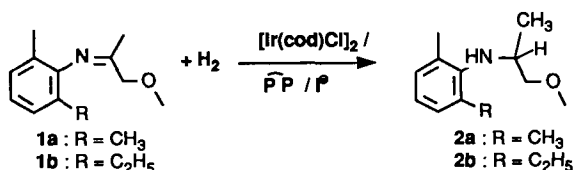


Neuartige Diphosphinoiridium-Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von *N*-Arylketiminen

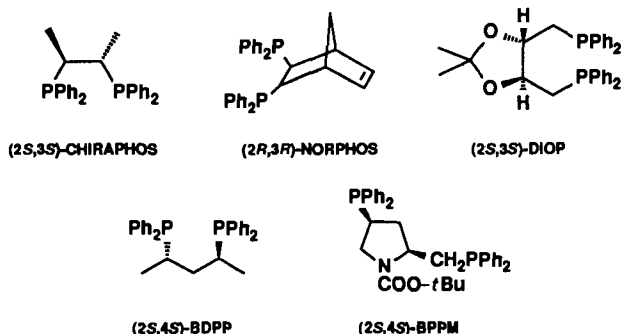
Von Felix Spindler*, Benoit Pugin und Hans-Ulrich Blaser

Die homogenkatalysierte enantioselektive Hydrierung ist eine bedeutende Synthesemethode zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen^[1], wobei sich die meisten Anwendungen auf Rh- oder Ru-Katalysatoren und auf funktionalisierte Olefine oder Ketone beschränken^[2]. Obwohl die Reduktion von Iminen zu den entsprechenden Aminen präparativ wichtig ist^[3], sind nur wenige enantioselektive Hydrierungen mit attraktiven optischen Ausbeuten beschrieben worden^[4, 5]. Die dabei verwendeten Diphosphinorhodium-Komplexe weisen generell, auch bei hohen Wasserstoffdrücken (> 70 bar), eher geringe Aktivitäten auf. In dieser Arbeit beschreiben wir neuartige Diphosphinoiridium-Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von *N*-Arylketiminen, die wichtige Zwischenprodukte bei der Synthese von Herbiziden sind^[6, 7].

Imine des Typs **1** reagieren in Gegenwart eines Katalysators, in situ hergestellt aus Bis[(1,5-cyclooctadien)iridiumchlorid] [Ir(cod)Cl]₂ und einer chiralen Diphosphinoverbindung **PP**, mit molekularem Wasserstoff in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Anilinen. Neben der Struktur der Diphosphinoverbindung beeinflusst auch das Anion die Katalysatoreigenschaften stark (Halogen-Effekt).



Gute Aktivitäten und Enantioselektivitäten werden in der Regel mit chiralen Liganden erhalten, die einen konformationell flexiblen, sechs- oder siebengliedrigen Metallacyclus bilden können (BDPP^[4a], DIOP^[8] oder BPPM^[9]). 1,2-Diphosphinoverbindungen (z. B. CHIRAPHOS^[10], NORPHOS^[11]) ergeben Katalysatoren mit geringerer Aktivität.



Es wird ein starker Halogen-Effekt beobachtet: Während das halogenfreie Katalysesystem [Ir(cod)₂]BF₄/(2S,3S)-DIOP das (*R*)-Enantiomer von **2a** mit nur 4% *ee* ergibt, führt der Zusatz von einem Äquivalent Iodid zu einem wesentlich aktiveren Katalysator, der das (*S*)-Enantiomer von

2a mit 68% *ee* produziert (Tabelle 1). Ob dieser Effekt auch bei anderen Iminen auftritt, wurde nicht untersucht. Auch bei der in-situ-Herstellung des Katalysators aus [Ir(cod)Cl]₂ und DIOP hat zugesetztes I[−] (weniger stark Cl[−], Br[−]) einen positiven Einfluß auf Aktivität und Selektivität: Die Zugabe von zwei Äquivalenten I[−]/Ir führt zu einer Steigerung der Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion von 0.2 min^{−1} auf 1.8 min^{−1} (für Imin **1a**), und die Enantiomerenüberschüsse nehmen von 58% *ee* auf 70% *ee* zu (Tabelle 1). Es wird eine signifikante Katalysatordesaktivierung beobachtet, wobei der iodidhaltige Katalysator weniger rasch deaktiviert. Es gibt Hinweise, daß sich dabei, ähnlich wie bei der Hydrierung von Alkenen^[12, 13], inaktive dinucleare Ir-Komplexe bilden.

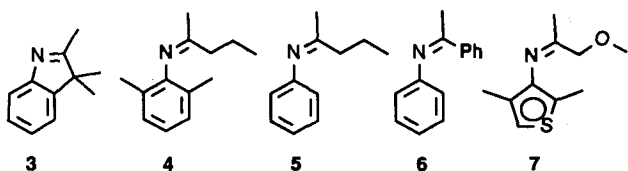
Tabelle 1. Enantioselektive Hydrierung von Iminen **1** mit [Ir(cod)Cl]₂/PP zu **2** [a].

Ligand PP	Imin	I [−] /Ir	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	ee [b] [%]
(2S,3S)-CHIRAPHOS [10]	1a	—	50	24	54	37 (R)
(2R,3R)-NORPHOS [11]	1a	—	50	66	60	27 (R)
(2S,3S)-DIOP [8] [c]	1a	—	50	48	30	4 (R)
(2S,3S)-DIOP [c]	1a	1	18	21	91	68 (S)
(2S,3S)-DIOP	1a	—	18	21	87	58 (S)
(2S,3S)-DIOP	1a	2	18	21	95	70 (S)
(2S,3S)-DIOP	1b	2	18	24	77	56 (S)
(2S,3S)-DIOP [d]	1b	60	25	50	100	62 (S)
(2S,4S)-BDPP [9]	1a	—	18	22	99	73 (S)
(2S,4S)-BDPP [4a]	1a	2	18	45	49	72 (S)
(2S,4S)-BDPP	1a	2	0	16	98	84 (S)

[a] Reaktionsbedingungen: 40 mmol Imin, Imin/Katalysator 100:1, [Ir(cod)Cl]₂/PP 1:1.1, Lösungsmittel 10 mL MeOH/10 mL Benzol, *p*(H₂) = 20 bar, I[−] aus Tetrabutylammoniumiodid. [b] *ee* polarimetrisch [14] und ¹H-NMR-spektroskopisch [15] bestimmt. [c] [Ir(cod)₂]BF₄ statt [Ir(cod)Cl]₂. [d] 0.5 mol Imin, Imin/Katalysator 10000:1, *p*(H₂) = 100 bar; restliche Reaktionsbedingungen wie unter [a].

Die Reaktionsbedingungen beeinflussen sowohl die optischen Ausbeuten als auch die Produktivität. Tieferen Temperaturen begünstigen höhere Enantiomerenüberschüsse (72% *ee* bei 18 °C, 84% *ee* bei 0 °C; Imin **1a** und BDPP). Während bei Normaldruck keine Reaktion stattfindet, ergeben Drücke > 10 bar zwar keine höheren Enantioselektivitäten, aber höhere Produktivitäten. Die durchschnittliche Umsatzzahl bei 20 bar liegt im Bereich von 100–500, unter optimierten Reaktionsbedingungen bei 10000. Bei den analogen Rh-Komplexen beträgt dieser Wert bei 70 bar H₂ durchschnittlich 100 und maximal 700.

Die Imine **3–7** sind weitere Beispiele für Substrate, die mit dem Katalysator [Ir(cod)Cl]₂/DIOP/2I[−] hydriert werden können. Unter Standardbedingungen (vgl. Tabelle 1) werden folgende *ee*-Werte [%]^[15] erhalten: 66 (**3**), 52 (**4**), 16 (**5**), 22 (**6**), 58 (**7**).



Unsere Resultate weisen darauf hin, daß die Bewegungsfreiheit der Iminogruppe konformationell eingeschränkt sein muß (gehinderte Rotation um die *N*-Aryl-Bindung), damit gute Enantioselektivitäten erhalten werden.

Alle verwendeten Imine außer **3** bestehen aus einem Gemisch von *syn*- und *anti*-Isomeren; im Falle des Imins **1a**

[*] Dr. F. Spindler, Dr. B. Pugin, Dr. H.-U. Blaser
Zentrale Forschungslaboratorien Ciba-Geigy AG
Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)

beträgt das *anti/syn*-Verhältnis 5:1 (^1H -NMR-Messungen). Da sowohl das Gleichgewicht *syn*-Isomer \rightleftharpoons *anti*-Isomer als auch das Gleichgewicht Imin \rightleftharpoons Enamin rascher ablaufen als die Hydrierung (^1H -NMR-Messungen, H/D-Austausch mit $[\text{D}_4]\text{Methanol}$), folgern wir, daß das *anti/syn*-Verhältnis nicht selektivitätsbestimmend ist. Weiterführende Arbeiten zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus sind im Gange.

Arbeitsvorschrift

Alle Arbeitsschritte sind unter Argon durchzuführen.

Zu einer Lösung von 134.4 mg (0.2 mmol) $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ in 10 mL eines 1:1-Lösungsmittelgemisches von Benzol und Methanol werden im Abstand von 15 min 219.7 mg (0.44 mmol) (2*S*,3*S*)-DIOP und 295.8 mg (0.8 mmol) Tetrabutylammoniumiodid eingetragen und 15 min gerührt. Separat werden 7.65 g (40 mmol) Imin **1a** in 5 mL Methanol/5 mL Benzol gelöst. Die Imin- und die Katalysatorlösung werden nacheinander mit einer Stahlkapillare in einen unter Inertgas stehenden 50 mL-Stahlautoklaven transferiert. In drei Cyclen (20 bar, Normaldruck) wird das Inertgas durch Wasserstoff verdrängt. Anschließend werden 20 bar Wasserstoff aufgepreßt. Nach dem Abbruch der Reaktion wird der Umsatz gaschromatographisch bestimmt und das Produkt unter Hochvakuum destilliert. Die optische Ausbeute wird nach flashchromatographischer Reinigung des Rohprodukts **2a** (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 1:1) durch Polarimetrie [14] und ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt [15].

Eingegangen am 14. Oktober 1989,
veränderte Fassung am 14. Februar 1990 [Z 3581]

CAS-Registry-Nummern:

1a, 85385-06-4; **1b**, 118604-68-5; (*R*)-**2a**, 118604-66-3; (*S*)-**2a**, 118604-67-4; (*S*)-**2b**, 118604-70-9; $[\text{Ir}(\text{Cod})\text{Cl}]_2$, 12112-67-3; $[\text{Ir}(\text{Cod})_2]\text{BF}_4$, 35138-23-9; (2*S*,3*S*)-CHIRAPHOS, 64896-28-2; (2*R*,3*R*)-NORPHOS, 71042-54-1; (2*S*,3*S*)-DIOP, 37002-48-5; (2*S*,4*S*)-BPPM, 61478-28-2; (2*S*,4*S*)-BDPP, 77876-39-2.

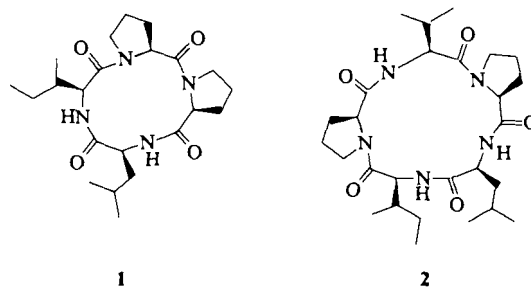
- [1] Übersichtsartikel: a) R. Noyori, M. Kitamura in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 5, Springer, Berlin 1989, S. 115–198; b) K. Koenig in J. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, New York 1985, S. 71–101; c) L. H. Pignolet (Hrsg.): *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Plenum Press, New York 1983; d) J. M. Brown, P. A. Chaloner in [1 c], S. 137–165; e) B. Heil, L. Markó, S. Törös in [1 c], S. 317–341.
- [2] a) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumabayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 629–631; b) T. Hayashi, N. Kawamura, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5969–5972; c) A. Chan, C. Landis, *J. Mol. Catal.* 49 (1989) 165–173.
- [3] a) K. Harada in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Interscience, London 1970, S. 276–293; b) P. Rylander: *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York 1967, S. 123–138; c) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3869–3872.
- [4] a) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* 279 (1985) 23–29; b) S. Vastag, J. Bakos, S. Törös, N. E. Takach, R. B. King, B. Heil, L. Markó, *J. Mol. Catal.* 22 (1983) 283–287; c) S. Vastag, B. Heil, S. Törös, L. Markó, *Transition Met. Chem. (Weinheim, Ger.)* 2 (1977) 58–59; d) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, G. Szalantai, L. Párkányi, V. Fülöp, *J. Organomet. Chem.* 370 (1989) 263–76.
- [5] G. Kang, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 1466–1467.
- [6] H. Moser, G. Rihs, H. Sauter, *Z. Naturforsch. B* 37 (1982) 451–462.
- [7] F. Spindler, B. Pugin, EP-A-0256982 (1988), Ciba-Geigy AG.
- [8] 2,2-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan: H. B. Kagan, T. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429–6433.
- [9] (2*S*,4*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino)-2-(diphenylphosphinomethyl)pyrrolidin: K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 8265–8266.
- [10] (2*S*,3*S*)-Bis(diphenylphosphino)butan: M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6262–6267.
- [11] H. Brunner, W. Pieronczyk, *Angew. Chem.* 91 (1979) 655–656; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 620.
- [12] H. Wang, L. H. Pignolet, *Inorg. Chem.* 19 (1980) 1470–1480.
- [13] D. Chadosh, R. Crabtree, H. Felkin, S. Morehouse, G. Morris, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 1307–1311.
- [14] Prof. K. Bernauer, Universität Neuchâtel (Schweiz), stellte uns enantiomerenreines **2a** zur Verfügung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130.5^\circ$ ($c = 3$, Hexan) für (*S*)-**2a**. **2b** wird mit Chloracetylchlorid zum entsprechenden Chloracetamid umgesetzt. Der Drehwert des Gemisches der diastereomeren Atropisomere (*1'S*,*S**R*) ist bekannt $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9^\circ$ ($c = 2.073$, Hexan) für (*a*)(*R*,*S*), (*1'S*)-Gemisch [6].
- [15] ^1H -NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit mit dem chiralen Shiftreagens (*S*)-(+)-2,2,2-Trifluor-1-(9-anthryl)ethanol.

Welche Strukturen haben Fenestin A und Fenestin B? **

Von Ulrich Schmidt*, Albrecht Lieberknecht, Uli Kazmaier und Ernst Haslinger

Professor Wolfgang Lüttke zum 70. Geburtstag gewidmet

Eine Fülle von linearen und cyclischen Peptiden und Peptoliden sind in den letzten Jahren aus niederen Meerestieren isoliert worden^[1–8]. Sie enthalten teilweise (*R*)-Aminosäuren, Didehydroaminosäuren und nicht-ribosomale Aminosäuren. Aus dem Schwamm *Leucophloeus fenestra* wurden unlängst zwei Inhaltsstoffe gewonnen, für die die Strukturen **1** (Fenestin A) und **2** (Fenestin B) mit ausschließlich (*S*)-Aminosäuren als Ringgliedern abgeleitet wurden^[9].



Diese Strukturvorschläge erschienen uns aus folgenden Gründen suspekt:

1) Die wenigen bekannten natürlichen Cyclotetrapeptide enthalten mit Ausnahme von Bottromycin^[6], Tentoxin^[7] und Dihydrotentoxin^[8] mindestens eine (*R*)-Aminosäure. Im Tentoxin sind zwei tertiäre und zwei sekundäre Amidgruppen alternierend angeordnet^[10]. Dadurch ist eine stabile *cis-trans-cis-trans*-Konformation der Amidbindungen möglich, da bei tertiären Amidgruppen nur ein geringer Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Amid-Konformeren besteht. Bottromycin ist insofern ein Sonderfall, als es drei Amidbindungen und eine Amidinbindung enthält^[11]. – Die vorgeschlagene Struktur für Fenestin A enthält ausschließlich (*S*)-Aminosäuren und benachbarte tertiäre Amidbindungen; ein derartiger Strukturtyp wurde bisher in natürlichen Verbindungen nicht gefunden.

2) Die ^1H -NMR-Signale der α -Protonen der Aminosäureeinheiten liegen bei den Fenestinen A und B zwischen $\delta = 3.9$ und 4.09 und damit an der Grenze des Bereichs, in dem man üblicherweise in Peptiden die α -H-Signale findet^[12]. In allen von uns bisher untersuchten Cyclopeptiden lagen diese im Bereich von $\delta = 4.0$ – 4.6 .

Wir beschlossen deshalb, die Richtigkeit der Strukturvorschläge durch Synthese von **1** und **2** zu prüfen. Nach den Schemata **1** und **2** wurden auf eindeutigem Wege die linearen Vorstufen aufgebaut. Den Ring schlossen wir durch katalytische Hydrierung der ω -Benzoyloxycarbonyl-pentafluorphenylester^[13]. Monomeres Fenestin A wurde dabei nicht oder nur in sehr geringer Menge (<5%) gebildet. In 18% Aus-

* Prof. Dr. U. Schmidt, Dr. A. Lieberknecht, Dr. U. Kazmaier
Institut für Organische Chemie, Biochemie
und Isotopenforschung der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80
Prof. Dr. E. Haslinger
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Birkengut, D-8580 Bayreuth

** Aminosäuren und Peptide, 73. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der BASF AG gefördert. – 72. Mitteilung: U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, *Angew. Chem.* 101 (1989) 946; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 929.