

Danach werden 200  $\mu\text{L}$  ( $=1380 \text{ Ummol}^{-1}$ ) [14] PLE-Suspension (bei Versuch 10 jedoch 500  $\mu\text{L}$   $=3460 \text{ Ummol}^{-1}$ ) hinzugefügt. Temperatur ( $32^\circ\text{C}$ ) und pH-Wert werden konstant gehalten (pH-stat-Methode, 0.1 N NaOH). Nach der Reaktion (siehe Tabelle 1) wird die Mischung mit 2 N Salzsäure auf pH 2 gebracht und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Umsatz kann aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rückstandes bestimmt werden. Zur Isolierung wird die organische Phase mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, mit konz. HCl angesäuert (pH 2) und erneut mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zur vollständigen Entfernung [15] des Tensids mehrfach mit Wasser (pH 2) gewaschen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert. Die Phasentrennung bei den Extraktionen läßt sich durch Zentrifugation (10 min, 7000  $\text{U min}^{-1}$ ) beschleunigen. Ausbeuten bis zu 85 % konnten erreicht werden. Folgende Tenside wurden eingesetzt: Nonidet P 40 (Fluka), Triton X 100, Brij 35, Pluronic F 68, Myrj 45 (Sigma).

Eingegangen am 24. September 1992 [Z 5596]

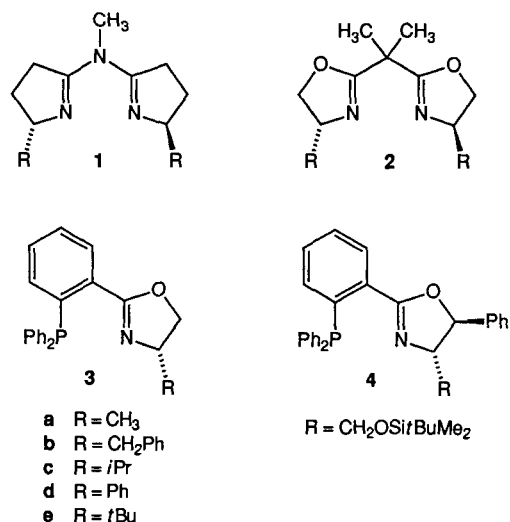
- [1] E. J. Toone, M. J. Werth, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4946–4952; Li-Ming Zhu, M. C. Tedford, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6587–6611.
- [2] M. Schneider, N. Engel, H. Boensmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 52–54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 64–66.
- [3] J. A. Jongejans, J. A. Duine, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2767–2768; U. Burger, D. Erne-Zellweger, C. Mayerl, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 587–592.
- [4] a) M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React.* **1989**, *37*, 13; b) Y. Shim, J. Shim, Y. Cho, K. Kim, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1989**, *10*, 33–34.
- [5] S. Gürtler, H.-H. Otto, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1989**, *322*, 105–109.
- [6] a) Als Äquivalent des in Lit. [6b] beschriebenen *E*-Wertes wurde für die Verbindungen aus den Versuchen 4 und 5 nach der Formel: „*E*“ =  $\ln([Z]/[Z_0])/\ln([E]/[E_0]) = 186$  als Maß für die Diastereoselektivität berechnet. PLE wies hierbei eine spezifische Aktivität von  $0.17 \text{ U mg}^{-1}$  auf; b) C. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294–7299.
- [7] A. Klibanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114–120.
- [8] H. Akita, Y. Enoki, H. Yamada, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2876–2878.
- [9] F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik, *Bioorganic Chemistry* **1986**, *14*, 176–181.
- [10] 10–15 % polares Cosolvens führt zwar nur zu geringer Aktivitätsminderung der Enzyme, reicht jedoch für die Lösung der Substrate nicht aus. Bei 50 % und mehr sind zwar die Substrate hinreichend gelöst, die Enzyme werden jedoch denaturiert oder ausgefällt.
- [11] U. Pfüller, *Mizellen – Vesikel – Mikroemulsionen*, Springer, Berlin, **1986**, S. 33–35.
- [12]  $\text{Micellenkonzentration} = \text{Tensidkonzentration} \times \text{Aggregationszahl}^{-1}$  ( $[M] = [C] \times N_a^{-1}$ ).
- [13] Lit. [11], S. 26–28.
- [14] Bezogen auf den Standard Ethylbutyrat. PLE stammte von Fluka, 10 mg  $\text{mL}^{-1}$ , 140–180  $\text{U mg}^{-1}$ .
- [15] J. Salcedo, R. Hernandez, H. Celis, *Anal. Biochem.* **1983**, *132*, 324–327; siehe auch [11], S. 168–169.
- [16] T. Schirmeister, H. H. Otto, unveröffentlicht.

## Chirale Phosphinoaryldihydrooxazole als Liganden in der asymmetrischen Katalyse: Pd-katalysierte allylische Substitution\*\*

Von Peter von Matt und Andreas Pfaltz\*

Die Palladium-katalysierte allylische Substitution hat als leistungsfähige, vielseitige Methode in der organischen Synthese breite Anwendung gefunden<sup>[1]</sup>. Die Entwicklung effizienter enantioselektiver Katalysatoren für diese Reaktion ist momentan ein wichtiges Forschungsziel<sup>[2, 3]</sup>. Mehrere Arbeitsgruppen haben gezeigt, daß chirale Phosphanliganden in Pd-katalysierten Reaktionen racemischer oder achiraler

allylischer Substrate mit Nucleophilen hohe Enantiomerenüberschüsse induzieren können<sup>[2a–g]</sup>. Kürzlich wurden auch mit chiralen, zweizähligen Stickstoffliganden vielversprechende Ergebnisse erzielt<sup>[2h, 3]</sup>. Wir fanden, daß sich Palladiumkomplexe von Azasemicorinen 1 oder Methylenbis(dihydrooxazolen) 2 als wirkungsvolle Katalysatoren für die enantioselektive allylische Alkylierung von 5 oder verwandten Substraten mit Malonsäuredimethylester einsetzen lassen (mit 1 ( $R = \text{CH}_2\text{OSi}t\text{BuMe}_2$ ) erhielten wir 6a in 95 % ee<sup>[3b]</sup>). Analoge 1,3-Dialkyl-2-propenylacetate 7 hingegen reagieren sehr langsam und mit geringer Enantioselektivität. Wir berichten hier über eine neue Klasse von Liganden mit einem wesentlich erweiterten Anwendungsbereich, nämlich über chirale 2-(2-Phosphinoaryl)dihydrooxazole des Typs 3. Palladiumkomplexe dieser gut zugänglichen Liganden ergaben bei der allylischen Alkylierung von Aryl- und Alkyl-substituierten allylischen Acetaten hohe Ausbeuten und bemerkenswerte Enantioselektivitäten.



2-(2-Phosphinoaryl)dihydrooxazole<sup>[4]</sup> vom Strukturtyp 3 oder 4 sind über eine zweistufige Synthese aus 2-Brombenzonitril leicht herstellbar (1. BuLi;  $\text{Ph}_2\text{PCL}$ ; 2. Aminoalkohol,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{PhCl}$ , Rückfluß<sup>[5]</sup>; 10–30 % Gesamtausbeute). Ein weiterer einfacher Syntheseweg beruht auf der Kondensation von Benzonitril mit Aminoalkoholen zu den entsprechenden Dihydrooxazolen, anschließender Orthometallierung mit BuLi<sup>[6]</sup> und Umsetzung mit  $\text{Ph}_2\text{PCL}$  (3c: 35 % Gesamtausbeute). Ausgehend von käuflichen Aminoalkoholen ist so eine Vielfalt unterschiedlich substituierter Liganden in enantiomerenreiner Form zugänglich<sup>[7]</sup>. Die entsprechenden Allylpalladium(II)-Komplexe, die wir als Katalysatoren einsetzen, wurden in situ aus  $[\{\text{Pd}(\mu\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}\}_2]$  und dem jeweiligen Liganden (1.3 Äquiv./[Pd]) hergestellt<sup>[8]</sup>.

Alle Komplexe mit den Liganden 3 und 4 erwiesen sich als wirkungsvolle Katalysatoren für die allylische Alkylierung mit stabilisierten Carbanionen. Unter Standardbedingungen<sup>[8]</sup> (2 Mol-% Katalysator, *N,O*-Bis(trimethylsilyl)-acetamid (BSA)<sup>[2a]</sup> und katalytische Mengen KOAc als Base<sup>[3b]</sup>) reagiert racemisches 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat 5 mit Malonsäuredimethylester oder Acetylaceton rasch und sehr einheitlich zu den entsprechenden optisch aktiven Substitutionsprodukten [Gl. (a), Tabelle 1]. Der wirkungsvollste Ligand in dieser Reaktion ist das Phenylderivat 3d. Nach einer bemerkenswert kurzen Reaktionszeit von 1 h bei Raumtemperatur ( $c(5) = 0.3 \text{ M}$ ) können die Produkte (–)-6a und (+)-6b nahezu quantitativ isoliert werden. Mit Enantiomerenüberschüssen von 99 % bzw. 97 % werden dabei

\* Prof. A. Pfaltz, Dipl.-Chem. P. von Matt  
Institut für Organische Chemie der Universität  
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

\*\* Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, gefördert.

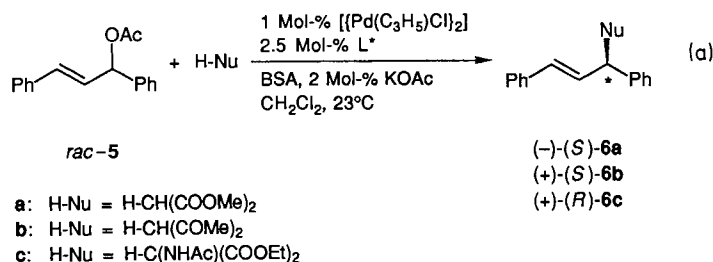


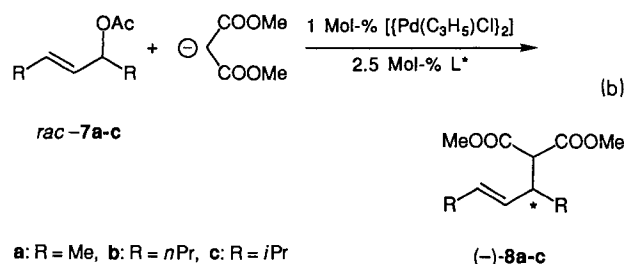
Tabelle 1. Enantioselektive allylische Alkylierung von *rac*-5 mit (Phosphinoaryldihydrooxazol)Pd-Katalysatoren gemäß Gleichung (a) [8]. Die Liganden 3 und 4 sind als L\* bezeichnet.

L*	<i>ee</i> [%] (Ausb.) (-)-(S)-6a [b]	<i>ee</i> [%] (Ausb.) (+)-(S)-6b [b]	<i>ee</i> [%] (Ausb.) (+)-(R)-6c [c]
3a	89 (98)	84 (98)	77 (97)
3b	97 (97)	93 (95)	91 (99)
3c	98 (98)	92 (98)	96 (94)
3d	99 (99) [d]	97 (98) [e]	97 (98) [f]
3e	95 (94)	94 (96)	96 (99)
4	85 (85)	75 (80)	67 (99)

[a] Die *ee*-Werte wurden durch HPLC an chiralen Säulen bestimmt (6a: Daicel Chiralcel OD, Hexan/*i*PrOH 99:1; 6b: Daicel Chiralcel OJ, Hexan/*i*PrOH 88:12; 6c: Daicel Chiralcel OJ, Hexan/*i*PrOH 4:1 → 1:1). Die Ausbeuten [%] beziehen sich auf säulenchromatographisch gereinigte Produkte. [b] (S)-Konfiguration gemäß [α]<sub>D</sub>-Werten in Lit. [2c]. [c] Die Zuordnung der (R)-Konfiguration beruht auf dem Vorzeichen der optischen Drehung des entsprechenden Dimethylesters [2c]. [d] [α]<sub>D</sub> = -18.4 (*c* = 1.1, EtOH, 23 °C). [e] Fp. = 48 °C; [α]<sub>D</sub> = +9.3 (*c* = 1.3, EtOH, 23 °C). [f] Fp. = 97 °C; [α]<sub>D</sub> = +50 (*c* = 1.0, EtOH, 23 °C).

die bisher mit anderen Liganden erzielten Selektivitäten übertroffen (6a/b: 48/96% *ee* mit Ferrocenylphosphanen<sup>[2c]</sup>, 90/63% *ee* mit Chiraphos<sup>[2c]</sup>, 30/90% *ee* mit BINAP<sup>[2e]</sup>, Stickstoffliganden<sup>[2h, 3]</sup>). Die analoge Umsetzung mit Acetaminomalonsäurediethylester ist zwar langsamer, führt aber innerhalb von 3–4 Tagen bei 23 °C ebenfalls mit ausgezeichneter Enantioselektivität und nahezu quantitativ zum gewünschten Produkt (+)-6c.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Umsetzung von 1,3-Dialkyl-2-propenylacetaten 7 mit Malonsäuredimethylester [Gl. (b)]. Allylische Alkylierungen von Substraten dieses



Typs wurden bisher nicht beschrieben<sup>[9]</sup>. In diesem Fall lieferte der Ligand 3e mit einer *tert*-Butylgruppe am stereogenen Zentrum die besten Selektivitäten. Die Dimethyl- und Di-*n*-propylverbindungen 7a bzw. 7b reagieren in Gegenwart von BSA/KOAc bereits bei Raumtemperatur zu den entsprechenden Produkten (-)-8a/b, die in hohen Ausbeuten und mit Enantiomerenüberschüssen von ca. 70% erhalten wurden. Die Diisopropylverbindung 7c zeigt eine deutlich geringere Reaktivität (< 20% Umsatz unter diesen Bedingungen). Mit NaCH(COOMe)<sub>2</sub> in DMF bei 65 °C bildet sich jedoch 8c in guter Ausbeute und hoher Enantiomerenreinheit.

Tabelle 2. Enantioselektive allylische Alkylierung von *rac*-7 mit Malonsäuredimethylester und (Phosphinoaryldihydrooxazol)Pd-Katalysatoren gemäß Gleichung (b) [a].

L*	<i>ee</i> [%] (Ausb.) (-)-8a [b]	<i>ee</i> [%] (Ausb.) (-)-8b [c]	<i>ee</i> [%] (Ausb.) (+)-8c [c]
3a	56 (95)	53 (61)	93 (91)
3b	54 (75)	63 (71)	92 (92)
3c	59 (99)	56 (72)	94 (88)
3d	50 (97)	49 (51)	89 (93)
3e	71 (96) [d]	69 (96) [e]	96 (88) [f]
4	46 (85)	59 (93)	89 (97)

[a] 7a/b → 8a/b: H<sub>2</sub>C(COOMe)<sub>2</sub> (3 Äquiv.), BSA (3 Äquiv.), KOAc (2 Mol-%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 4 d [8]; 7c → 8c: NaHC(COOMe)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), DMF, 65 °C, 2 d. Die Ausbeuten [%] beziehen sich auf säulenchromatographisch gereinigte Produkte. [b] Die *ee*-Werte wurden durch GC an chiralen Säulen bestimmt (Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin in OV 1701-vinyl). [c] Der Enantiomerenüberschuß wurde durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt (CDCl<sub>3</sub>/0.25 Äquiv. [Eu(hfc)<sub>3</sub>]; Aufspaltung der Signale der Methoxygruppen. [d] [α]<sub>D</sub> = -19.8 (*c* = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 23 °C). [e] [α]<sub>D</sub> = -9.1 (*c* = 1.6, CHCl<sub>3</sub>, 23 °C). [f] [α]<sub>D</sub> = -19.9 (*c* = 1.7, CHCl<sub>3</sub>, 23 °C).

Eine überzeugende Erklärung für die beobachtete Enantioselektivität steht derzeit noch aus. Im Vergleich zu Palladiumkomplexen mit C<sub>2</sub>-symmetrischen Liganden vom Typ 1 oder 2, deren Selektivität wir anhand eines einfachen Modells deuten konnten<sup>[3c]</sup>, ist die Situation hier wesentlich komplexer. Wegen der fehlenden Symmetrie in den Phosphinophenyldihydrooxazolen können zwei diastereomere (Allyl)Pd-Komplexe als Zwischenprodukte auftreten. Zudem dürften neben sterischen Wechselwirkungen auch elektronische Einflüsse eine wichtige Rolle spielen (unterschiedlicher *trans*-Effekt des koordinierenden N- und P-Atoms; vgl. z.B. Lit. [1d]). Es soll nun der Anwendungsbereich dieser vielversprechenden Katalysatoren sowie der Mechanismus der Enantioselektion näher untersucht werden. Darüber hinaus planen wir, chirale Phosphinoaryldihydrooxazole auch in anderen metallkatalysierten Prozessen als Steuerliganden einzusetzen.

Eingegangen am 14. Dezember 1992 [Z 5748]

- [1] a) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140; b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 799–938; c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385; d) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089.
- [2] a) B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143; b) P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033; P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *ibid.* **1985**, *107*, 2046; c) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191; T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301; T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7; d) Y. Okada, T. Minami, Y. Sasaki, Y. Umez, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3905; Y. Okada, T. Minami, Y. Umez, S. Nishikawa, R. Mori, Y. Nakayama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 667; e) M. Yamaguchi, T. Shima, T. Yamagishi, M. Hida, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5049; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663; f) M. Sawamura, H. Nagata, H. Sakamoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586; g) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228; B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327; B. M. Trost, L. Li, S. D. Guile, *ibid.* **1992**, *114*, 8745; h) A. Togni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 683; i) Übersicht: G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257 und Lit. [1d].
- [3] a) D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232; b) U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143; c) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, im Druck.
- [4] Systematischer Name: 2-[2-(Diphenylphosphino)phenyl]-4,5-dihydrooxazol.
- [5] H. Witte, W. Seeliger, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 996.
- [6] A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158; H. W. Gschwend, A. Hamdan, *ibid.* **1975**, *40*, 2008.
- [7] P. von Matt, G. Koch, A. Pfaltz, unveröffentlicht.
- [8] Allgemeine Arbeitsvorschrift: siehe Lit. [3b].
- [9] Lediglich analoge allylische Aminierungen sind bekannt (Lit. [2c]).