

- Sulfur Chemistry: Biological and Industrial Significance* (Hrsg.: E. I. Stiefel, K. Matsumoto), American Chemical Society, Washington, D.C., **1996**, S. 225–239; b) „Chalcogenide Cluster Komplexe des Early Transition Metals“: T. Saito in *Early Transition Metal Clusters with π -Donor Ligands* (Hrsg.: M. H. Chisholm), VCH, New York, **1995**, S. 63–164.
- [9] D. J. Williams, D. E. Partin, F. J. Lincoln, J. Kouvetsakis, M. O’Keeffe, *J. Solid State Chem.* **1997**, *134*, 164–169.
- [10] M. A. Omary, T. R. Webb, Z. Assefa, G. E. Shankle, H. H. Patterson, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1380–1386.
- [11] I. G. Dance, L. J. Fitzpatrick, A. D. Rae, M. L. Scudder, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3785–3788.
- [12] H. Schmidbaur, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 391–400.
- [13] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1986**, S. 272; I. G. Dance, L. J. Fitzpatrick, A. D. Rae, M. L. Scudder, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3785–3788.

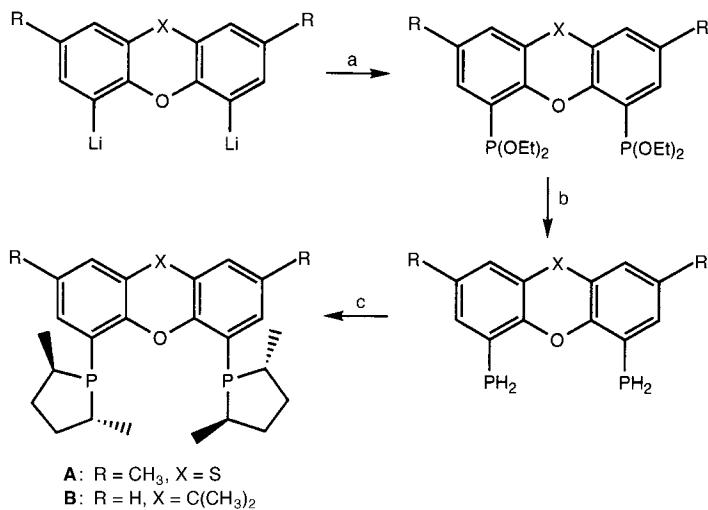
Vielseitige Liganden für die Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung**

Peter Dierkes, Shailesh Ramdeehul, Laurent Barloy, Andre De Cian, Jean Fischer, Paul C. J. Kamer, Piet W. N. M van Leeuwen und John A. Osborn*

Die Suche nach chiralen Liganden für asymmetrische, durch Pd-Komplexe katalysierte allylische Substitutionen macht rasche Fortschritte.^[1] Hohe Enantiomerenüberschüsse (*ee*) wurden mit Kohlenstoff- und anderen Nucleophilen an *O*-Acetyl-1,3-diphenyl-1-propen-3-ol als Modellsubstrat erzielt. Wesentlich geringere *ee*-Werte werden mit Substraten mit kleinen Substituenten^[1a] oder mit sterisch weniger anspruchsvollen cyclischen Substraten erreicht;^[2] bei einer Gruppe von Diphospholanliganden verhält es sich jedoch offenbar umgekehrt.^[2b] Die Ursache sowie die zahlreichen

Parameter der Enantioselektivität in diesen katalytischen Prozessen werden noch diskutiert. Allgemein wird angenommen, daß beim Angriff des Nucleophils am kationischen η^3 -Allyl-Pd^{II}-Komplex abstoßende Wechselwirkungen im Übergangszustand^[3] zwischen dem chiralen Liganden und der organischen Einheit am Pd-Zentrum eine wichtige Rolle spielen und die resultierende Selektivität maßgeblich bestimmen. Um diese abstoßenden Wechselwirkungen am Pd-Zentrum zu verstärken, haben wir chirale, starre Chelatliganden hergestellt, die einen großen Einschlußwinkel haben. Als starre Gerüste wurden Phenoxathiin (Dibenzo-1,4-thioxin) und Xanthen (Dibenzo[*b,d*]pyran) gewählt, weil bei der Substitution der 4,6- bzw. 4,5-Position (alte Numerierung bei Xanthen) durch phosphorhaltige Gruppen ein großer Einschlußwinkel ($>100^\circ$) wie bei Xantphos-Komplexen entsteht.^[4]

Knüpft man die chiralen (2*R,5R*)-2,5-Dimethylphospholan-Gruppen an, die erstmals in DUPHOS^[5] verwendet wurden, wird eine Familie chiraler Liganden vom Duxanthphospholan-Typ zugänglich. Diese neuen Liganden sind in vier Stufen nach Dilithierung des Gerüsts, Reaktion mit Chlorphosphonigsäurediethylester ($\text{ClP}(\text{OEt})_2$), Reduktion mit LiAlH_4 und anschließender Reaktion des entstandenen Diphosphans mit dem cyclischen Sulfat von (2*S,5S*)-Hexan-2,5-diol zugänglich (Schema 1). Dies sei an der Synthese des Liganden (R,R)-Duthixanthphospholan **A** erläutert. Der verwandte chirale Ligand (R,R)-Duxanthphospholan **B**, der sich von Xantphos durch Austausch des verbrückenden S-Atoms in **A** gegen eine $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe ableitet, wurde ebenfalls nach dieser Methode hergestellt.^[6]



Schema 1. Synthese des chiralen P-Liganden **A**. a) $\text{ClP}(\text{OEt})_2$; b) 1. 6 Äquiv. $\text{LiAlH}_4/\text{TMSCl}$; 2. 30 Äquiv. MeOH ; c) 1. 2.0 Äquiv. $n\text{BuLi}$; 2. cyclisches Sulfat von (2*S,5S*)-Hexan-2,5-diol; 3. 2.2 Äquiv. $n\text{BuLi}$. – TMS = Trimethylsilyl.

Die Wirksamkeit derartiger Liganden für Pd-katalysierte Allylierungen wurde mit Malonsäuredimethylester als Nucleophil und drei racemischen allylischen Acetaten mit unterschiedlichen sterischen Eigenschaften getestet: *O*-Acetyl-cyclohex-2-enol **1**, *O*-Acetyl-pent-2-en-3-ol **2** und *O*-Acetyl-1,3-diphenylprop-1-en-2-ol **3**. Üblicherweise wurde eine

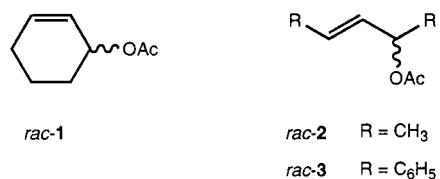
[*] Prof. J. A. Osborn, S. Ramdeehul, Dr. L. Barloy
Laboratoire de Chimie des Métaux de Transition et de Catalyse
Université Louis Pasteur
Institut Le Bel, UMR 7513 CNRS
4 rue Blaise Pascal, F-67070 Strasbourg Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 388-416-171
E-mail: osborn@chimie.u-strasbg.fr

Prof. P. W. N. M van Leeuwen, Dr. P. Dierkes, Dr. P. C. J. Kamer
Universiteit van Amsterdam
Institute for Molecular Chemistry
van’t Hoff Research Institute
Nieuwe Achtergracht 166, NL-1018 WV Amsterdam (Niederlande)

Prof. J. Fischer, Dr. A. De Cian
Laboratoire de Cristallochimie et Chimie Structurale
Université Louis Pasteur
Institut Le Bel, UMR 7513 CNRS
4 rue Blaise Pascal, F-67070 Strasbourg Cedex (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde vom Ministère de la Recherche et de l’Enseignement Supérieur (Doktoranden-Stipendium für S.R.), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Postdoc-Stipendium für P.D.), von der Europäischen Union (MMCOS) und vom CNRS (UMR 7513) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



1 Mol-proz. Lösung des Katalysators durch Zugabe von einem Äquivalent **A** (oder **B**) zu 0.5 mol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ durch 15 min Rühren unter N₂ hergestellt, bevor die Reaktanten zugegeben wurden (Tabelle 1). Die Katalysen mit den sterisch weniger gehinderten Substraten **1** und **2** verlaufen sehr schnell, während die mit dem sterisch anspruchsvolleren **3** langsamer sind. Alle Reaktionen liefern die Produkte in

Tabelle 1. Alkylierungsexperimente mit unterschiedlichen Substraten.^[a]

Nr.	Ligand	Substrat	Lösungsm.	Base	T [°C]	t	ee [%] (R,S)
1	A	1	THF	NaH	20	5 min	87 (S) ^[a,d]
2	A	1	THF	NaH	20	30 min	81 (S)
3	A	1	THF	BSA	20	30 min	80 (S)
4	A	1	THF	BSA	0	2 h	87 (S)
5	A	1	THF	BSA	-20	4 h	93 (S)
6	A	1	CH ₂ Cl ₂	BSA	20	50 min	82 (S)
7	B	1	THF	BSA	20	3 min	77 (S)
8	A	2	THF	BSA	20	<1 min	24 (S) ^[b,d]
9	A	2	CH ₂ Cl ₂	BSA	20	35 min	54 (S)
10	A	2	CH ₂ Cl ₂	BSA	0	3 h	68 (S)
11	B	2	THF	BSA	20	30 min	66 (S)
12	B	2	THF	BSA	0	3 h	82 (S)
13	A	3	THF	BSA	0	16 h	83 (R) ^[c,d]
14	A	3	CH ₂ Cl ₂	BSA	0	24 h	97 (R)

[a] Das Verhältnis von Substrat zu Katalysator war stets 100/1 außer bei Nr. 2 (500/1). Die Ausbeute wurde gaschromatographisch mit einer β -Cyclodextrin-Kapillarsäule (30 m \times 0.25 mm, SGE 25QC2) mit Dodecan als internem Standard bestimmt und betrug stets 100 %. [b] ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt (CDCl₃/0.1 M Lösung von [Eu(hfc)₃]). [c] Durch HPLC mit einer chiralen Säule bestimmt (CHIRALPAK AD, Diacel, 200 \times 4.6 mm, Fließgeschwindigkeit 1 mL min⁻¹, iPrOH/n-Hexan, 9/1). [d] Die Konfiguration wurde durch Vergleich mit bekannten Drehwerten bestimmt.^[7]

quantitativen Ausbeuten. Mit **A**, dem Substrat **rac-1** und NaH als Base (Nr. 1) wurden in THF bei 20 °C 100 Cyclen in 5 min bei einem Produktenantiomerenüberschuss von 87 % (S) durchlaufen.^[7] Sogar 500 Cyclen wurden in 30 min mit einer kleinen Abnahme des ee-Wertes (Nr. 2) erreicht. Ähnlich schnell verliefen die Reaktionen mit BSA^[8] und KOAc (1 Äquiv.) in THF (Nr. 3), weshalb eine Reaktionsführung bei tieferen Temperaturen (Nr. 4, 5) mit 93 % ee (S) in 4 h bei 100 Cyclen möglich wird. In CH₂Cl₂ verläuft die Reaktion etwas langsamer (Nr. 6), liefert aber ähnliche ee-Werte. Mit **B** als Ligand ist die Reaktionsgeschwindigkeit noch höher, die ee-Werte sind dagegen etwas geringer (Nr. 7).

Beim Substrat **2** ist die Reaktion mit NaH in THF und dem Liganden **A** (Nr. 8) besonders schnell (vollständiger Umsatz in weniger als 1 min) bei allerdings niedrigen ee-Werten. Mit BSA/KOAc in CH₂Cl₂ (Nr. 9) ist die Reaktion zwar langsamer, der ee-Wert steigt jedoch, und bei 0 °C (Nr. 10) wurde nach 3 h das (S)-Produkt in 68 % Ausbeute erhalten. Mit **B** sind auch hier die Reaktionsgeschwindigkeiten wiederum

größer, und der ee-Wert steigt von 66 % bei 20 °C auf 82 % ee bei 0 °C (Nr. 11, 12), einer der höchsten Werte, die mit diesem sterisch anspruchlosen Substrat erzielt wurden. Die Reaktionen von **3** (Nr. 13, 14) mit **A** als Ligand liefern das (R)-Produkt mit 97 % ee. Insgesamt scheinen diese Katalysatoren auf eine Vielzahl von strukturell unterschiedlichen Substraten für die chirale Synthese anwendbar zu sein.

Wir haben den kationischen Komplex $[\text{Pd}(\mathbf{A})(\eta^3\text{-C}_6\text{H}_9)]^+\text{BF}_4^-$, (C_6H_9 = Cyclohexenyl) isoliert und eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt.^[9] Demnach ist die Bindung zwischen dem Pd-Zentrum und der Allylgruppe im wesentlichen symmetrisch: Pd-C1 2.204(9), Pd-C3 2.200(8), Pd-P1 2.321(2) und Pd-P2 2.312(2) Å. Der P-Pd-P-Winkel beträgt 104.99(7)° (Abb. 1). Die stärksten intramolekularen H-H-Wechselwirkungen bestehen zwischen der CH₃-Gruppe (C11 und C32) der Dimethylphospholan-Gruppe und den Allylprotonen H1 (1.99 Å) und H3 (2.19 Å) vor.

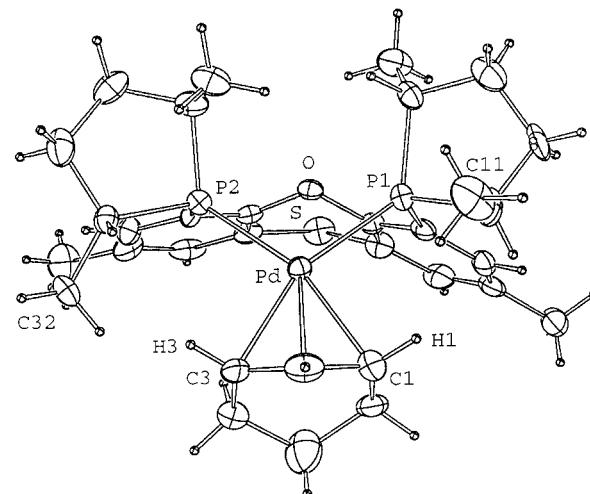
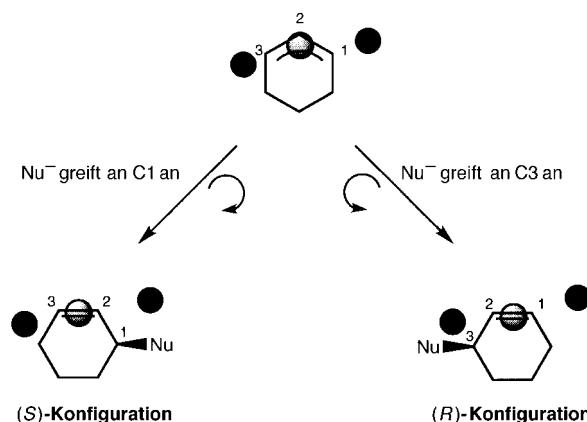


Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Struktur des Kations $[\text{Pd}(\mathbf{A})(\text{C}_6\text{H}_9)]^+$ im Kristall. Das BF_4^- -Ion wurde der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

Das Gerüst des Liganden nimmt demnach im Kristall eine Briefumschlag-Konformation auf derselben Seite der P-Pd-P-Ebene ein wie die von der Cyclohexylgruppe eingenommene Boot-Konfiguration, d.h. *exo* zur η^3 -Allylrichtung. Das ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum dieses Komplexes in CD₃CN bei 293 K weist ein AB-System auf mit Signalen bei $\delta = 35.9$ (P_A) und bei $\delta = 35.4$ (P_B) ($J_{\text{PA-PB}} = 43$ Hz). Das ¹³C{¹H}-Spektrum (CD₃CN, 293 K) zeigt zwei Signale für C1 und C3 bei $\delta = 92.9$ und $\delta = 82.4$, die beide gleichermaßen mit dem *trans*-P-Atom koppeln ($J_{\text{C-P}} = 25$ Hz). Bis -40 °C wurden keine Veränderungen festgestellt.

Trotz der geringen elektronischen Unterschiede zwischen C1 und C3 bewirken die sterischen Wechselwirkungen also keine strukturelle Differenzierung zwischen diesen Atomen in der kationischen η^3 -Allyl-Pd-Zwischenstufe; ein früher Übergangszustand für den nucleophilen Angriff erscheint sehr unwahrscheinlich. Nach einem einfachen Computergraphikmodell,^[10] bei dem der Phospholan-Ligand wie in der Struktur von **A** als „eingefroren“ betrachtet und die Allylgruppe durch Cyclohexen ersetzt wird, liegt die Doppelbindung in der stabilsten Anordnung in der P-Pd-P-Ebene. Dabei weisen die (vinylischen) Pd-C-Bindungen fast die gleiche

Länge auf (ca. 2.10 Å), jedoch besteht ein merklich enger Kontakt zwischen einem der allylischen *endo*-CH₂-Protonen und einer CH₃-Gruppe (a) einer Phospholangruppe und (b) des Liganden (ca. 2.2 Å). Alle anderen Wechselwirkungen sind >3 Å. Wir nehmen an, daß diese CH₃-Gruppe ein Hindernis für alle Rotationsprozesse der organischen Einheit am Pd ist, da sie an einer *endo*-sp³-C-H-Bindung vorbeigleiten muß; für die Bewegung von sp²-C-H-Bindungen erwarten wir keine signifikanten Einschränkungen (Schema 2).



Schema 2. Bevorzugte Entstehung des (*S*)-konfigurierten Produktes. Die schwarzen Kugeln stehen für die Methylgruppen an C11 und C32, die grauen für Pd-Atome.

Die Reaktion des Nucleophils (Nu⁻) mit dem η^3 -Allyl-Pd-Kation unter Bildung des Olefin-Pd-Komplexes setzt eine Rotation voraus,^[11] und es ist offensichtlich, daß der Angriff an der C3-Position eine Rotation im Gegenuhrzeigersinn erfordert. Das setzt voraus, daß die *endo*-sp³-C3-H-Bindung des Produkts an der CH₃-Gruppe des Liganden vorbeigleiten kann, die dadurch die Schwelle für die Bildung des (*R*)-Produktes heraufsetzt. Beim nucleophilen Angriff auf C1, bei dem eine Rotation im Uhrzeigersinn stattfinden muß, gibt es keine derartigen sterischen Wechselwirkungen. Daher sollte das (*S*)-Produkt bevorzugt entstehen, wie es auch experimentell festgestellt wird. Es liegt also ein mittlerer bis später Übergangszustand in diesem produktbestimmenden Schritt vor. Somit hilft das Konzept der Vorzugsrotation (preferential rotation) beim Verständnis, wie das Nucleophil zwischen den Zentren C1 und C3 unterscheiden kann, die sich ansonsten in ihren sterischen oder elektronischen Eigenschaften sehr ähnlich sind.

Eingegangen am 5. März,
veränderte Fassung am 23. Juli 1998 [Z11557]

Stichwörter: Alkylierungen · Asymmetrische Katalyse · Chirale Liganden · Homogene Katalyse · Palladium

[1] Übersicht: a) B. M. Trost, D. L. v. Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 325–365; c) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; d) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257–276.

- [2] Siehe aber auch: a) G. Knühl, P. Sennhenn, G. Helmchen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1845–1846; b) B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520–6521.
- [3] Sowohl frühe als auch späte Übergangszustände wurden vorgeschlagen. Frühe Übergangszustände: a) P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046–2054; b) J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523–1526; c) P. S. Pregosin, R. Salzmann, A. Togni, *Organometallics* **1995**, *14*, 842–847; d) A. Togni, U. Burckhardt, V. Gramlich, P. S. Pregosin, R. Salzmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031–1037; späte Übergangszustände: e) B. M. Trost, L. Weber, P. E. Strege, T. J. Fullerton, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3416–3426; f) J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4505; g) P. von Matt, G. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265–284; h) H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2199–2202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2108–2110.
- [4] a) M. Kranenburg, J. G. P. Delis, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Vrieze, N. Veldman, A. L. Spek, K. Goubitz, J. Fraanje, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1839–1849; b) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081–3089; c) M. Kranenburg, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 25–27.
- [5] M. J. Burk, M. F. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9363–9366.
- [6] Kürzlich wurde über einen Xanthen-Liganden mit chiralem Phosphoratom berichtet: Y. Hamada, F. Matsuura, M. Oku, K. Hatano, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8961–8964.
- [7] Die Konfiguration der Produkte wurde durch Vergleich der Drehwerte mit Literaturdaten zugeordnet: a) P. Sennhenn, B. Gabler, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8595–8598; b) B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520–6521; c) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614–616; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566–568.
- [8] BSA = *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid.
- [9] a) Kristallstrukturanalyse von C₃₂H₄₃OP₂SPd·BF₄: $M_t = 730.92$, orthorhombisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁, $a = 14.521(4)$, $b = 16.047(5)$, $c = 13.971(4)$ Å, $V = 3255(2)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber}} = 1.49$ g cm⁻³, $\mu_{(\text{Cu})} = 6.65$ mm⁻¹. Die Daten wurden mit einem Philips-PW-1100/16-Diffraktometer und graphit-monochromatisierter Cu_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 1.5418$ Å) bei -100°C aufgenommen. Ein gelber Kristall mit den Abmessungen $0.02 \times 0.30 \times 0.30$ mm wurde verwendet. Insgesamt wurden 2270 Reflexe gemessen ($3^\circ < q < 54^\circ$). Davon wurden 1931 Reflexe mit $I > 3\sigma(I)$ für die Strukturbestimmung und Verfeinerung berücksichtigt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und gegen $|F|$ verfeinert. Wasserstoffatome wurden mit festen Beiträgen einbezogen. Empirische Absorptionskorrekturen, Transmissionsfaktoren 0.53/1.00. Bei allen Berechnungen wurde das Nonius-OpenMoleN-Paket^[9b] benutzt. Die absolute Struktur wurde durch Verfeinerung der Flack-x-Parameter bestimmt: $x = 0.02(2)$. Endergebnis: $R(F) = 0.032$, $Rw(F) = 0.045$, $GOF = 1.051$, max. Reselektronendichte 0.69 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101072“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk); b) C. K. Fair in *MoleN, An Interactive Intelligent System for Crystal Structure Analysis*, Nonius, Delft (Niederlande), **1990**.
- [10] Es wurde das SPARTAN-Computergraphik-Programm verwendet; aber angesichts der Ungenauigkeit dieser Berechnungen sind allerdings ausführlichere Untersuchungen im Gange.
- [11] Die Beteiligung einer Rotationsbewegung für die Enantioselektivität katalytischer Reaktionen mit P-N-Liganden wurde erstmals von Brown^[3f] vorgeschlagen. Siehe auch Lit. [3d].