

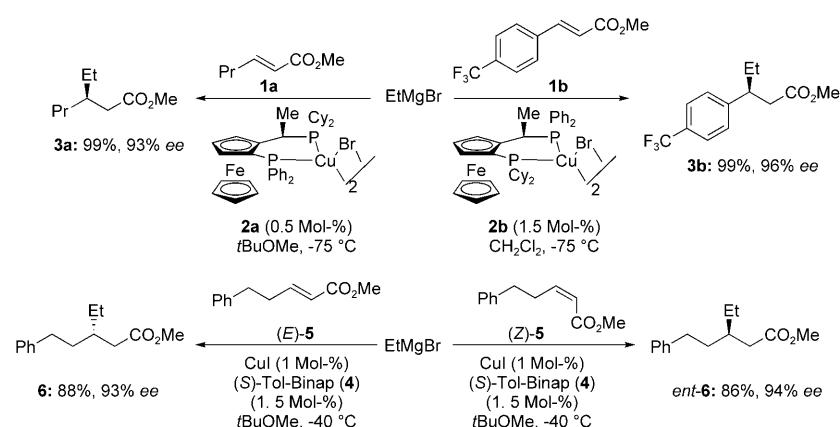
# Cu-katalysierte asymmetrische Michael-Additionen mit Mg-, Zn- und Al-Verbindungen: ein effizienter Weg zu chiralen Molekülen\*\*

Tobias Thaler und Paul Knochel\*

Asymmetrische Katalyse · Homogene Katalyse ·  
Kupfer · Michael-Additionen

**K**upferkatalysierte asymmetrische konjugierte Additionen von metallorganischen Verbindungen an geeignete Michael-Akzeptoren sind bereits seit zwei Jahrzehnten ein wichtiges Forschungsgebiet. Durch Feinabstimmung der Reaktionsbedingungen, der metallorganischen Reagentien, des Katalysators und der chiralen Liganden konnten neue Methoden gefunden werden, die die jeweiligen konjugierten Addukte mit sehr hohen Enantioselektivitäten liefern.<sup>[1]</sup> In diesem Highlight soll ein kurzer Überblick über die Errungenschaften im Bereich der kupferkatalysierten asymmetrischen Michael-Addition gegeben werden, dessen Schwerpunkt auf den wichtigsten aktuellen Publikationen liegt.

Kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Additionen mit Grignard-Reagentien wurden als erste untersucht.<sup>[2]</sup> Durch Verwendung von chiralen Ferrocenylliganden, z. B. Tania-phos<sup>[3]</sup> oder Josiphos,<sup>[4]</sup> gelangen Michael-Additionen mit EtMgBr an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester, wie **1a** und **1b**. In Gegenwart von 0.5–1.5 Mol-% der regiosomeren Kupfer-Ligand-Komplexe **2a** oder **2b** konnten die entsprechenden Addukte **3a** und **3b** in 99% Ausbeute und 93 bzw. 96% ee erhalten werden.<sup>[5]</sup> Interessanterweise können unter Verwendung von (*S*)-Tol-Binap (**4**) und in Gegenwart von CuI (1 Mol-%) stereoselektive Additionen sowohl an *E*- als auch an *Z*-konfigurierten ungesättigten Estern ((*E*)-**5** und (*Z*)-**5**) durchgeführt werden, wobei man die beiden zueinander enantiomeren Michael-Addukte **6** und *ent*-**6** in 93 bzw. 94% ee erhält.<sup>[6]</sup> Während der Reaktion tritt keine Isomeri-



**Schema 1.** 1,4-Addition an nichtcyclische ungesättigte Ester.

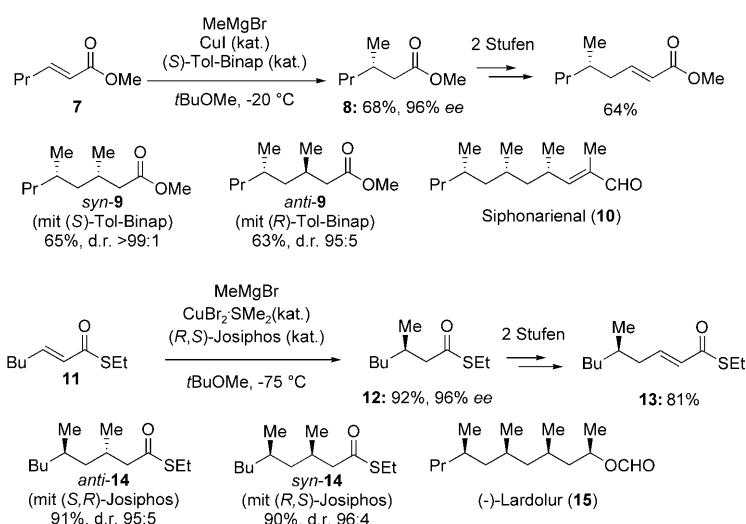
sierung des empfindlichen *Z*-konfigurierten Esters ((*Z*)-**5**) auf (Schema 1).

Diese Methode lässt sich auch direkt auf die Addition von MeMgBr an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **7** in Gegenwart von (*S*)-Tol-Binap (**4**) und CuI anwenden, die zum konjugierten Addukt **8** führt (68%, 96% ee). Mithilfe einer iterativen Reaktionssequenz konnten *anti*-**9** (mit (*R*)-Binap) und *syn*-**9** (mit (*S*)-Binap) mit d.r.  $\geq$  95:5 hergestellt werden. Die Stereoselektivität der Additionsreaktion wird hierbei nicht durch das bereits in der Ausgangsverbindung vorhandene chirale Zentrum beeinflusst. Durch weitere Iterationen erhält man einen direkten Synthesezugang zu Siphonarienal (**10**), einem marinen Naturstoff.<sup>[7]</sup> Wenn (*R,S*)-Josiphos<sup>[4]</sup> als Ligand verwendet wird, gelingt die Addition von MeMgBr am besten mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Thioestern (**11**) als Substraten anstelle der Methylester. Diese Addition liefert das Michael-Addukt **12** in 92% Ausbeute mit 96% ee. **12** lässt sich in nur zwei Stufen in den chiralen ungesättigten Thioester **13** (81%) umwandeln. Dieser kann in einem anschließenden 1,4-Additionsschritt, abhängig von der jeweiligen Konfiguration des Josiphosliganden, zur Synthese der *syn*- oder *anti*-Produkte (*syn*-**14** und *anti*-**14**) mit d.r.  $\geq$  95:5 genutzt werden. Diese iterative Methode wurde auf die Synthese des Insektenpheromons (–)-Lardolur (**15**) angewendet (Schema 2).<sup>[8]</sup>

Zur Erweiterung des Spektrums der Organomagnesiumverbindungen, die in der asymmetrischen 1,4-Addition ver-

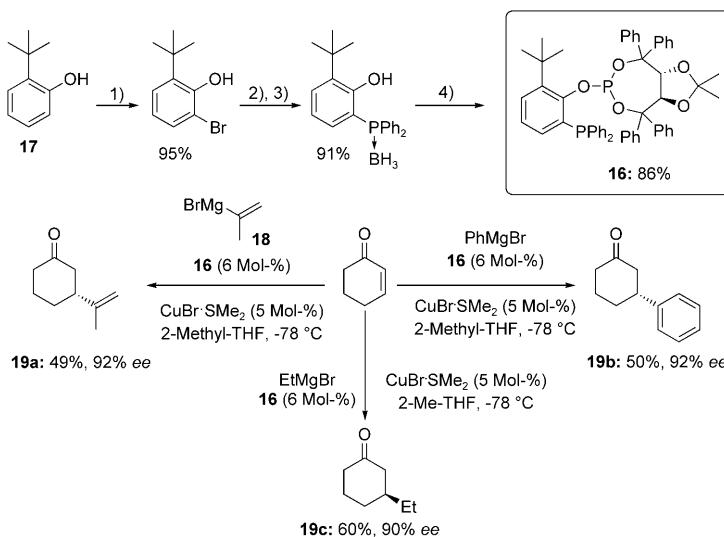
[\*] T. Thaler, Prof. Dr. P. Knochel  
Department Chemie und Biochemie,  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77680  
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem SFB 749 für finanzielle Unterstützung.



**Scheme 2.** Iterative 1,4-Addition mit MeMgBr.

wendet werden können.<sup>[9]</sup> wurde der modulare Phosphan-Phosphit-Ligand **16** aus kostengünstigem 2-*tert*-Butylphenol (**17**) und  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL) hergestellt.<sup>[10,11]</sup> Dieser Ligandenotyp ermöglicht die Verwendung einer Vielzahl verschiedener Grignard-Reagentien in der 1,4-Addition an Cyclohexenon. Hierbei stellte sich die Verwendung eines nichtpolaren, schwach koordinierenden Lösungsmittels wie 2-Methyl-THF<sup>[12]</sup> als notwendig für das Erreichen hoher Enantioselektivitäten heraus. Mit dieser Methode lieferte z.B. die Addition von 2-Propenylmagnesiumbromid (**18**) an Cyclohexenon das 1,4-Addukt **19a** mit 92 % ee. Durch Addition von PhMgBr erhielt man das cyclische Keton **19b** mit 92 % ee. Mit EtMgBr wurde das Keton **19c** mit ähnlich hohem Enantio-

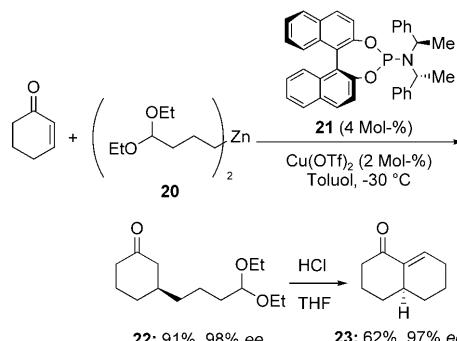


**Scheme 3.** Modularer Ligand für die Addition von Alkenyl-, Aryl- und Arylmagnesiumverbindungen. 1) NBS, *iPr*2NH (kat.), CH2Cl2, Rückfluss; 2) ClPPh2, DABCO, CH2Cl2, 0 °C → RT, dann BH3 THF, 0 °C → RT; 3) *n*BuLi, THF, 0 °C; 4) PCl3, DABCO, CH2Cl2, RT, dann TADDOL, RT. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, NBS = *N*-Bromsuccinimid.

merenüberschuss erhalten, allerdings findet der Angriff hier von der *Si*-Seite statt (Schema 3).

Bereits 1993 wurde gezeigt, dass die hochreaktiven Grignard-Reagentien vorteilhaft durch Diorganozinkverbindungen, die eine höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen, ersetzt werden können.<sup>[13,14]</sup> So ist es z. B. möglich, die funktionalisierte Organozinkverbindung **20** in Gegenwart des Phosphoramiditliganden **21** an Cyclohexenon zu addieren. Das zu erwartende Michael-Addukt **22** wird mit 98 % ee (91 % Ausbeute) erhalten. Durch Umsetzung von **22** mit Säure gelangt man zum nützlichen bicyclischen Enon **23** (62 % Ausbeute, 97 % ee; Schema 4). Diese Reaktionsfolge von asymmetrischer 1,4-Addition mit anschließender Cyclisierung lässt sich auch auf einige sieben- und achtgliedrige Enone anwenden.<sup>[15]</sup>

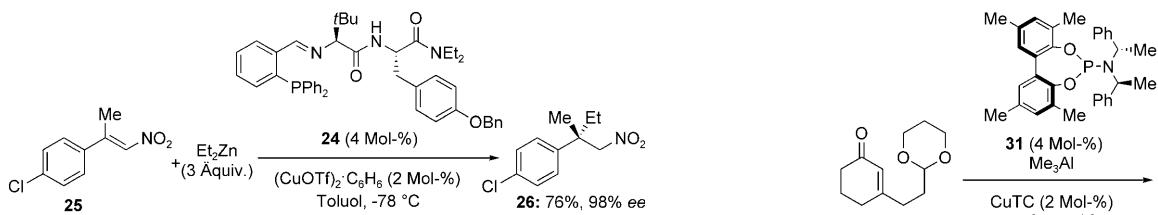
Die Einführung von chiralen quartären Zentren ist ein wichtiges Ziel in der modernen asymmetri-



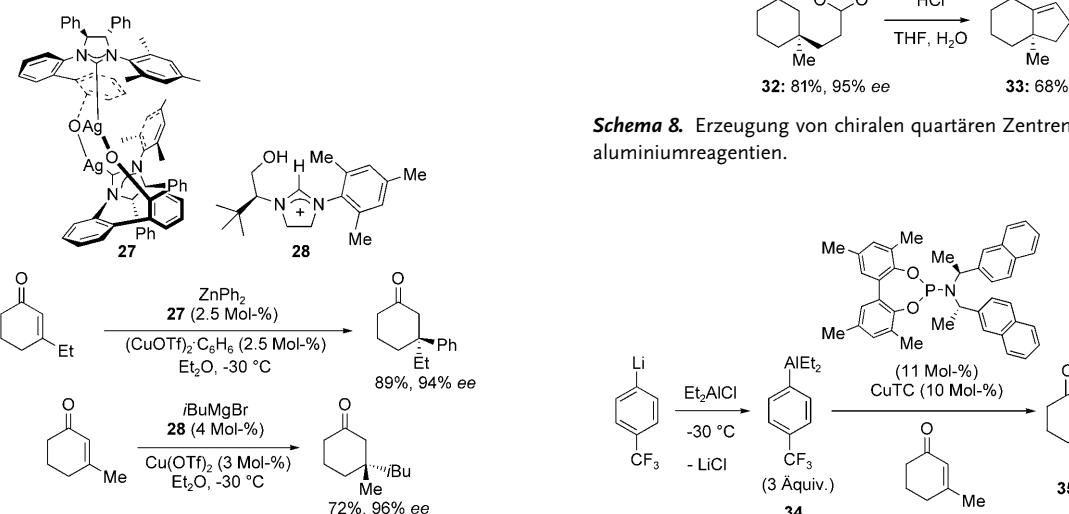
**Scheme 4.** 1,4-Addition mit einem funktionalisierten Dialkylzinkreagens.

schen Synthese,<sup>[16]</sup> das sich über die 1,4-Addition von Organozink- und Grignard-Verbindungen an  $\beta$ -disubstituierte Michael-Akzeptoren erreichen lässt. Durch Verwendung von Peptidliganden wie **24** konnten Diorganozinkreagentien enantioselektiv an Nitroolefine (z.B. **25**) addiert werden. So wurde beispielsweise die Nitroverbindung **26** mit 98 % ee (Schema 5) erhalten.<sup>[17,18]</sup>

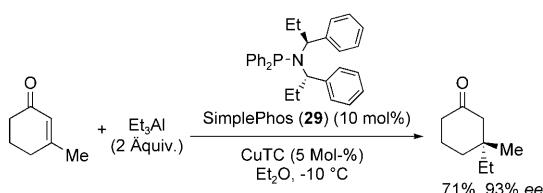
Alternativ können auch N-heterocyclische Carbénliganden (NHCs) wie **27** und **28** verwendet werden, um sowohl mit Organozink-<sup>[19]</sup> als auch mit Grignard-Reagentien<sup>[20]</sup> durch Addition an  $\beta$ -disubstituierte Cycloalkenone hoch enantioselektiv quartäre Zentren aufzubauen (Schema 6). Es ist bemerkenswert, dass auch aktivierte Cyclopentenone,<sup>[19b]</sup> die eine Esterfunktion in  $\beta$ -Position aufweisen, in der 1,4-Addition mit hohen Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden können. Die Verwendung von Liganden aus der Simplephos-Familie, z.B. **29**, ermöglicht die Durchführung von hoch enantioselektiven 1,4-Additionen mit Organoaluminiumverbindungen und den Aufbau chiraler quartärer Zentren (Schema 7).<sup>[21]</sup>



**Schema 5.** Beispiel für die Einführung eines chiralen quartären Zentrums durch Addition von Diethylzink an ein Nitroolefin.



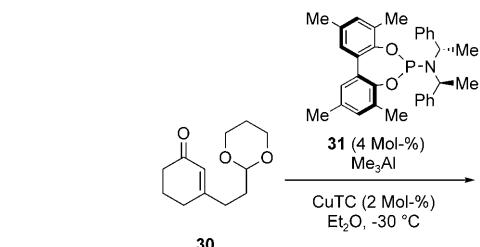
**Schema 6.** Aufbau quartärer Zentren mit Kupfer-NHC-Komplexen.



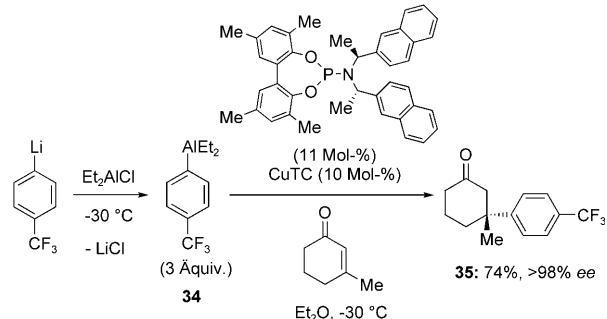
**Schema 7.** Konjugierte Addition von Trialkylaluminiumreagentien mit Simplephos-Liganden. CuTC = Kupfer(I)-thiophencarboxylat.

Funktionalisierte Enone wie **30** können stereoselektiv mit Trimethylaluminium in Gegenwart eines Phosphoramiditliganden (**31**) umgesetzt werden. Man erhält dadurch das chirale Enon **32** (95 % ee), das mit Säure zum bicyclischen Produkt **33** umgewandelt werden kann (Schema 8). Diese Methode eignet sich auch zur Erzeugung von chiralen quartären Zentren in Cyclopentanonen.<sup>[22]</sup>

Durch ein neuartiges Verfahren zur Synthese von Arylaluminiumverbindungen wie **34** ist es gelungen, Enone mit einem Arylrest am chiralen quartären Zentrum (**35**) herzustellen (Schema 9).<sup>[23]</sup> 3-Alkenylcyclohexen-2-one wie **36** verfügen über zwei konjugierte C-C-Doppelbindungen, die beide in einer konjugierten Addition umgesetzt werden können. Während man mit Trialkylaluminium- und Dialkylzinkverbindun-

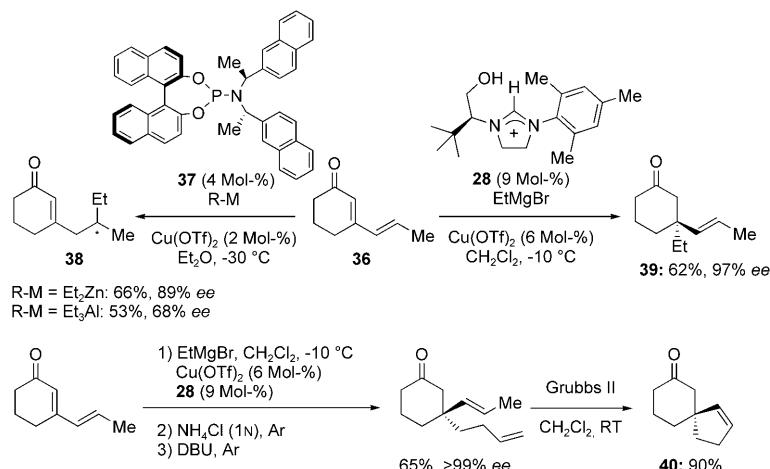


**Schema 8.** Erzeugung von chiralen quartären Zentren mit Trialkylaluminiumreagentien.



**Schema 9.** Synthese von Arylaluminiumverbindungen und anschließende Umsetzung in der 1,4-Addition.

gen in Kombination mit einem Kupfer(II)-Phosphoramiditkatalysator (**37**) selektiv die 1,6-Additionsprodukte (**38**) erhält, führt die Verwendung von Grignard-Reagentien und N-heterocyclischen Carbenliganden (**28**) zu den jeweiligen 1,4-Addukten (**39**).<sup>[24]</sup> Die letztgenannte Reaktion konnte in Kombination mit einer Metathesereaktion zur Synthese der chiralen Spiroverbundung **40** genutzt werden (Schema 10).



**Schema 10.** Regiodivergente 1,4- und 1,6-konjugierte Addition. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Grubbs II = Grubbs-Katalysator der zweiten Generation.

Dieses Highlight soll verdeutlichen, dass die konjugierte Addition von metallorganischen (Zn-, Mg- oder Al-)Verbindungen eine verlässliche Methode zur Synthese chiraler Moleküle mit hohen Enantiomerenüberschüssen geworden ist. Des Weiteren eröffnet diese Reaktion einen direkten, generellen und hoch stereoselektiven Zugang zu chiralen quartären Zentren – eine der wichtigsten und anspruchsvollsten Aufgaben in der asymmetrischen Katalyse.<sup>[16a]</sup>

- [1] Übersichtsartikel: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196; b) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236; c) F. Lopez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 179–188; d) F. Lopez, B. L. Feringa in *Asymmetric Synthesis—The Essentials* (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 78–82.
- [2] Siehe z.B.: a) K.-H. Ahn, R. B. Klassen, S. J. Lippard, *Organometallics* **1990**, 9, 3178–3181; b) D. M. Knotter, D. M. Grove, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3400–3410.
- [3] a) T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3397–3400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3212–3215; Berichtigung: T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3666; b) T. Ireland, K. Tappe, G. Grossheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 843–852; Corrigendum: T. Ireland, K. Tappe, G. Grossheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3509.
- [4] a) A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Laudert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062–4066; Übersichtsartikel: 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. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2812–2816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2752–2756.
- [6] S.-Y. Wang, S.-J. Ji, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 276–277.
- [7] T.-K. Lum, S.-Y. Wang, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2008**, 10, 761–764.
- [8] R. Des Mazery, M. Pullez, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9966–9967.
- [9] T. Robert, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7832–7835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7718–7721.
- [10] Übersichtsartikel: D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92–138.
- [11] a) R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2874–2894; b) F. Blume, S. Ze-  
molka, T. Fey, R. Kranich, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 868–883; c) J. Velder, T. Robert, I. Weidner, J.-M. Neudörfl, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1309–1315.
- [12] D. F. Aycock, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 156–159.
- [13] Übersichtsartikel über funktionalisierte Organozinkverbindungen: P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel in *Handbook of Functionalized Organometallics*, Vol. 1 (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 251–333.
- [14] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2427–2430.
- [15] R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1104–1105.
- [16] a) M. Shibusaki, S. Matsunaga in *Asymmetric Synthesis—The Essentials* (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 47–51; b) E. Fillion, A. Wilsily, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2774–2775; c) Übersichtsartikel: B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396; diastereoselektive Methode zur Einführung chiraler quartärer Zentren: d) G. Sklute, D. Amsallem, A. Shabli, J. P. Varghese, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11776–11777; e) G. Sklute, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4642–4649; f) H. Leuser, S. Perrone, F. Liron, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4703–4707; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4627–4631; g) G. Kolodney, G. Sklute, S. Perrone, P. Knochel, I. Marek, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9451–9454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9291–9294; Übersichtsartikel: h) I. Marek, G. Sklute, *Chem. Commun.* **2007**, 1683–1691.
- [17] J. Wu, D. M. Mampreian, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4584–4585.
- [18] A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14988–14989.
- [19] a) K.-S. Lee, K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7182–7184; b) M. K. Brown, T. L. May, C. A. Baxter, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1115–1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1097–1100.
- [20] D. Martin, S. Kehrli, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8416–8417.
- [21] L. Palais, I. S. Mikhel, C. Bournaud, L. Micouin, C. A. Falciola, M. Vuagnoux-d'Augustin, S. Rosset, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7606–7609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7462–7465.
- [22] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9647–9662.
- [23] C. Hawner, K. Li, V. Cirriez, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8334–8337; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8211–8214.
- [24] H. Hénon, M. Mauduit, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9262–9264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9122–9124.