

# Organokupfer in der Katalysechemie\*\*

Simon Woodward\*

## Stichwörter:

Aluminium · Grignard-Reaktionen · Kupfer ·  
Nucleophile Substitutionen · Zink

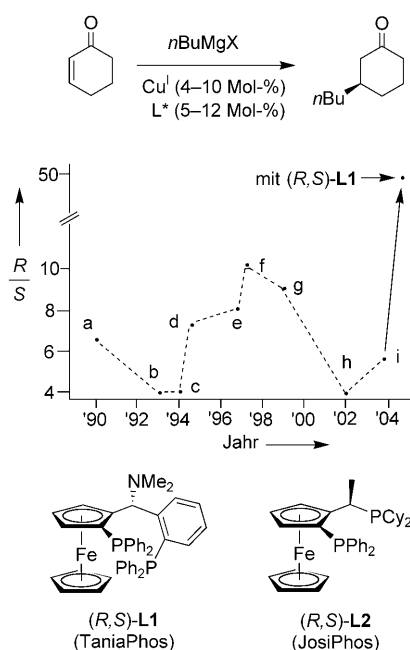
O**b**wohl am Beginn der modernen Organokupferchemie die *katalytische* Verwendung von CuCl stand – zur 1,4-Additionen von Grignard-Reagentien an Enone, entdeckt durch Kharasch und Tawney im Jahre 1941<sup>[1]</sup> –, haben entsprechende Anwendungen bis vor kurzem kaum Beachtung gefunden, ganz im Gegensatz zu Reaktionen mit stöchiometrisch eingesetzten Cupraten. Ein Beispiel für diese Reagentienklasse ist das Gilman-Cuprat ( $\text{LiCuMe}_2$ ), dessen Entdeckung sich vor kurzem zum 50. Mal jährte.<sup>[2]</sup> In den vergangenen Monaten wurde jedoch eine Reihe von kupferkatalysierten asymmetrischen Reaktionen von Organozink-, Organoaluminium- und insbesondere Grignard-Reagentien beschrieben, die Wege zu leistungsfähigen Methoden ebneten. Diese außerordentlich nützlichen Reaktionen könnten stöchiometrische Cuprat-Methoden, etwa für die konjugierte Addition und die  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution an Allylelektrophilen, ablösen.

Das Synthesepotenzial allgemein anwendbarer asymmetrischer 1,4-Additionen von  $\text{RMgX}$ -Spezies an Enone wurde schon in den Anfängen der Organometallchemie erkannt. Dennoch wagte man noch 1997 von einem annähernd enantiospezifischen Katalysator

für solche Reaktionen nur zu träumen.<sup>[3e]</sup> Bei Untersuchungen mit verschiedenartigen Liganden, darunter Thiolaten, Phosphanen und Iminen, wurden selbst für die einfache Testreaktion von 2-Cyclohexenon mit  $n\text{BuMgX}$  über ein Jahrzehnt hinweg nur mäßige *R/S*-Selektivitäten erhalten (Abbildung 1), und die Enantiomerenüberschüsse blieben im Bereich von 60 bis 80%.<sup>[3]</sup> Der durch van Koten und Mitarbeiter 1994 mit Benzylidenacetone erzielte Referenzwert (76% *ee*)<sup>[3d]</sup> wurde zum Vergleich in Abbildung 1 mit aufgenommen. Eine deutliche Verbesserung der *R/S*-Selektivität ließ bis vor kurzem auf sich warten – bis Arbeiten

aus der Gruppe von Feringa für einen Durchbruch sorgten.<sup>[4–6]</sup> Eine Schlüsselrolle fiel dabei den Ferrocenylliganden TaniaPhos (**L1**) und JosiPhos (**L2**) zu: Diese vermitteln Grignard-1,4-Additionen an cyclische und acyclische Enone sowie  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester mit fünf- bis zehnmal höheren *R/S*-Selektivitäten als alle zuvor eingesetzten Katalysatoren und ergaben 85–95% *ee* mit einer großen Bandbreite von Substraten. Das Katalysatorsystem bewirkt stark unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden möglichen Additionskanäle, sodass die direkte 1,2-Addition des Grignard-Reagens an die Carbonylgruppe minimiert oder vollständig unterdrückt wird. Darüber hinaus sind die Reaktionen gegen Spuren von Wasser und Sauerstoff unempfindlich und beanspruchen nur sehr geringe Katalysatormengen (0.2 Mol-% in einem Beispiel). Eine weitere Vereinfachung der Synthese resultiert aus dem Einsatz eines luftstabilen Präkatalysators aus **L2** und  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ , sodass man der „perfekten“ Reaktion schon recht nahe kommt. In Tabelle 1 sind die derzeit besten Kombinationen von Liganden und Substraten zusammengestellt.

Dieses Katalysatorsystem kennt nur wenige Einschränkungen, die eine Anwendung in der Synthese beeinträchtigen könnten: 1) Bei  $\alpha$ -verzweigten Grignard-Verbindungen sinkt die Enantioselektivität oft drastisch; 2) sterisch stark gehinderte Enone wie  $\text{RCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{tBu}$  ( $\text{R}=\text{Alkyl}$ ) ergeben sehr niedrige Enantioselektivitäten (um 40% *ee*); 3) die weniger reaktiven  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester reagieren nur langsam und in niedrigen chemischen Ausbeuten mit  $\text{MeMgBr}$  (bei allerdings gleichbleibend hohen *ee*-Werten); 4) eine C-C-Doppelbindung im Grignard-Reagens senkt die Enantioselektivität


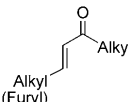
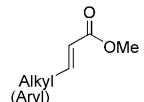


**Abbildung 1.** Ausgewählte *ee*-Höchstwerte für katalytische Additionen von  $\text{BuMgX}$  an 2-Cyclohexenon (der zum Vergleich mit aufgenommenen Punkt „d“ markiert eine Addition von  $\text{MeMgI}$  an Benzylidenacetone). Die den Datenpunkten a–i entsprechenden Liganden sind in Lit. [3a–i] beschrieben. Cy = Cyclohexyl.

[\*] Dr. S. Woodward  
School of Chemistry  
The University of Nottingham  
Nottingham NG72RD (Großbritannien)  
Fax: (+44) 115-951-3564  
E-mail:  
simon.woodward@nottingham.ac.uk

[\*\*] Der Titel der englischen Fassung, „Organocopper for the Craftsman Cuning at His Trade“, ist dem Anfang des Gedichts „Cold Iron“ von Rudyard Kipling (1835–1936) angelehnt: „Gold is for the mistress—silver for the maid—copper for the craftsman cunning at his trade“.

**Tabelle 1:** Enantiomerenüberschüsse (*ee* in %) für 1,4-Additionen von Grignard-Reagentien an Substrate in Gegenwart der Liganden **L1** oder **L2**.

Grignard-Reagens RMgX	Acceptoren		
R =			
Me	90 <b>L1</b>	97–98 <b>L2</b>	93 <b>L2</b> (slow)
<i>n</i> -Alkyl	94–96 <b>L1</b>	90–95 <b>L2</b>	84–99 <b>L2</b>
$\alpha$ -verzweigt	54–92 <b>L1</b>	48–86 <b>L2</b>	[a]
$\beta$ -verzweigt	95 <b>L1</b>	92 <b>L2</b>	[a]
Ph	40 <b>L2</b>	76 <b>L2</b>	[a]

[a] Nicht bekannt.

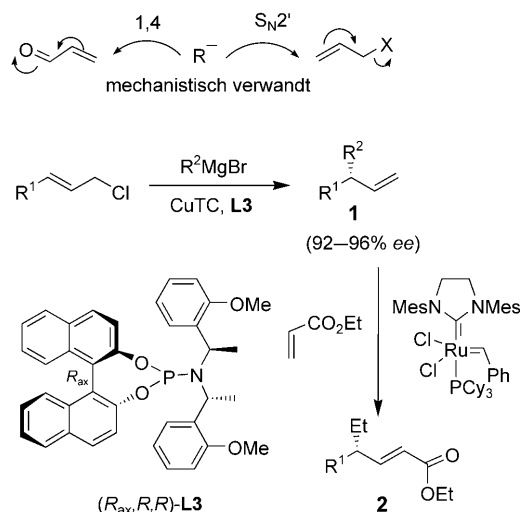
um etwa 10 % im Vergleich zum Stammkohlenwasserstoff. Diese kleineren Einschränkungen sollten als Anreiz für die Entwicklung zukünftiger Katalysatoren betrachtet werden.

Die neue Methode von Feringa und Mitarbeitern hält schließlich noch einen weiteren großen Vorteil bereit: Bei den Umsetzungen entstehen zunächst hochreaktive Magnesienolate, die in Eintopfreaktionen abgefangen werden können – eine Möglichkeit, von der man zweifellos bald Gebrauch machen wird.

Durch den Einsatz von Grignard-Nucleophilen erzielte die Gruppe von Alexakis auch bei  $S_N2'$ -Reaktionen an Allylhalogeniden bemerkenswerte Fortschritte (Schema 1).<sup>[7]</sup> Diese Reaktionen verlaufen nach einem ähnlichen Mechanismus wie 1,4-Additionen an Enone, mit dem Unterschied, dass hier die

Zweielektronenverschiebung zur Abspaltung von  $X^-$  führt, und nicht zur Verlagerung der Ladung auf das Carbonyl-Sauerstoffatom.<sup>[8]</sup> Zum Übergangszustand bei ligandvermittelten asymmetrischen Additionen von Organometallreagentien an (*E*)- $RCH=CHCH_2X$  ist zurzeit nur wenig bekannt, und trotz intensiver Studien zu Katalysatorsystemen in den vergangenen fünf Jahren wurden nur in Sonderfällen Stereoselektivitäten über 90 % erzielt. Die Kombination eines Grignard-Reagens mit einem chiralen Liganden hat jedoch auch bei dieser Reaktion zu einer allgemein anwendbaren Strategie geführt. Bei den Umsetzungen einer Reihe von Allylchloriden mit Grignard-Reagentien wurden die Alkene **1** mit Chiralitätszentren in  $\alpha$ -Stellung in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantio-

selektivität isoliert. Die Methoxygruppen in **L3** sind von entscheidender Bedeutung, aber man kann zurzeit nur spekulieren, ob diese Einheiten als verbrückende Liganden zum Magnesium wirken. Zugabe von Ethylacrylat und 5 Mol-% des Grubbs-II-Katalysators zur Reaktionsmischung führt direkt und in mäßigen bis guten Ausbeuten zu den ungesättigten Estern **2**, die ausgezeichnete Substrate für die Josiphos(**L2**)-vermittelte Addition eines weiteren Grignard-Reagens mit Feringas Katalysatorsystem sein sollten. Das Potenzial für mehrstufige Eintopfreaktionen, die zu Produkten mit zwei oder drei benachbarten Stereozentren führen, ist offenkundig.

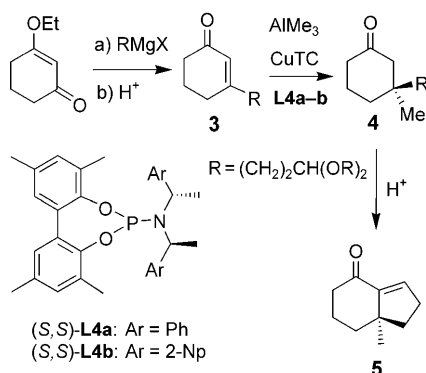


**Schema 1.** Synthese chiraler ungesättigter Ester.  $R^1 = \text{Ph}$ , 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Cy;  $R^2 = \text{Et}$ , 3-Butenyl, 4-Pentenyl; CuTC = Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat; Mes = 2,4,6-Tri-methylphenyl.

Die Zinkanaloga der Grignard-Reagentien,  $RZnX$ , sind oft nicht reaktiv genug für den Einsatz in katalytischen asymmetrischen 1,4-Additionen oder  $S_N2'$ -Reaktionen. Dieses Problem wurde jedoch kürzlich in unserer Arbeitsgruppe gelöst. Die Strategie besteht darin, die Rückreaktion im Schlenk-Gleichgewicht zu begünstigen und damit  $RZnCl$  wieder in  $R_2Zn$  und  $ZnCl_2$  umzuwandeln.<sup>[9]</sup> Da die so gebildete Diorganozinkverbindung reaktiver ist, gelangen die kupferkatalysierten  $S_N2'$ -Reaktionen von (*Z*)- $ArCH=C(CH_2Cl)CO_2Me$  zu  $ArCHRC(=CH_2)CO_2Me$  mit guten Enantioselektivitäten (80–90 % *ee*) in der Gegenwart einfacher chiraler Amine. (Gewöhnlich ergeben *Z*-Allylhalogenide bei  $S_N2'$ -Reaktionen deutlich niedrigere *ee*-Werte – ein bislang weitgehend ungelöstes Problem.) Der Kniff bei diesen Umsetzungen mit  $RZnCl$  besteht in der Zugabe von Methylalumoxan  $[MeAlO]_n$ ; dieses bindet  $ZnCl_2$ , sodass das Gleichgewicht weg vom thermodynamisch günstigen  $RZnCl$  auf die Seite von  $ZnR_2$  verschoben wird. Die thermodynamische Triebkraft liefert vermutlich die Bildung starker Al-Cl-Bindungen. Wenn auch nicht die Zink-Grignard-Verbindungen selbst reagieren, so ist dieser Ansatz dennoch vergleichbar erfolgreich.

Als ein abschließendes Beispiel für die rasante Entwicklung der Organokupferchemie haben Alexakis und Mitarbeiter die stärkere Lewis-Acidität und Oxophilie von Organoaluminiumreagentien genutzt, um eine weitere anspruchsvolle Substratklasse umzusetzen, die der klassischen Organocupratchemie Probleme bereitet hat:  $\beta$ -disubstituierte Enone (Schema 2).<sup>[10]</sup> Die sterische Hinderung in Enonen wie **3** führt gewöhnlich zu einer sehr geringen Reaktivität. Mit  $AlMe_3$  und nur 4 Mol-% der chiralen Liganden **L4a** oder **L4b** gelang jedoch die hoch effiziente katalytische Synthese der Cyclohexanone **4** (91–95 % *ee*), die ein quartäres Stereozentrum enthalten. Interessanterweise stören Acetalgruppen die Umsetzung nicht, sodass bicyclische Strukturen wie **5** auf diesem Wege schnell zugänglich sind.

Das Bild bei kupfervermittelten asymmetrischen Reaktionen wandelt sich schnell: An die Stelle stöchiometrisch eingesetzter chiraler Reagentien,



**Schema 2.** Hoch enantioselektiver Aufbau quartärer Stereozentren durch konjugierte Addition von  $\text{AlMe}_3$ .  $\text{R} = \text{Et}$ ,  $i\text{Bu}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CH}_2$  ( $n = 2, 3$ ),  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OR})_2$ ;  $\text{Np} = \text{Naphthyl}$ .

die kaum generell anwendbar und oft auf ein einziges Substrat beschränkt waren, treten leistungsfähigere, allgemeine katalytische asymmetrische Prozesse. Alle hier beschriebenen Strategien kommen mit 5 Mol-% oder weniger der Kupfer(I)-Salze aus. Zwar sind einige Kombinationen von Organometallreagentien und Substraten bei konjugierten Additionen und  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktionen immer noch problematisch, aber wir können zuversichtlich sein, dass bald Liganden entdeckt werden, die auch diese verbleibenden Aufgaben lösen.

Online veröffentlicht am 29. Juli 2005

- [1] M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308–2315.
- [2] a) J. J. Eisch, *Organometallics* **2002**, 21, 5439–5463; b) *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [3] a) K.-H. Ahn, R. B. Klassen, S. J. Lipard, *Organometallics* **1990**, 9, 3178–3181 (74% ee, 3–5 Mol-%  $\text{L}^*$ ); b) M. Specha, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1219–1230 (60% ee, 4 Mol-%  $\text{L}^*$ ); c) Q. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4467–4478 (60% ee, 5–10 Mol-%  $\text{L}^*$ ); d) M. van Klaveren, F. Lambert, D. J. F. M. Eijkelkamp, D. M. Grove, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6135–6138 (76% ee, 9 Mol-%  $\text{L}^*$ ); e) D. Seebach, G. Jaeschke, A. Pichota, L. Audergon, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2515–2519 (78% ee, 5 Mol-%  $\text{L}^*$ ); f) E. L. Strangeland, T. Sammakia, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16503–16510 (83% ee, 12 Mol-%  $\text{L}^*$ ); g) M. Kanai, Y. Nakagawa, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3831–3842 (81% ee, 10 Mol-%  $\text{L}^*$ ; 92% ee sind möglich, dazu werden allerdings 32 Mol-%  $\text{L}^*$  benötigt); h) A. L. Braga, S. J. N. Silva, D. S. Lüdtke, R. L. Drekener, C. C. Silveira, J. B. T. Rocha, L. A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7329–7331 (62% ee, 10 Mol-%  $\text{L}^*$ ); i) S. A. Modin, P. Pinho, P. G. Andersson, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 549–553 (71% ee, 5 Mol-%  $\text{L}^*$ ).
- [4] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard,

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5834–5838. Vor dieser Veröffentlichung gab es lediglich Hinweise darauf, dass JosiPhos und verwandte Liganden leistungsfähige Additive in asymmetrischen 1,4-Additionen sein könnten; siehe z. B.: H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, 19, 3–16.

- [5] F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12784–12785.
- [6] F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2812–2816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2752–2756.
- [7] K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2480–2482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426–2428.
- [8] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 194–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 186–204.
- [9] P. J. Goldsmith, S. J. Teat, S. Woodward, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2275–2277; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2235–2237.
- [10] M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1400–1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1376–1378.