

# Ist die Enantioselektivität bei der asymmetrischen Katalyse vorhersagbar?\*

John M. Brown\* und Robert J. Deeth\*

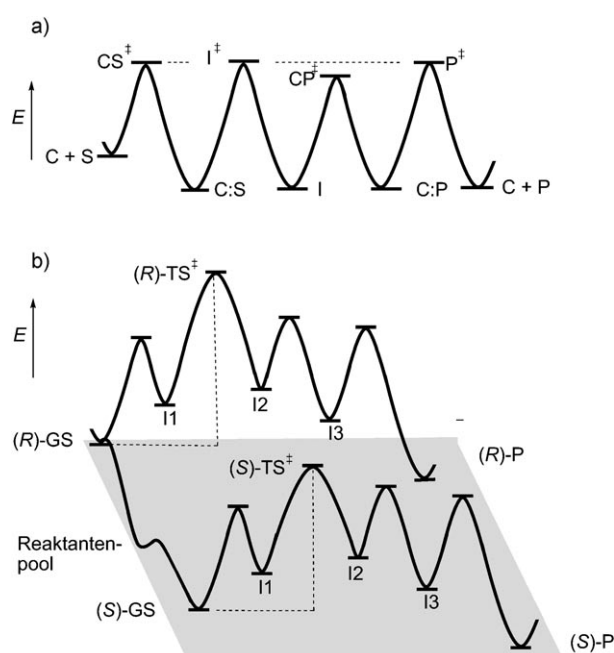
Asymmetrische Katalyse · Computerchemie ·  
Enantioselektivität · Vorhersagen

Das ultimative Ziel der asymmetrischen Katalyse ist es, Reaktionen zu entwickeln, die mit hohen Umsatzzahlen, hoher Enantioselektivität und unter milden Bedingungen ablaufen. Dies zu erreichen ist keine leichte Aufgabe und wird vor allem über das Katalysatordesign versucht. Das impliziert beträchtlichen Synthesaufwand mit allen Irrungen und Wirrungen empirischer Wissenschaft – viel harte Arbeit, die jedoch, wenn erfolgreich, auch unendlich befriedigend ist. Traditionell kommt dabei der Einblick in den Mechanismus erst nach der Synthese, und in aller Regel fällt der Computerchemie dann die Aufgabe zu, dieses Verständnis zu vertiefen.

Dieser enorme experimentelle Aufwand, der Hunderte von Doktorarbeiten und Tausende von Postdoktorandenjahren mit sich bringt, verlangt stark nach Kürzungsmöglichkeiten. Die Computerchemie ist inzwischen so weit verbreitet, dass sie eine immer wichtigere Rolle bei rationaleren Lösungsansätzen spielen wird. In welchem Ausmaß sie dies bereits tut, beschreibt dieses Highlight. Kann man den Enantiomerenüberschuss für eine definierte Kombination aus Katalysator und Reaktanten vorhersagen? Und ist es darüber hinaus möglich, für eine gewünschte Reaktion den besten Katalysator zu benennen, bevor das Experiment durchgeführt wird?

Enzymkatalysatoren zeigen eine nahezu perfekte Effizienz, gepaart mit optimaler katalytischer Umsatzzahl und minimaler Bindungsenergie. Zwischenstufen (I) von sehr ähnlicher Energie sowie Beiträge mehrerer teilweise geschwindigkeitsbestimmender Übergangszustände zum Gesamtumsatz bringen optimalen Nutzen (Abbildung 1a).<sup>[1]</sup> Chemische Katalysatoren für die asymmetrische Synthese

sind weniger perfekt. Wie in Abbildung 1b gezeigt, haben bei einem typischen mehrstufigen Prozess die einzelnen Grund- (GSs) und Übergangszustände (TSs) jeweils unterschiedliche



**Abbildung 1.** Vergleich der Energiehyperfläche für einen idealen Enzymkatalysator (a; C: Katalysator; S: Substrat; P: Produkt) mit der einer idealisierten asymmetrischen katalytischen Mehrstufigenreaktion (b), die zwischen den Reaktionswegen zum R- bzw. S-konfigurierten Produkt ((R)-P bzw. (S)-P) eine niedrige Energiebarriere aufweist; hier ist (S)-P bevorzugt. Hintergrundreaktionen sind nicht berücksichtigt.

[\*] Dr. J. M. Brown  
Chemistry Research Laboratory, Oxford University  
12 Mansfield Rd., Oxford OX1 3TA (UK)  
Fax: (+44) 1865-28-5002  
E-Mail: john.brown@chem.ox.ac.uk  
Homepage: <http://www.chem.ox.ac.uk/researchguide/jbrown.html>  
Dr. R. J. Deeth  
Department of Chemistry, University of Warwick  
Coventry CV4 7AL (UK)  
Fax: (+44) 24-7652-4112  
E-Mail: r.j.deeth@warwick.ac.uk  
Homepage: <http://www.warwick.ac.uk/go/iccg>

[\*\*] Wir danken der Leverhulme Foundation für ein Stipendium (J.M.B.) und Prof. R. W. Alder (Bristol) für wertvolle kritische Anmerkungen.

Energien. Der die Enantioselektivität bestimmende Schritt fällt entweder zusammen mit oder kommt nach dem umsatzbestimmenden Übergangszustand. Handelt es sich beim Grundzustand um einen Pool von gebundenen prostereogenen Reaktanten, die sich rasch ineinander umwandeln und beide diastereomere Reaktionswege bedienen können, wird durch die Berechnung der relativen Energien der beiden energiereichsten Übergangszustände ((R)-TS und ((S)-TS) ein Zugang zum *ee*-Wert der katalytischen Reaktion erhalten. Die Kriterien müssen modifiziert werden, wenn eine Enantiomerenentrennung racemischer Reaktanten erwünscht ist.

Diese Abfolge mit sich schnell einstellenden vorgeschalteten Gleichgewichten entspricht dem Curtin-Hammett-Prinzip,<sup>[2]</sup> das für unsere Betrachtungen besagt, dass frühe Zwischenstufen, die sich auf der Zeitskala des gesamtkatalytischen Umsatzes rasch ineinander umwandeln, die Verteilung zwischen konkurrierenden (*R*)- und (*S*)-stereodifferenzierenden Reaktionswegen nicht beeinflussen. Beim TS mit der höchsten Energie muss es sich für die Teilreaktionen, die zum *R*- bzw. *S*-konfigurierten Produkt führen, nicht unbedingt um die gleiche Stufe handeln. Glücklicherweise ist das aber doch häufig der Fall. Nicht nur, dass Vorschläge zum Mechanismus eine festere Basis bekommen, es gibt auch die Möglichkeit, Vorhersagen zu treffen.

Betrachten wir nun die verfügbaren theoretischen Methoden. Die bindungsbildenden/brechenden Prozesse, die Teil aller katalysierten Reaktionen sind, scheinen nach einer expliziten quantenmechanischen (QM) Behandlung zu verlangen. Für mittelgroße Systeme sind QM-Rechnungen zu Energie und Struktur von Grund- und Übergangszuständen infolge der atemberaubenden Entwicklungen in der Computer-Hardware, zusammen mit dem Aufkommen der Dichtefunktionaltheorie (DFT), mehr oder weniger Routine geworden. Bei größeren Systemen bieten sich hybride quantenmechanische/molekülmechanische (QM/MM) Rechnungen an, wobei die Kernregion des „aktiven Zentrums“ durch QM und die konformativ flexiblen „äußeren“ Regionen klassisch durch das effizientere MM-Verfahren behandelt werden.<sup>[3]</sup> Üben diese äußeren Regionen im Wesentlichen sterische Wechselwirkungen aus, ist QM/MM gut geeignet. Diese Mischung von Rechenmethoden wird zum Beispiel in den ONIOM- und IMOMM-Verfahren genutzt.<sup>[4,20]</sup>

Trotz der enormen Fortschritte wird die QM-Methode jedoch schnell mit zunehmender Größe und Komplexität des Systems zu teuer, um umfassende Konformationsuntersuchungen oder dynamische Simulationen vorzunehmen. Die MM-Methode ist dagegen effizient genug für ein gründliches Durchsuchen des Konformationsraums. Bis jetzt wurde sie allerdings nur bei Grundzuständen angewendet.

Doch inzwischen nehmen wegen des attraktiven Ziels die Anstrengungen zu. Weil Organokatalysatoren keine Schweratome enthalten, insbesondere keine Übergangsmetallatome, ist bei ihnen der Rechenaufwand geringer. Houk und Cheong haben ihre eigenen Arbeiten und die anderer Forschungsgruppen auf diesem Gebiet, hauptsächlich DFT-Rechnungen, zusammengefasst. Ein Höhepunkt ist dabei die Beschreibung des Reaktionspfads bei prolinkatalysierten Aldolkondensationen. Hieraus folgte eine rechnergestützte Vorhersage, welcher Katalysator effektiv ist, um aus einer normalerweise *syn*-selektiven asymmetrischen Mannich-Reaktion eine *anti*-selektive zu machen.<sup>[5]</sup>

Bei einem interessanten MM-Ansatz (ACE) wird der angenäherte Übergangszustand als „reale“ Spezies mit partiellen Bindungen zwischen den Reaktionszentren behandelt [Gl. (1)].<sup>[6]</sup> Diese Methode funktioniert gut, um den *ee*-Wert

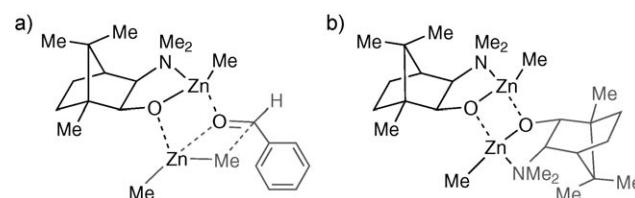
$$TS = (1-\lambda)\text{Reaktant} + (\lambda)\text{Produkt} \quad (1)$$

von stöchiometrischen Diels-Alder-Reaktionen mit chiralen Hilfsliganden und einem frühen TS ( $\lambda = 0.2$ ) vorherzusagen.

In 41 von 44 Proben dieser Meta-Analyse wurde das korrekte Diastereomer als Produkt vorhergesagt, falsche Vorhersagen traten nur bei strukturell komplexen Hilfsliganden auf. Bei der organokatalysierten Aldolkondensation ergab die ACE (Katalysator, Aldehyd und Keton wurden variiert) für 38 von 40 Reaktionen die korrekte Produkthändigkeit. Diese Trefferquote liegt hinsichtlich der Genauigkeit, mit der der *ee*-Wert vorhergesagt wird, dicht an der moderner DFT-Rechnungen, der MM-Ansatz ist aber viel schneller.

Die asymmetrische Katalyse mit Metallkomplexen wurde von Maseras zusammen mit Balcells und, ausführlicher, zusammen mit Bo in Übersichten behandelt.<sup>[7]</sup> In ihnen geht es unter anderem um die asymmetrische Dihydroxylierung und die vanadiumkatalysierte Epoxidierung sowie die enantioselektive Hydroborierung, Hydroformylierung und Cyclopropanierung. Auch die rhodiumkatalysierte asymmetrische Hydrierung, ein Schwerpunkt dieses Highlights, ist Thema dieser Übersichten. Ein weiteres Gebiet, auf dem bemerkenswerte Fortschritte gemacht wurden, ist die durch chirale  $\beta$ -Aminoalkohole katalysierte Addition von Alkylzinkverbindungen an Aldehyde. Ihr Mechanismus ist recht gut verstanden: Zunächst reagiert der Katalysator mit dem Zinkreagens zu einem chelatisierten Zinkalkoxid. In seiner monomeren Form dient dieses Produkt dann als Templat für Aldehyd und Dialkylzinkreagens, und eine Kombination von sterischen und stereoelektronischen Faktoren führt zur Zn-R-Addition an nur eine der prostereogenen C=O-Seiten. Weil bei dieser Reaktion die drei reaktiven Komponenten definierte Positionen einnehmen, wird die Reaktion zum ausgezeichneten Kandidaten für TS-Berechnungen.<sup>[8]</sup>

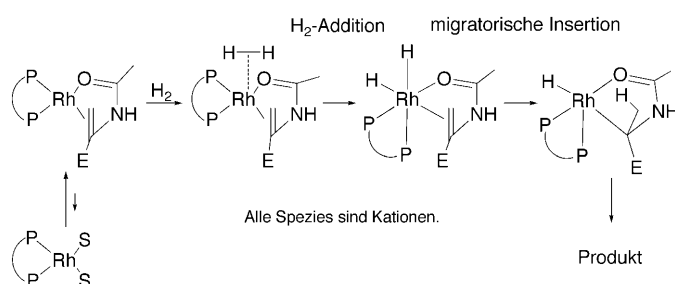
Norrby und Rasmussen erweiterten den Anwendungsbereich dieser Analyse durch einen MM-Ansatz, bei dem eine spezifische Zn-Kraftfeld-Parametrisierung die gleichzeitige Evaluierung mehrerer Katalysatoren ermöglicht.<sup>[9]</sup> Mithilfe quantitativer Struktur-Selektivitäts-Beziehungen (QSSRs)<sup>[10]</sup> gelingt eine Vorhersage der Enantioselektivität anhand der Ligandenstruktur. Dieser Ansatz erfordert einen „Trainingsatz“, der das System über die Kräfte zwischen den Komplexen informiert, die für die beobachtete Stereoselektivität verantwortlich sind. Die Katalysatorparameter wurden aus semiempirischen PM3-Rechnungen abgeleitet, zunächst für den Übergangs-, danach für den Grundzustand der Zinkalkoxiddimere. Es zeigte sich, dass die Katalysatorstrukturen den Strukturen bereits bekannter Übergangszustände ähneln, die durch die Ergebnisse einer Reihe von Kristallstrukturanalysen gestützt werden (Abbildung 2).<sup>[11a,b]</sup> Durch die Vorhersage eines neuen Katalysators für die Alkylierung von Aldehyden konnte das Verfahren validiert werden, und die



**Abbildung 2.** a) Der vorhergesagte Übergangszustand der Zn-Alkylierung. b) Das als „Tutor“ genutzte homochirale Dimer. Das Beispiel ist Noyoris 3-*exo*-Dimethylaminoisoborneol (DAIB)-Ligand.

berechnete Enantioselektivität entsprach sehr gut der des Experiments.<sup>[11c]</sup> Mit einer Variante des QSSR-Ansatzes (Verwendung eines „molecular shape field“, MSF) konnten spezifische Informationen über die Regionen des Katalysators erhalten werden, die für die Enantioselektivität entscheidend sind.<sup>[12]</sup>

Am intensivsten von allen Reaktionen wurde wahrscheinlich die rhodiumkatalysierte asymmetrische Hydrierung untersucht. Der Standardmechanismus basiert auf den Ergebnissen kinetischer Studien und der strukturellen Charakterisierung reaktiver Zwischenstufen, hauptsächlich mit NMR-Methoden.<sup>[13,14]</sup> Feldgus und Landis setzten mit einer umfassenden Studie, in der sie eine ONIOM-Analyse des „klassischen“ Mechanismus (Schema 1) mit Me-duphos

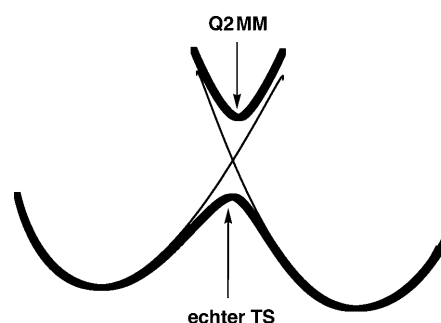


**Schema 1.** Abfolge der Reaktionsschritte der rhodiumkatalysierten asymmetrischen Hydrierung in MeOH, die für die Berechnungen als Modell genommen wurde.

(= (R,R)- oder (S,S)-1,2-Bis(2,5-dimethylphospholano)benzol) als Ligand vornahmen, für künftige Berechnungen eine hohe Messlatte. Sie ermittelten korrekt die umgekehrte Enantiomerenpräferenz von Grund- und Übergangszustand mit einem Energieunterschied zwischen den Enantiomeren von jeweils etwa 4 kcal mol<sup>-1</sup>. Auf den Reaktionswegen zu beiden Diastereomeren ist der umsatzbestimmende Übergangszustand der der H<sub>2</sub>-Addition, doch dessen Energie liegt dicht an der des Übergangszustands der migratorischen Insertion. Die H<sub>2</sub>-Addition führt zu vier zusätzlichen Stereoisomerenpaaren, und deren Berechnung definiert den energetisch begünstigten „In-silico“-Reaktionsweg.<sup>[15]</sup> Andere Laboratorien haben ähnliche Rechnungen publiziert.<sup>[16]</sup>

Solche umfassenden DFT-Analysen von vollständigen Katalysezyklen sind aus zwei Gründen unpraktisch, die beide mit der Rechenzeit zusammenhängen. Erstens muss wegen der geringen Energieunterschiede, die über die Selektivität entscheiden – sie liegen in der Größenordnung von 2–20 kJ mol<sup>-1</sup> –, der Konformationsraum an den und um die Übergangszustände herum sehr sorgfältig abgesucht werden. Zweitens ist es unabdingbar, viele Katalysator-Substrat-Kombinationen testen zu können. Für eine breitere Anwendung muss deshalb ein schnellerer und allgemeinerer Ansatz gefunden werden. Besonders vielversprechend ist eine MM-Methode mit QM-Vorgaben (quantum-guided MM). Wiest et al. führten zunächst eine Feldgus-Landis-Rechnung auf vollständigem DFT-Niveau mit zwei achiralen Liganden und Me-Duphos sowie seinem Verwandten Ethylenbis[(2R,6R)-dimethyloxaphosphorinan] (tmbop) durch. Nun waren die

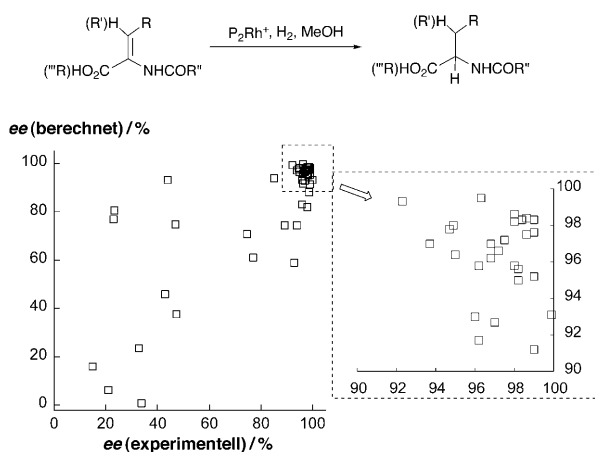
berechneten Energien für die H<sub>2</sub>-Addition ( $\eta^2 \rightarrow \eta^1, \eta^1$ ) und die migratorische Insertion zum Alkylhydrid ähnlich.<sup>[17a]</sup> Dieselbe Gruppe, nun um Norrby erweitert, entwickelte anschließend ein speziell zugeschnittenes Kraftfeld, das QM-Daten einschließlich der TS-Struktur für die migratorische Insertion und die berechneten zweiten Ableitungen des entsprechenden Prozesses enthält. Dieser als Q2MM bezeichnete Ansatz sollte sicherstellen, dass das MM-Modell den Bereich um die Übergangszustände zuverlässig abbildet.<sup>[17b]</sup> Zusätzlich wird der dem TS-Vektor zugeordnete negative Eigenwert willkürlich als groß positiv festgelegt, wodurch die TS-Optimierung als Minimierung durchgeführt werden kann (Abbildung 3). Zwar verhält sich dieser Modell-TS bei Störungen durch andere Katalysator-Substrat-Kombinationen nicht korrekt, aber dafür werden bei der Selektivitätsbestimmung Fehler sehr effektiv kompensiert.



**Abbildung 3.** Schematische Darstellung des Q2MM-TS-Kraftfeld-Ansatzes.

Die Entwicklung des Kraftfelds ist recht zeitaufwendig, doch als gewaltigen Vorteil von Q2MM kann man die Recheneffizienz sehen, die umfassende Konformationssuchen um die „Übergangszustände“ möglich macht. Wenn diese Rechnung ausschließlich mit Blick auf die H<sub>2</sub>-Addition durchgeführt wird, lassen sich die experimentellen *ee*-Werte für eine Vielzahl an vierfach substituierten symmetrischen Enamiden simulieren.<sup>[17b]</sup> Dieser Ansatz wurde zudem mit einem vollständigen Satz bekannter Liganden, die bei der asymmetrischen Hydrierung unterschiedliche Effizienz zeigen, sowie verschiedenen Substraten getestet. Die dabei erhaltene Korrelation war beeindruckend und wies bei einem Satz von 29 Versuchen nur 3 gravierende Anomalien auf (6 Ausreißer insgesamt bei 47 Rechnungen, einschließlich ESI-Daten aus Lit. [17b]). Sämtliche Rechnungen sagten die korrekte Produkthändigkeit voraus (Abbildung 4).<sup>[17c]</sup> Natürlich können die experimentellen *ee*-Werte erheblich von den jeweiligen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Druck, Ionenstärke etc.) beeinflusst sein, und nicht immer quantifizieren die Experimentatoren ihre Ergebnisse. Aus diesen Gründen ist es unrealistisch zu erwarten, dass berechnete Ergebnisse, bei deren Ermittlung solche Faktoren oft nicht sauber berücksichtigt werden, perfekt mit den experimentellen Daten übereinstimmen.<sup>[18]</sup>

Insgesamt stellt das Training eines klassischen MM-Kraftfelds mit qualitativ hochwertigen QM-Ergebnissen eine leistungsfähige Methode dar, um Katalysatoren zu entwickeln



**Abbildung 4.** Vergleich zwischen berechneten und experimentellen *ee*-Werten der Hydrierung von Enamiden. Getestet wurden Dipamp, Phanehos, Binap-, Duphos- und Bis-PP\*-Derivate sowie Dehydroamino-säuren und -ester als Liganden.

und zu verfeinern, auch wenn keine Rechenmethode absolut perfekt ist. Weil die energetischen Unterschiede bei der asymmetrischen Katalyse so fein sind, ist eine gründliche Sammlung von möglichen Konformationen essenziell. Dafür sind QM-Methoden mit DFT jetzt und auf absehbare Zeit zu teuer. Damit sind Methoden wie Q2MM eine attraktive Möglichkeit, die Enantioselektivität per Computer vorherzusagen, vorausgesetzt man kann den enantioselektiven Schritt identifizieren und ist bereit, in die vorgeschaltete und auf QM-Vorgaben aufbauende Entwicklung des Kraftfelds Zeit zu investieren. Ein Ansporn in diese Richtung soll nicht verschwiegen werden.<sup>[19]</sup>

Online veröffentlicht am 8. Mai 2009

- [1] J. J. Burbaum, R. T. Raines, W. J. Albery, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1989**, 28, 9293–9305.
- [2] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, **2006**, p. 358.
- [3] H. Lin, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, 117, 185–199.
- [4] a) IMOMM: F. Maseras, K. Morokuma, *J. Comput. Chem.* **1995**, 16, 1170–1179; b) ONIOM: T. Vreven, K. S. Byun, I. Komaromi, S. Dapprich, J. A. Montgomery, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 815–826.
- [5] K. N. Houk, P. H. Y. Cheong, *Nature* **2008**, 455, 309–313.
- [6] C. R. Corbeil, S. Thielges, J. A. Schwartzentruber, N. Moitessier, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2675–2678; *Angew. Chem. Int. Ed.*

- 2008**, 47, 2635–2638; ACE: asymmetric-catalyst evaluation (Evaluierung eines asymmetrischen Katalysators).
- [7] a) D. Balcells, F. Maseras, *New J. Chem.* **2007**, 31, 333–343; b) C. Bo, F. Maseras, *Dalton Trans.* **2008**, 2911–2919.
- [8] M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6327–6335.
- [9] T. Rasmussen, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5130–5138.
- [10] Auf der Grundlage von 3D-QSAR-Ansätzen für die Ligand-Substrat-Wechselwirkung: A. Bender, J. L. Jenkins, Q. Li, S. E. Adams, E. O. Cannon, R. C. Glen, *Annu. Rep. Comput. Chem.* **2006**, 2, 141–168.
- [11] a) J. C. Ianni, V. Annamalai, P.-W. Phuan, M. Panda, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5628–5631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5502–5505; b) M. C. Kozlowski, S. L. Dixon, M. Panda, G. Lauri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6614–6615; c) J. Huang, J. C. Ianni, J. E. Antoline, R. P. Hsung, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1565–1568.
- [12] M. Urbano-Cuadrado, J. J. Carbo, A. G. Maldonado, C. Bo, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47, 2228–2234.
- [13] J. M. Brown, *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Vol. 3, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 1073–1103; J. M. Brown, *Compr. Asymmetric Catal. I–III*, Vol. 1, Springer, Heidelberg, **1999**, S. 121–182.
- [14] I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7183–7194, zit. Lit.
- [15] a) S. Feldgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714–12727; b) C. R. Landis, S. Feldgus, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2985–2988; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2863–2866; c) S. Feldgus, C. R. Landis, *Catal. Met. Complexes* **2002**, 25, 107–135.
- [16] M. Li, D. Tang, X. Luo, W. Shen, *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, 102, 53–63 (migratorische Insertion als umsatzbestimmender Schritt (TLS) für strukturell einfache *P*-chirogene Diphosphane); I. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560–2572 (erneute Alkenassoziation als TLS für *t*Bu<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>Pr*t*BuMe).
- [17] a) P. J. Donoghue, P. Helquist, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 839–847; b) P. J. Donoghue, P. Helquist, P.-O. Norrby, O. Wiest, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, 4, 1313–1323; c) P. J. Donoghue, P. Helquist, P.-O. Norrby, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 410–411.
- [18] Siehe beispielsweise M. Alame, N. Pestre, C. de Bellefon, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 898–908.
- [19] D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1999–2034; wir danken einem Gutachter für diesen Hinweis.
- [20] Anmerkung bei der Korrektur (9. April 2009): Ein Vergleich von Rechenmethoden ergab, dass die experimentellen *ee*-Werte der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung für eine Reihe von C<sub>1</sub>-symmetrischen, flexiblen Phosphinophosphinitliganden am besten bei einer vollständigen DFT-Behandlung reproduziert werden: S. M. A. Donald, A. Vidal-Ferran, F. Maseras, *Can. J. Chem.* **2009**, 87, im Druck. Wir danken F.M. für eine Vorabkopie.