

- [1] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512–523.
- [2] U. Schmidt, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, 37, 1034–1043.
- [3] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1440–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1374–1389; C. M. Deber, V. Madison, E. R. Blout, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 106–112.
- [4] K. D. Kopple, *J. Pharm. Sci.* **1972**, 61, 1345–1356; V. J. Hruby, *Life Sci.* **1982**, 31, 189–199; F. Al-Obedi, A. M. del L. Castrucci, M. E. Hadley, V. J. Hruby, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2555–2561.
- [5] a) D. Seebach, O. Bezençon, B. Jaun, T. Pietzonka, J. L. Matthews, F. N. M. Kühnle, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 588–608; b) R. E. Shute, M. Kawai, D. A. Rich, *Tetrahedron* **1988**, 44, 685–693; c) U. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 295–304; U. Schmidt, J. Langner, *J. Peptide Res.* **1997**, 49, 67, zit. Lit.
- [6] a) E. R. Blout, *Biopolymers* **1981**, 20, 1901–1902; N. J. Manesis, M. Goodmann, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5331–5341; b) J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2040–2048; c) U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Gressner, J. Talbiersky, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3261–3264; d) L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2279–2282; S. A. Kabee, N. A. Solé, C. R. Johnson, D. Hudson, G. Barang, F. Albericio, *ibid.* **1993**, 34, 1549–1552; e) W. F. De Grado, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1295–1300; *ibid.* **1982**, 47, 3258–3261; G. Ösapay, A. Profit, J. W. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6121–6124; G. Ösapay, J. W. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6046–6051; M. Xu, N. Nishino, H. Mihara, T. Fujimoto, N. Izumiya, *Chem. Lett.* **1992**, 191–194; N. Nishino, M. Xu, H. Mihara, T. Fujimoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1479–1482.
- [7] W. Beck, R. Krämer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1492–1493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1467–1469; R. Krämer, M. Maurus, K. Polborn, K. Sünkel, C. Robl, W. Beck, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1518–1526.
- [8] M. Wagatsuma, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron* **1973**, 29, 1497–1502.
- [9] Siehe z. B.: P. Comba, T. W. Hambley, G. A. Lawrance, L. L. Martin, P. Renold, K. Varnagy, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 277–283.
- [10] K. Haas, E.-M. Ehrenstorfer-Schäfers, K. Polborn, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] Einkristalle von $1 \cdot 8\text{H}_2\text{O} \cdot 3\text{CH}_3\text{CN}$ wurden als große, farblose Prismen durch langsames Abkühlen einer gesättigten Lösung von **1** in Acetonitril erhalten. Monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ mit $Z = 4$. $M_r = 1703.0$, Kristallgröße $0.3 \times 0.23 \times 0.2 \text{ mm}^3$. Die Kristalle wurden mit Perfluoretheröl auf einen Glasfaden montiert und bei -80°C zentriert; alle Reflexe im Bereich $2\theta = 2-58^\circ$ wurden mit einem Siemens-P4-Diffraktometer mit CCD-Flächendetektor vermessen. $a = 17.0397(3)$, $b = 19.2297(3)$, $c = 26.5244(4) \text{ \AA}$, $\beta = 102.14(1)^\circ$, $V = 8497(1) \text{ \AA}^3$, $F(000) = 3560$, $\mu = 0.36 \text{ mm}^{-1}$; $R(\text{int}) = 0.0819$, 15 916 symmetrieunabhängige Reflexe, 10 598 beobachtet mit $I > 4\sigma(I)$; Verfeinerung: 1078 Variable, $R = 0.068$, $R_w = 0.119$, $\text{GOF} = 1.112$, größte Restelektronendichte: 0.74 e \AA^{-3} ; alle Rechnungen mit dem Programm SHELXL-97. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100954“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] N. F. Curtis, *Coord. Chem. Rev.* **1968**, 3, 3–47; D. S. C. Black, A. J. Hartshorn, *ibid.* **1972**, 9, 219–274; J. J. Christensen, D. J. Eatough, R. M. Izatt, *ibid.* **1974**, 74, 351–384; D. H. Busch, N. A. Stephenson, *ibid.* **1990**, 100, 119–154; P. Comba, N. F. Curtis, G. A. Lawrance, A. M. Sargeson, B. W. Skelton, A. H. White, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 4260–4267.
- [13] J. S. Rybka, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 2784–2790; *ibid.* **1981**, 20, 1453–1458.
- [14] D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 173–182.
- [15] M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, 2. Aufl., Springer, Berlin, **1994**; V. Dourtoglou, B. Gross, *Synthesis* **1984**, 572–574.

Hoch enantioselektive Hydrierung einfacher Ketone mit PennPhos-Rh-Katalysatoren**

Qiongzhong Jiang, Yutong Jiang, Dengming Xiao, Ping Cao und Xumu Zhang*

Die Entwicklung neuer chiraler Liganden spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausweitung des Potentials Übergangsmetallkatalysierter asymmetrischer Reaktionen.^[1] Ein wichtiges Forschungsziel bei der asymmetrischen Katalyse ist, eine hohe Enantioselektivität und Aktivität auf synthetisch interessante Reaktionen zu übertragen. Dazu werden neue chirale Liganden entwickelt und Reaktionsbedingungen unter Einsatz dieser Liganden optimiert. Viele wirksame chirale Bisphosphane enthalten eine Diarylphosphangruppe als Schlüsselbaustein, die die sterischen und elektronischen Eigenschaften bestimmt.^[1] Kürzlich beschrieben wir konformativ unflexible *endo*-2,5-Dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptane als neue chirale Strukturen. Wir zeigten, daß diese Monophosphane in einigen asymmetrischen Reaktionen^[2] effektiver sind als die konformativ flexiblen 2,5-disubstituierten Phospholane, die für 1,2-Bis(phospholano)-benzol(DuPhos- und 1,2-Bis(phospholano)ethan(BPE)-Liganden^[3] charakteristisch sind (Abb. 1). Wir berichten hier

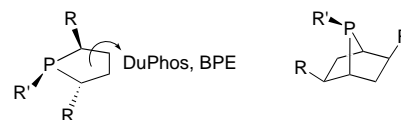


Abb. 1. Strukturmerkmale in chiralen DuPhos- und BPE- sowie in starren Dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptan-Komplexen.

über die Synthese von *P,P'*-1,2-Phenylbis(*endo*-2,5-dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptan) (PennPhos),^[4] einer neuen Klasse von konformativ starren, chiralen Bisphosphanen. PennPhos enthält zwar einige Merkmale von DuPhos wie Elektronendonoreigenschaften und eine modulare Struktur, ist jedoch sterisch anspruchsvoller und starrer und bildet mit vielen Übergangsmetallen keine C_2 -symmetrischen Komplexe. PennPhos ist ein luftstabiler Feststoff und kann in großen Mengen aus billigen Substanzen hergestellt werden.

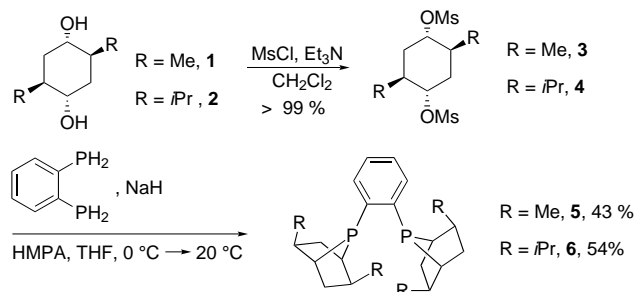
Wir widmeten der enantioselektiven Hydrierung einfacher Ketone als einem Prüfstein für stereoselektive, Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit PennPhos besondere Aufmerksamkeit. Die asymmetrische Hydrierung ist eine der effizientesten Methoden zur Synthese chiraler Alkohole, da

[*] Prof. Dr. X. Zhang, Dr. Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao
Department of Chemistry
152 Davey Lab., The Pennsylvania State University
University Park, PA 16802 (USA)
Fax: (+1) 814-863-8403.
E-mail: xumu@chem.psu.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch einen Camille und Henry Dreyfus New Faculty Award, einen ONR Young Investigator Award und einen DuPont Young Faculty Award sowie durch DuPont Agrochemical, Amoco und die Hoechst Celanese Corporation unterstützt. Wir danken der Johnson Matthey Inc. für die wertvollen Metalle, der Firma Supelco für die β -DEX-GC-Säule und Professor Tim Glass für hilfreiche Anregungen. PennPhos = *P,P'*-1,2-Phenylbis(*endo*-2,5-dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptan).

Übergangsmetallkatalysatoren oft eine hohe potentielle Aktivität haben. Derartige Reaktionen sind daher häufig stöchiometrischen^[5] oder anderen katalytischen Reduktionen^[6] überlegen. Während effiziente Katalysatorsysteme auf der Basis von Übergangsmetallen für die asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Ketone bekannt sind,^[7] ist die hoch enantioselektive Hydrierung einfacher Ketone ohne Heteroatome als Ankergruppen noch nicht ausreichend erforscht. Bei der direkten asymmetrischen katalytischen Hydrierung^[8] wurden mit einer Katalysator-Mischung aus einem 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-dinaphthyl(BINAP)-Ru^{II}-Komplex, einem chiralen Diamin und KOH vielversprechende Ergebnisse mit Arylalkylketonen erzielt.^[8d] Bei diesem Katalysatorsystem ist für die Kontrolle der Stereochemie das chelatisierende chirale Diamin ebenso entscheidend wie der BINAP-Ligand. Bislang waren Metallkomplexe mit chiralen Bisphosphanliganden für hoch enantioselektive Hydrierungen einfacher Ketone nicht geeignet. Auch verläuft die asymmetrische Reduktion von Dialkylketonen bis auf wenige Ausnahmen mit allen anderen Reduktionssystemen mit geringer Enantioselektivität.^[5b,c] Mit einem PennPhos-Rh-Katalysator erzielten wir dagegen noch nie dagewesene Enantioselektivitäten bei der Hydrierung von Arylalkyl- und Dialkylketonen. Dieser Erfolg basiert auf der wichtigen Erkenntnis, daß schwache Basen die Rh-katalysierte Hydrierung erleichtern – eine Entdeckung die selbst schon eine fundamentale Bedeutung für die Organometallchemie haben könnte.

Die Synthese von PennPhos ist in Schema 1 dargestellt. Die enantiomerenreinen cyclischen 1,4-Diole **1** und **2**, die nach



Schema 1. Synthese der PennPhos-Liganden. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, Ms = Methansulfonyl.

dem Verfahren von Halterman^[9] einfach zugänglichen sind, wurden in hoher Ausbeute in die entsprechenden Mesylate **3** bzw. **4** überführt. Die nucleophile Substitution der Methansulfonatgruppen durch 1,2-Phenylendiphosphan^[10] in Gegenwart von NaH liefert die gewünschten Produkte *P,P'*-1,2-Phenylbis[(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-2,5-dimethyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]-heptan] **5** [(*R,S,R,S*)-Me-PennPhos] bzw. *P,P'*-1,2-Phenylbis[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-2,5-diisopropyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]-heptan] **6** [(*R,R,R,R*)-*iPr*-PennPhos].

Für eine effektive asymmetrische Hydrierung einfacher Ketone muß bereits die achirale Form der Reaktion eine hohe Aktivität haben. Da einfache Ketone üblicherweise schlechtere Liganden als Olefine sind, zeigen viele Phosphan-Rh-Komplexe bei der Hydrierung dieser Ketone keine Aktivität.

Nach einer wichtigen Entdeckung von Osborn und Schrock ist [RhH₂L₂X₂]⁺ (L = elektronenliefernde Phosphane wie PPh₂Me oder PMe₃, X = Lösungsmittel) in Gegenwart einer geringen Menge Wasser ein guter Katalysator für die Hydrierung einfacher Ketone.^[11] Da PennPhos-Liganden elektronenreicher als Triarylphosphane sind, erwarteten wir mit ihnen eine hohe Aktivität bei der asymmetrischen Hydrierung einfacher Ketone.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der asymmetrischen Hydrierung gemäß Gleichung (a) dargestellt, wobei Acetophenon als typisches Edukt und ein Rhodiumkomplex mit

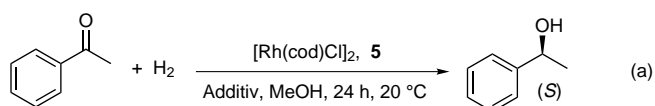


Tabelle 1. Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Acetophenon gemäß Gleichung (a).^[a]

Nr.	Additiv	Umsatz [%] (ee [%]) bei folgenden Additiv/Rh-Katalysator-Verhältnissen:					
		0.0	0.1	0.15	0.2	0.3	1.0
1	NaOMe	45 (57)	56 (70)	69 (83)	71 (88)	41 (80)	25 (15 R)
2	LiOtBu			80 (91)	58 (89)	19 (78)	20 (23 R)
3	LiCl		49 (66)		46 (70)	47 (72)	44 (67)
4	KBr		74 (80)		82 (88)	85 (89)	89 (92)
5	Et ₃ N			89 (90)	78 (92)	28 (82)	18 (4 R)
6	2-Me-Imidazol		86 (87)		94 (94)	79 (92)	12 (1)
7	2,6-Lutidin		72 (83)	84 (90)	94 (94)	97 (95)	93 (95)

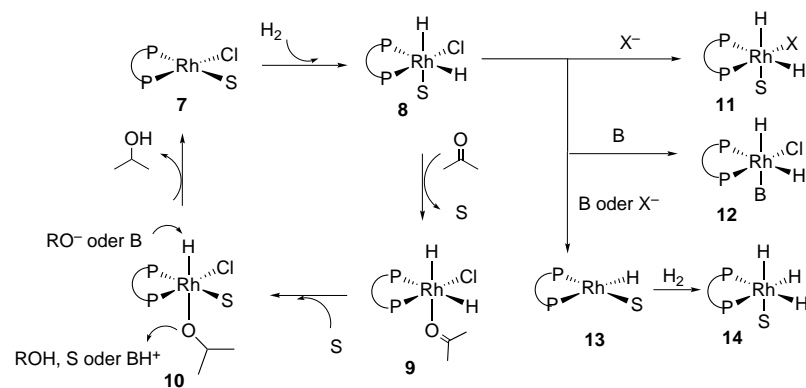
[a] Reaktionsbedingungen: 20 °C, 30 atm H₂, 24 h, 0.5 mmol Edukt, 0.125 M, Edukt:[Rh(cod)Cl]₂:**5** = 1:0.005:0.01. Der Umsatz und Enantiomerenüberschuß wurden gaschromatographisch an einer Supelco-β-DEX-120-Säule und die absolute Konfiguration des Produkts durch Vergleich der gemessenen Rotation mit dem Literaturwert bestimmt.^[5c]

dem Liganden **5** als Katalysator diente. Ausgedehnte Vorversuche zu den Katalysebedingungen zeigten, daß die asymmetrische Hydrierung mit [Rh(cod)Cl]₂ als Katalysatorvorstufe bei 30 atm H₂ in MeOH mit hoher Enantioselektivität und Aktivität verläuft. Der Katalysator aus [Rh(cod)Cl]₂ war weniger effektiv, wenn **6** statt **5** als Ligand eingesetzt wurde. Im Gegensatz zum Katalysatorsystem von Osborn und Schrock hat der Zusatz einer geringen Menge Wasser keine Auswirkung auf die katalytische Aktivität. Wir fanden jedoch einen starken Effekt für andere Zusatzstoffe. So hängen sowohl die Enantioselektivität als auch die Aktivität des PennPhos-Rh-Katalysatorsystems stark vom verwendeten Additiv ab.

Drei Additiv-Klassen wurden untersucht: ionische Basen (Tabelle 1, Nr. 1, 2), Halogenide (Nr. 3, 4) und neutrale Basen (Nr. 5–7). Ohne Additiv verläuft die asymmetrische Hydrierung von Acetophenon durch den Rh-Komplex mit dem Liganden **5** langsam und liefert den sekundären Alkohol nur mit 57% ee (Nr. 1). Katalytische Mengen des Additivs (0.1–0.2 Äquivalente bezüglich Rh) erhöhen sowohl die Reaktivität als auch die Enantioselektivität. Dabei werden in Abhängigkeit von Art und zugesetzter Menge des Additivs unterschiedliche Effekte beobachtet. So sinkt die Ausbeute durch Zugabe von einem Äquivalent einer ionischen Base

stark, und es entsteht überraschenderweise der chirale Alkohol mit entgegengesetzter Enantioselektivität (Nr. 1, 2). Der Effekt von Halogeniden auf die Reaktion wurde mit zwei Salzen untersucht (Nr. 3, 4). Die Anwesenheit von Chlorid beeinflusst die Katalysatoraktivität und -selektivität nur wenig (Nr. 3). Bei Zusatz von Bromid steigt dagegen sowohl die Enantioselektivität als auch Reaktionsgeschwindigkeit, und zwar über den gesamten Konzentrationsbereich (0.1 bis 1 Äquivalent, Nr. 4). Mit Et_3N als Additiv erhielten wir einen höheren Umsatz und eine bessere Enantioselektivität, wenn weniger als 0.2 Äquivalente der Base eingesetzt wurden, mit mehr als 0.3 Äquivalenten Et_3N nehmen Reaktivität und Enantioselektivität dagegen ab (Nr. 5). Mit einem Äquivalent Et_3N werden eine entgegengesetzte Enantioselektivität und nur mehr ein geringer Umsatz beobachtet. In Gegenwart von 2-Methylimidazol steigen ebenfalls Reaktivität und Selektivität bei geringer Menge des Zusatzes und nehmen bei höherer Menge ab (Nr. 6). Bei Zusatz von 2,6-Lutidin erhöhen sich dagegen mit der Additivmenge sowohl die Enantioselektivität als auch der Umsatz, wenn im katalytischen System 0.1 bis 0.3 Äquivalente 2,6-Lutidin vorhanden sind (Nr. 7). Bei der Hydrierung von Acetophenon werden bis zu 95% *ee* beobachtet. Dies ist die höchste Enantioselektivität, die mit einem Übergangsmetallkatalysator der Gruppe VIII bei einer direkten Hydrierung erreicht wurde (mit Noyori's Ru-System werden 87% *ee* erhalten^[8d]). Bromid und 2,6-Lutidin sind somit geeignete Additive für die Rh-katalysierte Hydrierung von Acetophenon.

Der Mechanismus dieser Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung wird gegenwärtig nicht in allen Einzelheiten verstanden. Basierend auf dem allgemein akzeptierten Mechanismus^[12] schlagen wir zur Erklärung unserer Beobachtungen folgendes vor (Schema 2): Die Reaktion von **5** mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ in MeOH liefert $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{5})\text{Cl}]$.^[13] Diese Katalysatorvorstufe wird zur Rh^{I} -Zwischenstufe **7** hydriert. Die oxidative Addition von Wasserstoff an **7** führt zu der sechsfach koordinierten Rh^{III} -Spezies **8**, die durch Liganden-substitution in **9** überführt wird. Durch Insertion des Ketons in die Rh-H-Bindung entsteht der Alkoholato-Rh^{III}-Komplex **10**, in dem der verbleibende Hydridligand *trans* zum Alkoholatoliganden angeordnet ist. Dadurch ist in **10** die reduktive Eliminierung zu **7** unter normalen Bedingungen schwierig.



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung. B = Neutrale Base, S = MeOH, X = Halogen, OR.

Die Hauptfunktion der zugesetzten Base ist daher möglicherweise, den Komplex **10** zu deprotonieren, während die konjugierte Säure den Alkoholatoliganden protonieren könnte. Osborn und Schrock schlugen einen ähnlichen Push-Pull-Mechanismus für die Rh-katalysierte Hydrierung einfacher Ketone in Gegenwart geringer Mengen Wasser vor.^[11] Bei einem Rh:Additiv-Verhältnis von 1:1 können zahlreiche Rh-Derivate entstehen. So können andere Halogenide oder Alkoholate den Chloroliganden in **8** ersetzen (\rightarrow **11**), was schließlich zu Rh-Dimeren oder anderen unreaktiven Verbindungen führen kann. Mit stark koordinierenden Liganden wie Imidazol ist die irreversible Bildung einer koordinativ gesättigten Verbindung **12** möglich. Der Austausch solcher Liganden gegen einfache Ketone ist schwierig, so daß für **12** eine niedrige katalytische Aktivität erwartet wird. In Gegenwart starker Basen wie Alkoholaten oder Et_3N entsteht aus **8** durch reduktive Eliminierung von HCl der Hydrido-Rh^I-Komplex **13**, der über einen konkurrierenden Reaktionsweg zum entgegengesetzten Enantiomer reagieren kann.^[11] Die beobachtete Enantioselektivität liefert somit wertvolle Hinweise zu Verständnis des Mechanismus der Rh-katalysierten Hydrierung. Die oxidative Addition von H_2 an **13** ist wahrscheinlich langsam, da in **14** zwei Hydrido- *trans* zu Phosphanliganden angeordnet sind. Andererseits ändert der Austausch des Chloroliganden gegen einen Bromoliganden die elektronische Natur des Rh-Komplexes und erzeugt möglicherweise aktivere Katalysatoren für die Hydrierung von Ketonen. Der Einsatz nicht-koordinierender, schwächerer Basen wie 2,6-Lutidin könnte die reduktive Eliminierung in **10** beschleunigen, ohne daß unerwünschte Komplexe wie **12** und **13** entstehen.

Basierend auf der Beobachtung, daß Bromid und 2,6-Lutidin die asymmetrische Hydrierung von Acetophenon fördern, untersuchten wir die entsprechende Hydrierung von anderen einfachen Ketonen, wobei ein Rh-Komplex mit dem Liganden **5** als Katalysator diente [Gl. (b), Tabelle 2]. Um eine hohe Enantioselektivität zu erzielen, testeten wir zwei Reaktionsbedingungen: Bezogen auf den Rh-Katalysator setzten wir in der ersten Reaktionsgruppe 0.4 Äquivalente 2,6-Lutidin und in der zweiten Gruppe 0.8 Äquivalente 2,6-Lutidin und 1 Äquivalent KBr ein. Für die meisten Alkylarylketone (Tabelle 2, Nr. 1–8) beobachteten wir hohe Enantioselektivitäten (93–96% *ee*). Die Anwesenheit von 2,6-Lutidin und von KBr beschleunigt die Reaktion und steigert die Enantioselektivität (Nr. 4/Nr. 3 und Nr. 6/Nr. 5). Diese Bedingungen wurden daraufhin bei der Hydrierung anderer Ketone verwendet. Wird die Raumerfüllung der Alkylgruppe im Alkylarylketon in der Reihe Methyl, Ethyl, Isopropyl erhöht, sinken Reaktivität und Enantioselektivität (Nr. 1/Nr. 5 und Nr. 6/Nr. 7). Dies zeigt eindeutig, daß die chirale Umgebung um den Rh-Katalysator mit **5** effektiv zwischen Methyl- und anderen Alkylgruppen unterscheiden kann. Um diese Vermutung zu überprüfen, führten wir asymmetrische Hydrierungen mit Alkylmethylketonen durch, die die am schwierigsten asymmetrisch zu reduzierenden Edukte

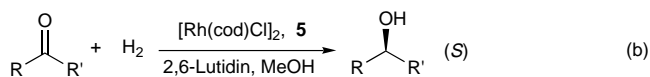


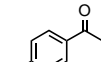
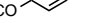












Tabelle 2. Asymmetrische Hydrierung einfacher Ketone mit Hilfe eines PennPhos-Rh-Komplexes gemäß Gleichung (b).^[a]

Nr.	Keton	Äquiv. Lutidin ^[b]	Äquiv. KBr ^[b]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1		0.4	–	24	97	95
2		0.4	–	53	94	95
3		0.8	–	108	56	91
4		0.8	1.0	48	83	94
5		0.8	–	108	71	89
6		0.8	1.0	88	95	93
7		0.8	1.0	94	20	72
8		0.8	1.0	100	99	96
9		0.8	1.0	56	99	73
10		0.8	1.0	48	96	75
11		0.8	1.0	75	66	85
12		0.8	1.0	94	99	84
13		0.8	1.0	106	90	92
14		0.8	1.0	96	51	94

[a] Reaktionsbedingungen: 20 °C, 30 atm H₂, 0.5 mmol Edukt, 0.125 M, Edukt:[Rh(cod)Cl]₂:**5** = 1:0.005:0.01. Der Umsatz und Enantiomerenüberschuß wurden gaschromatographisch an einer Supelco-β-DEX-120-Säule und die absolute Konfiguration des Produkts durch Vergleich der gemessenen Rotation mit dem Literaturwert bestimmt.^[5c] Um einen maximalen Umsatz sicherzustellen, wurden lange Reaktionszeiten gewählt. Für viele Substrate ist die Reaktion möglicherweise nach kürzerer Zeit beendet. [b] Bezogen auf den Rh-Katalysator.

sind (Nr. 9–14). Wir beobachteten 94% ee für *tert*-Butylmethylketon (Nr. 14) und 92% ee für Cyclohexylmethylketon (Nr. 13). Die Enantioselektivität sinkt mit abnehmender Größe der Alkylgruppe. Mit Isopropylmethylketon und Isobutylmethylketon wurden 84 (Nr. 12) bzw. 85% ee (Nr. 11) erzielt. Selbst mit unverzweigten Alkylgruppen im Keton können noch hohe Enantioselektivitäten von 73 (Nr. 9) und 75% ee (Nr. 10) erreicht werden. Nach unserem Wissen liefert die asymmetrische Hydrierung von Alkylarylketonen

mit unserem Rh-Katalysatorsystem mit dem Liganden **5** ähnliche oder bessere Ergebnisse als mit anderen Hydrierkatalysatoren. Die entsprechende Hydrierung von Alkylmethylketonen verläuft mit unserem System mit der höchsten bisher bekannten Enantioselektivität.

Wir haben die Synthese von PennPhos beschrieben, einem neuen Bisphosphan-Liganden mit starrer Konformation. Bei der asymmetrischen Hydrierung von Ketonen zeigten diese Verbindungen in einem katalytischen System mit einem Rh-Komplex bemerkenswerte Ligandeneffekte und ermöglichten sowohl mit Alkylaryl- als auch mit Alkylmethylketonen hohe Enantioselektivitäten. In zukünftigen Arbeiten werden wir uns auf die Erforschung des Reaktionsmechanismus und die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit konzentrieren. Die Feinabstimmung der sterischen und elektronischen Eigenschaften von PennPhos sollte zu noch effizienteren Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung einfacher Ketone führen.

Experimentelles

Die Verbindungen **1**–**4**^[9] und 1,2-Phenylendiphosphan^[10] wurden nach Literaturvorschriften hergestellt. MeOH wurde über eine lange Kolonne von Mg/Na unter Stickstoff destilliert. Alle Arbeiten wurden in einer N₂-Atmosphäre durchgeführt.

5: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.25–7.10 (m, 2H, arom. H), 7.08–6.95 (m, 2H, arom. H), 3.21 (d, breit, 2H, ²J(PH) = 14.5 Hz, PCH), 2.58 (d, breit, 2H, ²J(PH) = 13.4 Hz, PCH), 1.90–1.60 (m, 12H), 1.55–1.35 (m, 2H), 1.17 (d, 6H, ³J(HH) = 6.3 Hz, CH₃), 0.60 (d, 6H, ³J(HH) = 6.3 Hz, CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 143.94, 143.66, 143.48, 143.20, 131.05, 131.00, 130.93, 126.33, 46.24, 46.20, 46.17, 46.13, 45.92, 45.69, 45.61, 45.38, 40.17, 40.05, 39.89, 39.73, 39.61, 39.52, 39.33, 39.29, 39.26, 34.76, 34.61, 34.51, 34.41, 34.26, 22.69, 22.65, 22.61, 20.82; ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = –7.3; [α]_D = +221.8° (c = 1.01, CHCl₃); HRMS: ber. für C₂₂H₃₂P₂: 358.1975; gef.: 358.1982.

6: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.20–7.10 (m, 2H, arom. H), 7.05–6.90 (m, 2H, arom. H), 3.38 (d, breit, 2H, ²J(PH) = 14.2 Hz, PCH), 2.85 (d, breit, 2H, ²J(PH) = 13.5 Hz, PCH), 1.85–1.45 (m, 12H), 1.30–1.08 (m, 4H), 1.03 (d, 6H, ³J(HH) = 6.4 Hz, CH₃), 0.96 (d, 6H, ³J(HH) = 5.6 Hz, CH₃), 0.86 (d, 6H, ³J(HH) = 6.5 Hz, CH₃), 0.47 (s, 6H, CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 143.97, 143.62, 143.56, 143.50, 143.45, 143.09, 130.96, 130.90, 130.86, 126.11, 54.10, 54.06, 54.03, 48.65, 48.56, 48.46, 42.02, 41.96, 41.24, 41.20, 41.18, 41.14, 37.94, 37.77, 37.60, 37.46, 33.29, 33.27, 33.24, 31.69, 23.45, 23.40, 23.35, 22.22, 20.97, 20.54; ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = –8.7; [α]_D = +226.7° (c = 1.03, CHCl₃); HRMS: ber. für C₃₀H₄₈P₂: 470.3231; gef.: 470.3229.

Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen Hydrierung: [Rh(cod)Cl]₂ (2.5 mg, 0.005 mmol) in MeOH (10 mL) wurde mit **5** (3.7 mg, 0.01 mmol) versetzt. Nach 10 min Rühren bei 20 °C wurde Acetophenon (1.0 mmol) zugegeben und die orangefarbene Lösung 2 min gerührt. Nach Zugabe der gewünschten Additivmenge in MeOH wurde 5 min gerührt und anschließend Wasserstoff eingeleitet. Die Hydrierung erfolgte über 24 h in einem Parr-Autoklaven bei 20 °C und 30 atm H₂. Der Rückstand wurde zur Entfernung des Katalysators auf eine kurze Kieselgelsäule gegeben und mit Ether eluiert. Enantiomerenüberschuß und Reaktionsumsatz wurden gaschromatographisch an einer Supelco-β-DEX-120-Säule bestimmt. Die absolute Konfiguration der Produkte wurde durch Vergleich der gemessenen Rotationen mit den Literaturwerten bestimmt.^[5c]

Eingegangen am 19. Dezember 1997 [Z11279]

Stichwörter: Asymmetrische Katalysen • Chiralität • Hydrierungen • Ketone • Rhodium

[1] a) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, 1993; b) R. A. Sheldon, *Chirrotechnology*, Marcel Dekker, New York,

- 1993**; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [2] a) G. Zhu, Z. Chen, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836; b) Z. Chen, Q. Jiang, G. Zhu, D. Xiao, P. Cao, C. Guo, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4521.
- [3] a) M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics* **1990**, *9*, 2653; b) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125; c) M. J. Burk, J. R. Lee, J. P. Martinez, *ibid.* **1994**, *116*, 10847.
- [4] Wir kürzen diese chiralen Liganden mit PennPhos ab, um deutlich zu machen, daß sie an der Penn State University entwickelt wurden.
- [5] Zu Aluminium- und Borreagentien siehe: a) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717; b) S. Masamune, R. M. Kennedy, J. S. Peterson, *ibid.* **1986**, *108*, 7404; c) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16.
- [6] Zu Oxazaborolidinkatalysatoren siehe: a) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nasahama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 469; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551; zur Hydrosilylierung siehe: c) H. Brunner, R. Becker, G. Riepl, *Organometallics* **1984**, *3*, 1354; d) H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *ibid.* **1991**, *10*, 500; e) M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 92; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 111; zur Transferhydrierung siehe: f) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97; g) D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagné, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800; h) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *ibid.* **1995**, *117*, 7562.
- [7] a) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194; b) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345; c) M. J. Burk, M. F. Gross, G. P. Harper, C. S. Kalberg, J. R. Lee, J. P. Martinez, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 37.
- [8] Zur direkten Hydrierung siehe: a) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 23; b) A. S. C. Chan, C. R. Landis, *J. Mol. Catal.* **1989**, *29*, 165; c) X. Zhang, T. Taktomi, T. Yoshizumi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, K. Mashima, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318; d) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *ibid.* **1995**, *117*, 2675.
- [9] a) Z. Chen, R. L. Halterman, *Synlett* **1990**, 103; b) Z. Chen, K. Eriks, R. L. Halterman, *Organometallics* **1991**, *10*, 3449.
- [10] E. P. Kyba, S.-T. Liu, R. L. Harris, *Organometallics* **1983**, *2*, 1877.
- [11] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 567.
- [12] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1987**, Kap. 10.
- [13] ³¹P-NMR-Daten für in situ hergestelltes [Rh(cod)(**5**)]Cl (CD₃OD): ABX-System, $\delta = 50.7$ (dd, ¹J(RhP) = 140.6 Hz, ²J(PP) = 23.6 Hz), 37.1 (dd, ¹J(RhP) = 141.6 Hz, ²J(PP) = 23.6 Hz). Es ist erwähnenswert, daß der Me-PennPhos-Ligand **5** in [Rh(cod)(**5**)]Cl keine C₂-Symmetrie hat. Eine mögliche Erklärung ist, daß der sterische Anspruch von Phosphabicyclo[2.2.1]heptan einen C₂-symmetrischen Aufbau nicht erlaubt.