

Multifunktionelle Katalyse

Zwei Fliegen mit einer Klappe: Katalyse völlig unterschiedlicher Transformationen im Eintopfverfahren.

Alain Ajamian und James L. Gleason*

Stichwörter:

Pauson-Khand-Reaktion · Dominoreaktionen ·

Katalysatoren · Metathese · Übergangsmetalle

Die Fortschritte in der Metallkatalyse haben die organische Synthese revolutioniert: Die Anwendung metallkatalysierter Reaktionen erstreckt sich nun über fast alle Bereiche der C-C-, C-H- und C-Heteroatom-Bindungsknüpfung. Viele Jahre war die selektive Katalyse einer einzigen Transformation das Ziel der Katalysatorforschung. Mittlerweile ist jedoch das Verwenden eines einzigen Katalysators zur selektiven Vermittlung von gleich mehreren Reaktionsschritten zu einem vielversprechenden Forschungsgebiet geworden. Nachdem man sich in früheren Arbeiten auf Katalysatoren für mehrere ähnliche Transformationen konzentriert hatte, zeigten jüngste Untersuchungen, dass ein einzelner Katalysator auch mehrere sehr unterschiedliche Transformationen in einer einzigen Reaktionssequenz katalysieren kann. In diesem Kurzaufsatz werden Reaktionssequenzen mit Transformationen, die nach völlig unterschiedlichen Mechanismen ablaufen, vorgestellt.

1. Einleitung

Fortschritte bei der Übergangsmetallkatalyse haben die organische Synthese revolutioniert. Als Woodward et al. vor 50 Jahren die Totalsynthese von Strychnin veröffentlichten,^[1] war die Verwendung von Übergangsmetallen bei der Synthese komplexer Moleküle in der Regel auf einfache Oxidations- und Reduktionsreaktionen beschränkt. Heutzutage ist die Planung der Synthese eines komplizierten Naturstoffs nahezu unvorstellbar, ohne die Anwendung einer oder mehrerer moderner übergangsmetallvermittelter Reaktionen zumindest zu erwägen. Zwar enthalten viele Übergangsmetallkatalysatoren häufig teure Zentralmetalle oder Liganden, doch überwiegt der Vorteil der geringen Katalysatormengen und der häufig hohen Chemo- und Stereoselektivität den Nachteil ihrer hohen Kosten. Ein übliches Ziel der

Katalysatorentwicklung ist eine hohe Effizienz, die umso wichtiger wird, je größer der Reaktionsmaßstab ist und je höher die Katalysatorkosten sind. Ein Quantensprung in Sachen Effizienz könnte durch den Einsatz eines einzigen Katalysators für mehr als nur eine chemische Transformation in ei-

nem einzigen präparativen Arbeitsgang erreicht werden. Es gibt zahlreiche Beispiele für die Verwendung eines Katalysators für zwei oder mehr mechanistisch ähnliche Reaktionen. Hierzu zählen sowohl Kaskaden- und Dominoreaktionen als auch jene Reaktionen, deren Ablauf durch eine bestimmte Reihenfolge bei der Reagentienzugabe oder durch unterschiedliche Reaktivitäten funktioneller Gruppen zeitlich geregelt wird (z.B. zwei Kreuzkupplungen, wobei die erste mit einer Vinyltriflatverbindung und die zweite mit einer Vinylbromidverbindung durchgeführt wird).^[2]

Ein neues Forschungsgebiet strebt die Verwendung von Katalysatoren zur gleichzeitigen Vermittlung von zwei oder mehr grundlegend verschiedenen Reaktionen an (z.B. zur C-C-Bindungsknüpfung mit anschließender Alkenhydrierung). Dieses Forschungsgebiet ist äußerst aussichtsreich, da viele verschiedene Reaktionen für eine sequenzielle Katalyse infrage kommen. Zahlreiche Beispiele für solche Reaktionssequenzen wurden in den vergangenen drei Jahren unter den Stichwörtern duale, mehrfunktionelle oder Tandem-Katalyse veröffentlicht. In diesem Kurzaufsatz teilen wir diese Beispiele in zwei Kategorien ein: sequenzielle Katalyse und parallele Katalyse.^[3] Zur ersten Kategorie gehören die Ein-

[*] A. Ajamian, Prof. J. L. Gleason

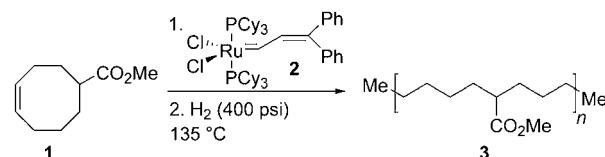
Department of Chemistry, McGill University
801 Sherbrooke Street West, Montreal, QC H3A 2K6 (Kanada)
Fax: (+1) 514-398-3797
E-mail: jim.gleason@mcgill.ca

topfverfahren, bei denen ein einziger Katalysator für mehrere aufeinander folgende Transformationen verwendet wird. Jede neue Reaktion wird durch eine Änderung der Reaktionsbedingungen (z.B. eine Temperaturänderung) oder durch die Zugabe eines neuen Reagens eingeleitet. In einigen Fällen wird dabei auch der Katalysator verändert, sodass er die vorangegangene Reaktion nicht mehr vermitteln kann. Zur zweiten Kategorie zählen Prozesse, bei denen zwei unterschiedliche Transformationen gleichzeitig durch denselben Katalysator vermittelt werden. Für ein Substrat können die einzelnen Reaktionen auch Folgereaktionen sein: Bei der zweiten Reaktion wird ein bei der ersten Reaktion gebildetes Intermediat umgesetzt. Alternativ kann auch ein wirklich simultaner Prozess ablaufen: Zwei Reaktionen laufen dann mit gleicher Geschwindigkeit entweder an zwei verschiedenen Stellen desselben Substrats oder an zwei unterschiedlichen Substraten ab. Bei der parallelen Katalyse werden alle Reagentien zu Beginn zugegeben, die Reaktionsbedingungen werden im Verlauf der Katalyse nicht verändert, und ein einziger Katalysator ist für alle Transformationen verantwortlich. Es wurde schon eine Reihe sehr nützlicher Verfahren beider Kategorien entwickelt, von denen mehrere bereits bei Synthesen von Naturstoffen ihren praktischen Nutzen unter Beweis gestellt haben.

2. Sequenzielle Katalyse

Die sequenzielle Katalyse ist wohl die leichter zugängliche der beiden Kategorien, daher haben sequenziell katalysierte Reaktionen bisher einen größeren Anwendungsbereich gefunden. Für die Planung einer sequenziellen Katalyse muss man wissen, welche Reaktionstypen durch Metallkatalysatoren beeinflusst werden können und welche Reagentien oder Variation der Reaktionsbedingungen am wahrscheinlichsten zu einer erfolgreichen sequenziellen Reaktion führen. Die größte Gruppe innerhalb der Kategorie der sequenziellen Katalysen bilden die Reaktionen mit den von Grubbs et al. entwickelten Ruthenium-Metathesekatalysatoren.^[4] Diese Katalysatoren wurden ausgiebig bei der Ringöffnungs-Metathesepolymerisation (ROMP), Ringschlussmetathese (RCM), Kreuzmetathese und acyclischen Dienmetathese (ADMET) eingesetzt. Ihre erste Verwendung bei einer

sequenziellen Katalyse wurde von McLain et al. beschrieben: Zunächst stellten sie in einem ROMP-Prozess mit dem Katalysator $[(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHCH}=\text{CPh}_2]$ (**2**) ein Ethylen-Methylacrylat-Copolymer her und hydrierten dieses dann unter hohem Wasserstoffdruck (400 psi, 1 psi = 6894,8 Pa; Schema 1).^[5] Die Reaktion führte zu einer Hydrierung des



Schema 1. Ruthenium-Alkyldien-katalysierte Ringöffnungs-Metathese-polymerisation und Hydrierung.^[5] Cy = Cyclohexyl.

Polymers von > 99 %. Es wurde angenommen, dass der Metathesekatalysator durch die Addition von Wasserstoff zu $[(\text{PCy}_3)_2\text{RuHCl}]$, einem aktiven Hydrierungskatalysator, umgewandelt worden war. Ähnliches wurde von Dias und Grubbs beobachtet, die ein aus Cyclooctadien durch ROMP erhaltenes Polybutadien in Gegenwart eines zweikernigen Ruthenium-Katalysators unter niedrigem Wasserstoffdruck (60 psi) reduzierten.^[6] Die Ausbeute betrug > 95 %. Später konnten Watson und Wagener die Hydrierung unter Zugabe eines Kieselgel-Trägers durchführen.^[7] Dies hat den Vorteil, dass der Ruthenium-Katalysator nach erfolgter Hydrierung durch einfache Filtration abgetrennt werden kann. Kürzlich zeigten Fogg et al., dass die Aktivität des Hydrierungskatalysators bei Metathesereaktionen durch die Zugabe von 3-Chlor-3-methyl-1-butin wiederhergestellt werden kann.^[8]

Grubbs und Mitarbeiter waren die ersten, die diese Methode bei der Synthese eines kleinen Moleküls anwendeten.^[9] Sie konnten erfolgreich ihre Katalysatoren der ersten oder zweiten Generation bei entweder einem RCM-Prozess oder einer Kreuzmetathese mit anschließender Hydrierung einsetzen (Schema 2). Die Anwesenheit einer Vielzahl funktioneller Gruppen, z.B. halogenierter Arylgruppen, störte nicht, und in einem Fall wurde bei der Hydrierung von geringer substituierten Alkenen in Diene eine hohe Selektivität festgestellt. Eine wichtige Ausweitung dieser Katalysechemie ist die Oxidation von Alkoholen und die Reduktion von Ketonen durch Wasserstoffübertragung (Schema 3).

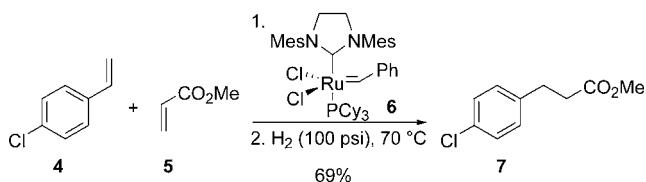


Jim Gleason wurde 1967 in Montreal (Kanada) geboren. Er erhielt 1989 den B.Sc.-Grad von der McGill University (Montreal, Kanada) und promovierte 1994 an der University of Virginia (USA), wo er sich unter Anleitung von Robert E. Ireland mit der Totalsynthese von FK-506 beschäftigte.

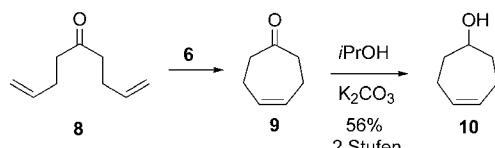
Nach einem Aufenthalt als NIH-Postdoc bei Andrew G. Myers am California Institute of Technology (Caltech) wurde er 1996 Fakultätsmitglied der McGill University und wurde dort 2002 zum Associate Professor ernannt. Seine Forschungsinteressen umfassen die asymmetrische Synthese von Verbindungen mit quartären Kohlenstoffzentren und die Rezeptor-unterstützte Dynamische Kombinatorische Chemie.



Alain Ajamian erhielt 1998 seinen B.Sc.-Grad in Biochemie von der Concordia University (Montreal, Kanada). Von 1998–1999 war er Mitglied der Forschungsgruppe von Professor Stephen Hanessian an der University of Montreal. Zurzeit beschäftigt er sich im Rahmen seiner Doktorarbeit unter Anleitung von Professor James L. Gleason an der McGill University mit einer neuen Cobalt-katalysierten Cycloisomerisierung und ihrer Anwendung bei der Naturstoffsynthese.

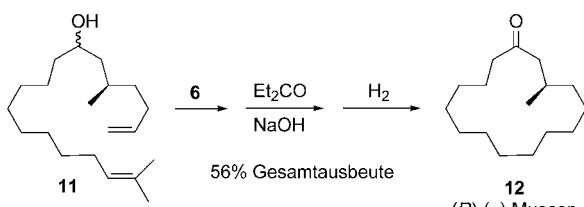


Schema 2. Ruthenium-Alkyldien-katalysierte Kreuzmetathese und Hydrierung.^[9] Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.



Schema 3. Ruthenium-Alkyldien-katalysierte Ringschlussmetathese und Ketonreduktion.^[9]

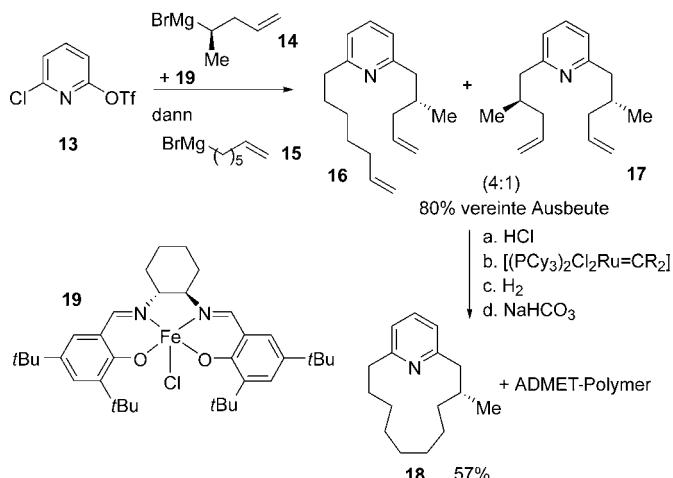
Diese Reaktionen konnten durch die Zugabe von einer Base und 2-Propanol (für eine Reduktion) oder 3-Pentanon (für eine Oxidation) eingeleitet werden. Die Nützlichkeit dieser Methode wurde bei der Eintopfsynthese von (*R*)-(–)-Muscon (**12**) durch die Reaktionssequenz RCM/Oxidation/Hydrierung eindrucksvoll demonstriert (Schema 4). Das in einem



Schema 4. Synthese von (*R*)-(–)-Muscon (**12**) durch die Ruthenium-katalysierte Reaktionssequenz Ringschlussmetathese/Oxidation/Hydrierung.^[9]

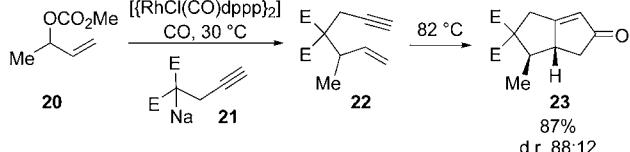
einzigsten Reaktionsschritt aus (*R*)-Citronellal erhaltene acyclische Dien **11** wurde mithilfe einer RCM-Reaktion mit guter Ausbeute in das gewünschte 15-gliedrige Cycloalkenol umgewandelt. Die folgende Zugabe von 3-Pentanon und NaOH führte zur Oxidation des sekundären Alkohols. Zuletzt ließ man das Reaktionsgemisch mit Wasserstoff reagieren, worauf (*R*)-(–)-Muscon (**12**) mit 56% Ausbeute (bezogen auf **11**) isoliert werden konnte.

Die Reaktionssequenz RCM/Hydrierung erwies sich auch bei der Synthese von Muscopyridin (**18**) durch Fürstner und Leitner als sehr effektiv (Schema 5).^[10] Das Substrat für die RCM-Reaktion, ein untrennbares 4:1-Gemisch aus unsymmetrischem Dien **16** und symmetrischem Dien **17**, war durch sequentielle {Fe^{III}(salen)}-katalysierte Kreuzkupplung des Pyridinderivats **13** mit zwei verschiedenen Grignard-Reagentien erhalten worden. In diesem Beispiel findet die sequentielle Katalyse zwar mit einem einzigen Katalysator statt, allerdings laufen hier keine wesentlich unterschiedlichen Reaktionen ab: Nach der Protonierung der Pyridinstickstoffatome von **16** und **17** wurde durch Zugabe eines Ru-Metathesekatalysators die RCM-Reaktion von **16** und eine für die Produkttrennung günstige ADMET-Polymerisation von **17** eingeleitet. Anschließend wurden die Alkene hydriert. Das aus **17** entstandene ADMET-Polymer wurde durch Filtrieren entfernt, und das Muscopyridin (**13**) konnte in 57% Ausbeute isoliert werden.



Schema 5. Die Ruthenium-Alkyldien-katalysierte Reaktionssequenz Ringschlussmetathese/Hydrierung als Schlüsselschritt bei der Synthese von Muscopyridin (**18**).^[10] Tf = Trifluormethansulfonyl. R₂ = 3-Phenylindenyl.

Bei mehreren sequentiellen Katalysemethoden wurden auch Rhodiumkomplexe als Katalysatoren eingesetzt. Eine der ersten sequentiellen Katalysen ohne Metathese ist das von Evans und Robinson entwickelte Eintopfverfahren, das die bekannten Fähigkeiten von Rhodium(i)-Komplexen zur Katalyse von allylischen Alkylierungen und Pauson-Khand-Anellierungen kombiniert (Schema 6).^[11] Die Umsetzung des



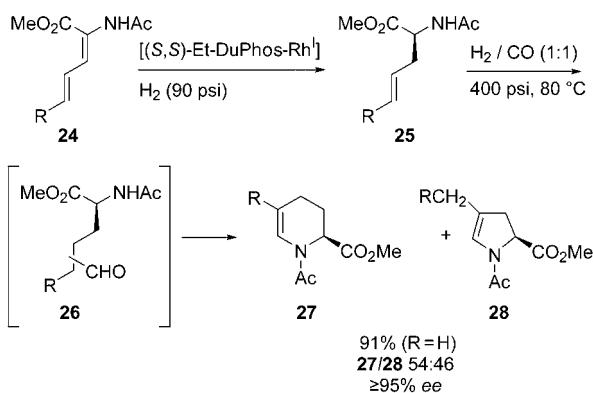
Schema 6. Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung und Pauson-Khand-Reaktion.^[11] E = Estergruppe, dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

Methylcarbonat von 3-Buten-2-ol mit dem Anion eines Malonsäurediesterderivats in Gegenwart von $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{dppp})_2]$ und CO (1 atm) bei 30 °C in Acetonitril lieferte das entsprechende allylsubstituierte Produkt **22**. Durch Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss bildete sich in einer Pauson-Khand-Cycloaddition das bicyclische Keton **23** in hervorragender Ausbeute.

Robinson et al. beschrieben die Rhodium(i)-katalysierte sequentielle Hydrierung/Hydroformylierung:^[12] Die Hydrierung von Dienamidestern wie **24** in Gegenwart von $[(S,S)\text{-Et-DuPhos-Rh}]$ (DuPhos = 1,2-Bis(phospholano)benzol) führte

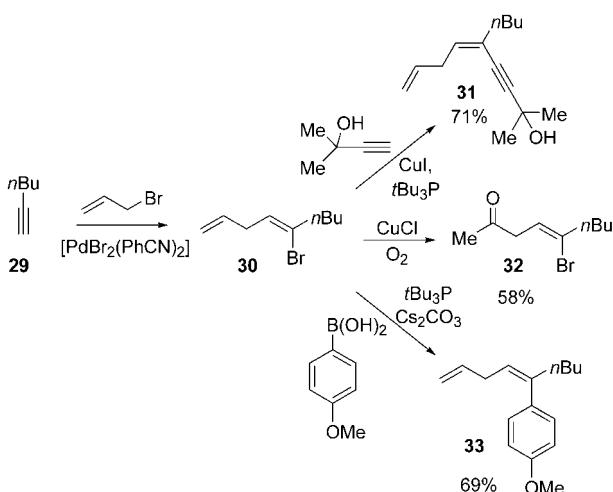
Reaktionssequenzen im Eintopfverfahren

mit hoher Enantioselektivität zu Allylglycinesterderivaten **25**. Anschließend wurde ein Gemisch von H₂ und CO im Verhältnis 1:1 (400 psi) bei 80°C zugegeben, wobei sich aus dem intermediären Aldehyd **26** das Tetrahydropyridin **27** und das Dihydropyrrolidin **28** als 1:1-Gemisch bildeten (Sche- ma 7). Die Selektivität der Bildung von **27** konnte durch den Einbau einer Methylgruppe in die Ausgangsverbindung (R = Me) gesteigert werden.



Schema 7. Rhodium-katalysierte Hydrierung und Hydrocarbonylierung.^[12]

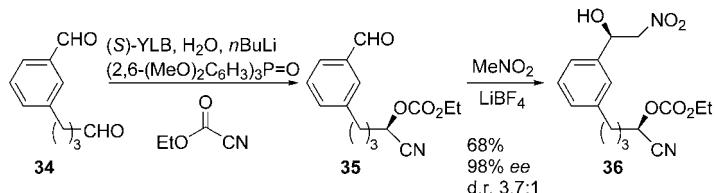
Thadani und Rawal haben gezeigt, dass sich unmittelbar an eine Palladium(II)-katalysierte Haloallylierung von Alkinen eine oder mehrere Reaktionen anschließen lassen (Schema 8).^[13] Die Umsetzung eines Allylbromids mit einem Alkin (z.B. **29**) in Gegenwart von $[\text{PdBr}_2(\text{PhCN})_2]$ in Dimethoxyethan lieferte das entsprechende Vinylbromid **30**. Durch die Zugabe von CuI, Tri-*tert*-butylphosphan und einem Alkin wurde eine Sonogashira-Kreuzkupplung induziert (\rightarrow **31**). Suzuki-Kreuzkupplungen konnten ebenfalls durch Zugabe einer Vinyl- oder Arylboronsäure, Caesiumcarbonat und Tri-*tert*-butylphosphan durchgeführt werden (\rightarrow **33**). Ferner konnte die terminale Vinylgruppe durch eine Wa-



Schema 8. Palladium-katalysierte Haloallylierung mit anschließender Kreuzkupplung oder Wacker-Tsuii-Oxidation^[13]

cker-Tsui-Reaktion oxidiert werden. Hierzu musste das Reaktionsgemisch nach der Zugabe von CuCl einfach einer Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt werden (→32). Alle drei Arten von sequenziellen Reaktionen lieferten hohe Ausbeuten, wobei Alkine mit sowohl terminaler als auch interner Dreifachbindung verwendet werden konnten.

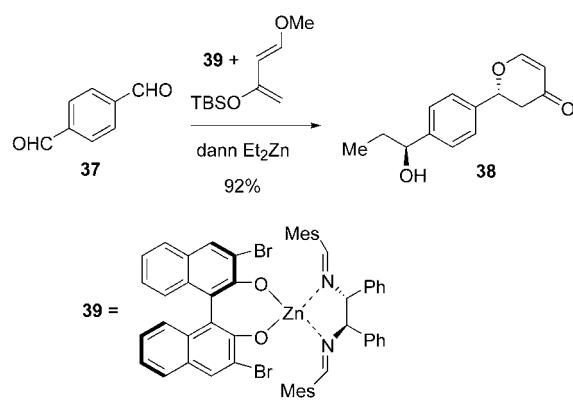
Die Verwendung von Katalysatoren mit härteren Übergangsmetallzentren bei sequenziellen Katalysen wird in zwei Publikationen vorgestellt: Shibasaki et al. haben nach sorgfältiger Katalysatoroptimierung einen Dialdehyd in einer Cyanierungs/Nitroaldoladditions-Sequenz eingesetzt (Schema 9).^[14] Die Zugabe des Mander-Reagens und des Shibasa-



Schema 9. Yttrium-katalysierte Cyanierung und Nitroaldoladdition.^[14]

ki-Katalysators $\text{YLi}_3\{\text{tris}(\text{binaphthoxid})\}$ (YLB) zum Dialdehyd **34** in Gegenwart von H_2O (30 Mol-%), $n\text{BuLi}$ (10 Mol-%) und $(2,6-(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3)_3\text{PO}$ (10 %) führte zu einer chemo- und enantioselektiven Cyanierung der aliphatischen Formylgruppe. Um eine nachfolgende Nitroaldolreaktion mit der verbliebenen Formylgruppe am aromatischen Ring durchzuführen, war die Zugabe von LiBF_4 notwendig, um das Phosphinoxid vom Katalysator abzuspalten. Ohne LiBF_4 fand die Reaktion zwar auch statt, aber mit deutlich geringerer Enantioselektivität (25 % ee gegenüber bis zu 68 % ee bei LiBF_4 -Zugabe).

Du und Ding haben ebenfalls die sequenzielle Katalyse an einem Dialdehyd untersucht (Schema 10).^[15] Sie verwendeten den Zinkkomplex **39** als Lewis-Säure für die Katalyse einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Danishefsky-Diens mit entweder Terephthalaldehyd (**37**) oder Isophthalaldehyd. Die Reaktion verlief mit guter Chemospezifität, da das Zwischenprodukt weniger zu einer Cycloaddition neigte als



Schema 10. Zink-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion und Diethyl-zinkaddition.^[15]

der Dialdehyd. Anschließend wurde dem Reaktionsgemisch Diethylzink zugefügt, woraufhin eine Ethylgruppe an die verbleibende Formylgruppe addiert wurde. Die Cycloaddition erfolgte mit $\geq 97\%$ ee und die Ethylgruppenaddition mit $> 97:3$ d.r.

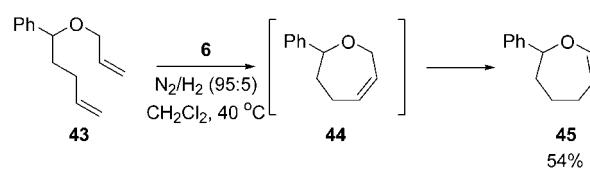
3. Parallele Katalyse

Die Entwicklung von gleichzeitig ablaufenden Katalyseprozessen ist schwieriger als die von sequenziellen Katalyseprozessen. Bei sequenziellen Katalysen wird durch eine Änderung der Reaktionsbedingungen oder durch die Zugabe von Reagentien ein neuer Katalysezyklus eingeleitet und in vielen Fällen der Katalysator derart verändert, dass er die vorangehende Reaktion entweder vorübergehend oder auf Dauer nicht mehr katalysieren kann. Bei parallelen Katalysen muss dagegen der Balanceakt gelingen, dass ein einzelner Katalysator zwei Transformationen vermittelt, dass diese mit nahezu gleichen Geschwindigkeiten ablaufen und dass sie, was vielleicht am wichtigsten ist, sich nicht gegenseitig beeinflussen.

Eines der ersten Beispiele paralleler Katalysen haben Grubbs et al. beschrieben. Rutheniumcarbenkomplexe sind, wie Noels et al. zeigten, effiziente Katalysatoren der radikalischen Polymerisation unter Atomtransfer (ATRP).^[16] Ausgehend vom Rutheniumcarbenkomplex **40**, der sowohl als Präkatalysator fungierte als auch einen Grundbaustein für ein Blockcopolymer enthielt, gelang es Grubbs und Mitarbeitern, eine ROMP-Reaktion und eine ATRP-Reaktion gleichzeitig durchzuführen (Schema 11).^[17] Die Zugabe von Cycloocta-

verbunden werden: Zugabe von Wasserstoff zum Copolymer/Katalysator-Gemisch ergab das gesättigte Polymer **42**.

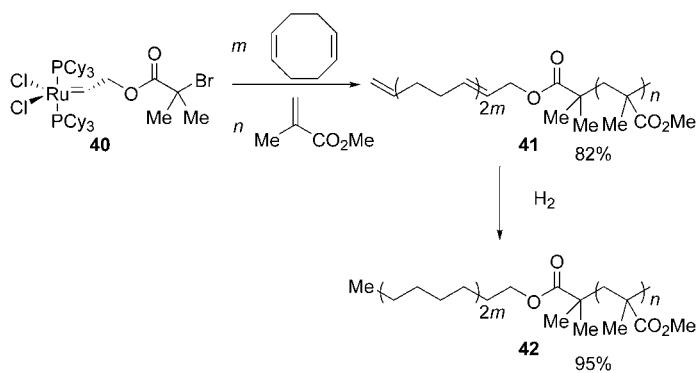
Der Grubbs-Metathesekatalysator wurde auch für simultane Metathese-/Alkenisomerisierungs-Prozesse verwendet. Die Alkenisomerisierung wurde gelegentlich als unvorhersehbares Phänomen bei Alkenmetathesen beobachtet. Durch ihre Unberechenbarkeit wurde diese Reaktion bisher in der Synthesekemie nicht genutzt. Snapper et al. entdeckten jedoch, dass diese Isomerisierung bei einem RCM-Prozess durch Zugabe geringer Mengen Wasserstoff zum Reaktionsgemisch gezielt induziert werden kann.^[18] Die Reaktion lieferte Enolether, und zwar mit ausgezeichneter Regiospezifität, denn in allen Fällen war die Bildung der weniger substituierten Enolether begünstigt (Schema 12). Schmidt



Schema 12. Ruthenium-Alkyldien-katalysierte Ringschlussmetathese und Alkenisomerisierung.^[18]

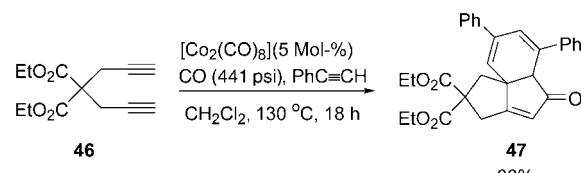
und Pohler kamen zu ähnlichen Ergebnissen, als sie den Metathesekatalysator mit Hydriden (NaH oder NaBH4) behandelten.^[19] Snapper et al. stellten fest, dass weder der gereinigte Grubbs-Katalysator **6** noch eine neue, durch Vorbehandlung mit Wasserstoff hergestellte Verbindung die Isomerisierung effektiv katalysierten. Deshalb muss noch geklärt werden, ob dies wirklich eine parallele Katalyse ist, d.h. ob der Isomerisierungs- und der Metathesekatalysator dieselbe Verbindung sind.

Über zwei Methoden der parallelen Katalyse, die eine Cobalt-vermittelte [2+2+1]-Cyclisierung enthalten, haben Chung et al. berichtet.^[20a] Im ersten Fall fand zunächst eine Cyclocarbonylierung von 1,6-Diinen zu Cyclopentadienonen statt. Diese Reaktion ähnelt der Pauson-Khand-Cyclisierung, wurde aber wegen der Instabilität der Produkte allein nicht genutzt. Diese hochreaktiven Cyclopentadienone wurden in einer weiteren Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition mit Phenylacetylen abgefangen (Schema 13). Leitet sich das



Schema 11. Ruthenium-Alkyldien-katalysierte Ringöffnungs-Metathesepolymerisation und radikalische Polymerisation unter Atomtransfer.^[17]

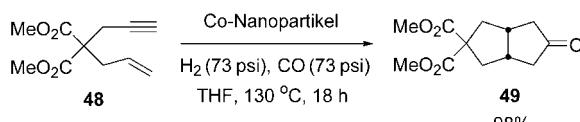
dien und Methylmethacrylat (MMA) zu **40** führte zur Bildung des wohldefinierten Cyclobutadien-MMA-Blockcopolymers **41**. Anhand der gemessenen Reaktionsgeschwindigkeiten wurde nachgewiesen, dass dies bei ausschließlicher Verwendung von **40** ein sequenzieller Prozess war, d.h., die ROMP-Reaktion fand vor der ATRP-Reaktion statt. Wurde allerdings ein Überschuss an PCy3 (10 Äquiv.) zugegeben, verringerte sich die Geschwindigkeit der ROMP-Reaktion so sehr, dass die Polymerisationen gleichzeitig abliefen. Dieser katalytische Prozess konnte noch mit einer Hydrierung



Schema 13. Cobalt-katalysierte sequenzielle Alkin-Anellierungen.^[20a]

eingesetzte Diin vom Anion eines Malonsäurediesterderivats ab, so lassen sich die tricyclischen Produkte im Allgemeinen mit hoher Ausbeute und exzellenter Regioselektivität herstellen. Die Umsetzung von Diinen, die an der 4-Position keine geminalen Alkylgruppen tragen, führte zu einem Gemisch von Kreuz- und Homodimerisierungsprodukten.

Chung et al. beschrieben auch eine reduktive Pauson-Khand-Reaktion, bei der 1,6-Enine in Gegenwart von mit Cobalt-Nanopartikeln beladener Aktivkohle mit CO/H₂ (1:1) umgesetzt werden.^[20b] Unter diesen Bedingungen wandelten sich die Enine in einer Pauson-Khand-Cyclisierung in bicyclische Cyclopentenone um, die dann zu Cyclopentanonen hydriert wurden (Schema 14). Eine Reihe von Eninen wurde



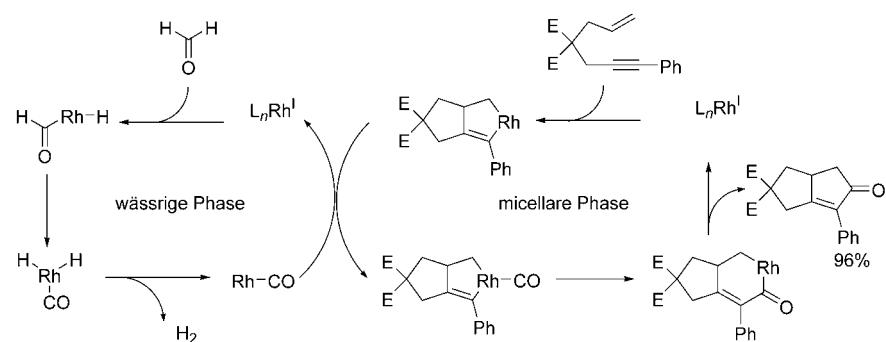
Schema 14. Cobalt-Nanopartikel-katalysierte Pauson-Khand-Reaktion und Hydrierung.^[20b]

mit hohen Ausbeuten umgesetzt. Auch intermolekulare Pauson-Khand-Reaktionen waren möglich, wenn Norbornen als Alkenkomponente verwendet wurde.

Ein klassisches Beispiel der simultanen Katalyse ist die katalytische Wasserstoffübertragung, wobei Ameisensäure oder eine andere Wasserstoffquelle unter Dehydrierung den für eine Alkenhydrierung benötigten Wasserstoff liefert. Mehrere Arbeitsgruppen berichteten unlängst über ähnliche Varianten einer Pauson-Khand-Reaktion: Bei diesen Reaktionen macht man sich die bekannte Fähigkeit von Rhodium(I)-Katalysatoren zunutze, die Decarbonylierung von Aldehyden zur Erzeugung von CO zu vermitteln, das für den [2+2+1]-Prozess benötigt wird. Morimoto et al. zeigten, dass Pentafluorbenzaldehyd in Gegenwart von [{RhCl(cod)}₂]/dppp (1:2; cod = Cyclooctadien) als CO-Quelle für eine Pauson-Khand-Reaktion dienen konnte.^[21] In weiteren Arbeiten wurde Zimtaldehyd in Gegenwart von [RhCl(dppp)₂] oder [{RhCl(cod)}₂]/tol-binap (1:2) als CO-Quelle beschrieben (tol-binap = (-)-2,2'-Bis(*d*-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl).^[22] Bei den Umsetzungen mit Arylacetylenen wurden *ee*-Werte von bis zu 81 % erreicht. Ein Nachteil der Verwendung von Aldehyden ist die geringe Atomökonomie der Reaktion. Zur Lösung dieses Problems haben Morimoto, Kakiuchi und Mitarbeiter Formaldehyd als CO-Quelle getestet.^[23] Hierbei wurden mit dem katalytischen System [{RhCl(cod)}₂]/dppp/TPPTS (1:2:2) unter micellaren Bedingungen (mit Natriumdodecylsulfat als oberflächenaktive Substanz) die besten Ergebnisse erzielt (TPPTS = Tri(natrium-*meta*-sulfonatophenyl)phosphan). Durch den Einsatz zweier anstatt nur eines Phosphanliganden, von denen einer in einem organischen Lösungsmittel, der andere in Wasser löslich ist, konnte die Reaktion beschleunigt werden. Aufgrund dieser Beobachtungen und der unterschiedlichen Löslichkeit der eingesetzten Eninsubstrate und von Formaldehyd nahm man an, dass die Decarbonylierung von Formaldehyd in der wässrigen Phase und die Pauson-Khand-Cycloaddition der Eninsubstrate in der Micelle stattfanden (Schema 15).

Shibasaki et al. haben parallele Katalysen mit Zirconiumalkoxidkatalysatoren durchgeführt.^[24] Sie stellten fest, dass

Zirconiumtetraisopropoxid die Epoxidierung nichtfunktionalisierter Alkene mit Bis(trimethylsilyl)peroxid (BTSP) katalysierte, wenn die Reaktion in Gegenwart von Trimethylsilylacetat oder Trimethylsilylcyanid durchgeführt wurde. Das intermediäre Epoxid reagierte unter Zirconium-vermittelter Ringöffnung entweder zu einem Hydroxyacetat oder zu einem β-Cyanhydrin, je nachdem, welche Si-Verbindung verwendet wurde. Es wurde erkannt, dass bei Einsatz von Trimethylsilylcyanid die Verwendung eines zweizähnigen Liganden und die Zugabe von Triphenylphosphanoxid einen positiven Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit hatten. Untersuchungen des Mechanismus wiesen darauf hin, dass für die Epoxidierung ein einkerniger Zirconiumkomplex verantwortlich war, während die Ringöffnung unter Beteiligung eines zweikernigen Komplexes verlief (Schema 16). Mit dem



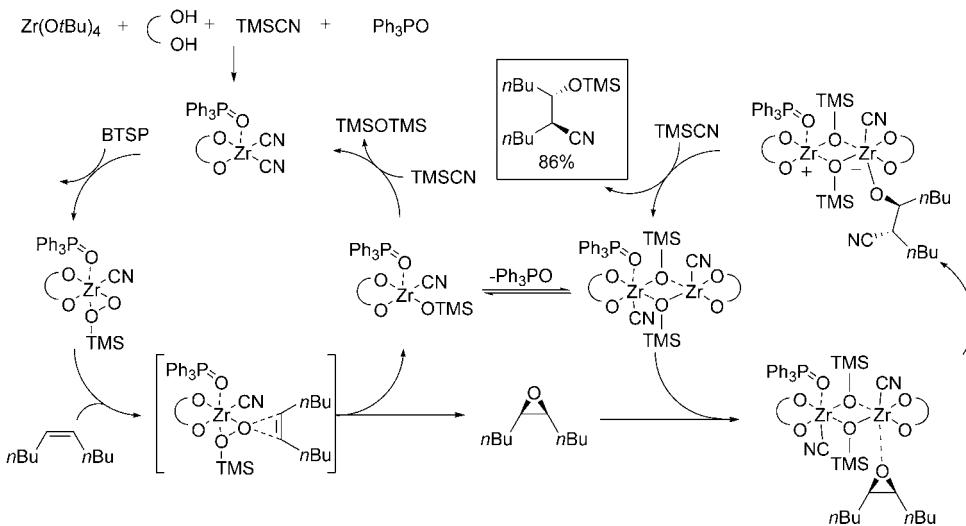
Schema 15. Rhodium-katalysierte Decarbonylierung und Pauson-Khand-Reaktion.^[23]

zweizähnigen Liganden (*4R,5R*)-*α,α,α',α'*-Tetraphenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (Taddol) wurden nur mäßige Enantioselektivitäten erzielt.

4. Ausblick

Das enorme Wissen über Mechanismen übergangsmetall-katalysierter Reaktionen ist eine vielversprechende Basis für die Entwicklung künftiger sequenzieller und paralleler Katalysen. Grenzen hinsichtlich der molekularen Komplexität wird es bei einer Einzelreaktion immer geben. Die Verwendung eines einzigen Katalysators für mehrere Prozesse öffnet die Tür zu höherer Komplexität, während gleichzeitig der Gesamtprozess rationalisiert wird. Ein Nutzen für die akademische Forschung und die industrielle Produktion ist leicht erkennbar, besonders wenn diese Methoden mit einem effizienten Katalysatorrecycling kombiniert werden. Die Suche nach Katalysatoren zur Vermittlung mehrerer Reaktionen in Form einer sequenziellen oder parallelen Katalyse bleibt die große Herausforderung. Die Zeit scheint reif für die Entwicklung solcher Methoden auch auf den Gebieten der Lewis-Säure-Katalyse und möglicherweise sogar der Organokatalyse.

Eingegangen am 21. Oktober 2003 [M1727]
Online veröffentlicht am 15. Juni 2004



Schema 16. Zirconium-katalysierte Epoxidierung und Cyanid-Addition.^[24] TMS = Trimethylsilyl.

- [1] R. B. Woodward, M. P. Cav, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.
- [2] Für eine Übersicht über metallkatalysierte und metallvermittelte Dominoreaktionen und andere Reaktionssequenzen siehe: a) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289; b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; c) A. de Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 88; d) R. Grigg, V. Sridharan, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 65; e) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959; f) A. de Meijere, M. Schelpner, *Actual. Chim.* **2003**, *51*.
- [3] Diese Bezeichnungen wurden analog den von Tietze verwendeten Definitionen „Konsekutivreaktion“ und „Dominoreaktion“ gewählt, siehe: L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [4] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- [5] S. J. McLain, S. D. Arthur, E. Hauptman, J. Feldman, W. A. Nugent, L. K. Johnson, S. Mecking, M. Brookhart, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, *76*, 246.
- [6] E. L. Dias, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 2767.
- [7] M. D. Watson, K. B. Wagener, *Macromolecules* **2000**, *33*, 3196.
- [8] S. D. Drouin, F. Zamanian, D. E. Fogg, *Organometallics* **2001**, *20*, 5495.
- [9] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312.
- [10] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308.
- [11] P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4609.
- [12] E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Chem. Commun.* **2002**, 978.
- [13] a) A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4317; b) A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4321.
- [14] J. Tian, N. Yamagawa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636.
- [15] H. Du, K. Ding, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1091.
- [16] F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 559; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 538.
- [17] C. W. Bielawski, J. Louie, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12872.
- [18] A. E. Sutton, B. A. Seigal, D. F. Finnegan, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390.
- [19] B. Schmidt, M. Pohler, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2512; b) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816.
- [20] a) S. U. Son, D. S. Choi, Y. K. Chung, S.-G. Lee, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2097; b) S. U. Son, K. H. Park, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3983.
- [21] T. Morimoto, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3806.
- [22] T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1619; b) T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7446.
- [23] K. Fuji, T. Morimoto, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2409.
- [24] I. Sakurada, S. Yamasaki, R. Göttlich, T. Iida, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1245; b) S. Yamasaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1256.