

Der „unparteiische“ Ansatz: Strategien zur Entwicklung von racemischen chiralen Katalysatoren

Louise A. Evans, Neil S. Hodnett und Guy C. Lloyd-Jones*

Asymmetrische Katalyse · Chiralität · Hochdurchsatz-Screening · Ligandendesign · Synthesemethoden

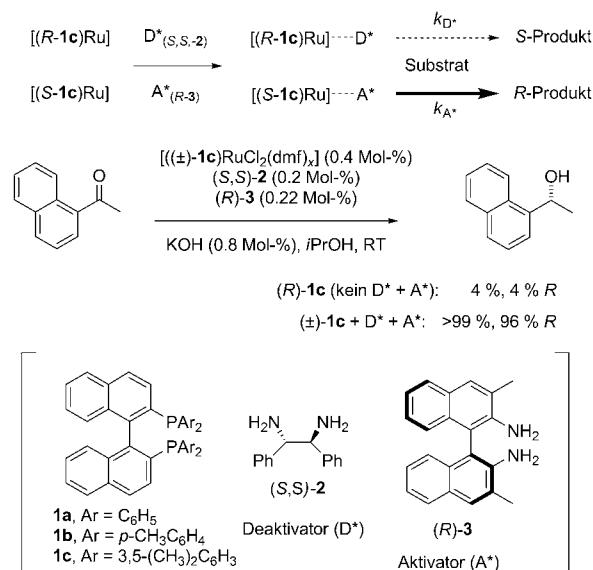
Die asymmetrische Katalyse ist in erster Linie mit der Anwendung von enantiomerenreinen chiralen Liganden und Katalysatoren verbunden. Obwohl racemische chirale Katalysatoren in relativ großem Umfang in Polymerisationen eingesetzt wurden, blieben sie in der organischen Synthese und Katalysatorentwicklung bisher weitgehend außen vor. Dieser Kurzaufsatz trägt verschiedene Aspekte der strategischen Anwendung von racemischen Liganden und Katalysatoren zusammen, angefangen von der Abschätzung ihrer Selektivität und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses, über die regio- und stereochemische Kontrolle von Reaktionsverläufen, bis hin zu mechanistischen Studien. Die Ausführungen lassen klar erkennen, dass der „unparteiische“ Ansatz, ob für sich allein oder in Verbindung mit enantiomerenreinen Katalysatoren, vielversprechende Perspektiven bietet.

1. Einführung

Auch wenn mechanistische Einblicke und Hochdurchsatzmethoden in zunehmendem Maße die Entwicklung der asymmetrischen Katalyse basierend auf Intuition, Screening und Zufall vorantreiben, kann die Synthese der benötigten neuartigen Liganden und Katalysatoren als der limitierende Faktor auftreten. Beispielsweise gründet die homogene asymmetrische Katalyse zwar nach wie vor stark auf dem Einsatz von Edelmetallen, dennoch ist es oftmals der enantiomerenreine Ligand, der die meisten Kosten verursacht. In diesem Kurzaufsatz geben wir einen Überblick über Anwendungen chiraler Liganden in racemischer Form. Dieser „unparteiische“ Ansatz kann von beträchtlichem Nutzen für die Synthese und die Suche nach neuartigen Katalysatoren sein und sogar den Nutzen mechanistischer Untersuchungen mit enantiomerenreinen Katalysatoren übertreffen.

Bevor wir racemische Katalysatorsysteme diskutieren, betrachten wir das Konzept der „bevorzugten Diskriminierung“ als eine der bestausgereiften Alternativen zur direkten Verwendung enantiomerenreiner Katalysatoren. Dieser äußerst leistungsfähige Ansatz wurden ausgiebig besprochen,^[1]

und wir wollen ihn hier nur kurz mit Verweis auf die asymmetrische Hydrierung mittels binap-Liganden illustrieren (**1**; Schema 1; binap = 2,2'-Bis(diarylphosphanyl)-1,1'-binaphthalin).^[2] Im Schritt der asymmetrischen Deaktivierung deaktiviert ein einzelnes Enantiomer eines chiralen „Gifts“ (D^*) selektiv eines der Enantiomere des racemischen Katalysators (Schema 1) und lässt so das entgegengesetzte Enantiomer für die Katalyse der ge-



Schema 1. Aktivierungs-Deaktivierungs-Strategie mit Diaminen als selektivem Deaktivator (D^* ; **2**) und Aktivator (A^* ; **3**) in der Ru-katalysierten asymmetrischen Transferhydrierung mit racemischem Xylylbinap (\pm)-**1c**. dmfc = Dimethylformamid.

[*] Dr. L. A. Evans, Dr. N. S. Hodnett, Prof. Dr. G. C. Lloyd-Jones
School of Chemistry, University of Bristol
Cantock's Close, Bristol, BS8 1TS (UK)
E-Mail: guy.lloyd-jones@bristol.ac.uk

wünschten Reaktion zurück. Das Konzept wurde von Brown et al.^[3] erschlossen und durch Faller und Tokunaga^[4] anhand der Ru-katalysierten kinetischen Racematspaltung von 2-Cyclohexenol weiter erforscht. Für letztere Reaktion wurde gefunden, dass (1S,2R)-Ephedrin selektiv das *S*-Enantiomer von $[(\pm)\text{-1a}]\text{RuCl}_2(\text{dmf})_x$] deaktiviert.

Der hierzu gegensätzliche Ansatz ist die asymmetrische Aktivierung, die sogar mit einer substöchiometrischen Menge des Aktivators (A^*) effektiv sein kann. Zum Beispiel zeigten Noyori, Mikami und Mitarbeiter,^[5] dass das *R*-Enantiomer von $[(\pm)\text{-1b}]\text{RuCl}_2(\text{dmf})_x$] durch das Diamin (*S,S*)-**2** selektiv aktiviert wird und einen neuen Katalysator ergibt, der eine höhere Aktivität und Selektivität als der enantiomerenreine Katalysator aufweist. Aktivierung und Deaktivierung können in einem Tandemprozess angewendet werden, um so die differenzielle Aktivität der beiden enantiomeren Formen des Katalysators zu maximieren.

Ein herausragendes Beispiel stammt von Mikami et al.,^[6] bei dem (*S,S*)-**2** und (*R*)-**3** das *R*- bzw. das *S*-Enantiomer von $[(\mathbf{1c})\text{RuCl}_2(\text{dmf})_x]$ simultan aktivieren und deaktivieren, um eine hoch effektive enantioselektive Hydrierung von Keton-Substraten zu erzielen (Schema 1).

2. Polymerisationen

Historisch gesehen ist es das Gebiet der Polymerisationen, in dem racemische chirale Katalysatoren am breitesten eingesetzt wurden. Dies röhrt hauptsächlich daher, dass bei Polymerisationen vornehmlich relative und nicht absolute Konfigurationen gesteuert werden müssen – ein ideales Anwendungsfeld für enantiomere Katalysatoren, insbesondere wenn das Monomer chiral und racemisch ist.

2.1. Prochirale Monomere

In Anbetracht der multiplen aktiven Zentren in den heterogenen Ziegler-Natta-Katalysatoren der ersten Generation befasste man sich bald mit der Entwicklung von homogenen chiralen Single-Site-Katalysatoren, die eine isospezifische Propylenpolymerisation zu katalysieren vermögen.^[7] Im Jahr 1984 erforschte Ewen^[8] die Korrelation zwischen der Chiralität des Metallocens und der Isotaktizität der Propylenpolymerisation mit dem racemischen Indenylkomplex **4**.^[9] Wenig später fand man, dass die stabileren Metallocensysteme **5** und **6**^[10] isotaktisches Polypropylen (*i*PP) in sehr viel höherer Ausbeute liefern. Eine große Zahl von Katalysatoren wurde mittlerweile erforscht,^[11] und wir stellen nur ein paar Beispiele in Schema 2 heraus. Racemische Katalysatoren wurden auch in der stereokontrollierten Ringöffnungspolymerisation (ROMP) eingesetzt. Zum Beispiel bewirkt racemisches Mo/Alkyliden (\pm)-**14** die ROMP der *meso*-Norbornadiene **15a** und **15b** in der Weise,^[17] dass das propagierende Intermediat den inserierten Bicyclus wiederholt mit dem gleichen Chiralitätssinn desymmetrisiert und so die Isotaktizität der wachsenden Polymerkette (**16**) aufrechterhält (Schema 3).



Louise Evans erhielt 2007 ihren MSci an der University of Bristol und promovierte dort 2010 bei Professor Guy Lloyd-Jones über palladiumkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierungen. Anschließend trat sie ein Postdoktorat bei Professor Dudley Shallcross in Bristol an. Ihre Forschungen betreffen den Bereich der Atmosphärenchemie und umfassen eine Kollaboration mit Professor Lloyd-Jones zur Synthese von isotopenmarkierten Alkylhalogenverbindungen und Organonitraten.



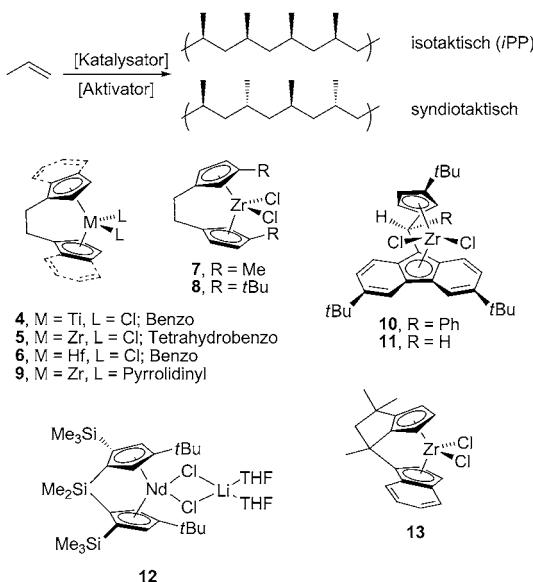
Neil Hodnett erhielt 1999 seinen MSci an der University of Bristol und promovierte dort 2003 bei Professor Guy Lloyd-Jones über die Entwicklung einer neuartigen Methode zum Screening racemischer Katalysatoren. 2003 schloss er sich der Gruppe um Professor Véronique Gouverneur an der University of Oxford an, wo er sich mit der Synthese von enantiomerenangereicherten Dihydropyranonen durch sequentielle anti-körperfektierte kinetische Racematspaltung mit Pd-katalysiertem oxidativem Ringschluss beschäftigte. Seit 2004 arbeitet er bei GlaxoSmithKline in der Abteilung Chemical Development.



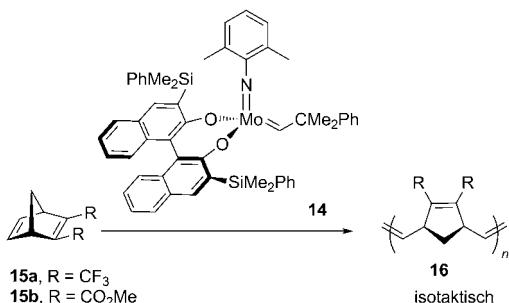
Guy Lloyd-Jones studierte an der Huddersfield Polytechnic (BSc. 1989) und der Oxford University (D.Phil. bei John M. Brown FRS, 1992). Er absolvierte ein Postdoktorat an der Universität Basel bei Andreas Pfaltz, bevor er 1996 eine Professur an der University of Bristol antrat. Seine Forschungen gelten der Entwicklung und den Mechanismen organischer und metallorganischer Reaktionen durch Kombination von Isotopenmarkierung mit spektroskopischen, spektrometrischen, kinetischen und computergestützten Analysen.

2.2. Chirale Monomere

Die Kombination eines chiralen Monomers mit einem chiralen Katalysator führt naturgemäß zur Möglichkeit von match/mismatch-Effekten und infolgedessen einer kinetischen Racematspaltung mit fortschreitender Polymerisation. Mit einem racemischen Katalysator resultiert dementsprechend eine parallele kinetische Racematspaltung, in der die beiden Enantiomere des zugeführten Monomers wachsende Polymerketten mit gleichen Geschwindigkeiten auseinanderseparieren. Ein herausragendes Beispiel ist die Ringöffnungspolymerisation (ROP) von Lactid (**17**) zur Bildung von Polymilchsäure (PLA), einem wichtigen biologisch abbaren Polymer aus nachwachsenden Rohstoffen (Schema 4). Zur Herstellung der stereoregulären, hoch kristallinen Polymere wurde anfangs enantiomerenreines *L*-**17** benötigt. Die hohen Kosten dieses Materials führten jedoch zur Entwicklung der racemischen Al/Salen-Katalysatoren *rac*-**18ab** und (\pm)-**19**, die *D,L*-**17** in isotaktisches *D,L*-PLA mit höherer Kristallinität als *L*-PLA überführen (Schema 4).^[18–22] Eine ähnliche parallele kinetische Racematspaltung findet bei der Bildung isotaktischer Polyether aus racemischen endständi-



Schema 2. Racemische (\pm)-ansa-Metallocenkomplexe 4,^[8,9] 5/6,^[10] 7/8,^[12] 9,^[13,14] 10/11^[15] und 12/13,^[16] bei denen die Aktivität und Taktizität der Polypropylenbildung von der Chiralität des Katalysators abhängen. THF = Tetrahydrofuran.

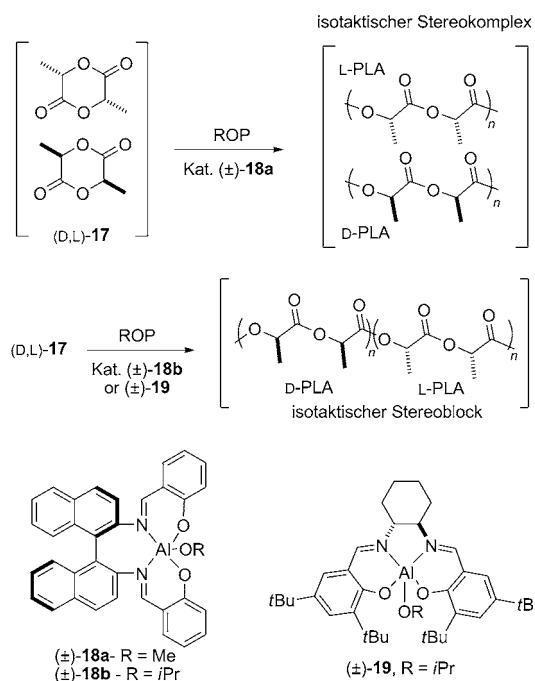


Schema 3. Stereoselektive ROMP der Diene 15 mit (\pm)-14 als Katalysator.

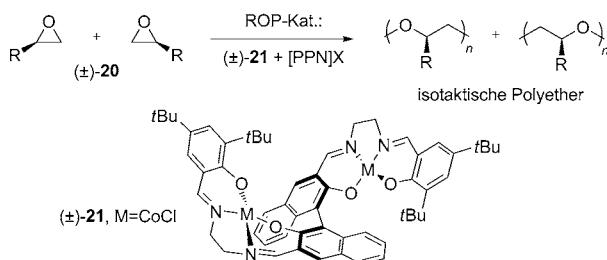
gen Epoxiden (20) mit racemischem (\pm)-21 statt (Schema 5).^[23]

3. Vorhersage und Messung

Eine der weniger erforschten Rollen racemischer Liganden und Katalysatoren ist ihre Anwendung zur Bestimmung von Enantioselektivität und Enantiomerenreinheit. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die grundlegenden Konzepte der enantioselektiven Katalyse tief im Gebrauch von enantiomerenreinen „Ein-Katalysator“-Systemen verwurzelt sind und deshalb auch graphisch in Form einzelner Katalysezyklen vermittelt werden. Racemischen Katalysatoren sind (spiegelbildliche) Katalysezyklen inhärent, deren relative Umlaufgeschwindigkeiten davon abhängen, ob endogene oder exogene chirale Spezies eine Störung verursachen können; dieser letztgenannte Punkt bietet uns Möglichkeiten für Vorhersage und Messung.



Schema 4. Ringöffnungspolymerisation (ROP) des *rac*-Lactids 17 zu Polymilchsäure (PLA) durch racemische Aluminiumalkoxid-Katalysatoren.



Schema 5. Isospezifische ROP der racemischen Epoxide 20 (R = Me, Et, Vinyl, Ph, BnO, CF₃). [PPN]X = [Ph₃P=N-PPh₃][tBuCH₂CO₂].^[23]

3.1. Kinetische Racematspaltung

Die Fähigkeit, anhand der racemischen Form eines Katalysators das Enantioselektivitätspotential eines seiner einzelnen Enantiomere in der asymmetrischen Synthese oder der Racematspaltung vorherzusagen, böte einen guten Ansatzpunkt, um das Spektrum an Katalysatorstrukturen zu erweitern. Im Jahr 2001 zeigten Lloyd-Jones und Mitarbeiter, dass unter bestimmten Reaktionsbedingungen aus einem racemischen Liganden abgeschätzt werden kann, welche Selektivität seine enantiomerenreine Form aufweisen sollte.^[24] Die Methode ist auf kinetische Racematspaltungen zugeschnitten, allerdings koppelten Pfaltz und Mitarbeiter kürzlich diesen Ansatz^[25] mit ihrer massenspektrometrischen Rückreaktionsanalyse^[26] und erweiterten damit den möglichen Anwendungsbereich deutlich. Das Konzept^[24] beruht auf der Störung einer perfekten parallelen kinetischen Racematspaltung, bei der enantiomere Substrate mit identi-

schen Reaktionsgeschwindigkeiten umgesetzt werden, durch einen Enantiomer-selektiven dualen Katalysator mit dualem Katalysezyklus. Wenn die beiden Katalysezyklen von einem racemischen Katalysator herrühren, (+)-CAT und (-)-CAT

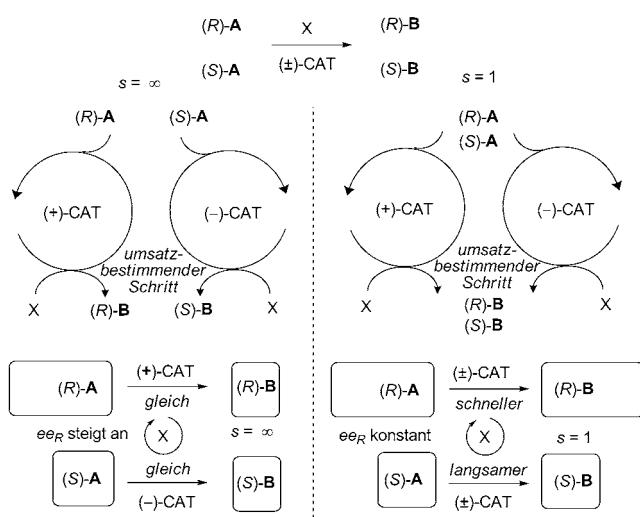


Abbildung 1. Ein allgemeines racemisches Katalysatorsystem, welches unter Bedingungen, bei denen [X] und nicht [A] umsatzbestimmend ist, das scalemische Substrat A (Größe der Kästen repräsentiert den jeweiligen Anteil des Enantiomers) in das Produkt B umwandelt. Dargestellt sind die beiden Extremfälle der Selektivität in der kinetischen Racematspaltung ($s = \infty$ und $s = 1$).^[24]

(Abbildung 1), kann man sich zwei Extremfälle vorstellen: 1) Der Katalysator ist perfekt selektiv ($s = \infty$; Abbildung 1, links) für das komplementäre Enantiomer des Substrats (A), oder 2) er ist völlig unselektiv ($s = 1$; Abbildung 1, rechts).

Für $s = \infty$ treten die Enantiomere in völlig separate Katalysezyklen ein, und für $s = 1$ treten die Enantiomere mit gleicher Effizienz in beide Katalysezyklen ein. Je höher die Selektivität s ist, desto größer ist also die gegenseitige Abschottung der Katalysezyklen, und das Problem besteht nun darin, wie das Ausmaß dieser Abschottung bestimmt werden kann. Die Lösung des Problems lieferten Studien von Systemen, bei denen die Umlaufgeschwindigkeit des Katalysators durch einen anderen Reaktanten, X, oder durch einen Stofftransferprozess „geregelt“ wird.^[27,28] Unter diesen limitierenden Reaktionsbedingungen hängen die Umlaufgeschwindigkeiten der enantiomeren Katalysezyklen nicht länger von der Substratkonzentration (oder dessen Enantiomerenreinheit) ab, und die Umlaufgeschwindigkeit von (+)-CAT ist nun dieselbe wie die von (-)-CAT. Durch den Einsatz scalemischer Substrate ($0 < ee_A < 100$) können nun qualitative Informationen über die Größe des s -Wertes erhalten werden (Abbildung 1).

Für $s = \infty$ ist die Abschottung perfekt, und der Katalysator entfernt (R) -A und (S) -A mit identischen Geschwindigkeiten aus dem verbliebenen scalemischen Pool, was zu einem allmählichen Anstieg des ee -Wertes führt. Für $s = 1$ hingegen gibt es keine Abschottung, und (R) -A und (S) -A konkurrieren um beide Katalysezyklen. Sie reagieren nun mit Geschwindigkeiten proportional zu ihrer Konzentration, und

der ee -Wert des Substrats (und des Produkts) bleibt konstant. Kinetische Simulationen bestätigten das Funktionieren der Strategie und zeigten auf, dass ein anfängliches scalemisches Substrat von 60 % ee optimal für die qualitative Ermittlung der relativen Größen von s für eine Serie von Katalysatoren war.^[24] Die Ermittlung der Kinetiken^[27] einer Reihe von katalytischen Reaktionen,^[28] die das Potenzial für kinetische Racematspaltungen und die erforderliche Substratabhängigkeit pseudo-nullter Ordnung besaßen,^[29] brachte zwei geeignete Testreaktion zum Vorschein. Die erste war die Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung (Pd-AAA), bei der der nukleophile Angriff des π -Allyl/Pd-Intermediats häufig umsatzbestimmend ist, mit einer Abhängigkeit pseudo-nullter Ordnung von der Allylesterkonzentration.^[30]

Der Gang des ee -Wertes von Cyclohexenacetat ((S)-22; $ee_0 = 62\text{--}64\%$) in der Pd-AAA mit Natriumdimethylmalonat unter Verwendung der bekannten Liganden (\pm) -23, (\pm) -24a und (\pm) -24b ließ auf (\pm) -24b als den am besten geeigneten Liganden schließen (Abbildung 2). Obwohl die Auftragungen von Δee gegen c beträchtliche Abweichungen von der idealen Kurvenform aufwiesen, konnte durch Verwendung der enantiomerenreinen Liganden bestätigt werden, dass die vorhergesagte relative Reihenfolge der Selektivitätsfaktoren s korrekt war. Zwei neue Liganden, (\pm) -24c und (\pm) -24d, wurden daraufhin getestet. Keiner der beiden war kommerziell erhältlich, aber beide konnten leicht in racemischer Form hergestellt werden. Der „ Δee -gegen- c “-Test für scalemisches (S)-22 ergab, dass beide Liganden bessere Ergebnisse liefern als 24b. Die Racematspaltung von 1,2-Diaminocyclopentan und die anschließende Untersuchung von (R,R) -24c in der kinetischen Racematspaltung von (\pm) -22 ergab den Wert $s \geq 100$ (unter Verwendung der Kagan-Beziehung).^[31]

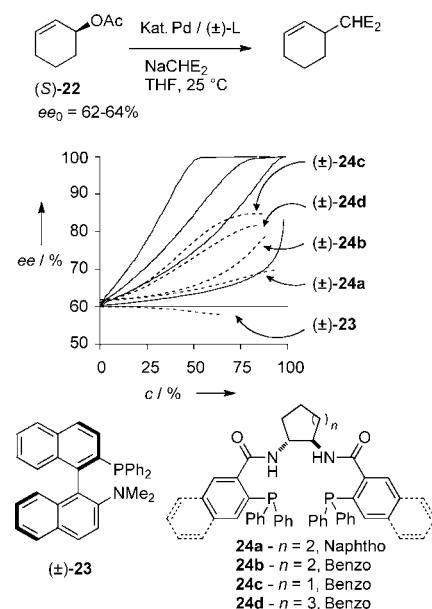


Abbildung 2. Gang des ee -Wertes (y -Achse) von scalemischen (S)-22 als Funktion des Umsatzes in Pd-AAA-Reaktionen (c , x -Achse) mit racemischen Liganden 23 und 24a–d. Gestrichelte Linien: Daten. Durchgezogene Linien: ideale Kurven für $s = 1, 2, 5, 10$ und 50 . $E = CO_2Me$.

was den für *(R,R)*-**24b** unter identischen Reaktionsbedingungen erhaltenen Wert um mehr als das Doppelte übertrifft.^[24]

Die zweite Testreaktion war die Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung, für die man einen Mn/PhIO-Redoxprozess als umsatzbestimmend erwartete,^[32] welcher für die erforderliche Abhängigkeit pseudo-nullter Ordnung im Alkensubstrat sorgt.^[29] Die mit dem scalemischen Alken (*R*)-**25** erhaltenen Ergebnisse des „Δee-gegen-*c*“-Tests wiesen darauf hin, dass die Liganden **26a** und **26b** beide selektiver sind als **26c** (Abbildung 3). Dies ist im Einklang mit dem etablierten

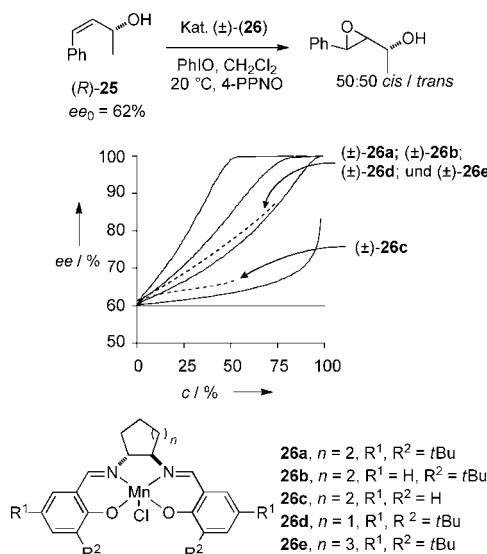
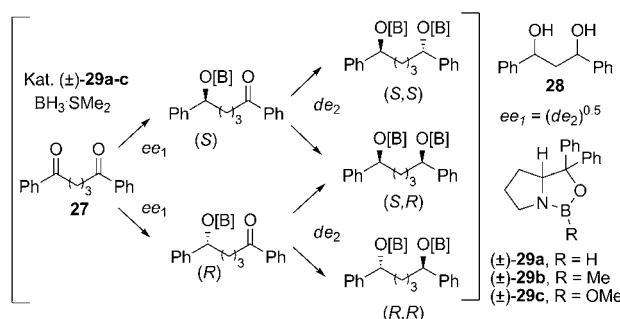


Abbildung 3. Gang des ee-Wertes (y-Achse) von scalemischer (S)-**25** als Funktion des Umsatzes in Epoxidierungen (c, x-Achse) mit den racemischen Katalysatoren (±)-**26a–e**. Gestrichelte Linien: Daten. Durchgezogene Linien: ideale Kurven für *s*=1, 2, 5, 10 und 50. 4-PPNO = 4-Phenylpyridin-N-oxid.

Reaktionsmodell, demzufolge die *t*Bu-Substituenten am Salen-Ring den Angriff des Alkens unselektiv blockieren.^[33] Experimente mit enantiomerenreinen Katalysatoren bestätigten, dass **26c** (*s*=2) eine beträchtlich niedrigere Selektivität aufweist als **26a** und **26b** (*s*≥6). Obwohl das System näher am idealen Verhalten ist als der Pd-AAA-Prozess,^[34] erlaubte die Methode keine schlüssige Unterscheidung zwischen **26a** (*s*=9) und **26b** (*s*=6). Weitere Tests mit den neuartigen Katalysatoren (±)-**26d** und (±)-**26e** ergaben praktisch gleiche Selektivitäten wie mit (±)-**26a**,^[27] ein Ergebnis, das später durch Gilheaney und Daly in einer konventionellen Jacobsen-Katsuki-Epoxidation bestätigt wurde.^[35]

3.2. Prochirale Substrate

Einen anderen Ansatz verfolgten Kagan und Mitarbeiter,^[36] die eine zweistufige, sequentielle Reduktion des Diketons **27** zum Diol **28** mit BH₃·SMe₂ und (±)-**29** als Katalysator analysierten (Schema 6). Unter den Bedingungen, dass 1) die Stereoselektivität beider Schritte identisch ist, und



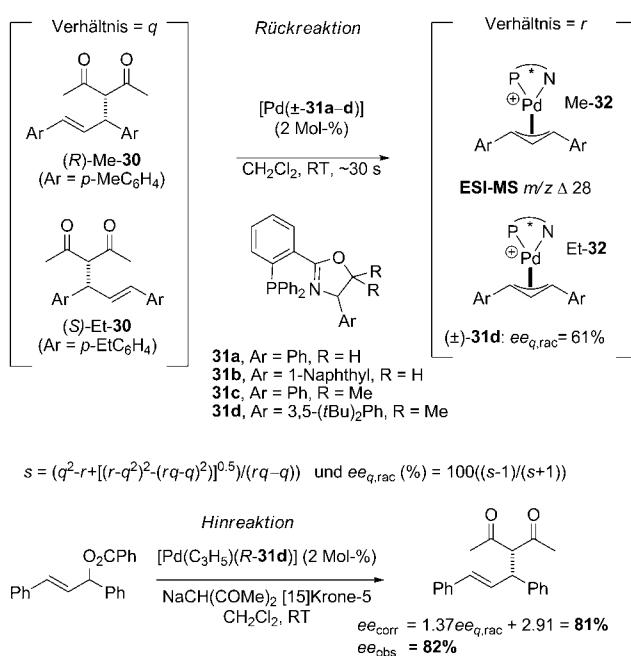
Schema 6. Bestimmung der Diastereoselektivität bei der Bildung des Diols **28** aus der konsekutiven asymmetrischen Reduktion des Diketons **27** zur Vorhersage der durch den chiralen Oxazaborolidin-Katalysator **29** induzierten Enantioselektivität.

2) der Katalysator zwischen Schritt 1 und Schritt 2 nicht vom Substrat abdissoziiert, kann die Diastereoselektivität (*de*₂) über die Beziehung *ee*₁=(*de*₂)^{0.5} zur Berechnung der Enantioselektivität (*ee*₁) herangezogen werden.

Alle drei der racemischen Katalysatoren (±)-**29a–c** reduzierten **27** zum Diol **28** mit hoher Diastereoselektivität (*de*₂). Daraus folgt, dass alle drei Katalysatoren eine hohe Enantioselektivität induzieren (*ee*₁), in vernünftiger Übereinstimmung mit dem Experiment (z. B. bei 66 °C, (*de*₂)^{0.5} mit (±)-**29b** = 91%; *ee*_{obs} mit (*S*)-**29b** = 83%). Obwohl sich nur wenige Reaktionen finden lassen, die beide Bedingungen erfüllen, zeigt diese elegante Studie, dass Enantioselektivität mithilfe eines racemischen Katalysators ermittelt werden kann,^[36] ohne dabei auf Techniken der kinetischen Racematspaltung zurückzugreifen.^[24,25]

3.3. Rückreaktionsanalyse

Das von Lloyd-Jones und Mitarbeitern entwickelte Konzept^[24] wurde kürzlich durch Pfaltz und Mitarbeiter^[25] zu einer praktischen massenspektrometrischen Methode für das Screening von racemischen Katalysatoren mithilfe massenmarkierter quasienantiomerer Produkte erweitert. Die intrinsische Enantioselektivität des Katalysators in der Hinreaktion kann durch ESI-MS der in der Rückreaktion erzeugten katalytischen Intermediate bestimmt werden,^[26a,d–f] vorausgesetzt, dass eine Abhängigkeit pseudo-nullter Ordnung vom Substrat hergestellt wird (Schema 7). Die Methode wurde abermals in einer Pd-AAA verifiziert, in diesem Fall durch die Reaktion einer 3:1-Mischung von Quasienantiomeren (Me-**30** und Et-**30**; anfängliches Verhältnis = *q*). Eine Serie von racemischen Pd-Komplexen der Liganden (±)-**31a–d** (Schema 7) wurde bezüglich der relativen Intensitäten des ESI-MS-Signals des Hauptisotopomers (¹⁰⁸Pd) der kationischen Pd/Allyl-Intermediate Me-**32** und Et-**32** untersucht. Deren Verhältnis (*r*) wurde verwendet, um den *s*-Wert der Rückreaktion zu berechnen und daraus die für die Hinreaktion zu erwartende Enantioselektivität (*ee*_{q,rac}) vorherzusagen. Diese für die Hinreaktion ermittelten Werte wurden dann mit den Werten verglichen, die mit enantiomerenreinen Katalysatoren bestimmt wurden, wodurch das Funktionieren des Konzepts bestätigt werden konnte.



Schema 7. Methode der ESI-MS-Rückreaktionsanalyse nach Pfaltz und Mitarbeitern^[26] zur Bestimmung der Enantioselektivität (ee_{corr}) für die Hinreaktion der Pd-AAA von 1,3-Diarylpropenylestern mit enantiomerenreinen Phosphanyloxazolinliganden 31a-d.^[25] corr = korrigiert, q,rac = quasi-enantiomer, racemisch, obs = beobachtet.

Obgleich die beobachteten und vorhergesagten Selektivitäten voneinander abweichen, zeigten beide eine einfache lineare Beziehung ($ee_{obs} = a ee_{q,rac} + b$), was klar belegt, dass – nach einer Korrektur (ee_{corr}) – die Enantioselektivität einer Reaktion auch mit einem racemischen Katalysator bestimmt werden kann. Der Prozess wurde anschließend für weitere Analysen eingesetzt. Zum Beispiel ergab der Ligand (\pm)-31d aus dem MS-Screening einen ee_{q,rac}-Wert von 61 %, woraus sich ee_{corr} = 81 % errechnet, in exzellenter Übereinstimmung mit dem Wert für ee_{obs} von 82 %, der nachfolgend für die Pd-AAA mit enantiomerenreinem 31d ermittelt wurde. Ein entscheidendes Merkmal der Methode ist, dass sie schnell ausgeführt werden kann: Sie erfordert keine Aufarbeitung, Reinigung oder Isolierung, sondern nur eine einfache Injektion in das ESI-MS-Instrument. Da die ESI-MS-Rückreaktionstechnik^[26a,c-f] außerdem auch auf Mischungen racemischer Katalysatoren anwendbar sein sollte – vorausgesetzt, jeder verfügt über eine spezifische Massesignatur –, dürfte mit dieser Methode ein beträchtlich beschleunigtes Liganden-screening möglich sein.

3.4. Hochdurchsatz-Screening

In einer Serie von Entwicklungen mit Blick auf die schnelle und effiziente Untersuchung von Gemischen nutzten Anslyn et al. Metall-Ligand-Charge-Transfer(MLCT)-Banden in Circular dichroismus(CD)-Spektren von Cu- und Pd-Komplexen racemischer binap-Liganden (**1**), um den ee-Wert der chiralen Reaktionsprodukte zu quantifizieren.^[37] Der Prozess funktioniert nach dem Prinzip eines Indikatorver-

drängungsassays^[37c] in Verbindung mit Mustererkennung und einem Array von Rezeptoren. Das Vorzeichen des Cotton-Effekts erlaubt die Identifizierung des Enantiomers, und die Identität und Konzentration des Diamins kann anhand der Intensität einer Abfolge von Signalen bei ausgewählten Wellenlängen ermittelt werden. Die Hauptkomponentenanalyse in Kombination mit Trainingsdatensätzen bietet ein echtes Potential für Hochdurchsatz-Screening in der asymmetrischen Katalyse.

4. Mechanismus

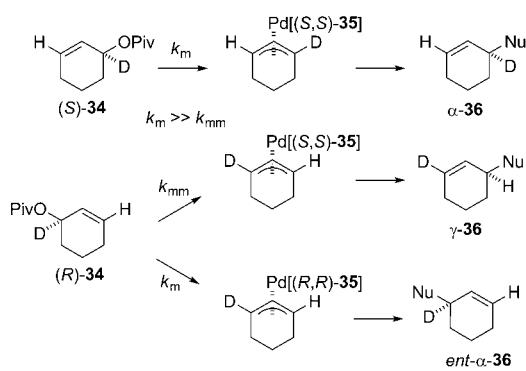
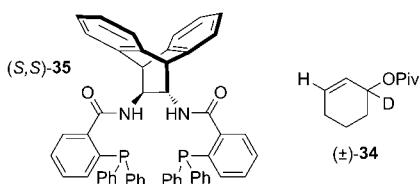
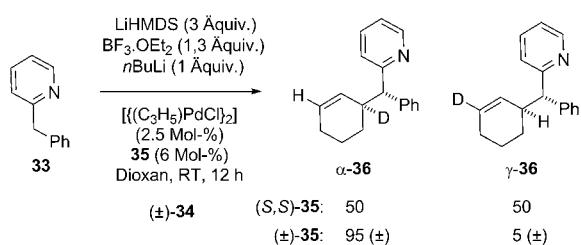
Die Anwendung racemischer Liganden und Katalysatoren in mechanistischen Studien findet vor allem in Situationen statt, in denen chirale, racemische Substrate komplementäre und unkomplementäre Reaktionen mit dem Katalysator eingehen können, die zu unterschiedlichen regiochemischen oder stereochemischen Ergebnissen führen. Der Satz an komplementären Reaktionen kann durch parallele kinetische Racematspaltung mit einem racemischen Katalysator selektiv untersucht werden. Der Vergleich mit dem Ergebnis eines enantiomerenreinen Katalysators kann wertvolle Informationen über den Mechanismus sowie für die Optimierung von Reaktionsbedingungen und Selektivität liefern.

4.1. Regioselektivität

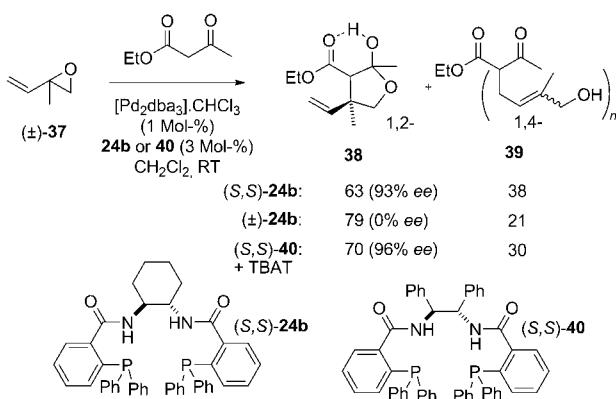
Trost und Thaisrivongs berichteten kürzlich über die Pd-AAA mit lithiierten Picolinen unter selektiver Bildung von vicinalen Stereozentren.^[38] Die Reaktion eines racemischen Substrats mit einem einzelnen Enantiomer des Katalysators erzwingt die Bildung beider diastereomerer η^3 -Cyclohexenyl/Pd-Intermediate über komplementäre und unkomplementäre Ionisationsereignisse. Diese Intermediate können sich durch π - σ - π -Prozesse, Umkehrung der Ligandenkonformation^[40] und Ionenpaarrelaxation^[41] gegenseitig ineinander umwandeln, und das Ergebnis hängt davon ab, ob die Gleichgewichtseinstellung vor dem nukleophilen Angriff abgeschlossen ist.^[42] Dieses Phänomen wurde anhand der Reaktion von lithiiertem **33** mit deuteriertem^[39] Cyclohexenylester (\pm)-**34** in Gegenwart von [Pd(*S,S*-**35**)] als Katalysator untersucht (Schema 8). Es wurden gleiche Anteile der regioisotopomenen Produkte α -**36** und γ -**36** mit jeweils guten *de*- (80 %) und ee-Werten (91 %) gefunden, was darauf hindeutet, dass die Gleichgewichtseinstellung abgeschlossen war. Wurde jedoch der racemische Ligand (\pm)-**35** eingesetzt, entstand das α -Regioisotopomer (\pm)- α -**36** mit sehr hoher Selektivität (> 95 %), was einen markanten matched/mismatched-Effekt im Ionisationsschritt offenbart.

Ein ähnlicher Ansatz wurde bei der Untersuchung der durch [(*S,S*-**24b**Pd)] katalysierten Addition von Acetoacetat an Isoprenmonoxid (**37**) beobachtet, bei der die 1,2-Regioselektivität (**38**) durch die Bildung von Wasserstoffbrücken kontrolliert wird (Schema 9).^[43]

Die Möglichkeit, dass das unkomplementäre Intermediat einen höheren Anteil an 1,4-Additionen (**39**) eingeht, wurde mithilfe des racemischen Liganden (\pm)-**24b** untersucht, der



Schema 8. Komplementäre (k_m) und unkomplementäre (k_{mm}) Ionisation von (\pm) -34 durch $[Pd(35)]$.^[38] HMDS = Hexamethyldisilazan, Piv = Trimethylacetyl.

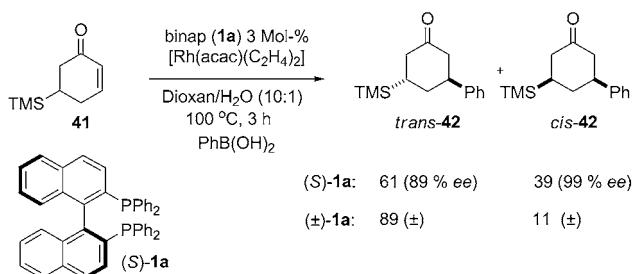


Schema 9. 1,2- versus 1,4-Addition des Isoprenmonoxids (\pm) -37 ($n=1,2$). dba = Dibenzylidenaceton, TBAT = Tetra-n-butylammoniumtrifluoromethylsilylfluorosilikat.^[43]

zu einer erhöhten 1,2-Selektivität führte. Dieses Ergebnis legte die Verwendung eines Fluorid-Additivs in Verbindung mit dem Liganden (S,S)-40 nahe, um die nach der unkomplementären Ionisation erfolgende Relaxation zu beschleunigen und dadurch eine erhöhte 1,2-Selektivität und Enantioselektivität zu erzielen;^[43] andere Pd-AAA-Reaktionen wurden in ähnlicher Weise analysiert.^[44,45]

4.2. Diastereoselektivität

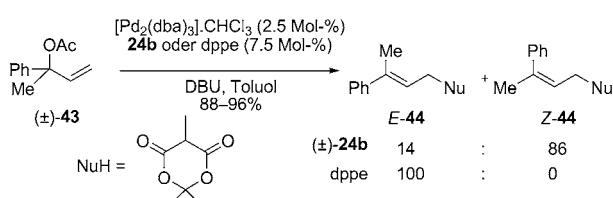
Im Zuge der mechanistischen Analyse der Rh-katalysierten Phenyllierung von **41** zu **42** postulierte Tomioka^[46] die Rh-Addition an eine sesselförmige Konformation des Cyclohexens, in der die TMS-Gruppe pseudoäquatorial angeordnet ist. Es wurde vorgeschlagen, dass eine *trans*-selektive Addition den $[PhRh(S-1a)]$ -Katalysator zur *Re*-, nicht zur *Si*-Seite des Alkens im komplementären Substrat dirigiert, wodurch ein niedrigerer *ee*-Wert des *trans*-Isomers und umgekehrt ein höherer *ee*-Wert des *cis*-Isomers resultiert (Schema 10). Die Hypothese wurde mit (\pm) -1a getestet, das eine *trans*-Selektivität von 89:11 ergab, was ein fast identisches Ergebnis wie mit dem achiralen Liganden 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan ist.



Schema 10. Substrat- versus ligandkontrollierte Phenyllierung von racemischem (\pm) -41, untersucht mit dem racemischen binap-Liganden (\pm) -1a. acac = Acetylacetat, TMS = Trimethylsilyl.

4.2. Achirale Produkte

Eine der verlockendsten Anwendungen der racemischen Katalyse außerhalb des gut erforschten Gebiets der Polymerisationen leitet sich aus einer neuartigen Methode zur Kontrolle von Alkengeometrien durch Trost und Mitarbeiter ab.^[47] Die Tsuji-Trost-Reaktion des Allylacetats (\pm) -43 in Gegenwart von (S,S)-24b ergab eine äquimolare Mischung von *E*- und *Z*-44, obwohl *E*-44 thermodynamisch bevorzugt ist. Es wurde vermutet, dass *Z*-44 aus einem komplementären Ionisationsereignis hervorgeht. Dementsprechend führte die Verwendung von (\pm) -24b, in dessen Gegenwart beide Enantiomere von **43** hauptsächlich die komplementäre Ionisation eingehen, zu einer nützlichen *Z*-Selektivität (Schema 11).



Schema 11. Kontrolle der Alkengeometrie mit einem racemischen Katalysator mit Bevorzugung des thermodynamisch ungünstigen Produkts, *Z*-44. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan.

Dieses faszinierende Beispiel unterstreicht, wie ein chirales Substrat und ein chiraler Ligand von beträchtlichem Nutzen in der selektiven Synthese eines achiralen Produkts sein können; der entscheidende Punkt ist, dass es der racemische Katalysator beiden Enantiomeren des racemischen Substrats ermöglicht, auf identische Weise innerhalb der stereochemisch kontrollierten Umgebung des Liganden zu reagieren.

5. Ausblick

Im Unterschied zum Ansatz der bevorzugten Diskriminierung, der die Verwendung eines exogenen chiralen Modifikators umfasst, ist bei den hier beschriebenen Systemen der aktive Katalysator racemisch. In diesem Zusammenhang können racemische chirale Liganden und Katalysatoren strategisch eingesetzt werden, um in Fällen, in denen racemische Substrate komplementäre oder unkomplementäre Reaktionen eingehen, die Selektivität zu steuern oder zu verstehen. Mit Blick auf die allgemeine Anwendbarkeit dieses Ansatz sollte festgehalten werden, dass eine gewisse Vorsicht bei Systemen angebracht ist, bei denen es potenziell zur Katalysatoraggregation kommen kann,^[40] oder wenn mehrere Liganden an das Metall koordinieren. In diesen relativ seltenen Fällen kann das katalytische Verhalten der racemischen (oder auch scalemischen) Form des Liganden beträchtlich von derjenigen der enantiomerenreinen Form abweichen. Der strategische Einsatz von racemischen Katalysatoren wurde erstmals im Bereich der Polymerisationen entwickelt, wo es oftmals die Notwendigkeit zur Steuerung der relativen, nicht der absoluten Konfiguration gibt. Dies hat sich als ein ergiebiges Versuchsfeld für Forschungen zur selektiven Förderung komplementär verlaufender Reaktionspfade erwiesen; viele der dort entwickelten Konzepte sind nun reif, auf die „normale“ organische Synthese und die Katalysatorenentdeckung übertragen und angepasst zu werden.

Auf einen Punkt soll abschließend verwiesen sein: Die hier präsentierten Beispiele beziehen sich allesamt auf Katalysen mit Hauptgruppen-, Übergangs- und Lanthanoidmetallen, und es gibt nur sehr wenige Berichte über die strategische Anwendung der racemischen Organokatalyse.^[48] Dies ist ein Gebiet der asymmetrischen Katalyse, das gegenwärtig von der Anwendung des chiralen Pools, sprich von enantiomerenreinen Bausteinen für die Katalysatorsynthese dominiert wird. Wir erwarten, dass die hier vorgestellten Techniken vielseitig genug sind, um auch die Entdeckung neuer nichtnatürlicher Organokatalysatorarchitekturen zu beschleunigen, z.B. solchen mit helicaler, planarer oder axialer Chiralität oder solchen mit stereogenen P- oder S-Zentren.

G.C.L.J. ist Träger eines Royal Society Wolfson Research Merit Award. Wir danken der EPSRC für Fördermittel (GR/M/83384).

Eingegangen am 26. September 2011
Online veröffentlicht am 12. Januar 2012

- [1] a) K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532; b) K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, S. Matsukawa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 391; c) J. W. Faller, A. R. Lavoie, J. Parr, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3345; d) K. Mikami, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369.
- [2] H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, H. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629.
- [3] a) N. W. Alcock, J. M. Brown, P. J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1532; b) J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, *3*, 345.
- [4] J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7359.
- [5] T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086.
- [6] K. Mikami, T. Korenaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3707.
- [7] a) G. Natta, P. Pino, P. Corradini, F. Danusso, E. Mantica, G. Mazzanti, G. Moraglio, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1708; b) G. Natta, P. Pino, G. Mazzanti, U. Giannini, E. Mantica, M. Peraldo, *J. Polym. Sci.* **1957**, *26*, 120.
- [8] J. A. Ewen, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6355.
- [9] F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233.
- [10] a) K. Kaminsky, K. Külper, H. H. Brintzinger, F. R. W. P. Wild, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 507; b) J. A. Ewen, L. Haspeslagh, J. L. Atwood, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6544.
- [11] a) L. Resconi, L. Cavallo, A. Fait, F. Piemontei, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1253; b) G. W. Coates, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1223; c) C. Janiak, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 66; d) S. Prashar, A. Antíñolo, A. Otero, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 133; e) B. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 242.
- [12] S. Collins, W. J. Gauthier, D. A. Holden, B. A. Kuntz, N. J. Taylor, D. G. Ward, *Organometallics* **1991**, *10*, 2061.
- [13] G. M. Diamond, R. F. Jordan, J. L. Petersen, *Organometallics* **1996**, *15*, 4030.
- [14] I. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, *1*, 875.
- [15] E. Kirillov, N. Marquet, M. Bader, A. Razavi, V. Belia, F. Hampel, T. Roisnel, J. A. Gladysz, J.-F. Carpentier, *Organometallics* **2011**, *30*, 263.
- [16] S. Bogaert, T. Chenal, A. Mortreux, G. Nowogrocki, C. W. Lehmann, J.-F. Carpentier, *Organometallics* **2001**, *20*, 199.
- [17] D. H. McConville, J. R. Wolf, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4413.
- [18] N. Spassky, M. Wisniewski, C. Pluta, A. LeBorgne, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 2627.
- [19] T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4072.
- [20] C. R. Radano, G. L. Baker, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1552.
- [21] T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **2000**, *38*, 4686.
- [22] Z. Zhong, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11291.
- [23] P. C. B. Widger, S. M. Ahmed, W. Hirahata, R. M. Thomas, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2935.
- [24] B. Dominguez, N. S. Hodnett, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4419; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4289.
- [25] C. Ebner, C. A. Müller, C. Markert, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4710.
- [26] a) Übersichtsartikel: C. A. Müller, C. Markert, A. M. Teichert, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2009**, 1607; b) C. Markert, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2498; c) C. Markert, P. Rösel, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3234; d) C. A. Müller, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3363; e) A. M. Teichert, A.

- Pfaltz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3360; f) I. Fleischer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 95.
- [27] N. S. Hodnett, PhD thesis, University of Bristol, **2003**.
- [28] Zu den untersuchten^[27] Reaktionen gehören die Rh-katalysierte Hydroborierung, die Pd-katalysierte Aminierung, die Cr-katalysierte Alkenepoxidation, die Mn-katalysierte Allenepoxidation, die Ru-katalysierte Alkoholoxidation, die Mn-katalysierte C-H-Hydroxylierung, die Alkoholacylierung mit chiralen DMAP-Analoga und die Phasentransferkatalyse mit chiralen Ammoniumionen.
- [29] D. G. Blackmond, N. S. Hodnett, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7450.
- [30] L. Evans, N. Fey, J. N. Harvey, D. Hose, G. C. Lloyd-Jones, P. Murray, A. G. Orpen, R. Osborn, G. J. J. Owen-Smith, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14471.
- [31] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- [32] a) N. S. Finney, 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; b) D. L. Hughes, G. B. Smith, G. C. Dezeny, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2222.
- [33] a) L. Kürti, M. M. Blewett, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4592; b) E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563; c) P. Fristrup, B. D. Dideriksen, D. Tanner, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13672; d) M. Palucki, N. S. Finney, P. J. Pospisil, M. L. Güler, T. Ishida, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 948; e) Y. N. Ito, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 603; f) T. Strassner, K. N. Houk, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 419.
- [34] Für die Pd-AAA könnte sich dies aus der nichtlinearen Reaktionskinetik und der Möglichkeit zur reversiblen Ionisation mit Substratracemisierung ergeben.
- [35] A. M. Daly, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 127.
- [36] F. Lagasse, M. Tsukamoto, C. J. Welch, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7490.
- [37] a) S. Nieto, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, H. Kim, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9232; b) S. Nieto, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, H. Kim, J. Chin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5167; c) L. Zhu, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3676.
- [38] B. M. Trost, D. A. Thaisrivongs, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12056.
- [39] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539.
- [40] C. P. Butts, E. Filali, G. C. Lloyd-Jones, P.-O. Norrby, D. A. Sale, Y. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9945.
- [41] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 70.
- [42] B. M. Trost, M. A. Machacek, A. Aponick, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747.
- [43] B. M. Trost, C. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12907.
- [44] B. M. Trost, A. Aponick, B. N. Stanzl, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547.
- [45] B. M. Trost, R. C. Bunt, R. C. Lemoine, T. L. Calkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968.
- [46] K. Tomioka, *Pure. Appl. Chem.* **2006**, *78*, 2029.
- [47] B. M. Trost, C. Heinemann, X. Ariza, S. Weigand, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8667.
- [48] P. G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313.