

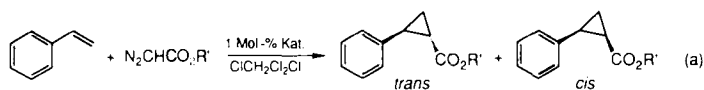
Bis(4,5-dihydrooxazolyl)-Derivate in der asymmetrischen Katalyse

Von Carsten Bolm*

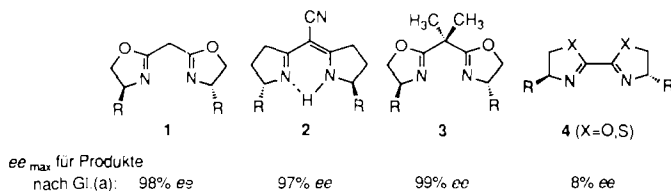
Der Erfolg einer enantioselektiven Katalyse mit Metallkomplexen ist in hohem Grad von der Struktur und den elektronischen Eigenschaften der chiralen Liganden abhängig. Diese sollen eine ideale, asymmetrische Umgebung am katalytisch aktiven Metallzentrum erzeugen, durch die eine molekulare Erkennung des Substrats und eine nachfolgende stereoselektive Reaktion ermöglicht wird. Um eine effiziente Katalyse mit hohen Wechselzahlen pro Zeiteinheit zu gewährleisten, muß der Raumbedarf des Liganden dem Reaktionspartner angepaßt sein, d.h. er sollte auf ein notwendiges Mindestmaß beschränkt bleiben. Besonders wichtig für ein erweitertes Verständnis der Voraussetzungen für einen Chiralitätstransfer war die Entwicklung und Untersuchung maßgeschneiderter, chiraler ein- und zweizähliger Phosphanliganden^[1].

Zunehmend gewinnen nun stickstoffhaltige Chelatliganden an Bedeutung. Deren Synthese bietet oftmals den Vorteil, daß die Ausgangsmaterialien in optisch reiner Form dem „chiral pool“ entnommen werden können. Eine Racematspaltung wie bei der Synthese der optisch aktiven Phosphane ist somit nicht mehr notwendig. Ihre Strukturvielfalt und die weitreichenden Möglichkeiten zur chemischen Modifikation und *de-novo*-Synthese machen Aminosäuren zu wichtigen stickstoffhaltigen Bausteinen für enantiomerenreine Liganden.

In einer vielbeachteten Kurzmitteilung berichteten *Masamune* et al. Ende 1990 über die katalytische enantioselektive Cyclopropanierung von Alkenen [Gl. (a)] mit Kupferkomplexen der C₂-symmetrischen Bis(4,5-dihydrooxazolyl)methane **1**^[2]. Es folgten innerhalb kürzester Zeit weitere Mitteilungen anderer Arbeitskreise, die Synthesen, Komplexeierungseigenschaften und asymmetrische Katalysen mit strukturell sehr ähnlichen Ligandsystemen zum Inhalt hatten^[3–8].



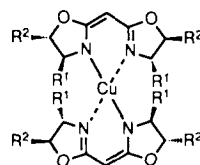
Kat. = Cu-Komplexe mit **1–4**.



Schon 1986 hatten *Pfaltz* et al. über die Synthese von C₂-symmetrischen Semicorrinen **2** berichtet, die sich von der Pyroglutaminsäure ableiten^[9a]. Mit Semicorrinato-Metallkomplexen gelang die effiziente Steuerung der enantioselektiven Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoverbindungen (M = Cu; bis zu 97% ee, [Gl. (a)]) sowie die asymmetrische Reduktion von α,β-ungesättigten Carbonsäureestern

und Amidinen mit Natriumborhydrid (M = Co; bis zu 99% ee)^[9].

Die von *Masamune* et al. verwendeten Liganden **1** lassen sich direkt aus Diethylmalonat und den entsprechenden β-Aminoalkoholen unter Dichlordimethylstannan-Katalyse erhalten^[2]. Deprotonierung mit *n*BuLi und nachfolgende Zugabe von CuCl₂ ergibt die Kupfer(II)-Komplexe **5**, die chromatographisch gereinigt werden können. Die Kristallstruktur von **5d** wurde von *Lehn* et al. bestimmt, um die Möglichkeiten zur Bildung optisch aktiver, doppelsträngiger helicaler Komplexe zu untersuchen^[3]. Für die asymmetrische katalytische Cyclopropanierung von Olefinen werden die Komplexe **5a–c** durch die Zugabe von Phenylhydrazin aktiviert^[2]. Die Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat [Gl. (a), R' = Et] und **5a–5c** als Katalysatoren erfolgt mit guten Ausbeuten und hoher Enantioselektivität. Es



5a: R¹ = *t*Bu, R² = H
5b: R¹ = *i*Pr, R² = H
5c: R¹ = Ph, R² = H
5d: R¹ = CH₂OSi^tBuMe₂, R² = Ph

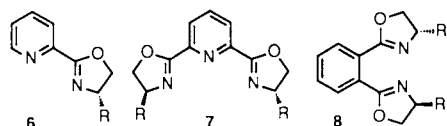
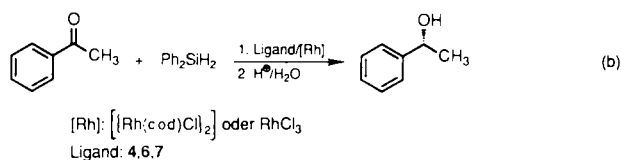
entstehen zwei diastereomere Produkte mit einem *trans*:*cis*-Verhältnis von etwa 2.5:1. Der Enantiomerenüberschuß bei der Diastereomere ist stark vom Substituenten R am Liganden abhängig. Die besten Ergebnisse erzielt man, wenn der Ligand voluminöse Substituenten wie *tert*-Butyl (Komplex **5a**) trägt (*trans*: 90% ee; *cis*: 77% ee). Die Stereoselektivität wird auch durch die Struktur des Diazoacetats beeinflusst. Mit dem chiralen Cyclopropanierungsreagens (–)-Menthyl-diazoacetat kann das Diastereomerenverhältnis verbessert und der Enantiomerenüberschuß gesteigert werden [*trans* (98% ee):*cis* (96% ee) = 86:14].

Wie *Evans* et al. Anfang dieses Jahres beschrieben, erhöhen Kupferkomplexe von **3** die Enantioselektivität noch weiter^[4]. Die geminalen Dimethylgruppen verhindern die Enolisierung des Liganden, der nun in *neutraler* Form mit Kupfer(I)-triflat zu einem katalytisch aktiven Komplex wird. Mit *achiralen* Diazoestern werden nun bei der Cyclopropanierung von mono- und 1,1-disubstituierten Olefinen sehr hohe optische Ausbeuten (bis zu 99% ee für Styrol) und exzellente *trans*/*cis*-Verhältnisse (bis zu 94:6 für Styrol) erreicht. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden, und 0.1 bis 1 Mol-% des Komplexes sind ausreichend für eine effiziente Katalyse. Bis(dihydrooxazolyl)propane **3**, die, so nimmt man an, mit Kupfer-Ionen ein Sechsringchelate bilden, sind effektivere Liganden als Tetrahydro-2,2'-bioxazole **4**, bei denen ein fünfgliedriges Chelat zu erwarten wäre.

Brunner und *Obermann* zeigten schon 1989, daß sich Rhodiumkomplexe mit Dihydrooxazolylpyridinen **6** als Stickstoff-Chelatliganden zur enantioselektiven Hydrosilylierung von Acetophenon [Gl. (b)] eignen^[10a]. Mit einem *in situ* aus Dihydrooxazolylpyridin **6** (R = *t*Bu) und [{Rh(cod)Cl}₂]₂ erhaltenen Komplex konnte so ein Enantiomerenüberschuß

[*] Dr. C. Bolm
 Institut für Organische Chemie der Universität
 St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

von 83 % erzielt werden. Die Enantioselektivität ist dabei stark vom Ligand/Metall-Verhältnis abhängig und erreicht das Maximum erst ab einem Ligand/Rhodium-Verhältnis größer 3:1 (in CCl_4). Geringe Strukturänderungen des reduzierenden Silans und der Substituenten am Dihydrooxazol haben weitreichende Konsequenzen [10a-c].



Dihydrooxazolpyridin-Kupferkomplexe katalysieren auch die Monophenylierung von Diolen mit Triphenylbis-mutdiacetat, wobei optische Ausbeuten bis zu 50 % *ee* erreicht wurden [10d].

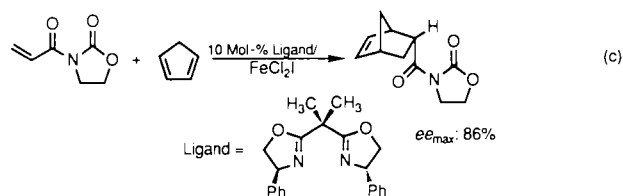
Das Konzept der C_2 -Symmetrie hatten Nishiyama et al. 1989 mit der Synthese der Bis(4,5-dihydrooxazol)pyridine 7 aufgenommen [11]. Mit Rhodiumtrichlorid bilden sie 1:1-Komplexe, von denen $[7 \cdot \text{RhCl}_3]$ ($R = i\text{Pr}$) strukturell charakterisiert wurde. Die Rhodiumkomplexe von 7 werden nach Zusatz von Lewis-Säuren, insbesondere Silbersalzen, zu effizienten Katalysatoren für die asymmetrische Hydrosilylierung von Ketonen [Gl. (b)]. Mit 1 Mol-% des Rhodiumkomplexes werden nach saurer Aufarbeitung optisch aktive Alkohole in guten Ausbeuten und mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 94 % erhalten.

Die Tetrahydro-2,2'-bioxazole 4 ($X = \text{O}$) wurden von Helmchen et al. als Liganden in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrosilylierung von Acetophenon [Gl. (b)] getestet [15]. Die 1:1-Komplexe $4/[\text{Rh}(\text{cod})\text{PF}_6]$ und $[\text{Rh}(\text{cod}) \cdot 4]$ ($X = \text{O}$, $R = i\text{Pr}$) zeigen nur geringe Enantioselektivitäten. Wie bei den Dihydrooxazolpyridinen von Brunner et al. kann der Enantiomerenüberschuß mit einer Erhöhung des Ligand/Rh-Verhältnisses gesteigert werden (bis auf 84 % *ee* für 4: $\text{Rh}^I = 10:1$). Tetrahydro-2,2'-bithiazole 4 ($X = \text{S}$) bewirken ebenfalls einen Chiralitätstransfer, sind jedoch weniger effektiv (*ee*_{max}: 50 % für 4 ($X = \text{S}$, $R = \text{Bn}$)).

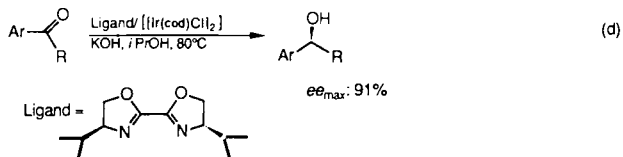
Bolm et al. synthetisierten 1,2-Bis(4',5'-dihydrooxazolyl)-benzole 8, die ebenso als Komplexbildner wirken [6]. Nach der Zugabe von Zink- oder Palladiumchlorid bilden sich 1:1-Komplexe, die in Lösung NMR-spektroskopisch untersucht wurden. Die Röntgenkristallstrukturanalysen eines Palladium- und eines Zinkkomplexes zeigen, daß die Metallsalze über die Stickstoffatome am Liganden komplexiert sind. Erste Katalyseversuche deuten auf eine Instabilität der Komplexe hin, was die Zugabe von stabilisierenden Liganden wie Phosphanen erforderlich macht [16b].

Der Eisen(III)-Komplex des Bis(dihydrooxazolyl)propane 3 ($R = \text{Ph}$) katalysiert die Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und dem zweizähligen Dienophil 3-Acryloyl-1,3-oxazolidin-2-on [Gl. (c)] [7]. Wird 3 ($R = \text{Ph}$) mit FeCl_2 und Iod versetzt, so entsteht nach Corey et al. ein aktiver Komplex, vermutlich $[3 \cdot \text{FeCl}_2\text{I}]$, der hochselektiv die Bildung des *endo*-Cycloadditionsprodukts katalysiert.

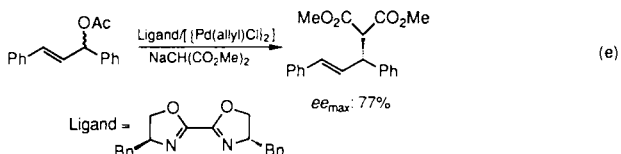
10 Mol-% des Komplexes führen bei -50°C in Dichlormethan/2-Nitropropan zu einem Enantiomerenüberschuß von 86 % (*endo:exo* = 99:1), dabei soll $[3 \cdot \text{FeX}_2]^+$ ($X = \text{Cl}$, I) die katalytisch aktive Spezies sein.



Es erstaunt wenig, daß nach den Untersuchungen an C_2 -symmetrischen Semicorrin-Liganden [9] auch im Arbeitskreis von Pfaltz Bis(dihydrooxazolyl)alkane als chirale Liganden für die enantioselektive Katalyse eingesetzt wurden [8]. Die Ergebnisse bei der asymmetrischen Cyclopropanierung von Olefinen mit Kupferkomplexen der Bis(dihydrooxazolyl)methane 1 sind im Einklang mit den von Masamune et al. beschriebenen Resultaten [2]. Zwei weitere metallkatalysierte Reaktionen wurden untersucht. Die Hydrierung von Arylalkylketonen [Gl. (d)] mit einem *in situ* aus $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und Tetrahydro-2,2'-bioxazol 4 ($X = \text{O}$, $R = i\text{Pr}$) erhaltenen Iridiumkomplex ergibt optisch aktive Alkohole mit Enantiomerenüberschüssen zwischen 47 und 91 %. Die entsprechenden Komplexe mit den anionischen Liganden 1 und 2 sowie den neutralen Verbindungen 3 ($R = i\text{Pr}$) und 4 ($X = \text{O}$, $R = t\text{Bu}$) zeigen keine katalytische Aktivität [8].



2 Mol-% eines Palladiumkomplexes von Tetrahydro-2,2'-bioxazol 4 ($X = \text{O}$, $R = \text{Bn}$) katalysieren die nucleophile Substitution von 1,3-Diphenylprop-2-enylacetat mit Natriumdimethylmalonat in Allylstellung [Gl. (e)]. Das Pro-



dukt kann in guter Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuß von 77 % erhalten werden. Wiederum zeigen Komplexe mit sterisch anspruchsvolleren Liganden, wie 4 mit $R = t\text{Bu}$, unter diesen Bedingungen keine Aktivität [8].

Die leichte Zugänglichkeit und die hohe Strukturvariabilität machen Bis(dihydrooxazolyl)-Derivate und Tetrahydro-2,2'-bioxazole zu attraktiven, vielversprechenden neuen Ligandsystemen, die auch für andere, metallkatalysierte Prozesse von Bedeutung sein könnten. Der erfolgreiche Einsatz von chiralen Dihydrooxazolen in diastereoselektiven Reak-

tionen durch Meyers et al.^[12] sowie die Untersuchungen von Pfaltz et al. und Brunner et al. zur enantioselektiven Katalyse mit Semicorrinen^[9] bzw. Dihydrooxazolyipyridinen^[10] legten dabei den Grundstein für die Entwicklung dieser neuen Ligandenklassen.

- [1] a) H. B. Kagan in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando, FL, USA 1985, S. 1; b) H. Brunner, *Synthesis* 1988, 645; c) R. Noyori, M. Kitamura in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 5, Springer, Berlin 1989, S. 115.
 [2] R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett* 31 (1990) 6005.
 [3] J. Hall, J.-M. Lehn, A. De Cian, J. Fischer, *Helv. Chim. Acta* 74 (1991) 1.
 [4] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 726.

- [5] G. Helmchen, A. Krotz, K.-T. Ganz, D. Hansen, *Synlett* 1991, 257.
 [6] a) C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* 124 (1991) 1173; b) C. Bolm, K. Weickhardt, unveröffentlicht.
 [7] E. J. Corey, N. Imai, H.-Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 728.
 [8] D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* 74 (1991) 232.
 [9] a) H. Fritsch, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1028; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1989) 1005; b) A. Pfaltz in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 5, Springer, Berlin 1989, S. 199; c) A. Pfaltz, *Chimia* 44 (1990) 202.
 [10] a) H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.* 122 (1989) 499; b) H. Brunner, P. Brandl, *J. Organomet. Chem.* 390 (1990) C81; c) G. Balavoine, J. Clinet, I. Lellouche, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5141; d) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *Organometallics* 8 (1989) 821.
 [11] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horiata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* 8 (1989) 846; H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *ibid.* 10 (1991) 500.
 [12] K. A. Lutomski, A. I. Meyers in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando, FL, USA 1983, S. 213.

VCH-Register-Bibliothek



**VCH
biblio**

Die elektronische Version des Registers können Sie auf allen MS-DOS-fähigen PCs lesen. Sie wird mit dem Recherche-Modul der bewährten Literaturverwaltung VCH-Biblio vertrieben.

Die "Angewandte" elektronisch im Griff

Sie können das Jahresregister der "Angewandten Chemie" jetzt auch auf Disketten im 5 1/4-Zoll- und 3 1/2-Zoll-Format bestellen.

Es sind jährliche up-dates vorgesehen. Ihr Disketten-Register wird immer umfangreicher, ohne daß der Suchaufwand zunimmt.

Preis 1991: DM 34,- plus Versandkosten.
 Lieferbar ab Februar 1991.

Richten Sie Ihre Bestellung bitte an:

VCH
 Software und Datenbanken
 Postfach 101161
 D-6940 Weinheim
 Telefon 06201/602-271

