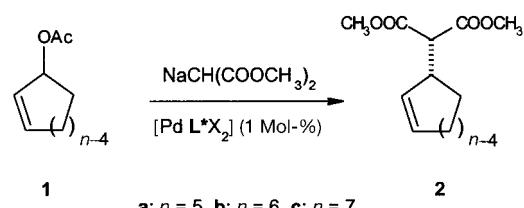


Enantioselektive allylische Substitution an cyclischen Substraten unter Katalyse mit Palladiumkomplexen von P,N-Chelatliganden mit Cymantreneinheit**

Steffen Kudis und Günter Helmchen*

Palladiumkomplex-katalysierte asymmetrische C-C-Bindungsknüpfungen an Allylverbindungen werden gegenwärtig intensiv erforscht.^[1] Als Liganden haben sich modulare, C_2 -symmetrische Diphosphane^[2] und Phosphanylcarsbonsäuren^[3] vor allem bei kleinen cyclischen Substraten bewährt. Für acyclische Substrate wurden chirale Phosphanyldihydrooxazole erfolgreich als Liganden eingesetzt^[4] und dabei hohe Enantioselektivitäten (bis >99:1) erreicht. Cyclische Substrate **1** (Schema 1) geben mit diesen Liganden dagegen nur

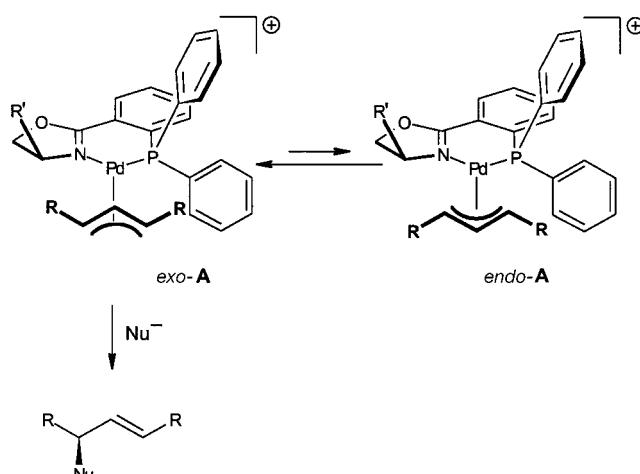


Schema 1. Palladiumkomplex-katalysierte allylische Substitution an cyclischen Allylacetaten.

eine geringe Enantioselektivität. Wegen der besonders günstigen Eigenschaften der Phosphanyldihydrooxazole, d.h. leichter Zugänglichkeit und hoher Umsatzzahl in der Katalyse, war die Entwicklung von Liganden, die für cyclische Substrate geeignet sind, von großem Interesse. Wir fanden solche Verbindungen nun anhand mechanistischer Vorstellungen.

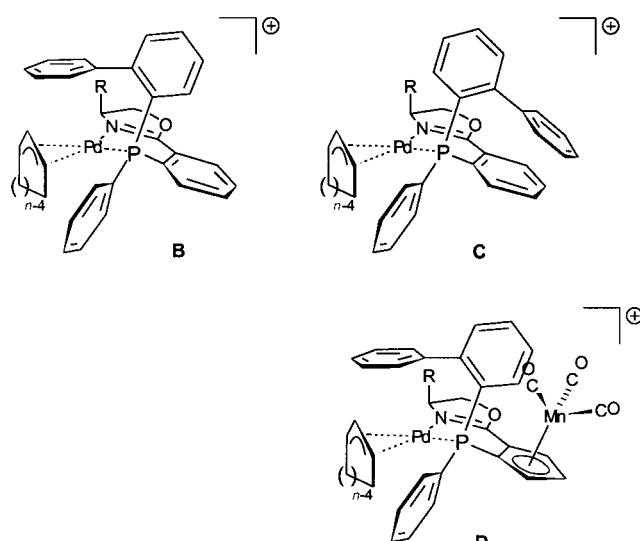
Kernpunkte der Vorstellungen über die Reaktionen mit Dihydrooxazol- und anderen P,N-Liganden^[5] sind a) die Annahme eines bevorzugten Angriffs des Nucleophils auf das zum Phosphoratom trans-ständige Kohlenstoffatom der Allylgruppe und b) das Postulat, daß von den diastereomeren *exo*- und *endo*- π -Allylkomplexen **A** (Schema 2) das *exo*-Isomer etwas rascher reagiert. Da diese Diastereomere aber ähnlich reaktiv sind, bestimmt im wesentlichen das Verhältnis ihrer Konzentrationen die Enantioselektivität der Substitution. Der Grund für die geringe Selektivität bei cyclischen Substraten ist deren mangelnde Differenzierung, d.h. die etwa gleich große Population von *exo*- und *endo*-Isomeren.

Mit Liganden der zweiten Generation konnte die Enantioselektivität für cyclische Substrate durch Ersatz der pseudo-axialen Phenylgruppe gegen eine 2-Biphenylylgruppe deutlich gesteigert werden;^[6] man erzielte *ee*-Werte von 50–80 %. Eigentlich war eine noch höhere Enantioselektivität erwartet



Schema 2. *exo*-*endo*-Isomerie bei π -Allylpalladiumkomplexen mit Phosphanyldihydrooxazol-Liganden.

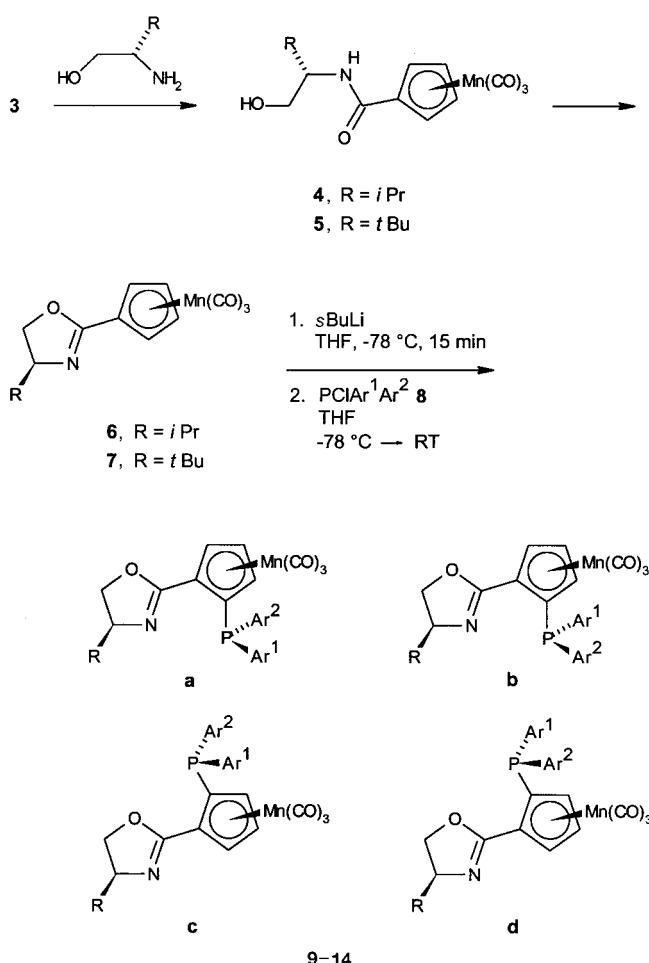
worden, denn die Kristallstruktur des Komplexes **B** mit $R = iPr$ und $n = 6$ wies nur das Konformer auf, in dem – bezüglich der Einfachbindung zwischen dem Phosphoratom und der 2-Biphenylylgruppe – die terminale Phenylgruppe direkt über dem Allylsystem liegt. Dieses Konformer ist für eine hohe Selektivität am günstigsten. NOE-¹H-NMR-Messungen^[7] zu folge existiert neben dem Konformer **B** im Gleichgewicht ein Konformer **C**, in dem die 2-Biphenylylgruppe vom Palladiumzentrum abgewandt ist und deshalb die Allylgruppe nicht beeinflußt. Um die Drehbarkeit der 2-Biphenylylgruppe einzuschränken, haben wir nun einen sterisch blockierenden Rest eingeführt, indem wir den „flachen“ Benzolkern durch die sterisch anspruchsvolle Tricarbonylcyclopentadienylmangan(Cymantren)-Einheit ersetzen (**D**).



Zur Synthese der neuen Liganden wurde Cymantrencarbonsäurechlorid^[8] **3** mit (*S*)-Valinol und (*S*)-*tert*-Leucinol zu den Amiden **4** bzw. **5** (94 bzw. 90 %) umgesetzt (Schema 3). Nach etablierten Verfahren^[9] wurden aus diesen die Dihydrooxazole **6** bzw. **7** erhalten (81 bzw. 80 %). Wie analoge Ferrocenlderivate^[10] ließen sich die neuen Dihydrooxazole diastereo-selektiv metallieren und anschließend mit Phosphorylchlori-

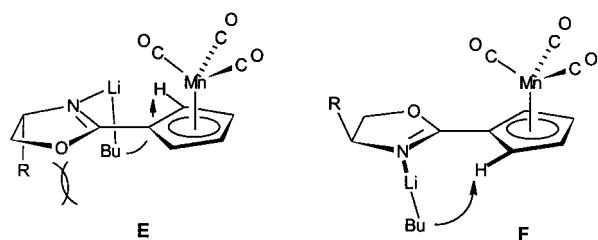
[*] Prof. Dr. G. Helmchen, Dipl.-Chem. S. Kudis
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Fax: (+49) 6221-54-4205
E-mail: en4@ix.urz.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Dr. F. Rominger und Herrn Dr. B. Nuber danken wir für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen.



Schema 3. Synthese der auf Cymantrenen basierenden Phosphanyldihydrooxazole **9–14**: **9a, 9c:** R = iPr, Ar¹ = Ar² = Ph; **10a, 10c:** R = tBu, Ar¹ = Ar² = Ph; **11a, 11b:** R = tBu, Ar¹ = Ph, Ar² = 2-Bp; **12a, 12b:** R = tBu, Ar¹ = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃, Ar² = 2-Bp; **13a, 13b:** R = tBu, Ar¹ = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, Ar² = 2-Bp; **14a:** R = tBu, Ar¹ = Ar² = 2-Bp (2-Bp = 2-Biphenyl).

den umsetzen. Anders als bei den Ferrocenderivaten findet bei den Lithiocymantrenen eine langsame Äquilibrierung statt, weshalb die Zeitspanne zwischen der Metallierung und der Zugabe des Phosphanylchlorids möglich kurz sein muß. So erhielt man bei –78 °C nach 2 h zwischen Zugabe von sBuLi und Chlordiphenylphosphan aus **6** und **7** die Produkte **9a** und **9c** bzw. **10a** und **10c** im Verhältnis 85:15 bzw. 88:12. Bei einer Zeitspanne von 15 min entstanden die Epimere **9c** und **10c** nicht mehr; man isolierte **9a** in 67% und **10a** in 50% Ausbeute. Die relative Konfiguration der neuen Verbindungen wurde durch die Annahme von Reaktionen über die Übergangszustände **E** und **F** (bevorzugt) in Analogie zu den Reaktionen entsprechender Ferrocenderivate abgeleitet.



Durch Reaktion der Lithioderivate mit (2-Biphenyl)-chlorophenylphosphan wurde mit dem Phosphoratom ein weiteres stereogenes Zentrum eingeführt. Die Epimere **11a** und **11b** entstanden in 64 % Ausbeute im Verhältnis 6:5; **11c** und **11d** wurden nicht nachgewiesen. Durch Kristallisation aus n-Hexan/Diethylether erhielt man **11b** in einer Reinheit von >99.9 % in 26 % Ausbeute. Die Konfiguration wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestimmt (siehe unten). Das reine Epimer **11a**, ein Öl, wurde aus der Mutterlauge nach Chromatographie in 31 % Ausbeute erhalten. Das Erhitzen des Diastereomergemisches auf >90 °C führte zur Epimerisierung am Phosphoratom und gab **11a** mit hoher Selektivität (**11a:11b** = 9:1). Zur Untersuchung weiterer elektronischer und sterischer Einflüsse wurden analog die Phosphane **12b** (32 %), **13b** (31 %) und **14a** (28 %) hergestellt.

Die neuen Liganden wurden in Substitutionen entsprechend Schema 1 getestet (Tabelle 1). Die aus ihnen in situ hergestellten Katalysatoren waren deutlich aktiver als die vom Typ **A** oder **B** (ca. um den Faktor 6 erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten). Bei den Liganden **9a,c** und **10a** hatte das Cymantrengerüst erwartungsgemäß nur einen geringen Einfluß (Nr. 1–3). Entscheidende Prüfsteine für unser Konzept

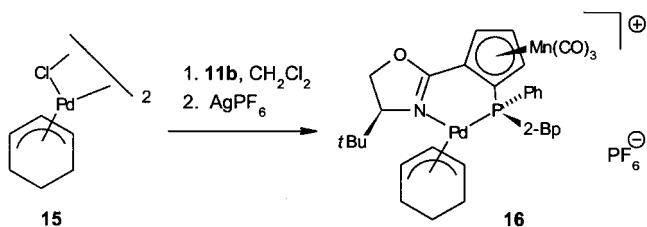
Tabelle 1. Palladiumkomplex-katalysierte Substitution an cyclischen Allylacetaten **1**^[a] (Schema 1).

Nr.	Ligand	Substrat	t [min]	T [°C]	Lösungs- mittel	Ausb. [%]	ee ^[b] [%]
1	9a	1b	10	20	THF	98	30
2	9c	1b	10	20	THF	98	20
3	10a	1b	10	20	THF	97	31
4	11a	1b	10	20	THF	91	31
5	11b	1b	10	20	THF	95	85
6	11b	1a	10	20	THF	86	80
7	11b	1a	120	–50	DMF	73	96
8	11b	1b	40	20	DMF	97	87
9	11b	1b	90	0	DMF	86	90
10	11b	1b	180	–20	DMF	62	93
11	11b	1c	5	20	THF	96	78
12	11b	1c	75	0	DMF	86	98
13	11b	1c	180	–20	DMF	32	>99.9
14	12b	1c	75	0	DMF	71	87
15	13b	1c	120	0	DMF	79	92
16	14a	1c	120	0	DMF	82	44

[a] Eine Lösung von 198.0 mg (1.5 mmol) Malonsäuredimethylester in 2 mL Lösungsmittel wurde mit 33.6 mg (1.4 mmol) NaH versetzt. Das Reaktionsgemisch gab man zu einer Lösung von 1.83 mg (5.0 μmol) [(η³-C₅H₅PdCl)₂], 11.0 μmol des Dihydrooxazol-Liganden (**9a–14a**) und 1.0 mmol des cyclischen Allylsubstrats (**1a–c**) im angegebenen Lösungsmittel. Man rührte während der angegebenen Zeit, versetzte anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und extrahierte dreimal mit je 20 mL Diethylether. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Die Produkte wurden durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/EtOAc, 97/3) gereinigt. [b] In allen Fällen waren die bevorzugten Produkte (*R*)-konfiguriert. Die Enantiomerenreinheit von **2b** und **2c** wurde durch isotherme Gaschromatographie an einer Chrompack-CP-Chirasil-DEX-CB-Säule (25 m × 0.25 mm, 0.25 mm Filmdicke) bestimmt; **2b** (110 °C): *t*_R((–)-(S)-**2b**) = 37.7 min, *t*_R((+)-(R)-**2b**) = 38.2 min; **2c** (120 °C), *t*_R((–)-(S)-**2c**) = 36.9 min, *t*_R((+)-(R)-**2c**) = 37.8 min. Bei **2a** wurde die optische Reinheit mit folgendem Referenzwert (100 % ee) bestimmt: [α]_D²⁰ = +98.7 (c = 2.3 in CHCl₃). Zur Überprüfung wurde eine Probe von **2** verseift und zur 2-Cyclopentenylsuccinsäure decarboxyliert; diese wurde in das Iodlacton überführt, dessen Enantiomere gaschromatographisch getrennt werden können (GC-Säule wie oben, 145 °C, *t*_R = 34.5 und 38.3 min).^[6]

sind die diastereomeren Liganden **11a** und **b**. In Analogie zu **9** und **10** induzierte **11a** nur geringe (Nr. 4), **11b** aber eine sehr hohe Selektivität (Nr. 5), wie dies für einen Komplex vom Typ **D** erwartet wurde. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten mit **11b** Enantioselektivitäten von 89:11 bis >99:1 erzielt werden (Nr. 5–13). Mit den elektronisch unterschiedlich substituierten Phosphanen **12b** und **13b** und dem sterisch besonders anspruchsvollen Phosphan **14a** waren die Selektivitäten vergleichsweise niedrig (Nr. 14–16). Insgesamt induzierte der Ligand **11b** in der untersuchten Reaktion eine höhere Reaktivität und Selektivität als die bisher bekannten Phosphanyldihydrooxazole und andere unsymmetrische Liganden.

Zur Überprüfung unserer Hypothese über die Struktur von Komplexen des Typs **D** wurde als Beispiel der Allylkomplex **16** hergestellt, indem man den bekannten Komplex **15**^[11] mit dem Phosphan **11b** in Dichlormethan umsetzte und anschließend das Gegenion Chlorid gegen Hexafluorophosphat austauschte (Schema 4). Im Kristall^[12] liegt eine Struktur vom



Schema 4. Herstellung des η^3 -Cyclohexenylpalladiumkomplexes **16**.

Typ **D** vor (Abb. 1). In einer Lösung des Komplexes in $[D_8]THF$ bei $-78^\circ C$ war ^{31}P -NMR-spektroskopisch nur eine Spezies nachzuweisen. Beim Erwärmen trat keine Isomerisierung ein. Man kann also davon ausgehen, daß die Produkte

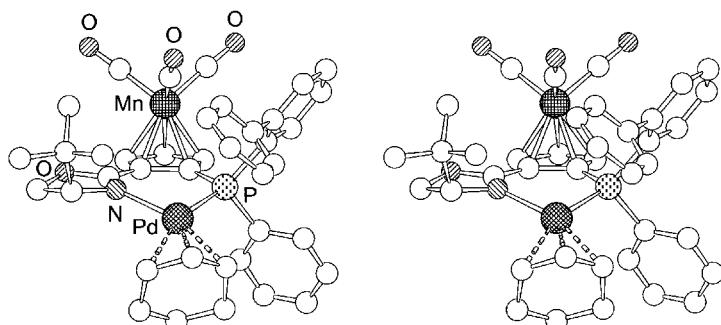


Abb. 1. Stereoskopische Darstellung der Struktur des Kations von **16** im Kristall. Die H-Atome sind nicht wiedergegeben.

aus den Allylkomplexen des Typs **D** durch Angriff am Allylterminus *trans* zum Phosphoratom entstehen. Die Bindungslängen und -winkel liegen in Bereichen, die für η^3 -Cyclohexenylpalladiumkomplexe mit Phosphanyldihydrooxazol-Liganden typisch sind. Ungewöhnlich an der Struktur ist die Stellung der *P*-Arylgruppen, bei denen die *P*-C-Bindungen fast symmetrisch zur Koordinationsebene (*N*-Pd-*P*) angeordnet sind. Ursache dafür ist eine Wechselwirkung zwischen der 2-Biphenylgruppe und dem $Mn(CO)_3$ -Frag-

ment, sie verhindert die übliche pseudoaxiale Stellung der *P*-Arylgruppe.^[13]

Eingegangen am 25. März 1998 [Z11638]

Stichwörter: Allylkomplexe · Asymmetrische Katalyse · Ligandeneffekte · Palladium · P,N-Liganden

- [1] a) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; b) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 325; c) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [2] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089–4090.
- [3] G. Knühl, P. Sennhenn, G. Helmchen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1845–1846.
- [4] a) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769–1772; b) J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523–1526; c) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566–568; d) G. Helmchen, S. Kudis, P. Sennhenn, H. Steinhagen, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513–518.
- [5] a) H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2199–2202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2108–2110; b) A. Togni, U. Burckhardt, V. Gramlich, P. S. Pregosin, R. Salzmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031–1037.
- [6] P. Sennhenn, B. Gabler, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8595–8598.
- [7] M. Reggelin, H. Steinhagen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] a) E. Biehl, P. Reeves, *Synthesis* **1973**, 360–361; b) H. J. Lorkowski, R. Pannier, A. Wende, *J. Prakt. Chem.* **1967**, *35*, 149.
- [9] M. Peer, J. C. deJong, M. Kiefer, T. Langer, H. Rieck, H. Schell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron* **1996**, *51*, 7547–7583.
- [10] a) Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Synlett* **1995**, 79–81; b) T. Sammakia, H. A. Latham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002–6003; c) C. J. Richards, T. Damalidis, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, *Synlett* **1995**, 74–76.
- [11] B. M. Trost, P. E. Streve, L. Weber, T. J. Fullerton, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3407–3415.
- [12] Kristallstrukturdaten von **16**: $C_{39}H_{38}ClF_6MnO_4P_2Pd$, $M_r = 957.43$. Kristallabmessungen: $0.23 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}^3$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 11.2672(2)$, $b = 11.3084(2)$, $c = 18.6163(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 93.367(1)$, $\beta = 94.108(1)$, $\gamma = 104.114(1)^\circ$, $V = 2287.33(8) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.390 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu_{\text{Mo}} = 0.858 \text{ mm}^{-1}$, $\theta_{\text{max.}} = 25.56^\circ$; 16586 gemessene, 13304 unabhängige Reflexe; $R_1 = 0.0678$, $wR_2 = 0.1495$. Siemens SMART CCD Diffraktometer (200 K, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und gegen F^2 für alle beobachteten Reflexe verfeinert. Verwendetes Programm: SHELLXTL (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101206“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [13] Der Winkel zwischen der Koordinations- und der Ligandenebene beträgt nur 28° . Bei anderen η^3 -Cyclohexenylpalladiumkomplexen von Phosphanyldihydrooxazolen liegt der Wert bei ca. 50° ; H. Steinhagen, P. Sennhenn, A. Pichota, G. Helmchen, unveröffentlichte Ergebnisse.