

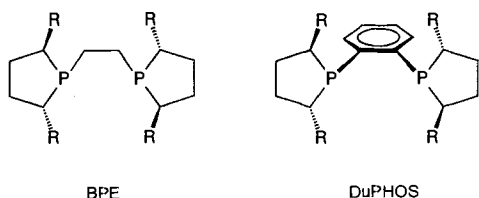
Enantioselektive katalytische Hydrierung

Judith Albrecht und Ulrich Nagel*

Die enantioselektive Katalyse ist eine der wichtigsten Methoden in der asymmetrischen Synthese^[1, 2]. Mit ihrer Hilfe lassen sich biologisch aktive Substanzen in enantiomerenreiner Form herstellen, was bei pharmazeutischen Wirkstoffen von entscheidender Wichtigkeit sein kann. Bei Pflanzenschutzmitteln ist der Einsatz von enantiomerenreinen Verbindungen sowohl in ökonomischer als auch in ökologischer Hinsicht unübersehbar von Vorteil^[3, 4].

Unter den Methoden der asymmetrischen Synthese nimmt die enantioselektive Übergangsmetallkatalysierte Hydrierung einen wichtigen Platz ein. Eine große Palette von Substraten kann auf diese Weise enantioselektiv hydriert werden, was von besonderer Bedeutung bei der Herstellung von natürlichen und auch nichtnatürlichen Aminosäuren ist, da aus der Vielzahl prochiraler Enamide und Ketone alle möglichen Aminosäurederivate gezielt synthetisiert werden können. In letzter Zeit konnten auf diesem Gebiet große Fortschritte erzielt werden. So wurden sehr hohe *ee*-Werte erreicht, und es gelang, auch sterisch anspruchsvolle Substrate wie β,β -disubstituierte Enamide in guten optischen Ausbeuten zu hydrieren^[5, 6].

Seit Anfang der 90er Jahre beschäftigen sich Burk et al. mit der Entwicklung von neuartigen elektronenreichen Phosphanliganden, die durch Komplexierung von Rhodium leistungsstarke Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung geben^[7]. Die von ihnen verwendeten Liganden enthalten je zwei in 2,5-Position *trans*-substituierte Phospholane, deren Phosphoratome über unterschiedliche Gruppen als Rückgrat miteinander verbunden sind. Die den Phosphoratom benachbarten Kohlenstoffatome sind chiral und befinden sich bei diesen Katalysatoren in unmittelbarer Nähe der Rhodiumatome (Schema 1).

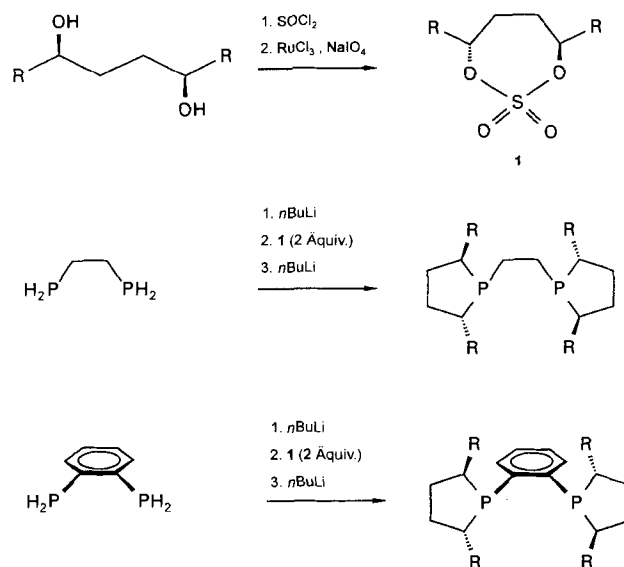


Schema 1. Die Bisphospholanliganden BPE und DuPHOS; R = Me, Et, *n*Pr, *i*Pr (gibt Me-, Et-, *n*Pr-, *i*Pr-BPE bzw. DuPHOS).

Zunächst wurden die Phospholane über die Derivatisierung von homochiralen 1,4-Diolen mit Mesylchlorid synthetisiert, die daraufhin mit Dilithiumphenylphosphid in die 2,5-disubstituierten Phenylphospholane überführt wurden. Die Phenylgruppe wurde mit reinem Lithiummetall abgespalten, und das entstandene Lithiumphosphid konnte nun durch Umsetzung mit 1,2-Dichlorethan, Ethylenglycoldi-*p*-tosylat oder 1,3-Di-

chlorpropan in das jeweilige überbrückte System überführt werden. Die Ausbeuten bei diesem Syntheseweg waren moderat und hingen stark von der Reinheit des eingesetzten Lithiummetalls ab^[8].

Eine spätere, optimierte Synthese geht ebenfalls von den 1,4-Diolen aus. Dabei werden diese mit Thionylchlorid unter der Einwirkung von Rutheniumchlorid und Natriumperiodat in cyclische Sulfate überführt, die mit Dilithiummethyldiphosphanid zu einem Bis(phospholanyl)ethan(BPE)-Liganden oder mit Dilithiumphenylen-1,2-diphosphanid zu einem Bis(phospholanyl)benzol(DuPHOS)-Liganden umgesetzt werden. Der Ringschluss zu den Phospholanen wurde durch Zugabe von *n*BuLi erreicht^[9] (Schema 2).



Schema 2. Synthese von BPE- und DuPHOS-Liganden.

Die unterschiedlich substituierten BPE- und DuPHOS-Rhodiumkomplexe wurden zur Hydrierung von *N*-Acetyl-Enaminen verwendet. Dabei stellte sich heraus, daß von den BPE-Liganden der ethylsubstituierte die höchsten *ee*-Werte gab (93 % für α -*N*-Acetylaminozimtsäureester sowie 98 % für α -*N*-Acetylaminoacrylsäureester). Höhere Enantioselektivitäten wurden mit den DuPHOS-Liganden erhalten. Unter optimierten Bedingungen lieferten sie *ee*-Werte von zum Teil über 99 %. Besonders das sterisch anspruchsvolle *n*Pr-DuPHOS gab *ee*-Werte von 99.8 % (Enantiomerenverhältnis 1000:1).

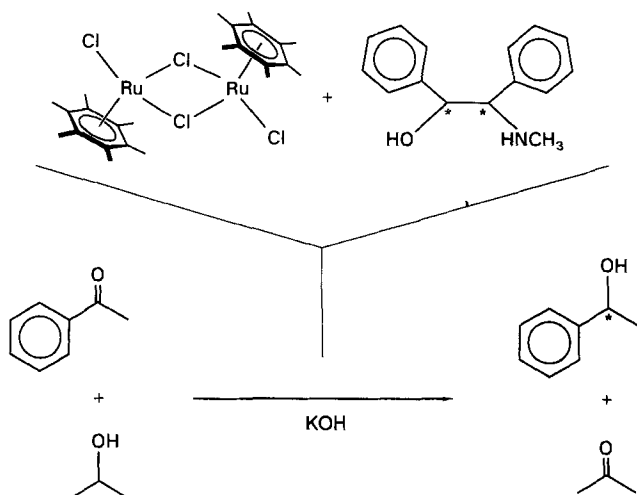
Bei allen enantioselektiven Hydrierungen ist die Fähigkeit des Substrates zur Bildung eines Chelatringes mit dem Katalysator von großer Wichtigkeit. Daher war die enantioselektive reduktive Aminierung von Ketonen schon immer besonders schwierig, da diese normalerweise nicht die für eine Chelatisierung notwendige Struktur aufweisen. Dieses Problem umgehen Burk et al. mit einer reversiblen Derivatisierung. Die Ketone werden in

[*] Prof. Dr. U. Nagel, J. Albrecht
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen
Telefax: Int. + 7071/292436
E-mail: ulrich.nagel@uni-tuebingen.de

N-Acetylhydrazone überführt, deren Strukturen denen der Enamide ähneln^[10]. Die C-N-Doppelbindung läßt sich nun durch *n*Pr-DuPHOS-Rhodium mit fast ebenso hohen *ee*-Werten wie die C-C-Doppelbindungen der Enamide hydrieren. Die so erhaltenen *N*-Acetylhydrazine können entweder durch saure Hydrolyse in die freien Hydrazine oder durch Umsetzung mit Samariumdiiodid in die Amine überführt werden. Auf diese Weise kann eine Vielzahl von Ketonen reaktiv aminiert werden^[11].

Um prochirale Ketone zu den entsprechenden chiralen Alkoholen zu hydrieren, entwickelten Noyori et al. ternäre Katalysatorsysteme aus $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n]$, einem chiralen Diamin und KOH^[12, 13]. So kann Methyl(1-naphthyl)keton mit $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n]$, 1,2-Diphenylethylendiamin und KOH im Verhältnis 1:1:2 in 2-Propanol (Substrat:Katalysator = 500:1, 4 bar H_2 , 28 °C, 6 h) zu 1-(1-Naphthyl)ethanol in >99% Ausbeute mit 97% *ee* hydriert werden.

Statt elementaren Wasserstoffs können auch andere Wasserstoffquellen genutzt werden. So wird bei den Transferhydrierungen ein sekundärer Alkohol als Wasserstoffdonor verwendet. Noyori et al. haben auch auf diesem Gebiet Fortschritte erzielt. Sie nutzen ein Katalysatorsystem aus $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-mesitylen})_2]$, *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin und KOH in 2-Propanol. Bei Raumtemperatur kann Acetophenon in 15 h mit diesem in situ hergestellten Komplex (Substrat:Katalysator = 200:1) zu 1-Phenylethanol in 95% Ausbeute mit einer optischen Reinheit von 97% reduziert werden^[14]. Schneller sind Katalysatorsysteme mit einem β -Aminoalkohol als Hilfs-substanz, wie das aus $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-hexamethylbenzol})_2]$, 2-Methylamino-1,2-diphenylethanol und KOH, mit dem Acetophenon unter sonst gleichen Bedingungen bereits in 1 h zu 1-Phenylethanol in 94% Ausbeute mit 92% *ee* reduziert wird^[15] (Schema 3).



Schema 3. Transferhydrierung von Acetophenon.

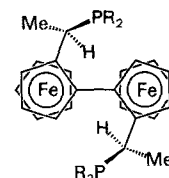
Die von Burk et al. verwendeten *N*-Acetylhydrazone sind Ketonderivate und entsprechen in ihrer Struktur somit den β,β -disubstituierten *N*-Acetylaminocrylsäuren. Dies und der Befund, daß sowohl die (*E*)- als auch die (*Z*)-Enamide von den BPE- und DuPHOS-Komplexen mit nahezu gleicher Enantioselektivität hydriert werden, waren der Anlaß, die Phospholanliganden auf ihre Fähigkeiten hinsichtlich der enantioselektiven

Hydrierung von β,β -disubstituierten *N*-Acetylaminocrylsäuren zu untersuchen^[5].

Hydrierversuche mit den bei *N*-Acetyl-Enaminen erfolgreichsten Liganden Et-, *n*Pr- und *i*Pr-DuPHOS führten zu unbefriedigenden Ergebnissen; die *ee*-Werte lagen bei 74, 45 bzw. 14%. In überkritischem CO_2 als Lösungsmittel^[16] waren die *ee*-Werte mit 90% besser. Die Verwendung von überkritischem CO_2 erfordert allerdings einen höheren apparativen Aufwand als herkömmliche Bedingungen, da die Hydrierapparatur gegen einen hohen Druck beständig sein muß. Auch muß die Temperatur genau kontrolliert werden, da in überkritischen Systemen schon eine geringe Temperaturdifferenz enorme Auswirkungen haben kann.

Die von Ito et al. entwickelten *trans*-Chelatliganden werden ebenfalls zur enantioselektiven Hydrierung von β,β -disubstituierten *N*-Acetylaminocrylsäuren verwendet^[6]. Bei diesen Liganden handelt es sich um die Klasse der 2,2''-Bis[1-(dialkylphosphanyl)ethyl]-1,1''-biferrocen(TRAP)-Liganden (Schema 4), mit denen gute *ee*-Werte erreicht werden. So wird α -*N*-Acetyl-amino- β,β -dimethylacrylsäuremethylester mit Bu-TRAP (*R* = Bu) bei einem Katalysator:Substrat-Verhältnis von 1:1000 in 24 h (15 °C, 1 bar H_2) zur entsprechenden Propioncarbonsäure mit 88% *ee* hydriert.

Ein weitere Fortschritt bei der Hydrierung von β,β -disubstituierten *N*-Acetyl-Enaminen wurde mit dem sterisch weniger gehinderten Me-DuPHOS-Rhodium-Katalysator erreicht, mit dem ein *ee*-Wert von 92% erzielt wurde^[5].

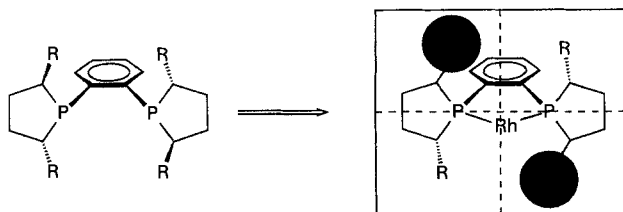


Schema 4. Ito's TRAP-Ligand.

Die bisher besten Enantioselektivitäten wurden mit dem Me-BPE-Liganden erreicht. Mit diesem konnte eine große Vielfalt an β,β -disubstituierten *N*-Acetyl-Enaminen mit sehr hohen *ee*-Werten von zum Teil über 99% hydriert werden. Bei einem Katalysator:Substrat-Verhältnis von 1:500 konnten so unter milden Bedingungen (25 °C, 6 bar H_2) in 12–24 h β -Methyl- und β -Ethylphenylalaninderivate aus den entsprechenden β,β -disubstituierten *N*-Acetylaminocrylsäureestern mit optischen Ausbeuten von 99.4 bzw. 99% hergestellt werden.

Der Pr-DuPHOS-Ligand ist bei der Hydrierung von sterisch weniger belasteten Substraten einer der besten Liganden, während bei den sterisch anspruchsvolleren β,β -disubstituierten Verbindungen der Ligand Me-BPE überlegen ist. Das erstaunlich unterschiedliche Verhalten dieser Katalysatoren ist schlecht vorhersehbar, doch wegen der Variationsmöglichkeiten bei der Synthese der Bisphospholane ist eine weitestgehende Anpassung der Liganden an eine aktuelle Problemstellung möglich.

Ein altes, aber anschauliches Bild zur Erklärung der Enantioselektivitäten mit unterschiedlichen Liganden ist das der blockierten Quadranten^[17] (Schema 5). Der starre Benzolring im Rückgrat der DuPHOS-Liganden führt zu einer Blockierung von zwei diagonal angeordneten Quadranten am Metallatom durch die Substituenten am Phospholanring. Dabei werden die Quadranten um so besser blockiert, je sperriger der Substituent ist und je starrer er in seiner Position gehalten wird. Für die meisten sterisch weniger belasteten Substrate wie β -monosubstituierte Acetylaminocrylsäuren liegt das Optimum beim *n*Pr-DuPHOS-Liganden. Der Ligand im Katalysator darf nicht so



Schema 5. Blockierte Quadranten.

sperrig sein, daß die Anlagerung des Substrates zu sehr behindert wird. So nehmen die *ee*-Werte bei Hydrierungen mit dem *i*Pr-DuPHOS-Rhodium-Katalysator wieder ab^[9].

Im Fall der tetrasubstituierten Acrylsäuren blockieren die starren DuPHOS-Liganden die beiden diagonal angeordneten Quadranten so stark, daß dem größeren Platzbedarf dieser Substrate nicht Rechnung getragen werden kann. Hier ist der flexiblere Me-BPE-Ligand mit seinen kleineren Methylgruppen überlegen.

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Enamide · Hydrierungen · Phosphanliganden · Überkritische Phasen

- [1] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [2] *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**.
- [3] W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, M. J. Burk, *Science* **1993**, 259, 479–483.
- [4] G. M. Ramos Tombo, D. Belluš, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1219–1241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1193–1215.
- [5] M. J. Burk, M. F. Cross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9375–9376.
- [6] M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9602–9603.
- [7] M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics* **1990**, 9, 2653–2655.
- [8] M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 569–592.
- [9] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125–10138.
- [10] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6266–6267.
- [11] M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4399–4428.
- [12] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675–2676.
- [13] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417–10418.
- [14] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562–7563.
- [15] J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, im Druck.
- [16] M. J. Burk, S. Feng, M. F. Cross, W. Tumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8277–8278.
- [17] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106.