

Asymmetrische Katalyse mit chiralen Cyclopentadienylrhodiumkomplexen**

Marko Hapke* und C. Christoph Tzschucke*

Asymmetrische Katalyse · C-H-Aktivierung ·
Cyclopentadienylliganden · Enantioselektivität ·
Metalloenzyme

Zahlreiche interessante Reaktionen, die auf anderen Wegen schwierig zu realisieren sind, können durch Halbsandwichkomplexe der Übergangsmetalle, insbesondere Komplexe der späten Übergangsmetalle mit einem einzelnen Cyclopentadienyl(Cp)- oder Pentamethylcyclopentadienyl(Cp*)-Liganden, katalysiert werden. Obwohl Entwurf und Synthese der chiralen Halbsandwich-Komplexe auf den ersten Blick täuschend einfach sind, gibt es nur wenige Beispiele, bei denen derartige Komplexe der späten Übergangsmetalle erfolgreich als enantioselektive Katalysatoren verwendet worden sind. Kürzlich wurden zwei Strategien genutzt, um Chiralität in Cp-Rhodium-Komplexe einzuführen und diese als enantioselektive Katalysatoren für die Synthese von Dihydroisochinolonen aus Benzamiden und Olefinen anzuwenden.^[1-3]

In vielen Halbsandwichkomplexen bindet der aromatische Ligand – und besonders der formal monoanionische Cp-Ligand – stark genug an das Metallatom, um selbst unter harschen thermischen oder photochemischen Reaktionsbedingungen im Wesentlichen inert zu sein. Dies lässt sich leicht verstehen, wenn man sich Cp als dreizähnigen Liganden vorstellt, der drei *fac*-orientierte Bindungsstellen einer oktaedrischen Koordinationsumgebung besetzt. Dadurch bleiben drei Koordinationsstellen für labile Liganden übrig, beispielsweise Lösungsmittelmoleküle, die leicht dissoziieren können und dadurch Platz für die Bindung und Reaktion von Substratmolekülen schaffen. In der Tat ist es genau diese Kombination des inerten Cp-Liganden und der leicht verfügbaren offenen Koordinationsstellen, die diese „Klavierhocker“-Komplexe zu hochreaktiven Katalysatoren für eine

Reihe schwieriger und nützlicher Umsetzungen macht. Beispiele dafür sind cobaltkatalysierte Cyclotrimerisierungen,^[4] zahlreiche rhodiumkatalysierte C-H-Aktivierungen^[5] sowie die oxidative Addition von Alkanen an koordinativ ungesättigte Iridiumkomplexe.^[6]

Eine ganze Reihe von funktionalisierten und chiralen Derivaten von Cp-Liganden und verwandten Indenylliganden sowie ihrer Metallkomplexe ist bereits hergestellt worden,^[7] allerdings wurden bislang nur vergleichsweise wenige präparativ nützliche und stereoselektive Anwendungen von Halbsandwichkomplexen der späten Übergangsmetalle beschrieben. Dies steht im Gegensatz zu den erfolgreichen Anwendungen chiraler Sandwich- oder Halbsandwichkomplexe mit zusätzlichen zweizähnigen chiralen Liganden. Halbsandwichkomplexe mit einem stereogenen Metallzentrum wurden zwar untersucht, aber es sind nur relativ wenige Anwendungen bekannt, und Racemisierung oder Epimerisierung ist ein signifikantes Problem.^[8] Warum ist es so schwierig, eine chirale Umgebung um einen Halbsandwichkomplex zu schaffen, die in einer katalytischen Reaktion zu einer hohen Enantioselektivität führt? Eine Ursache für dieses Problem ist die vernachlässigbar kleine Rotationsbarriere des Cp-Liganden. Selbst im Falle eines chiralen Cp-Liganden sind für ein Intermediat mit koordiniertem Substrat zahlreiche Konformationen ähnlicher Energie zugänglich, sofern der Cp-Ligand das gebundene Substrat nicht in einer spezifischen Orientierung fixiert. Die Anbringung zusätzlicher Donorgruppen am Cp-Ring kann ausreichen, um die Rotation zu verhindern, doch verringert dieser Ansatz gleichzeitig die Zahl verfügbarer freier Koordinationsstellen, die für die Koordination des Substrats oder zum Ablauf der Reaktion benötigt werden.^[9] Das Problem der freien Rotation wird zudem verschärft, wenn die Stereozentren der chiralen Cp-Liganden zu weit vom Metallzentrum entfernt oder zu flexibel sind, um Stereoselektivität zu induzieren. Eine weitere Schwierigkeit bei der Verwendung unsymmetrischer Cp-Derivate ist die Bildung diastereomerer Komplexe aufgrund fehlender facialer Selektivität.^[10]

Ye und Cramer gingen die Probleme bei chiralen Cp-Derivaten mit überlegter Planung und Optimierung an und konnten so einen hohenantioselektiven Rhodiumkatalysator entwickeln (Rh^I-Präkatalysator **1**; Schema 1).^[1] Der Ligand wurde aus D-Mannit über eine achtstufige Syntheseroute hergestellt, die zudem Strukturvariationen ermöglicht. We-

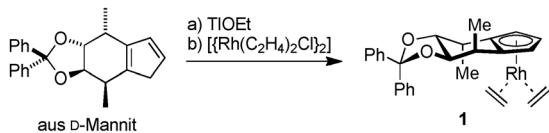
[*] Dr. M. Hapke

Leibniz-Institut für Katalyse e. V.
an der Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
E-Mail: marko.hapke@catalysis.de

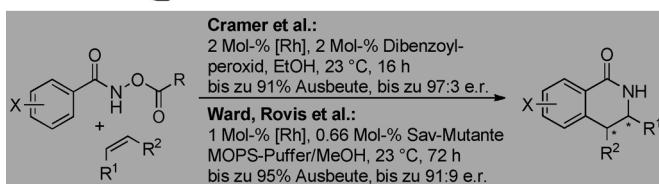
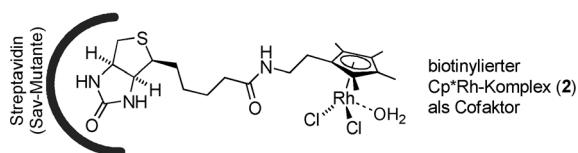
Prof. Dr. C. C. Tzschucke
Institut für Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: tzschucke@chemie.fu-berlin.de

[**] M.H. dankt Prof. Dr. Uwe Rosenthal für seine Unterstützung sowie der DFG (HA3511/3-1) und dem LIKAT für finanzielle Förderung. C.C.T. dankt der DFG (Tz 68/3-1), der Focus Area „Nanoscale“ der FU Berlin und dem Exzellenzcluster „Unifying Concepts in Catalysis“ für finanzielle Förderung.

Chirale CpRh-Komplexe von Cramer et al.:



Metalloenzym von Ward und Rovis et al.:



Schema 1. Asymmetrische Katalyse mit chiralen CpRh-Komplexen. MOPS = 3-(N-Morpholino)propansulfonsäure.

gen der C_2 -Symmetrie umgeht das 1,2-substituierte chirale Cyclopentadien die andernfalls unvermeidliche Bildung diastereomerer Komplexe mit möglicherweise abweichender Selektivität. Das cyclische *trans*-Acetal versteift das Ligandenrückgrat und zwingt die Methylsubstituenten des anellierten sechsgliedrigen Rings in eine axiale Orientierung. Diese Details sind entscheidend, um die chirale Information in der Nähe des Metallzentrums zu halten (Abbildung 1). Dadurch wird das gebundene Substrat im cyclometallierten Intermediat der katalytischen Reaktion nicht nur an der freien Rotation gehindert, sondern auch in einer Vorzugsorientierung fixiert. Die Bindung des Alkensubstrats an den Komplex kann im anschließenden enantiodiskriminierenden Reaktionsschritt nur von einer Seite geschehen. Der Erfolg dieses Ansatzes scheint vom fein austarierten Zusammenspiel von sterischer Hinderung und struktureller Steifheit abzuhängen.^[11] Größere, kleinere oder flexiblere Substituenten ohne das Acetal im Rückgrat führen zu niedrigeren Ausbeuten oder Selektivitäten.

Die Gruppen von Ward und Rovis entwickelten ein künstliches Metalloenzym, um die enantioselektive Synthese von Dihydrochinolonen zu katalysieren.^[2] Anders als beim

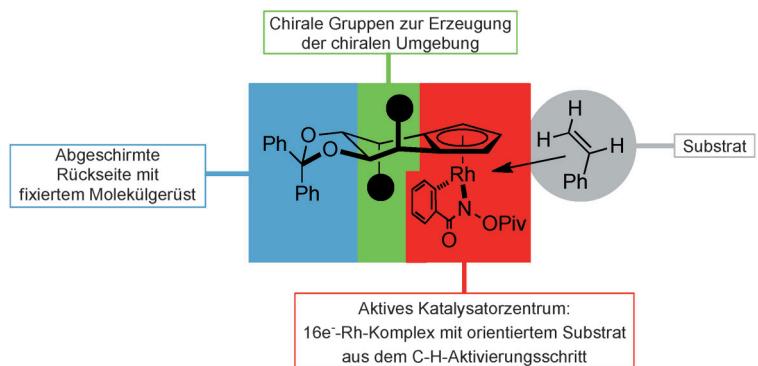


Abbildung 1. Chirale Cp-Rhodium-Komplexe nach Cramer et al. als Katalysatoren.

vorigen Ansatz wird hier die chirale Umgebung des Halbsandwich-Rh^{III}-Komplexes durch das umgebende Protein anstatt durch den Cp-Liganden vorgegeben. Die Autoren haben den Einbau von katalytisch aktiven Metallkomplexen als nichtnatürliche Cofaktoren in Proteine bereits für enantioselektive Hydrierungen mit Rh-Diphosphin-Komplexen, allylische Alkylierungen mit Pd-Phosphin-Komplexen oder asymmetrische Transferhydrierungen mit Ru-Aren-Diamin-Komplexen demonstriert.^[12] Die Grundlage dieses Cofaktordesigns ist die Anbindung einer Biotineinheit an den Metallkomplex (**2**; Schema 1), wodurch dieser von Streptavidin (Sav) gebunden wird und das vollständige künstliche Metalloenzym bildet.^[13] Die gentechnische Optimierung des Proteins erfolgte durch ortsspezifische Mutagenese und führte zur Installation einer Carboxylatgruppe in der Nähe des Metallzentrums, was sich als unverzichtbar für eine effiziente C-H-Aktivierung durch einen Cyclometallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus (cyclo-metallation deprotonation mechanism, CMD) herausstellte (Abbildung 2). Diese künstli-

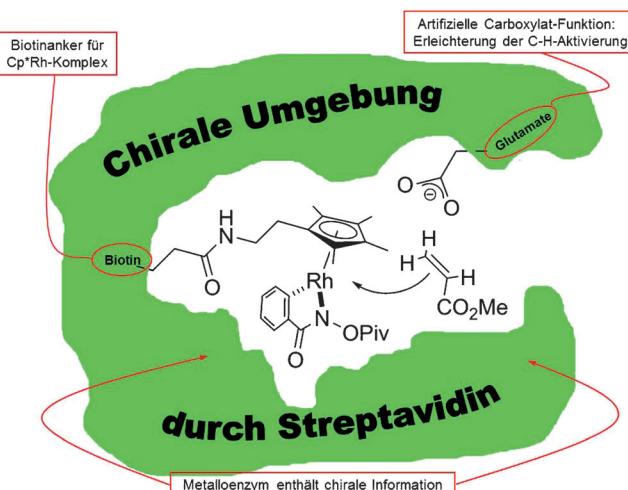


Abbildung 2. Cp*Rhodium-Komplexe als katalytische Gruppe in einer Streptavidinmutante als chiraler Umgebung nach Ward und Rovis et al.

che Benzannulase wirkt daher tatsächlich als künstliches Enzym für die C-H-Aktivierung und Insertion, da sie nicht nur höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als der freie Metallkomplex ergibt, sondern die Reaktion darüber hinaus auch wesentlich beschleunigt.

Die beiden diskutierten Ansätze nutzen unterschiedliche Konzepte, um Cp-Liganden mit Chiralität auszustatten, und sind Meilensteine für die Gestaltung und Verwendung chiraler Cp-Liganden in der asymmetrischen Katalyse. Beide Konzepte haben das Potenzial, durch Halbsandwichkomplexe katalysierte Reaktionen in die entsprechenden enantioselektiven Varianten zu überführen. Die vorgestellten Reaktionen enthalten zwar noch keine Enantiodiskriminierung im C-H-Aktivierungsschritt, es ist aber gut vorstellbar,

dass sich unter den nächsten Anwendungen dieses Ligandenkonzeptes auch eine enantioselektive C-H-Aktivierung befinden wird.

Eingegangen am 11. Dezember 2012
Online veröffentlicht am 19. Februar 2013

-
- [1] B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, *338*, 504–506.
 - [2] T. K. Hyster, L. Knörr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, *338*, 500–503.
 - [3] a) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457; b) S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350–2353.
 - [4] M. Hapke, K. Kral, C. Fischer, A. Spannenberg, A. Gutnov, D. Redkin, B. Heller, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3993–4003, zit. Lit.
 - [5] a) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; b) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41; c) I. A. I. Mkhaldid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; d) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222.
 - [6] R. G. Bergman, *Science* **1984**, *223*, 902–908.
 - [7] R. L. Halterman, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 965–994.
 - [8] a) E. B. Bauer, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3153–3167; b) C. Ganter, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 130–138.
 - [9] H. Butenschön, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1527–1564.
 - [10] R. S. Paley, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1493–1524.
 - [11] Aktuelle Befunde zeigen, dass die Stereoselektivität auch für eng verwandte Reaktionen eine starke Abhängigkeit von der Ligandenstruktur zeigt: B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636–639.
 - [12] T. R. Ward, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 47–57.
 - [13] a) P. J. Deuss, R. den Heeten, W. Laan, P. C. J. Kamer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4680–4698; b) F. Rosati, G. Roelfes, *CatChem* **2010**, *2*, 916–927; c) A. Pordea, T. R. Ward, *Chem. Commun.* **2008**, 4239–4249.
-