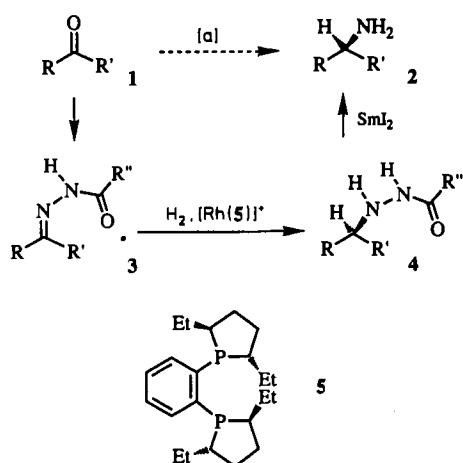


Enantioselektive Übergangsmetall-katalysierte Hydrierungen zur asymmetrischen Aminsynthese

Von Carsten Bolm*

Katalysierte asymmetrische Reduktionen von funktionalsierten Olefinen und Ketonen gelingen seit langem effizient und selektiv, Reduktionen von C=N-Bindungen führten dagegen bislang nur zu mäßigen Enantioselektivitäten^[1]. In zwei kürzlich erschienenen Mitteilungen beschrieben Burk und Feaster^[2] sowie Willoughby und Buchwald^[3] neue Übergangsmetallkatalysatoren zur homogenen asymmetrischen Hydrierung, mit denen optisch aktive Amine mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden können.

Nach den Untersuchungen der enantioselektiven Hydrierung von funktionalisierten Olefinen mit chiralen Bis(phospholan)rhodium(I)-Komplexen^[4] haben Burk und Feaster die neuen Übergangsmetallkatalysatoren nun zur asymmetrischen Synthese von primären Aminen eingesetzt^[2]. Mit 0.1 Mol-% des Katalysatorsystems (Et-duphos)-Rh^I[Rh(5)]⁺ werden *N*-Aroylhydrazone 3 von Arylalkylketonen und α -Ketoestern unter milden Reaktionsbedingungen (20 °C, 1–4 atm H₂, 1–36 h, in 2-Propanol) zu den entsprechenden optisch aktiven *N*-Aroylhydrazinen 4 reduziert (Schema 1).



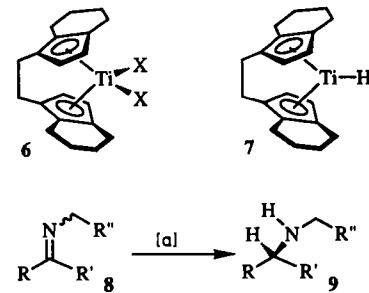
Schema 1. [a] Reduktive Aminierung. R = Aryl, CO₂Me, CO₂Et; R' = Alkyl, Aryl; R'' = Aryl; Et-duphos = 5.

Im Vergleich zu anderen chiralen Diphosphanen wie binap^[5], chiraphos^[5] oder bdpp^[5] erwies sich 5 als der wirkungsvollste Ligand der Übergangsmetallkatalysatoren, mit dem Enantioselektivitäten von bis zu 97% ee erreicht wurden. Wird Verbindung 4 mit Samariumiodid (≥ 2 Äquiv.) umgesetzt, läßt sich die N-N-Bindung spalten, wodurch das entsprechende Amin 2 ohne Verlust der optischen Reinheit freigesetzt wird. Als Reaktionsprodukte werden somit synthetisch wertvolle primäre Amine erhalten. Von besonderem Interesse sind dabei die aus α -Ketoestern gewonnenen chiralen α -Hydrazinsäurederivate, deren Hydrogenolyse zu optisch aktiven α -Aminosäuren führt.

Mit ihrer neuen Arbeit^[2] knüpfen Burk und Feaster an eine Reihe von Versuchen zur asymmetrischen Reduktion

von C=N-Bindungen mit Rhodium(I)-Katalysatoren an, bei denen molekularer Wasserstoff^[6] und auch Silane^[7] als Reduktionsmittel eingesetzt worden sind^[8]. Gegenüber diesen bekannten Methoden, die in der Regel zur Bildung sekundärer Amine führen, zeichnet sich die nun vorgestellte asymmetrische reduktive Aminierung mit den [Rh^I(duphos)]-Komplexen auch durch eine erweiterte Substratpalette, höhere Enantio- und Chemoselektivität sowie milder Reaktionsbedingungen aus. Nitrile, Imine, Halogenide sowie Carbonyl- und Nitroverbindungen werden nicht reduziert, unfunktionalisierte Olefine und Alkine nur in geringerem Maße (<2%) hydriert. Zwei Faktoren werden für diese gute Chemoselektivität verantwortlich gemacht. Eine Substratchelatisierung am kationischen Übergangsmetallzentrum erhöht selektiv die Hydriergeschwindigkeit der *N*-Aroylhydrazone, und die Reduktion anderer funktioneller Gruppen wird durch die gebildeten *N*-Aroylhydrazine inhibiert. Das *N*-Phenylimin und das *N*-Phenylhydrazone von Acetophenon werden dementsprechend unter diesen milden Reaktionssbedingungen nicht hydriert. Über ähnlich gute Chemoselektivitäten in Metallkatalysierten Hydrierungen von *N*-Arylketiminien hatten schon zuvor Osborn et al. berichtet^[9a, b]. Die hierbei eingesetzten Diphosphaniridium-Komplexe sind, wie auch Spindler et al. gezeigt haben^[9c], sehr aktiv, ergeben aber Produkte mit niedrigeren Enantiomerenüberschüssen^[9b, c]. Die mit dem Iridium-Katalysatorsystem hergestellten optisch aktiven sekundären und cyclischen Amine sind wichtige Zwischenprodukte in der Synthese von Herbiziden.

Ein grundsätzlich anderes Katalysatorsystem haben Willoughby und Buchwald zur asymmetrischen Reduktion von C=N-Bindungen untersucht^[3]. Werden 2–10 Mol-% chirales *ansa*-Titanocen 6 als Katalysator eingesetzt, erreichen sie bei Hydrierungen von cyclischen Iminen mit molekularem Wasserstoff ausgezeichnete Enantioselektivitäten (bis zu 98% ee; Schema 2). Die Umsetzungen von acyclischen Ver-



Schema 2. X₂ = 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diolat. [a] H₂ (Druck), 2–10 Mol-% 6; R, R', R'' = Alkyl, Aryl.

bindungen mit C=N-Bindungen verlaufen dagegen weniger selektiv, so daß die Produkte ausgehend von *N*-Benzyliminen nur mit ee-Werten zwischen 58 und 87% erhalten werden. Sterische Faktoren bei der Bildung diastereomerer Übergangszustände und kompetitive Hydrierungen stereochemisch unterschiedlicher Substrat/Katalysator-Komplexe werden hierfür verantwortlich gemacht.

[*] Dr. C. Bolm
Departement Chemie der Universität Basel
St. Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

Als aktive Form des Katalysators nehmen die Autoren den Hydridotitan(III)-Komplex **7** an, der durch Umsetzung des stabilen Komplexes **6** mit *n*-Butyllithium in situ hergestellt und durch Phenylsilan stabilisiert wird. Die Hydrierung der Ketimine erfolgt bei 65 °C in THF und bei erhöhtem Wasserstoffdruck (ca. 135 atm).

Willoughby und Buchwald haben damit erstmals gezeigt, daß die von Brintzinger et al. eingeführten *ansa*-Metallocene^[10] auch zur asymmetrischen Hydrierung von Ketiminien und damit zur enantioselektiven Aminsynthese eingesetzt werden können. In der entsprechenden asymmetrischen Reduktion von Olefinen waren strukturell ähnliche *ansa*-Zirconocenbinaphtholate als Vorstufen für homogene Ziegler-Natta-Systeme schon zuvor von Waymouth und Pino getestet worden (65% *ee*_{max} bei der Deuterierung von Styrol)^[11a]. Diese Reaktion wird auch durch ein zu **7** strukturaloges kationisches *ansa*-Zirconocenhydrid katalysiert^[11b]. Die Idee, *ansa*-Metallocene als asymmetrische Katalysatoren^[12a-d] oder chirale Reagentien^[12e,f] einzusetzen, gründet auf deren außergewöhnlich hohen stereochemischen Kontrolle bei Polymerisationen und Oligomerisationsreaktionen von Olefinen^[13], die sowohl zur Bildung hochmolekularer stereoregulärer Produkte^[14] als auch zur Synthese optisch aktiver Oligo- und Polymere genutzt werden kann^[15].

Die hier vorgestellten enantioselektiven Aminsynthesen von Burk und Feaster^[2] sowie Willoughby und Buchwald^[3] zeigen erneut das außerordentliche Potential chiral modifizierter Übergangsmetallkomplexe in der asymmetrischen Katalyse. Sie sind damit nicht nur interessante Beiträge für die moderne Synthesechemie, sondern auch wichtige Schritte auf dem oftmals steinigen Weg zu einer selektiveren und effizienteren Chemie.

- [1] a) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991; b) K. Harada, T. Munegumi in [1a], S. 139–158; c) M. Nishizawa, R. Noyori in [1a], S. 159–182; d) H. Takaya, R. Noyori in [1a], S. 443–469.
- [2] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266–6267.
- [3] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562–7564.
- [4] a) M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics* **1990**, *9*, 2653–2655; b) *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 569–592; c) M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518–8519.

- [5] binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, chiraphos = Bis-(diphenylphosphino)butan, bdpp = Bis(diphenylphosphino)pentan.
- [6] a) A. G. Becalski, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, G.-J. Kang, S. J. Rettig, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5002–5008; b) W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, G.-J. Kang, G. Herb, I. S. Thorburn, R. Spogliarich, *J. Mol. Catal.* **1990**, *62*, 243–253; c) G.-J. Kang, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1466–1467; d) J. Bakos, Á. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *ibid.* **1991**, 1684–1685; e) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, G. Szalontai, L. Párkányi, V. Fülop, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 263–276.
- [7] a) N. Langlois, T. P. Dang, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4865–4868; b) H. B. Kagan, N. Langlois, T. P. Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 353–365; c) R. Becker, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegreb, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 969–970; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 995–996.
- [8] Zu einer [Ru(binap)]-katalysierten Imminreduktion: W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4117–4120.
- [9] a) Y. Ng Cheong Chan, D. Meyer, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 869–871; b) Y. Ng Cheong Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400–9401; c) F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 561–562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 558–559.
- [10] a) F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233–247; b) F. Wochner, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *ibid.* **1985**, *288*, 69–77; c) P. Burger, K. Hortmann, J. Diebold, H. H. Brintzinger, *ibid.* **1991**, *417*, 9–27; d) S. Collins, B. A. Kuntz, N. J. Taylor, D. G. Ward, *ibid.* **1988**, *342*, 21–29; e) P. Burger, J. Diebold, S. Gutmann, H. U. Hund, H. H. Brintzinger, *Organometallics* **1992**, *11*, 1319–1327, zit. Lit.
- [11] a) R. Waymouth, P. Pino, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4911–4914; b) R. B. Grossman, R. A. Doyle, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1991**, *10*, 1501–1505.
- [12] a) M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1992**, *11*, 2003–2005; b) V. P. Conticello, L. Brard, M. A. Giardello, Y. Tsuji, M. Sabat, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2761–2762; c) S. L. Colletti, R. L. Halterman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1005–1008; d) S. C. Berk, K. A. Kreutzer, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5093–5095; e) S. Collins, B. A. Kuntz, Y. Hong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4154–4158; f) R. B. Grossman, W. M. Davis, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321–2322.
- [13] a) W. Kaminsky, K. Küller, H. H. Brintzinger, F. R. W. P. Wild, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 507–508; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 507–508; b) W. Röll, H. H. Brintzinger, B. Rieger, R. Zolk, *ibid.* **1990**, *102*, 339–340 bzw. **1990**, *29*, 279–280; c) W. Spaleck, M. Antberg, V. Dolle, R. Klein, J. Rohrmann, A. Winter, *New J. Chem.* **1990**, *14*, 499–503; d) J. A. Ewen, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6355–6364.
- [14] W. Spaleck, M. Antberg, J. Rohrmann, A. Winter, B. Bachmann, P. Kiprof, J. Behm, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1373–1376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1347–1350.
- [15] a) P. Pino, P. Cioni, J. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6189–6191; b) W. Kaminsky, A. Ahlers, N. Möller-Lindenhof, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1304–1306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *28*, 1216–1218; c) G. W. Coates, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6270–6271; d) P. Pino, M. Galimberti, P. Prada, G. Consiglio, *Makromol. Chem.* **1990**, *191*, 1677–1688; e) kurze Übersicht: J. Okuda, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 49–50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 47–48.