] [Mol-%]	Additiv (c in Mol-%)	T [°C]	p(CO) [atm]	Ausbeute [Mol-%]
1 ^[a]	7.5	ohne	60	1	86
2 ^[b]	10	ohne	70	1	63
3 ^[c]	5	P(OPh) ₃ (20)	120	3	94
4 ^[d]	3	DME (12)	120	7	84
5 ^[e]	10	CyNH ₂ (20)	70	1	89
6 ^[f]	5	Bu ₃ PS (30)	70	1	87

[a] Reaktionszeit 12 h in DME.^[9a] [b] 10.5 h in DME.^[16] [c] 24 h in DME.^[10] [d] 10 h in Toluol.^[14] [e] 14 h in DME.^[16] [f] 4 h in Benzol.^[17]

Methode zur katalytischen Umsetzung von Eninen in Cyclopentenone unter Verwendung von Phosphiten als Coliganden (Tabelle 1, Nr. 3).^[10] Bemerkenswert ist, dass die Phosphite bei 1 atm CO die PKR-Reaktion nicht oder gar nachteilig beeinflussten und erst bei Drücken um 3 atm wirkten.

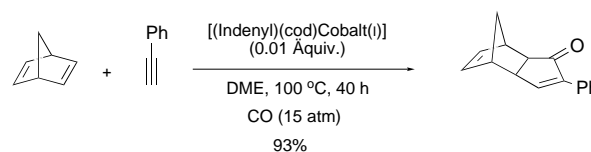
Aufbauend auf ihren eigenen Arbeiten zur stöchiometrischen PKR^[13] verwendeten Sugihara et al. harte Lewis-Basen als Additive in der inter- und intramolekularen CPKR mit 0.01–0.03 Äquivalenten Octacarbonyldicobalt(o).^[14] Harte Lewis-Basen schwächen die Ligandenbindung niederwertiger organischer Übergangsmetallkomplexe. Mit 1,2-Dimethoxyethan (DME), dem besten Promotor innerhalb dieser Untersuchung, wurden die Produkte der Cycloaddition in sehr guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 1, Nr. 4). Wasser war unter den gleichen Bedingungen weniger effizient, führte aber in höheren Konzentrationen zu vergleichbaren Ausbeuten. Unter Sugihara-Bedingungen konnte die katalytische Reaktion nicht in DME als Lösungsmittel ausgeführt werden.^[15] Cyclohexylamin erwies sich zwar als der beste Promotor in der stöchiometrischen Variante,^[13] war in der CPKR aber bis zu einem CO-Druck von 7 atm wirkungslos.^[14] Dagegen verwendeten Krafft et al. Cyclohexylamin als Additiv in einer thermischen CPKR (Tabelle 1, Nr. 5),^[16] die unter Bedingungen geführt wurde, unter denen die – so Livinghouse – „rigorous purification“ von [Co₂(CO)₈] nicht erforderlich war.^[8,9a]

Hashimoto et al. konnten mit einem Phosphansulfid als Additiv höhere Ausbeuten und schnellere Umsätze bei 1 atm CO erzielen (Tabelle 1, Nr. 6).^[17] Die Wechselzahlen waren hoch, und es gelang sogar, eine intermolekulare PKR unter diesen milden Bedingungen auszuführen.

Wenngleich mit dem Einsatz von Additiven einige Erfolge erzielt werden konnten, wurde doch schnell klar, dass die beobachteten Promotoreffekte in den meisten Fällen nur unter den jeweiligen spezifischen Reaktionsbedingungen auftreten. Am Beispiel der CyNH₂- und Phosphit-Additive lässt sich erkennen, dass das gleiche Additiv je nach Reaktionsbedingungen effizient oder ineffizient sein kann. Wir halten daher fest, dass der Einsatz von Additiven kein universell anwendbarer Ansatz für die CPKR ist.

2.3. In-situ-Erzeugung von Cobalt(o)

Wegen der hohen Labilität von [Co₂(CO)₈] wurde nach katalytischen Varianten der PKR gesucht, bei denen der aktive Katalysator in situ aus Co^I- oder Co^{II}-Vorstufen erzeugt wird. Eines der ersten untersuchten Systeme enthielt [(Indenyl)(cod)Cobalt(I)] (cod = Cyclooctadien) als Katalysatorvorstufe, die vermutlich in situ durch Kohlenmonoxid zur Cobalt(o)-Spezies reduziert wird.^[18] Unter hohem CO-Druck verliefen intramolekulare Cyclisierungen und intermolekulare Reaktionen zwischen gespannten Olefinen und terminalen Alkinen mit sehr guten Ausbeuten (Schema 5; TON bis zu 97 in 40 h). Experimente mit nichtgespannten Alkenen blieben dagegen erfolglos.



Schema 5. [(Indenyl)(cod)Cobalt(I)] als Katalysatorvorstufe für die PKR nach Chung et al.^[18]

Aufbauend auf Arbeiten von Lautens et al.^[19] erhielten Lee und Chung durch Kombination von [Co(acac)₂] (acac = Acetylacetonat) und NaBH₄ ein effizientes Katalysatorsystem für inter- und intramolekulare Varianten der PKR unter hohem CO-Druck.^[20] Es wurde vermutet, dass NaBH₄ die Bildung inaktiver Cobaltverbindungen verhindert. Als einschränkend gilt allerdings, dass ein derart stark reduzierendes Additiv nur mit wenigen funktionellen Gruppen kompatibel ist.

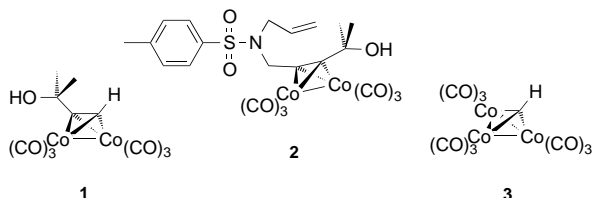
Rajesh und Periasamy entwickelten ein System, das den Cobalt-Katalysator in situ durch Reduktion von CoBr₂ mit Zn unter 1 atm CO erzeugt.^[21] Unter diesen milden Bedingungen gelang die Cyclisierung von schwierig umzusetzenden Substraten wie Cyclopenten. Die TONs waren allerdings so niedrig, dass das System schwerlich als katalytisch eingestuft werden kann.

2.4. Stabile Cobalt(o)-carbonyle

Wie vielfach berichtet wurde, ist [Co₂(CO)₈] nicht einfach zu handhaben: Es ist hochgiftig und entzündet sich spontan beim Kontakt mit Luft. Es war daher klar, dass die Entwicklung von anwendungsfreundlicheren Katalysatorvorstufen, die zu gleichen oder besseren Ausbeuten führen als [Co₂(CO)₈] und die darüber hinaus nicht durch In-situ-Reduktion erzeugt werden müssen, substanzielle Vorteile für die katalytische PKR bringen sollte.

Bereits seit den ersten Untersuchungen der PKR ist bekannt, dass die Komplexierung von [Co₂(CO)₈] mit dem Alkin unter Bildung einer stabileren Alkin-[Co₂(CO)₆]-Verbindung der erste Schritt der Cyclisierung ist.^[3,22] Billington verwendete in ersten Ansätzen Acetylen-[Co₂(CO)₆] als Katalysator für die Reaktion schwierig umzusetzender Ole-

fine wie 2,5-Dihydrofuran in einer Acetylen/CO-Atmosphäre; die erzielten Wechselzahlen waren allerdings niedrig.^[23] In einem ähnlichen Ansatz mit dem Komplex **1** versuchten später Livinghouse und Belanger, einfachere Substrate intramolekular zu cyclisieren (Schema 6). Der Komplex ist bei der Umsetzung von Eninen nicht sehr aktiv, und gute Umsätze wurden erst nach Zusatz von Et₃SiH erreicht.^[24] Wie Krafft et al. berichteten, kann bei Verwendung von Hexacarbonyldicobalt(0)-Enin-Komplexen (**2**, Schema 6) auf das Additiv verzichtet werden.^[25]

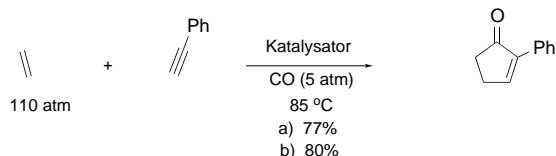


Schema 6. Beispiele für stabilere Cobalt(0)-carbonylkomplexe.

Mehrere Arbeitsgruppen berichteten über Cobalt(0)-carbonylcluster als stabilere Quellen katalytisch aktiver Spezies.^[26–29] Sugihara und Yamaguchi fanden heraus, dass luftstabile Alkylidinnonacarbonyltricobaltcluster die PKR unter katalytischen Bedingungen vermitteln.^[26] Methylidinnonacarbonyltricobalt (**3**, Schema 6), das aus Octacarbonyldicobalt(0) und Trihalogenmethanen leicht zugänglich ist,^[30] katalysiert inter- und intramolekulare Cycloadditionen unter 7 atm CO mit TONs von bis zu 17.

Der Cobaltcluster [Co₄(CO)₁₂] galt lange als katalytisch inaktiv in PKRs. Unter Nutzung des Gleichgewichts zwischen [Co₄(CO)₁₂] und [Co₂(CO)₈] bei hohem CO-Druck setzten Chung und Kim [Co₄(CO)₁₂] (das käuflich und luftstabiler ist als [Co₂(CO)₈]) als Cobaltquelle in inter- und intramolekularen Cyclocarbonylierungen ein.^[27] Unter 10 atm CO-Druck erwies sich das [Co₄(CO)₁₂]-System als der aktivere Katalysator als [Co₂(CO)₈].

Jeong et al. konnten nachweisen, dass die CPKR in überkritischen Flüssigkeiten beschleunigt wird.^[28,31] Vorteile dieser Technik sind unter anderem die gute Löslichkeit gasförmiger Reaktanten, die schnelle Diffusion gelöster Substanzen und die abgeschwächte Solvation der reagierenden Spezies. Beschrieben wurden intermolekulare CPKR-Varianten in überkritischem Ethylen mit [Co₂(CO)₈] und den beiden Cobaltclustern [Co₄(CO)₁₂] und [Co₄(CO)₁₁{P(OPh)₃}] als Katalysatoren unter 5 atm CO (Schema 7).^[28] Die Wechselzahlen waren in allen Fällen niedrig, allerdings wurde festgehalten, dass der Phosphit-substituierte Cobalt-



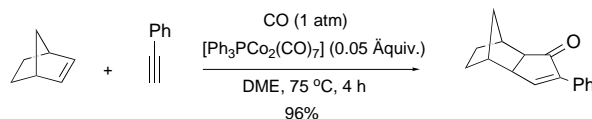
Schema 7. CPKR in überkritischem Ethylen nach Jeong et al.^[28]

a) 0.03 Äquiv. [Co₄(CO)₁₂], 24 h; b) 0.03 Äquiv. des besser handhabbaren [Co₄(CO)₁₁{P(OPh)₃}], 46 h.

komplex deutlich einfacher zu handhaben ist als die nichts-substituierten Komplexe.

Hinweise darauf, dass [Co₄(CO)₁₂] bei der CPKR auch unter 1 atm CO keineswegs inaktiv ist, wurden kürzlich von Krafft und Boñaga vorgelegt.^[29] In ersten Experimenten war die beobachtete Aktivität von [Co₄(CO)₁₂] an den Einsatz des Additivs CyNH₂ gekoppelt, allerdings wurde innerhalb der gleichen Studie festgestellt, dass [Co₄(CO)₁₂] auch ohne Amin-Zusatz aktiv ist. In einer Versuchsreihe mit unterschiedlichen Lösungsmitteln war [Co₄(CO)₁₂] unter bestimmten Bedingungen sogar aktiver als das weniger stabile [Co₂(CO)₈].^[29]

Trotz des häufigen Einsatzes von Phosphan- und Phosphit-substituierten Alkinkomplexen in der stöchiometrischen PKR, bei der Koordination Verlangsamung und Effizienzurückgang verursacht,^[12,22] und trotz der Beobachtung, dass Triphenylphosphit als Additiv die Effizienz der [Co₂(CO)₈]-katalysierten PKR verbessert,^[10] konnte erst kürzlich nachgewiesen werden, dass Phosphan- und Phosphitkomplexe die PKR auch unter 1 atm CO-Druck katalysieren.^[32,33] Die Wechselzahlen, die mit solchen stabilen Komplexen erzielt werden, ähneln unseren eigenen Untersuchungen zufolge denen verwandter milder Reaktionssysteme (Schema 8). Als eines der nützlichsten Reagentien erwies sich dabei der Triphenylphosphankomplex [Ph₃PCo₂(CO)₇],^[33] der sich ähnlich wie früher untersuchte Phosphit-substituierte Cobaltkomplexe^[28] beim Kontakt mit Luft nicht spontan entzündet, und darüber hinaus auch nach mehrmonatigem Aufbewahren unter Luft bei 4 °C seine katalytische Aktivität behält.

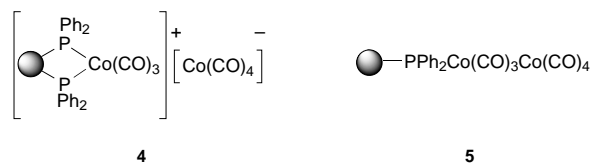


Schema 8. Katalyse der PKR durch den stabilen Komplex [Ph₃PCo₂(CO)₇].

2.5. Heterogene Katalysatoren

Der steigende Bedarf an Umweltverträglichkeit und einfacher Prozessführung sowie die zunehmende Entwicklung von Festphasentechniken hat in jüngster Zeit die vermehrte Beschäftigung mit heterogenen Katalysatoren für die PKR ausgelöst.

Der erste polymergebundene Katalysator für die PKR, das harzgebundene Gemisch aus den Phosphan-substituierten Cobaltcarbonylkomplexen **4** und **5** (Schema 9), wurde 2000



Schema 9. Polymergebundene Cobalt(0)-carbonylkomplexe aus unserer Arbeitsgruppe.

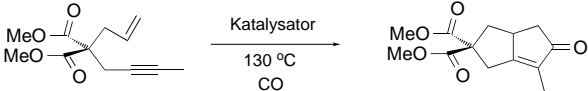
von unserer Arbeitsgruppe vorgestellt.^[34] Es erwies sich als effizientes und praktisches Katalysatorsystem für die PKR unter milden Bedingungen. Trotz der relativ niedrigen TONs ist dieses System bislang das einzige Beispiel eines effizienten heterogenen Katalysators für die PKR unter 1 atm CO.

Jüngste Untersuchungen von Chung et al. haben einen Weg hin zu praktikablen heterogenen Katalysatoren für die PKR aufgezeigt. Es wurden katalytische Systeme entwickelt, die zwar extreme Bedingungen benötigen (hohe CO-Drücke und hohe Katalysatorbeladungen), dafür aber wiederverwendbar und einfach zu handhaben sind (Tabelle 2).^[35–38] Im ersten beschriebenen System wurde als Katalysatorvorstufe metallisches Cobalt auf einem mesoporösen Kieselgelträger eingesetzt (13 Mol-% Co).^[35] Das Material war bei intramolekularen Cyclisierungen unterschiedlicher Substrate aktiv und konnte dreimal ohne Verlust der Aktivität unter 20 atm CO zurückgewonnen und wiederverwendet werden (Tabelle 2, Nr. 1). Intermolekulare Cyclisierungen dagegen verliefen unter den gegebenen Bedingungen nicht mit befriedigenden Ausbeuten.

Als weitere heterogene Katalysatorvorstufe wurde Cobalt auf Aktivkohle verwendet.^[36] Für erfolgreiche Cyclisierungen war eine Beladung von 16 Mol-% Cobalt erforderlich, und der Katalysator konnte neunmal ohne Verlust der Aktivität zurückgewonnen und wiedereingesetzt werden (Tabelle 2, Nr. 2). Außerdem wurden intermolekulare Substrate in sehr guten Ausbeuten cyclisiert.

Beim Einsatz kolloidaler Cobalt-Nanopartikel^[37] als wiederverwendbare PKR-Katalysatoren kann bei einem niedrigeren CO-Druck von 5 atm gearbeitet werden, allerdings ist in diesem Fall eine Co-Beladung von 45 Mol-% erforderlich. Kolloidales Cobalt ergab gute Ergebnisse bei inter- und intramolekularen Reaktionsvarianten, und der Katalysator konnte viermal ohne Verlust der Aktivität zurückgewonnen und wiederverwendet werden (Tabelle 2, Nr. 3). In Wasser als Lösungsmittel^[38] kann der Prozess angesichts einer Co-Beladung von 67 Mol-% zwar schwerlich als katalytisch betrachtet werden, allerdings ist das kolloidale Co unter diesen für Cobalt(0) stark oxidierenden Bedingungen erstaunlich aktiv und konnte viermal ohne Verlust der Aktivität zurückgewonnen und wiederverwendet werden (Tabelle 2, Nr. 4).

Tabelle 2: Heterogene Katalysatoren für die PKR nach Chung et al.^[35–38]

						
Nr.	Katalysator	Co-Beladung [Mol-%]	Solvens	<i>p</i> (CO) [atm]	Ausbeute [Mol-%]	Wiederverwendung ^[a]
1 ^[b]	Co/Kieselgel	13	DCM	20	92	3-mal
2 ^[c]	Co/Aktivkohle	16	THF	20	98	9-mal
3 ^[d]	kolloidales Co	45	THF	5	97	4-mal
4 ^[e]	kolloidales Co	67	H ₂ O	20	96	4-mal

[a] Die Zahl gibt an, wie oft der Katalysator ohne Verlust der Aktivität wiederverwendet wurde.

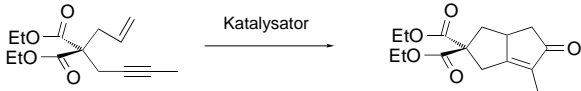
[b] Reaktionszeit 18 h.^[35] [c] 18 h.^[36] [d] 12 h.^[37] [e] 12 h.^[38]

3. Einsatz unterschiedlicher Metalle

3.1. Optimierung von Titan-Katalysatoren

Aufbauend auf den Arbeiten von Negishi et al. zur Zirconocen-vermittelten Cyclisierung von Eninen^[39] berichteten Buchwald et al. über die Titanocen-vermittelte^[40] und Titanocen-katalysierte Cyclocarbonylierung von Eninen (Tabelle 3).^[41–43] In einem ersten Ansatz wurde der Katalysator [Cp₂Ti(PMe₃)₂] verwendet,^[41] der extrem luftempfindlich war und die Cyclisierung gewöhnlicher Enine unter 1 atm CO nicht katalysierte. Gelöst wurde das Problem durch In-situ-Erzeugung von Isocyaniden aus Trialkylsilylcyaniden und anschließende Überführung der entstehenden bicyclischen

Tabelle 3: Durch Titanocenkomplexe katalysierte PKR nach Buchwald et al.^[41–43]

					
Nr.	Katalysator (c in Mol-%)	R ₃ SiCN (c in Äquiv.)	<i>p</i> (CO) [atm]	Ausbeute [Mol-%]	
1 ^[a]	[Cp ₂ Ti(PMe ₃) ₂] (10)	Et ₃ SiCN (1.3)	–	71	
2 ^[b]	[Cp ₂ Ti(CO) ₂] (5)	–	1.22	91	

[a] Unter Argon in Benzol, 45 °C, 16–24 h, dann gesättigte wässrige CuSO₄-Lösung, RT, 3–5 h.^[41] [b] In Toluol, 90 °C, 12–48 h.^[43]

Iminocyclopentene durch Hydrolyse in die PKR-Cycloaddukte (Tabelle 3, Nr. 1). In einer geringfügigen Weiterentwicklung wurde der extrem instabile Komplex [Cp₂Ti(PMe₃)₂] durch die käufliche und stabile Katalysatorvorstufe [Cp₂TiCl₂] ersetzt.^[42] In Gegenwart von *n*-Butyllithium und Triethylsilylcyaniden zeigte dieses System die gleiche Aktivität wie das vorige. Hauptsächlich wegen der abschließenden Hydrolysestufe waren die Gesamtausbeuten niedrig.

Bemerkenswerte Verbesserungen konnten Buchwald et al. mit dem käuflichen [Cp₂Ti(CO)₂] als Katalysator für die Cyclocarbonylierung erreichen.^[43] Der Komplex cyclisierte eine Reihe von Eninen unter niedrigem CO-Druck (1.22 atm) in Abwesenheit von Cyanidadditiven und folglich ohne zusätzlich notwendige Hydrolysestufe (Tabelle 3, Nr. 2).

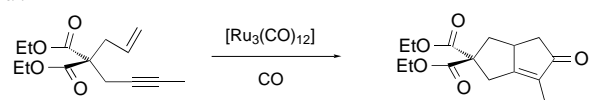
Darüber hinaus waren die TONs wesentlich höher, und das System war mit weitaus mehr funktionellen Gruppen kompatibel. Bemerkenswert ist, dass bei einigen 1,2-disubstituierten Olefinsubstraten niedrigere CO-Drücke (0.34 atm) erforderlich waren, um die Ausgangsverbindungen vollständig aufzubereiten. In einem anderen Ansatz dieser Arbeitsgruppe wird ein Nickel(0)-Komplex als Katalysator für die PKR genutzt.^[44] Trotz der höheren Toleranz gegen verschiedene funktionelle Gruppen

hatte dieses System nur wenig Vorteile gegenüber früheren Systemen, und die Wechselzahlen waren sehr niedrig.

3.2. Ruthenium-katalysierte Varianten

1997 berichteten zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander, dass $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ die PKR katalysieren kann (Tabelle 4).^[45,46] Murai et al. gelang die Cyclisierung einer Reihe von Eninen, die disubstituierte Alkineinheiten enthalten, unter 10 atm CO mit katalytischen Mengen $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (Tabelle 4, Nr. 1).^[45] Die Umsetzung von Eninen mit terminalen Alkylgruppen gelang allerdings nur mit mäßigem Erfolg. Mitsudo et al. beschrieben unmittelbar danach die katalytische Cyclocarbonylierung ebenfalls von Eninen mit disubstituierten Alkineinheiten mit $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ unter 15 atm CO in DMAc (Tabelle 4, Nr. 2).^[46] Enine mit terminalen Alkylgruppen wurden nicht beschrieben.

Tabelle 4: $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ -katalysierte PKR nach Murai et al.^[45] und Mitsudo et al.^[46]

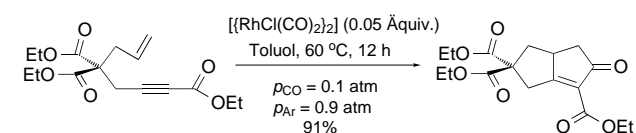


Nr.	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ [Mol-%]	T [°C]	t [h]	$p(\text{CO})$ [atm]	Ausbeute [Mol-%]
1 ^[a]	2	160	20	10	86
2 ^[b]	2	140	8	15	78

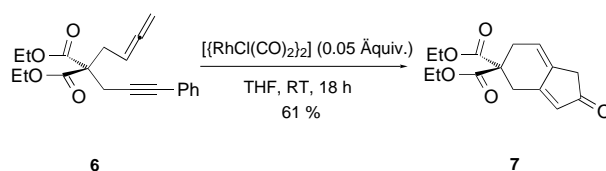
[a] In Dioxan.^[45] [b] In *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc).^[46]

3.3. Der Rhodium-Ansatz

Rhodium-katalysierte PKRs wurden in jüngster Zeit zunehmend interessant.^[47] Narasaka et al. konnten beispielsweise zeigen, dass 0.02 Äquivalente $[\{\text{RhCl}(\text{CO})_2\}_2]$ die Reaktion unter 1 atm CO-Druck katalysieren.^[47a] Die Katalysatoreffizienz wurde im Folgenden durch Austausch des Lösungsmittels (Xylol durch Toluol) und Herabsetzen der Katalysatorbeladung auf 0.05 Äquiv. optimiert.^[47b] Mit elektronenarmen Olefinen und Alkinen wurden damit ausgezeichnete Ergebnisse erhalten (Schema 10). Der katalytische Zyklus bei den Reaktionen dieser schwierig umzusetzenden Substrate wurde durch reduzierte CO-Partialdrücke bis herab zu 0.1 atm beschleunigt. Auch die schwierige Cyclisierung des Allenins **6** gelang mit $[\{\text{RhCl}(\text{CO})_2\}_2]$ als Katalysator (Schema 11). Die Reaktion ist unter diesen Bedingungen regioselektiv und verläuft ausschließlich unter Beteiligung



Schema 10. Rhodium-katalysierte PKR nach Narasaka et al.^[47b] Bemerkenswert an diesem Beispiel ist die Verwendung eines elektronenarmen Alkins.



Schema 11. $[\{\text{RhCl}(\text{CO})_2\}_2]$ -katalysierte Cyclisierung des Allenins **6**.

der externen Doppelbindung des Allenins unter Bildung des Cyclopentenons **7**. Dieses charakteristische Verhalten bei der Rhodium-katalysierten PKR von Allenen wurde nachfolgend von Mukai et al.^[47d] und Brummond et al.^[47e] bestätigt.

3.4. Sicherere Varianten

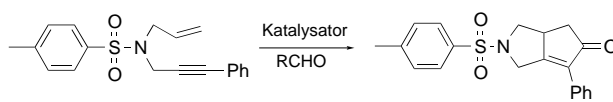
Wie soweit beschrieben, wurde die katalytische PKR in den vergangenen Jahren hinsichtlich Reaktionsbedingungen, Wechselzahlen und Anwendungstauglichkeit erheblich verbessert. Allerdings verbleibt der Einsatz des hochtoxischen Kohlenmonoxids als ein prinzipieller Nachteil dieser Methode, und eine sicherere Variante der Cyclocarbonylierung ohne Kohlenmonoxideinsatz wäre demzufolge ein entscheidender Durchbruch auf diesem Gebiet.

In Anlehnung an ein älteres Beispiel von Schore^[48] berichteten Krafft und Boñaga über die Cyclocarbonylierung einer Reihe von Eninen unter Stickstoff in Gegenwart von 35–50 % $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$.^[49] Die Methode vermeidet zwar den Einsatz von stark toxischem Kohlenmonoxid, erfordert aber größere Mengen einer ebenfalls giftigen Cobaltverbindung, sodass das Toxizitätsproblem nicht prinzipiell gelöst ist.

In zwei bemerkenswerten Arbeiten wurde kürzlich die Verwendung von Aldehyden als CO-Quellen für die PKR vorgestellt (Tabelle 5).^[50,51] Auf der Suche nach CO-Transfer-Katalysatoren erprobten zunächst Morimoto et al. unterschiedliche aromatische Aldehyde zusammen mit Rh, Ir und Ru-Verbindungen. Als das aktivste System erwies sich eine Kombination von 0.05 Äquivalenten $[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$ und 2 Äquivalenten $\text{C}_6\text{F}_5\text{CHO}$. Mit dieser Katalysator/Aldehyd-Kombination gelang die Cyclisierung von Eninen unter Stickstoff (Tabelle 5, Nr. 1).^[50]

Shibata et al. untersuchten eine Reihe von Aldehyden in einem lösungsmittelfreien System mit $[\text{Rh}(\text{dppp})_2\text{Cl}]$ (dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan) als Katalysator.^[51]

Tabelle 5: CPKR mit Aldehyden als CO-Quelle nach Morimoto et al.^[50] und Shibata et al.^[51]



Nr.	Katalysator (c in Mol-%)	Additiv (c in Mol-%)	Aldehyd	Solvens	Ausb. [Mol-%]
1 ^[a]	$[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$ (5)	dppp (11)	$\text{C}_6\text{F}_5\text{CHO}$	Xylol	95
2 ^[b]	$[\text{Rh}(\text{dppp})_2\text{Cl}]$ (5)	–	Zimtaldehyd	–	98

[a] Unter N_2 , 130 °C, 4 h.^[50] [b] Unter Ar, 120 °C, 2 h, 20 Äquiv. Zimtaldehyd.^[51]

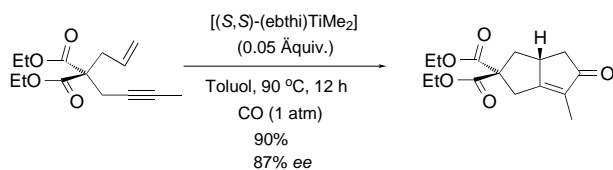
Dabei erwies sich Zimtaldehyd als der effizienteste Aldehyd. Die Reaktionen wurden mit 0.05 Äquivalenten Katalysator unter 1 atm Argon ausgeführt (Tabelle 5, Nr. 2). In einem ersten Versuch einer asymmetrischen Variante dieses Verfahrens wurden 0.1 Äquivalente tolbinap als chiraler Ligand und 0.05 Äquivalente $[[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2]$ eingesetzt. Lediglich ein einziges Enin wurde dabei umgesetzt, wenn auch mit einem sehr ermutigenden Ergebnis (89 % Ausbeute, 83 % *ee*).^[51]

4. Asymmetrische Katalysen

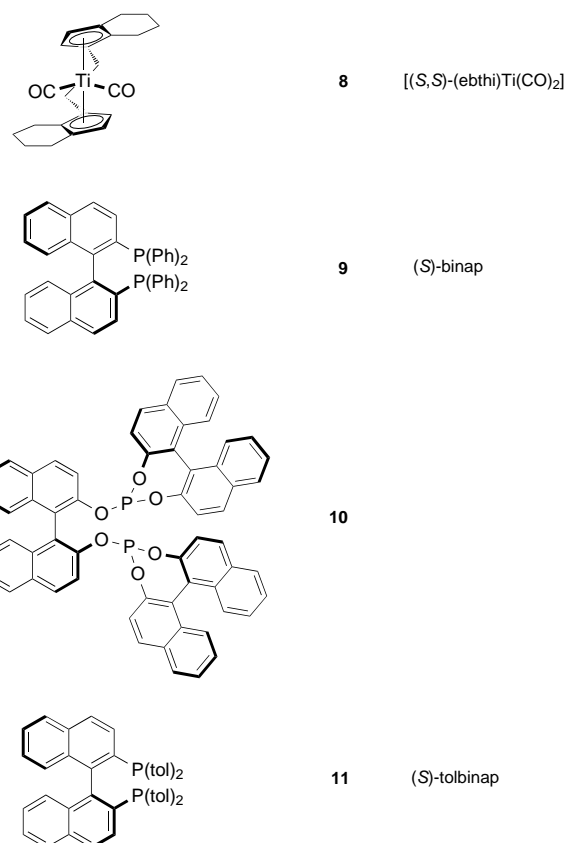
Bis vor wenigen Jahren waren ausschließlich stöchiometrische Varianten der asymmetrischen PKR bekannt.^[4,5] Über katalytische asymmetrieinduzierende Systeme konnte bis dahin nur spekuliert werden, vor allem wegen der in den meisten Fällen drastischen Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen und sehr hohe CO-Drücke).^[6,10,18,20]

1996 schließlich beschrieben Buchwald und Hicks die erste asymmetrische PKR mit einer katalytischen Menge eines chiralen Titanocenkomplexes (Schema 12).^[52] Aufbauend auf ihren eigenen Forschungen zu dem hochaktiven Katalysator $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CO})_2]$, der zur Cyclisierung von Eninen unter milden Bedingungen genutzt wurde, gelang mit enantiomerenreinem (S,S) - $[(\text{ebthi})\text{Ti}(\text{CO})_2]$ (**8**, zugänglich in situ aus (S,S) - $[(\text{ebthi})\text{Ti}(\text{Me})_2]$ (ebthi = Ethylen-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl); Schema 13) eine erfolgreiche asymmetrische Induktion. Mit 0.05–0.2 Äquivalenten Katalysator wurden gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erzielt, allerdings ist die Methode hauptsächlich wegen der sterischen Hinderung durch den ebthi-Liganden hinsichtlich der Substratauswahl beschränkt. Ebenfalls in der Arbeitsgruppe um Buchwald wurden nachfolgend systematische Untersuchungen ausgeführt, um eine Methode zur Umsetzung von asymmetrischen stickstoffhaltigen Eninen zu entwickeln.^[53] Mit (S,S) - $[(\text{ebthi})\text{Ti}(\text{Me})_2]$ als Katalysatorvorstufe wurden hohe Enantioselektivitäten bei der Cyclisierung von Substraten mit elektronenreichen, sterisch anspruchslosen Stickstoffsubstituenten erhalten.

Das erste Beispiel einer asymmetrischen Cobalt-katalysierten PKR beschrieben Hiroi et al.,^[54] die chirale Phosphanliganden einsetzten. Mit dem als Chelatbildner wirkenden Diphosphan (S) -binap (**9**; Schema 13) wurden die höchsten Enantioselektivitäten erhalten. Allerdings waren hohe Katalysatorbeladungen erforderlich, gleichbedeutend mit niedrigen Wechselzahlen. Nachfolgend untersuchten Buchwald und Sturla den Einfluss eines chiralen Phosphits auf die Cobalt-katalysierte PKR.^[55] Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen hinsichtlich Lösungsmittel, Temperatur, CO-Partialdruck und Ligand-Metall-Verhältnis blieben zwei



Scheme 12. Asymmetrische CPKR nach Buchwald und Hicks^[52] mit dem chiralen Titanocenkomplex **8**.

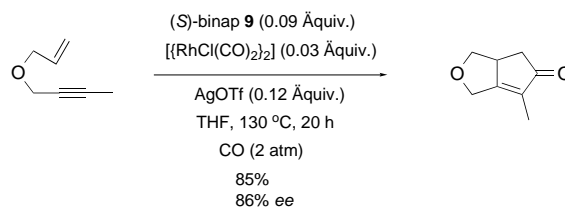


Scheme 13. Überblick über asymmetrische Liganden und Katalysatoren, die in der CPKR eingesetzt wurden.

Substrate übrig, die mit guten Enantiomerenüberschüssen (64–75 %) umgesetzt werden konnten. Die Synthesen wurden mit 0.06 Äquivalenten $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ und 0.1 Äquivalenten des chiralen Biarylphosphits **10** (Schema 13) ausgeführt.

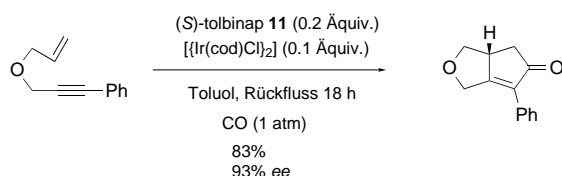
Anknüpfend an gute Resultate mit einem Rhodium(i)-haltigen PKR-Katalysator^[47c] entwickelten Jeong et al. ein asymmetrisches System auf Rhodiumbasis.^[56] Nach Optimierung von CO-Partialdruck, Reaktionstemperatur und Reaktionszeit konnten einige intramolekular cyclisierende Substrate mit einem Katalysatorsystem aus 0.03 Äquivalenten $[[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2]$, 0.09 Äquivalenten (S) -binap (**9**) und 0.12 Äquivalenten AgOTf (Schema 14) mit guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden.

In Anbetracht der vielversprechenden Ergebnisse mit Cobalt(0)- und Rhodium(i)-Katalysatoren ließ die Untersuchung von Iridiumkomplexen nicht lange auf sich warten.^[57]



Scheme 14. Rhodium-katalysierte asymmetrische PKR unter optimierten Bedingungen nach Jeong et al.^[56]

In ersten Ansätzen erhielten Shibata und Takagi bei der Cyclisierung eines einfachen Enins mit katalytischen Mengen $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ noch relativ niedrige Umsätze. Nach der Beobachtung, dass die Zugabe von Phosphanen als Coliganden zu verbesserten Ausbeuten führt, gingen die Autoren direkt zur analogen Synthese mit chiralen Phosphanen über. Die Umsetzungen mit dem Liganden (*S*)-tolbinap (**11**, Schema 13) als Additiv beeindruckten durch ausgezeichnete Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse (Schema 15). Eine kleine Auswahl von Eninen wurde cyclisiert und das erste Beispiel für eine katalytische asymmetrische intermolekulare Cyclisierung vorgestellt.



Schema 15. Iridium-katalysierte asymmetrische PKR nach Shibata und Tagaki^[57] mit dem chiralen Diphosphan **11**.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Um die soweit vorgestellten Ergebnisse zur CPKR zu systematisieren, wollen wir im Folgenden alle beschriebenen katalytischen Systeme analysieren und einige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Kompatibilität von Katalysator und Substrat, der Katalysatoraktivität und der Anwendungstauglichkeit der Verfahren ziehen.

5.1. Substratkompatibilität

Unseren allgemeinen Ausführungen zur Katalysator-Substrat-Kompatibilität möchten wir vorausschicken, dass die unterschiedlichen Metalle unterschiedlich intensiv untersucht und dokumentiert sind. Cobalt-haltige Systeme wurden am sorgfältigsten untersucht,^[58] gefolgt von Titan-^[59] und Rhodium-haltigen;^[60] zu Rutheniumkomplexen sind nur zwei Publikationen veröffentlicht,^[45,46] zu Iridiumkomplexen eine einzige.^[57] Da die aktive Form der katalytischen Spezies in den meisten Fällen unbekannt ist und um einen einfachen Vergleichswert der Katalysatoraktivität zu erhalten, wurden die Wechselzahlen bezogen auf die Molzahl von Co_1 , Ti_1 , Rh_1 , Ru_1 und Ir_1 in den Katalysatoren berechnet. Anhand der Analyse aller bislang veröffentlichten Ergebnisse dürfen folgende Schlüsse gezogen werden:

- Die PKR von Eninen mit terminalen Alkylgruppen verläuft mit Co- oder Rh-Katalysatoren besser als mit Ti-Katalysatoren (Tabelle 6, Nr. 1).
- Enine mit disubstituierten Alkylgruppen werden besser mit Ti- oder Rh-Systemen anelliert als mit Co-, Ru- oder Ir-Katalysatoren (Tabelle 6, Nr. 2).
- Alkine mit intern substituierten Alkylgruppen reagieren gut mit Ti-Katalysatoren, jedoch schlechter mit Co-, Rh- und Ru-Katalysatoren (Tabelle 6, Nr. 3).

Tabelle 6: Durchschnittliche Wechselzahlen unterschiedlicher Metallkomplexe.

Nr.	Substrat	Co ^[a]	Ti ^[b]	Rh ^[c]	Ru ^[d]	Ir ^[e]
1		12 ± 4	4	14 ± 10	8	–
2		10 ± 5	18	20 ± 10	13 ± 2	4
3		10 ± 5	19	7	12	–
4		2 ± 2	18	14 ± 7	12	4
5		10 ± 4	6	16 ± 6	15	4

[a] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [8,9a,10,16,17,26,33].

[b] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [43,53]. [c] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [47b,c,50,51]. [d] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [45,46]. [e] Nach Lit. [57] sind die durchweg schlechten Ausbeuten möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Katalysatoren sehr hoch beladen sind, um eine gute Enantioselektivität zu gewährleisten.

[a] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [8,9a,10,16,17,26,33]. [b] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [43,53]. [c] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [47b,c,50,51]. [d] Durchschnittswert aus den Angaben in Lit. [45,46]. [e] Nach Lit. [57] sind die durchweg schlechten Ausbeuten möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Katalysatoren sehr hoch beladen sind, um eine gute Enantioselektivität zu gewährleisten.

- Sauerstoffhaltige Enine lassen sich gut mit Ti-, Rh- und Ru-haltigen Systemen cyclisieren, nicht aber mit Co-Katalysatoren (Tabelle 6, Nr. 4).^[61]
- Stickstoffhaltige Enine reagieren gut unter Rh- und Ru-Katalyse, nicht aber mit Ti- und Ir-Systemen (Tabelle 6, Nr. 5).
- Als allgemeiner Trend werden polare funktionelle Gruppen von Komplexen später Übergangmetalle (Co, Rh) besser toleriert als von Titankomplexen.
- Enine mit elektronenziehenden Gruppen am Alkin- oder am Alkenrest wurden ausschließlich mit Rh-Komplexen unter speziellen Bedingungen cyclisiert.^[47b]
- Umsetzungen intermolekular reagierender Substrate wurden nur mit Cobalt-haltigen Systemen näher untersucht; die Einschränkungen hinsichtlich der Auswahl der Substrate sind stärker als bei intramolekularen Systemen.

5.2. Katalysatoraktivität und Anwendbarkeit der Verfahren

Um zu erkennen, welches die vielversprechendsten Verfahrensansätze für die CPKR sind, analysieren wir im Folgenden alle bislang beschriebenen Systeme hinsichtlich Kosten, Empfindlichkeit und Aktivität (definiert durch die Wechselzahl).^[7] Die 16 besten Systeme sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Weil die Wechselzahlen sehr empfindlich vom CO-Druck abhängen können und der CO-Druck möglicherweise eine entscheidende Rolle spielt, wurden vier Gruppen gebildet: CO-freie Systeme (Nr. 1, 2), Systeme unter 1 atm CO (Nr. 3–8), Systeme unter 5–7 atm CO (Nr. 9–12) und Systeme unter 10–40 atm CO (Nr. 13–16). Innerhalb dieser Gruppen sind die Systeme nach Wechselzahlen geordnet. Die Details der Tabelle 7 dürfen nicht überinterpretiert werden, da die Katalysatoren bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reaktionszeit, Lösungsmittel) erprobt wurden.

Tabelle 7: Katalysatoraktivität und Anwendbarkeit.

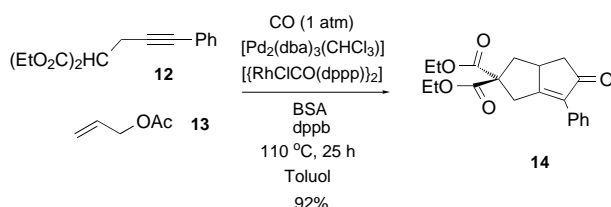
Nr.	Katalysatorsystem	$p(\text{CO})$ [atm]	TON ^[a]	Kosten	Empfindlich- keitsgrad ^[b]
1 ^[51]	$[\text{Rh}(\text{dppp})_2\text{Cl}]$	0	20–11	–	–
2 ^[50]	$[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$	0	10–7	hoch	1
3 ^[47b]	$[\{\text{RhCl}(\text{CO})_2\}_2]$	1	82–7	hoch	3
4 ^[43]	$[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CO})_2]$	1.22	19–9	hoch	4
5 ^[17]	$[\text{Co}_2(\text{CO})_8] + \text{R}_3\text{PS}$	1	16–4	niedrig	3
6 ^[33]	$[\text{Ph}_3\text{PCo}_2(\text{CO})_7]$	1.05	11–5	–	1
7 ^[8]	$[\text{Co}_2(\text{CO})_8] + h\nu$	1	10–7	niedrig	3
8 ^[16]	$[\text{Co}_2(\text{CO})_8] + \text{CyNH}_2$	1	10–4	niedrig	3
9 ^[14]	$[\text{Co}_2(\text{CO})_8] + \text{DME}$	7	50–36	niedrig	3
10 ^[26]	$[\text{Co}_3(\text{CO})_9(\mu^3\text{-CH})]$	7	17–4	–	2
11 ^[28]	$[\text{Co}_4(\text{CO})_{12}]^{\text{[c]}}$	5	7–2	mittel	2
12 ^[28]	$[\text{Co}_4(\text{CO})_{11}\text{P}(\text{OPh})_3]^{\text{[c]}}$	5	7–2	–	1
13 ^[20]	$[\text{Co}(\text{acac})_2] + \text{NaBH}_4$	30–40	100–7	niedrig	0
14 ^[18]	Indenylcobalt(I)	15	97–10	–	0
15 ^[27]	$[\text{Co}_4(\text{CO})_{12}]$	10	50–38	mittel	2
16 ^[45, 46]	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$	10–15	16–7	mittel	1

[a] Wechselzahl, berechnet mit Bezug auf die Molzahl Co_1 , Ti_1 , Rh_1 und Ru_1 in den Katalysatoren. [b] 0 = stabil, 4 = hoch empfindlich. [c] Reaktion in überkritischem Ethylen.

5.3. Tandem-Reaktionen: Zukunftsmusik

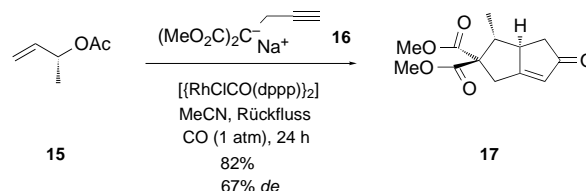
Bevor wir diesen Aufsatz abschließen, möchten wir auf eine der aussichtsreichsten Entwicklungen der CPKR hinweisen. Bekanntermaßen werden die meisten der benötigten Metaboliten in lebenden Organismen durch eine „programmierte“ Sequenz von Enzymen synthetisiert, die für die jeweiligen Substrate hoch spezifisch sind. Entsprechend sollte nach dem Anfangs erwähnten Prinzip der Atomökonomie^[1] eine Sequenz organischer Reaktionen idealerweise in einem Eintopfansatz zu den Produkten führen, wenn Katalysatoren eingesetzt werden, die in ähnlicher Weise eine hohe Spezifität für unterschiedliche Substrate aufweisen. Tandem-Reaktionen, in denen ein oder mehrere Katalysatoren in einem Reaktionsansatz verwendet werden, können diese Idealsituation zumindest annähernd erreichen. Erste Verfahren für die PKR, die dieser Strategie folgen und in denen einige der erst kürzlich entwickelten Katalysatoren verwendet werden, wurden in jüngster Zeit beschrieben.^[62]

Über ein erstes Beispiel berichteten Jeong et al., die mit der Katalysatorkombination $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3(\text{CHCl}_3)]/[\{\text{RhCl}(\text{CO})(\text{dppp})\}_2]$ aus dem Malonsäurederivat **12** und Allylacetat (**13**) das bicyclische Cyclopentenon **14** in hohen Ausbeuten synthetisierten (Schema 16). Bei dieser Umsetzung katalysiert der Palladiumkomplex die allylische Substitution und der Rhodiumkomplex die PKR.^[62a,b]



Schema 16. Tandem-Reaktion mit Palladium- und Rhodiumkatalysatoren nach Jeong et al.^[62a,b] Bedingungen: 1 Äquiv. **12**, 2 Äquiv. **13**, 0.015 Äquiv. $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3(\text{CHCl}_3)]$, 0.07 Äquiv. $[\{\text{RhCl}(\text{CO})(\text{dppp})\}_2]$, 0.03 Äquiv. dppb, 1.2 Äquiv. BSA (BSA = *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid).

Einen anderen Ansatz beschrieben Evans und Robinson. Ihnen gelang die Synthese des Cyclopentenons **17** aus dem Allylacetat **15** und dem Nucleophil **16** (In-situ-Herstellung durch Deprotonierung des Malonats) in Gegenwart des Rhodiumkatalysators $[\{\text{RhCl}(\text{CO})(\text{dppp})\}_2]$ (Schema 17).^[62c]



Schema 17. Rhodium-katalysierte Tandemreaktionen nach Evans und Robinson.^[62c] Reaktionsbedingungen: 1.2 Äquiv. **16**, 0.06 Äquiv. $[\{\text{RhCl}(\text{CO})(\text{dppp})\}_2]$.

5.4. Schlussbemerkung

Mit den beschriebenen Methoden für die katalytische Variante der PKR stehen mittlerweile ausgezeichnete Alternativen zur stöchiometrischen Reaktionsführung zur Verfügung. Wegen des Bedarfs an wirtschaftlicheren und umweltfreundlicheren Verfahren sollte der katalytischen PKR gegenüber stöchiometrischen Verfahren bei der Prozessoptimierung Vorrang eingeräumt werden. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Erweiterung des Substratspektrums um schwierig umzusetzende intermolekulare Systeme. Überzeugende katalytische Verfahren für die PKR zur Synthese komplexerer Moleküle würden diesen Ansatz weiter stärken.

Die asymmetrische katalytische PKR wird gegenwärtig intensiv erforscht, und wir sind zuversichtlich, dass die Entwicklungen der kommenden Jahre einen effizienten Zugang zu chiralen Cyclopentenonen ermöglichen, der den derzeit bevorzugten nichtkatalytischen Auxiliar-Ansatz ersetzen wird. Persönlich sind wir der Auffassung, dass vor allem die jüngsten Entwicklungen in der CO-freien Katalyse^[50, 51] und bei Eintopfreaktionen mit Multikomponentenkatalyse^[62] sehr vielversprechend sind, und wir erwarten mit Spannung die Fortschritte auf diesen Gebieten in naher Zukunft.

Eingegangen am 25. Juli 2002 [A547]

Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich

- [1] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.
- [2] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 36.
- [3] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977.
- [4] Aktuelle Übersichten zur PKR: a) H.-W. Fröhlich, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 523; b) O. Geis, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 911; c) K. M.

- Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263; d) A. J. Fletcher, S. D. R. Christie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1657; e) B. E. Hanson, *Comments Inorg. Chem.* **2002**, 23, 289.
- [5] a) S. T. Ingate, J. M. Contelles, *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, 30, 121; b) S. L. Buchwald, F. A. Hicks in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III, Vol. 2* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, **1999**, S. 491.
- [6] V. Rautenstrauch, P. Mégard, J. Conesa, W. Küster, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1441; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1413.
- [7] Die Wechselzahlen wurden stets auf der Grundlage der Molzahlen von Co₁, Ti₁, Rh₁, Ru₁ und Ir₁ in den Katalysatoren berechnet (siehe Abschnitt 5.1).
- [8] B. L. Pagenkopf, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2285.
- [9] a) D. B. Belanger, D. J. R. O'Mahony, T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7637; b) kürzlich wurde gezeigt, dass die Selektivität der CPKR durch Modifikation des Substrats durch Alkin-Sulfonylierung verbessert werden kann: B. L. Pagenkopf, D. B. Belanger, D. J. R. O'Mahony, T. Livinghouse, *Synthesis* **2000**, 7, 1009.
- [10] N. Jeong, S. H. Hwang, Y. Lee, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3159.
- [11] a) P. Magnus, L. M. Principe, M. J. Slater, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1483; b) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 975, zit. Lit.
- [12] D. C. Billington, I. M. Helps, P. L. Pauson, W. Thomson, D. Willison, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 233.
- [13] T. Sugihara, M. Yamada, H. Ban, M. Yamaguchi, C. Kaneko, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2801.
- [14] T. Sugihara, M. Yamaguchi, *Synlett* **1998**, 1384.
- [15] DME ist das am weitesten verbreitete Lösungsmittel für die CPKR. Beispiele finden sich in Lit. [8–10, 16, 18, 24, 25, 33].
- [16] M. E. Krafft, L. V. R. Bonaga, C. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9171.
- [17] M. Hayashi, Y. Hashimoto, Y. Yamamoto, J. Usuki, K. Saigo, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 631.
- [18] B. Y. Lee, Y. K. Chung, N. Jeong, Y. Lee, S. H. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8793.
- [19] a) M. Lautens, W. Tam, C. Sood, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4513; b) M. Lautens, W. Tam, J. C. Lautens, L. G. Edwards, C. M. Crudden, A. C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6863.
- [20] N. Y. Lee, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3145.
- [21] T. Rajesh, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 817.
- [22] P. L. Pauson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5855.
- [23] D. C. Billington, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2905.
- [24] D. B. Belanger, T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7641.
- [25] M. E. Krafft, C. Hirose, L. V. R. Bonaga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9177.
- [26] a) T. Sugihara, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10782; b) T. Sugihara, M. Yamaguchi, M. Nishizawa, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1589.
- [27] J. W. Kim, Y. K. Chung, *Synthesis* **1998**, 142.
- [28] N. Jeong, S. H. Hwang, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 636.
- [29] a) M. E. Krafft, L. V. R. Boñaga, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3676; b) M. E. Krafft, L. V. R. Boñaga, C. Hirose, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3004.
- [30] Lit. [26a] und zit. Lit.
- [31] N. Jeong, S. H. Hwang, Y. W. Lee, J. S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10549.
- [32] A. C. Comely, S. E. Gibson, A. Stevenazzi, N. J. Hales, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1183.
- [33] S. E. Gibson, C. Johnstone, A. Stevenazzi, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4937.
- [34] a) A. C. Comely, S. E. Gibson, N. J. Hales, *Chem. Commun.* **2000**, 305; b) A. C. Comely, S. E. Gibson, N. J. Hales, *Chem. Commun.* **1999**, 2075.
- [35] S.-W. Kim, S. U. Son, S. I. Lee, T. Hyeon, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1550.
- [36] S. U. Son, S. I. Lee, Y. K. Chung, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4158.
- [37] S.-W. Kim, S. U. Son, S. S. Lee, T. Hyeon, Y. K. Chung, *Chem. Commun.* **2001**, 2212.
- [38] S. U. Son, S. I. Lee, Y. K. Chung, S.-W. Kim, T. Hyeon, *Org. Lett.* **2002**, 4, 277.
- [39] E.-i. Negishi, S. J. Holmes, J. M. Tour, J. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2568.
- [40] R. B. Grossman, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5803.
- [41] a) S. C. Berk, R. B. Grossman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4912; b) S. C. Berk, R. B. Grossman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8593.
- [42] F. A. Hicks, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2713.
- [43] a) F. A. Hicks, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9450; b) F. A. Hicks, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5881.
- [44] M. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4498.
- [45] T. Morimoto, N. Chatani, Y. Fukumoto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3762.
- [46] T. Kondo, N. Suzuki, T. Okada, T.-A. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6187.
- [47] a) Y. Koga, T. Kobayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1998**, 249; b) T. Kobayashi, Y. Koga, K. Narasaka, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 73; c) N. Jeong, S. Lee, B. K. Sung, *Organometallics* **1998**, 17, 3642; d) C. Mukai, I. Nomura, K. Yamanishi, M. Hanaoka, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1755; e) K. M. Brummond, H. Chen, K. D. Fisher, A. D. Kerekes, B. Rickards, P. C. Sill, S. J. Geib, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1931.
- [48] N. E. Schore, *Synth. Commun.* **1979**, 9, 41.
- [49] M. E. Krafft, L. V. R. Boñaga, *Synlett* **2000**, 7, 959.
- [50] T. Morimoto, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3806.
- [51] T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1619.
- [52] a) F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11688; b) F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7026.
- [53] S. J. Sturla, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5547.
- [54] a) K. Hiroi, T. Watanabe, R. Kawagishi, I. Abe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 891; b) K. Hiroi, T. Watanabe, R. Kawagishi, I. Abe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 797.
- [55] S. J. Sturla, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3398.
- [56] N. Jeong, B. K. Sung, Y. K. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6771.
- [57] T. Shibata, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9852.
- [58] Siehe z. B. Lit. [8, 9a, 10, 16, 17, 26, 33].
- [59] Siehe z. B. Lit. [43, 53].
- [60] Siehe z. B. Lit. [47b,c, 50, 51].
- [61] Nach Jeong et al.^[10] sind Propargylallylether-Dicobaltcarbonyl-Komplexe relativ säurelabil.
- [62] a) N. Jeong, S. D. Seo, J. Y. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10220; b) N. Jeong, B. K. Sung, J. S. Kim, S. B. Park, S. D. Seo, J. Y. Shin, K. Y. In, Y. K. Choi, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 85; c) P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4609; d) S. U. Son, K. H. Park, H. Seo, Y. K. Chung, S.-G. Lee, *Chem. Commun.* **2001**, 2440.