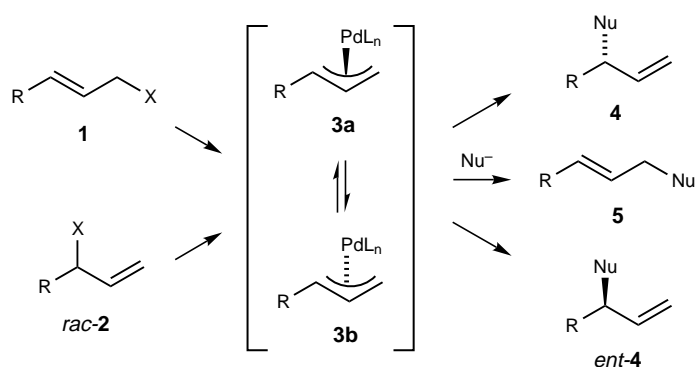


Neue Liganden für die Steuerung der Regio- und Enantioselectivität von Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen

Roger Prétôt und Andreas Pfaltz*

In den letzten Jahren wurden beachtliche Fortschritte in der Erhöhung der Enantioselectivität Pd-katalysierter allylischer Alkylierungen gemacht. Neue chirale Liganden ermöglichen es, Reaktionen mit stabilisierten Carbanionen oder N-, O- und S-Nucleophilen mit sehr hoher Enantioselectivität durchzuführen.^[1] Die fehlende Möglichkeit zur regioselectiven Reaktionsführung ist jedoch oft ein Problem. Komplexe mit monosubstituierten Allylliganden (**3**) reagieren beispielsweise unabhängig davon, ob sie aus **1** oder **2** ($R = \text{Aryl}$) hergestellt wurden, im allgemeinen bevorzugt am unsubstituierten Allylterminus (Schema 1).^[2] So wird das achirale,



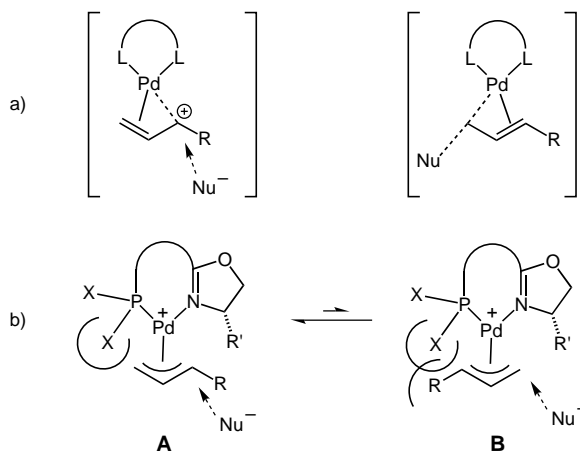
Schema 1. Bei Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen ist die Produktzusammensetzung im allgemeinen unabhängig davon, ob Substrat **1** oder **2** eingesetzt wird.

lineare Isomer **5** als Hauptprodukt erhalten und nicht das chirale, verzweigte Isomer **4** oder das entsprechende Enantiomer *ent-4*, die für Anwendungen in der asymmetrischen Synthese von Interesse sind. Obwohl achirale Komplexe anderer Metalle (vor allem W und Ir) bekannt sind, die diese Reaktion mit umgekehrter Regioselectivität katalysieren,^[3] bleibt die Entwicklung enantioselectiver Katalysatoren für diese Klasse von Substraten eine Herausforderung.

Wir haben 1995 über die Umsetzung von (*E*)-3-Aryl-2-propenylphosphaten **1** ($R = \text{Aryl}$, $X = \text{OP(O)(OEt)}_2$) zu chiralen Malonesterderivaten **4** ($\text{Nu} = \text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$) berichtet.^[4] Mit einem Wolframkomplex, der den chiralen (Phosphanylaryl)dihydrooxazol-Liganden **6a**^[5] (siehe Schema 3) enthielt, konnten beachtliche Enantiomerenüberschüsse und mäßige bis gute Regioselectivitäten erzielt werden. Die entsprechenden (*Z*)-Isomere und die racemischen Substrate **2** hingegen ergaben niedrige Enantioselectivitäten. Pd-katalysierte Reaktionen liefern dagegen im allgemeinen mit allen drei Substrattypen gleiche Ergebnisse, da sich die auftretenden isomeren Allyl-Intermediate rasch ineinander umwandeln.

[*] Prof. Dr. A. Pfaltz, Dipl.-Chem. R. Prétôt
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr
Telefax: Int. + 208/306-2992
E-mail: pfaltz@mpi-muelheim.mpg.de

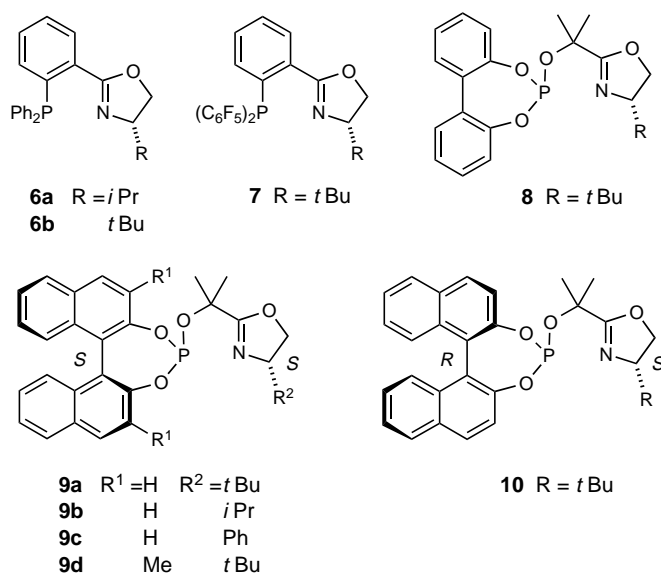
Wir berichten hier über eine neue Klasse von Pd-Katalysatoren, die sowohl bei achiralen als auch bei racemischen Aryl-substituierten Substraten **1** und **2** gute Regio- und Enantioselectivitäten ergeben. Das Design dieser Katalysatoren gründete auf folgenden Überlegungen: 1) Ein nucleophiler Angriff über einen S_N2 -ähnlichen Prozeß sollte bevorzugt am weniger substituierten Allyl-Ende erfolgen, während für eine S_N1 -ähnliche Reaktion mit einem kationischen Übergangszustand die umgekehrte Regioselectivität zu erwarten ist (Schema 2a). In der Absicht, den S_N1 -Charakter zu



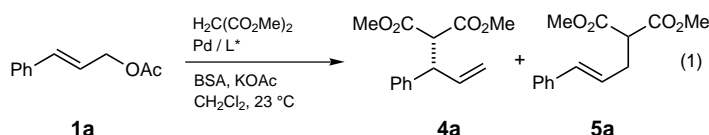
Schema 2. Nucleophiler Angriff bei der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung. a) Übergangszustände in S_N1 - (links) und S_N2 -ähnlichen Prozessen (rechts). b) Sterische Hinderung durch sperrige Substituenten X am P-Atom des Liganden begünstigt die Reaktion am substituierten Allylkohlenstoff.

verstärken, beschlossen wir daher, durch elektronegative Substituenten X am P-Atom des Liganden die Elektrophilie des Pd-Zentrums zu erhöhen. 2) Sterische Effekte, die das Gleichgewicht zwischen den beiden Allyl-Intermediaten **A** und **B** beeinflussen, sind ebenfalls von Bedeutung (Schema 2b). Sperrige Gruppen am P-Atom müßten Isomer **B** sowie die Übergangszustände der Reaktionswege von **B** zu den entsprechenden Substitutionsprodukten destabilisieren. Die Reaktion sollte dann hauptsächlich über **A** verlaufen und – unter der Annahme, daß der nucleophile Angriff *trans* zum P-Atom elektronisch bevorzugt ist^[6] – die Reaktion am substituierten Allyl-Ende begünstigt werden. Obwohl sicherlich noch weitere Faktoren die Regioselectivität beeinflussen, führte uns dieser einfache Ansatz auf den richtigen Weg.

Der Ersatz der beiden Phenylsubstituenten am P-Atom von **6b** durch elektronegativere Pentafluorphenyl-Gruppen (\rightarrow **7**, Schema 3)^[7] bewirkte eine deutliche Änderung der Regioselectivität in der gewünschten Richtung von 4:96 zu 47:53 (Tabelle 1). Ein ähnlicher Effekt wurde mit dem Liganden **8** beobachtet, der eine Biphenylphosphit- anstelle der Diphenylphosphan-Gruppe enthält. Die Regio- und Enantioselectivität ließen sich durch Einführung einer zweiten, von Binaphthol abgeleiteten stereogenen Einheit weiter erhöhen. Die besten Ergebnisse wurden mit dem Liganden (*S,S*)-**9a** erhalten, während das (*R,S*)-Diastereomer **10** niedrigere Enantio- und Regioselectivitäten ergab. Offenbar wird die Enantioselectivität hauptsächlich durch den chiralen



Schema 3. Bei der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung eingesetzte chirale Liganden L*.



Dihydrooxazolring bestimmt. Die chirale Binaphthol-Einheit hat einen geringeren, aber immer noch signifikanten Einfluß. Der analoge Isopropylidihydrooxazol-Ligand **9b** ergab einen etwas geringeren *ee*-Wert, während der Phenylidihydrooxazol-Ligand **9c** hinsichtlich der Regioselektivität unterlegen war. Die Einführung von zwei *ortho*-Methylgruppen in das Binaphthol-System (**9d**) erhöhte zwar den *ee*-Wert, jedoch auf Kosten der Regioselektivität. Die besten Ergebnisse lieferte der Ligand **9a** in Benzol bei 23 °C (90% *ee*, **4a**:**5a** 76:24; Tabelle 1) sowie in Dichlormethan bei –35 °C (88% *ee*, 79:21).

Tabelle 1. Resultate von enantioselektiven allylischen Alkylierungen gemäß Gleichung (1) bei Variation des Liganden L*.^[a]

L*	Ausb. [%] ^[b]	<i>ee</i> von 4a [%] ^[c]	4a : 5a ^[d]
6b	90	78	4:96
7	87	84	47:53
8	75	81	63:37
9a	84	86	69:31
9a	86	90	76:24 ^[e]
10	80	79	46:54
9b	92	77	68:32
9c	84	91	39:61
9d	88	92	55:45

[a] 1 Mol-% [Pd(C₃H₅)Cl]₂, 2.4 Mol-% L*, 50 °C, CH₂Cl₂, 2 h; 2 Äquiv. CH₂(CO₂Me)₂ und *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA), 4 Mol-% KOAc, 23 °C, 18 h.^[12] [b] Gesamtausbeute an gereinigten Produkten (*S*)-**4a** und (*E*)-**5a** nach Säulenchromatographie. [c] Gemäß HPLC-Analyse (Chiralcel OJ).^[4] Alle Reaktionen führten zum (*S*)-(-)-Enantiomer. [d] Bestimmt durch GC-Analyse des rohen Reaktionsgemischs und ¹H-NMR-Analyse des chromatographierten Produkts. [e] Reaktion in Benzol.

Noch bessere Regio- und Enantioselektivitäten wurden mit den 1-Naphthyl-substituierten Allylacetaten **1b** und **2b** erhalten (Tabelle 2). Die achiralen Substrate **1a**–**1c** ergaben

Tabelle 2. Allylische Alkylierung von verschiedenen Allylestern **1** und *rac*-**2** unter Verwendung von Ligand **9a** (Schema 1; X = OAc, Nu = CH(CO₂Me)₂).^[a]

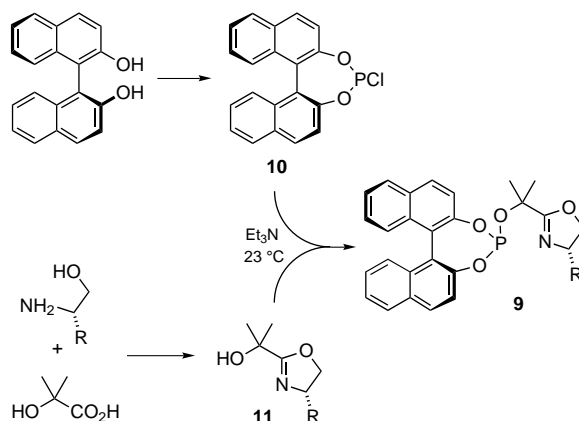
	R	Ausb. [%] ^[b]	<i>ee</i> von 4 [%] ^[c]	4 : 5 ^[d]
1b	1-Naphthyl	87	94(<i>S</i>)	95:5
2b	1-Naphthyl	91	96(<i>S</i>)	96:4
1c	2-Naphthyl	72	88	77:23
2c	2-Naphthyl	71	89	74:26
2a	Phenyl	82	88(<i>S</i>)	66:34
1d	Methyl	75	41 ^[e]	30:70
2e	(CH ₃) ₂ C=CH	72	51	75:25 ^[f]

[a] Experimentelle Bedingungen: siehe Tabelle 1. [b] Gesamtausbeute an chromatographierten Produkten **4** und **5**. [c] Gemäß HPLC-Analyse (Chiralcel OJ und OD-H). Die absoluten Konfigurationen von **4a** und **4b** wurden durch Vergleich mit Lit.^[4] ermittelt. [d] Bestimmt durch GC-Analyse des Rohprodukts und ¹H-NMR-Analyse nach chromatographischer Reinigung. [e] Gemäß GC-Analyse (Chiralcel G-TA). [f] Reaktion in Benzol.

nahezu identische Regioselektivitäten und Enantiomerenüberschüsse wie die entsprechenden racemischen Isomere **2**. Offensichtlich isomerisieren die intermediär gebildeten Allylkomplexe **3** rasch, bevor sie mit dem Nucleophil im langsameren, selektivitätsbestimmenden Schritt reagieren. Die Grenzen des Anwendungsbereichs dieser Katalysatoren zeigen sich bei den Substraten **1d** und **2e**, die deutlich niedrigere Selektivitäten ergeben.

Der Vergleich des 3-Phenyl-2-propenylacetats **1a** mit den entsprechenden *p*-Methoxyphenyl- und *p*-Cyanophenyl-2-propenylacetaten bestätigt, daß die Regioselektivität stark von elektronischen Faktoren beeinflusst wird. Während die *p*-Methoxygruppe als π -Donor die Regioselektivität von 69:31 auf 76:24 zugunsten des chiralen Isomers **4** (76% *ee*) erhöht, bewirkt die Cyanogruppe eine Umkehrung des Produktverhältnisses, in dem nun das lineare Isomer **5** mit 87:13 überwiegt.

Die Synthese der Liganden **9** ist einfach (Schema 4). Ausgehend von Aminoalkoholen, Hydroxycarbonsäuren und Diolen läßt sich eine Vielzahl analoger Verbindungen



Schema 4. Synthese der Liganden **9**. Die Herstellung der Edukte **10** und **11** ist in Lit.^[10] bzw. Lit.^[11] zu finden.

leicht herstellen. Ligandenbibliotheken, die über diesen Weg zugänglich sind, könnten dazu verwendet werden, die bisher erreichten Regio- und Enantioselektivitäten noch weiter zu verbessern.

Unsere Ergebnisse zeigen, wie die Regioselektivität allylischer Alkylierungen durch systematische Veränderung der sterischen und elektronischen Eigenschaften des am Palladiumkatalysator gebundenen Liganden beeinflusst werden kann. Mit einer neuen Klasse chiraler P,N-Liganden gelang es, die Reaktion von 1- und 3-Aryl-2-propenylacetaten mit brauchbaren Enantio- und Regioselektivitäten durchzuführen.^[8] Die Auswahl an Substraten, die befriedigende Selektivitäten ergeben, ist zur Zeit auf Aryl-substituierte Derivate beschränkt, doch die Konzepte, die uns zu den Liganden **9** geführt haben, sollten sich auch zur Entwicklung neuer Katalysatoren für andere Substratklassen eignen. Darüber hinaus zeichnen sich bereits weitere Anwendungsmöglichkeiten dieser Liganden in der asymmetrischen Katalyse ab.^[9]

Experimentelles

9a: Alle Reaktionen wurden in entgasten Lösungsmitteln unter Argon durchgeführt. Eine Lösung von **10**^[10] (1.1 g, 3.2 mmol) in 10 mL Toluol wurde zu einer Lösung von Et₃N (2.6 g, 25.7 mmol) in 20 mL Toluol bei –78 °C getropft. Nach 5 min Rühren bei –78 °C wurde eine Lösung von **11**^[11] (0.6 g, 3.2 mmol) in 5 mL Toluol rasch zugegeben. Man ließ die Lösung langsam auf Raumtemperatur kommen und anschließend 12 h rühren. Dann wurde vom entstandenen weißen Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das erhaltene gelbe Öl durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, 3.0 × 20 cm; *n*-Hexan:EtOAc 4:1, R_f = 0.4). Ausbeute: 890 mg (56 %) (*S,S*)-**9a** als amorpher Feststoff. [α]_D²⁰ = +269 (CHCl₃, c = 3.1, 23 °C); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 9 H; *t*Bu), 1.65 (s, 3 H; Me), 1.75 (s, 3 H; Me), 3.95–4.00 (m, 1 H; HCN), 4.20–4.35 (m, 2 H; CH₂O), 7.22–7.52 (m, 8 H; arom. CH), 7.89–7.96 (m, 4 H; arom. CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (*t*Bu), 28.1 (d, *J* = 7.9 Hz; Me), 28.2 (d, *J* = 5.7 Hz; Me), 33.9 (*t*Bu), 69.7 (CH₂O), 75.7 (CHN), 77.2 (C), 121.9/122.4 (arom. CH), 123.2 (arom. C), 124.5 (d, *J* = 3.1 Hz; arom. C), 124.6/124.8/125.8/126.0/126.9/127.0/128.1/128.2/129.3/130.0 (arom. CH), 131.1/131.4/132.7/132.8 (arom. C), 147.9 (d, *J* = 2.3 Hz; arom. C), 148.0 (d, *J* = 3.7 Hz; arom. C), 168.3 (C=N); ³¹P-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.5.

Die katalytischen Reaktionen (Tabellen 1 und 2) wurden nach bekannter Vorschrift durchgeführt.^[12] Die Reinigung und die analytischen Daten der Produkte sind an anderer Stelle beschrieben.^[3b, 4]

Eingegangen am 28. Juli 1997 [Z10745]

Stichwörter: Allylische Alkylierungen • Asymmetrische Katalyse • Dihydrooxazole • Palladium • P,N-Liganden

[1] a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 325–365.

[2] a) Eine Diskussion der regioselektivitätsbestimmenden Faktoren findet man in: B. M. Trost, M.-H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6837–6839; b) zum Einfluß des Liganden auf die Regioselektivität siehe: B. Åkermark, K. Zetterberg, S. Hansson, B. Krankenberg, A. Vitagliano, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, 133–142; M. P. T. Sjögren, S. Hansson, B. Åkermark, A. Vitagliano, *Organometallics* **1994**, *13*, 1963–1971.

[3] a) W. B. M. Trost, M.-H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757–7759; b) vgl. auch: G. C. Lloyd-Jones, J. Lehmann, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8863–8874; c) Ir: R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268–270; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 263–265; d) Mo: B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4817–4840; e) Ru: T. Kondo, H. Ono, N. Satake, T. Mitsudo, Y. Watanabe, *Organometallics*

1995, *14*, 1945–1953; S.-W. Zhang, T. Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197–207.

[4] G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 534–536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462–464.

[5] a) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566–568; A. Pfaltz, *Acta Chem. Scand. B* **1996**, *50*, 189–194; b) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769–1772; G. Helmchen, S. Kudis, P. Sennhenn, H. Steinhagen, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513–518; c) G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149–3150; J. M. J. Williams, *Synlett* **1996**, 705–710.

[6] J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelen, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523–1526; J. M. Brown, D. J. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4506; A. Togni, U. Burckhardt, V. Gramlich, P. S. Pregosin, R. Salzmänn, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031–1037; P. E. Blöchl, A. Togni, *Organometallics* **1996**, *15*, 4125–4132; T. R. Ward, *ibid.* **1996**, *15*, 2836–2838.

[7] Synthese von **7**: O. Loiseleur, Dissertation, Universität Basel, **1996**.

[8] Nach Abschluß dieser Arbeit wurde über analoge regioselektive Reaktionen von 3-Aryl-2-propenylacetaten **1** mit Methylmalonsäuredimethylester und einem chiralen Monophosphan-Pd-Komplex berichtet (**4:5** 4:1, 68–86% ee; R = Ph): T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *Chem. Commun.* **1997**, 561–562.

[9] Cu-katalysierte 1,4-Addition von Organozink-Reagentien an Enone: A. Knöbel, I. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429–1431.

[10] N. Green, T. P. Kee, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1651–1657.

[11] J. V. Allen, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 277–282; L. N. Pridgen, G. Miller, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1223–1230.

[12] P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265–284.

Synthese einer neuen Klasse lösungsmittelabhängiger Fluoreszenzmarker

James J. La Clair*

Charge-Transfer(CT)-Marker wie 5-(Dimethylamino)-naphthalin-1-sulfonyl(Dansyl)-chlorid wurden in großem Ausmaß beim Nachweis sowie bei der Charakterisierung und Lokalisierung von Kohlenhydraten, Phospholipiden, Proteinen, Oligonucleotiden sowie zahlreichen anderen synthetischen und natürlich vorkommenden Verbindungen eingesetzt.^[1] Die UV/Vis-Absorptions- und/oder Fluoreszenzbanden dieser Verbindungen werden in typischer Weise je nach Art der Lösungsmittelhülle verschoben.^[2] Dieser Effekt sowie ferner die Beeinflussung der Fluoreszenzlebensdauer, des Ausmaßes an Intersystem-Crossing und der Fluoreszenzquantenausbeute förderten die Verwendung dieser Verbindungen in der Praxis als Sonden zur Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen biologisch wichtigen Makromolekülen.^[3] Bedingt durch den Grad der Aromatizität absorbiert die Dansylgruppe Licht mit einer Wellenlänge zwischen λ = 190 und 400 nm, d.h., die Anregung ist primär auf UV-Licht eingeschränkt.^[4] Im folgenden beschreiben wir die Synthese einer neuen Klasse von Markierungssubstanzen, bei denen eine intramolekulare Ladungsübertragung stattfinden kann.

[*] Prof. J. J. La Clair

Department of Molecular Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2584
E-mail: laclair@scripps.edu