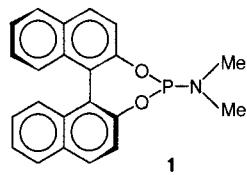


Enantioselektive, durch neuartige chirale Phosphoramidit-Kupferkomplexe katalysierte konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagentien an cyclische und acyclische Enone^{**}

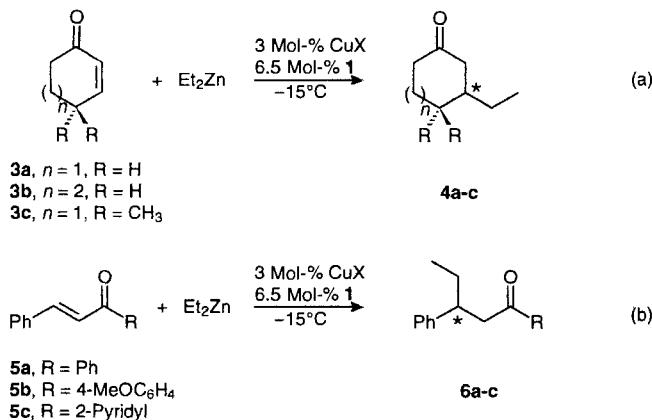
André H. M. de Vries, Auke Meetsma und Ben L. Feringa*

Konjugierte Additionen von Organometallreagentien an Enone gehören zu den am meisten verwendeten Methoden zur C-C-Verknüpfung in der organischen Synthese^[1]. Eine Vielzahl erfolgreicher Methoden zur stereoselektiven 1,4-Addition, basierend auf chiralen Auxiliaren oder stöchiometrisch eingesetzten Organometallreagentien, wurden entwickelt^[1, 2]. Kürzlich wurde die enantioselektive konjugierte Addition von Organometallreagentien (RMgX , RLi oder R_2Zn) mit chiralen Cu^{I} , Ni^{II} - und Zn^{II} -Komplexen erreicht, mit denen allerdings jeweils nur für einen spezifischen Enontyp Enantioselektivität erzielt wurden^[3]. So führen Komplexe, die in situ aus $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ (acac = Acetylacetonat) und chiralen Aminoalkoholen hergestellt werden, zur enantioselektiven Addition von Et_2Zn an acyclische, nicht jedoch an cyclische Enone^[4]. Chirale Cu^{I} -Komplexe mit Sulfanylaryloxazolliganden sind dagegen nur in der 1,4-Addition von Grignard-Reagentien an cyclische Enone effektive Katalysatoren^[5]. Hier berichten wir über chirale Kupferkomplexe, die die konjugierte Addition leicht verfügbarer Dialkylzink-Reagentien an cyclische und acyclische Enone in hohen Ausbeuten und mit *ee*-Werten bis zu 90 % katalysieren.

Weil Verbindungen des dreiwertigen Phosphor als Liganden für stöchiometrische konjugierte Organokupfer-Additionen^[6, 7] bekannt sind, untersuchten wir das neuartige chirale Phosphoramidit **1**, welches wir kürzlich aus (S)-2,2'-Binaphthol **2** und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT)^[8] synthetisierten, als Ligand in der CuI-katalysierten Addition von Et_2Zn an Cyclohexenon **3a** und Chalcon **5a** [Gl. (a), (b)]^[9]. Einige bemerkenswerte Ergebnisse wurden festgestellt: 1) Das Amidit **1** repräsentiert eine neue Klasse chiraler Liganden,



2) Weil Verbindungen des dreiwertigen Phosphor als Liganden für stöchiometrische konjugierte Organokupfer-Additionen^[6, 7] bekannt sind, untersuchten wir das neuartige chirale Phosphoramidit **1**, welches wir kürzlich aus (S)-2,2'-Binaphthol **2** und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT)^[8] synthetisierten, als Ligand in der CuI-katalysierten Addition von Et_2Zn an Cyclohexenon **3a** und Chalcon **5a** [Gl. (a), (b)]^[9]. Einige bemerkenswerte Ergebnisse wurden festgestellt: 1) Das Amidit **1** repräsentiert eine neue Klasse chiraler Liganden,



die sich für dieses Katalysesystem als notwendig erwies. Innerhalb von 3 h werden beide Substrate ausschließlich zum 1,4-Produkt umgesetzt (Ausbeute (GC) > 95 %), während die kupferkatalysierte Reaktion ohne Ligand sehr langsam war und zu vielen Nebenprodukten führte. Wenn eine größere Menge an **1** (50 Mol-%) eingesetzt wurde, fand die Reaktion nur bei Raumtemperatur statt und war weit weniger selektiv. Diese Befunde deuten auf erhebliche Vorteile für eine erfolgreiche asymmetrische Katalyse hin^[10]. 2) Für beide Substrate wurden mäßige Enantioselektivitäten festgestellt (**4a**, 35 % (S); **6a**, 47 % (R)); dieser chirale Ligand ist also nicht auf einen spezifischen Typ von Enon beschränkt.

Daher versuchten wir, die Struktur des Komplexes **I** aus CuI und **1** aufzuklären. Durch Kristallisation aus Benzol wurden für die Röntgenstrukturanalyse geeignete weiße Nadeln **I** erhalten^[11] (Abb. 1)^[12]. Drei chirale Liganden sind an das Kup-

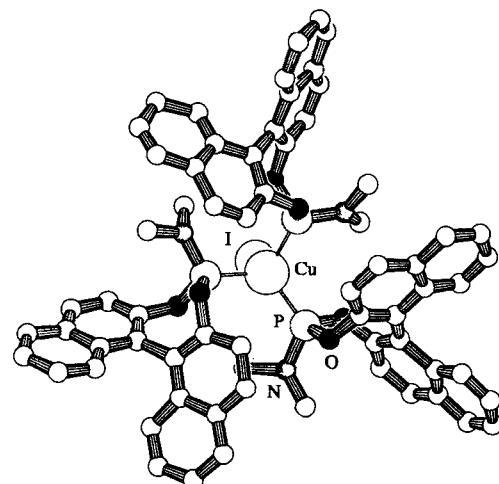
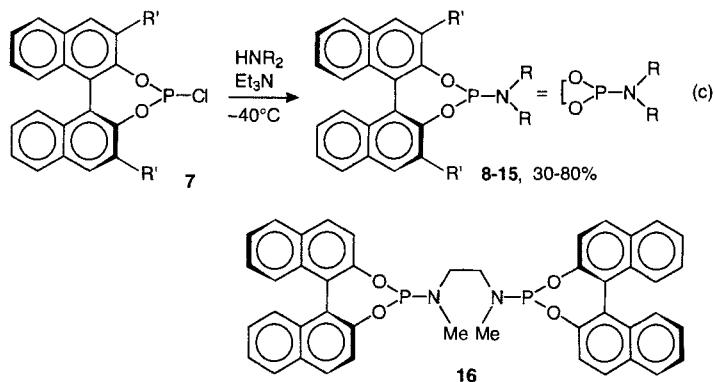


Abb. 1. Struktur von $[\text{CuI}(1)_3]$ im Kristall.

ferzentrum gebunden und bilden so einen C_3 -symmetrischen Komplex. Untersuchungen der Struktur ergaben, daß entscheidende Positionen zur Ligandenmodifikation der Aminrest sowie die 3,3'-Positionen der Binaphthylreste des Liganden sind.

Deshalb wurden ausgehend von den Phosphorylchloriden **7**^[13] die neuartigen Phosphoramidite **8–16** synthetisiert [Gl. (c)]^[14]. Mit den in situ hergestellten Komplexen dieser



Liganden mit CuI wurden vermutlich wegen der schlechten Löslichkeit unbefriedigende Ergebnisse erhalten. Mit CuOTf wurden hingegen homogene Katalysatorlösungen erhalten, womit der Einfluß der Strukturveränderungen in **8–15** auf den Enantiomerenüberschuß von **4a** und **6a** untersucht werden konnte

[*] Prof. Dr. B. L. Feringa, A. H. M. de Vries, A. Meetsma
Department of Organic and Molecular Inorganic Chemistry
University of Groningen
Nijenborgh 4, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)
Telefax: Int. + 50/3634296
E-mail: Feringa@chem.rug.nl

[**] Wir danken Prof. Dr. P. Knochel, Universität Marburg, dafür, daß A. H. M. de Vries einige Experimente in seinen Laboratorien durchführen konnte, sowie Dr. R. Hulst, Universität Groningen, für Vorversuche.

Tabelle 1. Enantioselektive CuOTf-katalysierte Addition von Et₂Zn an **3a** und **5a** [a].

Nr.	Ligand	ee (4a) [%]	ee (6a) [%]
1	8 , R' = H	50	71
2	9 , R' = H	53	53
3	10 , R' = H	55	70
4	11 , R' = H	43	79
5	12 , R' = H	60	83
6	13 , R = Me R' = Me	56	52
7	14 , R = iPr R' = Me	59	81
8	15 , R = Me R' = Ph	35	<20

[a] Reaktionsbedingungen wie in Gleichung (a) angegeben. Ausbeuten > 80 %. Zur Bestimmung der ee-Werte siehe *Experimentelles*.

(Tabelle 1). Bei beiden Produkten sind die Enantioselektivitäten sehr hoch, wenn sterisch anspruchsvolle Substituenten am Stickstoffatom der Liganden eingeführt wurden. Die besten Ergebnisse wurden mit dem Bis(isopropyl)-substituierten Liganden **12** erzielt. Die Produkte **4a** und **6a** wurden in hohen Ausbeuten (> 80%) und mit 60 bzw. 83 % ee isoliert. Die Liganden **13** und **14** (R' = CH₃) lieferten die 1,4-Produkte mit ähnlichen ee-Werten. Mit **15** (R' = Ph) wurden niedrigere Enantioselektivitäten erhalten. Möglicherweise entstehen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten an der 3- und 3'-Position des Liganden Cluster, die weniger selektive Katalysatoren bilden. Um die Selektivitäten zu verbessern, untersuchten wir, da Cu^{II}-Salze in der konjugierten Addition als Katalysatoren verwendet werden^[15], Cu(OTf)₂ und **12** als chirale Katalysator (Tf = F₃CSO₂). Für **4a** und **6a** wurden hiermit unter sonst gleichen Bedingungen höhere ee-Werte erreicht (Tabelle 2). Der tatsächliche chirale Katalysator ist wahrscheinlich eine Cu^I-Spezies, die

Tabelle 2. Enantioselektive, durch Cu(OTf)₂/**12** katalysierte konjugierte Addition von Et₂Zn an Enone [a]

Nr.	Enon	1,4-Addukt	Ausb. [%] [b]	ee [%] [c]
2	3a	4a	78 (68) [d]	63 (71) [d]
2	3b	4b	76	55
3	3c	4c	76	81
4	5a	6a	88	87
5 [e]	5a	6a	84	90
6	5b	6b	85	80

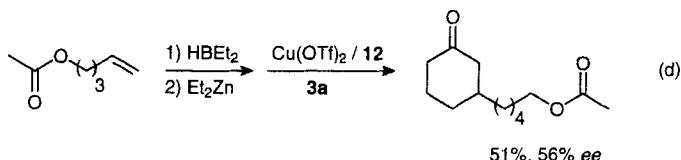
[a] Reaktionsbedingungen wie in Gleichung (a) angegeben. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] Zur Bestimmung der ee-Werte siehe *Experimentelles*. [d] Mit Cu(SbF₆)₂ [16]. [e] T = -50 °C.

durch In-situ-Reduktion des Cu^{II}-Komplexes entsteht. Der chirale Kupferkomplex mit **12** katalysiert die Addition von Et₂Zn an zahlreiche Enone mit guten bis hohen Enantioselektivitäten.

Cyclische und acyclische Enone geben die entsprechenden 1,4-Produkte mit 55–90 % ee. Die besten Resultate wurden mit 4,4-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on **3c** und **5a** erhalten. Mechani-

stische Studien werden derzeit durchgeführt; hier wollen wir die folgenden Befunde hervorheben. 1) Mit dem aus dem bidentaten Ligand **16** und Kupfersalz (1:1) gebildeten Katalysator erhalten wir die gleichen ee-Werte wie mit **1** (2:1). Dies deutet darauf hin, daß während der Reaktion zwei Liganden an das Kupferion gebunden sind. Die verbleibenden Stellen der tetraedrischen Koordinationssphäre des Kupferions werden wahrscheinlich durch π-Komplexbildung der Doppelbindung des Enons^[17] sowie einen vom Zinkatom übertragenen Ethylrest besetzt^[18]. 2) Das Pyridyl-substituierte Chalcon **5c** gab das entsprechende 1,4-Produkt mit nur 29 % ee, vermutlich wegen konkurrierender Bindung des Kupferkatalysators an die Pyridineinheit des Enons.

Erste Untersuchungen ergaben, daß Dioctylzink, direkt aus 1-Octen durch Bor-Zink-Austausch^[19] hergestellt, ebenfalls die 1,4-Produkte mit ähnlichen ee-Werten gibt. Das Verfahren kann auf funktionalisierte Diorganozinkreagentien ausgeweitet werden. So wurde 5-Penten-1-yl-acetat mit dem chiralen Katalysator aus **12** und Cu(OTf)₂ an **3a** mit 56 % ee addiert [Gl. (d)].



Wir haben also einen neuartigen, sehr effektiven Katalysator für die asymmetrische konjugierte Addition von Diorganozinkreagentien an Enone entwickeln können. Auffallende Merkmale sind die mit exzellenter Chemoselektivität verlaufende Bildung der 1,4-Produkte, die effektiven Ligandenbeschleunigung durch neue Phosphoramidit-Liganden, die hohen ee-Werte sowohl für cyclische als auch acyclische Enone, die Leistungsfähigkeit eines monodentaten Liganden in dieser asymmetrischen Katalyse und die Tatsache, daß Alkene als Ausgangsverbindungen verwendet werden können.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von **8–16** (Argonatmosphäre): Zu einer gekühlten Lösung (~60 °C) von PCl₃ (270 µL, 3 mmol), Et₃N (860 µL, 6 mmol) in Toluol (5 mL) wurde eine Lösung (60 °C) aus (*S*)-2,2'-Binaphthol **2** (860 mg, 3 mmol) in Toluol (25 mL) innerhalb von 5 min zugegeben. Nach 2 h Röhren wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Et₃N (410 µL, 2.9 mmol) und 2.9 mmol des jeweiligen sekundären Amins bei ~40 °C versetzt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wurde die Mischung filtriert, eingeengt und chromatographisch (SiO₂; Hexan/CH₂Cl₂, 2/1) gereinigt, um das reine Amidit zu erhalten (Ausbeute 30–80%). (*S*)-**12**: [x]_D = +591 (c = 0.68 in CHCl₃); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.99–7.89 (m, 4H), 7.55–7.22 (m, 8H), 3.42 (sept., J = 6.84 Hz, 1H), 3.37 (sept., J = 6.84 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.84 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 6.84 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 150.2, 150.1, 132.6, 131.2, 130.4, 130.0, 129.2, 128.2, 128.1, 127.0, 125.8, 125.7, 125.6, 124.5, 124.1, 122.4, 122.3, 44.6, 44.4, 24.3, 24.2; ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 151.7.

Katalytische konjugierte Addition (Argonatmosphäre): Eine Lösung von Cu(OTf)₂ (10.9 mg, 0.030 mmol) und **12** (26.0 mg, 0.065 mmol) in Toluol (3 mL) wurde 1 h gerührt. Die farblose Lösung wurde gekühlt (~20 °C), und das Enon (1–2 mmol) sowie 1.5 Äquivalente der Dialkylzinklösung (1 M in Toluol) wurden zugegeben. Nach 3 h bei ~15 °C wurde die Reaktionsmischung in 25 mL 1 N HCl gegossen und zweimal mit je 25 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung (25 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und zum 1,4-Produkt eingedampft. Die ee-Werte wurden nach chromatographischer Reinigung (SiO₂; Hexan/Diethylether, 5/1) bestimmt. Die cyclischen Substrate wurden mit optisch reinem 1,2-Diphenylethylen diamin derivatisiert und ¹³C-NMR-spektroskopisch analysiert [20], die acyclischen mit HPLC (Daicel Chiralcel OD oder OJ Säule) untersucht.

Eingegangen am 9. April 1996 [Z 9005]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen • C-C-Verknüpfungen • Kupferverbindungen • Phosphorverbindungen • Zinkverbindungen

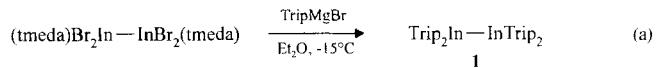
- [1] P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1992.
- [2] B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.
- [3] Neuere Übersicht: B. L. Feringa, A. H. M. de Vries, in *Advances in Catalytic Processes*, Vol. 1 (Hrsg.: M. D. Doyle), JAI Press, Connecticut, 1995, S. 151.
- [4] a) K. Soai, T. Hayasaka, S. Ugajin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 516; b) C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205; c) A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479.
- [5] a) Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467; weitere Beispiele: b) G. M. Villacorta, C. P. Rao, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175; c) M. van Klaveren, F. Lambert, D. J. F. M. Eijkelkamp, D. M. Grove, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6135; d) M. Spescha, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1219.
- [6] a) G. H. Posner, *An Introduction to Synthesis using Organocopper Reagents*, Wiley, New York, 1980; b) M. Suzuki, T. Suzuki, T. Kawagishi, Y. Morita, R. Noyori, *Isr. J. Chem.* **1984**, *24*, 118; c) A. Alexakis, S. Mutti, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6332.
- [7] Über die durch einen CuI-Komplex mit einem chiralen bidentaten Phosphanliganden katalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Grignard-Reagentien an cyclische Enone wurde berichtet: M. Kanai, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4275.
- [8] R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 699.
- [9] Über die enantioselektive CuI-katalysierte Addition von Et₂Zn an **3a** wurde berichtet (32% ee); mit **5a** beträgt der Enantiomerenüberschuss 0%: A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427.
- [10] Für eine Diskussion über ligandenbeschleunigte asymmetrische Katalyse siehe D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
- [11] Die Kristalle **I** katalysieren die Addition von Et₂Zn an **3a** (**4a**): 76% Ausbeute, 32% ee.
- [12] Kristallstrukturdaten von **I** [C₆₆H₅₄N₃O₆P₃CuI/(C₆H₆)₂]: *T* = 130 K; Raumgruppe *P2₁2₁2₁*, *a* = 15.525(2), *b* = 19.957(2), *c* = 24.535(3) Å, *V* = 7601.7(16) Å³, *Z* = 4. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und zu *R*(*F*) = 0.120, *R_w*(*F*) = 0.131 verfeinert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-114“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: teched@chemistry.cam.ac.uk).
- [13] N. Greene, T. P. Kee, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1651.
- [14] Alle neuen Liganden sind bemerkenswert lufsstabil und vollständig charakterisiert. Die entsprechenden 3,3'-substituierten 2,2'-Binaphthole wurden synthetisiert nach: P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253.
- [15] H. Sakata, Y. Aoki, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1161.
- [16] D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798.
- [17] a) C. Ullenus, B. Christenson, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 57; b) N. Krause, R. Wagner, A. Gerold, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 381.
- [18] Die Transmetallierung von Organozinkverbindungen zu den entsprechenden Organokupferreagentien hat sich gut bewährt: P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- [19] F. Langer, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *Synlett.* **1994**, 410.
- [20] A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2431.

In(InTrip₂)₃: ein neuartiger In₄-Cluster mit kurzen In-In-Bindungen und trigonal-planarer Geometrie **

Penelope J. Brothers*, Klaus Hübner, Ute Hübner, Bruce C. Noll, Marilyn M. Olmstead und Philip P. Power*

Während homonukleare Ketten ein wichtiges Merkmal der Strukturchemie der 14. Gruppe sind, waren sie bei Elementen der 13. Gruppe bis in die späten 80er Jahre nur für das leichteste Homologe, das Bor, bekannt. Seit 1989 fand eine schnelle Entwicklung auf dem Gebiet der Synthese und Strukturcharakterisierung von Organometallverbündungen mit Metall-Metall-Bindungen zwischen schwereren Elementen der Gruppe 13 statt. Inzwischen werden regelmäßig Derivate mit neuartigen Bindungsverhältnissen publiziert, von denen die einfachsten die Dimetallane R₂M-MR₂ (M = Al, Ga, In, Ti; R = Alkyl, Aryl, Silyl)^[1-6] und ihre reduzierten Analoga (R₂M-MR₂)⁻ sind^[7]. Clusterverbindungen (MR)_n mit tetraedrischem [(AlCp*)₄], (MC(SiMe₃)₃)₄, M = Ga, In], oktaedrischem [(Al₃Bu)₆⁻, (InCp*)₆] oder ikosaedrischem [(Al₁₂Bu)₁₂²⁻]^[1c, 8, 9] Gerüst sowie Derivate mit drei- [(Ga(2,6-Mes₂C₆H₃))₃²⁻, Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂] und viergliedrigen Ringsystemen (Al₄Br₄(NEt₃)₄) sind ebenfalls synthetisiert worden^[10, 11]. Zwei weitere Verbindungen, die Chlorgallane Ga₄Cl₄[Si(SiMe₃)₃]₄ und Ga₅Cl₇(OEt₂)₅, sind aus einem Ga₄Cl₄-Käfig mit zwei Ga-Ga-Bindungen^[12] bzw. einem Neopantan-analogen GaGa₄-Gerüst aufgebaut^[13].

Die Tetraaryldialane und -digallane Trip₂M-MTrip₂ (Trip = 2,4,6-iPr₃C₆H₂) sind wertvolle Ausgangsverbindungen für Einelektronenreduktionen mit Lithium zu den Radikalionen [Trip₂M \cdot MTrip₂]⁻, in denen die zentrale Metall-Metall-Bindung die formale Bindungsordnung von 1.5 aufweist^[7]. Wir berichten hier über die Synthese und das Reduktionsverhalten der analogen Indiumverbindung Trip₂In-InTrip₂ **1**. Die Reaktion von In₂Br₄(tmida)₂^[14] (tmida = Tetramethylethylendiamin) mit TripMgBr bei tiefer Temperatur liefert **1** in Form großer, hellorangefarbener Kristalle [Gl. (a)]. **1** ist sowohl ther-



isch labil als auch lichtempfindlich und zersetzt sich in Lösung oberhalb -10°C unter Abscheidung elementaren Indiums. In Abbildung 1 ist die röntgenographisch bestimmte Struktur der *D*₂-symmetrischen Verbindung **1** gezeigt^[14]. Der In-In-Abstand von 2.775(2) Å ähnelt denen dreifach koordinierter Diindane (Tabelle 1). Der Diederwinkel zwischen den beiden C-In-C-Ebenen beträgt 48°, und die Aryringe sind hierzu um jeweils 63° verdreht.

[*] Dr. P. J. Brothers, Dr. K. Hübner, Dr. U. Hübner
Department of Chemistry, The University of Auckland
Private Bag 92019, Auckland (Neuseeland)
Telefax: Int. + 64/9/373 7422
E-mail: p.brothers@auckland.ac.nz

Prof. P. P. Power, Dr. B. C. Noll, Dr. M. M. Olmstead
Department of Chemistry, University of California
Davis, CA 95616 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der U.S. National Science Foundation unterstützt.
P. J. B. dankt der University of Auckland für ein Freisemester und K. H. der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Feodor-Lynen-Stipendium.