

# Computerchemie und Experiment – exzellente Teamarbeit bei Carbocyclisierungen\*\*

Indre Thiel und Marko Hapke\*

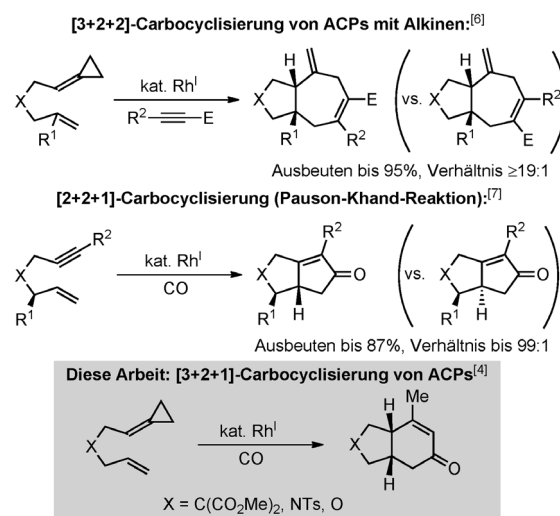
Carbocyclisierungen · Computerchemie · Cyclopropan · Metallacyklen · Rhodium

Seit langem finden die enormen Möglichkeiten von Cycloadditionsreaktionen ungesättigter Substrate wie Alkene, Alkine und Heterocumulene großes Interesse bei Syntheschemikern.<sup>[1]</sup> Außer diesen klassischen Substraten wurden auch Cyclopropane und Cyclobutane oder ihre Derivate als geeignete Reaktionspartner in diesen formal als Cycloadditionen „höherer Ordnung“ bezeichneten Reaktionen erkannt.<sup>[2]</sup> Ein klassisches Beispiel für Reaktionen, bei denen drei unterschiedliche ungesättigte Substrate (Alken, Alkin und CO) auf definierte Weise miteinander verknüpft werden, ist die Pauson-Khand-Reaktion. Die Zusammenführung von mehreren Reaktionspartnern in einer einzigen Reaktion auf chemo-, regio- und stereoselektive Weise ist nach wie vor eine anspruchsvolle Aufgabe. Entsprechende Ansätze öffnen die Tür zum effizienten Aufbau von komplexen Strukturen, da der schrittweise Aufbau äußerst mühsam wäre. Computerchemische Studien haben sich seit einiger Zeit als exzellente Hilfsmittel für die Untersuchung von „formalen“ Cycloadditionen bewährt und liefern Hinweise zum Mechanismus, möglichen Regioselektivitäten und dem Auftreten unerwarteter Reaktionsprodukte.<sup>[3]</sup>

In einer kürzlich erschienenen Arbeit verfolgten Baik, Evans et al. einen ungewöhnlichen Ansatz.<sup>[4]</sup> Sie entwickelten eine neuartige rhodiumkatalysierte [3+2+1]-Cycloaddition von Alkenylidencyclopropanen (ACPs) mit CO zu *cis*-verknüpften Bicyclohexenonen zunächst auf dem Papier, um durch Modelling nachzuweisen, dass die Reaktion über die angenommenen reaktiven Intermediate und Spezies erfolgen kann. Dabei zeigte sich, dass die für den Katalysezyklus anzunehmenden Energiebarrieren die Bildung von *cis*-verknüpften Bicyclohexenonen begünstigen. Diese Voraussage konnte im Anschluss durch Experimente bestätigt werden. Bislang sind [3+2+1]-Cycloadditionen in der Regel, oft in-

spiziert von der Pauson-Khand-Reaktion, ausschließlich auf experimentellem Weg entwickelt worden.<sup>[5]</sup>

Voraus gingen den hier vorgestellten Arbeiten ein Bericht über die rhodiumkatalysierte [3+2+2]-Carbocyclisierung von ACPs mit aktivierten Alkinen zu *cis*-verknüpften Bicycloheptadienen<sup>[6]</sup> sowie der Nachweis, dass die Stereokontrolle bei der Pauson-Khand-Reaktion durch einen fünffach koordinierten Rhodiumkomplex verbessert werden kann.<sup>[7]</sup> Folgerichtig sollte nun die Kombination dieser beiden Prinzipien untersucht werden, was letztlich zu der hier vorgestellten, neuartigen [3+2+1]-Carbocyclisierung von ACPs führte (Schema 1).



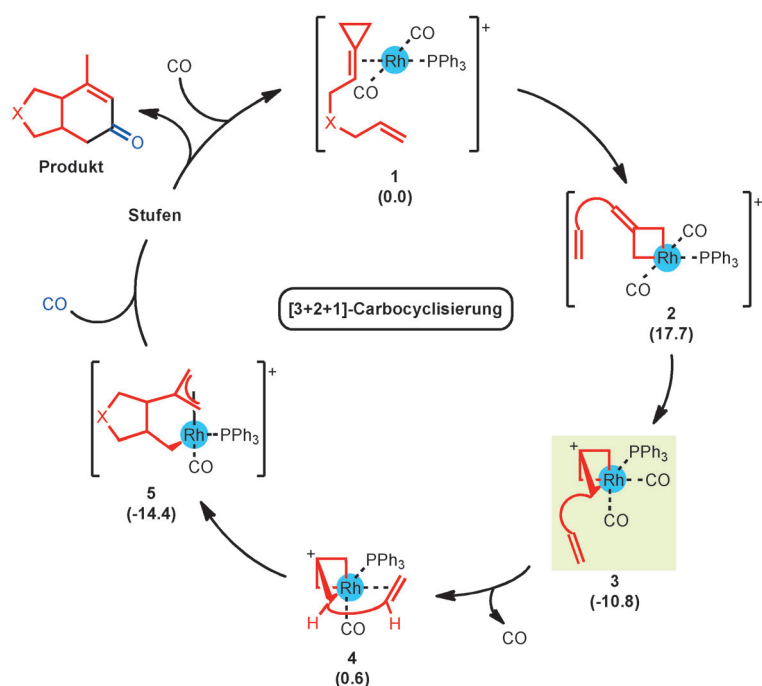
**Schema 1.** Entwicklung von Rh-katalysierten „höheren“ Carbocyclisierungen.

Einleitende Studien galten zunächst dem plausibelsten kationischen Rh<sup>I</sup>-Komplex als Ausgangspunkt des Katalysezyklus. Die theoretischen Studien umfassten die Berechnung von freien Reaktionsenergien in gelöster Phase  $\Delta G(\text{Sol})$  für verschiedene quadratisch-planare Rh<sup>I</sup>-Komplexe. Dabei erwies sich ein Komplex mit zwei *trans*-ständigen CO-Liganden sowie dem koordinierten Alken des Alkylidencyclopropanfragments und einem PPh<sub>3</sub>-Liganden als energetisch am günstigsten (**1**; Schema 2).

Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus ausgehend von Komplex **1** beginnt mit der Öffnung des Cyclopropan-

[\*] M. Sc. I. Thiel, Dr. M. Hapke  
Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der  
Universität Rostock (LIKAT)  
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)  
E-Mail: marko.hapke@catalysis.de  
Homepage: <http://www.catalysis.de>

[\*\*] Wir danken Prof. Dr. Uwe Rosenthal für seine anhaltende Unterstützung sowie hilfreichen Diskussionen und Kommentare. M.H. dankt der DFG (HA3511/3-1) und der Leibniz-Gemeinschaft für finanzielle Unterstützung. I.T. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium.



**Schema 2.** Signifikante Stufen des vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus;  $\Delta G(\text{Sol})$ -Werte (in  $\text{kcal mol}^{-1}$ ) sind in Klammern angegeben.

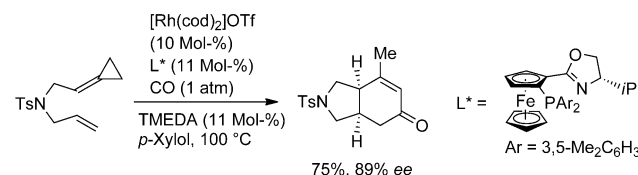
rings und der oxidativen Addition an das Metallzentrum (**2**). Eine spontane Umlagerung ergibt einen unerwarteten  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -Trimethylenmethan(TMM)-Komplex als verhältnismäßig stabiles Intermediat **3**, das auch als Ruhezustand des Katalysezyklus postuliert wird (Schema 2, farbig hinterlegte Struktur). Die berechneten C-C-Bindungslängen belegen die symmetrische Bindung der TMM-Gruppe an das Metallzentrum, veranschaulicht als „Klavierstuhl“-Koordinationsanordnung. Das TMM-Fragment agiert als formal trianionischer Ligand, während in Metallkomplexen häufig eine dianionische Form vorliegt.<sup>[8]</sup> Im weiteren Reaktionsverlauf wird einer der CO-Liganden abgespalten, und die Vinylgruppe des ACP koordiniert an das Metallzentrum (**4**). Anschließend werden drei Allylintermediate ausgehend von Komplex **5** mit bereits neugebildetem Fünfring durchlaufen, wobei ein zweites CO-Molekül koordiniert und anschließend insertiert wird (nicht dargestellt).<sup>[9]</sup> Nach der reduktiven Eliminierung wird im Rahmen einer 1,3-H-Verschiebung die exocyclische Doppelbindung isomerisiert und das Endprodukt freigesetzt. Im Unterschied zu anderen Cyclisierungsreaktionen wird als geschwindigkeitsbestimmender Schritt die Insertion der Vinylgruppe (**3**→**5**) anstelle der oxidativen Addition angesehen, da letztere durch die Ringöffnung des ACP-Ringes energetisch sehr vorteilhaft ist. Dadurch wird auch die Stereokontrolle bei der Bildung der Stereozentren auf eine spätere Stufe des Katalysezyklus verlegt, bei der der stereochemische Verlauf eher substratkontrolliert ist.

Unterschiedliche  $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Präkatalysatorkomplexe wurden untersucht, um die Vorhersage der angenommenen katalytisch aktiven Spezies experimentell zu überprüfen. Alle getesteten Systeme –  $[\{\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}\}_2]/\text{PPh}_3$ ,  $[\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$  und  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$  – zeigten gute bis exzellente Aktivitäten

und ergaben die *cis*-verknüpften Bicyclohexenone mit hohen Stereoselektivitäten (*cis/trans*  $\geq 19:1$ ). In Übereinstimmung mit den computerchemischen Studien waren kationische  $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Komplexe den entsprechenden neutralen Komplexen überlegen. Der Zusatz zweier Äquivalente Phosphinligand oder eines zweizähligen Liganden führte zu einer Verringerung der Ausbeute, während sich das eher selten eingesetzte Silbersalz  $\text{AgCO}_2\text{CF}_3$  als ideales Reagens zur Abstraktion des Chlorids erwies. Eine breite Palette verschiedener ACPs wurde anschließend durch den Einsatz des optimierten Katalysatorsystems aus  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$  und Silbertrifluoracetat in hohen Ausbeuten und mit sehr guten Selektivitäten in *cis*-verknüpfte Bicyclohexenone überführt.

Ein abschließendes Highlight aus Sicht der asymmetrischen Katalyse ist die Anwendung der zuvor erhaltenen theoretischen und experimentellen Ergebnisse auf die Entwicklung einer enantioselektiven [3+2+1]-Carbocyclisierung mit ACPs, die bislang sehr selten beschrieben wurde.<sup>[10]</sup> Auch wenn nach den oben erwähnten Erkenntnissen einzählige Liganden den zweizähligen überlegen sind, sollte es dennoch möglich sein, dass ein geeigneter zweizähliger Ligand in der entscheidenden stereochemischen Stufe der

Reaktion toleriert wird (**2**→**3**). In der Tat ermöglichte die Anwendung von  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$  ( $\text{cod} = 1,5\text{-Cyclooctadien}$ ,  $\text{OTf}^- = \text{Trifluormethansulfonat}$ ) und eines chiralen P,N-Liganden im angeführten Beispiel die Isolierung eines Bicyclohexenons mit hohem Enantiomerenüberschuss (Schema 3).



**Schema 3.** Enantioselektive Variante der [3+2+1]-Carbocyclisierung. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Fazit: Baik, Evans et al. ist die Entwicklung einer diastereo- wie auch enantioselektiven rhodiumkatalysierten [3+2+1]-Carbocyclisierung von ACPs gelungen, indem sie durch vorausgehende quantenchemische Studien die Anforderungen an Katalysator und Reaktionsbedingungen sowie den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Katalysezyklus ermittelten. Die Autoren demonstrieren mit dieser Studie eindrucksvoll, dass anhand von Rechnungen mittlerweile gute Voraussagen zum Ablauf von Reaktionen getroffen werden können. Diese Untersuchung ist ein Beleg dafür, dass experimentelle Arbeiten und theoretische Studien für sich genommen zwar schon gute Resultate liefern können, dass aber eine Kombination beider Methoden in der ersten

Phase eines Projektes sicher noch nützlicher für die Entwicklung von Synthesemethoden ist.

Eingegangen am 25. März 2013

Online veröffentlicht am 6. Mai 2013

- 
- [1] *Handbook of Cyclization Reactions* (Hrsg.: S. Ma), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [2] a) H.-W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 523–596; b) P. A. Inglesby, P. A. Evans, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2791–2805; c) allgemeiner Überblick über die Spaltung von C-C-Bindungen in Alkylidencyclopropanen: A. Masarwa, I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9712–9721.
- [3] Ein aktuelles Beispiel aus der Entwicklung von [5+2]-Cycloadditionen: P. Liu, L. E. Sirois, P. H.-Y. Cheong, Z.-X. Yu, I. V. Hartung, H. Rieck, P. A. Wender, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10127–10135.
- [4] S. Mazumder, D. Shang, D. E. Negru, M.-H. Baik, P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20569–20572.
- [5] T. Fukuyama, Y. Higashibeppu, R. Yamaura, I. Ryu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 587–589.
- [6] P. A. Evans, P. A. Inglesby, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12838–12839.
- [7] M.-H. Baik, S. Mazumder, P. Ricci, J. R. Sawyer, Y.-G. Song, H. Wang, P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7621–7623.
- [8] Eine aktuelle Arbeit zur Analyse der Bindungen in TMM-Komplexen der mittleren und späten Übergangsmetalle: M. Mousavi, G. Frenking, *Organometallics* **2013**, 32, 1743–1751.
- [9] Einen Nachweis für den postulierten Allylkomples **5** und die beiden anderen Allylkomplesse ergab die Untersuchung der Reaktion eines ACP mit einem unsymmetrisch substituierten Cyclopropanring. Das hochselektive Ergebnis der Reaktion lässt den Rückschluss auf ein dynamisches Allylsystem zu, da dies die einzige Möglichkeit ist, wie die reduktive Eliminierung ausschließlich von der weniger gehinderten Seite geschehen kann.
- [10] M. Gulías, J. Durán, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11026–11027.
-