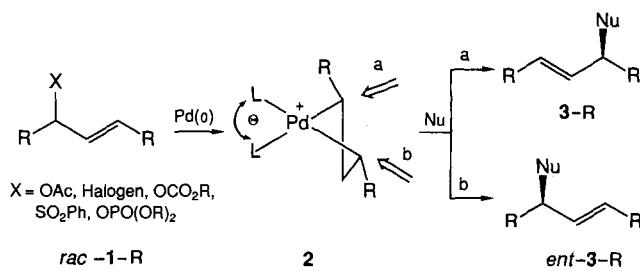


# Palladium-katalysierte, enantioselektive allylische Substitutionen

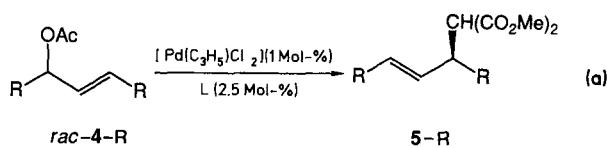
Von Oliver Reiser\*

Die Entwicklung von enantioselektiven katalysierten Reaktionen hat in den letzten Jahren zu großen Erfolgen geführt. Zahlreiche chirale Metallkatalysatoren sind getestet worden, die durch maßgeschneiderte Liganden für eine Vielzahl von Reaktionen nie gehaltene Selektivitäten erreichten<sup>[1]</sup>. Ein Sorgenkind im Katalyserepertoire war die Palladium-katalysierte, enantioselektive allylische Substitution<sup>[2]</sup>. Elegante mechanistische Untersuchungen haben zur Entwicklung dieser Reaktion als einer geschätzten Synthesemethode beigetragen. Das Verstehen von einigen Faktoren, beispielsweise die Ausgangskonformation der Allylkomponente<sup>[3]</sup>, die Art deren Abgangsgruppe<sup>[4]</sup>, die Konformation von intermediär gebildeten Allylpalladiumkomplexen<sup>[5]</sup>, die Härte des Nucleophils<sup>[6]</sup> und die elektronischen und sterischen Eigenschaften von den an das Palladiumzentrum gebundenen Liganden<sup>[7]</sup>, ermöglichen heute eine weitgehend regio- und diastereoselektive Reaktionsführung solcher Substitutionen.

Die meisten asymmetrischen allylischen Substitutionsprozesse gehen von racemischen Allylkomponenten **rac-1-R** (bei der Schreibweise **1-R** bezeichnet R den allgemeinen Rest der Verbindung, **1-Me = 1** mit R = Me) aus, die mit Palladium(0) in Abwesenheit chiraler Liganden *meso*-Komplexe vom Typ **2** bilden. Da ein Nucleophil an jedem der beiden Enden der Allylkomponente angreifen kann, entstehen die Enantiomere **3-R** und **ent-3-R**. Wie enantioselektiv eine Reaktion nun abläuft, hängt davon ab, inwieweit ein chiraler Ligand in **2** den Angriff des Nucleophils (Nu) gezielt zu *einem* der beiden Allyltermini lenken kann.



Das Problem bei allylischen Substitutionen wie Reaktion (a) liegt darin, daß ein weiches Nucleophil die Komplexe **2** von der gegenüberliegenden Seite der Liganden L angreift, die Entfernung zwischen den Reaktionszentren und dem chiralen Induktor also groß ist. So überrascht es nicht,



dass sonst so erfolgreich selektierende Liganden wie (+)-DIOP<sup>[8]</sup> bei der Herstellung von **5-Me** einen Enantiomeren-

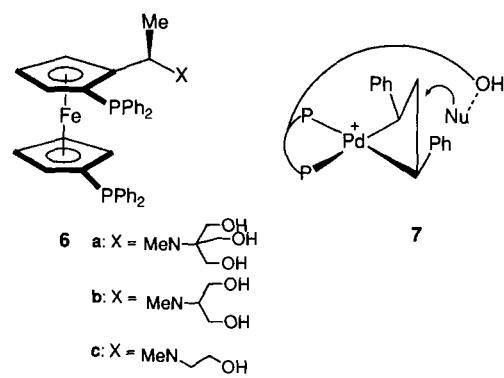
überschuss von nur 22% ee (Tabelle 1) erbrachten<sup>[9]</sup>. Selbst Liganden wie BINAP<sup>[8]</sup> oder Chiraphos<sup>[8]</sup> zeigten bisher nur bei einzelnen Substraten hohe Selektivitäten<sup>[10]</sup>.

Tabelle 1. Enantioselektive allylische Alkylierung von *rac*-**4-R** gemäß Gleichung (a).

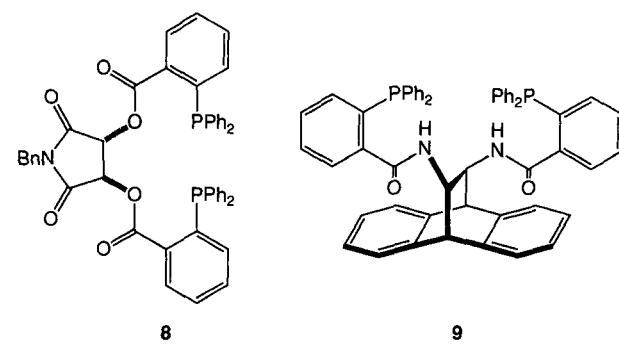
<b>4-R</b>	<b>5-R</b>	<b>L</b>	Ausb. [%]	% ee	Lit.
4-Me	5-Me	(+)-DIOP [c]	66–88 [a]	22	[9]
4-Me	5-Me	17-/Bu	96 [b]	71	[18]
4-nPr	5	17-/Bu	96 [b]	69	[18]
4-iPr	5	17-/Bu	88 [a]	96	[18]
4-Ph	5-Ph	6a [d]	85 [a]	96	[11]
4-Ph	5-Ph	6b [d]	97 [a]	90	[11]
4-Ph	5-Ph	6c [d]	80 [a]	86	[11]
4-Ph	<i>ent</i> -5-Ph	13	99 [b]	95	[14 b]
4-Ph	5-Ph	14	97 [b]	97	[14 b]
4-Ph	5-Ph	16 [e]	63 [a]	68	[17]
4-Ph	5-Ph	16 [f]	89 [a]	81	[17]
4-Ph	5-Ph	17-Ph	99 [b]	99	[18]

[a]  $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ . [b]  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ , BSA,  $\text{KOAc}$ . [c] 100 Mol-%  $\text{PdCl}_2$ , 200 Mol-% Ligand. [d] 0.5 Mol-%  $[\{\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}\}_2]$ , 1 Mol-% Ligand. [e] 2.5 Mol-%  $[\{\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}\}_2]$ , 10 Mol-% Ligand. [f] 2.5 Mol-%  $[\{\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}\}_2]$ , 50 Mol-% Ligand.

Daher wurden Liganden, beispielsweise die von Hayashi<sup>[11]</sup> entworfenen Ferrocene **6**, entwickelt, die auf die *exo*-Seite der Allylkomplexe **2** „hinübergreifen“ können. Im Allylkomplex **7** dirigiert eine flexible Hydroxygruppe des Phosphanliganden das Nucleophil. Mit diesem Liganden wurde **5-Ph** in bis zu 96% ee synthetisiert.



Ein anderes Konzept wird mit der Synthese von Liganden verfolgt, die sich von 2-Diphenylphosphinobenzoesäure ableiten<sup>[12]</sup>. So entsteht durch die Koordination von **8** oder **9**

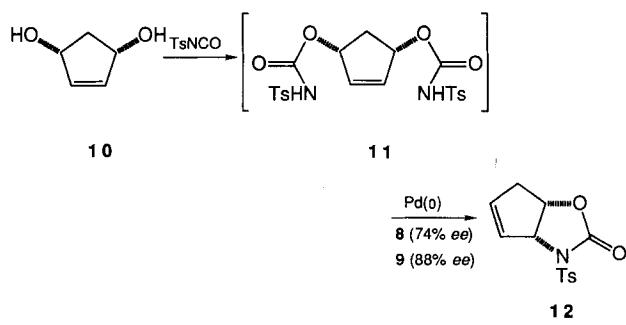


\* Dr. O. Reiser

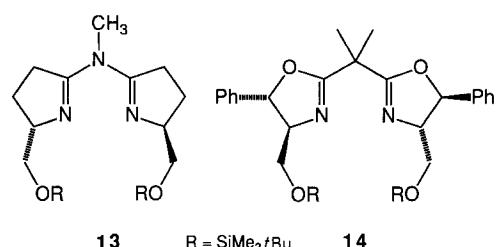
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, W-3400 Göttingen

an Palladium jeweils ein 13gliedriger Ring. Diese Vergrößerung des Chelattrings bewirkt, daß der Bißwinkel  $\theta$  in **2** aufgeweitet wird, wodurch die chiralen Zentren der Liganden näher an die Allylkomponente positioniert werden.

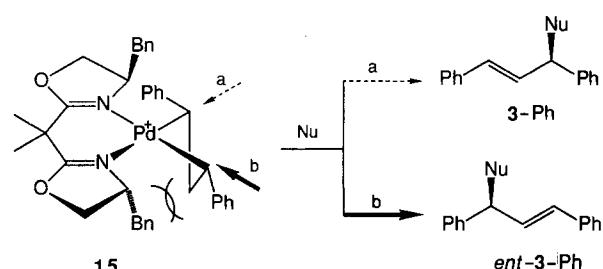
Das *meso*-Ditosylcarbamat **11**, das *in situ* aus dem Diol **10** erzeugt wird, cyclisiert zum Oxazolidinon **12** mit bis zu 88 % *ee*, der bislang höchsten Enantioselektivität für dieses System. Leider gibt es (noch?) keine Selektivitätswerte von **8** oder **9** für Substitutionen an 4-*R*, so daß ein direkter Vergleich der unterschiedlichen Ligandenkonzepte nicht möglich ist.



$C_2$ -symmetrische, chirale Semicorrine<sup>[13]</sup> und Bis(dihydrooxazole)<sup>[14]</sup> haben in den letzten Jahren die Katalyseforschung stark beflogen. Auch in der enantioselektiven Synthese von **5-Ph** und *ent*-**5-Ph** haben sie sich als effiziente Liganden bewährt<sup>[14b]</sup>, obwohl sie weder auf die *exo*-Seite des Komplexes **2** „greifen“ noch den Bißwinkel  $\theta$  im makrocyclischen Chelat aufweiten können. Man erzielt bei der Substitution an 4-*Ph* mit Ligand **13** eine Selektivität von 95 % *ee* und mit **14** sogar von 97 % *ee* (siehe Tabelle 1) bei nahezu quantitativer Reaktion. Dabei bewährte sich anstelle von Natriumdiethylmalonat als Nucleophil die Verwendung eines Gemisches aus Malonsäuredimethylester und *N,O*-(Bis(trimethylsilyl))acetamid (BSA)<sup>[15]</sup>.

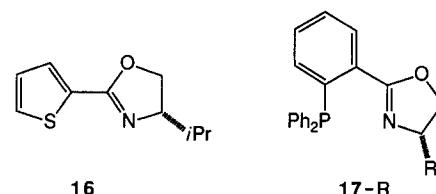


Diese vorzüglichen Ergebnisse konnten, gestützt auf eine Röntgenstrukturanalyse von Komplex **15**, überzeugend erklärt werden<sup>[16]</sup>: Eine Benzylgruppe im Liganden und ein Phenylsubstituent am Allylterminus stoßen sich erheblich

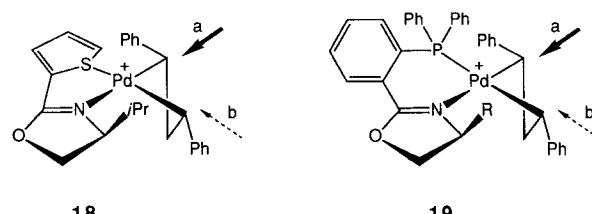


ab. Diese sterische Hinderung ist z.B. an der deutlichen Verdrillung des davon betroffenen Dihydrooxazolrings und an der Verlängerung der entsprechenden Pd-C-Bindungen beobachtbar. Das Nucleophil greift am sterisch gespannten Allylterminus an, da so in Verbindung mit dem Pd-C-Bindungsbruch sterische Spannung abgebaut werden kann.

Hat man bislang den Eindruck gewonnen, daß die Grundvoraussetzung für einen effizienten Liganden  $C_2$ -Symmetrie ist, muß man auch hier aufgrund zweier brandaktueller Arbeiten vielleicht umdenken. Der aus einer chiralen Dihydrooxazol- und einer achiralen Thiopheneinheit bestehende Ligand **16** führt zwar in der Reaktion von **4-Ph** und Natriumdimethylmalonat nur zu einer mäßigen Enantioselektivität von 68–81 % *ee*, jedoch wird hier ein neues Prinzip illustriert, nach dem die Selektivität in Metall-katalysierten Umsetzungen sowohl von sterischen als auch von stereoelektronischen Faktoren kontrolliert werden kann<sup>[17]</sup>.



Die sterisch günstigste Anordnung zwischen der Allylkomponente und **16** sollte in Komplex **18** vorliegen. Der Thiophenligand als elektronenreiches  $\pi$ -System wirkt als Donor und sollte Elektronendichte aufgrund des *trans*-Effekts auf das Allylkohlenstoffatom *trans* zum Schwefelatom übertragen. Dieses Kohlenstoffatom sollte aufgrund der erhöhten Elektronendichte weniger stark nucleophil angegriffen werden. Daher erfolgt der bevorzugte Angriff via *a* zu **5-Ph**.

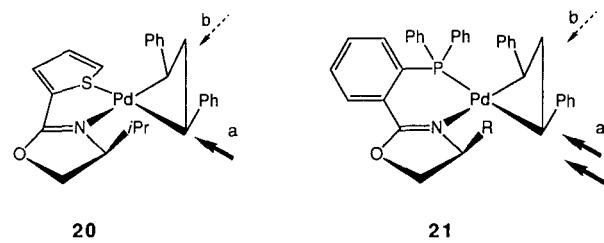


Zwei unterschiedliche Koordinationsstellen, diesmal eine Triphenylphosphoran- und eine Dihydrooxazoleinheit, hat Ligand **17-R**, der nicht nur in der Substitution von **4-Ph**, sondern erstmals auch mit alkylsubstituierten Propenylacetaten Rekordselektivitäten zeigt (Tabelle 1)<sup>[18]</sup>. Nimmt man auch hier die sterisch günstigste Konformation **19** als Ausgangspunkt, erfolgt der Angriff des Nucleophils *trans* zum Stickstoffatom. Dies muß nach dem aufgestellten Modell für **18** jedoch überraschen, da die Triphenylphosphorangruppe ein deutlich besserer  $\pi$ -Acceptor als die Dihydrooxazoleinheit sein sollte, und dies sollte sich an der Position des Allylterminus *trans* zum Acceptorliganden auswirken.

Eine interessante NMR-Studie könnte diesen stereoelektronischen Sachverhalt plausibel machen<sup>[19]</sup>. Hier nach werden in einem Allylpalladiumkomplex mit steigender Acceptorstärke der Liganden (z.B. Wechsel von Stickstoff- zu Phosphorkoordination) die Kohlenstoffatome der Allylter-

mini im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum hochfeldverschoben. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt für das zum Liganden *trans*-ständige Kohlenstoffatom. Bei aller Vorsicht, die bei der Korrelation von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen mit Ladungsverteilungen geboten ist, liegt hier ein Indiz vor, daß die Elektronendichte eines Allylkohlenstoffatoms *trans* zum Phosphanliganden, im Vergleich zu Stickstoffliganden, deutlich reduziert sein sollte.

Es fällt auf, daß **18** und **19**, trotz unterschiedlicher elektro-nischer Eigenschaften, vom Nucleophil überwiegend am gleichen Allylkohlenstoffatom angegriffen werden. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, daß weder Struktur **18** noch **19** die reaktive Konformation ist. Eine mechanistische Spekulation sei abschließend gewagt: Könnte es sein, daß über einen  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Mechanismus ein Gleichgewicht **18**  $\rightleftharpoons$  **20** und **19**  $\rightleftharpoons$  **21** vorherrscht, wobei **20** und **21** aufgrund ihrer größeren Instabilität deutlich reaktiver als **18** bzw. **19** gegenüber Nucleophilen sind? Zu den stereoelektronischen Faktoren käme nun auch wieder der Aspekt des Abbaus der sterischen Spannung beim Angriff des Nucleophils zum Tragen. Während in **20** aber sterische und stereoelektronische Faktoren gegeneinander arbeiten, ist in **21** alles in bester Ordnung: Der Angriff *trans* zum Triphenylphosphanliganden baut gleichzeitig die sterische Spannung ab. Dieses Modell würde die überlegene Selektivität von **17** gegenüber **16** trotz des sehr ähnlichen sterischen Volumens erklären können.



Man darf auf weitere mechanistische Untersuchungen, Entwicklungen und Anwendungen von Liganden wie **16** oder **17-R** gespannt sein. 1993 hat zwar gerade erst begonnen, doch ist mit **17-R** vielleicht schon ein guter Kandidat für das Reagens des Jahres gefunden. Ohne Zweifel hat sich auch mittlerweile die Palladium-katalysierte allylische Sub-

stitution vom Aschenputtel der Katalyse in eine Prinzessin verwandelt.

- [1] a) R. Noyori, M. Kitamura in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1989**, S. 115–198; b) H. Brunner, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 129.
- [2] Neuere Übersichten: a) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; b) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 585; c) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199–1219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173; d) G. Consiglio, R. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257.
- [3] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 723.
- [4] a) F. K. Sheffy, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7173; b) B. M. Trost, N. R. Schmuff, M. J. Miller, *ibid.* **1980**, *102*, 5979; c) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140; d) N. Greenspoon, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 241.
- [5] B. Åkermark, S. Hansson, A. Vitagliano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4587.
- [6] a) J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907; b) N. Greenspoon, E. Keinan, *ibid.* **1988**, *53*, 3723; c) B. M. Trost, J. W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835; d) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215.
- [7] a) B. Åkermark, S. Hansson, B. Krakenberger, A. Vitagliano, K. Zetterberg, *Organometallics* **1984**, *3*, 679; b) B. Åkermark, S. Hansson, A. Vitagliano, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, 133.
- [8] Abkürzungen der Liganden: DIOP = 2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan; Chiraphos = 2,3-Bis(diphenylphosphino)butan; BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl.
- [9] B. M. Trost, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200.
- [10] M. Yamaguchi, T. Shima, T. Yamagishi, M. Hida, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *35*, 5049–5052.
- [11] T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7–12.
- [12] a) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 194–196; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228; b) B. M. Trost, D. L. van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327–9343.
- [13] a) A. Pfaltz in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1989**, S. 199–248; b) *Chimica* **1990**, *44*, 202.
- [14] a) D. Müller, G. Umbrecht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232; b) U. Leutenegger, G. Umbrecht, C. Farni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143–2156; c) C. Bolm, K. Weikhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173; d) C. Bolm, K. Weikhardt, M. Zehnder, D. Glasmacher, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 717; e) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728; f) G. Helmchen, A. Krotz, K. T. Ganz, D. Hansen, *Synlett* **1991**, 257; g) R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373–7376; h) C. Bolm, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 542.
- [15] B. M. Trost, S. J. Brickner, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 568.
- [16] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, im Druck; b) M. Zehnder, M. Neuburger, P. von Matt, A. Pfaltz, unveröffentlicht.
- [17] C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015.
- [18] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, Nr. 4.
- [19] B. Åkermark, B. Krakenberger, S. Hansson, A. Vitagliano, *Organometallics* **1987**, *6*, 620.