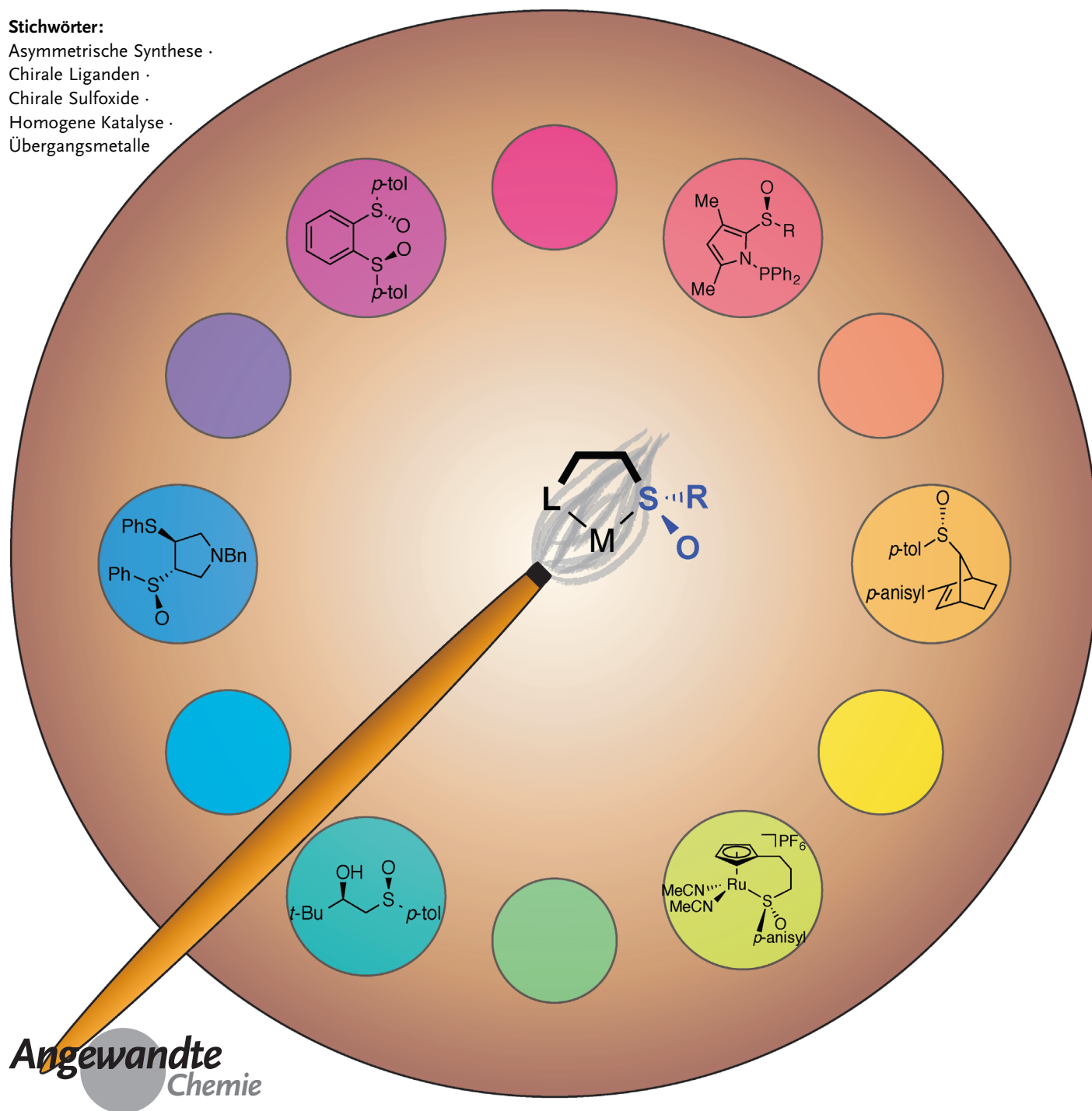


Chirale Sulfoxidliganden für die asymmetrische Katalyse

Barry M. Trost* und Meera Rao

Stichwörter:

Asymmetrische Synthese ·
Chirale Liganden ·
Chirale Sulfoxide ·
Homogene Katalyse ·
Übergangsmetalle



Stickstoff-, Sauerstoff- und Phosphorliganden mit chiralen Grundgerüsten sind die historischen Arbeitspferde für asymmetrische Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Dagegen wurden am Schwefelatom chirale Sulfoxide überwiegend als chirale Auxiliare für diastereoselektive Reaktionen verwendet. Obwohl diese Verbindungen gegenüber den üblichen Ligandengerüsten mehrere deutliche Vorteile bieten, z. B. die Nähe der chiralen Information zum Metallzentrum und die Fähigkeit, zwischen S- und O-Koordinierung zu wechseln, entwickelten sie sich erst in jüngster Zeit zu einer vielseitigen Klasse chiraler Liganden. In diesem Aufsatz wird die Geschichte der Entwicklung chiraler Sulfoxidliganden für die asymmetrische Katalyse eingehend besprochen. Darüber hinaus geben wir kurze Beschreibungen der Metall-Sulfoxid-Bindung und der Synthesestrategien für enantiomerenreine Sulfoxide. Abschließend werden Einblicke in die künftige Entwicklung dieser nur wenig genutzten Ligandenklasse gegeben.

1. Einleitung

Die Herstellung optisch aktiver Stoffe ist wegen der Verbreitung und Nützlichkeit nichtracemischer Verbindungen seit Langem ein wichtiges Ziel der organischen Synthese. Es gibt zwei Hauptmethoden für den Aufbau enantiomerenreiner Verbindungen: 1) die Verwendung chiraler Auxiliare und 2) die asymmetrische Katalyse. Die zweite Methode ist doppelt vorteilhaft, denn sowohl Einbau und Abspaltung des chiralen Auxiliars (Stufenökonomie) als auch das Entfernen stöchiometrischer Mengen des chiralen Materials (Atomökonomie) werden vermieden.^[1,2] Unter den Methoden der asymmetrischen Katalyse zeichnen sich Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit chiralen Liganden häufig durch hohe Umsatzzahlen und -frequenzen aus, wodurch sich die Menge der für die asymmetrische Induktion benötigten chiralen Verbindung verringert. Die Entwicklung chiraler Liganden beruht vor allem auf der Verwendung von Phosphor-, Stickstoff- oder Sauerstoffdonoratomen mit chiralen Kohlenstoffgerüsten. Einige dieser Gerüste werden bevorzugt genutzt, dazu gehören Binap-, Tartrat- und Salen-Derivate, z. B. der von Trost entwickelte Standardligand (Abbildung 1).

Chirale Sulfoxide sind dagegen noch relativ wenig als Liganden für die asymmetrische Katalyse untersucht worden, obwohl sie viele potenziell interessante Eigenschaften haben. Zum einen unterscheiden sie sich von herkömmlichen Liganden, deren Chiralität normalerweise im Grundgerüst

enthalten ist, durch die zentrale Chiralität am Schwefelatom, welche die enantiodiskriminierenden Substituenten sehr nahe am Reaktionszentrum platziert. Zum anderen sind die großen sterischen und elektronischen Unterschiede zwischen den Sauerstoff- und Kohlenstoffsubstituenten ein Vorteil der Sulfoxide. Außerdem gibt zahlreiche Methoden zur einfachen Synthese chiraler Sulfoxide, und im Allgemeinen sind beide Enantiomere eines bestimmten Sulfoxids leicht zugänglich.^[3] Außerdem können Sulfoxide wegen der Möglichkeit, von der S- zur O-Koordinierung zu wechseln, als Liganden für „harte“ wie auch für „weiche“ Übergangsmetalle fungieren (siehe Abschnitt 2).

Die ursprüngliche Verwendung chiraler Sulfoxide als Auxiliare in der asymmetrischen Synthese wurde bereits eingehend beschrieben.^[4] Dieser Aufsatz beschränkt sich auf die Nutzung chiraler Sulfoxide als Liganden in der asymmetrischen Katalyse, daher wird auch nicht auf die Verwendung verwandter Sulfinamide, Sulfilimine und Sulfoximine als Liganden eingegangen.^[5] Die Anwendung chiraler schwefelhaltiger Liganden in der asymmetrischen Katalyse wurde in vielen Übersichtsartikeln besprochen, aber speziell die Ent-

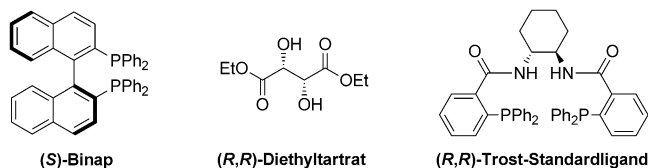


Abbildung 1. In der asymmetrischen Katalyse bevorzugte Ligandengerüste.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5113
2. Metall-Sulfoxid-Bindung	5114
3. Erste Arbeiten	5114
4. S,N-Liganden	5115
5. S,P-Liganden	5118
6. S,S-Liganden	5121
7. S,Alken-Liganden	5124
8. S,Cp-Liganden	5125
9. Weitere Liganden	5125
10. Synthese chiraler Sulfoxide	5127
11. Zusammenfassung und Ausblick	5128

[*] Prof. Dr. B. M. Trost
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
E-Mail: bmtrost@stanford.edu
Dr. M. Rao
Department of Chemistry
University of California, Berkeley
Berkeley, CA 94720 (USA)

wicklung von Sulfoxidliganden ist Gegenstand nur eines dieser Artikel, der vor einigen wichtigen Durchbrüchen auf dem Gebiet verfasst wurde.^[6,7]

Unser Aufsatz gibt einen Überblick über die Geschichte der Entwicklung chiraler Sulfoxidliganden für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse. Einer kurzen Besprechung der Metall-Sulfoxid-Bindung folgt eine Beschreibung früherer Arbeiten auf diesem Gebiet. Da die allermeisten bisherigen chiralen Sulfoxidliganden zweizählig sind, ist der überwiegende Teil des Aufsatzes nach dem Atom der zweiten koordinierenden Gruppe (z. B. S, N-Liganden) gegliedert und ist im Allgemeinen chronologisch aufgebaut. Innerhalb jeder Gruppe werden die Liganden nach der Art der untersuchten Reaktion eingeteilt. Abschließend werden allgemeine Methoden zur Synthese enantiomerenreiner Sulfoxide vorgestellt.

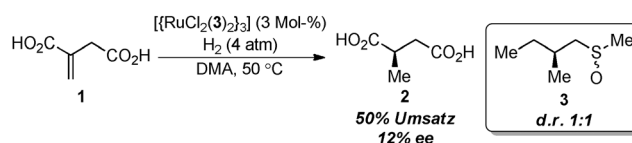
2. Metall-Sulfoxid-Bindung

Die Art und Struktur der Metall-Sulfoxid-Bindung wurden eingehend untersucht und sind Gegenstand mehrerer Übersichten.^[8] Bei der Entwicklung von Liganden für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse ist besonders die Frage interessant, ob das Sulfoxid über das Schwefel- oder über das Sauerstoffatom bindet. Dies wird normalerweise durch Untersuchung der ¹H-NMR-Verschiebungen (die Bindung über Schwefel führt zu einer großen Tieffeldverschiebung der α -Protonen) und der Schwefel-Sauerstoff-Streckschwingungen sowie durch Röntgenkristallographie ermittelt. Normalerweise binden Sulfoxide an „weiche“ Übergangsmetalle (zweite und dritte Reihe) bevorzugt über Schwefel, wodurch die Orbitalüberlappung maximiert und auch die π -Rückbindung genutzt werden. „Harte“ Übergangsmetalle (erste Reihe) werden von Sulfoxiden vorzugsweise über das Sauerstoffatom gebunden. Diese Präferenzen können sich jedoch abhängig von der sterischen und elektronischen Umgebung am Metallzentrum ändern.^[8b]

3. Erste Arbeiten

Der Strategie, chirale Sulfoxide als Liganden für die asymmetrische Katalyse zu nutzen, geht auf James et al.

zurück, die 1976 erstmals die Verwendung dieser Liganden im Zusammenhang mit der Ru-katalysierten asymmetrischen Hydrierung beschrieben.^[9] Es wurden mehrere Komplexe mit einzähnigen, am Schwefelatom chiralen Sulfoxidliganden synthetisiert, von denen aber keiner katalytisch wirksam war. Eine gewisse Aktivität wurde mit dem Liganden **3** erzielt, der ein zusätzliches Stereozentrum enthält und als am Schwefelatom epimeres Diastereomerenmischungs eingesetzt wurde. Die genaue Struktur des Katalysators wurde nicht ermittelt, aber massenspektrometrischen und ¹H-NMR-spektroskopischen Analysen zufolge war der Komplex ein Trimer mit zwei Liganden an jedem Metallzentrum. Dieses Katalysatorsystem ermöglichte die Hydrierung von Itaconsäure (**1**) zu Methylbernsteinsäure (**2**) mit 12% *ee* (Schema 1).



Schema 1. Der erste, von James et al. entwickelte chirale Sulfoxidligand für die asymmetrische Katalyse. DMA = *N,N*-Dimethylacetamid, *p*-tol = *p*-Tolyl. Die Schwefel-Sauerstoff-Bindung eines Sulfoxids wird typischerweise als Doppelbindung (S=O) oder in Form eines einfach gebundenen Ylids (S⁺–O[–]) dargestellt. In diesem Kurzaufsatz haben wir uns für die Ylid-Darstellung entschieden, haben jedoch aus Gründen der Klarheit auf die Wiedergabe der Ladungen verzichtet.

Später erzielten James und McMillan bei der Ru-katalysierten Hydrierung höhere Enantioselektivitäten, wenn chelatbildende Bissulfoxidliganden mit Tartratgerüsten eingesetzt wurden.^[10] Auch diese Rutheniumkomplexe wurden als am Schwefelatom epimere Diastereomerenmischungen hergestellt. Trotzdem wurde Itaconsäure in Gegenwart des Komplexes **6** erfolgreich hydriert und **2** bei 49% Umsatz mit 25% *ee* erhalten (Schema 2). Dagegen verlief die Hydrierung zu **4** und **5** bei Verwendung des gleichen Katalysators mit nur 4 bzw. 7% *ee*. Dieser Unterschied lässt vermuten, dass die Bindung der zweiten Carboxylatgruppe von **2** für die Selektivität von Bedeutung ist.

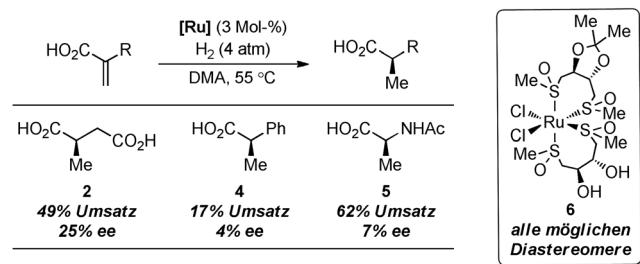
Ausgehend von dieser Vermutung entwickelten James et al. eine dritte Generation chiraler Sulfoxidliganden mit angehängter Carbonsäure.^[11] So ermöglichte die Verwendung



Barry M. Trost, geboren 1941 in Philadelphia (USA), studierte an der University of Pennsylvania (BA, 1962). Er promovierte 1965 am MIT bei Prof. H. O. House und wechselte anschließend an die University of Wisconsin, wo er 1969 Professor und 1982 Vilas Research Professor wurde. 1987 ging er an die Stanford University und wurde 1990 zum Tamaki Professor of Humanities and Sciences ernannt. Seine Forschung erstreckt sich über das gesamte Gebiet der organischen Synthese, wobei sein besonderes Interesse der Entwicklung neuer Methoden und Strategien zur Totalsynthese bioaktiver komplexer Verbindungen gilt.

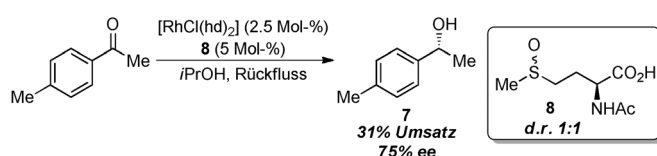


Meera Rao, geboren in Tampa (USA), studierte Chemie an der Northwestern University (BA, 2007). 2013 promovierte sie an der Stanford University in der Arbeitsgruppe von Prof. Barry M. Trost, wo sie an der Entwicklung chiraler Sulfoxid-gebundener Rutheniumkomplexe für die asymmetrische Katalyse arbeitete. Sie ist derzeit Postdoktorandin an der UC Berkeley in der Arbeitsgruppe von Prof. Matthew B. Francis, wo sie an der Entwicklung von Polymeradditiven für die enzymatische Depolymerisierung von Cellulose arbeitet.



Schema 2. Bedeutung der Carboxylatbindung bei den von James und McMillan beschriebenen Bissulfoxidliganden.

von *N*-Acetylmethioninsulfoxid (**8**), wiederum als Gemisch der Epimere am Schwefelatom, mit einem Rhodium-Präkatalysator die Transferhydrierung von Aryl-Alkylketonen mit bis zu 75 % *ee* (Schema 3). Im Unterschied zu den Komplexen



Schema 3. Verwendung eines von Methionin abgeleiteten Sulfoxidliganden für die asymmetrische Hydrierung durch James et al. *hd* = 1,5-Hexadien.

für die Ru-katalysierten Hydrierungen wurden die Rh-Katalysatoren *in situ* gebildet. Das freie Carboxylat und die elektronenziehende Stickstoffschutzgruppe waren entscheidend für die Reaktivität.

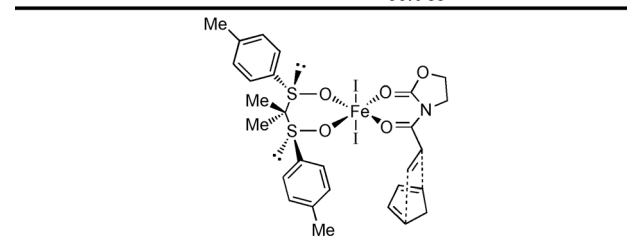
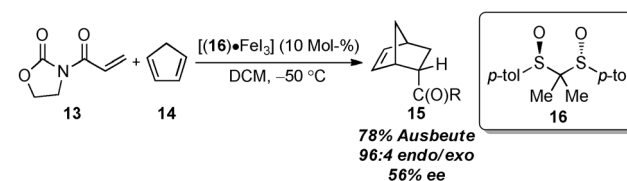
Die ersten Sulfoxidliganden, die als einzelne Schwefel-Epimere eingesetzt wurden, wurden 1993 von Carreño et al. entwickelt.^[12] So wurden die diastereomeren β -Hydroxy-Sulfoxidliganden **11a** und **11b** in der asymmetrischen Addition von ZnEt_2 an Benzaldehyd untersucht. Interessant ist hierbei, dass die absolute Konfiguration des Produkts **10** im Wesentlichen vom Carbinol-Stereozentrum gesteuert wurde (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Mit dem Cyclohexanol **12** als Liganden wurde nach dessen Vorbehandlung mit AlMe_3 der Alkohol **10** mit der höchsten Enantioselektivität (55 % *ee*) erhalten. Anders als bei den Ru- und Rh-katalysierten Hydrierungen von James et al. ist an diesen ZnEt_2 -Additionen vermutlich ein O-gebundener Sulfoxidligand beteiligt.

Die Verwendung eines nur am Schwefelatom chiralen Sulfoxidliganden durch Khair et al. bedeutete 1993 einen wichtigen Durchbruch.^[13] Dabei wurde das C_2 -symmetrische Bissulfoxid **16** in der Fe-katalysierten Diels-Alder-Reaktion des Acrylamids **13** mit Cyclopentadien (**14**) eingesetzt. Das bicyclische Produkt **15** konnte fast vollkommen diastereoselektiv in 78 % Ausbeute und mit 56 % *ee* erhalten werden (Schema 4, oben). Wie bei dem von Carreño et al. beschriebenen Katalysatorsystem bindet der Ligand vermutlich über die Sauerstoffatome der Sulfoxide, wobei ein sechs-sechsgliedriger Komplex entsteht (Schema 4, unten). Die Enantioselektivität resultiert aus der selektiven *trans*-Annäherung des Diens bezogen auf den raumfüllenden Arylsulfoxidsubstituenten.

Tabelle 1: Die ersten, von Carreño et al. beschriebenen Liganden, die als einzelne Schwefel-Epimere eingesetzt wurden.

Nr.	Ligand (L)	<i>ee</i> [%]
1	11a	9 (<i>R</i>)
2	11b	22 (<i>S</i>)
3 ^[a]	12	55 (<i>S</i>)

[a] Ligand mit AlMe_3 vorbehandelt.



Schema 4. Das von Khair et al. entwickelte Bissulfoxid war der erste nur am Schwefelatom chirale Ligand. DCM = 1,2-Dichlormethan.

4. S,N-Liganden

4.1. Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung

Die erste Gruppe von Sulfoxidliganden, die für eine Verwendung in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse untersucht wurden, enthielt Amin- oder Iminreste. Diese Liganden hatten normalerweise weitere Stereozentren im Kohlenstoffgerüst. Der erste Bericht hierzu wurde 1994 von Williams et al. veröffentlicht.^[14] Diese Gruppe synthetisierte eine Reihe von Oxazolidin-Sulfoxidliganden, von denen einige Chiralität am Oxazolidin aufwiesen und andere chiral am Schwefelatom waren. Diese Liganden wurden in der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA) von 1,3-Diphenylpropenylacetat (**17**) mit Dimethylmalonat untersucht (Tabelle 2). Bei Verwendung der diastereomeren Liganden **20a** und **20b** trat ein deutlicher Matched/Mismatched-Effekt auf, wobei *S*- und *R*-Sulfoxidliganden das Produkt **19** mit 88 bzw. 55 % *ee* lieferten. Das Stereozentrum am Sulfoxid erwies sich jedoch als überflüssig, denn die Verwendung des Sulfidliganden **21** führte mit 93 % *ee* zum Produkt **19**. Dies lässt vermuten, dass Palladium wahrscheinlich selektiv eines der beiden enantiotopen freien Elektronenpaare des Sulfids **21** bindet und einen diastereomerenreinen

Tabelle 2: Von Williams et al. verwendete Oxazolidin-Sulfoxidliganden für die Pd-katalysierte allylische Alkylierung.

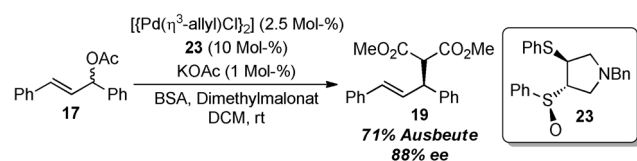
$$\text{Ph-CH=CH-OAc} + \text{MeO}_2\text{C-CH}_2\text{-CO}_2\text{Me} \xrightarrow[\text{DCM, rt}]{\begin{smallmatrix} \text{[Pd}(\eta^3\text{-allyl)Cl]}_2 \text{ (2.5 Mol-\%)} \\ \text{L (10 Mol-\%)} \\ \text{KOAc (1 Mol-\%)} \end{smallmatrix}} \text{Ph-CH=CH-CH(Me)-CO}_2\text{Me}$$

Nr.	Ligand (L)	Ausb. [%]	ee [%]
1	20a	96	88 (R)
2	20b	42	55 (R)
3	21	69 ^[a]	93 (R)
4	22	60	49 (R)

[a] Umsatz; Ausbeute nicht ermittelt.

Pd-Komplex bildet. Mit dem Liganden **22**, der allein am Schwefelatom chiral ist, entsteht das Addukt **19** mit geringerem Enantiomerenüberschuss (49 % *ee*), was die Bedeutung der Chiralität am Oxazolidin für die Selektivität belegt. Auf der Basis dieser Arbeit berichteten Chelucci et al., dass Pyridin-gebundene Sulfoxidliganden die gleiche Reaktion katalysieren können, wobei die höchste hiermit erhaltene Selektivität allerdings 34 % *ee* betrug.^[15]

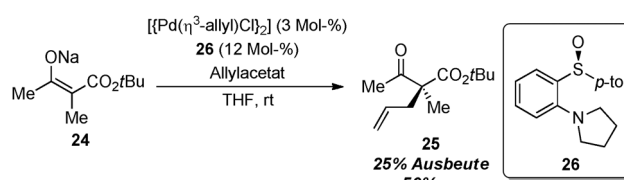
2004 beschrieben Skarzewski et al. die Verwendung von Pyrrolidin-Sulfoxidliganden in der gleichen Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung (Schema 5).^[16] So



Schema 5: Von Skarzewski et al. entwickelter Pyrrolidin-Sulfoxidligand. Bn = Benzyl, BSA = N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid.

lieferte der Ligand **23** das Produkt **19** in 71 % Ausbeute und mit 88 % *ee*. Mit dem zugehörigen Disulfidliganden wurden ähnliche Ergebnisse erhalten, dagegen brachte die Verwendung des entsprechenden Bissulfoxids die gewünschte Reaktion zum Erliegen, was darauf schließen lässt, dass die chirale Sulfoxideinheit von **23** für die Reaktivität oder Enantioselektivität nicht entscheidend ist. Wie bei den von Williams et al. und Chelucci et al. entwickelten Liganden war auch hier die Chiralität des Ligandengerüsts das für die Selektivität wichtige Strukturelement.

Ein Durchbruch gelang 1997 Hiroi und Suzuki, die eine große Substanzbibliothek aus nur am Schwefelatom chiralen, chelatbildenden S,N-Liganden in der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung des β -Ketoesters **24** untersuchten (Schema 6).^[17] Diese Arbeit war das erste Beispiel für die Verwendung von S,N-Sulfoxidliganden ohne chirales Grundgerüst und das erste und einzige Beispiel für die Verwendung von Sulfoxidliganden in der asymmetrischen allyli-



Schema 6: Von Hiroi et al. beschriebener, chiraler Sulfoxidligand für die Pd-katalysierte AAA eines prochiralen Nucleophils.

schen Alkylierung prochiraler Nucleophile. Der Ligand **26** bewirkte die höchste Selektivität und lieferte das Produkt **25** in 25 % Ausbeute und mit 50 % *ee*. In einem Fall führte ein Wechsel des Lösungsmittels von Tetrahydrofuran zu 1,2-Dimethoxyethan zu einer Umkehr der absoluten Konfiguration des Produkts; die Autoren nehmen an, dass dies auf einer Bindungsänderung von der S- zur O-Koordinierung beruht.

4.2. Carbonyladditionen

Später wurden S,N-Liganden mit einem chiralen Sulfoxid für asymmetrische Carbonyladditionen entwickelt. Der erste Bericht hierzu stammt von van Leeuwen et al., die 2000 die Ir-katalysierte Transferhydrierung von Acetophenon mit Ameisensäure beschrieben.^[18] Die von Cystein abgeleiteten Sulfoxidliganden **29a** und **29b** zeigten einen deutlichen Matched/Mismatched-Effekt (Tabelle 3), wobei der R-Sulfoxidligand **29b** den Alkohol **28** mit 65 % *ee* lieferte. Eliminierung der Chiralität am Schwefelatom durch Verwenden des Sulfidliganden **30** verringerte die Enantioselektivität drastisch (12 % *ee*), womit die Bedeutung des chiralen Schwefelzentrums nachgewiesen ist. Die fehlende Reaktivität bei Verwendung des Aminoalkoholliganden **31** ist ein Hinweis darauf, dass die Sulfid- und Sulfoxidliganden **29** und **30** wahrscheinlich über das Schwefelatom und nicht über den angehängten Alkohol an das Metallzentrum binden.

Andersson et al. entwickelten später eine Reihe von Azanorbornyl-S,N-Liganden, die ebenfalls für die Transferhydrierung von Acetophenon eingesetzt wurden.^[19] Merkwürdigerweise fand mit dem Liganden **32** und Formiat als

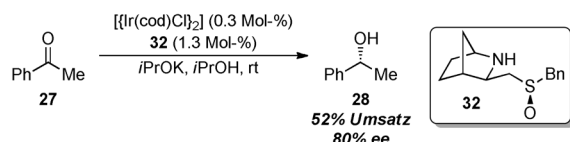
Tabelle 3: Von van Leeuwen et al. verwendete Liganden für die asymmetrische Hydrierung mit Formiat.^[a]

$$\text{Ph-C(=O)-Me} + \text{HCO}_2\text{H/NEt}_3 \xrightarrow[\text{60 °C}]{\begin{smallmatrix} \text{[Ir(cod)Cl]}_2 \text{ (0.3 Mol-\%)} \\ \text{L (1.3 Mol-\%)} \end{smallmatrix}} \text{Ph-CH(OH)-Me}$$

Nr.	Ligand (L)	Umsatz [%]	ee [%]
1	29a	56	27 (R)
2	29b	99	65 (S)
3	30	69	12 (S)
4	31	keine	k.A.

[a] cod = 1,5-Cyclooctadien, k.A. = keine Angabe.

Reduktionsmittel keine Hydrierung statt, was in deutlichem Gegensatz zu den von van Leeuwen et al. entwickelten, primären Aminliganden steht. Mit 2-Propanol als Reduktionsmittel lief die Reaktion dagegen ab, und der Alkohol **28** konnte bei 52 % Umsatz mit 80 % *ee* erhalten werden (Schema 7). Bei Verwendung des am Schwefelatom epimeren Diastereomers von **32** verlangsamte sich die Reaktion (10 % Umsatz), und das Enantiomer des Alkohols **28** wurde mit nur 55 % *ee* erhalten.



Schema 7. Von Andersson et al. entwickelter Azanorbornan-gebundener Amin-Sulfoxidligand.

Vor kurzem haben Deng et al. für die Ir-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Acetophenon ein Paar dreizähliger Liganden entwickelt, von denen jeder eine nur am Schwefelatom chirale *tert*-Butylsulfinyleinheit enthält (Abbildung 2).^[20] Mit dem Pyridin-substituierten Liganden **33**

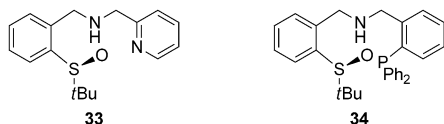
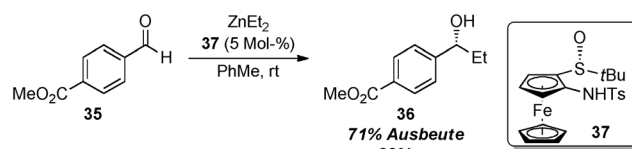


Abbildung 2. *tert*-Butylsulfinyl-substituierte Liganden für eine von Deng et al. entwickelte Hydrierung.

und 2-Propanol als Reduktionsmittel wurde der Benzylalkohol **28** bei 96 % Umsatz mit 74 % *ee* erhalten. Dagegen ergab das Phosphanderivat **34** signifikant verringerte Umsätze und Enantioselektivitäten. Während für ähnliche Liganden mit Phosphor- und Stickstoffbindungsstellen die Bildung dreizähliger Ru-Komplexe nachgewiesen wurde, gab es bei den entsprechenden Ir-Sulfoxidkomplexen keine Hinweise auf eine dreizählige Koordinierung.

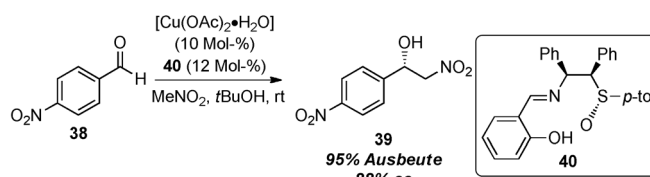
2001 beschrieben Carretero et al. die Entwicklung einer Reihe Ferrocen-abgeleiteter S,N-Liganden mit planarer Chiralität am Ferrocen und Punktchiralität am Schwefelatom sowie ihre Anwendung in der asymmetrischen Addition von ZnEt_2 an Benzaldehyd (Schema 8).^[21] Auf diese Weise konnte bei Verwendung des Liganden **37** der Alkohol **36** in 71 % Ausbeute und mit 88 % *ee* erhalten werden. Bezüglich der Enantioselektivität verlief die Reaktion mit dem Sulfoxid allerdings nicht besser als mit dem entsprechenden Sulfid oder Sulfon, was den Schluss zulässt, dass das planar-chirale Ferrocen das entscheidende Strukturelement ist. Mit dem Sulfonliganden verlief die Reaktion schleppender, was vermuten lässt, dass sie beschleunigt wird, wenn der Ligand über das Schwefelatom gebunden ist. Reboul, Metzner und Grach beschrieben später ähnliche Ferrocen-Sulfoxid-S,N-Liganden mit einem weiteren Stereozentrum für die gleiche Reaktion, wobei die höchste erzielte Enantioselektivität (65 % *ee*) aber



Schema 8. Von Carretero et al. beschriebene, planar-chirale Ferrocen-Sulfoxidliganden. Ts = Tosyl.

niedriger war als mit den einfacheren, von Carretero et al. beschriebenen Liganden.^[22]

Chen, Xiao et al. untersuchten kürzlich eine Reihe Salen-abgeleiteter Iminsulfoxide als Liganden in einer Cu-katalysierten asymmetrischen Henry-Reaktion des Aldehyds **38** mit Nitromethan.^[23] Dabei wurde der Alkohol **39** in Gegenwart des Liganden **40** in beeindruckender Ausbeute (95 %) und Enantioselektivität (88 % *ee*) erhalten (Schema 9). Bei Ver-

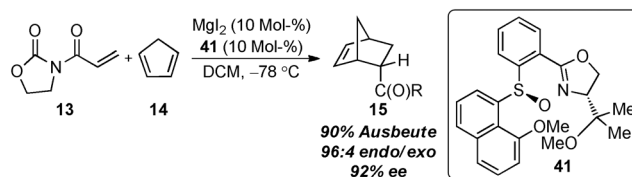


Schema 9. Verwendung von Salen-Sulfoxidliganden in einer Henry-Reaktion durch Cheng et al.

wendung des zugehörigen Sulfons verlangsamte sich die Reaktion beträchtlich, was vermuten lässt, dass der Ligand wahrscheinlich über das Schwefelatom an den Kupferkatalysator bindet. Mit dem entsprechenden Sulfidliganden war die Reaktivität zwar hoch, aber die Enantioselektivität der Reaktion verschlechterte sich (34 % *ee*), was für die Punktchiralität am Schwefelatom als entscheidendes Strukturelement spricht.

4.3. Weitere Reaktionen

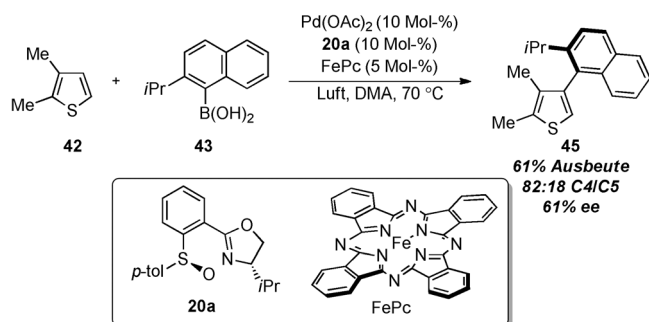
2001 verwendeten Hiroi et al. Oxazolidin-Sulfoxidliganden in einer Mg-katalysierten Diels-Alder-Reaktion des Acrylamids **13** mit Cyclopentadien.^[24a] Dabei wurde die höchste Enantioselektivität (92 % *ee*) mit dem Liganden **41** erzielt, der eine 2-Methoxyisopropylgruppe am Oxazolidinring trägt (Schema 10). Bei fehlender Chiralität am Oxazolidin oder am Sulfoxid (durch Verwendung es entsprechenden Sulfons) entstand das Norbornen **15** mit deutlich geringeren Selektivitäten (6–36 % *ee*). Diese Befunde belegen die ko-



Schema 10. Verwendung von Oxazolidin-Sulfoxidliganden in einer asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion durch Hiroi et al.

operativen Effekte, die sich mit Strukturen erzielen lassen, die an beiden Seiten der zweizähligen Liganden punkchiral sind. Hiroi et al. entdeckten außerdem, dass die gleiche asymmetrische Diels-Alder-Reaktion auch mit einer Kombination aus einem $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ -Präkatalysator und einem alkylverknüpften Oxazolin-Sulfoxidliganden abläuft; allerdings waren die Selektivitäten wesentlich niedriger (maximal 66 % *ee*).^[25]

Yamaguchi, Itami et al. nutzten das gleiche, ursprünglich von Williams et al. entwickelte Ligandengerüst (siehe Abschnitt 4.1) in der oxidativen Kupplung elektronenreicher Heterocyclen mit Arylboronsäuren. In *N,N*-Dimethylacetamid als Solvens und mit Luft als terminalem Oxidationsmittel konnten das Thiophen **42** und die Boronsäure **43** zu dem Biarylprodukt **45** verknüpft werden, das in 61 % Ausbeute und mit 61 % *ee* erhalten wurde (Schema 11).^[24b] Ver-



Schema 11. Oxidative Biarylkupplung mit einem von Yamaguchi et al. entwickelten Oxazolidinon-Sulfoxidliganden.

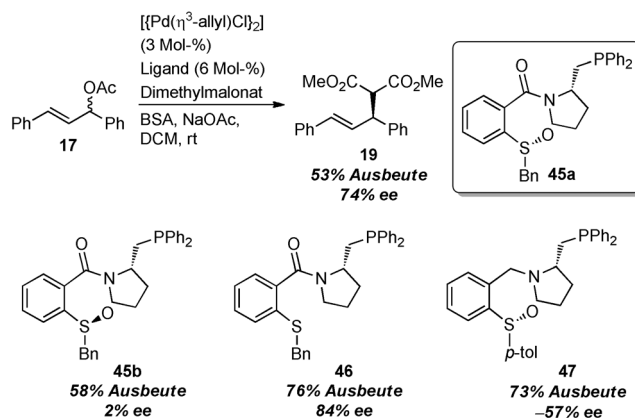
suche, die Enantioselektivität der Reaktion durch Änderungen von Lösungsmittel, Temperatur und Ligandenkonzentration zu verbessern, blieben ohne Erfolg. Die oxidative Kupplung wurde mit einer Reihe von Substraten und dem chiralen Sulfoxidliganden **20a** durchgeführt, aber die Enantioselektivitäten dieser Reaktionen nicht diskutiert.

5. S,P-Liganden

5.1. Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung

Hiroi et al. hatten anhaltendes Interesse an der Entwicklung von S,P-Liganden mit Sulfoxidgruppe für die Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung. Das erste Beispiel hierfür wurde 1999 beschrieben und betraf den Aufbau Prolin-abgeleiteter Liganden.^[26] Wie im Fall der S,N-Liganden wurde 1,3-Diphenylpropenylacetat (**17**) als Standardelektrophil eingesetzt. Mit dem Benzylsulfoxidliganden **45a** konnte das Alkylierungsprodukt **19** in 53 % Ausbeute und mit 74 % *ee* erhalten werden (Schema 12, oben).^[26c] Bei dieser Reaktion trat ein deutlicher Matched/Mismatched-Effekt auf, denn der diastereomere Ligand **45b** lieferte **19** mit nur 2 % *ee*.

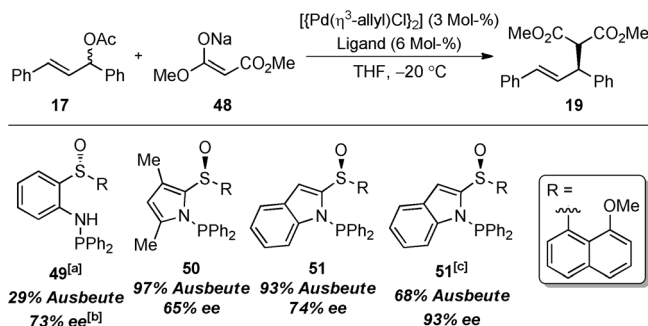
Interessanterweise führte der Austausch des Sulfoxids gegen das entsprechende Sulfid **46** zu einer effizienteren und selektiveren Reaktion, die **19** in 76 % Ausbeute und mit



Schema 12. Die ersten, von Hiroi entwickelten Phosphan-Sulfoxidliganden auf der Basis von Prolin.

84 % *ee* lieferte. Insgesamt sprechen diese Befunde dafür, dass das Sulfid diastereoselektiv an den Pd-Katalysator koordiniert. Die höhere Reaktivität und Enantioselektivität bei Verwendung des Sulfids **46** lassen sich wahrscheinlich auf eine stärkere Bindung des Liganden an das Metallzentrum zurückführen. Bei Entfernen der Amid-Carbonylgruppe (**47**) wurde schließlich das andere Enantiomer des Produkts erhalten, was erkennen lässt, dass der Ligand wahrscheinlich von der Schwefel- zur Stickstoffbindung wechselt, wenn das Stickstoffatom ausreichend Lewis-basisch ist.

In der gleichen Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung untersuchten Hiroi et al. auch eine Reihe von Aminophosphan-Sulfoxidliganden.^[27,28] Diese waren die ersten allein am Schwefelatom chiralen S,P-Liganden, die für die asymmetrische Katalyse entwickelt wurden. Der Anilin-abgeleitete Ligand **49** ergab das Produkt **19** mit vielversprechenden 73 % *ee*, die Reaktion verlief jedoch relativ langsam (Schema 13).^[27] Der Einbau des Stickstoffatoms in einen Heterocyclen verbesserte die Reaktivität erheblich, möglicherweise wegen der besseren Bindung des Phosphans durch verstärkte π -Rückbindung.^[28] Durch Verwenden der aktiveren Liganden konnte die Reaktionstemperatur gesenkt werden, und mit dem Liganden **51** wurde das Alkylierungsprodukt bei -78°C in 68 % Ausbeute und mit 93 % *ee* erhalten.



Schema 13. Die zweite Generation der von Hiroi et al. beschriebenen Aminophosphan-Sulfoxidliganden. [a] Reaktion bei 0°C . [b] Anderes Enantiomer von **19** gebildet. [c] Reaktion bei -78°C .

Der Erfolg dieser Aminophosphanliganden täuscht über ihre Komplexität hinweg, denn theoretisch können sie das Metallatom an vier möglichen Positionen binden (P oder N an der Aminophosphan- und S oder O an der Sulfoxideinheit). Die kristallographische Analyse des durch Reaktion von **51** mit $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ erhaltenen Komplexes ergab jedoch, dass bei Pd^{II} die Ligandenbindung über die Phosphor- und Schwefelatome erfolgt. Ein analoger Pd^0 -Komplex wurde nicht synthetisiert. Des Weiteren zeigte die Analyse, dass die Pd-Cl-Bindung in *trans*-Stellung zum Phosphorliganden länger ist als die Pd-Cl-Bindung in *trans*-Stellung zum Sulfoxid. Dies spricht dafür, dass das Kohlenstoffatom in *trans*-Stellung zum Phosphorliganden alkyliert wird (Abbildung 3).

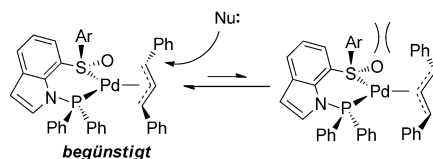
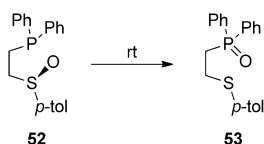


Abbildung 3. Stereochemische Darstellung der AAA mit den von Hiroi et al. beschriebenen Aminophosphoranliganden. Nu = Nucleophil.

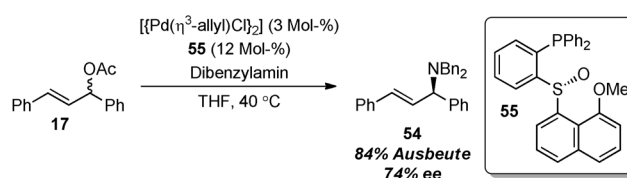
Anschließend wollten Hiroi et al. die Reaktivität und Enantioselectivität der Reaktion weiter steigern und unter Entfernen der Stickstoffeinheit füngliedrige S,P-Chelate bilden.^[29] Zunächst wurde das β -Phosphanylsulfoxid **52** untersucht, aber diese Verbindung verlor ihre optische Aktivität durch eine intramolekulare Redoxreaktion, bei der das Sauerstoffatom vom Schwefel- auf das Phosphoratom übertragen wurde (Schema 14).



Schema 14. Intramolekulare Redoxreaktion bei der Verwendung von (Diarylphosphanyl)alkylsulfoxiden.

Durch Austausch der Alkyl- gegen eine *ortho*-Phenyleneinheit konnten das Oxidationspotential der Phosphanylgruppe erhöht und so eine Reihe von Phosphan-Sulfoxidliganden synthetisiert werden, die bei Raumtemperatur stabil waren. Diese Liganden waren tatsächlich wirksamer und selektiver als ihre Aminophosphan-Analoga, und in Gegenwart des Liganden **55** lieferte die Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung von Dimethylmalonat bei höherer Temperatur (-20°C) das Addukt **19** in 71 % Ausbeute und mit 82 % *ee*. Dieses Katalysatorsystem wurde auch auf die Alkylierung von Dibenzylamin angewendet, die das tertiäre Amin **54** in 84 % Ausbeute und mit 74 % *ee* lieferte (Schema 15).

Auf der Basis der umfangreichen Arbeiten von Hiroi et al. entwickelten Toru et al. eine Reihe nicht-planar-chiraler, Ferrocen-gebundener S,P-Liganden, deren Chiralität auf das



Schema 15. Verwendung der dritten Generation von Phosphan-Sulfoxidliganden durch Hiroi et al.

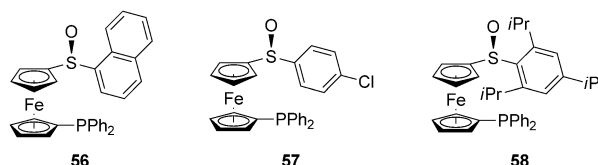


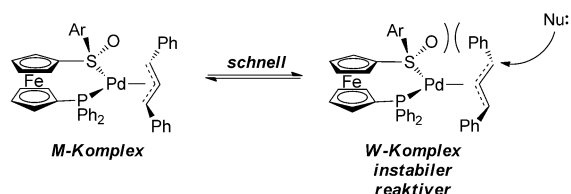
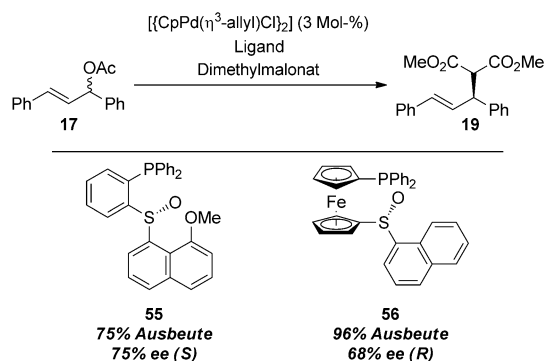
Abbildung 4. Die von Toru et al. entwickelten, Ferrocen-gebundenen Sulfoxidliganden sind nur am Schwefelatom chiral.

Schwefelatom beschränkt war (Abbildung 4).^[30] Auch diese Liganden wurden in der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung von 1,3-Diphenylpropenylacetat (**17**) mit Dimethylmalonat getestet. Die dabei erhaltenen Enantioselectivitäten waren niedriger als mit den von Hiroi et al. entwickelten, Phenylen-verknüpften Phosphan-Sulfoxidliganden, und in Gegenwart des Liganden **56** entstand das Produkt **19** in 96 % Ausbeute und mit 68 % *ee*. Die Einführung einer elektronenziehenden Gruppe am Sulfoxid (**57**) führte zur Verlangsamung der Reaktion, und ein sperriger Substituent (**58**) brachte die gewünschte Umwandlung vollständig zum Erliegen, vermutlich weil er die Bindung des Schwefelatoms an das Palladiumzentrum verhindert.

Interessanterweise begünstigt der von Toru et al. entwickelte Ligand **56** die Bildung von (*R*)-**19**, wohingegen mit dem von Hiroi et al. beschriebenen Liganden **55** bevorzugt (*S*)-**19** entsteht, obwohl beide Liganden die gleiche Konfiguration am Sulfoxid haben. Aus diesem Widerspruch schlossen Toru et al., dass Ferrocen-abgeleitete Liganden eine Reaktion nach dem Curtin-Hammett-Prinzip begünstigen, wobei zwischen den diastereomeren Pd-Allyl-Komplexen ein schnelles Gleichgewicht besteht und der weniger stabile W-Komplex schneller reagiert als der stabilere M-Komplex (Schema 16).

2009 entwickelten Liao et al. eine Reihe Phenylen-verknüpfter Phosphan-Sulfoxidliganden, die ein ganz ähnliches Grundgerüst wie das von Hiroi et al. beschriebene hatten, aber eine *tert*-Butylsulfinylgruppe enthielten.^[31] Diese Liganden mit sperrigem Alkylsulfoxidsubstituenten sind die bis heute wirksamsten S,P-Liganden für die Pd-katalysierte allylische Alkylierung. So lieferte die Umsetzung von **17** mit Dimethylmalonat in Acetonitril in Gegenwart des Liganden **60** das Malonatprodukt **19** quantitativ und mit 89 % *ee*. Die Anwendung dieses Katalysatorsystems auf die allylische Alkylierung primärer Amine führte in 98 % Ausbeute und mit 70 % *ee* zu dem Cyclohexylamin **59** (Schema 17). Anders als bei den Liganden von Hiroi et al. hatte der Elektronendonorsubstituent an der Phenyleneinheit eine signifikant positive Wirkung auf die Enantioselectivität.

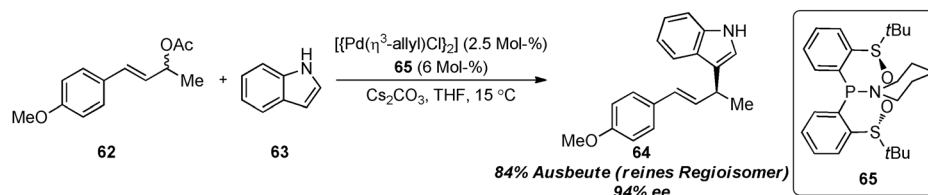
2013 berichteten Liao et al. über eine Reihe von S,P-Liganden mit einem zusätzlichen angehängten Sulfoxid für die



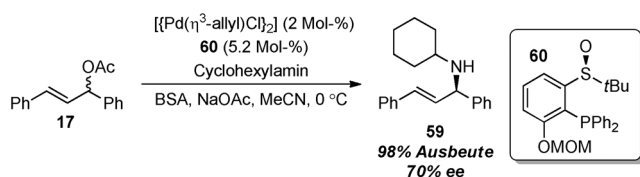
Schema 16. Vorgeschlagener Curtin-Hammett-Mechanismus zur Erklärung einer Selektivitätskehr.

Pd-katalysierte dynamische kinetische asymmetrische Transformation (DYKAT) von unsymmetrischen Allylelektrophilen mit Indolnucleophilen.^[32] Zuvor waren hohe Regio- und Enantioselektivitäten bei der Umsetzung unsymmetrischer Allylelektrophile in einem DYKAT-Prozess nur mit Binap oder dem Trost-Standardliganden erzielt worden.^[33] So konnte 2-Naphthol mit dem racemischen Boc-geschützten γ -Acyloxybutenolid **60** in Gegenwart des Trost-Standardliganden in 87% Ausbeute und mit 97% ee alkyliert werden (Schema 18).^[33a]

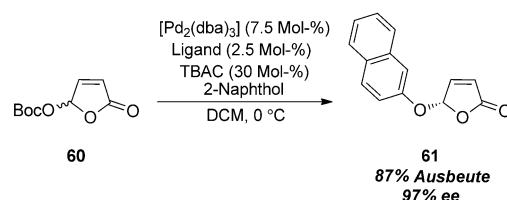
Die Rolle der *tert*-Butylsulfinylgruppe in den chiralen Harnstoffkatalysatoren von Jacobsen et al. veranlasste Liao et al. zu der Hypothese, dass das angehängte Sulfoxid über eine Wasserstoffbrücke das Indolnucleophil aktiviert.^[34] Tatsächlich führte die Umsetzung des unsymmetrischen Allylacetats **62** mit Indol in Gegenwart von $[(\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl})_2]$ und dem Liganden **65** mit 96% Regioselektivität und 94% ee zu dem Addukt **64** (Schema 19).^[32] Das Substrat racemisiert wohl über eine relativ schnelle intermolekulare Pd-Pd-Substitution, möglich ist aber auch ein Substitutionsmechanismus unter Nutzung des angehängten Sulfoxids am Liganden. Bei



Schema 19. Von Liao et al. beschriebene, Pd-katalysierte AAA unsymmetrischer Elektrophile.



Schema 17. Verwendung von Phosphan-*tert*-Butylsulfinylliganden in der AAA durch Liao et al. MOM = Methoxymethyl.

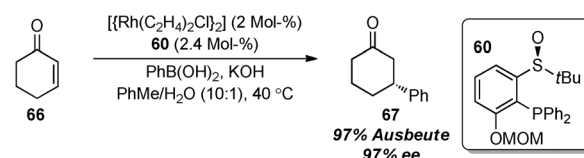


Schema 18. DYKAT-AAA von unsymmetrischen Elektrophilen. Ligand = Trost-Standardligand; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DCM = Dichlormethan, dba = Dibenzylidenacetone, TBAC = Tetrabutylammoniumchlorid.

Verwendung von Bisphosphanliganden wie (*R*)-Binap oder dem *S,S*-Standardliganden von Trost verringerte sich die Reaktivität drastisch (< 12% Ausbeute). In einer Versuchsreihe mit *N*-geschützten Indolnucleophilen wurde die Rolle des angehängten Sulfoxids als Akzeptor für Wasserstoffbrücken untersucht. Wie erwartet führte die Verwendung von *N*-Me-, *N*-Bn- und *N*-Boc-geschützten Indolen zu keiner nachweisbaren Reaktion.

5.2. Rh-katalysierte konjugierte Additionen

Liao et al. haben das *tert*-Butylsulfinyl-Phosphangerüst in verschiedenen Rh-katalysierten konjugierten Additionsreaktionen eingehend untersucht.^[35] 2010 beschrieben sie erstmals die außergewöhnliche Leistungsfähigkeit von **60** in der Addition von Phenylboronsäure an Cyclohexanon, die das Addukt **67** in 97% Ausbeute und mit 97% ee lieferte (Schema 20).^[35a] Ein ähnlicher Ligand ohne die als Elektronendonoren wirkende Alkoxygruppe am Grundgerüst war katalytisch unwirksam.



Schema 20. Verwendung des *tert*-Butylsulfinylliganden von Liao et al. in einer Hayashi-Miyaura-Reaktion.

Für diese Reaktion wurde ein stereochemisches Modell entwickelt, wonach die migratorische Insertion des Enons der die Enantioselektivität bestimmende Schritt ist. Im Fall des *S*-Sulfoxidliganden minimiert die Koordinierung der *Re*-Seite

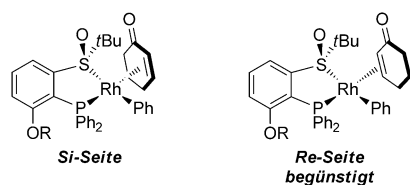
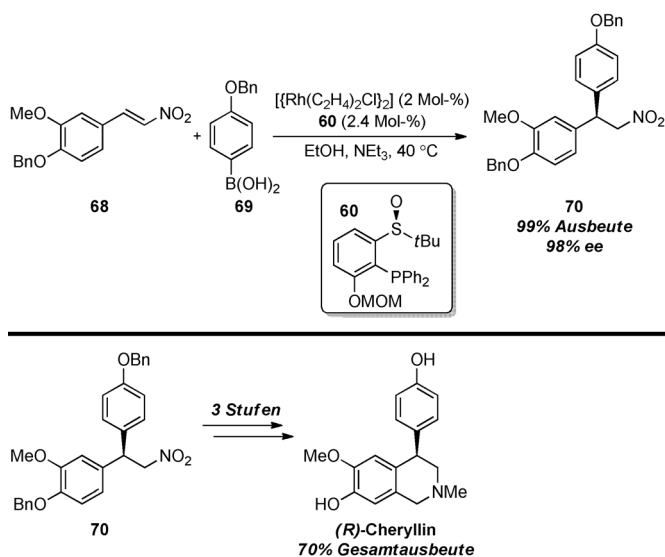


Abbildung 5. Stereochemische Darstellung der Hayashi-Miyaura-Reaktion mit dem Liganden **60**.

des Enons sterische Wechselwirkungen zwischen den Kohlenstoffatomen des Rings und der sperrigen *tert*-Butylgruppe (Abbildung 5).

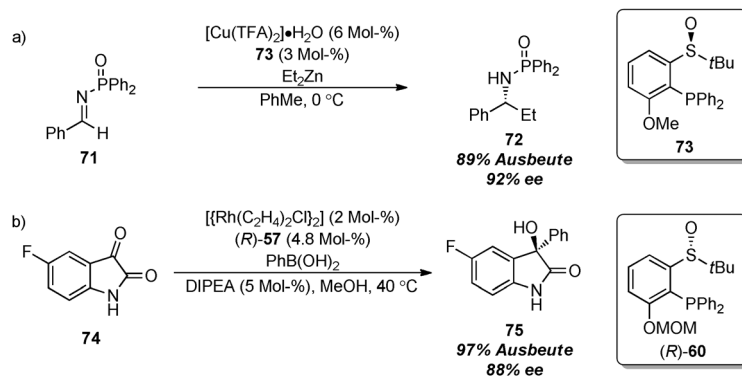
2011 berichteten Liao et al., dass der Ligand **60** auch in der konjugierten Addition von Arylboronsäuren an 2-Nitrostyrole besonders reaktiv und selektiv ist.^[35b] Wie bei Cyclohexenon als Elektrophil war das Vorliegen einer Elektronendonorguppe an der Verbindungseinheit entscheidend für die Reaktivität. Die Verwendung von Binap führte auch hier zu einer Verlangsamung der Reaktion mit niedrigen Enantioselektivitäten (10 % *ee*). Den Nutzen dieser Reaktion belegt eine kurze, effiziente Synthese von (*R*)-Cheryllin, wobei der entscheidende Schritt das Nitroalkan **70** quantitativ und mit 98 % *ee* lieferte (Schema 21). Auch in der Rh-katalysierten konjugierten Addition von Arylboronsäuren an ungeschützte 3-Indolynitroalkene und Chalkone lieferte der Ligand **60** außergewöhnliche Ausbeuten und Enantioselektivitäten.^[35c,d] Ebenso wie bei den anderen konjugierten Additionen war die Reaktivität bei der Verwendung von Binap oder Liganden ohne Elektronendonor-Alkoxygruppe an der Phenyleneinheit wesentlich geringer.



Schema 21. Verwendung chiraler Sulfoxidliganden in der Totalsynthese von (*R*)-Cheryllin.

5.3. Carbonyladditionen

Liao et al. konnten ihre Phenylen-verknüpften Phosphan-*tert*-Butylsulfinylliganden auch für asymmetrische 1,2-Carbonyladditionen nutzen. Der erste Bericht hierzu betraf Cu-katalysierte Ethyladditionen an Phosphoryl-geschützte Imine.^[36] So verlief die Addition von ZnEt_2 an das Imin **71** zum Phosphinamid **72** in Gegenwart des Liganden **73** in 89 % Ausbeute und mit 92 % *ee* (Schema 22a). Die Verwendung eines „harten“ Lewis-Säurekatalysators wie Kupfer lässt vermuten, dass das Sulfoxid wahrscheinlich über das Sauerstoffatom an das Metallzentrum koordiniert. Danach nutzten Liao et al. den leicht modifizierten Liganden (*R*)-**60** in der Rh-katalysierten Addition von Arylboronsäuren an Isatine (Schema 22b).^[37] Interessanterweise waren die freien Isatine, die in der ursprünglich von Hayashi et al. beschriebenen Reaktion mit Bisphosphanliganden nicht genutzt werden konnten, bei Verwendung der Phosphan-Sulfoxidliganden von Liao et al. geeignete Akzeptoren.^[38]



Schema 22. Anwendung chiraler Phosphan-Sulfoxidliganden auf Carbonyladditionen durch Liao et al. DIPEA = Diisopropylethylamin, TFA = Trifluoressigsäure.

6. S,S-Liganden

6.1. Pd-katalysierte allylische Alkylierung

Die Verwendung allein am Schwefelatom chiraler Sulfoxidliganden in der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung wurde 1995 zuerst von Shibasaki et al. beschrieben.^[39] Bei einer kristallographischen Analyse des Liganden **76** und seines Pd-Komplexes wurden die S-O-Bindungslängen unter Verwendung von DMSO als Ligand verglichen (Abbildung 6). Dabei ergab sich für den Pd-DMSO-Komplex eine Verkürzung der S-O-Bindung um 0.055 Å bei der Komplexbildung.^[40] Diese Bindungsverkürzung wurde

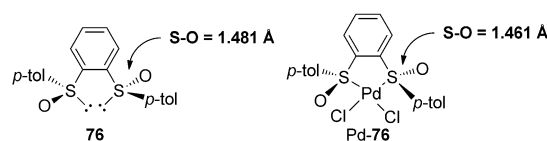
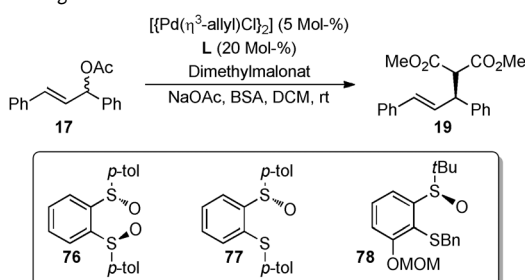


Abbildung 6. S-O-Bindungslängen in dem von Shibasaki et al. beschriebenen Bissulfoxidliganden.

einer geänderten Lokalisierung der Elektronen vom Sauerstoff- zum Schwefelatom zugeschrieben, wodurch der Doppelbindungscharakter des Sulfoxids und damit die Donoreigenschaften des Schwefelatoms zunehmen. Die S-O-Bindung des Liganden **76** verkürzt sich bei der Komplexbildung nur um 0.02 Å, was vermuten lässt, dass die Elektronendichte am Sauerstoffatom im Komplex Pd-**76** höher ist als im entsprechenden Pd-DMSO-Komplex, sodass die Donoreigenschaften abnehmen.

Das Bissulfoxid **76** konnte auch als Ligand in der allyli-schen Alkylierung des Acetats **17** mit Dimethylmalonat eingesetzt werden, aber die Reaktion verlief langsam und mit moderater Enantioselektivität (40 % Ausbeute, 64 % *ee*) (Tabelle 4). Mit dem entsprechenden Sulfid-Sulfoxidliganden

Tabelle 4: Von Shibasaki et al. verwendete, nur am Schwefelatom chirale Bissulfoxidliganden.



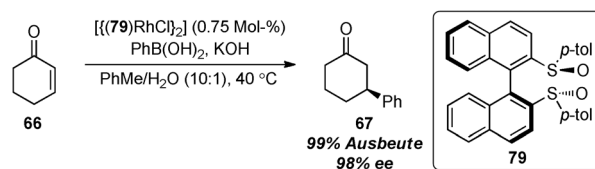
Nr.	Ligand (L)	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1	76	40	64 (<i>R</i>)
2	77	82	49 (<i>R</i>)
3 ^[a]	78	98	80 (<i>R</i>)

[a] 2.5 Mol-% $[\{\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}\}_2]$ und 5 Mol-% **78** mit LiOAc in MeCN.

77 war die Reaktivität höher, aber die Enantioselektivität mit 49 % *ee* niedriger. Einer späteren Arbeit von Liao et al. zufolge bewirkten der Austausch des Arylthioethers gegen einen Alkylsubstituenten, die Modifizierung der Phenylenheit und die Verwendung einer *tert*-Butylsulfinylgruppe am Liganden (**78**) die Bildung des Addukts **19** in 98 % Ausbeute und mit 80 % *ee*.^[41] Merkwürdigerweise wurden bei Verwendung entgegengesetzter Sulfoxidkonfigurationen die gleichen Enantiomere des Produkts erhalten, allerdings gingen die Autoren auf diesen Widerspruch nicht ein.

6.2. Rh-katalysierte konjugierte Additionen

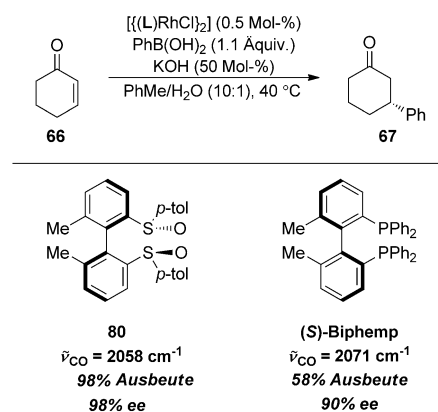
Mit der Verwendung des Binaphthyl-gebundenen Bissulfoxidliganden **79** in der Rh-katalysierten konjugierten Addition von Arylboronsäuren an elektronenarme Alkene gelang Dorta et al. 2008 ein wichtiger Durchbruch auf dem Gebiet der chiralen Sulfoxidliganden.^[42] Beispielsweise führte die Umsetzung von Cyclohexanon und $\text{PhB}(\text{OH})_2$ mit einem Rhodiumpräkatalysator und dem Liganden **79** in quantitativer Ausbeute und mit 98 % *ee* zum Keton **67** (Schema 23). Diese Arbeit war das erste Beispiel dafür, dass chirale Sulf-



Schema 23. Hohe Ausbeuten und Selektivitäten bei Verwendung des von Dorta et al. entwickelten Sulfoxidliganden.

oxidliganden Produkte mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten liefern können. Das von Dorta et al. beschriebene Katalysatorsystem konnte mit zahlreichen Arylboronsäure-Nucleophilen verwendet werden, aber ein Wechsel des Akzeptors zu Cycloheptonon verringerte die Enantioselektivität signifikant (66 % *ee*).

Bei der späteren Untersuchung anderer axial-chiraler Grundgerüste durch Dorta et al. und Li et al. (Schema 24)



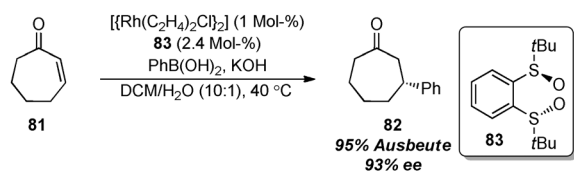
Schema 24. Vergleich von (*S*)-Biphemp mit dem analogen, von Dorta et al. beschriebenen Sulfoxidliganden.

erwies sich der Ligand **80** als noch effizienter als **79**, sodass die Katalysatorkonzentration auf 0.5 Mol-% gesenkt werden konnte.^[43,44] Ein Vergleich des Bissulfoxidliganden **80** mit dem entsprechenden Bisdiphenylphosphan ((*S*)-Biphemp) ergab, dass der Sulfoxidkomplex deutlich reaktiver als der Phosphankomplex ist (98 und 58 % Ausbeute an **67** mit **80** bzw. Biphemp). Einer Analyse der Carbonylstreckschwingungen von Rh-CO-Komplexen mit den Liganden Binap ($\tilde{\nu} = 2071 \text{ cm}^{-1}$) oder dem Bissulfoxid **79** ($\tilde{\nu} = 2056 \text{ cm}^{-1}$) zufolge haben die Bisarylsulfoxidliganden stärkere σ -Donoreigenschaften als ihre Phosphan-Analoga. Dies könnte die erhöhte Reaktivität der Sulfoxidkomplexe entweder wegen einer besseren Bindung des Akzeptors oder durch eine schnellere migratorische Insertion erklären. Aus einer Reihe rechnerischer Untersuchungen an diesem Katalysatorsystem zogen Cavallo, Dorta et al. den Schluss, dass Phosphanliganden mit chiraalem Grundgerüst (z.B. Binap) die Selektivität durch sterische Effekte steuern und dass elektronische Effekte überwiegen, wenn analoge Sulfoxidliganden eingesetzt werden.^[43c,d]

Bei allen oben genannten Beispielen war es jedoch nicht möglich, die spezifische Rolle der Sulfoxidchiralität bei der

Enantioselektivität klar zu erkennen, da bei Verwendung des anderen Liganden-diastereomers keine Reaktion nachweisbar war. Die Lösung dieses Rätsels durch Liao et al. bedeutete 2010 einen wichtigen Fortschritt auf dem Gebiet chiraler Sulfoxidliganden für die asymmetrische Katalyse. In dieser Arbeit berichteten Liao et al. über die Beteiligung des nur an den Schwefelatomen chiralen Bissulfoxidliganden **83** an der Rh-katalysierten konjugierten Addition von Arylboronderivaten an Enone.^[45]

Ähnlich wie mit dem Katalysatorsystem von Dorta et al. wurden mit sehr niedrigen Katalysatorkonzentrationen ausgezeichnete Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt. Bei Verwendung des Liganden **83** gelang sogar die Addition von Phenylboronsäure an Cycloheptonon, das sich bei der Reaktion nach Dorta et al. als schwieriges Elektrophil erwiesen hatte, und führte in 95 % Ausbeute und mit 93 % *ee* zum Addukt **82** (Schema 25). Das

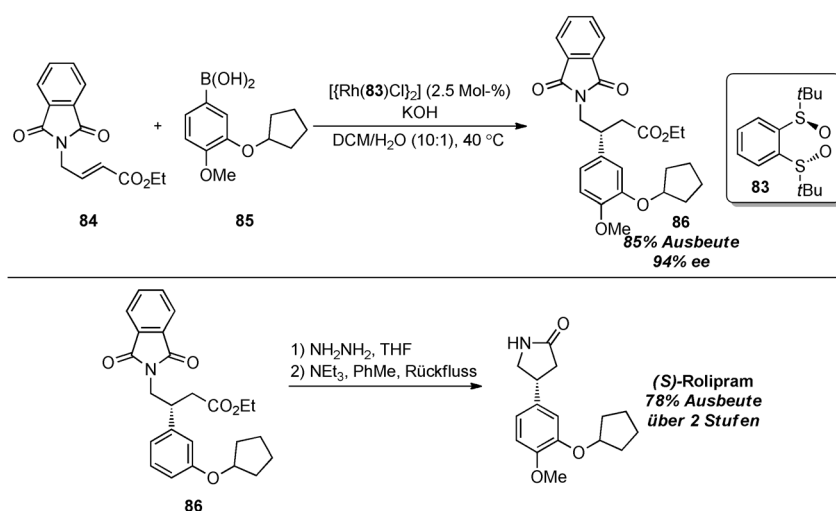


Schema 25. Der Ligand von Liao et al. liefert ausgezeichnete Selektivitäten.

R,R-Enantiomer von **79** und das *R,R*-Enantiomer von **83** lieferten entgegengesetzte Produktenantiomere, was als Hinweis darauf interpretiert werden kann, dass die axiale Chiralität des Linkers und nicht die Chiralität am Schwefelatom bestimmend für die Selektivität ist.

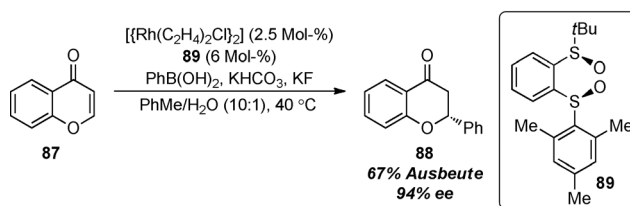
Liao et al. konnten den Liganden **83** auch für hoch enantioselektive konjugierte Additionsreaktionen mit 2,3-Dihydro-4-pyridonen und γ -Phthalimidoenonen nutzen.^[46] Der zweitgenannte Bericht ist das erste Beispiel einer Verwendung von Sulfoxidliganden für asymmetrische Additionen an acyclische Akzeptoren. Die Reaktion wurde auf die Synthese des Antidepressivums (*R*)-Rolipram angewendet.^[46b] Hierzu wurde durch Addition der Arylboronsäure **85** an das Enoat **84** das Produkt **86** in 85 % Ausbeute und mit 94 % *ee* hergestellt (Schema 26). Durch Abspalten der Phthalimid-Schutzgruppe und anschließende Lactambildung wurde das gewünschte pharmazeutische Produkt erhalten.

Des Weiteren versuchten Liao et al., den *tert*-Butylsulfinyliganden **83** in der Rh-katalysierten konjugierten Addition von Arylboronsäuren an Chromenone zu nutzen.^[47] Dabei wurden mit den Liganden (*R*)-Binap und **83** jedoch nur niedrige Reaktivitäten erzielt (31 bzw. 32 % Ausbeute). In der Hoffnung, die Reaktivität durch Verwenden des anderen Diastereomers zu verbessern und dabei die ausgezeichnete Enantioselektivität beizubehalten, die die *tert*-Butylsulfinyl-



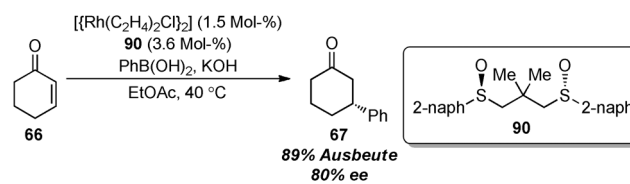
Schema 26. Verwendung chiraler Sulfoxidliganden in der Synthese von (*R*)-Rolipram.

gruppe vermittelt, wurden nicht-*C*₂-symmetrische Bissulfoxide als Liganden für die Reaktion untersucht. Erfreulicherweise lieferte der Ligand **89** das Addukt **88** in 67 % Ausbeute und mit 94 % *ee*, allerdings wurden auch die Reaktionsbedingungen erheblich modifiziert (Schema 27). Kontrollexperimenten zufolge bewirkt allein die Modifizierung des Liganden eine Ausbeutesteigerung um 20 %.



Schema 27. Anwendung des von Liao et al. entwickelten, nicht-*C*₂-symmetrischen chiralen Sulfoxidliganden auf die Addition an Chromenon.

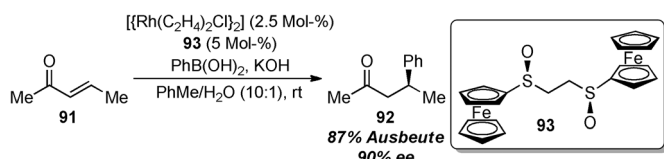
Ähnliche Bissulfoxidliganden, die gesättigte Alkylen anstelle von Phenylverknüpfungen enthalten, wurden ebenfalls in Rh-katalysierten konjugierten Additionsreaktionen untersucht. 2011 berichteten Dong et al., dass bei Verwendung des 2-Naphthyl-substituierten Sulfoxidliganden **90** das Addukt **67** in 89 % Ausbeute und mit 80 % *ee* erhalten wurde (Schema 28).^[48] Interessanterweise führte das Entfernen der *gem*-Dimethylgruppe am Linker bei gleicher Sulfoxidkonfiguration zur Bildung des anderen Produktenantiomers (–20 % *ee*). Dieser Befund veranschaulicht die Bedeu-



Schema 28. Ein von Dong et al. entwickelter Neopentyl-verknüpfter Bissulfoxidligand. 2-naph = 2-Naphthyl.

tung des Thorpe-Ingold-Effekts, wonach **90** als geeigneter zweizähliger Ligand wirken kann, und lässt darauf schließen, dass sechsgliedrige cyclische Rh-Sulfoxidchelate keine optimalen Katalysatoren für diese Reaktion sind.

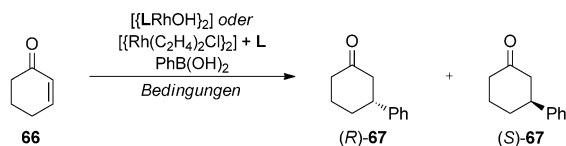
Abschließend berichteten Fernández, Khiar et al. über die Verwendung einer Reihe C₂-verknüpfter Bissulfoxide als Liganden in der Hayashi-Miyaura-Reaktion.^[49] Dabei erwies sich das Bisferrocenylderivat **93** als optimaler Ligand in Bezug auf Reaktivität und Enantioselektivität. Im Unterschied zu den von Liao et al. beschriebenen Additionen mit Phenylen-verknüpften Liganden umfasste der Anwendungsbereich der Reaktion mit dem Liganden **93** cyclische und acyclische Enone (Schema 29).



Schema 29. Verwendung acyclischer Enone als Elektrophile mit dem von Khiar et al. beschriebenen Ferrocenylliganden.

7. S,Alken-Liganden

Angeregt durch die von Hayashi et al. und Carreira et al. beschriebenen chiralen Dienliganden^[50] wurde kürzlich eine Klasse chiraler Sulfoxidliganden entwickelt, die ein gebundenes Alken als zweite koordinierende Gruppe enthält. Bemerkenswerterweise berichteten 2011 vier verschiedene Arbeitsgruppen unabhängig voneinander über die Entwicklung von Alken-Sulfoxidliganden für die asymmetrische Katalyse.^[51] Alle vier Gruppen nutzten die Hayashi-Miyaura-Reaktion mit Cyclohexanon und Phenylboronsäure, um die Effizienz der von ihnen entwickelten Liganden zu untersuchen (Schema 30).



Schema 30. Verwendung der Hayashi-Miyaura-Reaktion zur Untersuchung von Alken-Sulfoxidliganden.

Die beiden ersten Arbeiten, von Knochel et al. und Xu et al., wurden mit nur wenigen Tagen Abstand voneinander eingereicht.^[52,53] Knochels Gruppe entwickelte Liganden auf der Basis eines Norbornengerüsts in direkter Analogie zu den Alken-Phosphanliganden, die Hayashi et al. zuvor beschrieben hatten (Abbildung 7; **94a,b** und **95**).^[54] Im Fall der diastereomeren Liganden **94a** und **94b** führte die Änderung der Norbornenkonfiguration zu einem vollständigen Richtungs-

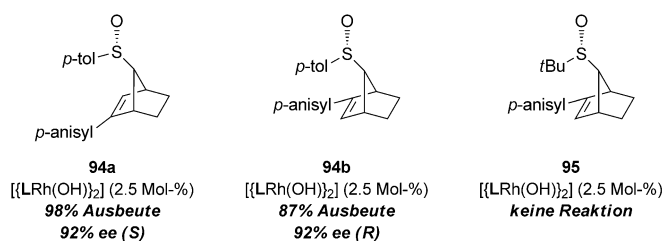


Abbildung 7. Leistungsfähigkeit der Norbornen-gebundenen chiralen Sulfoxidliganden von Knochel et al.

wechsel bei der Enantioselektivität, ohne sich auf die Reaktivität auszuwirken, was dafür spricht, dass die Schwefelzentrierte Chiralität für die Selektivität keine große Bedeutung hat. Der Austausch des *p*-Tolylsubstituenten am Sulfoxid gegen eine *tert*-Butylgruppe (**95**) brachte die Reaktion jedoch völlig zum Erliegen, weshalb die Bindung des Sulfoxids entscheidend für die Reaktivität zu sein scheint.

Anders als die von Knochel et al. beschriebenen Liganden hatten diejenigen von Xu et al. kein chirales Diengerüst, sondern waren nur am Schwefelatom chiral; zudem enthielten sie ähnlich wie die zuvor von Liao et al. beschriebenen chiralen Sulfoxidliganden einen Phenylenlinker.^[45,53] Interessanterweise tolerierten die Liganden eine sperrige *tert*-Butylgruppe am Sulfoxid, vermutlich weil der sterische Anspruch des Phenylenlinkers geringer ist als der von Norbornen. Bei dem von Xu et al. entwickelten Liganden brachte aber eine Trisubstitution am Alken (**96**) die Reaktion zum Erliegen, was die Bedeutung der Alkenkoordinierung für die Reaktivität belegt (Abbildung 8). Mit dem α -Alkenliganden

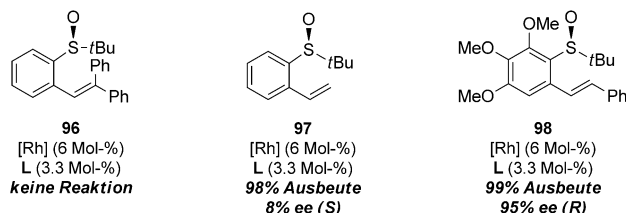


Abbildung 8. Leistungsfähigkeit der Alken-*tert*-Butylsulfinyl-Liganden von Xu et al.

97 konnte das Addukt **67** zwar in 98% Ausbeute erhalten werden, aber die Enantioselektivität war gering (8% *ee*). Als optimal erwies sich der disubstituierte Alkenligand **98**: Er lieferte (*R*)-**67** in 99% Ausbeute und mit 95% *ee*.

Unabhängig von den obigen Arbeiten berichteten Liao et al. wenig später über die Verwendung von Alken-Sulfoxidliganden in der Hayashi-Miyaura-Reaktion.^[55,56] Wie bei den von Xu et al. beschriebenen Liganden ergaben 1,2-disubstituierte Alkene zusammen mit der (*R*)-*tert*-Butylsulfinylgruppe (**99**) einen hoch enantioselektiven Liganden, der (*S*)-**67** in 97% Ausbeute und mit 97% *ee* lieferte (Abbildung 9). Bemerkenswert ist, dass sich die Richtung der Enantioselektivität einfach durch Umstellen des Alkenylsubstituenten vollständig umkehren lässt: So konnte (*R*)-**67** mit dem Liganden **100** in 98% Ausbeute und mit 95% *ee*

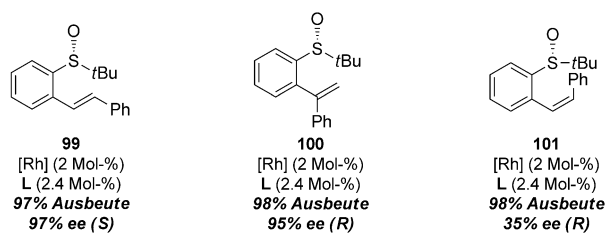


Abbildung 9. Die von Liao et al. entwickelten Alken-Sulfoxidliganden ermöglichen einen Wechsel der Stereoselektivität.

erhalten werden. Auch durch einen Wechsel der Alkenkonfiguration von *E* zu *Z* (**101**) änderte sich die Richtung der Enantioselectivität, sodass (*R*)-**67** in 98 % Ausbeute und mit 35 % ee gebildet wurde.^[56]

Vor kurzem untersuchten Wan et al. die Wirkung der Sulfoxidkomponente von Alken-Sulfoxidliganden auf die Rh-katalysierte konjugierte Addition (Abbildung 10).^[57] Dabei

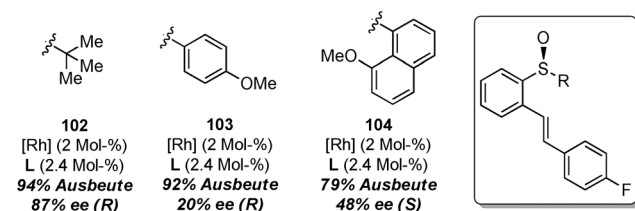
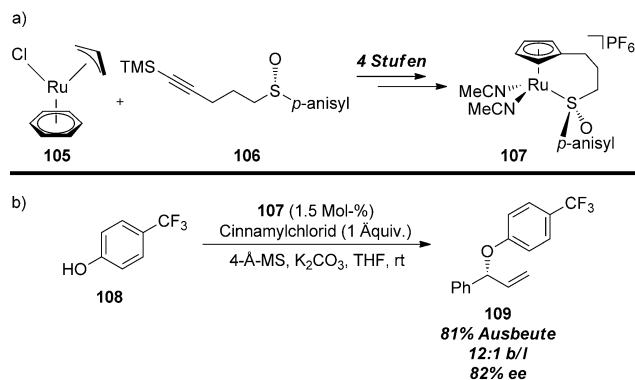


Abbildung 10. Untersuchung des Sulfoxidsubstituenten am Alken-Sulfoxidliganden durch Wan et al.

erwies sich der sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylsulfinylsubstituent als entscheidend zum Erreichen hoher Enantioselectivitäten. Überraschenderweise kehrte sich die Richtung der Enantioselectivität durch den Einbau eines 2-Methoxy-1-naphthylsubstituenten (**104**) um, wofür die Autoren allerdings keine Erklärung lieferten. Die weitere Optimierung des Phenylenlinkers und des Sulfonylsubstituenten ermöglichte die Verwendung acyclischer Elektrophile, sodass 3-Aryldihydrocinnamate in bis zu 92 % Ausbeute und mit bis zu 91 % ee erhalten wurden.^[58]

8. S,Cp-Liganden

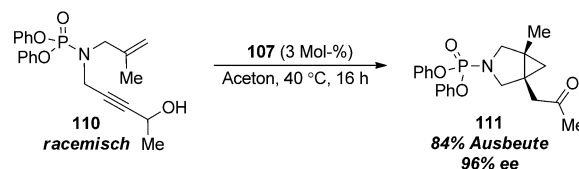
Metallkomplexe mit Cyclopentadienyl(Cp)-Liganden haben sich als wichtige Klasse von Übergangsmetallkatalysatoren bewährt.^[59] 2013 entwickelten Trost et al. eine neue Gruppe von Cp-Sulfoxidliganden für Ruthenium als chirales Analogon von $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$. Die verknüpften CpRu-Komplexe wurden in vier Stufen aus dem entsprechenden Alkin-substituierten Sulfoxid (**106**) über eine oxidative [3+2]-Cycloaddition unter Bildung des Cyclopentadienylliganden hergestellt (Schema 31 a).^[60a] Diese oxidative Cyclisierung ist eine atomökonomische Alternative zu der üblichen Methode, Cp-Liganden mit einem Cp-Metall-Alkylierungsreagens (normalerweise dem hoch giftigen Thalliumsalz) einzuführen. Die so erhaltenen Komplexe wurden anschließend als Kata-



Schema 31. Von Trost et al. entwickelter, Sulfoxid-gebundener CpRu-Katalysator in der verzweigt-selektiven AAA. b = verzweigt, l = linear, TMS = Trimethylsilyl.

lysatoren in der verzweigt-selektiven asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA) von Sauerstoffnucleophilen eingesetzt. Ein typisches Beispiel für diese Methode und eine formale Synthese des Antidepressivums (–)-Fluoxetin ist die Synthese des Arylethers **109**, der in 81 % Ausbeute, mit 82 % ee und einem Verhältnis von 12:1 zugunsten des verzweigten gegenüber dem linearen Produkt erhalten werden konnte (Schema 31 b).^[61]

Der Ruthenium-Sulfoxid-Komplex **107** wurde erst kürzlich als Katalysator für die enantioselective Redox-Bicycloisomerisierung von Alken-substituierten Propargylalkoholen zu hoch substituierten bicyclischen Pyrrolidinen eingesetzt. Beispielsweise konnte das racemische Enin **110** in 84 % Ausbeute und mit 96 % ee zum Bicyclus **111** isomerisiert werden (Schema 32). Bemerkenswert ist, dass die Verwen-

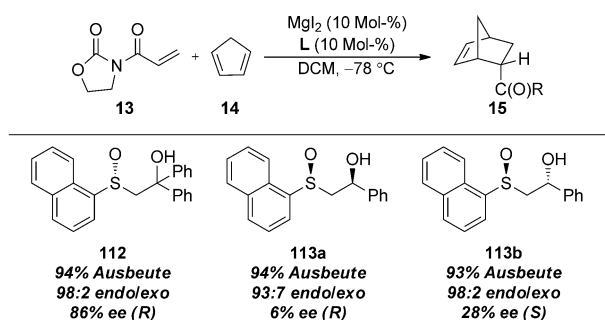


Schema 32. Erste enantioselective Ru-katalysierte Enin-Cycloisomerisierung mit dem von Trost et al. beschriebenen CpRu-Sulfoxidkatalysator.

dung chiraler Phosphanliganden, z.B. Binap oder Feringas Ligand, die gewünschte Reaktion inhibierten. Diese Cyclisierung ist die erste enantioselective Ru-katalysierte Enin-Cycloisomerisierung und zeigt, dass chirale Sulfoxidliganden Umwandlungen ermöglichen, die vorher nicht zugänglich waren.^[60b]

9. Weitere Liganden

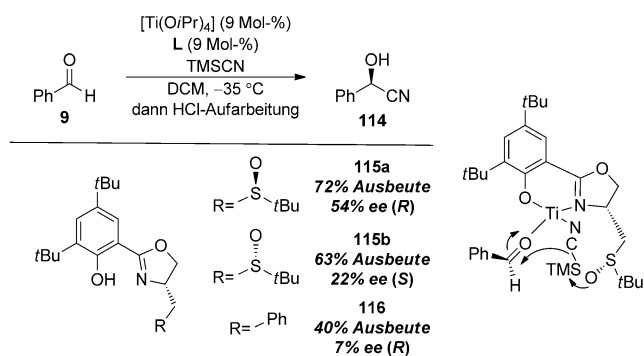
Auf der Basis früherer Arbeiten von Khair et al. über asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen (siehe Abschnitt 3) berichteten Llera et al., dass die gleiche Reaktion mit MgI_2 als Lewis-Säure und einer Reihe von β -Hydroxysulfoxiden (Schema 33) als chiralen Liganden durchgeführt werden



Scheme 33. Alkohol-Sulfoxidliganden für eine Lewis-säurekatalysierte Diels-Alder-Reaktion.

kann.^[13,62] Interessant ist dabei, dass die beiden Phenylgruppen an der Carbinolposition wichtig für die Enantioselectivität sind, denn mit den Diastereomeren **113a** und **113b** resultierte in beiden Fällen eine wesentlich niedrigere Selektivität.

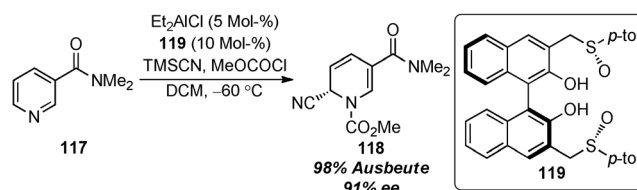
Rowlands entwickelte 2003 Oxazolidin-Sulfoxidliganden mit Hydroxyphenylrest für die Ti-katalysierte asymmetrische Addition von Cyanid an Benzaldehyd (Schema 34).^[63] So



Scheme 34. Ein angehängtes Sulfoxid fungiert als chirale Lewis-Base in einer Cyanhydrinsynthese.

wurde durch Umsetzung von Benzaldehyd mit TMSCN in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und dem chiralen Liganden das Cyanhydrin **114** in 72 % Ausbeute und mit moderaten 54 % *ee* erhalten. Bei dieser Reaktion soll das Sulfoxid nicht an den Katalysator koordinieren, sondern als Lewis-Base wirken und das Nucleophil desilylieren. Obwohl das Sulfoxid nicht als Ligand fungiert, hatte seine Konfiguration drastische Wirkung auf die Enantioselectivität der Reaktion, denn die diastereomeren Liganden **115a** und **115b** lieferten entgegengesetzte Enantiomere des Cyanhydrins **114**. Der Ligand **116**, der keine Sulfoxideinheit enthält, ergab das gewünschte Produkt in geringerer Ausbeute und als nahezu racemisches Gemisch (7 % *ee*). Dieser Befund spricht dafür, dass ohne das Lewis-basische Sulfoxid wahrscheinlich eine unkatalysierte Reaktion abläuft.

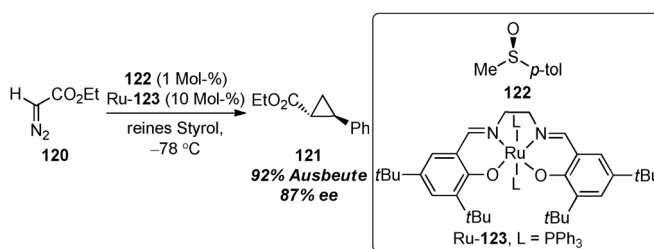
Shibasaki et al. beschrieben 2004 ein ähnliches Ligandensystem, bei dem der Ligand **119** in einer Al-katalysierten enantioselectiven Reissert-Reaktion von Pyridinen genutzt



Scheme 35. Von Shibasaki et al. beschriebene asymmetrische Reissert-Reaktion mit einem Binol-Sulfoxidliganden.

wurde.^[64] Die Addition von Cyanid an das Pyridin **117** mit Et_2AlCl und dem Liganden **119** führte in 98 % Ausbeute und mit 91 % *ee* zum Addukt **118** (Schema 35). Die Verwendung diastereomerer Komplexe mit (*S*)-Binol-Grundgerüst und *R,S*- oder *S,R*-Sulfoxidpaar resultierte in erheblich geringeren Enantioselectivitäten (< 15 % *ee*), was die Bedeutung der Stereogenität am Schwefelatom für die Selektivität unterstreicht. Wie bei dem von Rowlands beschriebenen Komplex koordiniert der Ligand vermutlich die Lewis-Säure über die Binol-Sauerstoffatome, sodass die Sulfoxidgruppen als Lewis-Basen für die Desilylierung und Freisetzung des Nucleophils wirken können. Die Verwendung anderer Lewis-basischer Gruppen, wie Phosphanoxide und -sulfide, führte zu niedrigen Regio- und Enantioselectivitäten, was die Besonderheit der Sulfoxideinheit demonstriert.

Die einzige Verwendung eines einzähnigen Sulfoxidliganden für die asymmetrische Katalyse seit James' Bericht 1976 über den ursprünglichen chiralen Sulfoxidliganden haben Nguyen et al. 2005 beschrieben.^[65] Ein Merkmal dieser Arbeit ist die chirale Verstärkung, wobei das Versetzen achiraler Salen-Ruthenium-Komplexe mit chiralen Sulfoxiden eine asymmetrische Cyclopropanierung ermöglichen soll.^[66] Tatsächlich lieferte die Verwendung des Sulfoxids **122** zusammen mit dem achiralen Komplex Ru-**123** das *trans*-Cyclopropan **121** in 92 % Ausbeute und mit 87 % *ee* (Schema 36).



Scheme 36. Von Nguyen et al. entwickelte Strategie der chiralen Verstärkung mit einzähnigen chiralen Sulfoxiden.

Man nimmt an, dass das zugesetzte Sulfoxid eine Konformationsänderung im Grundgerüst des Liganden **123** induziert und dessen eines Ende (C1) nach oben und das andere (C2) nach unten drückt (Abbildung 11). Dadurch wird im achiralen Ligandengerüst Asymmetrie induziert, sodass es eher chiralen Salenliganden wie **124** gleicht. Die Verwendung eines ähnlichen Ru-Komplexes mit starrem Phenylendi-aminengerüst (**125**) zusammen mit dem Sulfoxid **122** führte zu einer unselektiven Reaktion, was für die Hypothese der chiralen Verstärkung spricht.

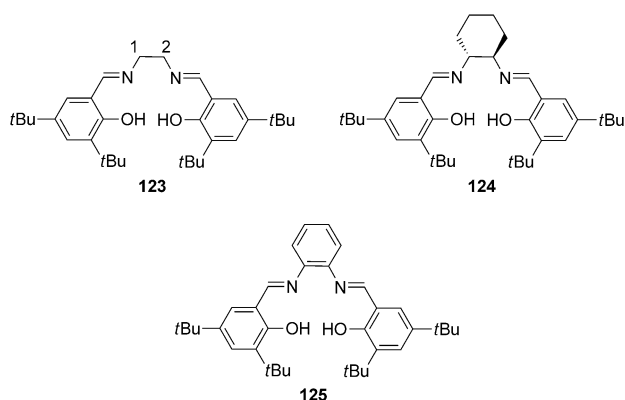
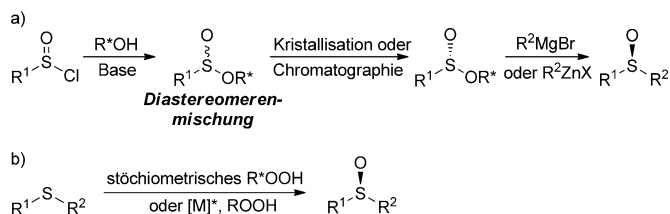


Abbildung 11. Chirale und achirale Salenliganden.

10. Synthese chiraler Sulfoxide

Die anhaltende Untersuchung und Verwendung chiraler Sulfoxidliganden hängt stark von der Verfügbarkeit zuverlässiger Methoden zu ihrer Herstellung ab. Die Synthese enantiomerenreiner Sulfoxide ist ein aufstrebendes Gebiet, vor allem wegen der biologischen Bedeutung von Pharmazeutika mit chiralen Sulfoxidelementen. Da Methoden zur asymmetrischen Synthese chiraler Sulfoxide in den vergangenen Jahren mehrfach in Übersichten behandelt wurden,^[67] wird dieses Thema hier nur kurz umrissen.

Für die Herstellung enantiomerenreiner Sulfoxide gibt es zwei Synthesestrategien (Schema 37). Die erste fußt auf der



Schema 37. Zwei allgemeine Synthesemethoden für enantiomerenreine Sulfoxide.

Synthese einer chiralen Oxysulfinylzwischenstufe mit nachfolgender stereospezifischer Addition eines Organometallreagens (Schema 37a). Bei der zweiten werden prochirale Sulfide entweder in Gegenwart chiraler Übergangsmetallkatalysatoren oder mit chiralen Oxidationsmitteln in stöchiometrischer Menge enantioselectiv oxidiert (Schema 37b).

10.1. Andersen-Methode

Die bekannteste Methode zur Herstellung chiraler Sulfoxide wurde 1962 von Andersen eingeführt (Schema 37a).^[68] Dabei wird ein Sulfinat mit Menthylauxiliar aus dem zugehörigen Sulfinylchlorid hergestellt.^[69] Die so erhaltenen Diastereomere werden danach durch Kristallisation oder

Chromatographie getrennt.^[70] Schließlich erfolgt durch Umsetzung mit einem Organometallreagens die Alkylierung unter Inversion der Konfiguration am Schwefelatom. Nach Andersens ursprünglichem Bericht über die Verwendung von (–)-Menthol wurden zahlreiche Alkohole aus dem chiralen Pool als Auxiliare untersucht (Abbildung 12), darunter auch Dirole und Aminoalkohole zur Herstellung cyclischer Sulfit- und Sulfinamidzwischenstufen.^[71]

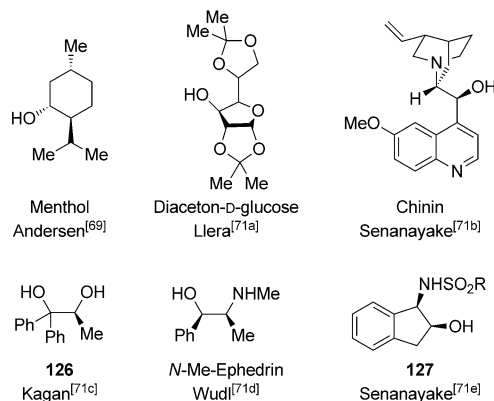


Abbildung 12. Chirale, in der Synthese diastereomerenreiner Sulfinat-ester-Intermediate genutzte Auxiliare.

10.2. Enantioselective Sulfidoxidation

Die Andersen-Methode dürfte zwar die robusteste Methode zur Synthese enantiomerenreiner Sulfoxide sein (die weitaus meisten der oben besprochenen Liganden wurden durch Alkylierung chiraler Sulfinatsynthetisiert), aber die intermediären Sulfinatdiastereomere müssen durch Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden können. Eine andere, ursprünglich von Takata und Ando untersuchte Methode nutzt chirale Hydroperoxide für die enantioselective Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden (Abbildung 13; **128** und **129**).^[72a] Auch mit chiralen, von Campher abgeleiteten Oxaziridinen gelang die enantioselective Sulfidoxidation.^[73]

Ein Nachteil bei der Verwendung chiraler Sulfinatauxiliare wie auch chiraler Oxidationsmittel ist, dass das chirale Material in stöchiometrischer Menge als Abfallprodukt anfällt.^[74] Zur Lösung dieses Problems haben viele Arbeitsgruppen die übergangsmetallkatalysierte enantioselective Sulfidoxidation unter Bildung chiraler Sulfoxide untersucht.^[75] Die ersten Arbeiten hierzu stammen von den Gruppen um Kagan und Modena, die beide eine Modifizie-

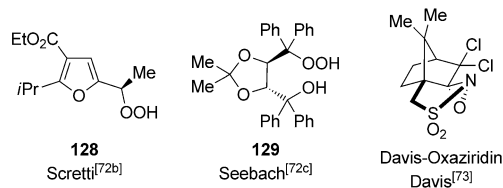
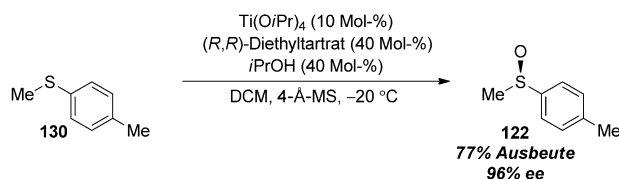


Abbildung 13. Chirale Oxidantien für die enantioselective Sulfidoxidation.

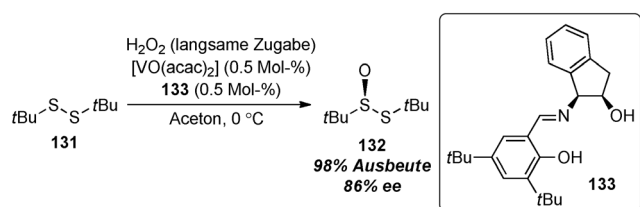
rung der asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung nutzen.^[76] Beispielsweise wurde mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, Cumenhydroperoxid und einem Diethyltartratliganden das Sulfoxid **122** in 77 % Ausbeute und mit 96 % *ee* erhalten (Schema 38).^[76b] Seither



Schema 38. Enantioselective Ti-katalysierte Sulfoxidation von Kagan und Brunel.

wurden zahlreiche Komplexe als Katalysatoren für die enantioselective Sulfidoxidation untersucht.^[77] Dieser Zugang zu chiralen Sulfoxiden ist wegen seiner inhärenten Atomökonomie und der Unabhängigkeit vom chiralen Pool besonders vielversprechend, allerdings ist das Substratspektrum bisher noch recht begrenzt, sodass die Methode nur für ganz bestimmte Anwendungen genutzt werden kann.

Bemerkenswerterweise konnten Ellman und Weix durch enantioselective Oxidation mit dem Liganden **133** *tert*-Butyl-*tert*-butanthiosulfonat (**132**) herstellen, das sie als Zwischenstufe in der Synthese von *tert*-Butansulfonamid nutzten (Schema 39).^[78] Das Thiosulfonat **132** kann mit Organometallreagentien stereospezifisch unter Inversion der Konfiguration alkyliert werden (wie bei der Andersen-Methode) und bietet damit einen Zugang zu *tert*-Butyl-substituierten chiralen Sulfoxiden.



Schema 39. Enantioselective Oxidation zur Herstellung eines chiralen Sulfinylierungsreagens durch Ellman und Weix. *acac* = Acetylacetonat.

11. Zusammenfassung und Ausblick

Die Verwendung chiraler Sulfoxide als Liganden in der asymmetrischen Katalyse hat ein enormes Wachstum erlebt, seit James 1976 das ursprüngliche Konzept vorgestellt hat. Auf der Basis der grundlegenden Arbeiten von Hiroi und anderen wurden in neuerer Zeit wichtige Durchbrüche erzielt, die eine Synthese optisch aktiver Produkte in außergewöhnlich hohen Ausbeuten und Enantioselectivitäten ermöglichen. Besonders vielversprechend ist die jüngste Entwicklung chiraler Alken-Sulfoxidliganden, mit denen eine Umkehr der Chiralität möglich ist.

Neue Arbeiten zur Entwicklung chiraler Sulfoxidliganden befinden sich allerdings noch im Stadium von Konzeptstudi-

en. Dementsprechend ist der Anwendungsbereich der mit diesen Liganden untersuchten Reaktionen stark begrenzt. Tatsächlich beschränken sich die weitaus meisten in diesem Aufsatz besprochenen Arbeiten auf nur zwei Reaktionen: die Pd-katalysierte AAA symmetrischer Elektrophile und die Rh-katalysierte konjugierte Addition von Arylboronsäuren an cyclischen Enone. Künftig müssen neue Reaktionen mit breiterem Substratspektrum untersucht werden, wenn chirale Sulfoxide mehr als nur eine neuartige Ligandenklasse sein sollen.

Wir danken der National Science Foundation der USA für die großzügige Förderung unserer Forschungsprogramme in der Katalyse. M.R. dankt der Amgen Graduate Fellowship für finanzielle Unterstützung. Andreas Buckl, Dr. Tom Lam und Dr. David Zalatan danken wir für das Korrekturlesen des Manuskripts.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043
Angew. Chem. **2015**, *127*, 5112–5130

- [1] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [2] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705.
- [3] H. B. Kagan in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [4] a) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129–6144; b) B. Delouvrié, L. Fensterbank, F. Nájera, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507–3525.
- [5] Sulfilimine: a) T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Olliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539–1542; b) T. D. Owens, A. J. Souers, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3–10; Sulfoximine: c) C. Bolm, M. Verrucci, O. Simic, P. G. Cozzi, G. Raabe, H. Okamura, *Chem. Commun.* **2003**, 2826–2827; d) C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830–3831; Sulfinamide: e) X. Feng, Y. Wang, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3300–3303; f) N. Khiar, A. Salvador, A. Chelouan, A. Alcudia, I. Fernández, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2366–2368.
- [6] a) I. Fernández, N. Khiar, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651–3705; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297–1330; c) M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133–5209.
- [7] a) K. Hiroi, T. Sone, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 305–320; b) I. Fernández, N. Khiar in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [8] a) M. Calligaris, O. Carugo, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 83–154; b) M. Calligaris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 351–375; c) E. Alessio, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4203–4242.
- [9] B. R. James, R. S. McMillan, K. J. Reimer, *J. Mol. Catal. A – Chemical* **1976**, *1*, 439–441.
- [10] B. R. James, R. S. McMillan, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3927–3932.
- [11] P. Kvintovics, B. R. James, B. Heil, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1810–1811.
- [12] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. Carmen Maestro, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 727–734.
- [13] N. Khiar, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 123–126.
- [14] J. V. Allen, J. F. Bower, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1895–1898.
- [15] G. Chelucci, D. Berta, A. Saba, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3843–3848.
- [16] R. Siedlecka, E. Wojaczyńska, J. Skarzewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1437–1444.

- [17] a) K. Hiroi, Y. Suzuki, *Heterocycles* **1997**, *46*, 77–81; b) K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, Y. Hasegawa, K. Suzuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3797–3818.
- [18] D. G. I. Petra, P. C. J. Kamer, A. L. Spek, H. E. Schoemaker, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010–3017.
- [19] J. K. Ekegren, P. Roth, K. Källström, T. Tarnai, P. G. Andersson, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 358–366.
- [20] L. Tang, Q. Wang, J. Wang, Z. Lin, X. Wang, L. Cun, W. Yuan, J. Zhu, J. Liao, J. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3839–3842.
- [21] a) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2001**, 2026–2027; b) J. Priego, O. García Mancheño, C. Cabrera, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346–1353.
- [22] G. Grach, V. Reboul, P. Metzner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1744–1750.
- [23] H.-G. Cheng, L.-Q. Lu, T. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5596–5598.
- [24] a) K. Hiroi, K. Watanabe, I. Abe, M. Koseki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7617–7619; b) K. Yamaguchi, H. Kondo, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753.
- [25] K. Watanabe, T. Hirasawa, K. Hiroi, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 372–379.
- [26] a) K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, *Chem. Lett.* **1999**, 149–150; b) Y. Suzuki, I. Abe, K. Hiroi, *Heterocycles* **1999**, *50*, 89–94; c) K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1173–1188.
- [27] K. Hiroi, Y. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499–6502.
- [28] K. Hiroi, I. Izawa, T. Takizawa, K. Kawai, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2155–2162.
- [29] a) K. Hiroi, Y. Suzuki, R. Kawagishi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 715–718; b) K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, R. Kawagishi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4701–4710.
- [30] S. Nakamura, T. Fukuzumi, T. Toru, *Chirality* **2004**, *16*, 10–12.
- [31] J. Chen, F. Lang, D. Li, L. Cun, L. Zhu, J. Deng, J. Liao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1953–1956.
- [32] L. Du, P. Cao, J. Xing, Y. Lou, L. Jiang, L. Li, J. Liao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4207–4211; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4301–4305.
- [33] Erster Bericht: a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543–3544; Verwendung von (R)-Binap: b) Y. Dong, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 353–355.
- [34] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986–990.
- [35] a) F. Lang, D. Li, J. Chen, J. Chen, L. Li, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 843–846; b) F. Lang, G. Chen, L. Li, J. Xing, F. Han, L. Cun, J. Liao, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5242–5245; c) J. Xing, G. Chen, P. Cao, J. Liao, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1230–1236; d) G. Chen, J. Xing, P. Cao, J. Liao, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5908–5911.
- [36] J. Chen, D. Li, H. Ma, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6921–6923.
- [37] J. Gui, G. Chen, P. Cao, J. Liao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 554–563.
- [38] R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353–3356; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3431–3434.
- [39] R. Tokunoh, M. Sodeoka, K. Aoe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8035–8038.
- [40] J. A. Davies, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1986**, *24*, 115–187.
- [41] J. Liu, G. Chen, X. Jing, J. Liao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 575–579.
- [42] R. Mariz, X. Luan, M. Gatti, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2172–2173.
- [43] a) R. Mariz, J. Bürgi, M. Gatti, E. Drinkel, X. Luan, R. Dorta, *Chimia* **2009**, *63*, 508–511; b) J. J. Bürgi, R. Mariz, M. Gatti, E. Drinkel, X. Luan, S. Blumentritt, A. Linden, R. Dorta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2768–2771; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2806–2809; c) R. Mariz, A. Poater, M. Gatti, E. Drinkel, J. J. Bürgi, X. Luan, S. Blumentritt, A. Linden, L. Cavallo, R. Dorta, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14335–14347; d) A. Poater, F. Ragone, R. Mariz, R. Dorta, L. Cavallo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14348–14353.
- [44] Q.-A. Chen, X. Dong, M.-W. Chen, D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, Y.-X. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1928–1931.
- [45] J. Chen, J. Chen, F. Lang, X. Zhang, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4552–4553.
- [46] a) X. Zhang, J. Chen, F. Han, L. Cun, J. Liao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1443–1446; b) F. Han, J. Chen, X. Zhang, J. Liu, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 830–833.
- [47] F. Han, G. Chen, X. Zhang, J. Liao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2928–2931.
- [48] P. K. Dornan, P. L. Leung, V. M. Dong, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4378–4384.
- [49] N. Khiar, A. Salvador, V. Valdivia, A. Chelouan, A. Alucdia, F. Álvarez, I. Fernández, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6510–6521.
- [50] a) C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628–1629; b) R. Shintani, A. Tsurusaki, K. Okamoto, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3909–3912; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3977–3980.
- [51] Y. Li, M.-H. Xu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3771–3782.
- [52] T. Thaler, L.-N. Guo, A. K. Steib, M. Raducan, K. Karaghiosoff, P. Mayer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182–3185.
- [53] W.-Y. Qi, T.-S. Zhu, M.-H. Xu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3410–3413.
- [54] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580.
- [55] G. Chen, J. Gui, L. Li, J. Liao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7681–7685; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7823–7827.
- [56] G. Chen, J. Gui, P. Cao, J. Liao, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3220–3224.
- [57] F. Xue, X. Li, B. Wan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7256–7262.
- [58] F. Xue, D. Wang, X. Li, B. Wan, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7893–7898.
- [59] a) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4. Aufl., Wiley, Hoboken, **2005**, S. 140–140; Übersicht zur Chemie von [CpRu(MeCN)₃]PF₆: b) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630–6666; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6788–6825.
- [60] a) B. M. Trost, M. Rao, A. P. Dieskau, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18697–18704; b) B. M. Trost, M. C. Ryan, M. Rao, T. Z. Markovic, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17422–17425.
- [61] B. M. Trost, P. L. Fraisse, Z. T. Ball, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059–1061; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1101–1103.
- [62] M. Ordoñez, V. Guerra-de la Rosa, V. Labastida, J. M. Llera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2675–2686.
- [63] G. J. Rowlands, *Synlett* **2003**, 236–240.
- [64] E. Ichikawa, M. Suzuki, K. Yabu, M. Albert, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808–11809.
- [65] J. A. Miller, B. A. Gross, M. A. Zhuravel, W. Jin, S. T. Nguyen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3885–3889; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3953–3957.
- [66] J. Balsells, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1802–1803.
- [67] Siehe Lit. [3], zit. Lit. Neuere Übersichten zur asymmetrischen Synthese chiraler Sulfoxide: a) E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303–4356; b) Z.-S. Han, D. C. Reeves, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake in *Comprehensive Chirality*, Bd. 3 (Hrsg.: E. M. Carreira, H. Yamamoto), Elsevier, Amsterdam, **2012**, S. 560–600.
- [68] a) K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93–95; b) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637–5646.
- [69] Die kürzlich entwickelte Möglichkeit, eine Vielzahl von Sulfonatestern aus den entsprechenden Carbonsäuren zugänglich zu machen, könnte den Anwendungsbereich der Andersen-Methode zur Herstellung chiraler Sulfoxide vergrößern: R. Giannatassio, S. Kawamura, C. L. Eprile, K. Foo, J. Ge, A. C. Burns,

- M. R. Collins, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9851–9855; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 10009–10013.
- [70] Mit einer dynamischen kinetischen asymmetrischen Transformation (DYKAT) lassen sich die beiden Sulfinatdiastereomere in ein einziges kristallines Diastereomer umwandeln: C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* **1980**, 36, 227–236.
- [71] Ausgewählte Beispiele: a) J. M. Llera, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7299; b) B. Z. Lu, F. Jin, Y. Zhang, X. Wu, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1465–1468; c) F. Rebière, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5991–5999; d) F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6349–6358; e) Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7880–7881.
- [72] a) W. Ando, T. Takata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1591–1594; b) A. Massa, R. Francesca, A. Scretti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1277–1283; c) M. Aoki, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 187–207.
- [73] F. A. Davis, M. C. Weismiller, C. K. Murphy, R. T. Reddy, B.-C. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7274–7285.
- [74] Einige Arbeitsgruppen haben begonnen, diesen Nachteil durch Verwendung chiraler Phasentransferreagentien als Katalysator mit Wasserstoffperoxid als Oxidans zu vermeiden: a) R. Jurok, R. Cibulka, H. Dvořáková, F. Hampl, J. Hodačová, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5217–5224; b) Z.-M. Liu, H. Zhao, M.-Q. Li, Y.-B. Lan, Q.-B. Yao, J.-C. Tao, X.-W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1012–1022.
- [75] H. Srou, P. Le Maux, S. Chevance, G. Simonneaux, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 3030–3050.
- [76] a) F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, 325–326; b) J. M. Brunel, H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, 404–406.
- [77] Ausgewählte Beispiele: a) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4529–4533; b) F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, R. Motterle, W. Nugent, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5175–5177; c) R. L. Haltermann, S. T. Jan, H. L. Nimmons, *Synlett* **1991**, 791–792.
- [78] D. J. Weix, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1317–1320.

Eingegangen am 14. November 2014

Online veröffentlicht am 20. März 2015

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld