

Ligandendesign

Enantioselektive Katalyse mit chiralen Phosphinoxid-Präliganden

Natalia V. Dubrovina und Armin Börner*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Iridium · Palladium · Phosphane · P-Liganden

Schon wieder ein neuer chiraler Ligand! Die Suche nach neuen Konstruktionsprinzipien für enantiomerenreine dreiwertige Phosphorverbindungen für die enantioselektive Metallkatalyse hält unvermindert an. Diese Situationsbeschreibung mag verwundern, da die Zahl chiraler P-Liganden in der Literatur mittlerweile in die Tausende geht.^[1] Für dieses Phänomen sind sowohl akademische als auch ökonomische Ursachen verantwortlich. Nach der erstmaligen Verwendung von chiralen Phosphinen in Rh-Hydrierungskatalysatoren vor mehr als 30 Jahren^[2] wurden ständig neue metallkatalysierte Reaktionen entdeckt, die durch chirale P-Liganden gesteuert werden können.^[3,4] Zahlreiche Anwendungen von enantioselektiven Synthesen im Pharmabereich sowie zur Herstellung von chiralen Duftstoffen und Agrochemikalien bezeugen nun auch das große Potenzial dieser Methodik in der chemischen Industrie.^[5] Wichtig sind eine hohe Enantioselektivität und Produktivität des Katalysators. Leider bietet die Theorie bisher kaum Hinweise darauf, welche Substituenten am dreiwertigen Phosphoratom die gewünschten katalytischen Eigenschaften hervorrufen. Diese Unsicherheit fordert seither die Kreativität der Katalyseche-

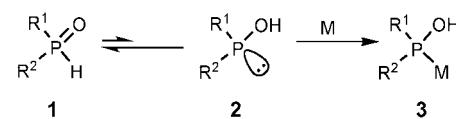
miker heraus und hat in der Folge manchen „Schatz“ fast vergessener Phosphorchemie ans Tageslicht gefördert. Mittlerweile reicht die Palette der P-Liganden von elektronenreichen Alkylphosphenen^[6] über Phosphinite^[7] und Phosphonite^[8] bis zu elektronenarmen Phosphiten.^[9] Das Ersetzen von Sauerstoffsubstituenten in P-OR-Verbindungen durch Aminogruppen machte weitere elektronische und sterische Varianten verfügbar.^[10]

Die Auswahlmöglichkeiten werden erweitert durch die Untergliederung in einzähnige^[11] sowie zweizähnige^[1] und dreizähnige^[12] Liganden, die wiederum mit höchst unterschiedlichen Bisswinkeln an das katalytisch aktive Metallzentrum koordinieren können.^[13] Jede neu entdeckte Ligandenklasse bietet die Gewähr ihrer Patentierung, ein wichtiger Aspekt für eine exklusive industrielle Verwertung in der Zukunft.

Viele dreiwertige Phosphorverbindungen sind aus präparativer Sicht mit einem Problem behaftet: Sie unterliegen der Oxidation. Oft ist deshalb das Arbeiten in Inertgasatmosphäre erforderlich – für eine routinemäßige Anwendung und Vergrößerung des Maßstabs nicht unbedingt ein Vorteil. Verschiedentlich wurde der vorübergehende Schutz des Phosphoratoms angerten. Zu einiger Bedeutung hat es aber nur die BH_3 -Schutzgruppe gebracht, die bei Bedarf erst kurz vor der Koordination an das Metallzentrum *in situ* entfernt werden kann.^[14] Von Nachteil ist, dass P-BH_3 -Addukte gegen eine Reihe von Säuren und Lewis-Basen nicht stabil sind. Weiterhin attackieren gebräuchliche Deblockierungs-Reagenzien wie stark basische Amine auch hydrolysierbare P-O-Bindungen.

Wesentlich robuster ist der Schutz des Phosphoratoms in Form der P=O -Bindung. Das Entfernen der „Sauerstoff-Schutzgruppe“ erfolgt durch Reduktion, die üblicherweise mit Silanen in einem separaten Reaktionsschritt vor der Katalyse durchgeführt wird. Somit wird aber letztlich das Problem der Handhabung von oxidationsempfindlichen Phosphorverbindungen nur verschoben und nicht gelöst.

Einen Ausweg bieten sekundäre Phosphinoxide (**1**; Schema 1), über die



Schema 1. Vorgelagertes Tautomerisierungsgleichgewicht zur Generierung eines P-Ligand-Metall-Komplexes.

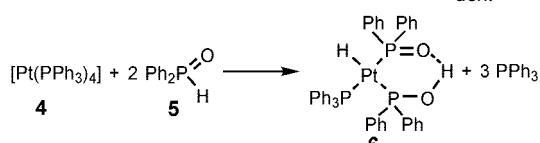
hier berichtet werden soll. Diese Phosphorherivate können einfach z. B. durch eine P-C-Knüpfungsreaktion mit Phosphinhalogeniden und nachfolgende Hydrolyse einer verbleibenden P-X-Bindung synthetisiert werden.^[15] Sie sind oxidationsstabil und inert gegen Wasser. Natürlich sind Verbindungen des Typs **1** nicht geeignet, über das harte Sauerstoffatom an weiche Übergangsmetalle hinreichend stark zu koordinieren. Ihr Potenzial als Liganden ergibt sich erst durch die in Schema 1 dargestellte Tautomerie, in der die fünfwertigen Phosphinoxide **1** mit den dreiwertigen phosphinigen Säuren **2** im chemischen Gleichgewicht stehen. Schon 1968 machten Chatt und Heaton darauf aufmerksam, dass dieses Gleichgewicht, das weit auf der linken Seite liegt, durch Koordination an ein geeignetes Metall-

[*] Prof. Dr. A. Börner
Fachbereich Chemie
Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 3a
18059 Rostock (Deutschland)
E-mail: armin.boerner@ifok.uni-rostock.de

Dr. N. V. Dubrovina, Prof. Dr. A. Börner
Leibniz-Institut für Organische Katalyse
Universität Rostock e.V.
Buchbinderstraße 5/6
18055 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-466-9324

zentrum zugunsten von **2** verschoben werden kann.^[16] In der Katalyse wird der Begriff des Präkatalysators für stabile Vorstufen eines Katalysators gebraucht, folgerichtig schlagen wir deshalb für Verbindungen des Typs **1** die Bezeichnung „Präligand“ vor.

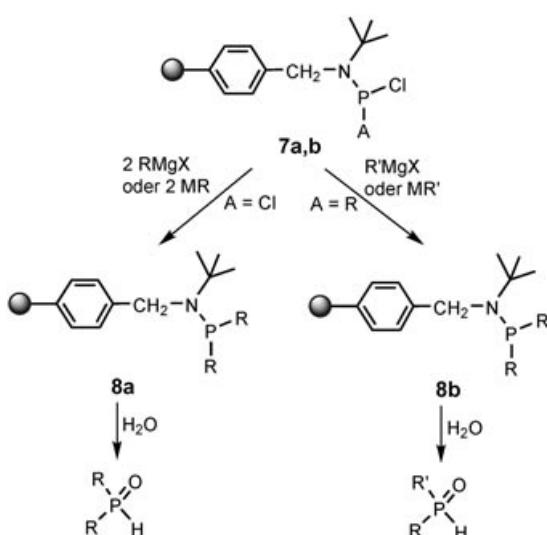
Roundhill und Mitarbeiter nutzten die Verschiebung dieses tautomeren Gleichgewichts (Schema 1) zum Aufbau des Pt-Hydrid-Komplexes **6** durch Reaktion des Platin-Tetrakisphosphin-Komplexes **4** mit Diphenylphosphinoxid (**5**) (Schema 2).^[17] Ein interessantes Detail der Ligandenkoordination ist die intramolekulare Wasserstoffbrücke im Rückgrat unter Bildung eines Quasi-Chelats, das dem Komplex zusätzliche konformativale Stabilität verleiht.^[18]



Schema 2. Aufbau eines Pt-Komplexes mit einer phosphinigen Säure als Ligand durch Komplexbildung von isomeren Phosphinoxiden.

1986 demonstrierten van Leeuwen et al. erstmals das Katalysepotenzial von Präliganden, namentlich in der Pt-katalysierten Hydroformylierung von Olefinen mit terminalen und inneren Doppelbindungen.^[19] Vergleichbare Katalysatoren wurden später von Parkins zur Hydrolyse von Nitrilen genutzt.^[20] Obwohl diese Ergebnisse bereits den Wert dieser Methode zur In-situ-Generierung von dreiwertigen P-Liganden andeuteten, wurden Präliganden erst ab 2001 in größerem Umfang in der homogenen Katalyse eingesetzt. Seit dieser Zeit werden sie auch mit „SPOs“ (sekundäre Phosphinoxide) abgekürzt.^[21]

Ein erster Höhepunkt war Lis Verwendung von SPOs in Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen mit nichtaktivierten Arylchloriden.^[22] Die Synthesen der Präliganden erhielten durch die Anwendung von kombinatorischen Methoden einen besonderen Reiz. Eine umfangreiche Palette der Phosphinoxide **9a** wurde durch Addition von Grignard-Reagentien oder Metallalkylverbindungen an die heterogenisierten Di-



Schema 3. Festphasensynthesen von Präliganden.

chlorophosphinamine **7a** und Hydrolyse der Produkte **8a** hergestellt (Schema 3). Durch die Verwendung von Monoalkylchlorophosphinen (**7b**) wurden sekundäre Phosphinoxide (**9b**) mit vier unterschiedlichen Substituenten am Phosphor zugänglich.

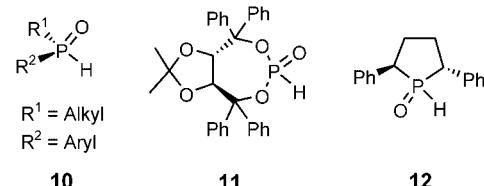
Auch Wolf und Lerebours setzten kurze Zeit später SPOs in Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen von Arenen ein.^[23] Gleichzeitig dokumentierten sie die hohe Hydrolysesetabilität der Katalysatoren bei Stille-Kupplungen in Wasser als Lösungsmittel.^[24]

Schon die Arbeiten von Li bewiesen die einfache Zugänglichkeit von SPOs mit stereogenem Phosphoratom, deren prominentestes Einsatzgebiet die enantioselektive Katalyse sein sollte. Auch ein altes Problem der Synthesechemie könnte sich einer Lösung nähern: Die Synthese von Liganden mit stereogenem Phosphoratom ist immer noch schwieriger als die von P-Liganden mit chiralem Kohlenstoffrückgrat,^[25] auch wenn in jüngerer Zeit wesentliche Verbesserungen erzielt wurden.^[6]

Zwei Möglichkeiten zur Synthese von enantiomerenreinen SPOs, die erfreulicherweise eine hohe Epimerisierungsstabilität aufweisen, scheinen besonders aussichtsreich: die diastereoselektive Generierung des stereogenen Phosphoratoms und die Racematspaltung. Diese Methoden können prinzipi-

ell für beide tautomeren Formen eingesetzt werden. Für die Racematspaltung bietet sich z. B. die Salzbildung oder die Veresterung der phosphinigen Säure mit chiralen Alkoholen an.^[26]

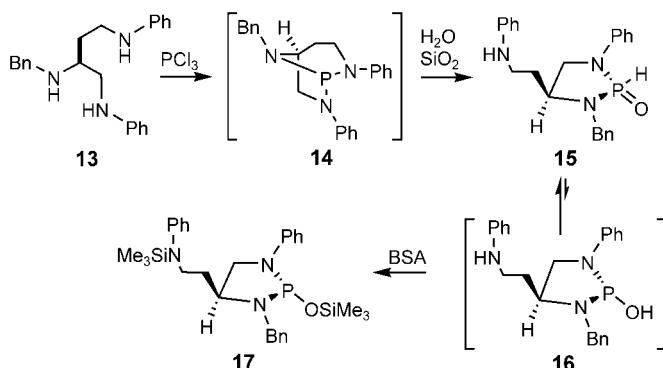
Die Arbeitsgruppen von Feringa und de Vries isolierten die enantiomerenreinen SPOs **10–12** durch préparative HPLC an chiralen Phasen im 100-mg-Maßstab.^[27] Die neuen, einzähnigen Präliganden wurden in der Ir-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von prochiralen Acetophenoniminen einge-



setzt, wobei mit Phosphinoxiden des Typs **10** bis zu 83% ee erzielt wurden.

Musste der enantiomerenreine Präligand im zuvor beschriebenen Beispiel noch durch aufwändige HPLC-Trennung hergestellt werden, so gelang es kürzlich Hamada und Mitarbeitern, das enantiomerenreine Diaminophosphinoxid **15** durch hoch diastereoselektive In-situ-Hydrolyse des Triaminophosphins **14** zu synthetisieren (Schema 4).^[28] Die Ausgangsverbindung dieser Umwandlung, das Triamin **13**, ist in wenigen Stufen aus L-Asparaginsäure zugänglich. Die Bildung von **15**, das als Hauptprodukt der Hydrolyse an feuchtem SiO₂ in 60% Ausbeute isoliert wurde, konnte durch ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgt werden.

Der Präligand **15** wurde in der Pd-katalysierten enantioselektiven Alkylierung von unsymmetrischen Diketonen in Gegenwart von Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA)^[29] getestet.^[30] Überraschenderweise wurden die besten Ergebnisse mit einem Überschuss von vier Äquivalenten BSA erzielt. Detallierte Untersuchungen ergaben, dass in Gegenwart von Pd^{II} nicht, wie erwartet, eine vollständige Tautomerisierung



Schema 4. In-situ-Synthesen eines Diamidophosphorigsäure-Sylester-Liganden. Bn = Benzyl.

mit anschließender Koordination der phosphorigen Säure **16** an das Metall-Ion erfolgt; die Verschiebung des Gleichgewichts wird erst durch In-situ-O,N-Silylierung mit BSA erzwungen. In der Folge koordiniert der Ligand **17** an das Palladiumzentrum. Diese Verbindung konnte auch in einem Vergleichsexperiment durch Silylierung von **15**^[31] hergestellt und isoliert werden. Damit findet sich am Ende dieser neuen und faszinierenden Reaktionssequenz ein Stickstoffanalogen von seit kurzem in der enantioselektiven homogenen Katalyse wohl etablierten Ligandenklassen: die der chiralen einzähnigen Triester von phosphorigen Säuren (Phosphite)^[9] und Diester von amidophosphorigen Säuren (Phosphoramidite).^[32,33]

Es bleibt nachzutragen, dass mit dem Liganden **17** in der Alkylierung von Essigsäurecinnamylester mit β -substituierten Cycloalkanonen gute Ausbeuten und bis zu 94% ee erreicht wurden. Kinetische Untersuchungen belegten, dass zwei einzähnige Liganden an das Pd-Zentrum koordinieren. Die exocyclische Aminoethylgruppe, die schon bei der diastereoselektiven Bildung des Präliganden **15** essenziell war, hat möglicherweise einen lenkenden Effekt auf das angreifende Nucleophil im Sinne einer attraktiven sekundären Wechselwirkung.^[34]

Online veröffentlicht am 21. Oktober 2004

[1] Ligandensammlungen finden sich in: H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*, Vol. II, VCH, Weinheim, 1993; J. Seydel-Penne, *Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 1995; D. Laurenti, M.

- C. Fischer, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1001–1005.
- [10] F. Agbossou-Niedercorn, U. Suisse, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 145–158; N. V. Dubrovina, V. I. Tararov, Z. Kadryova, A. Monsees, A. Börner, *Synthesis* **2004**, 2047–2051.
- [11] Übersichten: F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315–324; I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237–1240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197–1200.
- [12] P. Barbaro, C. Bianchini, G. Giambastiani, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4166–4172.
- [13] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2769.
- [14] Übersicht: M. Ohff, J. Holz, M. Quirmbach, A. Börner, *Synthesis* **1998**, 1391–1415.
- [15] H.-J. Kleiner, Phosphorverbindungen in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl. (Hrsg. M. Regitz), Thieme, Stuttgart, **1982**, S. 240–245.
- [16] J. Chatt, B. T. Heaton, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2745–2757; siehe auch: K. R. Dixon, A. D. Rattray, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3997–4004; E. Lindner, B. Schilling, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3266–3271.
- [17] W. B. Beaulieu, T. B. Rauchfuss, D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1732–1734.
- [18] H-Brücken-stabilisierte Quasi-Chelatliganden wurden kürzlich in der Rh-katalysierten Hydroformylierung eingesetzt: B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608–6609.
- [19] P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobek, R. L. Wife, J. H. G. Frijns, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 31–33; P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobek, J. H. G. Frijns, A. G. Orpen, *Organometallics* **1990**, *9*, 1211–1222.
- [20] Hydrolyse von Nitrilen: T. Ghaffar, A. W. Parkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8557–8660; für eine spätere Anwendung in der Amidierung von Nitrilen siehe: C. J. Cobley, M. van den Heuvel, A. Abbadi, J. G. de Vries, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2467–2470.
- [21] Gelegentlich wird auch die Abkürzung POP verwendet, die das tautomere Gleichgewicht zwischen einer P=O- und einer P-Verbindung beschreiben soll.
- [22] G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513–1516.
- [23] C. Wolf, R. Lerebours, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7077–7084.
- [24] C. Wolf, R. Lerebours, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7551–7554.
- [25] K. M. Pietrusiewicz, M. Zabłocka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375–1411.

- [26] Zur Racematspaltung von sekundären Phosphinoxiden siehe: J. Drabowicz, P. Lyzwa, J. Omelanczuk, K. M. Pie-trusiewicz, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2757–2763; F. Wang, P. L. Polavarapu, J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7561–7565.
- [27] X.-b. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Andrien, J. A. F. Boogers, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1503–1506.
- [28] T. Nemoto, T. Matsumoto, T. Masuda, T. Hitomi, K. Hatano, Y. Hamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3690–3691.
- [29] Übersicht: M. T. El Gihani, H. Heaney, *Synthesis* **1998**, 357–375.
- [30] Übersichten: E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597.
- [31] Zur Herstellung von analogen chiralen Verbindungen und deren Reaktionen siehe: V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 931–940; A. De la Cruz, K. J. Koeller, N. P. Rath, C. D. Spilling, I. C. F. Vasconcelos, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10513–10524.
- [32] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540; S. Doherty, E. G. Robins, I. Pál, C. R. Newman, C. Hardacre, D. Rooney, D. A. Mooney, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1517–1527.
- [33] Kürzlich wurde über ein chirales ein-zähmiges Diamidophosphit als Ligand in der Pd-katalysierten enantioselektiven Alkylierung berichtet: V. N. Tsarev, S. E. Lyubimov, A. A. Shiryaev, S. V. Zheglov, O. G. Bondarev, V. A. Davankov, A. A. Kabro, S. K. Moiseev, V. N. Kalinin, K. N. Gavrilov, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2214–2222.
- [34] Übersichten: M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857–871; A. Börner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 327–337.

Don't bet on the wrong horse!



13270407_gu

Zeit ist ein knappes Gut. Sparen Sie sich langes Suchen und registrieren Sie sich jetzt für den kostenlosen **Wiley-VCH Alerting Service**.

Beziehen Sie regelmäßig per E-Mail Produkt-Neuheiten und aktuelle Informationen rund um Ihr Interessengebiet.

Jetzt anmelden unter

www.wiley-vch.de/publish/dt/pas/

 **WILEY-VCH**