

# Rhodium(I)-katalysierte enantioselektive C-C-Bindungsaktivierung

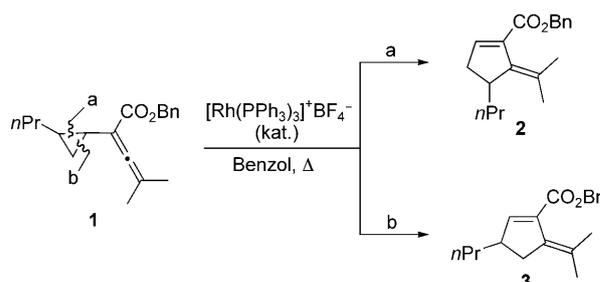
Christian Winter und Norbert Krause\*

Asymmetrische Katalyse · C-C-Aktivierungen · Cyclobutane · Rhodium · Ringweiterungen

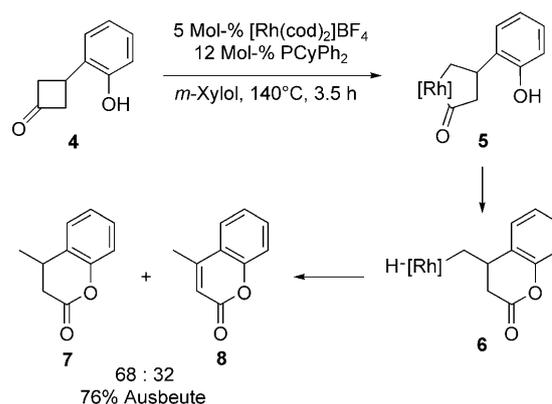
Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen sind eine tragende Säule der präparativen organischen Chemie und ermöglichen vielfältige Transformationen.<sup>[1]</sup> In der Regel kommt es dabei zur Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung durch reduktive Eliminierung zweier an das Metallzentrum gebundener Kohlenstoffatome. Die Triebkraft solcher Prozesse ist meist die Bildung einer relativ starken C-C- $\sigma$ -Bindung (ca. 350 kJ mol<sup>-1</sup>), einhergehend mit der Spaltung zweier Kohlenstoff-Metall-Bindungen (je 80–120 kJ mol<sup>-1</sup>).<sup>[2]</sup> Trotz des großen Unterschiedes in den Bindungsstärken ist allerdings auch die Rückreaktion möglich. Derartige oxidative Additionen eines Übergangsmetallkatalysators führen zur Spaltung der C-C- $\sigma$ -Bindung und ergeben meist reaktive Organometallverbindungen, die sich zur Knüpfung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung nutzen lassen.<sup>[3]</sup>

Besonders geeignet für derartige C-C-Aktivierungen sind gespannte Ringsysteme, da durch deren Spaltung die Spannungsenergie freigesetzt wird. So lassen sich nach diesem Prinzip durch Umsetzung von Vinyl- oder Allenylcyclopropanen (z. B. **1**) mit geeigneten Übergangsmetallkatalysatoren Cyclopentene **2** oder **3** aufbauen, deren Substitutionsmuster davon abhängt, in welche C-C-Bindung des Ringes der Katalysator inseriert (a oder b; Schema 1).<sup>[4]</sup> Durch die Verwendung von kationischen Rhodiumkomplexen kann eine Regioselektivität der Metallinsertion von >99:1 erreicht werden, wobei die C-C-Aktivierung der leichter zugänglichen Bindung (b) bevorzugt ist.

Auch die Ringspannung von Cyclobutanen reicht aus, um eine C-C- $\sigma$ -Bindung des Vierrings zu spalten und so für Folgereaktionen zu aktivieren. Bereits 1994 berichteten Ito, Murakami et al.<sup>[5]</sup> über die Rhodium(I)-katalysierte Ringöffnung von Cyclobutanonen des Typs **4**, die zu Acylrhodium-Intermediaten führt. In Gegenwart geeigneter nucleophiler Substituenten kann diese reaktive Spezies intramolekular abgefangen werden (Schema 2). Im Falle des *o*-Hydroxyphenyl-substituierten Cyclobutanons **4** wird die Aktivierung



**Schema 1.** Rh<sup>I</sup>-katalysierte Ringöffnung des Allenylcyclopropan **1** zu Cyclopenten **2** und **3**. Bn = Benzyl.



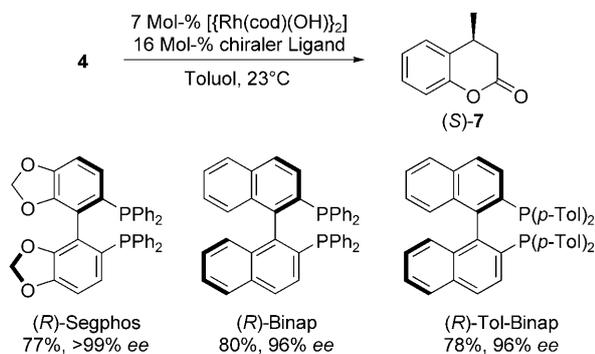
**Schema 2.** Rhodium(I)-katalysierte C-C-Aktivierung des Cyclobutanons **4**. Cy = Cyclohexyl, cod = Cycloocta-1,5-dien.

der C-C-Bindung durch Vorkoordination des Katalysators erleichtert und die gebildete Acylrhodium-Spezies direkt zum Lacton **6** abgefangen, das anschließend unter reduktiver Eliminierung zum Dihydrocumarin **7** oder durch  $\beta$ -Hydrideliminierung und nachfolgende Doppelbindungsisomerisierung zum Cumarin **8** weiterreagiert.<sup>[6]</sup> Befindet sich die *o*-Hydroxyphenylgruppe in der 2-Position des Cyclobutanons, tritt als Nebenreaktion eine CO-Extrusion auf, die nach reduktiver Eliminierung im entsprechenden Cyclopropylphenol resultiert. Diese Nebenreaktion kann allerdings vermieden werden, indem die Reaktion in einer CO-Atmosphäre durchgeführt wird.

Cyclobutanone mit einem achiralen Substituenten in der 3-Position haben enantiotopie C-C- $\sigma$ -Bindungen. Die selektive Aktivierung einer dieser Bindungen ist von besonderem

[\*] C. Winter, Prof. N. Krause  
Organische Chemie, Technische Universität Dortmund  
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)  
Fax: (+49) 231-755-3884  
E-Mail: norbert.krause@tu-dortmund.de  
Homepage: <http://www.chemie.uni-dortmund.de/groups/krause/index.html>

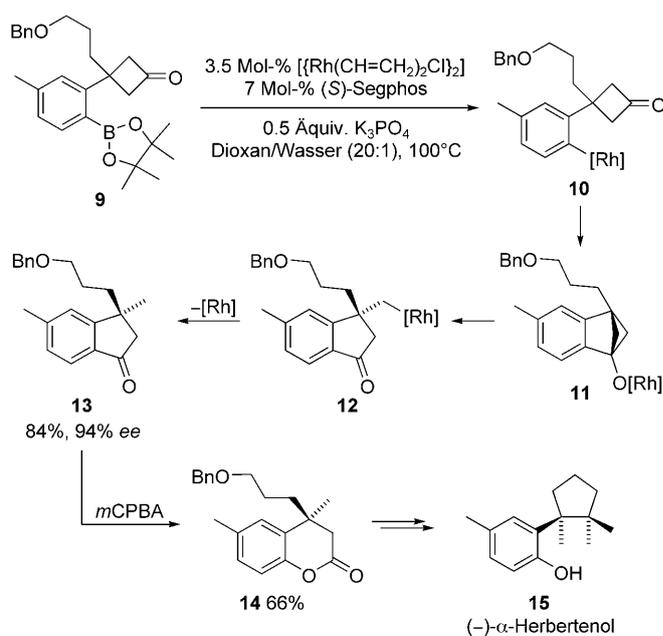
Interesse, ermöglicht sie doch die enantioselective Synthese präparativ wertvoller Carbo- oder Heterocyclen. Dieses Konzept wurde erstmals von Murakami et al.<sup>[7]</sup> durch Umsetzung des Cyclobutanons **4** mit chiralen Rhodium(I)-Katalysatoren realisiert (Schema 3). Bei Verwendung eines C<sub>2</sub>-symmetrischen Bisphosphinliganden vom Segphos- oder Binap-Typ wurde der chirale Rhodiumkomplex in situ erzeugt und so das Dihydrocumarin (*S*)-**7** mit hohem Enantiomerenüberschuss erhalten.



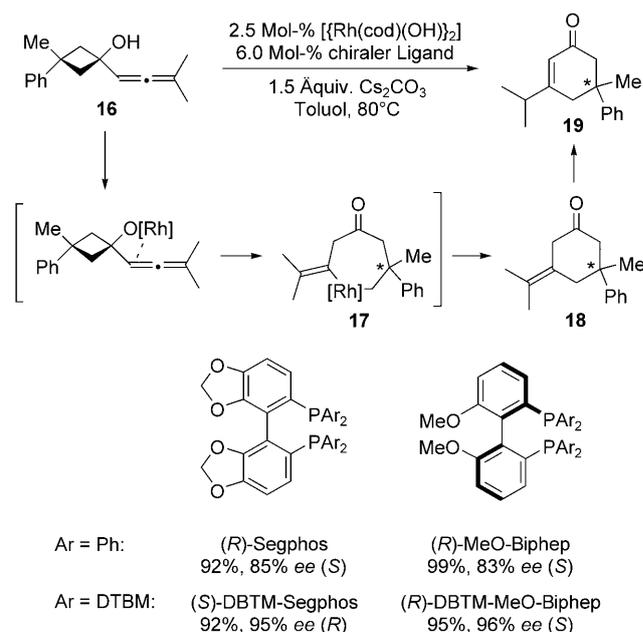
**Scheme 3.** Synthese des Dihydrocumarins (*S*)-**7** durch selektive Aktivierung enantiotoper C-C- $\sigma$ -Bindungen im Cyclobutanon **4**. Tol = Toluol.

Derartige enantioselective Desymmetrisierungen fanden bisher kaum Anwendung in der organischen Synthese,<sup>[8]</sup> obwohl sie einen eleganten Zugang zu chiralen Zielmolekülen bieten, die durch andere Methoden gar nicht oder nur schwer zugänglich sind. Besonders problematisch gestaltet sich oftmals der Aufbau quartärer Chiralitätszentren,<sup>[9]</sup> die jedoch durch Rhodium(I)-katalysierte Desymmetrisierung zugänglich sind. So nutzten Murakami et al.<sup>[10]</sup> eine enantioselective C-C-Aktivierung bei einer Synthese des Sesquiterpens ( $\alpha$ )-Herbertenol (**15**; Schema 4). Ausgangspunkt hierfür war der Boronsäureester **9**, der in Gegenwart von (*S*)-Segphos zur chiralen Arylrhodiumspezies **10** transmetalliert wurde. Dies löste eine Reaktionskaskade aus intramolekularer nucleophiler Addition (**11**), Spaltung einer von zwei enantiotopen C-C- $\sigma$ -Bindungen (**12**) und reduktiver Eliminierung aus. Das mit hohem Enantiomerenüberschuss gebildete Benzocyclopentanone **13** wurde anschließend über das Lacton **14** in das Zielmolekül **15** umgewandelt.

Während bei den bisherigen Beispielen die C-C-Aktivierung gespannter Carbonylverbindungen zur Anwendung kam, nutzten Seiser und Cramer<sup>[11]</sup> die analoge Reaktion allenischer Cyclobutanole zur enantioselectiven Synthese chiraler Cyclohexenone. Ähnlich wie bei Allenylcyclopropanen **1** (Schema 1) führt dies zu einem um zwei Kohlenstoffatome erweiterten Carbocyclus, der eine exocyclische Doppelbindung aufweist. Exemplarisch ist die Umsetzung des prochiralen Substrats **16** gezeigt, die über eine Rhodium(I)-katalysierte enantioselective C-C-Aktivierung unter Verwendung eines chiralen Bisphosphinliganden zunächst zum Metallacyclus **17** und nach anschließender reduktiver Eliminierung zum Cyclohexanon **18** führt (Schema 5). Als problematisch erwies sich dabei die geringe Stabilität von **18** unter den Reaktionsbedingungen. Durch Zusatz eines basischen Additivs



**Scheme 4.** Enantioselective Synthese des Sesquiterpens ( $\alpha$ )-Herbertenol (**15**) durch Rhodium(I)-katalysierte Desymmetrisierung des Cyclobutanons **9**. *m*CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure.



**Scheme 5.** Rhodium(I)-katalysierte Desymmetrisierung des Cyclobutanons **16** zum Cyclohexanon **19**. DTBM = 3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl.

konnte **18** jedoch in situ in das Cyclohexanon **19** isomerisiert werden, das mit sehr guten chemischen Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen isoliert wurde.

Während mit dem zunächst als Ligand eingesetzten (*R*)-Binap lediglich Enantioselectivitäten bis 80% ee erreicht werden konnten, ergaben Bisphosphine mit kleinerem Diederwinkel (z.B. Segphos oder MeOBiphep) bessere Resultate (Schema 5). Exzellente Enantiomerenüberschüsse wur-

den insbesondere bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Biarylphosphine wie DTBM-Segphos (95 % *ee*) und DTBM-MeOBiphep (96 % *ee*) erzielt. Dabei ergaben Liganden mit *R*-Konfiguration bevorzugt das *S*-Produkt und umgekehrt. Während sich ein polares Lösungsmittelgemisch aus Dioxan und Wasser als gut geeignet für die Umsetzung von **9** zum Benzocyclopentanon **13** erwies, verringerten polare Lösungsmittel bei der Desymmetrisierung von **16** die Stereoselektivität; die beste Enantioselektivität für diese Reaktion wurde in Toluol erzielt. Dabei konnte die Katalysatorbelastung von anfänglich 2.5 Mol-%  $[\{\text{Rh}(\text{cod})(\text{OH})\}_2]$  auf beeindruckende 0.05 Mol-% reduziert werden, ohne dass die Selektivität sich gravierend verschlechterte (90 statt 95 % *ee*). Die Methode ist auf unterschiedlich substituierte Cyclobutanole anwendbar und ist verträglich mit einer Reihe von funktionellen Gruppen (Chlorarenen, Pyridinen, Benzylethern).

Diese bemerkenswert selektive Ringöffnung bietet erstmals die Möglichkeit, hochsubstituierte Cyclohexenone durch eine Rhodium(I)-katalysierte Spaltung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff- $\sigma$ -Bindung unter gleichzeitiger Bildung eines Chiralitätszentrums aufzubauen.<sup>[12]</sup> Bei der entsprechenden palladiumkatalysierten Aktivierung alkoxy-substituierter Allenyl-*tert*-cyclobutanole werden dagegen Cyclopentanone mit einer Vinylseitenkette gebildet.<sup>[8b]</sup> Die Arbeiten von Murakami et al. und Cramer et al. sind ein Durchbruch auf dem Gebiet der enantioselektiven C-C-Aktivierung und demonstrieren, welches Potenzial diese Methode für die Gewinnung hoch enantiomerenangereicherter Synthesebausteine aus einfach zugänglichen prochiralen Ausgangsmaterialien hat. Darüber hinaus wird ein neuer Weg zum Aufbau quartärer Chiralitätszentren gebahnt, die durch alternative Methoden nur schwer zugänglich sind. Der Entwicklung und Anwendung weiterer Beispiele für derartige Übergangsmetall-katalysierte Desymmetrisierungen darf man mit Spannung entgegensehen.

Online veröffentlicht am 6. Februar 2009

- [1] Einige aktuelle Übersichtsartikel: a) E. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233–257; b) I. J. S. Fairlamb, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2007**, *103*, 68–89; c) A. Correa, O. G. Mancheño, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108–1117; d) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117–3179; e) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095–1108; f) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; g) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- [2] J. Halpern, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 238–244.
- [3] Übersichtsartikel: a) C.-H. Jun, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 610–618; b) M. Murakami, M. Makino, S. Ashida, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1315–1321; Rhodium-katalysiert: c) M. Murakami, H. Amii, K. Shigeto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8285–8290; d) M. Murakami, T. Itahashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13976–13977; Nickel-katalysiert: e) M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2166–2167; f) M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7540–7546; Ruthenium-katalysiert: g) T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1462–1466.
- [4] M. Hayashi, T. Ohmatsu, Y.-P. Meng, K. Saigo, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 877–879; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 837–839.
- [5] M. Murakami, H. Amii, Y. Ito, *Nature* **1994**, *370*, 540–541.
- [6] M. Murakami, T. Tsuruta, Y. Ito, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2600–2602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2484–2486.
- [7] T. Matsuda, M. Shigeno, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12086–12087.
- [8] Beispiele für palladiumkatalysierte enantioselektive C-C-Aktivierungen: a) T. Nishimura, S. Matsumura, Y. Maeda, S. Uemura, *Chem. Commun.* **2002**, 50–51; b) B. M. Trost, J. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6231–6242.
- [9] a) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363–5367; b) *Quaternary Stereocenters* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) T. Rovis in *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: K. Mikami, M. Lautens), Wiley, Hoboken, **2007**, S. 275–311.
- [10] T. Matsuda, M. Shigeno, M. Makino, M. Murakami, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3379–3381.
- [11] T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9435–9438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9294–9297.
- [12] Bildung eines Cyclohexylenolethers als Nebenprodukt bei einer verwandten Reaktion: P. A. Wender, N. M. Deschamps, R. Sun, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4061–4064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3957–3960.