

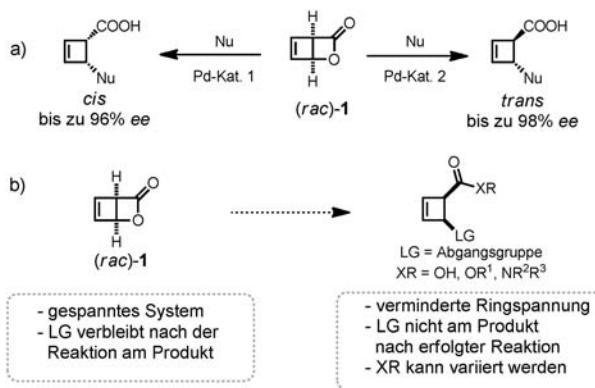
Eine diastereodivergente De-Epimerisierung in einer katalytischen asymmetrischen allylischen Alkylierung**

Davide Audisio, Marco Luparia, Maria Teresa Oliveira, Dina Klütt und Nuno Maulide*

Die Deracemisierung racemischer Mischungen hat sich zu einer leistungsfähigen Alternative zu klassischen Racematspaltungen entwickelt. Zu den innovativsten Techniken dieses Forschungsfeldes gehören die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) und die dynamische kinetische asymmetrische Transformation (DYKAT).^[1] Die hohe Popularität von Prozessen wie DKR und DYKAT erklärt sich durch die Fähigkeit, den größten Nachteil einfacher Racematspaltungen, nämlich die Deckelung der Ausbeute an enantiomerenreinem Produkt auf 50 %, durch direkte Umwandlung einer racemischen Mischung in 100 % eines optisch reinen Produkts zu umgehen. Bei allen Fortschritten auf diesem Gebiet stellt die Deracemisierung von Epimeren oder „De-Epimerisierung“ – in anderen Worten der enantioselektive und quantitative Umsatz von racemischen Mischungen von Diastereomeren – noch immer eine große Herausforderung dar. Bisherige Methoden ermöglichen lediglich den Zugang zu einem der möglichen Diastereomeren des Produkts.^[1d,2]

Kürzlich haben wir über eine Palladium-katalysierte, ligandenkontrollierte diastereodivergente Deracemisierung berichtet, mit der das racemische Lacton **1**^[3] mit ausgezeichneten Selektivitäten in ein jedes der vier möglichen Produkte umgewandelt werden kann (Schema 1 a).^[4] Zunächst war uns nicht klar, ob die diastereodivergente Deracemisierung ein substratspezifisches Phänomen ist oder ob der Prozess auch auf andere Systeme angewendet werden könnte. Um diese Frage klären zu können, waren zwei Aspekte zu beleuchten: 1) die Möglichkeit einer internen Koordination des Carboxylats im mutmaßlichen Allyl-Palladium-Intermediat und 2) der Beitrag eines möglichen Abbaus der Ringspannung des bicyclischen Grundgerüsts von Lacton **1** (Schema 1 b).

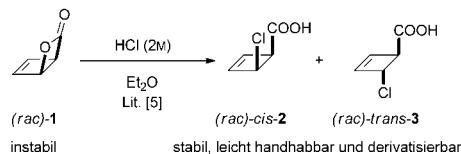
Hier präsentieren wir nähere Betrachtungen und mechanistische Details dieses Prozesses sowie eine bisher unbekannte diastereodivergente De-Epimerisierung, bei der eine



Schema 1. a) Bisherige Ergebnisse zur diastereodivergenten Deracemisierung von (rac)-1. b) Entwicklung eines neuen Systems für weitere Studien.

racemische Mischung von Diastereomeren in ein jedes der vier möglichen isomeren Produkte überführt werden kann.

Die *cis*-4-Chlorcyclobut-2-encarbonsäure **2**^[5] stellte sich als ideal für unsere Studien heraus (Schema 2), da sie die



Schema 2. Synthese der Cyclobutene *cis*-2 und *trans*-3.

gleiche Stereochemie aufweist wie **1** (*cis*-Konfiguration), keinem deutlichen Ringspannungsverlust durch Abspaltung der Abgangsgruppe unterliegt und die Abgangsgruppe auch nicht im Endprodukt zugegen ist. Verbindung *cis*-**2** bietet außerdem die Möglichkeit, die Carboxylatfunktion zu manipulieren und die Reaktivität von Derivaten näher zu untersuchen (Schema 1 b).

Eine effiziente und stereoselektive Synthese der reinen racemischen Chlorcarbonsäuren *cis*-**2**- und *trans*-**3** war bereits bekannt (Schema 2).^[5-7] Verbindungen **2** und **3** erwiesen sich als ausreichend stabil, ganz im Gegensatz zur ausgeprägten Empfindlichkeit von **1**. Ein weiterer Aspekt ist, dass *cis*-**2**^[7] als Ersatz von Lacton **1** angesehen werden kann, wohingegen das *trans*-Diastereomer **3** ein neues System repräsentiert.

Zunächst untersuchten wir die Reaktivität von racemischem *cis*-**2** mit verschiedenen Nucleophilen und beobachten erfreulicherweise eine Palladium-katalysierte diastereodivergente Deracemisierung. Unter optimierten Bedingungen^[6,8] waren die Phosphoramidite **L1a** und **L1b** hoch *cis*-

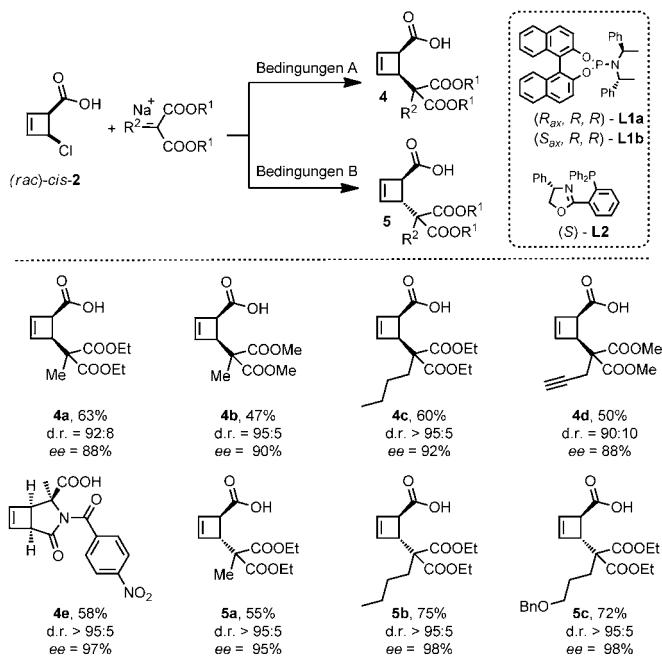
[*] Dr. D. Audisio, Dr. M. Luparia,^[+] M. T. Oliveira,^[+] D. Klütt, Dr. N. Maulide
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: maulide@mpi-muelheim.mpg.de
Homepage: <http://www.kofo.mpg.de/maulide>

[+] Diese Autoren trugen zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit bei.

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MA 4861/3-1), der Europäischen Union (ERC Starting Grant 278872) und der Alexander von Humboldt-Stiftung (Stipendium für M.L.) für die Unterstützung unserer Arbeiten. Wir danken außerdem den analytischen Abteilungen unseres Instituts für wertvolle Hilfe.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202853> zu finden.

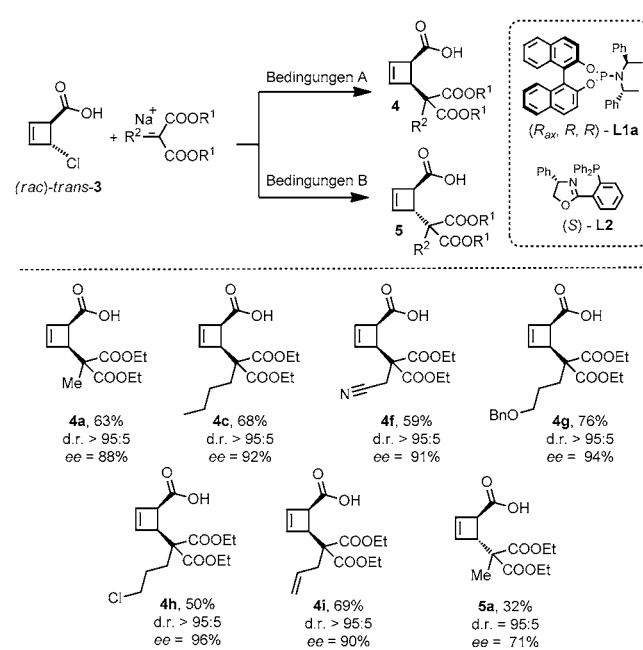
selektiv und ergaben für stabilisierte Nucleophile wie Malonate oder Azlactone substituierte Cyclobutene mit exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten (Schema 3). Andererseits führte die Verwendung des Phosphinoxazolins^[10] **L2** zur effizienten Synthese des *trans*-Isomers (Schema 3). Die



Ausbeuten von über 50% einhergehend mit hohen Enantioselektivitäten legen eine dynamische Deracemisierung nahe.^[11] Daher ist Ringspannung keine notwendige Voraussetzung für diesen Prozess, allerdings nehmen wir an, dass die signifikant niedrigere Ringspannung in *cis*-2 die erhöhten Reaktionszeiten bei Verwendung von **L2** verursacht.

Anschließend untersuchten wir die Reaktivität des diastereoisomeren racemischen *trans*-3 (Schema 4). Überraschenderweise zeigte sich, dass **L1a** unter ähnlichen Bedingungen wieder *cis*-selektiv war, und die Produkte **4a-i** wurden in guten bis exzellenten Selektivitäten erhalten. Dieses Ergebnis war unerwartet, da wir ursprünglich angenommen hatten, dass **L1a** zu Retention in Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen führt.^[12] Auch in diesem Fall war das Substratspektrum breit, und viele funktionelle Gruppen wurden toleriert.^[13]

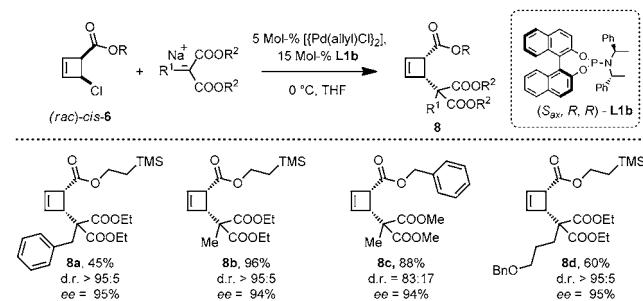
Bei Verwendung von **L2** verlief die Reaktion unsauber, dennoch konnten wir das *trans*-Cyclobutene **5a** in moderaten Ausbeuten als Hauptdiastereomer (d.r. = 95:5) in guten Enantioselektivitäten isolieren (Schema 4).^[14] Eine Epimerisierung zu *cis*-2 oder die Bildung von Lacton **1** konnte in separaten Experimenten nicht festgestellt werden,^[6] sodass sich die Vermutung bestätigte, dass *trans*-3 das wirkliche Substrat der Reaktion ist.



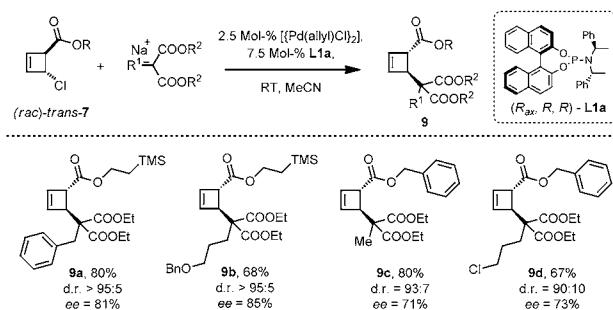
Anhand dieser Ergebnisse scheint es, dass die stereochemische Konfiguration des Endprodukts (hier *cis* oder *trans*) und nicht die Stereoinduktion in der Reaktion (globale Retention oder Inversion) vom Liganden kontrolliert wird. Es ist also bemerkenswert, dass ein jeder Ligand zu einem bevorzugten Produkt führt, und zwar ohne Einfluss der stereochemischen Information der Ausgangsverbindung. Beide Ligandensysteme können entweder zu globaler Retention oder zu globaler Inversion führen, abhängig vom eingesetzten Elektrophil.

Um den Einfluss des internen Carboxylats in diesem ligandenkontrollierten Prozess zu prüfen, stellten wir die Ester **6** und **7** her.^[6] In Gegenwart von **L1b** wurde der *cis*-Ester **6** in guten Ausbeuten und Selektivitäten zu den Cyclobutenen **8a-d** umgesetzt (Schema 5). Überraschenderweise war **L2** kein guter Ligand für diese Reaktion (**L2** ergab kein besseres Ergebnis als im Kontrollexperiment ohne Katalysator).^[6]

Anders als in der Umsetzung der *trans*-Säure **3** bewirkte **L1a** eine saubere Umsetzung des *trans*-Esters **7** zu den *trans*-



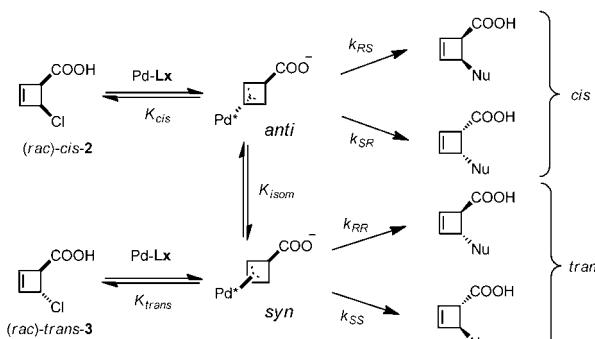
Cyclobutenen **9a-d** (Schema 6). Einmal mehr ergab Ligand **L2** nur sehr geringe Mengen des racemischen Produkts **9**.^[6] Dieses unterschiedliche Verhalten der freien Säure (**2** und **3**) und des entsprechenden Esters (**6** und **7**) ist ein bede-



Schema 6. Katalytische Deracemisierung des Esters (rac)-trans-7.

tender Aspekt dieses Systems und unterstreicht die Wichtigkeit des Carboxylats für die Möglichkeit des diastereodivergenten Prozesses. Demnach verlaufen die Reaktionen der Ester *cis*-**6** und *trans*-**7** mit globaler Retention der Konfiguration und stellen ein bemerkenswertes Beispiel von DYKAT dar. Das Verhalten von **L2**, nämlich in Abwesenheit eines Carboxylats komplett unreaktiv zu sein, belegt die Notwendigkeit einer COOH-Funktion für die Aktivierung des Pd-**L2**-Komplexes (und eventuell auch der *trans*-Selektivität).

Beim Vergleich der Daten aus Schema 3 und 4 fällt auf, dass für jedes Nucleophil das gleiche Enantiomer gleicher Enantioselektivität erhalten wird (siehe **4a** und **4c** in Schema 3 und 4). Dies lässt den Schluss zu, dass das Schlüsselintermediat im Reaktionsschritt, der die Enantioselektivität definiert, bei Einsatz von **L1a** identisch ist. Wir schlagen daher ein Szenario vor, bei dem die ursprünglich aus den Ausgangsverbindungen gebildeten π -Allyl-Komplexe in einem dynamischen Gleichgewicht stehen (Schema 7). Dies



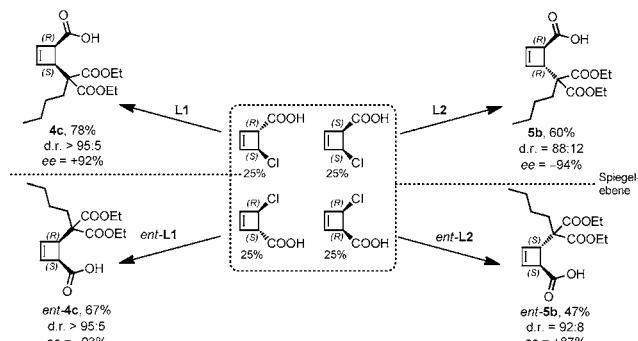
Schema 7. Vorgeschlagener Mechanismus der diastereodivergenten De-Epimerisierung.

würde einem DYKAT-Reaktionsablauf entsprechen,^[1d] wie auch das Verfolgen der *ee*-Werte während der Reaktion bestätigt.^[6] Die Abnahme stereochemischer Integrität des intermediären π -Allyl-Komplexes in allylischen Substitutionen ist ein bekanntes Phänomen, das bisher einer Vielzahl von

Faktoren zugeschrieben wurde – hauptsächlich der direkten nucleophilen Substitution des Palladiums am Metall-Allyl-Komplex durch eine zweite Palladium(0)-Spezies.^[15]

Im Falle von Ligand **L1a** ist die beobachtete Präferenz für das *anti*- π -Allyl-Isomer (und dementsprechend des *cis*-Produkts) im Einklang mit einer Minimierung der Ladungsabstoßung zwischen dem negativ geladenen Carboxylat und dem neutralen [LPd(Cl)(η^3 -Allyl)]-Intermediat. Im Falle der Ester fehlt diese Coulomb-Wechselwirkung, und das erwähnte dynamische Verhalten wird unterdrückt. Die Rolle der Carboxylatgruppe wird noch offensichtlicher, wenn man die Reaktivität von Ligand **L2** betrachtet.^[16] Da **L2** ein zweizähniger unsymmetrischer P,N-Ligand ist,^[17] könnte die schwächere σ -Donorwirkung des Imino-Fragments einen größeren Beitrag eines cyclometallierten η^1 -Allyl-Intermediats zur Folge haben. Hierbei könnte das Carboxylat von *cis*-**2** und *trans*-**3** dann als zusätzlicher Ligand wirken.^[4] Ohne diese interne Chelatisierung (wie im Fall der Ester **cis**-**6** und *trans*-**7**) ist die Reaktivität mit **L2** demnach nicht gegeben, womit ebenfalls wahrscheinlich ist, dass eine internes Abfangen^[18] schneller sein kann als ein nucleophiler „Outer-Sphere“-Angriff.^[19]

Ein beeindruckender Aspekt der hier vorgestellten Methode wird mit folgendem Schlüsselexperiment klar: Eine 1:1-Mischung der Diastereomere *cis*-**2** und *trans*-**3** (ein jedes als racemische Mischung) wurde den optimierten Reaktionsbedingungen unterworfen. Die entsprechenden *cis*- und *trans*-Cyclobutene wurden in jeweils hervorragenden Ausbeuten und Stereoselektivitäten erhalten (Schema 8). Dies bedeutet, dass eine Mischung von vier verschiedenen Stereoisomeren durch entsprechende Wahl des chiralen Liganden hochselektiv in ein jedes der vier möglichen Stereoisomere des Produkts überführt werden konnte (Schema 8).



Schema 8. Diastereodivergente De-Epimerisierung einer komplexen racemischen Mischung von vier Stereoisomeren.

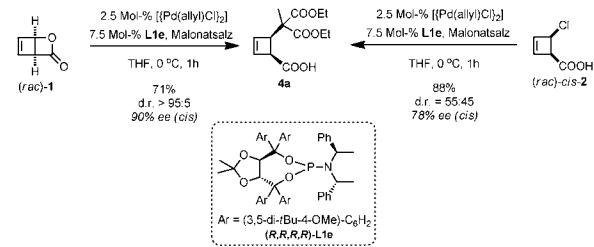
Der hier beschriebene Prozess stellt unseres Wissens ein bisher unbekanntes Beispiel einer diastereodivergenten De-Epimerisierung einer Mischung von zwei diastereomeren Racematen dar. Die Fähigkeit von **L1a** und **L2**, die Stereochemie der Reaktion völlig unabhängig von der Stereochemie der Ausgangsverbindungen kontrollieren zu können, ist bemerkenswert und in Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierungen völlig neu.

Eingegangen am 13. April 2012
Online veröffentlicht am 13. Juni 2012

Stichwörter: De-Epimerisierung · Diastereodivergenz · Enantioselektivität · Palladium-Katalyse · Reaktionsmechanismen

- [1] a) H. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, 1–16; b) K. Faber, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5004–5010; c) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J. E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321–331; d) J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8060–8072; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769–3802.
- [2] Beispiele von DYKAT Typ III, siehe: a) M. Edin, J. Steinreiber, J. E. Bäckvall, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5761–5766; b) A. B. L. Fransson, Y. M. Xu, K. Leijondahl, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6309–6316; c) B. Martín-Matute, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9191–9195. Siehe auch Seite S58 der Hintergrundinformationen.
- [3] E. J. Corey, J. Streith, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 950–951.
- [4] a) M. Luparia, M. T. Oliveira, D. Audisio, F. Frébault, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12840–12844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12631–12635. Frühere Arbeiten zu Pd-vermittelten Cyclobuten-Synthesen: b) F. Frébault, M. Luparia, M. T. Oliveira, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5807–5811; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5672–5676; c) M. Luparia, D. Audisio, N. Maulide, *Synlett* **2011**, 735–740.
- [5] W. H. Pirkle, L. H. Mckendry, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1179–1186.
- [6] Siehe Hintergrundinformationen für Details und weitere Experimente.
- [7] Die Struktur von *(rac)-cis* **2** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt. CCDC 854277 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [8] Ein weiteres Äquivalent des Nucleophils wurde zugegeben, da die In-situ-Deprotonierung der Carbonsäure in *cis*-**2** und *trans*-**3** eine solche Menge verbraucht.
- [9] a) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346–353; b) J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2538–2582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2486–2528.
- [10] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336–345.
- [11] Zwei weitere Beobachtungen schließen das Auftreten von Lacton **1** während der Reaktion als mögliches Substrat aus: 1) Kontrollexperimente ohne entweder Palladium/Ligand oder Nucleophil zeigten kein Auftreten von **1** oder seinen Derivaten; 2) bei Verwendung des besten Liganden für **1** (**L1e**) wurde eine

deutlich schlechtere Diastereo- und Enantioinduktion beobachtet:



Ebenso scheinen sich die *trans*-Produkte **5a–c** direkt von *cis*-**2** abzuleiten, da wir nie eine Epimerisierung von *cis*-**2** zu *trans*-**3** beobachten konnten (siehe Hintergrundinformationen).

- [12] a) B. M. Trost, D. L. VanVranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422; b) Z. Lu, S. M. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 264–303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 258–297; c) B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 427–440; d) G. Helmchen, U. Kazmaier, S. Förster in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 3. Aufl., Wiley, Hoboken, **2010**, S. 497–641; e) J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1907–1911.
- [13] Mit Azlactonen als Nucleophil konnten wir keine Reaktion beobachten (nicht umgesetztes Edukt *trans*-**3** wurde bei Verwendung von **L1b** reisoliert).
- [14] Nach 48 h war der Umsatz nicht vollständig (48%), und das reisolierte Startmaterial wies nur eine geringe optische Aktivität auf (6% ee), womit eine kinetische Racematspaltung ausgeschlossen werden kann.
- [15] Relevante Literatur zu diesem Thema (S. S58) und eine Zusammenfassung wichtiger Experimente (S. S48 sowie Lit. [4]) sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.
- [16] Obwohl *trans*-**3** ein „schlechteres“ Substrat als *cis*-**2** ist, fällt auf, dass beide Reaktionen zum gleichen Hauptenantioner des Produkts führen (siehe Produkt **5a** in Schema 3 und 4).
- [17] A. Pfaltz, W. Drury, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5723–5726.
- [18] L. A. Evans, N. Fey, J. N. Harvey, D. Hose, G. C. Lloyd-Jones, P. Murray, A. G. Orpen, R. Osborne, G. J. J. Owen-Smith, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14471–14473. Unter Bedingungen, die einen Rückangriff des Ionenpaares ausschließen, wurden nur geringe Ausbeuten und Produktselektivitäten beobachtet (siehe Hintergrundinformationen für Details).
- [19] Weitere Experimente stützen die Theorie, dass die zweizähnige Koordination eine Schlüsselrolle für die *trans*-Diastereoselektivität spielt (siehe Hintergrundinformationen für Details).