

Entwicklungen in der katalytischen enantioselektiven intermolekularen C-H-Funktionalisierung**

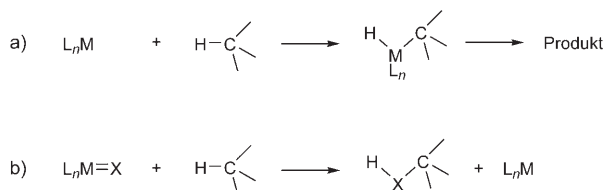
Huw M. L. Davies*

Stichwörter:

Aminierungen · C-H-Aktivierung · Enantioselektivität · Insertionen · Rhodium

Die selektive Funktionalisierung von C-H-Bindungen erfährt ein hohes Interesse, da derartige Reaktionen neue Strategien zur Synthese komplexer organischer Moleküle ermöglichen.^[1] Eine der größten Herausforderungen auf diesem Gebiet ist die Entwicklung allgemein anwendbarer Methoden zur enantioselektiven intermolekularen C-H-Funktionalisierung. Dazu werden Reagentien benötigt, die einerseits reaktiv genug sind, um relativ starke C-H-Bindungen zu spalten, andererseits aber ausreichend selektiv sind, um zwischen einer Vielzahl von C-H-Bindungen in typischen organischen Substraten zu unterscheiden.

Als vielversprechender Ansatz für die Entwicklung praxistgerechter Methoden zur selektiven C-H-Funktionalisierung an komplexen organischen Substraten standen in den letzten Jahren zwei Arten von Übergangsmetallvermittelten Transformationen im Vordergrund. Das erste Verfahren, das üblicherweise als C-H-Aktivierung bezeichnet wird, sieht die Insertion eines Metallfragments in eine C-H-Bindung vor, die dann das Substrat für die weitere Funktionalisierung aktiviert (Schema 1 a).^[2] Die zweite Methode besteht in der C-H-Insertion von metallgebundenen Carbenen^[3] oder Nitrenen,^[4] die



Schema 1. Strategien zur C-H-Funktionalisierung (L = Ligand; M = Metall; X = NR oder CR¹R²): a) C-H-Aktivierung; b) C-H-Insertion.

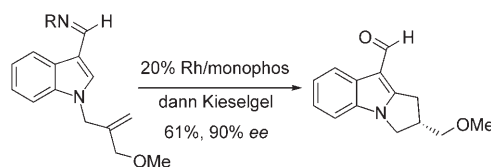
unmittelbar zu den funktionalisierten Produkten führt (Schema 1 b).

Für beide Verfahren wurden in den vergangenen Jahren enantioselektive Varianten entwickelt. Murai und Kakiuchi steuerten die C-H-Aktivierung, indem sie koordinierende Gruppen einsetzten.^[5] Ihr Ansatz wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen auf immer kompliziertere Systeme erweitert.^[6] Sobald die C-H-Aktivierung mithilfe der dirigierenden Gruppe erfolgt ist, können weitere Transformationen leicht ausgeführt werden. Nuncmehr erscheinen enantioselektive Varianten dieses Verfahrens, wie ein neues Beispiel von Bergman, Ellman und Mitarbeitern zeigt (Schema 2).^[7]

Die Funktionalisierung durch die Insertion metallgebundener Carbene und Nitrene in C-H-Bindungen wurde in der Naturstoffsynthese umfassend eingesetzt.^[3,4] Da die Regioselektivität ein Hauptproblem der C-H-Funktionalisierung ist, beschränkten sich die meisten Anwendungen auf intramolekulare Umsetzungen, für

die viele leistungsfähige chirale Katalysatoren entwickelt wurden.^[3] Eine wesentlich anspruchsvollere Aufgabe war die Entwicklung von intermolekularen Reaktionen, jedoch gelangen auch hierbei kürzlich einige bahnbrechende Fort-

schritte.^[3,4] Zu diesem Zweck muss die Reaktivität des metallgebundenen Carbens oder Nitrens sorgfältig eingestellt werden (Abbildung 1). Möglich ist eine



Schema 2. Enantioselektive C-H-Aktivierung; monophos = (R)-(-)-(3,5-Dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalin-4-yl)dimethylamin.

Anpassung der Reaktivität durch einen Wechsel des Metallzentrums oder durch Veränderungen in der Carbenstruktur. Dirhodiumkomplexe erwiesen sich als am umfassendsten anwendbar; einige der wichtigsten Katalysatoren sind in Abbildung 2 gezeigt. Am Carben oder

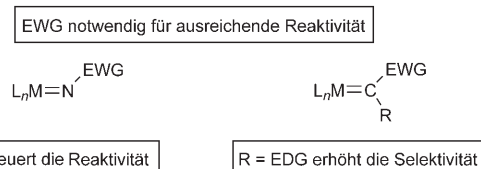


Abbildung 1. Lenkende Einflüsse in metallgebundenen Nitrenen und Carbenen. EWG = elektronenziehende Gruppe; EDG = elektronschiebende Gruppe.

[*] Prof. H. M. L. Davies
Department of Chemistry
University at Buffalo
The State University of New York
Buffalo, NY 14260-3000 (USA)
Fax: (+1) 716-645-6547
E-Mail: hdavies@buffalo.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Science Foundation unterstützt (CHE-0350536).

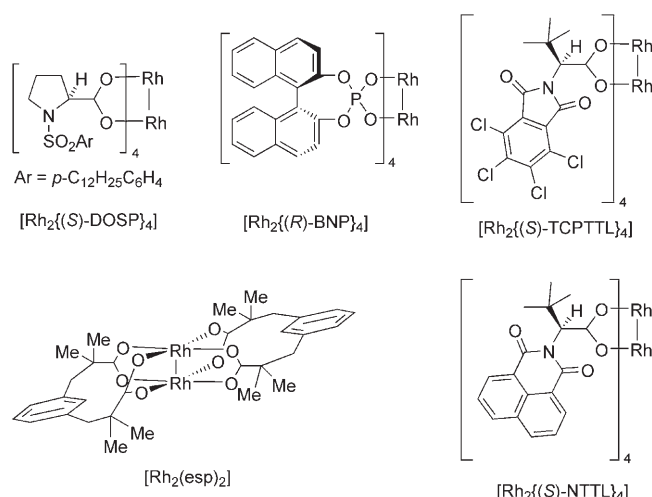
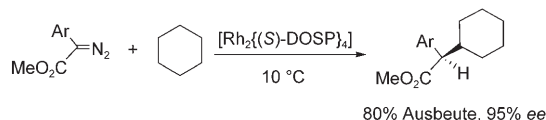


Abbildung 2. Dirhodiumkatalysatoren.

Nitren ist ein elektronenziehender Substituent erforderlich, um eine ausreichend reaktive Spezies für die C-H-Funktionalisierung zu erzeugen. Der zweite Substituent am Carben bildet ein zusätzliches Steuerungselement, das allerdings bei Nitrenen nicht zur Verfügung steht.

Intermolekulare C-H-Insertionen durch rhodiumstabilisierte Carbenoide, die aus Ethyldiazoacetat als Carbenquelle entstehen, sind seit fast dreißig Jahren bekannt.^[8] Wegen der begrenzten Selektivität der Carbenoide wurde diese frühe Variante nie zur Synthese komplexer Verbindungen angewendet. Der Wechsel zu sperrigen Kupfer- und Silberkomplexen brachte hier eine Verbesserung.^[9] Die wichtigste Entdeckung auf diesem Gebiet war jedoch, dass ein Donorsubstituent wie eine Aryl- oder Vinylgruppe am Carben stabilisierte Intermediate erzeugt, die zu hoch regioselektiven Transformationen fähig sind.^[3] Werden diese Reaktionen in Gegenwart des Dirhodiumtetraprolinat-Katalysators $[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-DOSP}\}_4]$ ausgeführt, so ist eine hohe asymmetrische Induktion möglich, wie es die Reaktion mit Cyclohexan verdeutlicht (Schema 3).^[10]

Die intermolekulare C-H-Insertion mithilfe dieser Donor-Acceptor-Carbenoide erwies sich als eine leistungsfähige Reaktion, die für eine Vielzahl von Substraten geeignet ist.^[3] Durch einen Ausgleich zwischen sterischen und

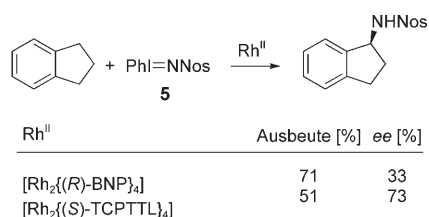


Schema 3. Enantioselective C-H-Insertion eines Carbenoids in Cyclohexan.

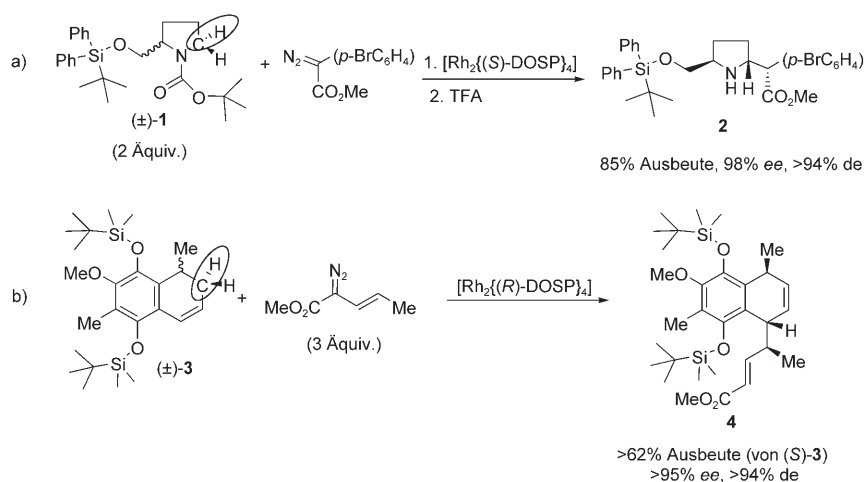
elektronischen Einflüssen kann die Regioselectivität hervorragend gesteuert werden. So gelingen Umwandlungen, die zu klassischen Methoden der organischen Synthese, wie der Mannich-Reaktion, Aldolreaktion, Michael-Addition oder der Claisen-Umlagerung, komplementär sind.^[3] Ein Pendant der Mannich-Reaktion ist als Beispiel in Schema 4a gezeigt.^[11] In diesem Fall ist

nicht nur eine ausgezeichnete Regioselectivität, sondern auch eine effiziente kinetische Racematspaltung möglich. Zudem wird das Produkt **2** der C-H-Insertion mit 98% ee aus dem racemischen Ausgangsmaterial **1** erzeugt. Ein weiteres Beispiel für das Potenzial dieser Umsetzungen als strategische Reaktionen ist die kombinierte C-H-Aktivierung/Cope-Umlagerung des Dihydronaphthalins **3** zu **4**^[12] in der Synthese von Colombiasin A (Schema 4b). In diesem Fall reagieren die Enantiomere unterschiedlich: (S)-**3** geht eine C-H-Funktionalisierung zu **4** ein, während (R)-**3** cyclopropaniert wird.

Die enantioselective C-H-Funktionalisierung durch Metallnitrene bereitete größere Probleme als die entsprechende Reaktion mit Metallcarbenen, da die Metallnitrene weniger Optionen zur Anpassung der Reaktivität bieten. Bei der ersten enantioselectiven Reaktion wurde der Dirhodiumkatalysator $[\text{Rh}_2\{(\text{R})\text{-BNP}\}_4]$ eingesetzt,^[13] bei einer folgenden Untersuchung der Hashimoto-Katalysator $[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-TCPTTL}\}_4]$ (Schema 5).^[14] Unter den Arylsulfo-



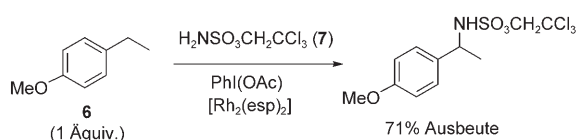
Schema 5. Enantioselective C-H-Aminierung von Indan. Nos = *p*-Nitrobenzolsulfonyl.



Schema 4. Beispiele für hoch regioselective und enantioselective intermolekulare C-H-Insertionen von Carbenoiden.

nyliminiodinanen, die als Nitrenquellen genutzt wurden, lieferte das *p*-Nitroderivat **5** die höchsten Ausbeuten. Allerdings war selbst dann der Einsatz von mindestens fünf Äquivalenten des Abfangreagens nötig. Ähnlich hohe Überschüsse an Abfangreagens setzen die von chiralen Mangan- und Rutheniumkomplexen katalysierten enantioselektiven Reaktionen voraus.^[15] Somit zeigte sich in dieser ersten Entwicklungsphase, dass annehmbare Enantioselektivitäten erreichbar sind, die Praktikabilität der Reaktion aber noch verbessert werden musste.^[3c]

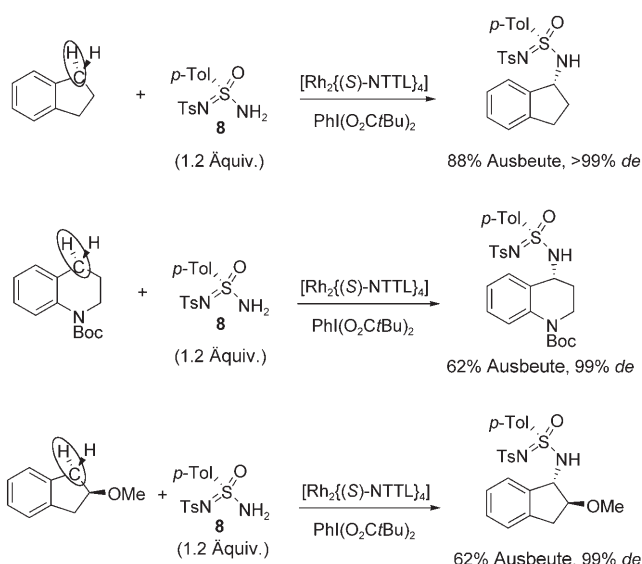
Weitere Fortschritte in der C-H-Aminierung folgten mit der Entwicklung eines selektiveren Nitrensystems. Du Bois und Mitarbeiter zeigten, dass das Trichlorethylsulfamat **7** in Gegenwart von Phenyliodinandiacetat als wirksame Nitrenquelle eingesetzt wer-



Schema 6. C-H-Aminierung mit einer stöchiometrischen Menge an Abfangreagens.

den kann (Schema 6).^[16] Mit $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]$ als Katalysator gelang die Aminierung von Ethylbenzol (**6**), ohne dass auf einen Überschuss an Abfangreagens zurückgegriffen werden musste. Über Anwendungen dieser Nitrenquelle in enantioselektiven C-H-Funktionalisierungen wurde bisher nicht berichtet.

Eine wichtige Veröffentlichung von Müller, Dodd, Dauban und Mitarbeitern über das Tosylsulfonylimidamid (*S*)-**8** als wirksames C-H-Aminierungsreagens^[17] zeigte kürzlich einen neuen Weg zur Steuerung der Reaktivität von Metallnitrenen, sodass hoch effiziente Reaktionen ohne Überschuss an Abfangreagens möglich werden. Eine hohe asymmetrische Induktion wurde bei den $[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-NTTL}\}_4]$ -katalysierten Reaktionen einiger benzylicher Substrate erzielt (Schema 7). Diese Umsetzungen sind erste Beispiele für C-H-Aminierungen mit hoher Ausbeute und asymmetrischer Induktion, in denen das Abfangreagens als begrenzender Reaktant eingesetzt wird. Die passende Kombination von chiralem Aminierungsrea-



Schema 7. Hoch regioselektive und enantioselektive intermolekulare C-H-Aminierungen. Tol = Toly; Ts = *p*-Toluolsulfonyl; Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

gens und chiralem Katalysator ist entscheidend, denn eine hohe asymmetrische Induktion wird nur erhalten, wenn die Reaktionen von (*S*)-**8** durch $[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-NTTL}\}_4]$ katalysiert werden. $[\text{Rh}_2\{(\text{R})\text{-NTTL}\}_4]$ oder $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ als Katalysator liefern dagegen sehr schlechte Ausbeuten und asymmetrische Induktionen. Die besten Ergebnisse werden an benzylichen Zentren erzielt, während die asymmetrische Induktion an allylischen Zentren erheblich geringer ist.

Der schnellen Entwicklung von enantioselektiven intermolekularen C-H-Funktionalisierungen als leistungsfähige strategische Reaktionen für organische Synthesen steht nun nichts mehr im Wege. In der ligandengesteuerten C-H-Aktivierung und bei Rhodiumcarbenoid-induzierten C-H-Funktionalisierungen wurden bereits eindrucksvolle Erfolge erzielt. Die Identifizierung einer geeigneten Nitrenquelle für die intermolekulare C-H-Aminierung mit hoher asymmetrischer Induktion eröffnet interessante Perspektiven für die Synthese von Naturstoffen und pharmazeutischen Verbindungen.

Online veröffentlicht am 13. September 2006

- [1] K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, 312, 67.
- [2] B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 154.
- [3] H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861.
- [4] a) C. G. Espino, J. Du Bois in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 379–416; b) H. M. L. Davies, M. S. Long, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3518; c) P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905.
- [5] F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826.
- [6] a) B. D. Dangel, J. A. Johnson, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8149; b) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330; c) K. M. Waltz, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11358.
- [7] R. M. Wilson, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1745.
- [8] R. Paulissen, E. Hayez, A. J. Hubert, P. Teyssié, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 43, 607.
- [9] a) H. V. R. Dias, H.-L. Lu, H.-J. Kim, S. A. Polach, T. K. H. H. Goh, R. G. Browning, C. J. Lovely, *Organometallics* **2002**, 21, 1466; b) M. M. Diaz-Requejo, T. R. Belderrain, M. C. Nicasio, S. Trofimenko, P. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 896.
- [10] H. M. L. Davies, T. Hansen, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3063.
- [11] H. M. L. Davies, C. Venkataramani, T. Hansen, D. W. Hopper, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6462.

- [12] H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2485.
- [13] I. Nägeli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moraon, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087.
- [14] M. Yamawaki, H. Tsutsui, S. Kitagaki, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561.
- [15] a) J.-L. Liang, S.-X. Yuan, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465; b) Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3339.
- [16] C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.
- [17] C. Liang, F. Robert-Peillard, C. Fruit, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4757; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641.

Accelerate the way you work!

STM-data:

 **WILEY-VCH**

AntiBase 2006
The Natural Compound Identifier

IR Data Collections Hummel Polymers /
Organic Chemicals / Surfactants / Near IR

MS Data Collections Mass Spectra of Designer Drugs 2006 /
Mass Spectra of Pharmaceuticals and Agrochemicals 2006

Comprehensive data collections from the field of science, technology and medicine (STM). Targeted searching tools for rapid access to results.

For more information please visit:
www.stmdata.de

Wiley-VCH, Customer Service
Postbox 101161
69451 Weinheim, Germany
Tel.: (49) 6201 606-400
Fax: (49) 6201 606-184
e-Mail: service@wiley-vch.de
www.wiley-vch.de