

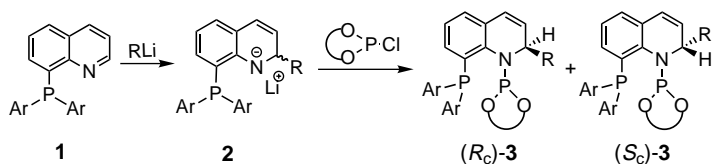
Von Chinolin abgeleitete, chirale Phosphan/Phosphoramidit-Liganden (QUINAPHOS) für die asymmetrische Katalyse**

Giancarlo Franciò, Felice Faraone* und Walter Leitner*

Professor Dirk Walther zum 60. Geburtstag gewidmet

Die homogene Katalyse mit chiralen Übergangsmetallkomplexen ist eine attraktive Strategie zur Synthese optisch aktiver Produkte.^[1] In vielen wichtigen Reaktionen, die von späten Übergangsmetallen katalysiert werden, wirken chirale zweizählige Phosphorverbindungen als ausgezeichnete Steuerliganden.^[2, 3] Die Suche nach neuen, effizienten Ligandensystemen ist daher eine stete Herausforderung in der Katalyseforschung. Die Liganden sollten aus einfachen Bausteinen in wenigen Schritten in beiden enantiomeren Formen zugänglich sein und ein breites Anwendungsspektrum für katalytische Reaktionen aufweisen.

Im Folgenden stellen wir eine neue Klasse chiraler, zweizähliger Phosphorliganden vor, die 2-Alkyl-1,2-dihydrochinolin als einfaches, aber sehr effektives chirales Rückgrat beinhalten. Die Liganden weisen zwei verschiedene Phosphordonororen in 1- und 8-Position des heterocyclischen Gerüsts auf. Wie Schema 1 zeigt, haben wir uns bis jetzt



Schema 1.

auf Phosphan/Phosphoramidit-Liganden konzentriert, doch andere Substitutionsmuster sind ebenfalls vorstellbar. Das erste Beispiel aus dieser Reihe, *n*Bu-QUINAPHOS **3a**,^[4–6] ist bemerkenswert, da dieser chirale Ligand sowohl in der rhodiumkatalysierten Hydrierung als auch in der rhodiumkatalysierten Hydroformylierung hervorragende Ergebnisse liefert. Die asymmetrische Induktion wird dabei hauptsächlich durch das chirale Zentrum in 2-Position des Chinolingerüsts

bestimmt, das somit ein geeigneter Ansatzpunkt für die weitere Optimierung der Ligandenstruktur ist.

Die neuen Liganden **3a–d** können in einer Eintopfsynthese aus den leicht zugänglichen 8-Bisarylphosphanylchinolinen **1**^[7] durch nucleophile Addition eines metallorganischen Reagens^[8] und anschließende Umsetzung des entstandenen 1,2-Dihydrochinolinsalzes **2** mit Phosphorchloriditen^[9, 12] hergestellt werden (Schema 1, Tabelle 1). Bei der Reaktion entsteht an der 2-Position des Chinolingerüsts ein neues chirales Zentrum.^[10] Folglich erhält man eine 1:1-Diastereomerenmischung für die Liganden **3a, b** und **d**, die enantiomerenreines (*R_a*)-Binaphthol enthält. Die Diastereomerenmischung (*R_a*, *R_c*^{*})-**3a** wurde in 56 % Ausbeute (bezüglich **1**) isoliert und die beiden Diastereomeren konnten säulenchromatographisch getrennt werden.^[11] Die vorläufige Zuordnung der Konfiguration am stereogenen Kohlenstoffzentrum in 2-Position basiert auf dem Vergleich mit ¹H- und ³¹P-NMR-spektroskopischen Daten verwandter einzähliger 2-Alkyl-1,2-dihydrochinolinphosphoramidite, die bereits früher strukturell charakterisiert wurden.^[12]

In einer ersten Versuchsreihe wurde das Potential der QUINAPHOS-Liganden in der asymmetrischen Katalyse anhand der rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Styrol **4** als Testreaktion untersucht (Tabelle 2). Die Katalysatoren wurden in situ aus [(*acac*)Rh(CO)₂] (*acac* = Acetylacetonat) und vier Äquivalenten der Diastereomerenmischung oder der reinen Diastereomeren des Liganden **3a** hergestellt. Die Reaktionen wurden in reinem Substrat unter ansonsten typischen Hydroformylierungsbedingungen durchgeführt. Die bestimmten Turnoverfrequenzen (TOF) der drei Katalysatoren liegen im Bereich derer der besten bekannten chiralen Hydroformylierungskatalysatoren.^[13] Alle Katalysatoren führen zur ausschließlichen Bildung des Hydroformylierungsproduktes mit einheitlich hoher Regioselektivität zugunsten des verzweigten Aldehyds **5**.

Die Konfiguration an der 2-Position des heterocyclischen Gerüsts hat einen erheblichen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss des Produkts **5**. Mit der Diastereomerenmischung (*R_a*, *R_c*^{*})-**3a** werden moderate *ee*-Werte von 35.6 % zugunsten des (*S*)-Enantiomers erhalten, während man mit dem (*R_a*, *R_c*)-Diastereomer ein beinahe racemisches Produkt erhält. Der Ligand (*R_a*, *S_c*)-**3a** hingegen liefert unter diesen nicht optimierten Reaktionsbedingungen (*S*)-**5** mit 74 % *ee*. Berücksichtigt man die Regioselektivität und die Enantioselektivität, so ergibt die Hydroformylierung mit (*R_a*, *S_c*)-**3a** eine beachtliche Gesamtselektivität von 84 % zugunsten des gewünschten Produkts (*S*)-**5**.^[5, 13–16]

Interessanterweise entspricht der Enantiomerenüberschuss, der mit der Mischung der Diastereomere (*R_a*, *R_c*^{*})-**3a** erhalten wird, fast exakt dem Mittelwert der *ee*-Werte mit den einzelnen Diastereomeren. Dies deutet darauf hin, dass die beiden Diastereomere in parallelen Katalysezyklen in beinahe identischer Weise an der Gesamtreaktion beteiligt sind.^[17] Diese Interpretation wird durch den Befund gestützt, dass die einzelnen Liganden (*R_a*, *S_c*)-**3a** und (*R_a*, *R_c*)-**3a** annähernd identische Reaktionsgeschwindigkeiten liefern. Die Geschwindigkeit ist hingegen signifikant niedriger, wenn die beiden Diastereomere als Gemisch (*R_a*, *R_c*^{*})-**3a** eingesetzt werden. Diese Ergebnisse lassen sich am besten mit der

[*] Prof. F. Faraone, G. Franciò
Dipartimento Chimica Inorganica, Chimica Analitica e Chimica Fisica
Università degli studi di Messina
Salita Sperone 31 (vill. S. Agata), 98166 Messina (Italien)
Fax: (+39)090-393756
E-mail: faraone@chem.unime.it
Priv.-Doz. Dr. W. Leitner
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49)208-306-2993
E-mail: leitner@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Max-Planck-Gesellschaft, vom MURST (Rom) und von der Universität Messina (Austauschstipendium für G.F.) unterstützt. Wir danken Dr. C. Arena (Universität Messina), Prof. G. Hanan (Universität Waterloo) und Dr. C. W. Lehmann (MPI Mülheim) für wertvolle Diskussionen.

Tabelle 1. ^{31}P -NMR-spektroskopische Daten der QUINAPHOS-Liganden **3a–d** (C_6D_6 , Raumtemperatur).


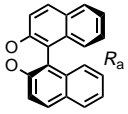
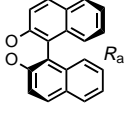
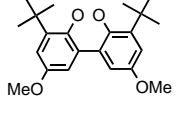

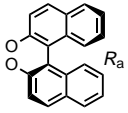
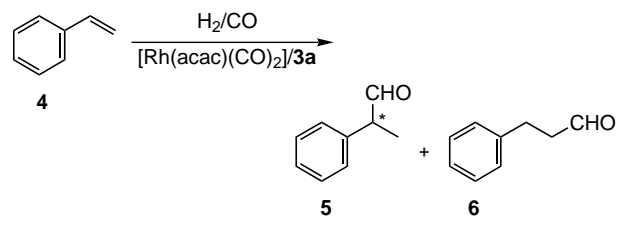
	Konfig. an C2	Ar	R		$\delta(\text{P}_\text{A})$	$\delta(\text{P}_\text{B})$	$J(\text{P}_\text{A}\text{P}_\text{B})$ [Hz]
3a	R_C S_C	Ph	<i>n</i> Bu		137.5 143.6	– 17.8 – 16.4	191.7 131.2
3b	R_C S_C	Ph	<i>t</i> Bu		139.0 141.6	– 19.2 – 19.1	180.2 85.2
3c	R_C/S_C	Ph	<i>n</i> Bu		144.7	– 18.6	202.7
3d	R_C S_C	 $R_\text{f} = (\text{CH}_2)_2(\text{CF}_2)_6\text{F}$	<i>n</i> Bu		136.9 143.3	– 18.3 – 16.8	194.5 130.4

Tabelle 2. Rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Styrol **4**.^[a]



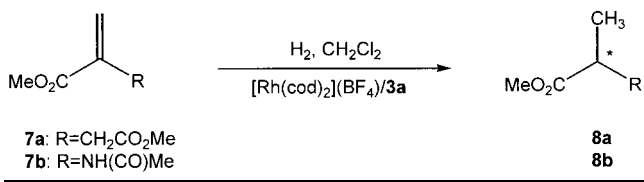
Ligand	<i>t</i> [h]	Umsatz [%]	TOF ^[b] [h ^{–1}]	5/6	<i>ee</i> [%]
$(R_\text{a}, R_\text{C}^*)$ - 3a	90	54.8	13.4	96.3/3.7	35.6 (<i>S</i>)
(R_a, R_C) - 3a	74	79.3	23.6	96.0/4.0	4.8 (<i>S</i>)
(R_a, S_C) - 3a	70	75.0	23.6	96.7/3.3	74.0 (<i>S</i>)

[a] $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ (2×10^{-3} mmol) und **3a** (8×10^{-3} mmol) wurden in **4** (0.5 mL) gelöst und in einem Edelstahlautoklaven ($V = 11.4$ mL) bei $T = 40^\circ\text{C}$ unter Synthesegas ($\text{CO}:\text{H}_2 = 1:1$, $p = 100$ bar) gerührt. [b] Menge an **5** und **6** [mol] pro Mol Rh und Stunde.

teilweisen Bildung eines stabilen und katalytisch nicht aktiven Komplexes des Typs $[(R_\text{a}, R_\text{C})\text{-3a}]\text{Rh}[(R_\text{a}, S_\text{C})\text{-3a}]^+$ erklären. Die mögliche Bedeutung dieser Beobachtung für Verstärkungseffekte^[18] in der asymmetrischen Katalyse mit QUINAPHOS-Liganden wird zurzeit untersucht.

Die rhodiumkatalysierte Hydrierung von α,β -ungesättigten Carbonsäurederivativen verläuft mit **3a** ebenfalls glatt, wenn als Katalysatoren entweder ein In-situ-System aus **3a** und $[\text{Rh}(\text{cod})_2](\text{BF}_4)$ ($\text{cod} = 1,5$ -Cyclooctadien) oder der isolierte Komplex $[(R_\text{a}, R_\text{C})\text{-3a}]\text{Rh}(\text{cod})(\text{BF}_4)$ **9** in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur und bei erhöhtem Druck eingesetzt wird (Tabelle 3). Im Unterschied zu den Befunden bei der Hydroformylierung wird in diesem Fall die entgegengesetzte Konfiguration am chiralen Kohlenstoffatom für hohe *ee*-Werte benötigt und (R_a, R_C) -**3a** erwies sich als das bevorzugte

Tabelle 3. Enantioselektive Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **7a** und Acetamidoacrylsäuremethylester **7b**.^[a]



7a: $\text{R} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$
7b: $\text{R} = \text{NH}(\text{CO})\text{Me}$

Substrat	Ligand	3a /Rh	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]
7a	(R_a, S_C) - 3a	1.1	> 99	64.2 (<i>R</i>)
7a	(R_a, S_C) - 3a	2.2	> 99	78.8 (<i>R</i>)
7a	(R_a, R_C) - 3a	1.1	> 99	95.6 (<i>R</i>)
7a	(R_a, R_C) - 3a	2.2	> 99	98.8 (<i>R</i>)
7b	(R_a, R_C) - 3a	2.2	8.0	12.4 (<i>S</i>)
7b	(R_a, R_C) - 3a	1.0 ^[b]	> 99	97.8 (<i>S</i>)

[a] $[\text{Rh}(\text{cod})_2](\text{BF}_4)$ (2×10^{-3} mmol), **3a** und **7** (2 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (2–6 mL) gelöst und in einem Edelstahlautoklaven ($V = 11.4$ mL) bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre ($p = 30$ bar) 24 h gerührt. [b] Mit $[(R_\text{a}, R_\text{C})\text{-3a}]\text{Rh}(\text{cod})(\text{BF}_4)$ **9** als Katalysator.

Diastereomer. Eine Erhöhung der Ligandenmenge während der In-situ-Herstellung des Katalysators führte bei Itaconsäuredimethylester **7a** zu einem Anstieg der Enantioselektivität, wirkte sich aber im Falle des Dehydroaminosäureesters **7b** ungünstig aus.

Die mit QUINAPHOS-Liganden gebildeten Hydrierkatalysatoren zeichnen sich nicht nur durch hohe Selektivitäten, sondern auch durch beachtliche Aktivitäten und Stabilitäten aus. In einem typischen Hydrierexperiment (**7a**:**9** = 1000:1, $p(\text{H}_2) = 50$ bar, Raumtemperatur), das bereits nach fünf Minuten durch Ablassen des Wasserstoffdrucks abgebrochen wurde, war die Umsetzung bereits vollständig und der *ee*-Wert des Produkts **8a** betrug 98.2% (*R*). Dieselbe Reaktions-

mischung wurde mit einer zweiten, größeren Menge Substrat (**7a**:**9** = 6000:1) beladen und es wurde nochmals Wasserstoff ($p(\text{H}_2) = 70 \text{ bar}$) aufgepresst. Die Hydrierung verlief erneut quantitativ zum gesättigten Ester **8a**, der nun 99.4 % *ee* (*R*) aufwies. Insgesamt wurden in den beiden aufeinanderfolgenden Versuchen etwa 7000 Katalysezyklen durchlaufen und eine durchschnittliche TOF von 36000 h^{-1} kann als Untergrenze der katalytischen Aktivität im zweiten Durchlauf abgeschätzt werden. Unter Berücksichtigung des etwas niedrigeren *ee*-Wertes im ersten Durchgang ergibt sich für diese bemerkenswert schnelle Hydrierung eine fast perfekte Stereoselektivität von 99.6 % zugunsten des (*R*)-Enantiomers.

Die zahlreichen verfügbaren Daten über asymmetrische katalytische Hydrierungen und Hydroformylierungen legten bisher den Schluss nahe, dass bei der Entwicklung neuer Liganden für diese beiden Reaktionen unterschiedliche Designprinzipien herangezogen werden sollten. Während die große Mehrheit der hochselektiven Chelatliganden für die Olefinhydrierung C_2 -Symmetrie oder zumindest zwei ähnliche Bindungsstellen aufweist,^[2] scheint eine unsymmetrische Struktur die Voraussetzung für hohe *ee*-Werte in der Hydroformylierung zu sein.^[13a] Das Phosphan/Phosphoramidit *n*Bu-QUINAPHOS **3a** ist der erste chirale Phosphorligand, mit dem exzellente Enantioselektivitäten und hohe katalytische Aktivitäten sowohl in der rhodiumkatalysierten Hydroformylierung als auch in Hydrierungen beobachtet wurden.

2-Alkyl-1,2-dihydrochinolin ist ein sehr vielversprechendes Grundgerüst für chirale zweizählige Phosphorliganden mit zwei unterschiedlichen Bindungsstellen. Die flexible Synthese der QUINAPHOS-Liganden bietet vielfältige Möglichkeiten zur weiteren Optimierung der einzelnen Mitglieder dieser Ligandenfamilie durch elektronische und sterische Variation. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die Enantioselektivität bei BINAPHOS-Liganden hauptsächlich durch ihr atropisomeres Gerüst kontrolliert wird^[5] und Strukturveränderungen in diesem Bereich mit recht großem synthetischen Aufwand verbunden sind. Der wichtigste Beitrag zur asymmetrischen Induktion resultiert im Fall des QUINAPHOS-Liganden **3a** hingegen aus einem „einfachen“ und leicht zu variierenden stereogenen Kohlenstoffzentrum, das in ein relativ starres heterocyclisches Gerüst eingebettet ist.

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden unter Argon und mit wasserfreien, entgasteten Lösungsmitteln durchgeführt. Die Katalyseexperimente wurden nach üblichen Methoden in Hochdruckreaktoren aus Edelstahl durchgeführt und die Produkte mittels ^1H -NMR und GC analysiert.

Synthese von (*R_a*,*R_C*)-, (*R_a*,*R_C*)- und (*R_a*,*S_C*)-**3a**: Eine THF-Lösung (40 mL) von **1a**^[7] (1.0 g, 3.2 mmol) wurde bei -78°C mit einer Lösung von *n*BuLi in *n*-Pentan (1.6 M, 2 mL) versetzt und anschließend kurz auf 0°C aufgewärmt. Die entstandene, dunkelrote Lösung wurde langsam zu einer Lösung von (*R*)-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)chlorphosphan in THF (20 mL) bei -30°C getropft. Nach langsamem Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Toluol extrahiert. Entfernung des Lösungsmittels und Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Ethanol bei -20°C gaben farbloses (*R_a*,*R_C*)-**3a** (1.24 g 1.8 mmol, 56 %) als 1:1-Diastereomerenmischung.

(*R_a*,*R_C*)-**3a** (0.24 g) wurde säulenchromatographisch an trockenem und entgastem Kieselgel (Merck, Typ 9385, 230–400 mesh) aufgetrennt. Der zunächst mit CH_2Cl_2 /Pentan (1/5) eluierten Verbindung (0.12 g, 100 %) wurde auf der Basis der NMR-Daten die Konfiguration (*R_a*,*R_C*) zuge-

ordnet.^[12] Die weitere Elution mit reinem CH_2Cl_2 lieferte (*R_a*,*S_C*)-**3a** (0.05 g, 42 %).

Ausgewählte analytische Daten (siehe auch Tabelle 1):

(*R_a*,*R_C*)-**3a**: MS (EI, 70 eV): m/z : 685 [M^+]; ^1H -NMR (C_6D_6): δ = 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.70–7.39 (m, 11 H, Ar-H), 7.31 (m, 1 H, Ar-H), 7.10–6.84 (m, 11 H, Ar-H), 6.78 (m, 1 H, Ar-H), 6.39 (d, 3J = 9.5 Hz, 1 H, CH=CH), 5.72 (dd, 3J = 9.5, 3J = 5.6 Hz, 1 H, CH=CH), 4.01 (m, 1 H, CH), 1.40–0.90 (m, 6 H, CH_2), 0.61 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

(*R_a*,*S_C*)-**3a**: MS (EI, 70 eV): m/z : 685 [M^+]; ^1H -NMR (C_6D_6): δ = 7.63–7.57 (m, 6 H, Ar-H), 7.51–7.43 (m, 2 H, Ar-H), 7.28–7.22 (m, 4 H, Ar-H), 7.12–6.94 (m, 12 H, Ar-H), 6.79 (m, 1 H, Ar-H), 6.18 (d, 3J = 9.6 Hz, 1 H, CH=CH), 5.56 (dd, 3J = 9.6, 3J = 5.7 Hz, 1 H, CH=CH), 3.88 (m, 1 H, CH), 1.40–0.88 (m, 6 H, CH_2), 0.73 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

Eingegangen am 18. August 1999 [Z13898]

- [1] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994.
- [2] H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*, Vol. 2, VCH, Weinheim, 1993.
- [3] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2988–2989; b) M. T. Reetz, A. Gosberg, R. Goddard, S.-H. Kyung, *Chem. Commun.* **1998**, 2077–2078; c) M. T. Reetz, T. Neugebauer, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 134–137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 179–181; d) M. J. Burk, M. F. Gross, T. G. P. Harper, C. S. Kalberg, J. R. Lee, J. P. Martinez, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 37; e) Q. Jiang, D. Xiao, Z. Zhang, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 578–580; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 516–518.
- [4] Das Akronym QUINAPHOS wurde in Anlehnung an Takayas Phosphan/Phosphit-Liganden BINAPHOS^[5] und Browns Isochinolin-P,N-Liganden QUINAP gewählt.^[6]
- [5] a) K. Nozaki, H. Takaya, T. Hiyama, *Top. Catal.* **1997**, 4, 175; b) K. Nozaki, N. Sakai, T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4413–4423.
- [6] H. Doucet, E. Fernandez, T. P. Layzell, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1320–1330.
- [7] a) R. D. Feltham, H. G. Metzger, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 33, 347–355; b) P. Wehman, H. M. A. van Donge, A. Hagos, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 535, 183–193.
- [8] C. E. Cawforth, O. Meth-Cohn, C. A. Russell, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972**, 2807–2810.
- [9] a) S. D. Pastor, S. P. Shum, R. K. Rodebaugh, A. D. Debellis, F. H. Clarke, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 900–914.
- [10] Wir weisen darauf hin, dass auch das Stickstoffatom ein potentielles stereogenes Zentrum in diesen Verbindungen ist.^[12]
- [11] Alternativ könnte **2** mit Säure abgefangen und die entstandenen enantiomeren Amine könnten auf klassische Weise getrennt werden. Diese Vorgehensweise erscheint besonders für Liganden attraktiv, bei denen die 2-Position das einzige Chiralitätszentrum ist.
- [12] G. Franciò, C. G. Arena, F. Faraone, C. Graiff, M. Lanfranchi, A. Tiripicchio, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1219–1227. Die absolute Konfiguration des Binaphthols wurde in dieser Arbeit irrtümlich als *S_a* angegeben. Die in der vorliegenden Arbeit getroffene Zuordnung beruht auf der korrekten *R_a*-Konfiguration.
- [13] a) F. Agbossou, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2485–2506; b) F. Ungváry, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 188, 263–296.
- [14] G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.* **1999**, 1663–1664.
- [15] T. Higashijima, N. Sakai, K. Nozaki, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2023–2026.
- [16] a) J. E. Babin, G. T. Whiteker, WO-A 93 03839, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, 119, 159872h]; b) G. J. H. Buisman, E. J. Vos, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 409–417.
- [17] a) D. G. Blackmond, T. Rosner, T. Neugebauer, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2333–2335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2196–2199; b) C. Bolm, K. Muñoz, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **1999**, 1, 491–493.
- [18] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922–2959.