

Zum Mechanismus der kinetischen Racematspaltung bei einer Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung**

Shailesh Ramdeehul, Peter Dierkes, Rafael Aguado, Paul C. J. Kamer, Piet W. N. M van Leeuwen und John A. Osborn*

Der Mechanismus der Pd-katalysierten enantioselektiven allylischen Alkylierung umfaßt zwei Schritte, die für den Katalysecyclus von größter Bedeutung sind.^[1] Zunächst wird das Allylsubstrat (das üblicherweise als Acetat oder Carbonat eingesetzt wird) durch einen Pd⁰-Komplex aktiviert, wobei wahrscheinlich eine η^2 -Olefin-Pd⁰-Zwischenstufe entsteht, die unter Abspaltung des Anions in eine stabile kationische η^3 -Allyl-Pd^{II}-Zwischenstufe übergeht. Im zweiten Schritt greift das Nucleophil dieses Kation unter Bildung des Olefins an, das η^2 an das Pd⁰-Zentrum gebunden ist und erst nachfolgend freigesetzt wird. Obwohl der Übergangszustand des zweiten Schritts und seine Bedeutung für die Enantioselektivität des Gesamtprozesses^[2] ausführlich untersucht worden sind, gibt es kaum Untersuchungen zur Aktivierung des Allylsubstrats durch Pd⁰, nicht zuletzt weil nur einmal über eine enantioselektive Diskriminierung des Substrats (d.h. über eine kinetische Racematspaltung) durch einen Pd-Katalysator berichtet wurde.^[3] Zumeist scheint eine schnelle Gleichgewichtseinstellung zwischen diesen Enantiomeren eine möglicherweise auftretende kinetische Racematspaltung zu überschatten. Es wurde sogar bisweilen angenommen, daß dieser Schritt überhaupt nicht selektiv verläuft. Dies wäre sehr überraschend, denn die am ersten Schritt beteiligten Reaktionen können als Umkehrung der Reaktionen im Produktbildungsschritt angesehen werden, die hoch enantioselektiv sein können. Wir haben bereits beschrieben, daß Pd-Katalysatoren mit den (R,R)-Duxanthphospholan-Liganden **A** und **B** die Alkyllallylierungsprodukte mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten geben.^[4] Wir berichten hier, daß eine kinetische Racematspaltung auch im Aktivierungsschritt eintritt, und stellen einen Mechanismus unter Beteiligung eines bevorzugten Rotationsisomers^[4] vor, der durch Betrachtung beider Schritte im gleichen katalytischen System entwickelt wurde.

[*] Prof. J. A. Osborn, S. Ramdeehul, Dr. R. Aguado

Laboratoire de Chimie des Métaux de Transition et de Catalyse
Université Louis Pasteur

Institut Le Bel, UMR 7513 CNRS
4 rue Blaise Pascal, F-67070 Strasbourg Cedex (Frankreich)

Fax: (+33) 388-416-171

E-mail: osborn@chimie.u-strasbg.fr

Prof. P. W. N. M van Leeuwen, Dr. P. Dierkes, Dr. P. C. J. Kamer

Universiteit van Amsterdam

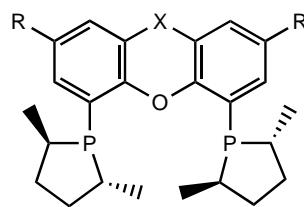
Institute for Molecular Chemistry

van't Hoff Research Institute

Nieuwe Achtergracht 166, NL-1018 WV Amsterdam (Niederlande)

[**] Diese Arbeit wurde vom Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (Doktorandenstipendium für S.R.), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Postdoc-Stipendium für P.D.), von der Europäischen Kommission (Marie Curie-Forschungsstipendium, ERBFMBICT972198, für R.A.), von der Europäischen Union (MMCOS) und vom CNRS (UMR 7513) gefördert.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

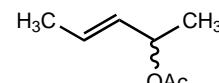


A: R = Me, X = S

B: R = H, X = C(CH₃)₂



rac-1



rac-2

Als Substrate verwendeten wir *rac*-Cyclohexenylacetat **rac-1** und *rac*-Dimethylpropenylacetat **rac-2**. Die Umsetzung von Dimethylmalonat mit 0.5 Äquiv. $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2]$, 1 Äquiv. **A** und 100 Äquiv. **rac-1** in THF ergab, daß (*S*)-**1** viel schneller reagiert als (*R*)-**1** (Tabelle 1). Bei der Reaktion mit BSA in THF weist das nichtumgesetzte Acetat **1** nach 66 % Umsatz (wobei das Malonatprodukt mit ca. 90 % ee (*S*) entsteht) ein Enantiomerenverhältnis von 94:6 (*R*:*S*) auf (88 % ee (*R*); Nr. 1). Wir stellten fest, daß k_S/k_R mit einem Wert von 7 konstant und unabhängig vom Grad der Umsetzung ist. Der Wert für k_S/k_R ändert sich nicht mit steigender Menge an **1** (400 Äquiv., Nr. 2), ist aber in geringem Maße temperaturabhängig ($k_S/k_R \approx 8$ bei 0 °C, Nr. 3). Mit NaH als Base wurde in THF (500 Äquiv. **1**, Nr. 4) ein etwas kleineres Verhältnis ($k_S/k_R \approx 5$) erhalten. Bei allen Reaktionen bei 20 °C lag der ee-Wert des Malonatprodukts jedoch beinahe unverändert bei 82–87 % (*S*). Ferner sind die ee-Werte des Produkts bei 50 % und bei 100 % Umsatz gleich (ee = 87 %). Da sich (*S*)-**1** und (*R*)-**1** nicht leicht ineinander umwandeln, hängt die Produktenantioselektivität in keiner Weise von der Chiralität des Substrats ab,^[6] d.h., es treten keine Memory-Effekte^[5] auf. Sowohl aus (*S*)-**1** als auch aus (*R*)-**1** wird also das gleiche *anti-anti*- η^3 -Cyclohexenyl-Pd-Kation gebildet, und der bevorzugte Angriff^[4] des Malonats auf eines der Allylkohlenstoffatome führt zur beobachteten Enantioselektivität. Ähnliche Ergebnisse wurden mit **B** als Ligand erhalten. Mit CH₂Cl₂ als Lösungsmittel und BSA/KOAc waren zwar sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch der Wert für k_S/k_R (2.4, Nr. 5) deutlich kleiner, aber der Enantiomerenüberschüß des Produkts blieb unverändert.

Eine hohe Enantiodiskriminierung (und Produktenantioselektivität) wurde auch bei **rac-2** erhalten, obwohl hier im Prinzip mehrere kationische η^3 -Allyl-Pd-Zwischenstufen möglich sind. In Abbildung 1 ist für die Reaktion von Dimethylmalonat mit **rac-2** (100 Äquiv.), BSA/KOAc und 1 Mol-% **B** in THF bei 20 °C die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches gegen die Zeit aufgetragen. Nach 3 min sind 80 % Umsatz zum Malonatprodukt erreicht, und das nichtumgesetzte **2** weist einen ee-Wert von 92 % (*R*) auf, woraus sich $k_S/k_R \approx 5$ ergibt. Die Abnahme sowohl der Konzentration an (*S*)-**2** als auch der an (*R*)-**2** ist streng erster Ordnung bezüglich der Substratkonzentration, die Halbwertszeiten $t_{1/2}$ für (*S*)-**2** und (*R*)-**2** betragen bei 20 °C inner-

Tabelle 1. Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung.

Nr.	Ligand	Substrat	Substrat/Kat.	Lösungsm.	Base	T [°C]	t	Umsatz ^[b] [%]	ee ^[b] [%]	$k_s/k_R^{[c]}$
1	A	<i>rac</i> -1	100	THF	BSA ^[a]	20	15 min	66	88	7.2
2	A	<i>rac</i> -1	400	THF	BSA	20	24 h	65	87	7.2
3	A	<i>rac</i> -1	100	THF	BSA	0	30 min	54	70	8.1
4	A	<i>rac</i> -1	500	THF	NaH	20	5 min	53	55	4.9
5	A	<i>rac</i> -1	100	CH ₂ Cl ₂	BSA	20	35 min	87	77	2.4
6	B	<i>rac</i> -2	100	THF	BSA	20	3 min	80	92	4.3
7	B	<i>rac</i> -2	100	THF	BSA	0	45 min	66	82	5.8
8	A	<i>rac</i> -2	100	CH ₂ Cl ₂	BSA	0	2 h	72	0	1.0

[a] BSA = *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid. [b] Umsatz und Enantiomerenüberschuss wurden gaschromatographisch an einer β -Cyclodextrin-Kapillarsäule (30 m \times 0.25 mm, SGE 25QC2) bestimmt. Bei beiden Substraten reagiert das (*R*)-Enantiomer langsamer, wie anhand des Drehwertes mit Literaturangaben^[13, 14] festgestellt wurde. [c] $k_s/k_R = \ln[(1 - C/100)(1 - ee/100)]/\ln[(1 - C/100)(1 + ee/100)]$ (C = Umsatz; ee = Enantiomerenüberschuss des zurückgehaltenen Substrats).^[3]

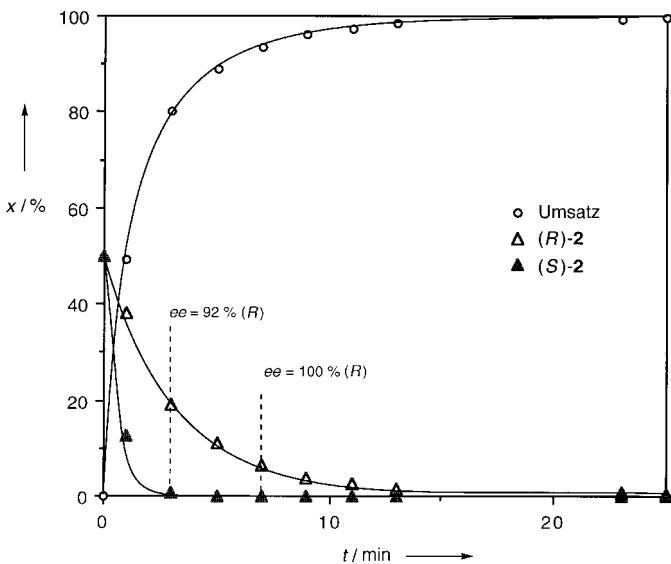


Abb. 1. Anteile x von (*R*)- und (*S*)-2 im Verlauf der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung (gaschromatographisch bestimmt mit einer β -Cyclodextrin-Kapillarsäule, 30 m \times 0.25 mm, SGE 25QC2).

halb der ersten zwei bis drei Halbwertszeiten der Reaktion ca. 30 s bzw. ca. 2 min. Ähnliche Werte wurden bei 0 °C mit $t_{1/2}((S)-2) \approx 7$ min und $t_{1/2}((R)-2) \approx 1$ h ($k_s/k_R \approx 6$) erhalten. Die ee-Werte des Malonatprodukts sind wie bei der Umsetzung von *rac*-1 auch bei der von *rac*-2 bei 50% und bei 100% Umsatz gleich groß (ee = 82%). Die (*S*)- und (*R*)-Substrate müssen deshalb entweder über die gleiche oder aber über einen schnellen Austausch im Gleichgewicht stehende η^3 -Allyl-Pd-Übergangsspezies reagieren.

Der kationische η^3 -Dimethylpropenyl-Pd-Komplex wurde als SbF_6^- -Salz aus dem Reaktionsgemisch der Umsetzung von 2 und dem Pd-Katalysator mit **B** als Ligand isoliert. Die ¹H-, ¹³C- und ³¹P-

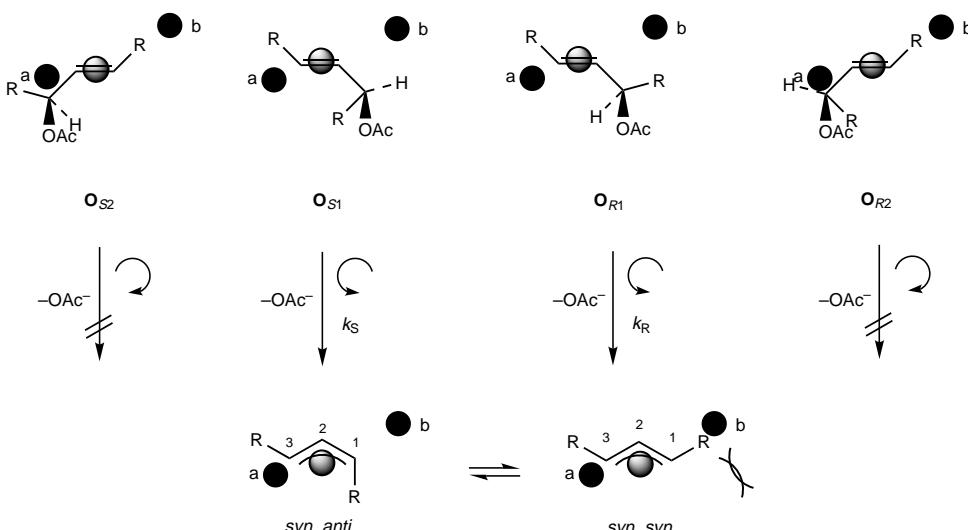
NOESY-NMR-Daten bei 243 K in CD₂Cl₂ deuten darauf hin, daß die *exo*- und die *endo*-Form des *syn,anti*- η^3 -Allyl-Pd-Diastereomers, die miteinander im Gleichgewicht stehen, im Verhältnis 6:1 vorliegen.^[7]

Unsere Folgerungen sind in Schema 1 mit 2 als Substrat veranschaulicht.^[7] Die wechselwirkenden Methylgruppen am Phospholanliganden^[8] sind als „Barriieren“ **a** und **b** dargestellt.

1) Die anfängliche Komplexierung von 2 ($R = \text{Me}$) führt zu vier möglichen η^2 -Olefin-Pd-Komplexen.

2) Die selektive Überführung dieser Komplexe in die η^3 -Allyl-Pd-Kationen durch oxidative Addition führt zur kinetischen Racematspaltung von 2. Da sich die η^3 -Allyl-Pd-Kationen unter den katalytischen Bedingungen schnell ineinander umwandeln, muß die Umkehrung dieses Schritts in THF genügend langsam^[6] sein, damit die beobachtete kinetische Racematspaltung eintreten kann.

3) Wird eine antiperiplanar verlaufende^[9] oxidative Addition angenommen und das Modell eines bevorzugten Rotationsisomers^[4] mit einem frühen Übergangszustand angewendet, so ist die Bildung von zwei der η^3 -Allyl-Pd-Kationen unterbunden, da die Drehung im Uhrzeigersinn bei den Zwischenstufen **O**_{S2} und **O**_{R2} durch die Methyl-„Barriere“ **a** verhindert wird.^[8]



Schema 1. Mechanistische Überlegungen zur kinetischen Racematspaltung bei der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung von 2. Die Methylgruppen **a** und **b** des chiralen Liganden sind als schwarze Kugeln und das Pd-Atom ist als graue Kugel dargestellt.

4) Die Daten zur kinetischen Racematspaltung deuten darauf hin, daß die Umwandlung der Zwischenstufe \mathbf{O}_{S1} in das *syn,anti*- η^3 -Dimethylpropenyl-Pd-Kation schneller verläuft als die von \mathbf{O}_{R1} in die *syn,syn*-Form.

5) Da die *syn,anti*- η^3 -Dimethylpropenyl-Pd-Kationen unter den katalytischen Bedingungen die stabilsten Isomere sind und sich rasch ineinander umwandeln, ist anzunehmen, daß sich die aus \mathbf{O}_{R1} entstandene *syn,syn*-Form sofort in diese Isomere umwandelt.^[10]

6) Die Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Gesamtreaktion ist erster Ordnung bezüglich der Substratkonzentration, was darauf hinweist, daß unter diesen Bedingungen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des gesamten Katalysezyklus entweder die Koordination des Allylacetats an Pd⁰ oder, was wahrscheinlicher ist, die oxidative Addition des Allylsubstrats an Pd⁰ ist, was bedeuten würde, daß die Koordination des Allylacetats an Pd⁰ schwach und reversibel ist.

7) Der Enantiomerenüberschuß des gebildeten Produkts resultiert aus zwei Effekten:

a) aus der Bevorzugung des *syn,anti*- η^3 -Allyl-Pd-Diastereomers in Lösung, die aus der räumlichen Anordnung der beiden Barrieren **a** und **b** im Grundzustand resultiert; die kinetische Zugänglichkeit dieses Kations durch Isomerisierung der anderen Allylkationen muß höher sein^[11, 12] als die Wahrscheinlichkeit des nucleophilen Angriffs;

b) aus dem selektiven Angriff des Nucleophils auf das C1-Atom dieses Kations, der nach dem Modell eines bevorzugten Rotationsisomers in einem späten Übergangszustand^[4] erfolgt, wodurch ungünstige Rotationswechselwirkungen mit der Methyl-Barriere **a** vermieden werden.

Das Modell eines bevorzugten Rotationsisomers spielt somit sowohl bei der Substrataktivierung als auch bei der Produktbildung eine Rolle. Betrachtet man dieses katalytische System im Sinne der Schlüssel-Schloß-Analogie, so erkennt man, daß der Schlüssel für hohe Enantioselektivitäten nicht nur die richtige Form haben muß (7a), sondern daß darüber hinaus dann am effektivsten sein wird, wenn man ihn nur in eine Richtung drehen kann (7b).

Eingegangen am 5. März 1998 [Z11558]

Stichwörter: Alkylierungen • Asymmetrische Katalyse • Enantiomerentrennung • Palladium • P-Liganden

Angew. Chem. **1997**, *109*, 2199–2202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2108–2110.

- [3] a) Zur kinetischen Racematspaltung bei allylischen Alkylierungen siehe: T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1090–1091; b) Übersicht über Reaktionen mit kinetischer Racematspaltung: H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [4] P. Dierkes, S. Ramdeehul, L. Barloy, A. DeCian, J. Fischer, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3299–3301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, Nr. 22.
- [5] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235–236.
- [6] Es gilt aber zu beachten, daß der Einsatz von BSA im Überschuß, um das Nucleophil in konstanter Konzentration zu erhalten, zu einer raschen Abnahme der Acetatkonzentration während der Reaktion führt. Dadurch werden sowohl die Umkehrung der oxidativen Addition und die dadurch mögliche Racemisierung des Substrats, die die kinetische Racematspaltung überschatten könnte, als auch die Paarbildung zwischen Acetation und Pd-Kation, die für Memory-Effekte verantwortlich gemacht wird, eingeschränkt. Wir fanden aber, daß (R)-1 in Gegenwart des Katalysators nach 1 h in THF weder mit noch ohne einen Überschuß an OAc[–] merklich recemisiert.
- [7] Der Ligand nimmt eine starre Briefumschlag-Konformation^[4] ein, so daß der η^3 -Allylkomplex in einer *exo*- und einer *endo*-Form vorliegt. Bei der mechanistischen Betrachtung mit **2** (Schema 1) haben wir nur das *exo*-Isomer dargestellt; die Situation beim *endo*-Isomer ist ähnlich, wenn auch nicht völlig gleich. Ausgewählte NMR-Daten für $[\text{Pd}(\mathbf{B})(\eta^3\text{-dimethylpropenyl})]^+$: $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR (121.1 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ (Hauptisomer, 85 %) = 32.3 (d, $^3J_{\text{P},\text{p}} = 35.6$ Hz), 36.9 (br. d, $^3J_{\text{P},\text{p}} = 35.6$ Hz); δ (Nebenisomer, 15 %) = 29.9 (br.), 34.2 (br.); 2D- ^1H -NOESY-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 243 K; H-Atome des η^3 -Dimethylpropenyl-Liganden: a = *anti*, s = *syn*, c = zentral): δ (Hauptisomer) = 5.41 (m, H_s), 4.41 (dd, $^3J_{\text{Hc}-\text{Ha}} = 12.9$, $^3J_{\text{Hs}-\text{Hc}} = 7.5$ Hz, H_c), 4.34 (m, H_a); δ (Nebenisomer) = 5.97 (br. m, H_s), 5.12 (dd, $^3J_{\text{Hc}-\text{Ha}} = 13.0$, $^3J_{\text{Hs}-\text{Hc}} = 8.0$ Hz, H_c), 4.20 (m, H_a). Einzelheiten zur *endo/exo*-Isomerisierung und zum Einfluß von Chlorid werden an anderer Stelle publiziert.
- [8] Die Kristallstruktur des *exo*-Isomers von $[\text{Pd}(\mathbf{A})(\eta^3\text{-cyclohexenyl})]^+$ zeigt eine Methylgruppe des Liganden **A** in der Nähe des organischen Substrats.^[4] Diese entspricht der „Barriere“ **a** in Schema 1. Die Methylgruppen-Barriere **b** ist etwas weiter entfernt und steht nicht über einer C₂-Achse mit **a** in Beziehung.
- [9] J. C. Fiaud, L. Aribi-Zouioueche, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 390–392.
- [10] Zur relativen Stabilität solcher Allylkomplexe siehe: B. Åkermark, S. Hansson, A. Vitagliano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4587–4588.
- [11] U. Burckhardt, M. Baumann, A. Togni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 155–159.
- [12] Wenn Malonat in großer Menge vorliegt (wie bei der NaH/CH₂(COOR)₂-Methode), verläuft die Gesamtreaktion deutlich schneller, und die Enantioselektivität des Produkts ist deutlich niedriger ($ee = 33\%$ (*S*)). Wir vermuten, daß das Malonat die Geschwindigkeit der oxidativen Addition möglicherweise durch Koordination^[11] des Carbanions an das Pd⁰-Zentrum erhöht und so die Produktbildung beschleunigt. Unter diesen Bedingungen ist die Isomerisierung des intermediären Pd-Allylkations nicht schnell genug, um hohe Enantioselektivitäten zu erhalten.
- [13] T. Fukazawa, Y. Shimoji, T. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1649–1658.
- [14] J. C. McKew, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4589–4595.

[1] Übersicht: a) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 325–365; c) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; d) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257–276.

[2] a) B. M. Trost, L. Weber, P. E. Streege, T. J. Fullerton, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3416–3426; b) P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046–2054; c) J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523–1526; d) J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4505; e) P. S. Pregosin, R. Salzmann, A. Togni, *Organometallics* **1995**, *14*, 842–847; f) P. von Matt, G. 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; g) H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen,