

Arbeitsbericht

B2. Chirale molekulare Schalenkatalysatoren

Henri Brunner

Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg,

93040 Regensburg

Wie im Arbeitsprogramm des Vorantrags vorgegeben, gliedert sich der folgende Arbeitsbericht in die Teile Expandierte Liganden, Barbiturat-Allylierung und Hydrosilylierung.

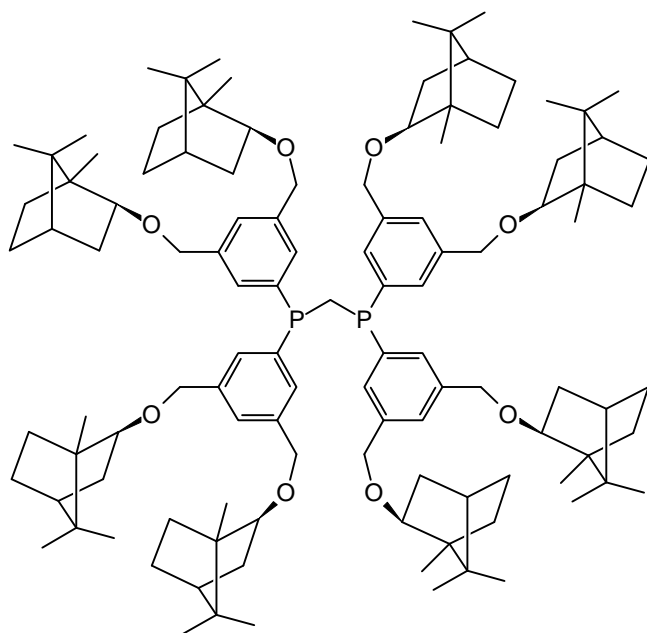
Expandierte Liganden

Wir haben das Konzept der expandierten Liganden entwickelt, um im Bereich der enantioselektiven Katalyse Probleme zu bearbeiten, die mit den bisher üblichen Liganden vom "konventionellen" Typ nicht lösbar sind. Die Liganden vom konventionellen Typ, weit über 2.000 [1], haben nur eine begrenzte Größe. Mit ihnen ist keine Fernwirkung möglich. Mit expandierten Liganden (Mehrschalenliganden) sollten bisher offene Probleme angegangen werden, wie z.B. die sterische Kontrolle des Angriffs von Nucleophilen an π -gebundenen Liganden in Olefinkomplexen, Allylkomplexen, usw. auf der dem Metall abgewandten Seite.

Expandierte Liganden haben wir sowohl auf der Basis von Stickstoffliganden als auch von Phosphorliganden dargestellt, wie im folgenden im einzelnen erläutert. Die stark bindenden NN- bzw. PP-Chelatkerne sollten eine feste Koordination an das Zentralmetall eines Katalysators ermöglichen. Das Grundgerüst wird von Schalen aus nichtchiralen Gruppen (Aufbauglieder) und chiralen Gruppen (Funktionsglieder) umgeben. Auch der Einbau von funktionellen Gruppen wurde realisiert. Beim Vorhandensein von Verzweigungen enthält die folgende Schale doppelt so viele Glieder wie die vorhergehende. Durch mehrfache Wiederholung kommt es zu einer Expansion und zum Aufbau raumerfüllender Dendrimerliganden. Die ausgedehnte Füll-

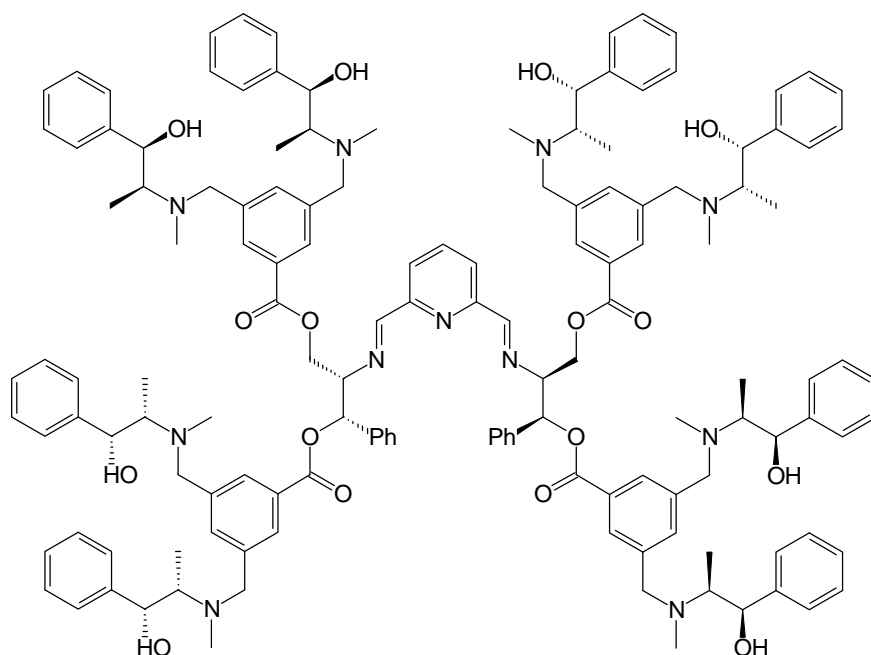
struktur sollte dafür sorgen, daß die Umgebung des Metallatoms eines Katalysators in einem größeren Bereich chiral gestaltet wird und daß sich am Metallzentrum enzymartige Taschen bilden. Wegen der Ähnlichkeit dieser Systeme mit den prosthetischen Gruppen von Enzymen haben wir für die neuen Katalysatoren die Bezeichnung *Dendrizyme* vorgeschlagen (siehe Übersichtsaufsatz [2]).

In den Vorarbeiten zum Vorantrag hatten wir auf eine eigene Arbeit verwiesen, die damals bereits publiziert war [3]. Sie enthielt von $\text{Cl}_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{PCl}_2$ abgeleitete Zweisohlenphosphine, in denen die erste Schale aus vier disubstituierten Benzolderivaten und die zweite Schale aus acht von optisch aktiven Alkoholen (z.B. Menthol) bzw. Aminen stammenden Resten bestand. In einem frühen Stadium des Projekts publizierten wir eine Arbeit in Tetrahedron [4], in der wir zum Aufbau der inneren Chelateinheit von expandierten Liganden die $1,\omega$ -Bis(dichlorphosphanyl)alkane $\text{Cl}_2\text{P}-(\text{CH}_2)_n-\text{PCl}_2$ mit $n = 1, 2$ und 4 einsetzten. **1** ist ein Beispiel für die erhaltenen verzweigten Zweisohlenphosphine. In dieser Arbeit wurden auch lineare Dreisohlenphosphine dargestellt.



Bei der Synthese von expandierten ON- und NN-Liganden benützten wir als Chelatgerüste die Salicylaldimin- bzw. die Pyridinaldiminstruktur, die aus Salicylaldehyd bzw. 2-Pyridinaldehyd durch Schiff-Basen Kondensation leicht

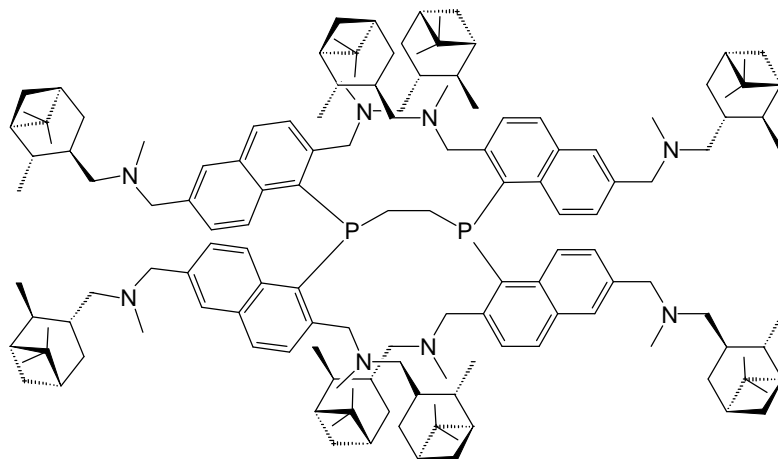
zugänglich sind. Die aus mehreren Bausteinen bestehenden Arme der Liganden wurden mit Hilfe üblicher Verfahren aufgebaut. Nach Entschützung der für die Schiff-Basen-kondensation benötigten primären Aminogruppe wurden die inneren Chelateinheiten und die fertigen Seitenketten zu den neuen Dendrimerliganden vereinigt. Die Arbeit ist in Chem. Ber. publiziert [5]. **2** zeigt ein Pyridinderivat, das in 2,6-Stellung zwei expandierte Seitenketten trägt.



2

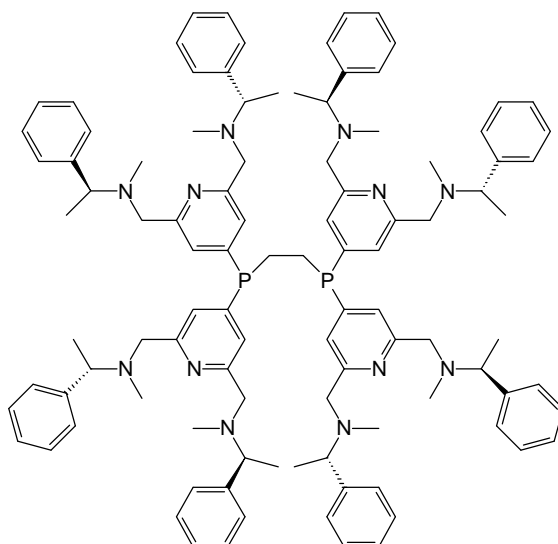
Bisher waren die zum Aufbau der Dendrimerliganden benutzten Aromaten Benzolderivate mit zwei verschiedenen Typen von Substituenten in unterschiedlichen Substitutionsmustern, meist dem 1',3,5-Typ. Bei der Übertragung des Konzepts auf Naphthalinderivate ergaben sich bezüglich des Verzweigungsmusters neue Möglichkeiten. Ein Beispiel dafür ist **3**, veröffentlicht in Z. Naturforsch. [6].

Wir versuchten auch funktionelle Gruppen in die Aromaten der Ligandenarme einzubauen, z.B. in den von Pyridin abgeleiteten expandierten Systemen, deren Darstellung in Synthesis [7] publiziert ist. Das Beispiel **4** zeigt allerdings, daß die Stickstoffatome der Pyridinringe vom Katalysatormetall



3

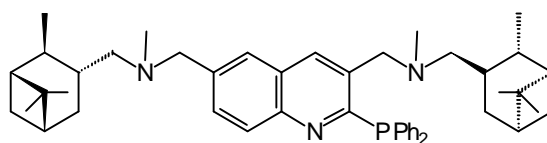
weggerichtet sind und während der Katalyse bestenfalls eine Wechselwirkung mit dem Substrat eingehen können.



4

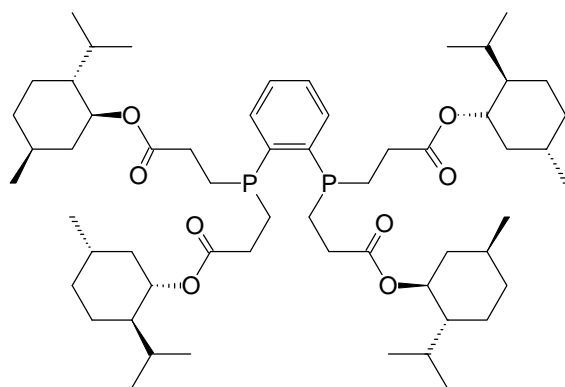
In einer noch nicht publizierten Arbeit [8] sind wir daher von Pyridin- auf Chinolinbausteine übergegangen. Beim Aufbau des Chinolinsystems aus Toluidinvorstufen läßt sich in die Nachbarstellung zum Chinolinstickstoff ein Halogenatom einführen. Durch Methylgruppen an den richtigen Stellen dieser Moleküle und anschließende Wohl-Ziegler-Bromierung kann an den Methylgruppen eine Expansion durch chirale Gruppen erreicht werden, wie in früheren Arbeiten gezeigt. Bei der Umsetzung mit Lithiumdiphenylphosphid lassen sich Phosphine darstellen, in denen auch der Chinolinstickstoff in Wechselwirkung zum Metallzentrum treten kann. **5** ist ein Beispiel. Zusätzlich zu expandierten einzähnigen Phosphinen können mit dieser Synthesemethode auch expandierte Chelatphosphine synthetisiert werden,

die sich vom Bisphosphanylbenzol und vom Bisphosphanylethan ableiten [8].



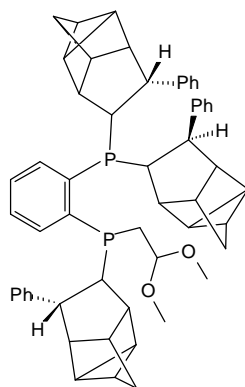
5

Neben der Verknüpfung von Chelatkernen und Seitenarmen über die Umsetzung von Lithiumorganylen bzw. Lithiumphosphor-Verbindungen mit Halogeniden bewährte sich auch die radikalische PH-Addition an olefinische Doppelbindungen. In einer Arbeit in Synthesis [9] beschrieben wir die Umsetzung von Bisphosphanylbenzol mit Acrylsäureestern und -amiden optisch aktiver Alkohole und Amine wie **6**.



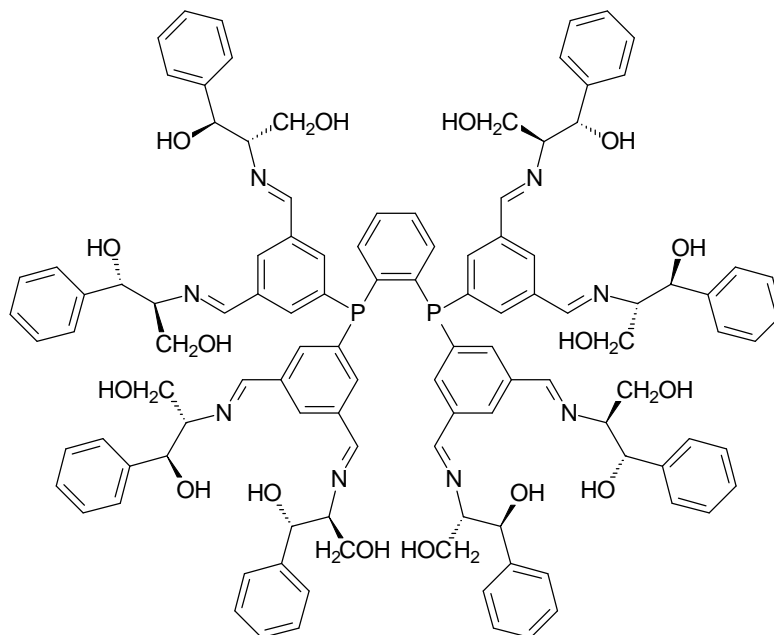
6

Wir versuchten auch, die von uns vor kurzem entdeckte hoehenantioselektive Homo-Diels-Alder-Reaktion von Norbornadien mit monosubstituierten Acetylenen, die zu Deltacyclenen führt, für die Synthese expandierter Liganden zu nutzen. Bei der Addition der PH-Bindungen von Bisphosphanylbenzol an die Doppelbindung von 8-Phenyldeltacyclen, das in einer optischen Reinheit von 99 % entsteht [10], bildet sich das entsprechende Trisubstitutionsprodukt. Eine vierfache Addition ist aus sterischen Gründen nicht möglich. Nach Metallierung der verbleibenden PH-Bindung im Trisubstitutionsprodukt mit Lithiumbutyl gelang es, mit dem Bromacetaldehyddimethylacetal einen schlanken vierten Substituenten zu **7** einzuführen [11], der nach Entschützung der Acetalgruppierung Expansionen an der Aldehydgruppe ermöglichen sollte (Arbeit für Chem. Ber. in Vorbereitung).



7

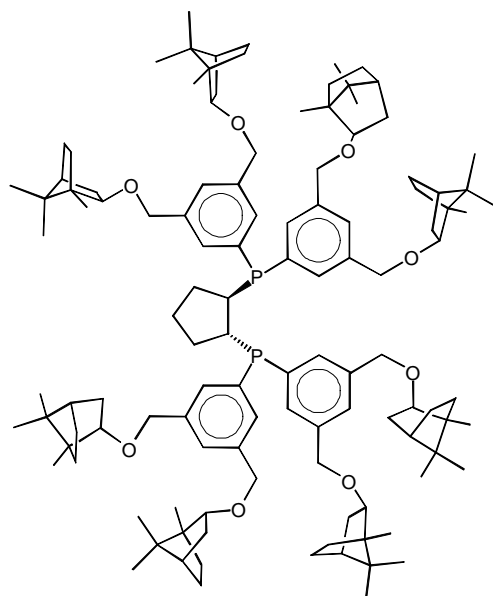
Ein Ziel des Vortrags war, Octaaldehyde mit PP-Chelatgerüsten darzustellen. An diese Octaaldehyde sollten sich nach dem Baukastenprinzip alle möglichen optisch aktiven primären Amine durch Schiff-Basenkondensation anlinken lassen. Die tragfähige Synthese zweier Octaaldehyde gelang im Rahmen einer Doktorarbeit, die demnächst publiziert werden soll [12]. Als Kernbausteine fungierten dabei Bisphosphanylbenzol und Bisphosphanylethan. Ausgehend von diesen Octaaldehyden wurden 16 verschiedene optisch aktive Imine synthetisiert. **8** ist ein Beispiel.



8

Die bisher verwendeten Brücken in den Chelatgerüsten waren entweder planar (1,2-disubstituierte Benzolderivate, 2,6-disubstituierte Pyridinderivate usw.) oder flexibel (1,2-disubstituierte Ethanderivate usw.). Mit dem *trans*-1,2-Bis(dichlorphosphanyl)cyclopentan führten wir ein chirales Chelat-

gerüst ein. Ausgehend vom Racemat wurden beim Anheften von vier Bis(borneoxymethyl)phenyl-Armen Diastereomerengemische erhalten, die sich nur in der Konfiguration der zwei chiralen Zentren des Cyclopentanrings unterscheiden. Die Diastereomeren, die getrennte ^{31}P -NMR-Signale ergeben, ließen sich weder durch fraktionierte Kristallisation noch durch Chromatographie trennen. Auf dem Umweg über Weinsäurederivate [13] gelingt jedoch die Darstellung der optisch reinen Verbindungen (R,R)- und (S,S)-*trans*-1,2-Bis(dichlorophosphanyl)cyclopentan. Führt man die Synthese mit diesen optisch aktiven Verbindungen durch, so erhält man die beiden reinen Diastereomeren (Beispiel **9**) getrennt voneinander [14].



9

Der Einsatz der beschriebenen expandierten Liganden in Standardmodellen der asymmetrischen Katalyse, wie die enantioselektive Hydrierung von Acetaminosäure, erbrachte meist nur geringe optische Induktionen. Nicht so bei den Liganden **9**, mit denen hohe Induktionen bei der Acetylphenylalanin-Bildung beobachtet wurden. Die Chiralität der zentralen Brücke scheint also zumindest bei der Modellreaktion Hydrierung von Dehydroaminosäurederivaten von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Die chiralen Funktionsglieder vom Borneoltyp in der zweiten Schale des Liganden **9** führen zu einer interessanten Modulierung der optischen Induktion [14].

Bei diesen Katalyseversuchen fiel auf, daß die mit expandierten Liganden wie **9** koordinierten Rhodiumkatalysatoren überraschenderweise in großen

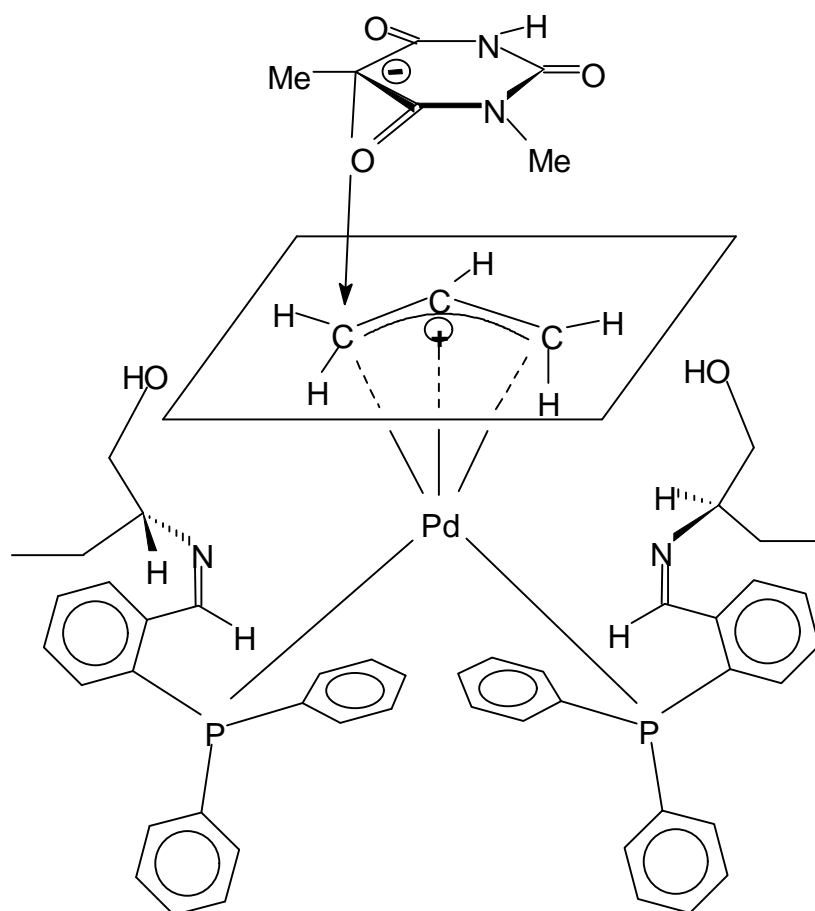
Mengen in aliphatischen Kohlenwasserstoffen löslich sind. Mit diesen Kohlenwasserstofflösungen ließen sich die Salze von Dehydroaminosäuren in Wasser mit hoher Enantioselektivität hydrieren. Damit zeichnet sich eine interessante Umkehrung bei den Zweiphasenkatalysen ab. Bisher befanden sich die meist durch Sulfonsäuregruppen wasserlöslich gemachten Katalysatoren in der Wasserphase, und die organische Phase wurde während der Katalyse an ihnen vorbeigeführt. Mit Katalysatoren, die expandierte Liganden enthalten, läßt sich umgekehrt verfahren. Wäßrige Lösungen mit zu hydrierenden Substraten können an Kohlenwasserstoffphasen vorbeigeführt werden, in denen die Hydrierkatalysatoren gelöst sind [14].

Bei Verwendung der räumlich großen expandierten Liganden in der Katalyse ist die Gefahr nicht von der Hand zu weisen, daß die Substrate den Katalysator nicht mehr erreichen und die Katalyse zum Erliegen kommt. Wir haben daher in Zusammenarbeit mit Prof. Nagel, Universität Tübingen, eine gemeinsame Studie gemacht, in der die Geschwindigkeit der Hydrierung von Acetaminosäure sowohl mit der Grundverbindung Diphos als auch mit davon abgeleiteten expandierten Liganden gemessen wurde. Dabei zeigte sich, daß verzweigte Zweisohlenphosphine mit dem von uns meist angewandten 3,5-Substitutionsmuster genauso schnell hydrieren wie der unsubstituierte Ligand [15].

Barbiturat-Allylierung

Bei der palladiumkatalysierten Allyl-Alkylierung mit weichen Nucleophilen greift das Nucleophil die π -gebundene Allylgruppe von der dem Metall abgewandten Seite an. Hohe optische Induktionen sind durch die Arbeiten von Bosnich und Trost sowie neuerdings von Helmchen und Pfaltz beschrieben. Sie beschränken sich aber auf den Aufbau neuer Asymmetriezentren innerhalb des Allyl-Liganden. Bildet sich das neue Asymmetriezentrum dagegen im angreifenden Nucleophil, so sind die optischen Induktionen beim Einsatz enantioselektiver Palladiumkatalysatoren auch heute noch gering. Der Grund dafür ist der große Abstand - das Nucleophil nähert sich dem Komplex von der dem Metall abgewandten Seite. Mit Hilfe unserer expandierten Liganden versuchen wir, dieses und ähnliche Probleme zu lösen.

Ein einfaches Modell, bei dem sich ein Asymmetriezentrum im angreifenden Nucleophil bildet, ist die Allylierung von 1,5-Dimethylbarbitursäure (Schema 1). Wenn sich das Nucleophil dem Allylsystem unter Ausbildung der neuen C-C-Bindung nähert, besteht der stereochemische Unterschied nur darin, daß eine Seite NH- und die andere Seite NMe-substituiert ist. Um Stereoselektivität zu entfalten, müssen Katalysatoren zwischen der NH-Seite und der NMe-Seite differenzieren.



Schema 1

Wir haben die Analytik zur Bestimmung von Ausbeute und Enantiomerenüberschuß für die Allylierung von 1,5-Dimethylbarbitursäure und erste Ergebnisse in einem frühen Stadium des Projekts publiziert [16]. Inzwischen haben wir weit über 100 optisch aktive Phosphinliganden in dieser Katalyse getestet. Das System palladiumkatalysierte Allylierung von 1,5-Dimethyl-

barbitursäure erwies sich dabei als "hart", d.h. es sind nur schwierig höhere optische Induktionen zu erreichen. Herkömmliche Liganden wie Diop, Propfos, Chiraphos und Norphos ergeben nur racemisches Produkt. Aus den vielen untersuchten Liganden schälte sich die in Schema 1 abgebildete Ligandengruppe als besonders wirksam heraus. Es handelt sich um einzähnige Triphenylphosphin-Liganden, die in einem Ring expandiert sind, und zwar in *ortho*-Stellung. Im seitlichen Substituenten ist eine CH₂OH-Gruppe essentiell, wahrscheinlich um die Wechselwirkung mit der NH-Gruppe des Substrats aufzunehmen. Eine möglichst große Alkylgruppe in diesem Seitenarm begünstigt offenbar diese Anordnung und führt zur Zunahme der optischen Induktion. Die besten mit dem sek. Butylderivat bisher erreichten Enantiomerenverhältnisse sind derzeit 64:36 [17].

Die Experimente wurden von Molecular modeling begleitet. Dabei erwiesen sich die beiden einzähnigen Phosphinliganden im π -Allylpalladiumkomplex als unterschiedlich, was durch NMR-Spektroskopie bestätigt wird. Zwei ihrer Phenylringe gehen eine Charge-Transfer-Wechselwirkung ein (in Schema 1 nicht dargestellt). Der expandierte Arm eines der beiden Phosphinliganden bleibt auf der Seite des Metalls. Der andere Arm greift mit seiner CH₂OH-Gruppe etwa 3 Å über die Ebene des π -Allylliganden hinaus und beteiligt sich offensichtlich an der Vororientierung des angreifenden Nucleophils ([17], Publikation in Chem. Ber. in Vorbereitung).

Hydrosilylierung

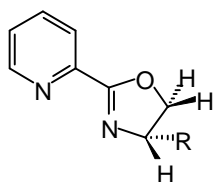
Wir hatten in den letzten Jahren die Hydrosilylierung von prochiralen Ketonen intensiv bearbeitet [18]. Nach Hydrolyse der entstehenden Silylether erhält man chirale sekundäre Alkohole, eine für die Pharmazie wichtige Verbindungsklasse. So entsteht z.B. bei der Hydrosilylierung von Acetophenon mit Diphenylsilan der chirale Alkohol 1-Phenylethanol. Wir hatten gezeigt, daß die enantioselektive Hydrosilylierung nicht nur mit den üblichen optisch aktiven Phosphinen möglich ist, sondern auch mit optisch aktiven Stickstoffliganden, eine Entwicklung die zu einer Renaissance der Stickstoffliganden in der enantioselektiven Katalyse geführt hat [19].

Im Vortrag hatten wir uns vorgenommen, die Hydrosilylierung mit Hilfe des Ruch/Ugi-Modells, einer linearen Freie-Energie-Beziehung mit dem Chiralitätsprodukt $\ln A/B = \rho \cdot (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1)$ zu erfassen. In dieser Gleichung ist A/B das Enantiomerenverhältnis, ρ stellt die Reaktionskonstante dar und λ_i sind die Chiralitätsparameter von Substituenten, die man für Wasserstoff mit $\lambda_H = 0$ und für Methyl mit $\lambda_{Me} = 1$ definieren kann. Für andere Substituenten sind die Chiralitätsparameter und die Reaktionskonstante experimentell zu bestimmen. Mit einem gewissen Fundus an Substituentenparametern wird es möglich, mit dem Ruch/Ugi-Modell optische Induktionen zu berechnen.

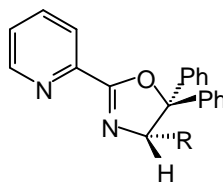
Wir haben diesen Ansatz auf die enantioselektive Hydrosilylierung von Acetophenon und von 3-Heptanon mit Diphenylsilan angewendet. Als optisch aktive Liganden in unseren Rhodiumkatalysatoren dienten zwölf verschiedene Pyridinoxazoline. Mit einem Teil der erhaltenen Ergebnisse wurden die verbleibenden Unbekannten im Chiralitätsprodukt bestimmt. Die Vorausberechnung bzw. Überprüfung der Ergebnisse weiterer Katalysen gestaltete sich jedoch schwierig. Die mathematische Auswertung führte über Gleichungen vierten Grades. Nach Berechnung der verschiedenen Parametersätze, die nicht nur reell, sondern teilweise auch komplex waren, zeigte sich, daß die Übereinstimmung der noch vorhandenen Meßwerte mit ihren Vorausberechnungen nur mäßig war. Zusätzlich zur Enantioselektivität haben wir auch die Enoetherbildung, eine Nebenreaktion bei der Hydrosilylierung, mit in die Analyse einbezogen. Die Ergebnisse sind in der Diplomarbeit von C. Henrichs (Universität Regensburg, 1994) niedergelegt [20]; sie wurden bisher nicht publiziert.

Im Rahmen der Überprüfung des Ruch/Ugi-Modells wurden neben in 5-Stellung unsubstituierten 2-(2-Pyridinyl)oxazolinen **10** auch die 5,5-Diphenyl-2-(2-pyridinyl)oxazoline **11** synthetisiert. Während die für die Synthese der Verbindungen **10** benötigten Aminoalkohole durch Reduktion von Aminosäureestern mit Lithiumalanat erhalten wurden, entstehen die diphenylierten Aminoalkohole für die Synthese von **11** bei der Umsetzung von Aminosäureestern mit Phenyl-Grignard.

10



11



Bei diesen Untersuchungen zeigte sich überraschenderweise, daß die optischen Induktionen mit den Diphenyl-substituierten Liganden deutlich höher waren als mit den unsubstituierten Verbindungen. Dies wird auf einen "buttressing"-Effekt der großen Phenylgruppen zurückgeführt. Dieser Aspekt der Arbeiten ist publiziert [21]. Ein positiver "buttressing"-Effekt dieser Art wurde inzwischen auch bei anderen Katalysen nachgewiesen, z.B. bei der Cyclopropanierung von Diphenylethen mit Diazoacetat [22] und bei der enantioselektiven Meerwein-Arylierung von Acrylsäureestern mit Aryldiazoniumsalzen [23].

Literatur

- [1] H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*, Vol. I und II, VCH, Weinheim, 1993.
- [2] H. Brunner, *J. Organomet. Chem.* **500** (1995) 39.
- [3] H. Brunner, J. Fürst, J. Ziegler, *J. Organomet. Chem.* **454** (1993) 87.
- [4] H. Brunner, J. Fürst, *Tetrahedron* **50** (1994) 4303.
- [5] H. Brunner, S. Altmann, *Chem. Ber.* **127** (1994) 2285.
- [6] H. Brunner, J. Berghofer, *Z. Naturforsch.* **50b** (1995) 1510.
- [7] H. Brunner, P. Bublak, *Synthesis* (1995) 36.
- [8] T. Rückert, *Dissertation*, Universität Regensburg (1997).
- [9] H. Brunner, G. Net, *Synthesis* (1995) 423.
- [10] H. Brunner, M. Muschiol, F. Prester, *Angew. Chem.* **102** (1990) 680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 652.
- [11] A. Reimer, *Dissertation*, Universität Regensburg (1997).
- [12] M. Janura, *Dissertation*, Universität Regensburg (1997).
- [13] C. Eckert, L. Dahlenburg, A. Wolski, *Z. Naturforsch.*, **50b** (1995) 1004.
- [14] S. Stefaniak, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg (1996).
- [15] H. Brunner, J. Fürst, U. Nagel, A. Fischer, *Z. Naturforsch.* **49b** (1994) 1305.
- [16] H. Brunner, J. Fürst, *Inorg. Chim. Acta* **220** (1994) 63.
- [17] W. Reißer, *Dissertation*, Universität Regensburg (1997).
- [18] H. Brunner, H. Nishiyama, K. Itoh in I. Ojima (Ed.) "Catalytic Asymmetric Synthesis", VCH Publishers, New York, 1993, S. 303.
- [19] A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **106** (1994) 517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 497.
- [20] C. Henrichs, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg (1994).
- [21] H. Brunner, C. Henrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **6** (1995) 653.
- [22] C. Henrichs, *Dissertation*, Universität Regensburg (1996).
- [23] H. Brunner, C. Blüchel, M. P. Doyle, *J. Organomet. Chem.*, im Druck.