

Hoch enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierungen unter Verwendung von chiralen Monophosphit-Liganden

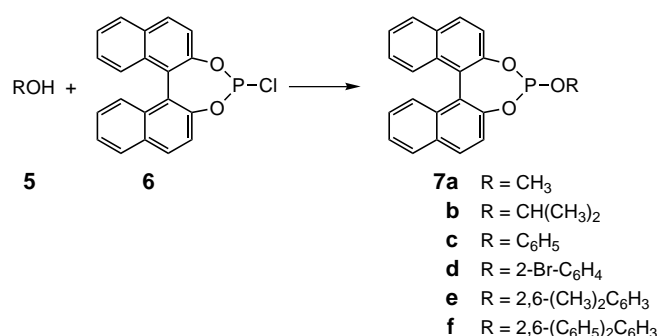
Manfred T. Reetz* und Gerlinde Mehler

Die ersten asymmetrischen Übergangsmetallkatalysierten Hydrierungen von prochiralen Alkenen wurden 1968 von Horner et al.^[1] sowie von Knowles und Sabacky^[2] beschrieben. Sie verwendeten chirale Monophosphan-Liganden (z. B. Methyl(phenyl)-*n*-propylphosphan), deren Rh-Komplexe allerdings zu geringen Enantioselektivitäten führten (*ee*-Werte von 3 bis 15%). Auch andere Liganden mit nur einer Donorstelle erwiesen sich bei Hydrierungen als wenig geeignet.^[3] Es war Kagans Gruppe, die 1971 erstmals zeigte, dass der Rh-Komplex eines chelatisierenden Diphosphans (diop) mit chiraler Information im Rückgrat Enantioselektivitäten von 70 bis 80 % ermöglicht.^[4] Kurz darauf gelang Knowles et al. der Nachweis, dass bei der Rh-katalysierten Hydrierung ein chelatisierendes Diphosphan mit stereogenen Zentren am Phosphor (dipamp) ebenfalls deutlich besser geeignet ist als entsprechende Monophosphane (> 90 % *ee*).^[5] Auch das von Takaya, Noyori et al. beschriebene, hoch effiziente 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP)^[6] ist ein chelatisierender Ligand. Die hohe Enantioselektivität bei diesen und vielen weiteren chiralen Diphosphanen wurde mit der eingeschränkten Rotation um die Donoratom-Metall-Bindung im Metallacyclus als entscheidender Konformationskontrolle erklärt.^[3] Wir zeigen nun, dass diese seit Jahrzehnten bestehende Regel keineswegs so allgemein ist wie bisher angenommen.^[7]

Kürzlich berichteten wir über die ersten hoch enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierungen unter Verwendung von chiralen, chelatisierenden Diphosphiten **1a**, **b**.^[8] Bei der Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **3** wurden *ee*-Werte von 88 und 95 % zugunsten von (*S*)-**4** bzw. (*R*)-**4** ermittelt, ein Hinweis darauf, dass die chirale Information im P-Heterocyclus ausschlaggebend ist und dass die Kombination von (*R*)-

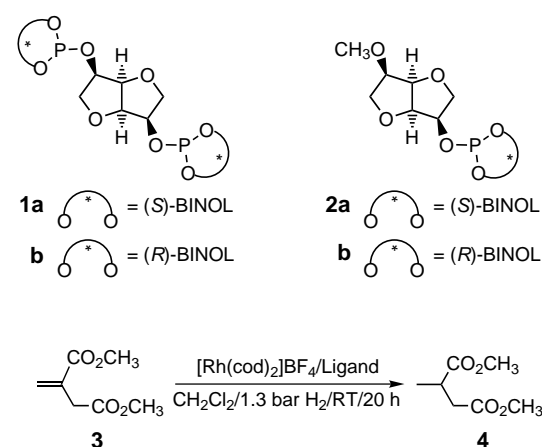
BINOL und Dianhydro-D-mannit in Form von **1a** den kooperativen Fall darstellt.

Überraschenderweise erwiesen sich nun die Monophosphite **2a** und **2b** als ähnlich stereoselektiv. Die Präkatalysatoren wurden wie üblich^[3, 8] durch Reaktion der Liganden mit [Rh(cod)₂]₂BF₄ hergestellt. Bei einem Rh/Ligand-Verhältnis von 1:1 und einem Rh/Substrat-Verhältnis von 1:1000 verlief die Hydrierung des Substrats **3** unter sonst gleichen Bedingungen mit einer Enantioselektivität von 97,8 % zugunsten von (*S*)-**4** (100 % Umsatz) bzw. 95,2 % zugunsten von (*R*)-**4** (73 % Umsatz). Der kooperative Fall **2a** führt somit zu einem deutlich aktiveren Rh-Katalysator als die nichtkooperative Kombination **2b**, doch der zusätzliche Gewinn an Enantioselektivität ist nicht erheblich. Dies könnte daran liegen, dass eine der drei Etherfunktionen von **2** als hemilabiler Ligand fungiert und so für konformative Einschränkung sorgt. Deshalb wurden die ganz einfachen Monophosphite **7a–f**, die



zum Teil schon bekannt waren,^[9, 10] hergestellt und als Liganden bei der Rh-katalysierten Hydrierung von **3** getestet. Alle Reaktionen wurden mit einem Rh/Ligand-Verhältnis von 1:1 bei Raumtemperatur und unter leichtem H₂-Überdruck durchgeführt. Als Reaktionszeit wurde die Standardreaktionszeit von 20 h gewählt,^[8] doch die meisten Reaktionen waren schon nach 3 h abgeschlossen.

Die in Tabelle 1 zusammengefassten Ergebnisse der Rh-katalysierten Hydrierung belegen, dass einfache, von BINOL abgeleitete Monophosphite ausgezeichnete Liganden sind, wenn bei der Ligandensynthese der richtige achirale Alkohol **5** verwendet wird, z. B. Isopropylalkohol im Fall von **7b** (*ee*-Wert des Hydrierungsprodukts **4**: 97,6 %). Wird ein kleinerer Alkohol wie Methanol eingebaut (**7a**), sinkt der *ee*-Wert auf 89,2 %. Während das Phenolderivat **7c** eine hohe Enantiose-



[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, G. Mehler
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2985
E-mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de

Tabelle 1. Enantioselektive Rh-katalysierte Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **3** unter Verwendung der Liganden **7a–f**.^[a]

Eintrag	Ligand	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%] ^[b]
1	(<i>S</i>)- 7a	100	89.2
2	(<i>S</i>)- 7b	100	97.6
3	(<i>S</i>)- 7c	100	96.6
4	(<i>S</i>)- 7d	100	89.8
5	(<i>S</i>)- 7e	78	39.2
6	(<i>S</i>)- 7f	8	28.6

[a] In allen Fällen betrug das Rh/Ligand-Verhältnis 1:1 und das Rh/Substrat-Verhältnis 1:1000. Solvens: CH₂Cl₂; *p*(H₂) = 1.3 bar; *T* = 20 °C; Reaktionszeit: 20 h. [b] Jeweils *S*-Konfiguration von **4**.

ktivität bewirkt (96.6% *ee*), die mit der des Isopropylalkoholderivats **7b** vergleichbar ist, führt jeder *ortho*-Substituent im Benzolrest zu einer Reduzierung der Enantioselectivität (Tabelle 1, Einträge 4–6). Als Solvens wird gewöhnlich Dichlormethan verwendet. In reinem Isopropylalkohol dagegen werden keine guten Ergebnisse erzielt.

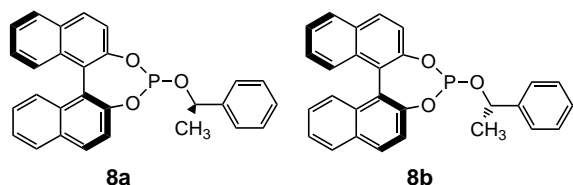
Zur Beantwortung der Frage, ob BINOL in Kombination mit einfachen *chiralen* Alkoholen ohne zusätzliche funktionelle Gruppen ebenfalls zu effizienten Liganden führt, wurden die beiden aus (*S*)-**6** und (*R*)- bzw. (*S*)-1-Phenylethanol hergestellten Phosphite **8a**, **b**^[11] (76% bzw. 70% Ausbeute) analog in der Rh-Katalyse eingesetzt. Unter sonst gleichen Bedingungen wurden bei quantitativem Umsatz *ee*-Werte von 99.2% bzw. 98.2% zugunsten von (*S*)-**4** erhalten (Tabelle 2). Dies belegt zum einen, dass 1-Phenylethanol etwas besser geeignet ist als Isopropylalkohol, zum anderen,

Tabelle 2. Enantioselective Rh-katalysierte Hydrierung von Itaconsäuredimethylester **3** unter Verwendung der Liganden **8a**, **b**.^[a]

Eintrag	Ligand	Rh:Ligand	Rh:Substrat	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%] ^[b]
1	8a	1:1	1:1000	100	99.2
2	8b	1:1	1:1000	100	98.2
3	8a	1:1	1:2500	100	99.4
4	8a	1:1	1:5000	100	99.4
5	8a	1:1	1:10 000	49	96.2
6	8a	1:2	1:1000	100	99.6
7	8a	1:4	1:1000	100	99.5

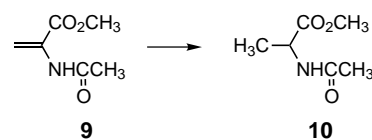
[a] Solvens: CH₂Cl₂; *p*(H₂) = 1.3 bar; *T* = 20 °C; Reaktionszeit: 20 h.
[b] Jeweils *S*-Konfiguration von **4**.

dass die Konfiguration am zusätzlichen Stereozentrum nur eine untergeordnete Rolle spielt. Setzt man ein Gemisch der diastereomeren Liganden **8a** und **8b** (ca. 1:1) bei der katalytischen Hydrierung von **3** ein (Rh:Ligand = 1:1; Rh:Substrat = 1:1000), entsteht das Produkt (*S*)-**4** quantitativ und mit einem *ee*-Wert von 98.8%. Das bedeutet, dass bei der



Synthese des Liganden **8** racemisches 1-Phenylethanol eingesetzt werden kann. Ob nichtlineare Effekte^[12] dennoch beim diastereomeren Gemisch^[8b, 13] eine gewisse Rolle spielen, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Im Fall von reinem **8a** wurde das Katalysator/Substrat-Verhältnis ohne Verlust an Ausbeute oder Enantioselectivität auf 1:5000 reduziert (Tabelle 2, Eintrag 4). Präparativ bedeutsam und für spätere mechanistische Studien wichtig ist der Befund, dass das Rh/Ligand-Verhältnis keinen Einfluss auf die Enantioselectivität hat (Tabelle 2, Einträge 1, 6 und 7). Ein 1:2-Verhältnis scheint optimal zu sein.

Schließlich wurde die Rh-katalysierte Hydrierung von 2-Acetamidoacrylsäuremethylester **9** zum Alaninderivat **10** untersucht. Auch hier wurde eine starke Abhängigkeit der



Enantioselectivität von dem bei der Ligandenherstellung verwendeten Alkohol **5** beobachtet (Tabelle 3). Während die von Methanol und Phenol abgeleiteten Liganden **7a** bzw. **7c** zu *ee*-Werten von nur 72.8% bzw. 80.6% führen, ergibt der aus Isopropylalkohol hergestellte Ligand **7b** eine Enantioselectivität von 94.8%. Der Ligand **8a** wirkt sogar noch selektiver (95.5% *ee*). In allen Fällen befindet sich im Phosphit-Liganden (*S*)-BINOL, was zur Folge hat, dass (*R*)-**10** bevorzugt gebildet wird.

Tabelle 3. Enantioselective Rh-katalysierte Hydrierung von 2-Acetamidoacrylsäuremethylester **9**.^[a]

Eintrag	Ligand	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%] ^[b]
1	(<i>S</i>)- 7a	100	72.8
2	(<i>S</i>)- 7b	100	94.8
3	(<i>S</i>)- 7c	100	80.6
4	(<i>S</i>)- 7d	67	70.0
5	8a	100	95.5
6	8b	100	93.3

[a] Reaktionsbedingungen wie in Tabelle 1. [b] Jeweils *R*-Konfiguration von **10**.

Wir haben mit dieser Studie das Dogma widerlegt, wonach bei Übergangsmetallkatalysierten Hydrierungen nur chelatierende Liganden hohe Enantioselectivitäten ermöglichen. Dies ist nicht nur unter theoretischen Gesichtspunkten interessant, auch die praktische Seite verdient Aufmerksamkeit. So sind Phosphite deutlich weniger oxidationsempfindlich als Phosphane. Darüber hinaus ist wegen des einfachen modularen Aufbaus der Monophosphite eine Vielfalt an strukturellen Variationen möglich, um maximale Enantioselectivitäten bei unterschiedlichen Substraten zu erzielen. Studien dieser Art sowie Untersuchungen zum Mechanismus sind bei uns im Gange.

Eingegangen am 31. Mai 2000 [Z15200]

- [1] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034–1035; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942–943.
- [2] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
- [3] a) K. E. Koenig in *Chiral Catalysis (Asymmetric Synthesis, Vol. 5)* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 71–101; b) J. Halpern in *Chiral Catalysis (Asymmetric Synthesis, Vol. 5)* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 41–69; c) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds, Vol. I, II*, VCH, Weinheim, **1993**; d) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; e) *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [4] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 481.
- [5] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567–2568.
- [6] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [7] Vereinzelt Fälle von *ee*-Werten bis zu 90% waren bekannt; siehe folgende Übersicht: F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315–324.

- [8] a) M. T. Reetz, T. Neugebauer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 134–137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 179–181; b) D. G. Blackmond, T. Rosner, T. Neugebauer, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2333–2335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2196–2199.
- [9] Synthese von **7c**: P. H. Dussault, K. R. Woller, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1556–1559.
- [10] Wir danken M. Pastó, Mülheim, für die Synthese des Phosphits **7d**.
- [11] Die Synthese von **8** als Diastereomerenmischung ausgehend von racemischem 1-Phenylethanol ist bekannt: A. A. Bredikhin, Z. A. Bredikhina, F. F. Nigmatyanov, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 411–416.
- [12] a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959; b) Mono-Phosphoramidit-Liganden bei 1,4-Additionen: B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353.
- [13] Während nichtlineare Effekte bei enantiomeren Katalysatoren bestens bekannt sind,^[12] wurden analoge Effekte bei diastereomeren Katalysatoren erst in der jüngeren Vergangenheit beschrieben: a) S. Y. Zhang, C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2637–2640; b) C. Bolm, K. Muñiz, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 491–493; c) siehe auch Lit. [8b].

Super-Hochdurchsatz-Screening von enantioselektiven Katalysatoren mittels parallelisierter Kapillarelektrophorese**

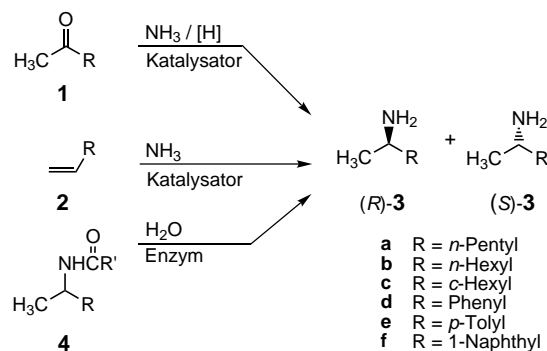
Manfred T. Reetz,* Klaus M. Kühling, Alfred Deege, Heike Hinrichs und Detlev Belder*

Die Enantiomerenreinheit des Produkts einer asymmetrisch verlaufenden Reaktion wird üblicherweise durch Trennung der Enantiomere mit konventioneller Gaschromatographie (GC),^[1] Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)^[2] oder Kapillarelektrophorese (CE)^[3] unter Verwendung chiraler stationärer Phasen ermittelt. Allerdings lassen sich mit diesen sequentiell betriebenen Trennverfahren in der Regel nur einige Dutzend Bestimmungen des Enantiomerenüberschusses pro Tag durchführen. Bei unseren Untersuchungen zur Erzeugung von enantioselektiven Enzymen durch gerichtete Evolution befassen wir uns seit einiger Zeit auch mit der Entwicklung von *ee*-Screeningsystemen mit hohem Durchsatz.^[4] Solche Assays sind auch für die kombinatorische Herstellung enantioselektiver Übergangsmetallkatalysatoren essentiell.^[5] Die von uns^[4] und anderen Arbeitsgruppen^[6] bislang beschriebenen *ee*-Screeningsysteme basieren auf UV/Vis- und Fluoreszenzspektroskopie, Circular dichroismus oder Massenspektrometrie und haben alle Grenzen bezüglich des Substrat- und Reaktionstyps sowie des Durchsatzes (300–1000 Proben pro Tag). Wir berichten nun über ein Screening-

system, mit dem Tausende von *ee*-Wert-Bestimmungen pro Tag möglich sind.

Ausgangspunkt unserer Überlegungen war die herkömmliche CE, die elektrophoretische Trennungen von Enantiomeren durch den Zusatz chiraler Selektoren zum Elektrolyten ermöglicht.^[3] Als chirale Selektoren werden bevorzugt gelöste Cyclodextrine (CDs) als pseudostationäre Phasen eingesetzt. Ein wichtiges Einsatzgebiet der CE ist die DNA-Analyse und -Sequenzierung. Insbesondere für das Human-Genom-Projekt wurden mehrere technische Realisierungen dieses Verfahrens entwickelt, um den Probendurchsatz deutlich zu erhöhen.^[7, 8] Dazu zählt die Kapillar-Array-Elektrophorese (CAE), bei der viele Kapillaren parallel betrieben werden, um DNA-Trennungen oder -Sequenzierungen mit hohem Durchsatz automatisiert zu ermöglichen.^[7] Spezielle, auf die DNA-Analytik abgestimmte Geräte dieser Art sind inzwischen kommerziell erhältlich, z. B. das MegaBACE-System,^[9] das aus 6 Bündeln zu je 16 Kapillaren zur Bearbeitung von Standard-96er-Mikrotiterplatten besteht. Unser Ansatzpunkt für das Hochdurchsatz-Screening von enantioselektiven Katalysatoren war die Adaptierung dieser Technik unter Verwendung chiral modifizierter Elektrolyte.^[10] Als konkretes Ziel wählten wir die Bestimmung des *ee*-Werts von chiralen Aminen.

Chirale Amine des Typs **3** sind wichtige Zwischenstufen bei der Synthese von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln.^[11] Sie können unter anderem durch katalytische reduktive Aminierung von Ketonen **1**, Markownikow-Addition von NH₃ an Alkene **2** oder hydrolytische, Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung von Amiden **4** (oder Rückreaktion) hergestellt werden.



In Vorversuchen haben wir zunächst mit einem herkömmlichen Einkapillar-CE-System die Elektrophoresebedingungen für die Trennung der chiralen Amine **3** in die Enantiomere variiert. Um die parallele Detektion in Kapillar-Arraysystemen mittels Laser-induzierter Fluoreszenz (LIF) zu ermöglichen, wurden die Amine **3** mit dem üblichen Fluoresceinisothiocyanat (FITC) **5**^[12] unter Bildung der Derivate **6** umgesetzt. Obwohl eine vollständige Optimierung der Elektrolytzusammensetzung nicht für alle Verbindungen durchgeführt wurde, zeigen die Versuche, dass durch Variation des Cyclodextrinderivats in jedem Fall eine zumindest ausreichende Trennung der Substrate in ihre Enantiomere gelang (Tabelle 1).

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dr. D. Belder, Dr. K. M. Kühling, A. Deege, H. Hinrichs
 Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
 Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
 Fax: (+49)208-306-2985
 E-mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken der Firma Amersham Pharmacia Biotech Europe GmbH in Freiburg (Deutschland) und insbesondere Frau Dr. Gonnie Spierings für die Unterstützung bei den Experimenten am MegaBACE-System.