

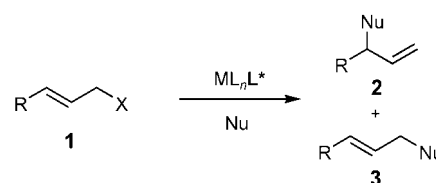
Allylische Substitutionen

Regio- und enantioselektive Iridium-katalysierte allylische Alkylierung mit in situ aktivierten P,C-Chelatkomplexen**

Gunter Lipowsky, Nicole Miller und Günter Helmchen*

Professor Armin de Meijere
zum 65. Geburtstag gewidmet

Die asymmetrische allylische Substitution spielt eine wichtige Rolle in der organischen Synthese, allerdings ist diese Reaktion noch weitgehend auf symmetrisch substituierte Substrate und Palladium-Katalysatoren beschränkt.^[1] Mit Ausnahme von wenigen Beispielen^[2] lassen sich leicht zugängliche monosubstituierte Allylsubstrate (**1**; Schema 1) nicht generell



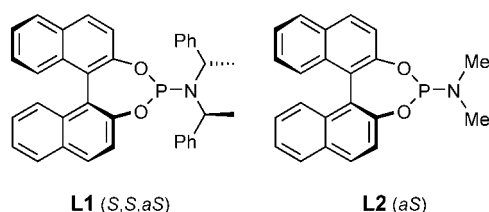
Schema 1. Allylische Substitution (X: Austrittsgruppe).

einsetzen, da sie bei intermolekularen Palladium-katalysierten Reaktionen achirale lineare Substitutionsprodukte (**3**) ergeben. Es ist bemerkenswert, dass mit den meisten anderen Übergangsmetallkomplexen (z. B. von Ir, Mo und Ru) bevorzugt die verzweigten, chiralen Produkte erhalten werden.^[3–5] Während Mo- und Ru-Komplexe nur in speziellen Fällen gute Resultate erbrachten, sind Ir-Katalysatoren auf Reaktionen mit C-,^[6] N-^[7] und O-Nucleophilen^[8] anwendbar.^[9]

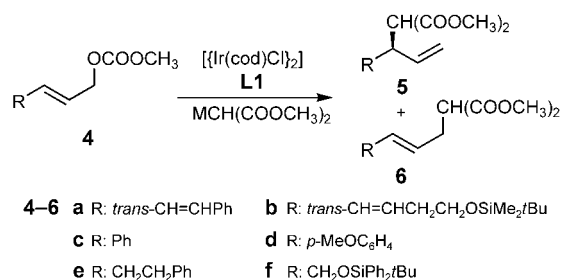
Noch nicht zufriedenstellend waren bisher die Ergebnisse Ir-katalysierter Alkylierungen. So erzielten wir unter Standardreaktionsbedingungen^[6b,c] (Phosphoramidite als Liganden, [[Ir(cod)Cl]₂]/Ligand = 1:2, Nu = NaCH(COOCH₃)₂, THF, 65 °C; cod = Cyclooctadien) folgende Resultate: a) Mit dem Phosphoramidit-Liganden^[10] **L2** wurden für ein breites Spektrum an Acetaten (**1**, X = OAc) Regioselektivitäten (**2/3**) von > 90:10 erhalten, die *ee*-Werte der Produkte waren mit 4–86 % aber niedrig.^[11] b) Mit dem Phosphoramidit-Liganden **L1** lagen die *ee*-Werte zwischen 56 und 94 % und die Regioselektivitäten zwischen 30:70 und 91:9.^[6c] Eine

[*] G. Lipowsky, N. Miller, Prof. Dr. G. Helmchen
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-544-205
E-mail: g.helmchen@urz.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 623) und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Markus Krauter danken wir für die engagierte experimentelle Mitarbeit, Dr. F. Rominger für die Kristallstrukturanalyse und der Degussa AG für Iridiumsalze.



höhere Regioselektivität wurde bei Carbonaten (**4**) in Kombination mit dem Liganden **L1** entsprechend Schema 2 erreicht (z. B. für **4c** bis zu **5c/6c** = 95:5).^[7c] Der Enantiome-

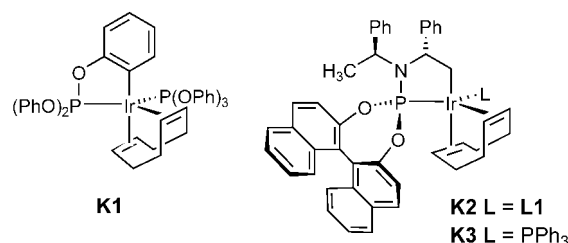


Schema 2. Ir-katalysierte allylische Substitution mit monosubstituierten Allylcarbonaten. M: Na oder Li.

renüberschuss von 86 % *ee* war aber noch deutlich geringer als der kritische Wert von 90 % *ee*. Des Weiteren waren die Reaktionszeiten zu lang (mehrere Tagen bei Raumtemperatur); ein typisches Beispiel ist die Reaktion von **4a** (Schema 2) entsprechend Tabelle 1, Nr. 1. Mit LiCl als Additiv resultierte nur eine leichte Verbesserung (Tabelle 1, Nr. 2).

Wir haben nun ein neues Katalysatorsystem entwickelt, das zu einer wesentlich höheren Selektivität und Aktivität bei einem breiten Substratspektrum führt. Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass der durch Mischen von $[\text{Ir(cod)Cl}]_2$

mit einem Phosphan (**L**) entstehende Komplex $[\text{Ir(cod)LCI}]$ nicht mit den Allylverbindungen **1** (X = Cl, OAc) reagiert. Ein aktiver Katalysator entsteht erst nach Zugabe des in der Regel stark basischen Nucleophils (z. B. Malonat oder Amin) durch C-H-Aktivierung. Im Fall des achiralen Liganden P(OPh)_3 identifizierten wir als aktive Spezies den Komplex **K1**, der durch *ortho*-C-H-Aktivierung und HCl-Abspaltung entsteht.^[6b] Analog fanden Hartwig et al., dass mit Aminen



aus **L1** neben anderen Verbindungen der Komplex **K2** gebildet wird.^[7b] Das Amin, z. B. Pyrrolidin, wirkt hierbei sowohl als Nucleophil wie auch als Base.

Die obigen Resultate regten an, den Katalysator vor der allylischen Substitution mit einer vom Nucleophil verschiedenen Base herzustellen. Tatsächlich konnten wir so bei unseren Untersuchungen zur intramolekularen allylischen Aminierung^[7d] einen aktiveren Katalysator finden. Er wurde durch Behandlung von $[\text{Ir(cod)(L1)Cl}]$ mit 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]undec-5-en (TBD) erhalten. Bei dieser Reaktion zeigte sich im ³¹P-NMR-Spektrum zunächst bei 98 ppm ein Singulett einer Spezies mit noch unbekannter Struktur. Nach etwa 2 h erreichte ihre Konzentration ein Maximum, und erst nach längerer Reaktionszeit (5–10 h) wandelte sich die Spezies weitgehend in **K2** um (³¹P-NMR-Signale bei 128 und 153 ppm). Demzufolge könnte die Bildung von **K2**, das wegen der Blockierung einer Koordinationsstelle durch **L1** katalytisch wenig aktiv ist, vermieden werden. In der Tat war die Alkylierung unter Verwendung des über nur 2 h präparierten, weitgehend **K2**-freien Katalysatorsystems sehr schnell und selektiv (Tabelle 1, Nr. 3). Als Gegenprobe wurde der Anteil von **L1** erhöht (**L1**/Ir = 2:1), was erwartungsgemäß zu einer langsamen Reaktion führte (Nr. 4).

Als weitere Möglichkeit zur Vermeidung der Bildung von **K2** wurde ein weicher, leicht erhältlicher Hilfsligand **L** (Tabelle 1, Additiv A) vor der Basenbehandlung zugesetzt und dann der Start der Katalyse mithilfe eines weichen Metallions (Tabelle 1, Additiv B) induziert.^[12] Zunächst wurde PPh_3 als Hilfsligand verwendet. Das Versetzen eines 1:1:1-Gemisches aus $[\text{Ir(cod)Cl}]_2$, **L1** und PPh_3 mit TBD führte zu **K3** (³¹P-NMR-Signale bei 6 und 152 ppm),^[7b] der wegen der starken Koordination von PPh_3 an Ir^I erwartungsgemäß katalytisch wenig aktiv war (Nr. 5). Wurde

Tabelle 1: Ir-katalysierte allylische Alkylierung des Carbonats **4a** nach Schema 2.^[a]

Nr.	Mol-% L1	Additiv A ^[b] ([Mol-%])	TBD [Mol-%]	Additiv B ^[c] ([Mol-%])	<i>t</i> ^[d] [h]	Ausb. [%] ^[e] (5a + 6a)	Verhältnis (5a/6a) ^[f]	<i>ee</i> (5a) [%] ^[g] (Abs. Konf.)
1	4	–	–	–	120	77	89:11	88 (+)(S)
2 ^[h]	4	LiCl (100)	–	–	22	87	94:6	90 (+)(S)
3	4	–	8	–	4	89	97:3	95 (+)(S)
4	8	–	8	–	12	80	97:3	92 (+)(S)
5	4	PPh_3 (4)	8	–	140	60	92:8	75 (+)(S)
6	4	PPh_3 (4)	8	CuI (4)	2	87	97:3	95 (+)(S)
7	4	THT (4)	8	–	6	83	98:2	95 (+)(S)
8	4	–	8	CuI (24)	5.5	74	98:2	95 (+)(S)
9	4	THT (4)	8	CuI (4)	1.5	83	98:2	96 (+)(S)
10	4	THT (20)	12	CuI (20)	1.5	92	98:2	96 (+)(S)
11	4	THT (80)	8	CuI (100)	< 1	84	99:1	96 (+)(S)
12 ^[i]	0.4	THT (5)	1.2	CuI (5)	24	77	98:2	94 (+)(S)

[a] 1 mmol **4a**, $[\text{L1}]/[\text{Ir(cod)Cl}]_2 = 2:1$, 2 Äquiv. NaCH(COOEt)_2 , 0.25 M in THF, RT. [b] Zugabe vor Basen- und Substratzugabe. [c] Zugabe nach Substratzugabe. [d] Reaktionszeit. [e] Ausbeute an isoliertem Produkt. [f] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie der Rohprodukte. [g] Bestimmt durch HPLC auf einer chiralen Säule (Daicel Chiralcel OJ-H, 250 × 4.6 mm, 5 μm mit Vorsäule OJ-H, 10 × 4 mm, 5 μm, 0.5 mL min⁻¹): **5a** (*n*-Hexan/Isopropanol 90:10, 20 °C, 254 nm): *t*_R(+)(S)-**5a** = 26 min, *t*_R(–)(R)-**5a** = 29 min. [h] Reaktionstemperatur: 50 °C. [i] 0.2 Mol-% $[\text{Ir(cod)Cl}]_2$.

aber analog verfahren und nach Zugabe von **4a** eine zum Ir äquivalente Menge an CuI als Additiv B zugesetzt, erhielt man einen sehr aktiven Katalysator (Nr. 6) – mit dem billigen CuI ist also die selektive Entfernung des Hilfsliganden PPh₃ möglich.^[13]

Als noch günstigere Hilfsliganden erwiesen sich Sulfide, besonders Tetrahydrothiophen (THT). Die besten Ergebnisse wurden erhalten, wenn unter Vermeidung der Bildung von **K2** ein 1:1:5-Gemisch aus $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, **L1** und THT mit der Base TBD 2 h behandelt wurde. Nach dieser Zeit dominierte dem ³¹P-NMR-Spektrum zufolge die Spezies mit einem Singulett bei 98 ppm. Der Zusatz von THT wirkte sich nicht direkt auf die Aktivität des Katalysators aus (vergleiche Nr. 7 und 3). Ebenso war ein Zusatz von CuI ohne THT wirkungslos (vergleiche Nr. 8, 7 und 3). Eine höhere Aktivität resultierte erst aus der Zugabe beider Komponenten (Nr. 9). Im ³¹P-NMR-Spektrum wurden dann keine Signale für **K2** beobachtet, und zusätzlich zu dem Signal bei 98 ppm lag ein breites Signal bei 130 ppm vor. Die Aktivität des Katalysators ließ sich durch überschüssiges THT sowie CuI deutlich steigern (Nr. 10, 11; siehe allgemeine Arbeitsvorschrift). Die hohe Aktivität des neuen Katalysators ermöglichte erstmals sehr gute Resultate bei allylischen Alkylierungen mit weniger als 1 Mol-% an Iridiumkatalysator (Nr. 12).

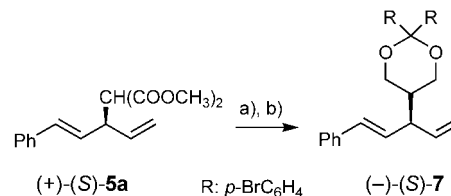
Die optimalen Reaktionsbedingungen (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift) wurden auf weitere Substrate mit verschiedenen Substituenten R, darunter den problematischen Alkyl- und Alkoxyalkylgruppen, angewendet, um die Anwendungsbreite des neuen Katalysators zu prüfen (Tabelle 2). In allen Fällen waren sehr hohe Aktivitäten und Enantioselektivitäten zu verzeichnen.

Tabelle 2: Ir-katalysierte allylische Alkylierung der Carbonate **4a–4f** nach Schema 2 unter optimalen Reaktionsbedingungen.^[a]

Nr.	Substrat	<i>t</i> ^[b] [h]	Ausb. (5+6) [%] ^[c]	Verhältnis (5/6) ^[d]	<i>ee</i> (5) [%] ^[e] (Abs. Konf.)
1	4a	1.5	92	98:2	96 (+)(S)
2	4b	1	79	98:2	96 (+)
3	4c	1	88	99:1	96 (+)(R)
4	4d	< 1	95	99:1	97 (+)(R)
5	4e	2	92	81:19	96 (+)(R)
6	4f	2	88	88:12	97 (+)

[a] M = Na, Tabelle 1, Nr. 10 und allgemeine Arbeitsvorschrift. [b] Reaktionszeit. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie der Rohprodukte. [e] Bestimmt durch HPLC auf einer chiralen Säule. **5b**: Bestimmt als *p*-Brombenzoesäureester (Daicel Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 µm mit Vorsäule OJ-H, 10×4 mm, 5 µm, 0.5 mL min⁻¹, *n*-Hexan/Isopropanol 99:1, 28 °C, 254 nm): *t*_R[(+)-**5b**] = 96 min, *t*_R[(–)-**5b**] = 115 min; **5c**: (Daicel Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 µm mit Vorsäule OJ-H, 10×4 mm, 5 µm, 0.5 mL min⁻¹, *n*-Hexan/Isopropanol 97:3, 30 °C, 220 nm): *t*_R[(–)(S)-**5c**] = 56 min, *t*_R[(+)(R)-**5c**] = 62 min; **5d**: (Daicel Chiralcel OD-H, 250×4.6 mm, 5 µm mit Vorsäule OD-H, 10×4 mm, 5 µm, 0.5 mL min⁻¹, *n*-Hexan/Isopropanol 90:10, 20 °C, 220 nm): *t*_R[(+)(R)-**5d**] = 12 min, *t*_R[(–)(S)-**5d**] = 14 min; **5e** (Daicel Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 µm mit Vorsäule OJ-H, 10×4 mm, 5 µm, 0.5 mL min⁻¹, *n*-Hexan/Isopropanol 98:2, 25 °C, 220 nm): *t*_R[(+)(R)-**5e**] = 42 min, *t*_R[(–)(S)-**5e**] = 54 min; **5f**: (Daicel Chiralcel OD-H, 250×4.6 mm, 5 µm mit Vorsäule OD-H, 10×4 mm, 5 µm, 0.5 mL min⁻¹, *n*-Hexan/Isopropanol 99:1, 25 °C, 220 nm): *t*_R[(+)-**5f**] = 12.3 min, *t*_R[(–)-**5f**] = 14.9 min.

Die Konfiguration von Dienylestern wie **5a** und **5b** war bisher noch nicht ermittelt worden. Aus **5a** gelang nun die Herstellung von **7** (Schema 3), dessen absolute Konfiguration aufgrund der beiden Schweratome durch Kristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte. (Der Wechsel der Deskriptoren in Tabelle 2 ist lediglich eine Folge der unterschiedlichen CIP-Prioritäten der Substituenten R in **5**.)



Schema 3. Synthese des Acetals (–)(S)-**7**, dessen absolute Konfiguration durch Kristallstrukturanalyse ermittelt wurde. a) Diisobutylaluminumhydrid (Dibal-H), THF, –78 °C, 1 h, 67%; b) 4,4'-Dibrombenzophenon, 0.3 Äquiv. *p*TsOH, Toluol, Rückfluss, 20 h, 50%.

Wir konnten für die Ir-katalysierte, enantioselektive allylische Alkylierung einen hoch aktiven In-situ-Katalysator entwickeln, der durch das Zusammenwirken von Ir und Cu für ein breites Spektrum an Substraten Reaktionszeiten von weniger als einer Stunde bei Raumtemperatur und *ee*-Werte von 94–97 % ermöglicht. Das Katalysator/Substrat-Verhältnis konnte auf 0.004 verringert werden.^[14]

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift (entsprechend Tabelle 1, Nr. 10): Unter Argon wurde eine Lösung von $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (13.4 mg, 0.02 mmol) und **L1** (21.6 mg, 0.04 mmol) in absolutem THF (0.5 mL) mit Tetrahydrothiophen (18 µL, 0.20 mmol) (Tabelle 1, Additiv A) und TBD (17 mg, 0.12 mmol) versetzt und 2 h gerührt. Nach Zugabe von Substrat **4** (1 mmol) und anschließend von CuI (38 mg, 0.20 mmol; Additiv B) sowie einer Lösung von Natriumdihydroxyacetat (2.0 mmol) in absolutem THF (4 mL) wurde während der in den Tabellen angegebenen Zeit gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Dünnschichtchromatographie. Nach vollständigem Umsatz wurden Et₂O (5 mL) und gesättigte NH₄Cl-Lösung (5 mL) zugegeben, und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingedunstet. Das Verhältnis **5/6** des Rohprodukts wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Anschließend wurde das Rohprodukt durch Flashchromatographie (Petrolether/Essigester 15:1) an Kieselgel gereinigt.

Eingegangen am 16. März 2004 [Z460016]

Stichwörter: Alkylierungen · Allylische Substitutionen · Asymmetrische Katalyse · Iridium · Phosphoramidite

- [1] a) B. M. Trost, C. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, 2000, S. 593–649; b) A. Pfaltz, M. Lautens in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer,

- Berlin, **1999**, S. 833–844; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.
- [2] a) S.-L. You, X.-Z. Zhu, Y.-M. Luo, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471–7472, zit. Lit.; b) Vinylepoxide: B. M. Trost, C. Jiang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1563–1565, zit. Lit.
- [3] a) Ir: R. Takeuchi, *Synlett* **2002**, 1954–1965; b) erste enantioselektive Reaktion: J. P. Janssen, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025–8026.
- [4] Mo: a) B. M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104–1105 (Arylallyl-derivate); b) B. M. Trost, S. Hildbrand, K. Dogra, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10416–10417 (Alkenylallyl-derivate); c) F. Glorius, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 141–144 (Alkylallyl-derivate).
- [5] Ru: B. M. Trost, P. L. Fraise, Z. T. Ball, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1101–1103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059–1061.
- [6] a) B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741–742; b) B. Bartels, C. Garcia-Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569–2586; c) B. Bartels, C. Garcia-Yebra, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1097–1103.
- [7] a) T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15164–15165; b) C. A. Kiener, C. Shu, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272–14273; c) G. Lipowsky, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, 116–117; d) C. Welter, O. Koch, G. Lipowsky, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, 895–896.
- [8] a) F. Lopez, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426–3427; b) kinetische Racematspaltung: C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628–1629.
- [9] Der Preis von Iridium ist zudem weit niedriger als der von Palladium. Die Preise pro Unze (Weltmarktpreise Stand Oktober 2003) betragen: Rhodium 500 \$, Palladium 199 \$, Iridium 90 \$.
- [10] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353.
- [11] B. Bartels, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] Der Grund für diese Anforderung ist die selektive Koordinierung von PPh₃ anstelle des meist harten Nucleophils.
- [13] Die Realisierung der naheliegenden Möglichkeit, den Katalysator in Gegenwart des allylischen Substrats oder eines anderen Olefins zu herzustellen, um die potenziell freie Koordinationsstelle abzusättigen, war nicht erfolgreich.
- [14] **Anmerkung bei der Korrektur** (14. Juli 2004): Die Verwendung eines kürzlich beschriebenen Dimethoxyderivats von Ligand **L 1** (**3b** in K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2480–2482) ergab die folgenden, verbesserten Resultate für die Reaktion von **4a** gemäß Tabelle 2, Nr. 1: Reaktionszeit 45 min, Ausbeute 80 %, Regioselektivität 99:1, 98.5 % *ee*; die Regioselektivität der Reaktion gemäß Eintrag Nr. 5 wurde erhöht auf **5e/6e** = 88:12.