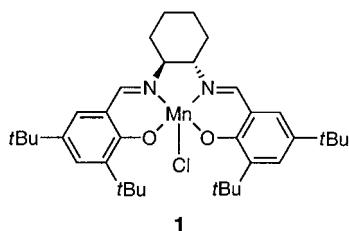


Radikalische Zwischenstufen in der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung**

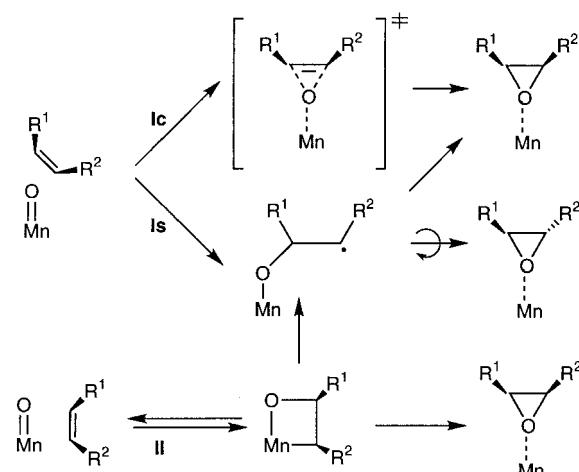
Luigi Cavallo und Heiko Jacobsen*

Eine der elegantesten Methoden zur Knüpfung von Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen in der asymmetrischen Synthese ist die Synthese optisch aktiver Epoxide über Sauerstofftransfer-Reaktionen.^[1] Das von Jacobsen und Mitarbeitern entwickelte katalytische Verfahren,^[2] das auf dem Mn^{III}-Salen-Komplex **1** und dessen Derivaten basiert, hat sich als effektive Methode in diesem Feld etabliert – nicht nur weil



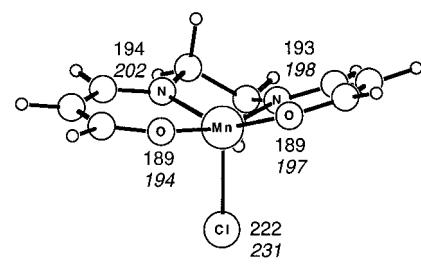
eine breite Klasse nicht funktionalisierter Olefine der Reaktion zugänglich ist,^[3] sondern auch weil der Katalysator im Tonnenmaßstab einer industriellen Produktion hergestellt werden kann.^[4]

Obwohl die Bedeutung sterisch anspruchsvoller Gruppen in 3,3'-Position des Salenliganden sowie der entscheidende Einfluss elektronischer Effekte, verursacht durch die Substituenten in 5,5'-Position, schon früh erkannt^[5] und in Modellrechnungen erklärt wurden,^[6] ist der Mechanismus der Mn^{III}-Salenkatalysierten Epoxidierung immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die *cis-trans*-Isomerisierung, beobachtet bei der Umsetzung konjugierter Alkene, gab Anlass zu verschiedenen Vorschlägen für den Reaktionsmechanismus. Ausgehend von einer Mn^V-Oxo-Salen-Spezies, die kürzlich im Experiment nachgewiesen werden konnte,^[7] verläuft die Reaktion entweder in konzertierter oder sequentieller Weise über einen direkten Angriff des Substrats am Oxoliganden oder über einen Angriff des Substrats sowohl am Metallzentrum wie auch am Oxoliganden unter Bildung einer oxametallacyclischen Zwischenstufe (Schema 1, Reaktionswege **Ic**, **Is** oder **II**). Die Ergebnisse neuerer Experimente geben Hinweise sowohl auf einen Substratangriff ausschließlich am Oxoliganden^[8] als auch auf die mögliche Existenz eines Manganaoxetans;^[9] die kontroverse Debatte über den Reaktionsmechanismus ist in dieser Zeitschrift in einem Highlight-Beitrag zusammengefasst worden.^[10]

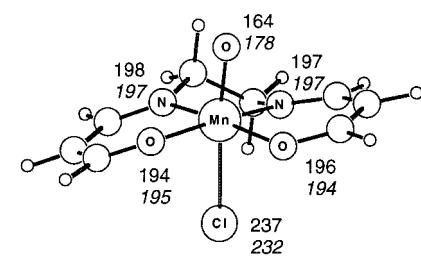


Schema 1. Mögliche Mechanismen für die Sauerstoffübertragung bei der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung. Entlang des Reaktionspfades **Is** führt eine Rotation um eine C-C-Bindung zum *trans*-Epoxid, während eine direkte Produktbildung dasselbe *cis*-Epoxid ergibt, das über den Pfad **Ic** entsteht.

Angesichts der Bedeutung der Jacobsen-Katsuki-Exposition haben wir den Mechanismus dieser Reaktion zum Gegenstand einer quantenchemischen Untersuchung basierend auf Methoden der Dichtefunktional-Theorie gemacht.^[11, 12] Ausgangspunkt für unsere Berechnungen waren der Mn^{III}-Modellkomplex **2** und die entsprechende Oxoverbindung **3** (Abbildung 1). Es wurden in beiden Fällen Triplet-



2



3

Abbildung 1. Energieminimierte *S*2- und *S*4-Geometrien (Rechnungen auf BP86-Niveau; *S*4-Strukturdaten sind kursiv gesetzt). Experimentelle Bindungslängen [pm]^[13] für **1**: Mn-Cl: 236.0; Mn-N: 200.3, 195.7; Mn-O: 184.8, 187.2.

und Quintettzustände mit einer Gesamtspindichte von 2α , *S*2, und 4α , *S*4, berücksichtigt. Die *S*2-Geometrie für **2** liegt energetisch 38 kJ mol^{-1} über dem *S*4-Grundzustand. Weiterhin sind für die *S*4-Geometrie von **2** charakteristische Struk-

[*] Dr. H. Jacobsen
Anorganisch-Chemisches Institut
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-635-6802
E-mail: jacobsen@aci.unizh.ch

Dr. L. Cavallo
Dipartimento di Chimica
Università degli Studi di Napoli „Federico II“
Via Mezzocannone 4, 80134 Napoli (Italien)

[**] L.C. dankt dem Ministero della Ricerca Scientifica e Tecnologica. H.J. ist Prof. H. Berke für seine Unterstützung zu Dank verpflichtet. Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

turdaten wie Mn-Cl- und Mn-N-Bindungslängen in guter Übereinstimmung mit den aus einer Kristallstrukturanalyse von **1** erhaltenen Werten.^[13] Für **3** ist ein S2-Grundzustand um 45 kJ mol⁻¹ günstiger als eine S4-Geometrie. Der erste Schritt des katalytischen Zyklus, der auch geschwindigkeitsbestimmend ist,^[8] erfordert also eine Änderung der Elektronenkonfiguration am Metallzentrum. Die mechanistischen Einzelheiten dieser Oxidationsreaktion liegen jedoch außerhalb des Rahmens unserer Untersuchung und sollen nicht weiter diskutiert werden. Wir richten im Folgenden unser Augenmerk auf die Knüpfung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung.

Die S2-Energieprofile der Epoxidierung entlang der Reaktionspfade **Is** und **Ic** sind in Abbildung 2a gezeigt. Bezugspunkt mit einer Energie von 0 kJ mol⁻¹ ist **4**, in dem das Olefin

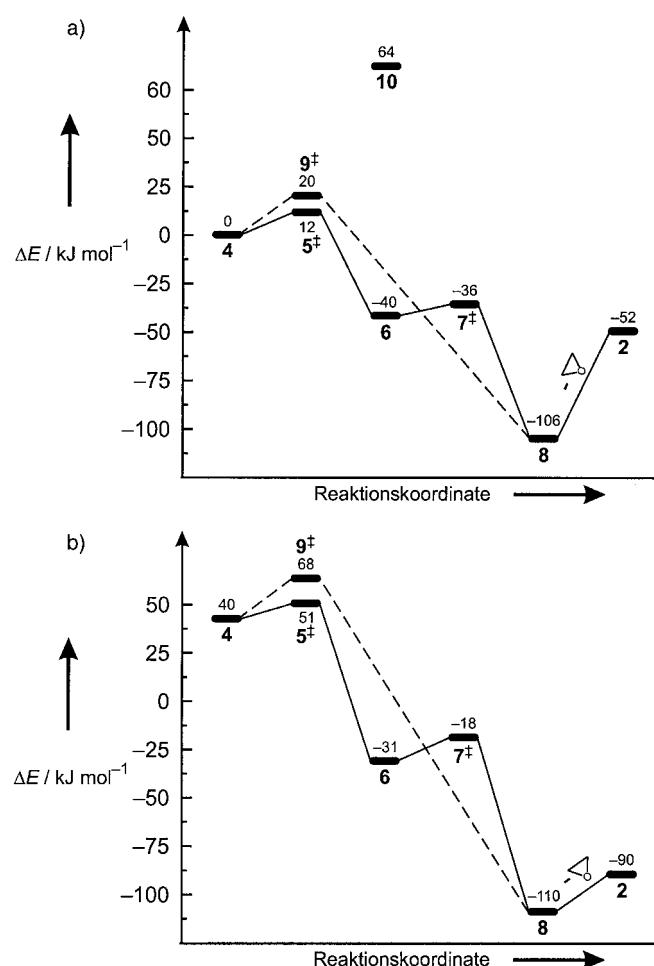


Abbildung 2. Energieprofile für die Epoxidierung auf der a) S2- und b) S4-Hyperfläche.^[16] Durchgezogene Linien repräsentieren den Reaktionspfad **Is**, gestrichelte Linien **Ic**.

in die Koordinationssphäre von **3** eindringt und etwa 280 pm vom Oxoliganden entfernt ist. Entlang des Reaktionspfades **Is** führt die Bildung der radikalischen Zwischenstufe **6** (Abbildung 3) durch einen Übergangszustand **5‡** mit O-C_{C2H4}-Abständen von 201 und 267 pm. Die Aktivierungsenergie für diesen Schritt beträgt nur 12 kJ mol⁻¹, und die radikalische Zwischenstufe **6** ist um 40 kJ mol⁻¹ stabiler als **4**. Die Spindichte für **6** beträgt angenähert 3α am Mn-Zentrum

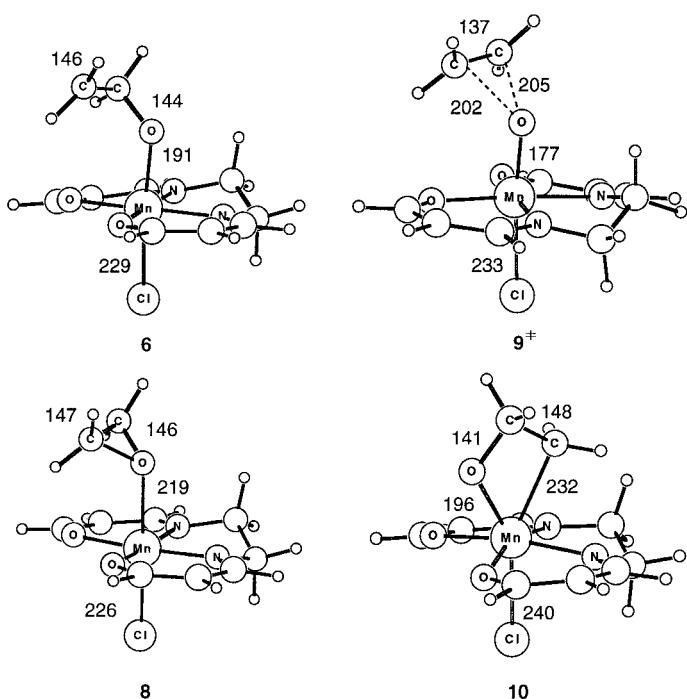


Abbildung 3. Energieminimierte S2- und S4-Geometrien für entscheidende Strukturen bei der Epoxidierung (Rechnungen auf BP86-Niveau; alle Abstände in pm).

und 1β am terminalen C-Atom des Olefins, ein Anzeichen dafür, dass eine Ein-Elektronen-Reduktion stattgefunden hat. Das Radikal **6** kann nun direkt und fast ohne eine energetische Barriere über **7‡** zum Epoxid-Komplex **8** weiterreagieren (Abbildung 3). Eine vorangehende Rotation um die C(sp²)-C(sp³)-Bindung hat eine energetische Barriere von 10 kJ mol⁻¹.

Wenn man also diese Reaktionssequenz mit direkter Produktbildung vergleicht, so repräsentiert letztere den Pfad geringerer Aktivierungsenergie, auch für das sterisch wenig anspruchsvolle Modellolefin dieser Untersuchung. Dies stimmt qualitativ mit der experimentellen Beobachtung überein, dass *cis*-Olefine wie *cis*-β-Methylstyrol nur begrenzt in das thermodynamisch stabilere *trans*-Epoxid überführt werden.^[8] Durch die Ablösung des Epoxids, die 54 kJ mol⁻¹ erfordert, wird schließlich die Mn^{III}-Verbindung **2** zurück erhalten. Werden zudem auch entropische Beiträge berücksichtigt, so wird klar, dass die Freisetzung des Produkts kein kritischer Schritt im Katalyzyklus ist.^[14]

Der alternative Reaktionspfad **Ic** mit einer Barriere von 20 kJ mol⁻¹ führt über den Übergangszustand **9‡** (Abbildung 3), in dem nun beide C-Atome des Olefins simultan am Oxoliganden angreifen. Die Spindichte am Metallzentrum von **9‡** beträgt etwa 2α, sodass der bindungsbildende Schritt über eine Zwei-Elektronen-Reduktion verläuft.

Die S4-Energieprofile der Reaktionsfolgen **Is** und **Ic** sind in Abbildung 2b gezeigt. Zum Vergleich sind die Energien wieder auf S2-**4** mit 0 kJ mol⁻¹ bezogen. Für alle Komplexe, die direkt an der Produktbildung beteiligt sind, sind die S2-Geometrien energetisch bevorzugt. Eine Ausnahme ist lediglich **8**, für das der S4-Zustand nur um 4 kJ mol⁻¹ stabiler ist.

Dies führt zur Annahme, dass die Bildung des Epoxids unter Spinerhaltung erfolgt.

Wenn während des katalytischen Prozesses die Position *trans* zum Oxoliganden immer besetzt ist, dann erfordert die Bildung einer Oxametallacycloverbindung ein siebenfach koordiniertes Mn-Zentrum. Das Manganaoxetan **10** (Abbildung 3) liegt energetisch um 64 kJ mol^{-1} über **4** und sogar 104 kJ mol^{-1} über **6** und ist somit keine plausible Zwischenstufe bei der Epoxidierung. Ein sechsfach koordiniertes Manganaoxetan kann gebildet werden, wenn eine Prädissoziation des *trans*-Oxoliganden stattfindet,^[15] aber experimentelle Befunde sprechen dafür, dass in der katalytisch aktiven Spezies keine freie Koordinationsstelle zur Verfügung steht.^[8]

Ferner wurden Geometrieeoptimierungen für die Strukturen **3** und **6** angestellt, in denen der Salenligand an Stelle des bisher vereinfachten Modellliganden eingeführt wurde.^[16] Die *S*2-Zustände für **3** und **6** sind nun um 46 und 9 kJ mol^{-1} stabiler als die entsprechenden *S*4-Zustände, beinahe identisch mit den Werten von 45 und 9 kJ mol^{-1} , die für das vereinfachte System erhalten wurden. Gegenüber den freien Molekülen **3** und Ethen sind die radikalischen Zwischenstufen *S*2-**6** und *S*4-**6** für die Salenkomplexe energetisch um 39 und 75 kJ mol^{-1} stabiler, wiederum in Einklang mit den Werten von 38 und 74 kJ mol^{-1} , die für das vereinfachte System berechnet wurden. Diese und ähnliche Ergebnisse für verwandte Cobaltsysteme^[17] sprechen dafür, dass für den hier gewählten theoretischen Ansatz die Mangan-Modellkomplexe gut geeignet sind, um die Änderungen in der elektronischen Struktur, die im Verlauf des Sauerstofftransfers stattfinden, angemessen zu beschreiben.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung über einen direkten Angriff des Olefins am Oxoliganden das Mn-Salen Katalysators verläuft und dass wahrscheinlich radikalische Zwischenstufen auftreten (Reaktionspfad **I**s, Schema 1). Die Reaktion läuft auf der *S*2-Energiehyperfläche ab.^[18] Die relative Stabilität der radikalischen Zwischenstufe sowie die relativen Aktivierungsbarrieren für Produktbildung und Rotation bestimmen das Verhältnis der *cis-trans* Isomerisierung im Endprodukt. In Systemen, in denen die Reaktion entlang des Pfades **I**c zu verlaufen scheint, hat eine mögliche radikalische Zwischenstufe eine kurze Lebensdauer und eine sehr kleine Aktivierungsbarriere für die Produktbildung. Energetische Betrachtungen schließen den Reaktionspfad **II** über ein Manganaoxetan aus, und die Bildung einer radikalischen Zwischenstufe ist bevorzugt, auch wenn in der katalytisch aktiven Spezies eine freie Koordinationsstelle zur Verfügung steht.^[15]

Eingegangen am 12. April 1999,
veränderte Fassung am 11. August 1999 [Z13271]

J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 6703; c) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.

- [3] T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189.
- [4] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, X. M. Zepp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.
- [5] M. Palucki, N. S. Finney, P. J. Pospisil, M. L. Güler, T. Ishida, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 948.
- [6] P.-O. Norrby, C. Linde, B. Åkermark, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11035.
- [7] D. Feichinger, D. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1796; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1718.
- [8] N. S. Finnley, P. J. Pospisil, S. Chang, M. Palucki, R. G. Konsler, K. B. Hansen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1798; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1720.
- [9] C. Linde, M. Arnold, P.-O. Norrby, B. Åkermark, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1723.
- [10] T. Linker, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2060.
- [11] Die selbstkonsistenten GGA-BP86-Rechnungen wurden mit dem Programm Paket ADF 2.3 durchgeführt. Hauptgruppenelemente wurden mit einem Doppel- ζ -STO-Basisatz und einer Polarisationsfunktion beschrieben, Mn mit einem Tripel- ζ -STO-Basisatz und einer zusätzlichen 4p-Funktion (ADF-Basisätze III und IV). Übergangszustände wurden durch einen negativen Eigenwert der angenäherten Hesse-Matrix sowie über eine Verfolgung der Reaktionskoordinaten charakterisiert. Siehe Lit. [12d] für weitere technische Einzelheiten und Literaturverweise.
- [12] a) E. J. Baerends, D. E. Ellis, P. E. Ros, *Chem. Phys.* **1973**, *2*, 41; b) G. teVelde, E. J. Baerends, *J. Comp. Phys.* **1992**, *99*, 84; c) C. Fonseca Guerra, O. Visser, J. G. Snijders, G. teVelde, E. J. Baerends in *Methods and Techniques in Computational Chemistry: METECC-95* (Hrsg.: E. Clementi, G. Corongiu), STEF, Cagliari, **1995**, S. 305; d) G. teVelde, *ADF 2.3 User's Guide*, Vrije Universiteit, Amsterdam, **1997**.
- [13] P. J. Pospisil, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 974.
- [14] Experimentelle Ergebnisse (F. C. Rix, M. Brookhart, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4746) und theoretische Rechnungen (D. G. Musaev, R. D. J. Froese, M. Svensson, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 367; P. Margl, L. Deng, T. Ziegler, *Organometallics* **1998**, *17*, 933) legen nahe, dass bei Raumtemperatur der Beitrag $-T\Delta S$ zur Gibbs-Energie für die Koordination von Ethen an d^0 - und d^8 -Übergangsmetallkomplexe in der Größenordnung von 40 – 50 kJ mol^{-1} liegt. Es wird argumentiert, dass Koordinationsenthalpien größer als 50 kJ mol^{-1} benötigt werden, um eine stabile Ethenkoordination zu erreichen. In dieser Arbeit dürfen ein ähnlicher $-T\Delta S$ -Beitrag zur Gibbs-Energie für die Koordination von Epoxiden und damit ähnliche Schlussfolgerungen angenommen werden.
- [15] C. Linde, B. Åkermark, P.-O. Norrby, M. Svensson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5083.
- [16] Optimierte Geometrien und Energien für alle berechneten Moleküle sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [17] N. J. Henson, P. J. Hay, A. Redondo, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1618.
- [18] Für **3** und **4** wurden neben den bereits diskutierten *S*2- und *S*4-Fällen auch Singulett-*S*0-Geometrien optimiert, für welche die Energiedifferenz zu den Triplet-Spezies 3 kJ mol^{-1} und kleiner ist. Die Bildung von *S*0-**6** und *S*0-**9*** ausgehend von *S*0-**4** erfordert jedoch eine Energie von 33 bzw. 91 kJ mol^{-1} . Daher ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass die Epoxidierung auf der *S*0-Hyperfläche stattfindet (siehe auch Lit. [15] für eine Diskussion verschiedener Spinzustände von Mn^V-Oxokomplexen). Für **2** und **10** konnten keine *S*0-Komplexe gefunden werden.

[1] a) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, Kap. 4.2; b) E. N. Jacobsen in *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12* (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, L. S. Hegedus), Pergamon, New York, **1995**, Kap. 11.1.

[2] a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801; b) E. N. Jacobsen, W. Zhang, M. L. Güler,