

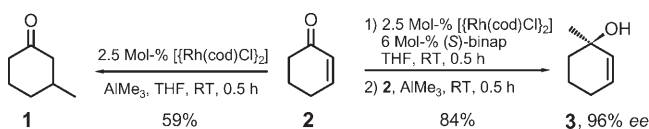
Rhodiumkatalysierte enantioselektive 1,2-Addition von Organoaluminiumverbindungen an cyclische Enone

Jürgen Siewert, René Sandmann und Paultheo von Zezschwitz*

Professor Armin de Meijere gewidmet

Die 1,2-Addition von Organometallverbindungen an Carbonylgruppen zählt zu den wichtigsten Methoden der C-C-Bindungsbildung in der organischen Synthese. In den vergangenen Jahren wurden Übergangsmetallkatalysierte Verfahren entwickelt, nach denen sich unterschiedlichste Aldehyde stereoselektiv umsetzen lassen.^[1] Dagegen gestaltet sich die entsprechende Transformation von Ketonen und insbesondere konjugierten Enonen immer noch schwierig, und es existieren hierfür nur wenige geeignete Katalysatorsysteme.^[2] Asymmetrische 1,4-Additionen von Organometallverbindungen an α,β -ungesättigte Ketone unter Cu-, Pd- und Rh-Katalyse wurden dagegen ausführlich beschrieben.^[3] Bei unseren Arbeiten zur Totalsynthese des Naturstoffs Spirodionensäure^[4] untersuchten wir solche Rh-katalysierten enantioselektiven Michael-Additionen an cyclische Enone, wobei wir von Organoaluminiumverbindungen ausgingen, die unseres Wissens bislang noch nicht in Verbindung mit Rh-Katalysatorsystemen verwendet wurden.^[5]

Erwartungsgemäß führte die Behandlung von Cyclohex-2-enon (**2**) mit $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (cod = Cyclooctadien) und einem Äquivalent AlMe_3 zur Bildung von 3-Methylcyclohex-2-enol (**3**) mit einer Enantioselektivität von 96 % ee (Eintrag 9 in Tabelle 1).



Schema 1. Rhodiumkatalysierte Addition von AlMe_3 an **2** (Ausbeuten gaschromatographisch bestimmt).

xanon (**1**) (Schema 1). Um eine enantioselektive Umsetzung zu erreichen, wurde in situ bereitetes $[\{\text{Rh}[(S)\text{-binap}]\text{Cl}\}_2]$ als Katalysator eingesetzt, wobei die Reaktion nun einen anderen Verlauf nahm. Statt der beabsichtigten 1,4-Addition wurde eine hochselektive 1,2-Addition beobachtet, die 1-Methylcyclohex-2-enol (**3**) mit einem Enantiomerenüberschuss (ee) von 96 % lieferte. Der Allylalkohol **3** ist ein Ag-

gregationspheromon des Douglasien-Borkenkäfers, dessen mehrstufige Synthese bereits beschrieben wurde,^[6] sodass wir dem Produkt der Umsetzung anhand des optischen Drehwerts die *R*-Konfiguration zuweisen konnten.

Da die Reaktion von **2** zu **3** offenbar die erste enantioselektive Rh-katalysierte 1,2-Addition an ein Enon ist, wurden zunächst die Reaktionsparameter sorgfältig optimiert.^[7,8] Bei Reaktionstemperaturen von 0 °C oder –20 °C konnte eine geringfügig höhere Enantioselektivität festgestellt werden (98 % ee), allerdings bei deutlich geringerer Reaktionsgeschwindigkeit (Tabelle 1, Einträge 1–3). Mit an-

Tabelle 1: Einfluss der Reaktionstemperatur und der Rh^I-Quelle bei der Synthese von **3**.^[a]

Nr.	Katalysator	T [°C]	t [h] ^[b]	Ausb. [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
1	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	RT	0.5	84	96
2	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	0	3.8	85	97
3	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	–20	26	47 ^[e]	98
4	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$	0	5.0	81	99
5	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{acac})]$	0	5.0	77	98
6	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$	0	2.0	97	> 99
7	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$	RT	0.5	78	97
8	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$ ^[f]	RT	2.5	61	98
9	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$ ^[g]	RT	1.5	4	n.b.

[a] 2.5 Mol-% der zweikernigen oder 5 Mol-% der einkernigen Rh-Vorstufe, 6 Mol-% (*S*)-binap, THF, 0.5 h, RT, dann **2**, AlMe_3 (1.0 Äquiv.).

[b] Zeit bis zum vollständigen Umsatz von **2**. [c] Gaschromatographisch bestimmte Ausbeute an **3**. [d] Bestimmt mit GC an chiraler Phase.

[e] 49 % Umsatz. [f] 0.5 Mol-% Rh-Vorstufe und 1 Mol-% binap.

[g] 0.05 Mol-% Rh-Vorstufe und 0.1 Mol-% Binap. n.b. = nicht bestimmt.

deren Katalysatorvorstufen ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede, sofern Komplexe mit nichtkoordinierenden oder zweizähligen Gegenionen eingesetzt wurden (Tabelle 1, Einträge 4 und 5). Mit $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$ erhöhte sich hingegen die Ausbeute auf 97 % bei 99 % ee (Eintrag 6). Auch mit nur 1 Mol-% des in situ gebildeten Komplexes wurden immer noch gute Ergebnisse erzielt, mit 0.1 Mol-% Katalysator brach der Umsatz allerdings ein (Tabelle 1, Einträge 7–9).

In Untersuchungen zum Einfluss des Lösungsmittels zeigte sich Tetrahydrofuran (THF) als beste Wahl. Bei Verwendung anderer Ether sank die Ausbeute in der Reihenfolge 1,2-Dimethoxyethan > Dioxan > Et_2O ; Kohlenwasserstoffe wie Toluol erwiesen sich wegen einer deutlich höheren Hintergrundreaktivität als ungeeignet.^[9] Um den Einfluss des Liganden auf die Chemoselektivität zu untersuchen, wurden unterschiedliche ein- und zweizählige Liganden (PPh_3 , $\text{P}(n\text{Bu})_3$, dppe, dppb, diop) getestet,^[10] jedoch konnte in

[*] J. Siewert, R. Sandmann, Dr. P. von Zezschwitz
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-9475
E-Mail: pzezs@gw.dg
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/zezschwitz/>

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

keinem Fall das 1,2-Addukt **3** oder das 1,4-Addukt **1** in mehr als 10 % Ausbeute erhalten werden. Wurde die Umsetzung nur in Gegenwart von binap ohne Rh-Vorstufe durchgeführt, konnte keinerlei Umsatz beobachtet werden, weshalb eine Rh-binap-Spezies als Katalysator wirksam sein muss.

Unter den Reaktionsbedingungen wird nur eine der Methylgruppen von AlMe_3 übertragen, denn mit substöchiometrischen Mengen des Alans blieb der Umsatz unvollständig (Tabelle 2, Eintrag 1). Dimethylaluminiumchlorid und -meth-

Tabelle 2: Einfluss des Aluminiumreagens bei der Synthese von **3**.^[a]

Nr.	Reagens	Äquiv.	t [h]	Ausb. [%] ^[b]
1	AlMe_3	0.33	4	33 ^[c]
2	AlMe_2Cl	1.0	2	60
3	AlMe_2OMe	1.0	1	47 ^[d]
4	AlMeCl_2	1.0	3	0
5	DABCO-2 AlMe_3	1.0	1.75 ^[e]	98

[a] 2.5 Mol-% $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$, 6 Mol-% (S)-binap, THF, 0.5 h, RT, dann **2**, Alan, RT. [b] Gaschromatographisch bestimmte Ausbeute an **3**. [c] 74 % Umsatz. [d] 50 % Umsatz. [e] Reaktionstemperatur 0 °C.

oxid konnten ebenfalls verwendet werden, führten aber zu schlechteren Ergebnissen; das entsprechende Dichlorid verursachte eine rasche Zersetzung (Tabelle 2, Einträge 2–4). Dagegen kann das freie, pyrophore AlMe_3 ohne Abstriche durch das luftstabile, leichter handhabbare Lewis-Säure/Base-Addukt^[11] aus 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und zwei Äquivalenten AlMe_3 ersetzt werden (Tabelle 2, Eintrag 5).

Unter den optimierten Bedingungen wird **3** in 84 % Ausbeute mit 98 % ee isoliert (Tabelle 3, Eintrag 1). Um die

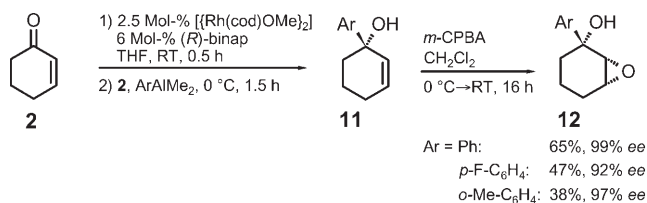
Tabelle 3: Substratbreite der Reaktion.^[12]

Nr.	Substrat	T [°C], t [h]	Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	Cyclohex-2-enon (2)	0, 2	84	98
2		60, 3.5	86	99
3		RT, 2.5	31	99
4	Cyclohept-2-enon (6)	0 → RT, 3	74	98
5	Cyclopent-2-enon (7)	0 → RT, 2	10	n.b.
6		RT, 1	28 ^[c]	> 95
7		RT, 3.5	49	7
8	Propiophenon (10)	Δ, 8	14 ^[d]	54

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Bestimmt mit GC an chiraler Phase. [c] 50 % Umsatz. [d] Gaschromatographisch bestimmte Ausbeute bei 14 % Umsatz.

Anwendungsbreite der neuen Methode zu untersuchen, wurden einige Derivate des Stammsystems **2** eingesetzt. Ausgehend von 2- oder 3-Methylcyclohex-2-enon wurde kein 1,2-Addukt gebildet. Geminale Methylgruppen an C-4 oder C-5 des sechsgliedrigen Rings werden toleriert, aber die Reaktivität dieser Substrate ist deutlich niedriger. Aus diesem Grund sind höhere Reaktionstemperaturen erforderlich, dennoch werden die 1,2-Addukte mit exzellenter Enantioselektivität in hoher (**4**) bzw. moderater (**5**) Ausbeute erhalten (Tabelle 3, Einträge 2 und 3). Auch Cyclohept-2-enon (**6**) lässt sich auf diese Weise mit guter Ausbeute zum entsprechenden Allylalkohol umsetzen (Tabelle 3, Eintrag 4). Fünfgliedrige cyclische Enone sind dagegen problematisch, da ihre 1,2-Addukte sehr leicht zu flüchtigen Dienen dehydratisieren. So ergab Cyclopent-2-enon (**7**) das Zielprodukt nur in 10 % Ausbeute und das Cyclopentenon **8** mit geminalen Methylgruppen nur in 28 % Ausbeute (Tabelle 3, Einträge 5 und 6). Als Nebenprodukte entstehen auch oligomere Verbindungen, die mit GC-MS nachgewiesen wurden. Vermutlich kommt es durch katalysierte oder unkatalysierte 1,4-Additionen zur Bildung kleiner Mengen an Aluminiumenolaten, die mit dem eingesetzten Enon in oligomerisierenden Michael-Additionen reagieren.^[5a,d] Auch für acyclische Enone (**9**, Eintrag 7) und Arylketone (**10**, Eintrag 8) scheint das Katalysatorsystem ungeeignet.

Neben der Methylierung ermöglicht die Methode auch die 1,2-Arylierung von Enonen.^[13] Bei Verwendung von Aryldialkylalanen, die in situ aus AlMe_2Cl und den entsprechenden Grignard-Reagentien erzeugt wurden, wird fast ausschließlich der aromatische Rest übertragen, denn neben den 1-Arylcyclohex-2-enolen **11** fielen nur Spuren des Methyladdukts **3** an (Schema 2). Wegen ihrer geringen Stabilität



Schema 2. 1,2-Arylierung von Cyclohex-2-enon (**2**) mit anschließender Epoxidierung (Ausbeuten der isolierten Produkte über zwei Stufen).

wurden die Allylalkohole **11** ohne Aufreinigung direkt zu den diastereomerenreinen Epoxiden **12** oxidiert, die in moderaten Ausbeuten mit sehr guten ee-Werten erhalten wurden.^[12]

Der Katalysezyklus könnte mit einer Transmetallierung des organischen Rests von Aluminium auf Rhodium beginnen, was dem ersten Schritt der Rh-katalysierten 1,4-Addition von Arylboronsäuren entspräche.^[3d] Dies wird auch durch die beobachtete höhere Reaktivität von $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$ gegenüber $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ gestützt. Da aber nach Zugabe des Enons **2** zu einer vorab gerührten Mischung aus $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$, binap und AlMe_3 im Verhältnis 0.5:1:1 keine Produktbildung erfolgte, kann im nächsten Schritt keinesfalls eine einfache 1,2-Addition einer so gebildeten Rh-Me-Spezies an das Enon erfolgen.

Die hier beschriebene 1,2-Addition ist unseres Wissens die erste Methode, nach der cyclische Enone ohne raumfordernden Substituenten in α -Position enantioselektiv umgesetzt werden können. Unter Verwendung des leicht zugänglichen Rhodium/binap-Katalysatorsystems in Verbindung mit kostengünstigen Alanen werden hoch enantiomerenangereicherte Allylalkohole erhalten, die wertvolle Ausgangsstoffe für weitere Synthesen sind. Mit Kenntnis des genauen Reaktionsmechanismus sollte es künftig gelingen, den Anwendungsbereich der Reaktion bezüglich der Carbonylverbindungen wie der Alane auszudehnen.

Eingegangen am 12. März 2007

Online veröffentlicht am 14. August 2007

Stichwörter: 1,2-Additionen · Asymmetrische Katalyse · Enone · Organoaluminiumverbindungen · Rhodium

- [1] a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833–856; b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757–824.
- [2] a) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 286–289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 284–287; b) J. M. Betancort, C. Garcia, P. J. Walsh, *Synlett* **2004**, 749–760; c) H. Li, C. Garcia, P. J. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5425–5427; d) H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8355–8361.
- [3] Cu-Katalyse: a) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236; Pd-Katalyse: b) T. Nishikata, Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. Miyaoura, *Organometallics* **2005**, 24, 5025–5032; Rh-Katalyse: c) „Organoboranes for Syntheses“: N. Miyaoura, *ACS Symp. Ser.* **2001**, 783, 94–107 (Hrsg.: P. V. Ramachandran, H. C. Brown); d) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829–2844; e) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169–196; f) T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 13–21.
- [4] J. Siewert, A. Textor, S. Grond, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2007**, DOI: 10.1002/chem.200601688.
- [5] 1,4-Additionen von Alanen an Enone unter Cu- und Ni-Katalyse wurden bereits beschrieben: a) E. C. Ashby, G. Heinsohn, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3297–3299; b) L. Bagnell, E. A. Jeffery, A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 801–815; c) J. Kabbara, S. Flemming, K. Nickisch, H. Neh, J. Westermann, *Tetrahedron* **1995**, 51, 743–754; d) P. K. Fraser, S. Woodward, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 776–783; e) Y.-S. Kwak, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3385–3388; f) A. Alexakis, V. Albrow, K. Biswas, M. d'Augustin, O. Prieto, S. Woodward, *Chem. Commun.* **2005**, 2843–2845.
- [6] a) D. P. G. Hamon, K. L. Tuck, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4829–4835; b) M. J. Södergren, S. K. Bertilsson, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6610–6618.
- [7] Mit anderen Organometallverbindungen wurden bereits Rh-katalysierte 1,2-Additionen an C-O- und C-N-Doppelbindungen beschrieben. Aldehyde: a) K. Suzuki, S. Ishii, K. Kondo, T. Aoyama, *Synlett* **2006**, 648–650; Aldimine: b) R. B. C. Jagt, P. T. Toullec, D. Geerdink, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2855–2857; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2789–2791; Cyclobutanon: c) T. Matsuda, M. Makino, M. Murakami, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1257–1259; α -Dicarbonylverbindungen: d) S. Oi, M. Moro, H. Fukuhara, T. Kawashiki, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4351–4361; e) R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3431–3434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3353–3356; Trifluormethylketone: f) S. L. X. Martina, R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2006**, 4093–4095.
- [8] Die erste Rh-katalysierte Methylierung wurde kürzlich bei der Addition von ZnMe_2 an Aldimine beschrieben: T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 979–981.
- [9] Unkatalysierte 1,2-Additionen von Alanen an Enone sind bekannt: a) J. Hooz, R. B. Layton, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 7320–7322; b) E. C. Ashby, S. A. Noding, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4792–4797; c) J. Kabbara, S. Flemming, K. Nickisch, H. Neh, J. Westermann, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1489–1493.
- [10] Eine vergleichbare Änderung der Chemoselektivität wurde bereits bei α,β -ungesättigten Aldehyden beobachtet: M. Ueda, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4450–4452; $\text{dppe} = \text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2$, $\text{dppb} = \text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$, $\text{diop} = O$ -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan.
- [11] K. Biswas, O. Prieto, P. J. Goldsmith, S. Woodward, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2272–2274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2232–2234.
- [12] Experimentelle Details, die Bestimmung der *ee*-Werte und die analytischen Daten der Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [13] Andere Trialkylalane lassen sich bislang noch nicht verwenden; so erfolgte kein Umsatz mit $\text{Al}i\text{Bu}_3$, hingegen wurde nach Umsetzung mit AlEt_3 überwiegend Cyclohexanon erhalten.