

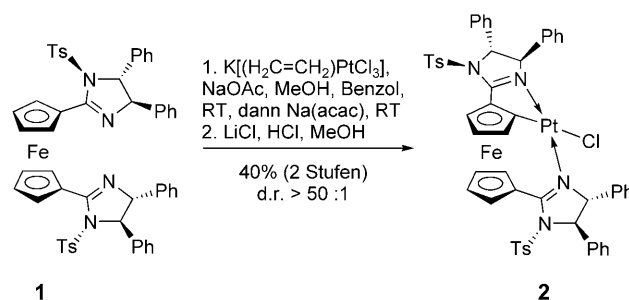
Ein hoch gespannter planar-chiraler Platinacyclus zur katalytischen Aktivierung interner Olefine bei Friedel-Crafts-Alkylierungen von Indolen**

Haoxi Huang und René Peters*

Die Platin(II)-^[1] und die Gold(I)-Katalyse^[1a,2] haben in den letzten fünf Jahren einen enormen Aufschwung erfahren, da diese beiden späten Übergangsmetalle die einzigartige Fähigkeit haben, hoch atomökonomische Reaktionen von nicht aktivierten Alkinen, Olefinen oder Allenen zu katalysieren, bei denen die molekulare Komplexität in einem einzelnen Syntheseschritt ausgehend von einfachen Startmaterialien enorm gesteigert wird. Die Katalysatoren sind wegen ihrer niedrigen Oxophilie kompatibel mit den meisten funktionellen Gruppen und üblicherweise sehr luft- und feuchtigkeitsbeständig. Platin(II)-Olefin-Komplexe wurden als hoch reaktiv bezüglich eines Outer-Sphere-Angriffs von Nucleophilen beschrieben. Die resultierenden Platin(II)-Alkyl-Komplexe gehen statt einer β -Hydrideliminierung (für Palladium(II)-Alkyl-Komplexe in der Regel der bevorzugte Reaktionspfad) eine rasche Protolyse mit Brønsted-Säuren ein.^[3] Der Austausch π -gebundener Liganden verläuft bei Platin(II)-Komplexen allerdings relativ langsam.^[1] Katalysatoren, die einen schnelleren Ligandenaustausch ermöglichen, könnten zu einer höheren Aktivität dieses teuren Metalls führen und damit seine Anwendungsmöglichkeiten erweitern. Obwohl bereits deutliche Fortschritte erzielt wurden, ist das Entwicklungspotenzial der asymmetrischen Aktivierung von π -Liganden durch Gold- und Platinkomplexe – nicht nur wegen der verbesserungsfähigen Katalysatorreaktivität – nach wie vor groß.^[1]

Vor einiger Zeit fanden wir, dass Ferrocenimidazolin-Monopalladacyclen und -Bispalladacyclen in der Lage sind, enantiotop Olefinseiten wirkungsvoll zu differenzieren.^[4] Die homologen Platinacyclen könnten ähnliche Eigenschaften aufweisen. Wir mutmaßten, dass eine Beschleunigung des Ligandenaustauschs durch eine Verzerrung der quadratisch-

planaren Struktur des Pt^{II} -Zentrums erzielt werden könnte (Destabilisierung des Grundzustands). Um einen Pt^{II} -Komplex mit erhöhter Aktivität zu entwickeln, entwarfen wir den Monoplatinacyclus **2** (Schema 1), in dem das Pt^{II} -Zentrum an



Schema 1. Bildung des gespannten Platinacyclus **2** durch diastereoselektive Cycloplatinierung. acac = Acetylacetonat, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

zwei Imidazolineinheiten bindet: Die eine davon ist mit demselben Cyclopentadienyl(Cp)-Ring verbunden wie das Metallzentrum, die zweite dagegen mit dem Cp'-Liganden, was eine ausgeprägte Strukturverzerrung verursachen sollte.

Während das typischerweise verwendete $[(dmsO)_2PtCl_2]$ praktisch kein Produkt liefert, verläuft die Cycloplatinierung^[5] des Bisimidazolins **1**^[6] (begleitet von partieller Ferrocenoxidation) unter Einsatz von $K[(H_2C=CH_2)PtCl_3]$ erfolgreich. Es entsteht zunächst eine nicht trennbare Mischung des Monomers **2** und eines Hauptprodukts, das wahrscheinlich einem Cl-verbrückten Dimer entspricht (*cis/trans*-Isomere bezüglich der quadratisch-planaren Pt-Koordinationsebene). Durch Zugabe von Na(acac) zum Reaktionsgemisch werden Monomer und Dimer in den gleichen monomeren acac-Komplex überführt, der durch Umsetzung mit LiCl und HCl den diastereomerenreinen Komplex **2** liefert. Nach unserem Wissen ist dies das erste Beispiel einer hoch diastereoselektiven direkten Cycloplatinierung eines enantiomerenreinen Ferrocenderivats.^[7] Die Konstitution und Konfiguration von **2** wurden durch Röntgenkristallstrukturanalyse aufgeklärt (Abbildung 1).^[8] Die beiden Imidazolineinheiten binden in einem *trans*-Modus an dieselbe Pt-Einheit, woraus eine einzigartige Geometrie resultiert, in der das C-Atom, das mit dem Metallzentrum verbunden ist, stark pyramidalisiert ist (Cp-Pt-Winkel: 159°; Auslenkung des Pt-Atoms aus der Ebene des oberen Cp-Rings in Schema 1: 0.74 Å). Das Platinzentrum ist verzerrt quadratisch-planar koordiniert, mit einem sehr kleinen Pt-Fe-Abstand von 3.19 Å. Dieser Komplex mit einem dreizähligen monoanionischen Liganden

[*] Prof. Dr. R. Peters
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-64321
E-Mail: rene.peters@oc.uni-stuttgart.de

Dr. H. Huang, Prof. Dr. R. Peters
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Straße 10, 8093 Zürich (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt vom TH-Forschungsprojekt TH-01/07-1 und F. Hoffmann-La Roche. Wir danken Priv.-Doz. Dr. Martin Karpf und Dr. Paul Spurr (beide F. Hoffmann-La Roche, Synthesis and Process Research) für das sorgfältige Lesen dieses Manuskripts und Paul Seiler sowie Dr. W. Bernd Schweizer (beide ETHZ) für Röntgenkristallstrukturanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804944> zu finden.

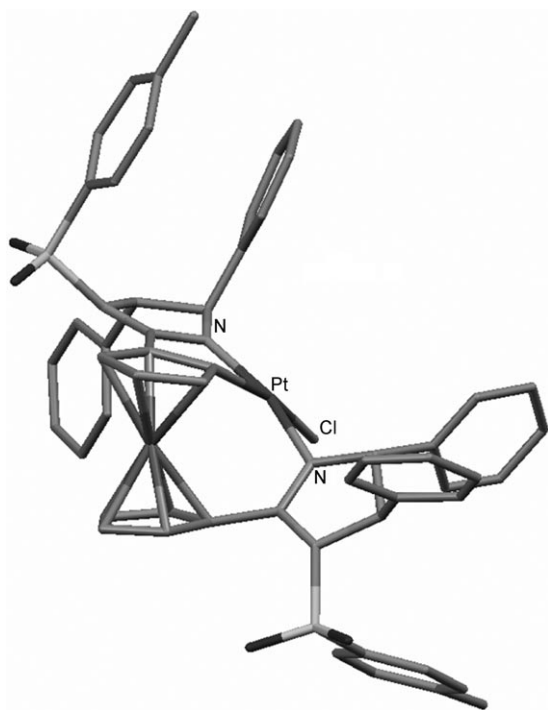


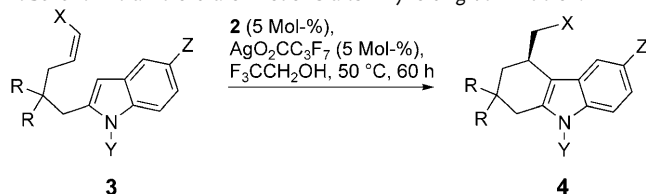
Abbildung 1. Röntgenkristallstrukturanalyse des gespannten Platina-cyclus **2**.

kann als ein planar-chiraler Pinzettenkomplex aufgefasst werden.^[5b]

Zur Überprüfung des Konzepts einer verbesserten Reaktivität durch Verzerrung der Katalysatorstruktur wurde die intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung mit nicht aktivierten Olefinen untersucht. Dank ihrer idealen Atomökonomie sind Hydroarylierungen eine vielversprechende Methode zur Herstellung poly(hetero)cyclischer, partiell gesättigter aromatischer Verbindungen. Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Varianten sind dennoch überaus rar. Ellman et al. beschrieben eine effiziente Rhodium(I)-katalysierte intramolekulare Hydroarylierung, bei der ein Imin auf dem aromatischen Substrat als dirigierende Gruppe für die C-H-Aktivierung verwendet wird.^[9] Widenhoefer et al. entwickelten ein Verfahren,^[10] bei dem ein kationischer Platin(II)-Bisphosphin-Komplex ein terminales Olefin für den nucleophilen Outer-Sphere-Angriff durch eine Indoleinheit aktiviert, wodurch biologisch interessante, partiell gesättigte Carbazolderivate gebildet werden.^[11] Interne disubstituierte Olefine konnten bislang nicht für derartige enantioselektive platinkatalysierte Hydroarylierungen von Indolen genutzt werden.^[12] Aus diesem Grund wurden diese anspruchsvollen Substrate in der vorliegenden Studie untersucht.

Platinacyclus **2** ist in der Tat hinreichend aktiv, um einen solchen Prozess zu katalysieren (Tabelle 1). Die Optimierung für das Z-konfigurierte interne Olefinsubstrat **3a**, das eine Ethylgruppe X an seiner isolierten Doppelbindung trägt, zeigte einen starken Lösungsmiteinfluss (siehe Hintergrundinformationen). Die höchste Reaktivität wurde in 2,2,2-Trifluorethanol erhalten, während kein oder nur ein geringer Umsatz in herkömmlichen Lösungsmitteln wie MeOH, CH₂Cl₂, Dioxan, Aceton oder Nitromethan festgestellt

Tabelle 1: Intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen.



Nr.	4	R	X	Y	Z	Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	a	CO ₂ Me	Et	Me	H	95	82
2	b	CO ₂ Bn	Et	Me	H	90	86
3	c	CO ₂ tBu	Et	Me	H	85	90
4	d	CH ₂ OC(O)tBu	Et	Me	H	68	78
5 ^[c]	e	CO ₂ tBu	Me	Me	H	92	88
6	f	CO ₂ tBu	nPr	Me	H	90	89
7	g	CO ₂ tBu	iBu	Me	H	45	89
8	h	CO ₂ tBu	Ph	Me	H	70	84
9	i	CO ₂ tBu	Et	Et	H	92	92
10	j	CO ₂ tBu	Et	iPent	H	90	85
11	k	CO ₂ Me	Et	Allyl	H	50	83
12	l	CO ₂ tBu	Et	Me	F	85	92
13 ^[d]	m	CO ₂ tBu	Et	Me	Cl	70	85
14	n	CO ₂ tBu	Et	Me	Me	85	80
15	o	CO ₂ tBu	Et	Me	OMe	92	80

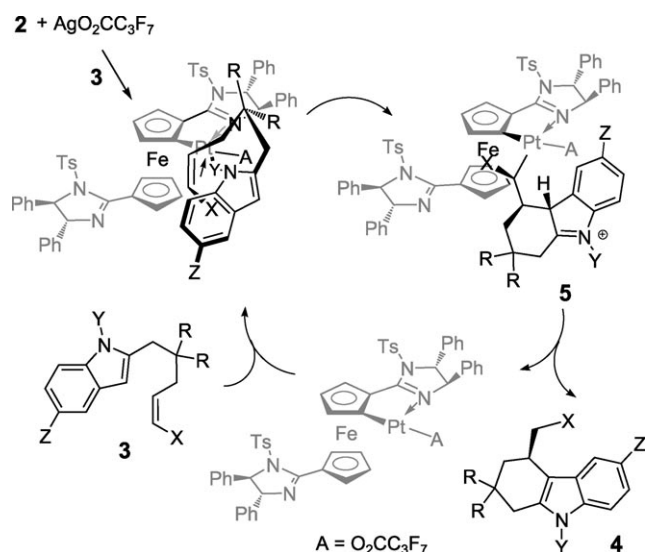
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. 30-mg-Maßstab (Tabelle 1, Nr. 2–15), 200-mg-Maßstab (Tabelle 1, Nr. 1). [b] Bestimmt mit HPLC. [c] 3:1-Mischung von Z/E-**3e**. [d] Reaktionstemperatur 60 °C.

wurde. Die Katalysatoraktivierung durch Silbersalze erhöhte zwar die Aktivität, hatte aber nahezu keine Auswirkung auf die Enantioselektivität. Die höchste Reaktivität wurde durch In-situ-Aktivierung von **2** mit AgO₂CC₃F₇ erhalten; auf diese Weise wurde das gewünschte Produkt **4a** bei 50 °C innerhalb von 60 h in 95 % Ausbeute und mit 82 % ee gebildet (Tabelle 1, Nr. 1). E-**3a** reagierte hingegen unter identischen Bedingungen überhaupt nicht, was bedeutet, dass keine diastereomerenreinen Substrate notwendig sind, um hohe Enantioselektivitäten zu erzielen. Der entsprechende Platinacyclus mit nur einer Imidazolineinheit lieferte **4a** in niedriger Ausbeute, jedoch immerhin mit 74 % ee unter identischen Reaktionsbedingungen.

Um die Substratsynthese zu erleichtern, wurden alle Indole **3** durch sequenzielle Alkylierung von Malonaten hergestellt (siehe Hintergrundinformationen). **3c**, hergestellt aus Di-*tert*-butylmalonat, lieferte das Produkt mit einem leicht höheren ee-Wert von 90 % und mit einer Ausbeute von 85 % (Tabelle 1, Nr. 3). Die Variation von X hatte nahezu keinen Einfluss auf die Enantioselektivität: Me (Z/E-Verhältnis: 3:1),^[13] Et, *n*-Propyl und Isobutyl ergaben beinahe identische ee-Werte (88–90 %, Tabelle 1, Nr. 3, 5–7); eine Ph-Gruppe resultierte in einer leichten Abnahme (Tabelle 1, Nr. 8). Ähnlich gut wurde die Variation der Indol-N-alkylsubstituenten Y vertragen (Tabelle 1, Nr. 9, 10), mit der Ausnahme der Allylgruppe (Tabelle 1, Nr. 11), die die Aktivität signifikant verringerte, was auf eine Katalysatorinhibierung durch konkurrierende Olefinkoordination hindeutet. Sowohl elektronenziehende als auch -schiebende Substituenten Z auf dem aromatischen Kern ergaben trotz ihres Einflusses auf die Indolnucleophilie glatte Umsetzungen und ähnliche Enantioselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 12–15), was anzeigen könnte,

dass die C-C-Bindungsbildung nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

Die allgemein hohe Enantioselektivität kann durch den Mechanismus in Schema 2 erklärt werden. Die Stereoselektivität hängt zumindest teilweise von der enantiofacialen Selektivität der Olefinkoordination ab. Es wird erwartet, dass



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen.

die olefinische Doppelbindung in Analogie zu unseren Palladacycluskatalysatoren in *trans*-Stellung zur oberen Imidazolineinheit bindet (*trans*-Effekt),^[4,6] wodurch die Katalysatorverzerrung aufgehoben wird.^[14] Eine Koordination an dieser Position kann prinzipiell zu vier verschiedenen Isomeren führen, wenn man die stereoelektronisch bevorzugte, senkrechte Orientierung des Olefins zur quadratischen Pt^{II}-Ebene voraussetzt. Im gezeigten Koordinationsmodus ist die sterische Abstoßung der beiden Olefinsubstituenten mit der Ferroceneinheit minimiert. Ein Outer-Sphere-Angriff des Indolkerns resultiert in der Bildung des Platin-Alkyl-Komplexes **5**. Es ist noch unklar, ob die bei der Olefinkoordination freigesetzte Imidazolineinheit in den nachfolgenden Protonentransfer eingreift, indem sie als Überträgerbase das saure Proton an dem der C=N-Doppelbindung benachbarten C-Atom abstrahiert und zur Pt-C-Bindung weiterleitet. Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Einklang mit der durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmten absoluten Konfiguration eines Sulfonatderivats, das aus **4a** hergestellt wurde (siehe Hintergrundinformationen).^[8]

Zusammenfassend haben wir einen planar-chiralen Platinacyclus entwickelt, der die enantioselektive intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit disubstituierten internen Olefinen katalysiert. Die gute Reaktivität dieses Platin(II)-Katalysators resultiert wohl aus seiner hohen Spannung, die den Schritt der Olefinkoordination beschleunigt. Mit diesem Katalysator, der über die erste hoch diastereoselektive Cycloplatinierung eines enantiomerenreinen Ferrocens hergestellt wurde, gelang die erste hoch enantioselektive Anwendung eines Platinacyclus in der Katalyse, und

zwar bei der Aktivierung von Olefinen.^[14] Gegenwärtig wird die Anwendung des neuen Katalysators auf andere Reaktionen untersucht, die über die Aktivierung von Olefin- und Alkin- π -Bindungen ablaufen.

Eingegangen am 9. Oktober 2008

Online veröffentlicht am 15. Dezember 2008

Stichwörter: Alkylierungen · Hydroarylierungen · Metallacyclen · Olefinaktivierung · Platin

- [1] a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; b) A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4042; c) aktuelles Beispiel für eine asymmetrische Anwendung: C. A. Mullen, A. N. Campbell, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6100; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6011.
- [2] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.
- [3] F. P. Fanizzi, F. P. Intini, L. Maresca, G. Natile, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 309.
- [4] a) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694; b) D. F. Fischer, Z.-q. Xin, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7704; c) Z.-q. Xin, D. F. Fischer, R. Peters, *Synlett* **2008**, 1495; d) R. Peters, Z.-q. Xin, D. F. Fischer, W. B. Schweizer, *Organometallics* **2006**, *25*, 2917; die erste Synthese von chiralen Ferrocenylimidazolin: e) R. Peters, D. F. Fischer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137; neuere Beispiele für Anwendungen von Imidazolin in der asymmetrischen Katalyse: f) S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Klawonn, C. Dobler, B. Bitterlich, A. Grotevendt, M. Beller, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3393; g) K. Ma, J. You, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863; h) T. Arai, T. Mizukami, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1145; i) S. Enthaler, B. Hagemann, S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, B. Bitterlich, K. Junge, G. Erre, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 853; ausgewählte neuere Übersichtsartikel über Palladacyclen: j) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055; k) J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
- [5] a) C. López, A. Caubet, S. Pérez, X. Solans, M. Font-Bardía, E. Molins, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3974, zit. Lit.; b) Übersichtsartikel über Pinzettenkomplexe der Pt-Gruppe: M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750.
- [6] a) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260; b) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1430; c) S. Jautze, R. Peters, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284.
- [7] Cycloplatinierung des racemischen Ugi-Amins: P. R. R. Rana-tunge-Bandarage, B. H. Robinson, J. Simpson, *Organometallics* **1994**, *13*, 500.
- [8] CCDC 698461 (**2**) und 698460 (ein Derivat von **4a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [9] a) R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7192; b) S. J. O'Malley, K. L. Tan, A. Watzke, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13496; c) R. M. Wilson, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1745.
- [10] a) C. Liu, X. Han, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3700; b) X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*

- 2006**, 8, 3801; c) C. Liu, C. F. Bender, X. Han, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2007**, 3607. Pionierarbeiten zum Gebrauch stöchiometrischer Mengen an Palladium(II) in intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierungen von Indolen in Alkaloidsynthesen (Desethylbogamin und Ibogamin); d) B. M. Trost, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 8516; e) B. M. Trost, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3930. Katalytische Mengen an Palladium(II) in verwandten asymmetrischen Fujiwara-Moritani-Cyclisierungen: f) J. A. Schiffner, A. B. Machotta, M. Oestreich, *Synlett* **2008**, 2271.
- [11] J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 559.
- [12] C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1935.
- [13] Obwohl isomerenreines *E*-**3e** nicht reagierte, ergab eine 3:1-Mischung der *Z/E*-Isomere eine deutlich höhere Ausbeute als 75 % (zweimal überprüft). Ähnlich ergab eine 1:1-Mischung eine Ausbeute von 55 %.
- [14] Ausgewählte frühere Anwendungen von enantiomerenreinen Platinacycluskomplexen: Aldoladditionen: a) F. Gorla, A. Togni, L. M. Venanzi, A. Albinati, F. Lianza, *Organometallics* **1994**, 13, 1607; b) J. M. Longmire, X. Zhang, M. Shang, *Organometallics* **1998**, 17, 4374; c) Y. Motoyama, H. Kawakami, K. Shimozone, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics* **2002**, 21, 3408; Diels-Alder-Reaktionen: d) W.-C. Yeo, J. J. Vittal, L. L. Koh, G.-K. P. H. Tan, Leung, *Organometallics* **2004**, 23, 3474.