

Asymmetrische Gegenanion-vermittelte Übergangsmetallkatalyse: enantioselektive Epoxidierung von Alkenen mit Mangan(III)-Salen-Phosphatkomplexen**

Saihu Liao und Benjamin List*

Professor Eric N. Jacobsen zum 50. Geburtstag gewidmet

Aufbauend auf wegweisenden Arbeiten im Bereich der chiralen Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen,^[1] sowie auch unseren eigenen Forschungen zur Aminokatalyse,^[2] untersuchen wir aktuell die asymmetrische Gegenanion-vermittelte Katalyse (asymmetric counteranion-directed catalysis, ACDC) als allgemeine Strategie in der asymmetrischen Synthese.^[3] Nach dem ACDC-Konzept können katalytische Reaktionen, die über ein kationisches Intermediat verlaufen, hochgradig enantioselektiv sein, wenn im Katalysator ein chirales Anion zugegen ist. Nachdem wir das prinzipielle Funktionieren des Konzepts am Beispiel organokatalytischer Transferhydrierungen und Epoxidierungen nachweisen konnten,^[3,4] wurde die ACDC kürzlich durch Toste et al. (Gold-katalysierte Allen-Cyclisierung)^[5] sowie unsere Arbeitsgruppe (Palladium-katalysierte Tsuji-Trost- α -Allylierung von Aldehyden)^[6] auf die Übergangsmetallkatalyse übertragen. Weitere Studien zur Erkundung des Potenzials der ACDC in der Übergangsmetallkatalyse, insbesondere in Redoxreaktionen, sind von großem Interesse.^[7] Hier berichten wir nun über eine hochgradig enantioselektive Epoxidierung von Olefinen, die durch ein chirales Ionenpaar bestehend aus einem achiralen Mn^{III}-Salen-Kation und einem chiralen Phosphat-Anion katalysiert wird.

In Anlehnung an Arbeiten von Kochi et al. lieferten Jacobsen und Katsuki wichtige Beiträge zur katalytischen asymmetrischen Epoxidierung von nicht-aktivierten Alkenen durch die Einführung chiraler Mn^{III}-Salen-Komplexe.^[8,9] Diese Katalysatoren decken ein breites Substratspektrum ab, obgleich bei bestimmten Alkenklassen bislang keine hohen Enantioselektivitäten möglich sind. Von Interesse ist, dass kationische Mn-Salen-Komplexe C_2 -symmetrisch und somit in sich chiral sind, selbst wenn der Salen-Ligand achiral ist. Bei der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung fixiert das chirale

Rückgrat des Salen-Liganden den Komplex in einer der beiden möglichen enantiomorphen Konformationen. Üblicherweise werden neutrale Donorliganden eingesetzt, die das apikal koordinierte Anion des Mn-Komplexes ersetzen und dadurch Reaktivität und Enantioselektivität erhöhen.^[9e,10] Chirale neutrale Donorliganden wie Spartein oder chirale N -Oxide sind mit achiralen Mn-Salen-Komplexen kombiniert worden, wobei hierdurch das Gleichgewicht der beiden enantiomeren Konformationen auf eine Seite verschoben werden konnte. In den entsprechenden Epoxidierungsreaktionen wurden auf diese Weise akzeptable Enantiomerenüberschüsse erzielt.^[11]

Chirale Gegenanionen wurden bislang nicht in Mn-katalysierten Epoxidierungen eingesetzt, und wir stellen die Vermutung an, dass auch sie in der Lage sein sollten, die bevorzugte Bildung einer der beiden enantiomorphen Konformationen zu bewirken. Unser besonderes Augenmerk galt den vom Binol-Liganden abgeleiteten Phosphat-Anionen. Diese sollten durch die Wahl geeigneter 3,3'-Substituenten zum einen in der Lage sein, den kationischen Komplex in eine einzelne enantiomorphe Konformation zu lenken, und zum anderen, eine Chiralitätsverstärkung in der Mikroumgebung des Metallzentrums herbeizuführen (Abbildung 1). Insgesamt könnte dies zu einer neuen Klasse von chiralen Mn-Salen-Katalysatoren mit einzigartigen Eigenschaften führen.

Als erstes kombinierten wir das achirale Mn-Salen-Kation **1a** mit unterschiedlichen Binol-Phosphaten **2**. Die katalytisch

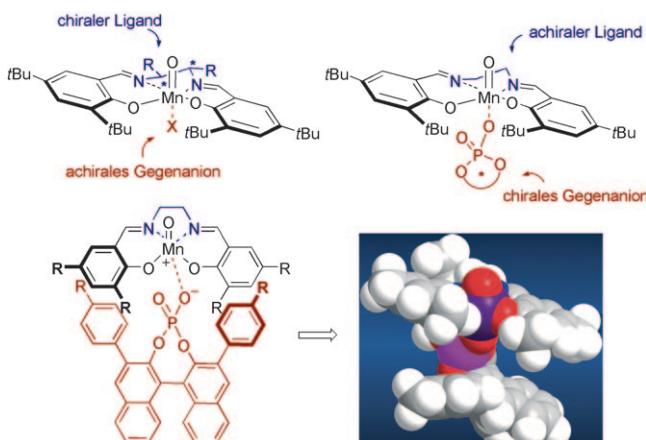


Abbildung 1. Grundlegender Entwurf und Modellierung eines chiralen Ionenpaar-Katalysators für Epoxidierungsreaktionen (R = CH₃ im 3D-Modell).

[*] S. Liao, Prof. Dr. B. List

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2982
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken dem China Scholarship Council (Stipendium an S.L.), der Max-Planck-Gesellschaft, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP 1179, Organokatalyse) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Auszeichnung an B.L.) für großzügige finanzielle Unterstützung. Unser Dank gilt weiterhin Dr. Artur Pinto sowie der GC-, HPLC- und Röntgen-Abteilung unseres Instituts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200905332> zu finden.

aktiven Ionenpaare bilden sich rasch beim Mischen der entsprechenden Phosphorsäure mit dem achiralen Mn-Salen-Chloridkomplex in Gegenwart von 1 Äquivalent NaOH und können direkt als Katalysatoren eingesetzt werden. Als Modellsubstrat verwendeten wir Chromen (**3**), das sich als geeignetes Substrat für Jacobsen-Katsuki-Epoxidierungen erwiesen hat und dessen Epoxid als pharmazeutische Zwischenstufe interessant ist.^[12] In Gegenwart von 10 Mol-% des Ionenpaar-Katalysators und 1.2 Äquivalenten Iodosobenzol (PhIO) als Oxidationsmittel wurde Chromen (**3**) in Benzol bei Raumtemperatur sehr effizient epoxidiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Umsätze und Enantiomerenverhältnisse (e.r.) mit unterschiedlichen Kombinationen von chiralen Phosphaten **2** mit dem achiralen Mn-Salen-Kation **1a**.

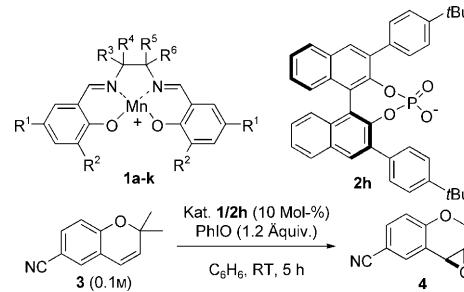
Nr.	R	Kat.	Umsatz [%] ^[a]	e.r. ^[b]		
					R ¹	R ²
1	Ph (2a)	1a/2a	89	54:46		
2	2,4,6-(iPr) ₃ -C ₆ H ₂ (2b)	1a/2b	>99	69:31		
3	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ (2c)	1a/2c	>99	75:25		
4	4-Biphenyl (2d)	1a/2d	87	79:21		
5	2-Naphthyl (2e)	1a/2e	>99	75:25		
6	9-Anthryl (2f)	1a/2f	83	56:44		
7	9-Phenanthryl (2g)	1a/2g	>99	74:26		
8	4- <i>t</i> Bu-C ₆ H ₄ (2h)	1a/2h	>99	95:5		

[a] Ermittelt durch GC-MS. [b] Ermittelt durch HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase.

Unter den zunächst untersuchten Phosphat-Anionen **2a–2d** (Einträge 1–4) erzielte **2d** die beste Enantioselektivität (e.r. 79:21). Weitere Binol-Phosphate mit anderen aromatischen Substituenten ergaben keine Verbesserung (Einträge 5–7). Mit der Überlegung, dass *para*-Substituenten an den 3,3'-Arenen entscheidend sein könnten, um die relativ weit entfernte Axialchiralität des Binaphthyl-Rückgrats in die Nähe des hypothetischen Mn^V-Oxo-Reaktionszentrums zu übertragen und auf diese Weise einige „Einfallswege“ des Olefins zu blockieren, synthetisierten wir das 4-*tert*-Butylphenylsubstituierte Phosphat **2h**. Tatsächlich katalysierte das Ionenpaar **1a/2h** die Epoxidierung glatt mit exzellenter Enantioselektivität von 95:5 e.r. (Eintrag 8). Das Olefin wurde in 30 min komplett umgesetzt und das Epoxid **4** in nahezu quantitativer Ausbeute (98 %) isoliert.

In der nächsten Stufe untersuchten wir das Phosphat-Anion **2h** in Kombination mit unterschiedlichen kationischen Mn-Salen-Komplexen **1a–k** unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Tabelle 2). Der Austausch der Substituenten am Mn-Salen-Komplex in 5,5'-Position von **1** (R¹) zeigte, dass die Enantioselektivität nicht nur von den elektronischen, sondern auch von den sterischen Eigenschaften der Subst-

Tabelle 2: Umsätze und Enantioselektivitäten mit unterschiedlichen Kombinationen achiraler Mn^{III}-Salen-Kationen und dem chiralen Phosphat-Anion **2h**.



Nr.	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ R ⁵ , R ⁶	Kat.	Umsatz [%] ^[a]	e.r. ^[b]
1	OSi(iPr) ₃	<i>t</i> Bu	H	1b/2h	90	82:18
2	OMe	<i>t</i> Bu	H	1c/2h	>99	68:32
3	H	<i>t</i> Bu	H	1d/2h	>99	83:17
4	Br	<i>t</i> Bu	H	1e/2h	>99	82:18
5	NO ₂	<i>t</i> Bu	H	1f/2h	>99	71:29
6	<i>t</i> Bu	H	H	1g/2h	>99	57:43
7	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	Me	1h/2h	>99	57:43
8	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu		1i/2h	>99	71:29
9	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu		1j/2h	>99	79:21
10	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu		1k/2h	>99	46:54
11 ^[c]	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	H	1a/2h	>99	97:3

[a] Ermittelt durch GC-MS. [b] Ermittelt durch HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase. [c] 0.05 M, 5 Mol-% des Katalysators **1a/2h** wurden verwendet.

tuenten abhängt (Einträge 1 und 2). Der in früheren Studien aufgezeigte Trend, dass Jacobsen-Katalysatoren mit elektro-nenschiebenden Substituenten bessere Enantioselektivitäten liefern,^[13] konnte bei unserem Katalysatorsystem nicht bestätigt werden. Beispielsweise lieferte der Methoxy-substituierte Katalysator **1c/2h** geringere Enantioselektivitäten als das Brom-substituierte Derivat **1e/2h** (Einträge 2 bzw. 4). Auch der Einfluss unterschiedlicher Diamin-Brücken im Salen-Liganden wurde untersucht (Einträge 7–10), wobei Ethylen-diamin die besten Ergebnisse erbrachte. Beim Austausch des Lösungsmittels nahm die Enantioselektivität mit höherer Polarität ab. Abschließende Optimierungen, wie die Verringerung der Substratkonzentration auf 50 mM und der Katalysatorkonzentration auf 5 Mol-%, ermöglichen schließlich die Synthese von **4** in praktisch quantitativer Ausbeute und mit einer nochmals verbesserten Enantioselektivität von 97:3 e.r. (Eintrag 11).

Als nächstes untersuchten wir das Substratspektrum der Reaktion. Wie Tabelle 3 zeigt, werden unterschiedlichste Olefine rasch und effizient epoxidiert. Chromene (Einträge 1–12), offenkettige *cis*-Alkene (Einträge 14, 17) und Zimtsäuren (Einträge 18, 19) werden in guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten (92:8 bis 98:2 e.r.) in die Epoxide überführt. Diverse funktionelle Gruppen wie Ether-, Nitro-, Ester- und Nitrilgruppen werden toleriert. Im Allgemeinen liefert unser Ionenpaar-Katalysator **1a/2h** in etwa die

Tabelle 3: Substratspektrum bei Epoxidierungen mit dem Katalysator **1a/2h**.

Reaction scheme: $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}' \xrightarrow[0.05 \text{ M}]{\text{1a/2h} \text{ (5 Mol-\%)}, \text{PhIO (1.2 Äquiv.)}, \text{C}_6\text{H}_6, \text{RT}, 2-12 \text{ h}} \text{R}-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}')-\text{R}''$

Nr.	Alken	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]	e.r. ^[b]
1			98	97:3
2			83	96:4
3			81	95:5
4			88	96:4
5			97	95:5
6			98	98:2
7			98	95:5
8			93	97:3
9			99	97:3
10			99	98:2
11			98	97:3
12			97	97:3
13			80	85:15
14 ^[d]			81 (6:1)	94:6
15			90	66:34
16			92	92:8
17 ^[e]			97 (1:3)	96:4
18 ^[f]			92 (3:1)	97:3
19 ^[g]			93 (4:1)	98:2

[a] Ausbeuten der isolierten Produkte. [b] Diastereomerieverhältnis der *cis*/*trans*-Epoxide. [c] Ermittelt durch HPLC- oder GC-Analyse an chiraler stationärer Phase. [d] e.r. des *trans*-Produkts 76:24. [e] e.r. des *cis*-Produkts 78:22. [f] e.r. des *trans*-Produkts 90:10. [g] e.r. des *trans*-Produkts 95:5.

gleichen Enantioselektivitäten wie der Jacobsen-Katalysator; mit elektronenarmen Alkenen (Einträge 6, 18 und 19) und Styrol ergibt unser Katalysatorsystem etwas bessere Enantioselektivitäten.^[10b,12]

Die Absolutkonfiguration des Epoxid **4** wurde durch Vergleich der HPLC-Retentionszeiten und des Drehwerts mit Literaturdaten bestimmt.^[11b] Hierbei zeigte sich, dass das Ionenpaar **1a/(S)-2h** das *S,S*-Enantiomer des Epoxids liefert. Diese Beobachtung stimmt mit unserer aus der Konformationsanalyse des Katalysators erhaltenen Erwartung überein. Demzufolge stabilisiert das *S*-konfigurierte Phosphat **2h** eine der beiden enantiomorphen Konformationen des kationischen Mn-Komplexes. Diese spezifische „Absolutkonformation“ ist offensichtlich identisch mit der des *S,S*-konfigurierten Jacobsen-Katalysators, bei dem die Chiralität vom chiralen Rückgrat stammt. In gewisser Weise kann man die Rolle unseres Anions mit einer Hand vergleichen, die ein Werkzeug hält. Durch die Chiralität der Hand wird das gesamte Ensemble chiral. In analoger Weise ist das chirale Anion in der Lage, eine chirale Konformation des kationischen Katalysators „einzufrieren“, wodurch dieser zu einem enantioselektiven Katalysator wird. Die exakte Trajektorie, auf der sich das Olefin dem Mn-Oxo-Zentrum nähert, ist von großem Interesse, und die strukturelle Charakterisierung unseres Ionenpaar-Katalysators wird derzeit mit Nachdruck verfolgt.^[14]

Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft unseres Katalysators ist seine hohe Reaktivität, die zusätzliche neutrale Liganden zur Erhöhung der Katalysatoraktivität überflüssig macht. Ganz im Gegenteil führt die Zugabe eines solchen Liganden (NMO, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid) zur Reaktionsmischung wie vermutet zu einer drastisch verminderten Enantioselektivität und Reaktivität. Die hohe Aktivität unseres Ionenpaar-Katalysators könnte durch einen verminderten kovalenten Charakter des sterisch überfrachteten („frustrierten“)^[15] Mangan-Phosphat-Lewis-Paars erklärt werden. Diese Situation verstärkt den kationischen Charakter des Mn-Komplexes, welcher vermutlich Grundvoraussetzung für dessen Reaktivität ist. Dennoch ist klar, dass noch viel Arbeit nötig ist, um die mechanistischen und strukturellen Aspekte dieses Katalysator-Systems zu klären.

Zusammengefasst stellt der Ionenpaar-Epoxidierungskatalysator **1a/2h**, bestehend aus einem achiralen Mn-Salen-Komplex und einem chiralen Phosphat-Gegenanion, eine weitere Anwendung des leistungsfähigen Konzepts der asymmetrischen Gegenanion-vermittelten Katalyse dar. Die besondere Funktion des chiralen Anions liegt in der Fixierung einer enantiomorphen Konformation des kationischen Katalysators. In unserer Arbeitsgruppe ist diese faszinierende Möglichkeit der asymmetrischen Katalyse zurzeit Gegenstand mechanistischer Studien und dient als Grundlage für die Entwicklung neuer Katalysatoren für andere Reaktionen.

Experimentelles

6-Cyan-2,2-dimethylchromen (**3**, 18 mg, 0.1 mmol), frisch hergestelltes Iodosobenzol (26 mg, 0.12 mmol) und Katalysator **1a/2h** (0.005 mmol, 5 Mol-%) wurden in wasserfreiem Benzol (2 mL) gelöst, und das entstehende Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittel und säulenchromatographischer Aufreinigung des Rückstands an Kieselegel (Hexan/EtOAc 10:1) wurde das reine Epoxid (*S,S*)-**4** (20 mg,

0.098 mmol, 98 %) mit 97:3 e.r. erhalten (ermittelt durch HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase).

Eingegangen am 23. September 2009
Online veröffentlicht am 14. Dezember 2009

Stichwörter: ACDC · Alkene · Asymmetrische Epoxidierung · Chirale Gegenanionen · Phosphate

- [1] a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112.
- [2] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824, zit. Lit.
- [3] a) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195; b) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368–13369.
- [4] a) X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119–1122; b) X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070–6071.
- [5] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499.
- [6] S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337.
- [7] Ähnliche Studien: a) J. Lacour, V. Hebbe-Viton, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373–382; b) D. B. Llewellyn, D. Adamson, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165–4166; c) H. Furuno, T. Hanamoto, Y. Sugimoto, J. Inanaga, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 49–52; d) R. Dorta, L. Shimon, D. Milstein, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 751–758; e) C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967–6969; f) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6189–6193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073–6077; g) M. Hatano, Y. Hattori, Y. Furuya, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2321–2324; h) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carbone, F. Pesciaioli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403–1405; i) L. Hamilton, T. Kanai, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984–14986; j) C. Carter, S. Fletcher, A. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1995–2004.
- [8] a) K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309–2320; b) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803; c) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345–7348.
- [9] Übersichtsartikel: a) T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 131–147; b) T. Katsuki, *Synlett* **2003**, 0281–0297; c) P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410–421; d) J. F. Larwo, E. N. Jacobsen, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123–152; e) E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563–1602; f) T. R. J. Achard, L. A. Clutterbuck, M. North, *Synlett* **2005**, 1828–1847.
- [10] Untersuchungen zum Einfluss des Donorliganden: a) R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1991**, 265–266; b) L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320–4323; c) P. Pietikäinen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4319–4326; d) J. P. Collman, L. Zeng, J. I. Brauman, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2672–2679.
- [11] a) T. Hashihayata, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1996**, 1079–1081; b) T. Hashihayata, Y. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9541–9552; c) K. Miura, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 783–785.
- [12] N. H. Lee, A. R. Muci, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5055–5058.
- [13] E. N. Jacobsen, W. Zhang, M. L. Güler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6703–6704.
- [14] Aktuelle mechanistische Studien: a) L. Kürti, M. M. Blewett, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2009**, DOI: 10.1021/ol901859d; b) P. Fristrup, B. B. Dideriksen, D. Tanner, P. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13672–13679; c) W. Adam, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5068–5073; d) T. Nishida, A. Miyafuji, Y. N. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7053–7058; e) H. Jacobsen, L. Cavallo, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 800–807.
- [15] D. W. Stephan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1535–1539.