

DER CHEMIE-NOBEL- PREIS 2001

© The Royal Swedish Academy of Sciences

Bahnbrechende Arbeiten

1968 entdeckte William S. Knowles, dass chirale Moleküle, die das Metall Rhodium enthalten, *asymmetrische Hydrierungen* katalysieren.

Knowles entwickelte rasch eine industrielle Synthese der Aminosäure L-DOPA, die sich für die Behandlung der Parkinson-Krankheit als nützlich erwiesen hat. Es war die erste industrielle katalytische asymmetrische Synthese. Viele weitere sollten folgen.

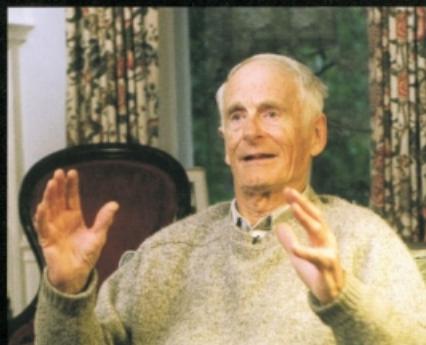
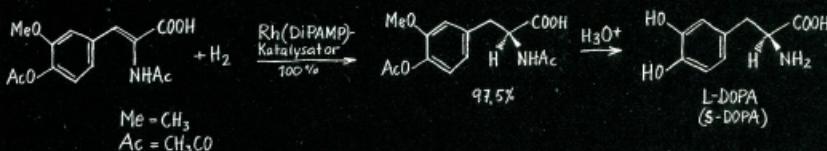


Photo: Pressens Bild

Allgemeine Hydrierungen

Ryoji Noyori erkannte den Bedarf an selektiveren Katalysatoren mit breiterem Anwendungsbereich. Unter anderem entwickelte er den Katalysator Ru-BINAP, der zur Synthese von (R)-1,2-Propandiol eingesetzt wird, einem Ausgangsstoff für die Herstellung des Antibiotikums Levofloxacin. Noyoris Katalysatoren finden breite Anwendung in der Synthese von Feinchemikalien, pharmazeutischen Produkten und hoch entwickelten Materialien.

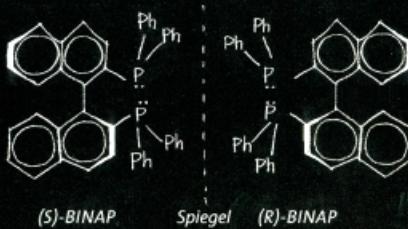


Photo: Mr. Saitoh/Ogata

Katalytische asymmetrische Oxidationen

Parallel zu den Fortschritten bei katalytischen asymmetrischen Hydrierungen entwickelte Barry Sharpless entsprechende chirale Katalysatoren für einen anderen wichtigen Typ von Reaktionen, die *Oxidationen*. Ihm gelangen einige wichtige Entdeckungen, darunter die katalytische asymmetrische Epoxidierung durch ein chirales, Titan-haltiges Molekül. Epoxide sind wichtige Zwischenprodukte für eine ganze Reihe von Synthesen, einschließlich der Herstellung von blutdrucksenkenden Wirkstoffen.

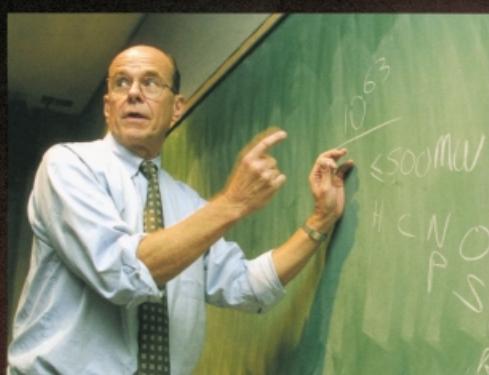
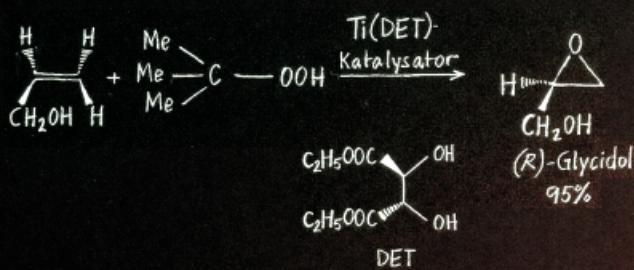
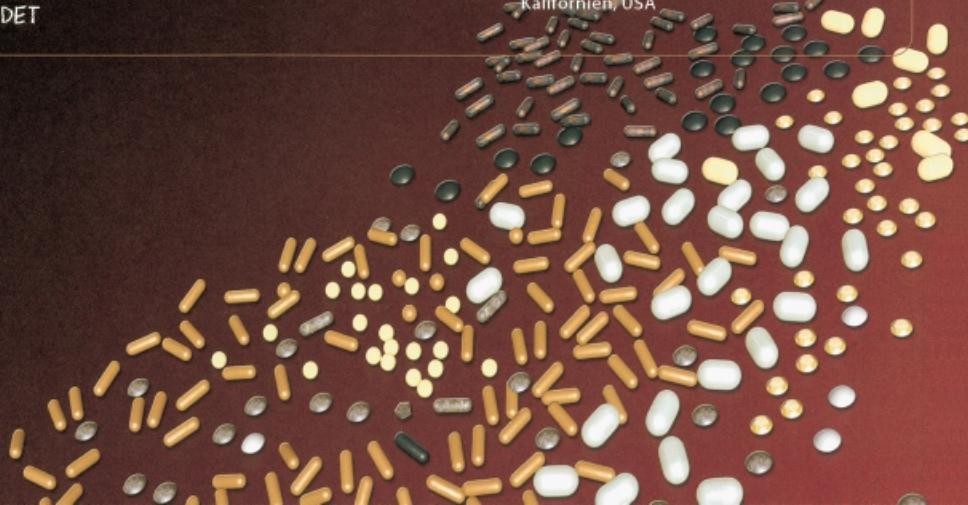
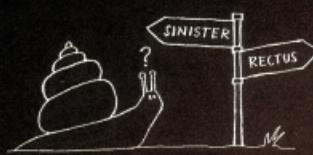


Photo: Pressens Bild



Asymmetrische Hydrierungen (Nobel-Vortrag)**

William S. Knowles*

Den Auftakt zur Entwicklung von Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung bildete die Idee, den Triphenylphosphanliganden des Wilkinson-Katalysators durch einen chiralen Liganden zu ersetzen. Mit dem neuen Katalysator sollten prochirale Olefine hydriert werden. Knowles und seine Mitarbeiter waren davon überzeugt, dass das Phosphoratom dabei eine zentrale Rolle spielte, denn nur

chirale Phosphanliganden wie (*R,R*)-DIPAMP, deren stereogenes Zentrum direkt am Phosphoratom sitzt, führten bei ihren Katalyse-Experimenten zur asymmetrischen Hydrierung zu einem hohen Enantiomerenüberschuss. Diese Hypothese wurde jedoch durch die Entwicklung von Liganden mit einem chiralen Kohlenstoffgerüst widerlegt. Auch wenn die genaue Funktionsweise der Phosphanliganden bis heute nicht

zweifelsfrei geklärt ist, haben sie einen einfachen Zugang zu einer großen Zahl von chiralen Verbindungen ermöglicht.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Asymmetrische Hydrierungen · Nobel-Vortrag · Phosphanliganden · Rhodium

1. Stationen meines Lebens

Ich wurde am 1. Juni 1917 in Taunton, Massachusetts, geboren, wuchs allerdings nahe New Bedford auf. In meiner Familie gab es viele Geschäftsleute und Seefahrer. Ich kann mich an keinen Verwandten erinnern, den es je zu den Naturwissenschaften gezogen hätte. Meine Familie gewährte mir eine erstklassige Ausbildung. Für meinen Vater war das Kaufmännische die höchste Berufung, meine Mutter dagegen hielt die Medizin für das angesehenste Berufsfeld. Wäre sie in einer moderneren Zeit aufgewachsen, hätte sie vermutlich eine medizinische Ausbildung absolviert. Ich ging an das Internat in Berkshire im westlichen Massachusetts, dem zweifellos schönsten Teil des Staates – niemals werde ich die Färbungen des Herbstlaubes in den Wäldern von Berkshire vergessen. Ich war damals ein furchtbar schlechter Sportler und schaffte es nie in eine Mannschaft, aber in den akademischen Fächern war ich stets der Klassenprimus. Vor allem in der Mathematik und den Naturwissenschaften war ich gut. Ich lernte dort auch meine große Lektion in neuenglischer Sparsamkeit: Um an kostenloses Eis für unsere Physikexperimente zu kommen, mussten wir warten, bis es schneite.

Mit meinem Abschluss hatte ich mich problemlos für die Aufnahme an der Harvard University qualifiziert. Man musste damals lediglich die Aufnahmeprüfungen für das College bestehen. Wenn jemand aus meiner Familie zur Universität gegangen war, dann war das ausschließlich die Harvard University gewesen. Mein Vater verbrachte ein Jahr dort und hörte dann wieder auf zu studieren, um in die Textilbranche zu wechseln. Man gab mir jedoch mit Nachdruck zu verstehen, dass ich noch zu jung und unerfahren sei, um das College zu besuchen. Ich absolvierte daher ein zweites Abschlussjahr in einem anderen Internat in Andover, was zu der Zeit viele Schüler taten. In Andover belegte ich meinen ersten Chemiekurs bei einem Lehrer namens Bushy Graham und war von dem Fach sofort fasziniert. Ich erinnere mich an seinen Versuch, die Zahl von Avogadro zu erklären, und an seine Ausführungen zu den Gefahren von Wasserstoff und Sauerstoff. Am Ende des Schuljahres nahm ich an einem Prüfungswettbewerb teil und gewann meinen ersten Preis: den mit 50 \$ dotierten Boylston-Preis für Chemie.

In jenem Sommer nahm ich an einem Segeltörn auf einem 75-Fuß-Schoner von Gloucester, Massachusetts, nach Norwegen teil. Wir umsegelten die Ostsee und legten in Stockholm an. Wir verbrachten fast die gesamten drei Wochen im Nordatlantik ohne jeglichen Kontakt mit der Außenwelt – wenngleich uns das damals nicht recht bewusst war. Heute ist man selbst am Südpol oder auf dem Mond immer in ständigem Kontakt mit der Heimat. Die Erinnerung an diese Segeltour ist in mir immer lebendig geblieben. In Tallin, Estland, wurde ich einmal aus Versehen verhaftet und mit der Grünen Minna abgeholt. Später ließ man uns kommentarlos

[*] Dr. W. S. Knowles
661 East Monroe Avenue
St. Louis, MO 63122, (USA)
E-mail: wsk9656@aol.com

[**] Copyright© The Nobel Foundation 2002. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

wieder laufen. Ich konnte damals nicht ahnen, dass ich eines Tages nach Stockholm zurückkehren würde, um den Nobelpreis für Chemie entgegenzunehmen.

An der Harvard University studierte ich hauptsächlich Chemie (neben Mathematik) und belegte nur die erforderliche Mindestzahl an geisteswissenschaftlichen Fächern. Man sagte mir, ich sei der geborene Physikochemiker – die Vorlesungen in Organischer Chemie bei Louis Fieser änderten jedoch meine Einstellung. Dort erhielt ich meine Einführung in die optische Isomerie und das tetraedrisch umgebene Kohlenstoffatom. Die Konkurrenz war groß an der Harvard University, und ich bekam immer ein solides „B“, aber nie ein glattes „A“ wie viele meiner Klassenkameraden. Allerdings mussten sich damals die meisten mit einem „C“ begnügen.

Nach meinem Abschluss 1939 wurde mir nahe gelegt, für die Doktorarbeit an eine andere Universität zu wechseln. Ich ging an die Universität von Columbia und schloss mich der Arbeitsgruppe von Professor Elderfield an. Dort beschäftigte ich mich mit der Synthese einfacher Analoga der „Herz-aglucone“. Diese wurden bei Eli Lilly auf ihre Wirksamkeit getestet. Bob Elderfield war in seinem Element, wenn er am Rockefeller Institute über Steroide vortrug. Wie Alfred Nobel hatte auch ich meine Explosion. Sie ereignete sich beim Destillieren von Diazomethan. Niemand wurde verletzt, aber eine Flasche mit Zwischenprodukten, an deren Herstellung ich monatelang gearbeitet hatte, wurde zerstört.

Da Elderfield damals häufig unterwegs war (er war an einem Antimalariaprojekt des Militärs beteiligt), waren wir ziemlich auf uns allein gestellt. Ein Mitglied unserer Forschungsgruppe war Nelson Leonard, der lange Zeit an der University of Illinois in Champagne lehrte und später eine Beraterfunktion bei Monsanto einnahm.

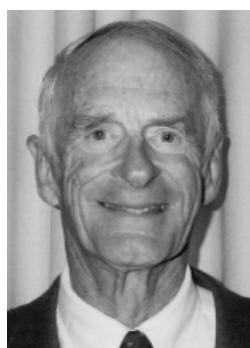
New York war ein interessanter Ort in jenen Kriegsjahren. Meine Einberufungsbehörde zwang meine Hochschule, mich früher zu promovieren, als dies normalerweise der Fall war. Die Industrie nahm damals jeden Chemiker unter Vertrag, der schnaufen konnte. 1942 begann ich in Dayton, Ohio, bei den Thomas and Hock Walt Laboratories, die kurz zuvor von Monsanto aufgekauft worden waren. Meine Aufgaben waren sehr bedarfsoorientiert, so stellte ich etwa hochreines Hexa-

methylentetramin her, eine Vorstufe des Sprengstoffs Cyclo-nit.

1944 wurde ich nach St. Louis versetzt, wo ich an Weichmachern und Zwischenprodukten arbeitete. Wir produzierten Benzylbenzoat, das als milbenabweisendes Mittel für Soldatenbekleidung eingesetzt wurde. Später arbeiteten wir an einem DDT-Projekt, doch das DDT ging bis Kriegsende nicht in Produktion. Wesentlich interessanter war unser Vanillin-Prozess, der allerdings der Gewinnung aus Lignin unterlegen war. Wir befassten uns auch mit der maßgeschneiderten Synthese des Antibiotikums Chloramphenicol und produzierten etwa 4500–6800 kg, bis es wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde: Einige wenige Patienten hatte eine aplastische Anämie als Reaktion auf das Medikament entwickelt. Mein Hund war damals von einem Pilz befallen, der nicht weggehen wollte und jeglicher Behandlung widerstand. Dank einer Salbe, die ich aus unserem Chloramphenicol hergestellt hatte, war der Pilz innerhalb von zwei Tagen verschwunden. Der Hund erreichte das hohe Alter von 17 Jahren.

Als kurz nach Kriegsende bekannt wurde, dass Cortison als Medikament vielseitig einsetzbar ist, begann Monsanto eine Zusammenarbeit mit Professor Woodward in der Hoffnung, seine Synthese zur Herstellung von Cortison zu kommerzialisieren. Wegen meiner Erfahrungen in der Steroidforschung sollte ich das Projekt begleiten. Ich verbrachte neun Monate mit der Totalsynthese von Cortison in Woodwards Labor in Cambridge. Die Zusammenarbeit mit einem der ganz „Großen“ war eine Erfahrung, die ich nie vergessen werde. Während der ersten drei Monate kam er üblicherweise um die Mittagszeit herein: „Gehen wir zu Schrafts“ sagte er dann. Dort brachten wir oft mehr als eine Stunde damit zu, chemische Strukturen auf Speisekarten oder Platzsets zu kritzeln. Sein phänomenales Gedächtnis übertraf alles, was ich je erlebt hatte. Nie führte er Buch oder machte sich Notizen. Er pflegte zu sagen: „Schauen Sie auf Seite x im Beilstein nach, dort werden Sie etwas darüber finden.“ Es bedrückte ihn sehr, als er mit fortschreitendem Alter ein wenig von dieser Fähigkeit verlor. Er hoffte inständig, dass Monsanto seine Steroid-Synthese kommerzialisieren würde, aber die Mexikanische Yamswurzel mit ihrem hohen Gehalt

Dr. William S. Knowles erhielt 1939 einen Bachelor of Arts (B.A.) von der Harvard University und schloss 1942 sein Promotionsstudium in Organischer Synthesechemie unter Anleitung von Professor Robert C. Elderfield an der Universität von Columbia mit einem Ph.D. ab. Die Firma Monsanto, für die er ab 1942 arbeitete, ermöglichte ihm 1951 einen Postdoc-Aufenthalt bei Professor Robert B. Woodward an der Harvard University. Dr. Knowles beschäftigte sich mit einer Vielzahl von Herausforderungen der Synthesechemie, darunter die Totalsynthese von Steroiden und Chloramphenicol. Im weiteren Verlauf seiner Karriere befasste er sich unter anderem mit selektiven Hydrierungen. 1986 trat er nach vielen Jahren als Distinguished Science Fellow in den Ruhestand. Er lebt jetzt im Winter in St. Louis, Missouri, und im Sommer in Jackson Hole, Wyoming. Zu den Preisen und Auszeichnungen, die Knowles erhielt, zählen unter anderem der IR 100 Award for Asymmetric Hydrogenation (1974), der St. Louis ACS Section Award (1978), der Monsanto Thomas and Hochwalt Award (1981), der ACS Award for Creative Invention (1982) und der The Organic Reactions Catalysis Society - Paul N. Rylander Award (1996). 2001 teilte er sich den Nobelpreis für Chemie mit R. Noyori^[4] und K. B. Sharpless.^[8]



an Diosgenin machte unser Projekt letztlich zunichte. Unser Cortison-Projekt kam gut voran. Wir hatten ein paar Milligramm racemisches Cortison synthetisiert, und wir hatten ein frühes Zwischenprodukt, das uns zum Cortison führen sollte, in die Enantiomere getrennt. Der Syntheseansatz war jedoch zu komplex, um mit der einfachen Gewinnung aus der Yamswurzel konkurrieren zu können.

In den 50er Jahren war ich dann an Kinetikstudien beteiligt, bei denen ich meine lange vergessenen Mathematikkenntnisse anwenden konnte. Diese Untersuchungen führten zur Verbesserung einiger unserer Prozesse, sodass wir nahezu ohne zusätzliches Kapital die Produktion verdoppelten. Die Industrie benötigte damals große Mengen an Chemikalien, und man verwendete große Anstrengungen darauf, mehr aus seinen Anlagen herauszuholen.

Die Firma Monsanto hatte eigene Aufstiegsmöglichkeiten für die Mitarbeiter entwickelt, die in der technischen Entwicklung bleiben wollten. Ich war bereits an der Spitze dieser Karriereleiter angelangt, bevor ich überhaupt an asymmetrische Hydrierungen dachte. Ich war jemand, der mit seinen Händen ebenso gerne wie mit seinem Kopf arbeitete, und Forschung im Labor war hierfür ideal. Die Arbeit am Asymmetrie-Projekt, die Mitte der 60er Jahre begann, ist das Thema meines Nobel-Vortrags. Bis zu meinem Eintritt in den Ruhestand 1986,^[1] und als Berater noch einige Jahre länger, war ich auf diesem Gebiet aktiv.

Zu meinem Privatleben ist zu sagen, dass wir uns vor 25 Jahren eine Hütte in Jackson Hole, Wyoming, gekauft haben, auf der wir seitdem unsere Sommer und einige Winter beim Skifahren verbracht haben. Häufig kann man dort auch unsere vier Kinder und vier Enkel antreffen. Einige Male besuchte uns Henri Kagan, und wir konnten uns über asymmetrische Hydrierungen unterhalten. Ich habe mich schon immer gerne draußen aufgehalten, sei es zum Angeln, Wandern oder Radfahren. Und wenn mal etwas schief läuft, ist Holzhacken für mich die beste Therapie.

2. Die Entwicklungsgeschichte chiraler Phosphanliganden

Eigentlich beschreibt dieser Beitrag die Entwicklungsgeschichte einer Erfindung. Der Erfindungsprozess an sich ist nicht eindeutig verstanden, aber eine wohl wichtige Voraussetzung hierfür ist das Vorhandensein einer gewaltigen Portion Naivität. Daher sind es meist nicht die Experten, denen eine Erfindung gelingt; die Experten treten vielmehr erst in Erscheinung, sobald ein Fingerzeig gegeben wurde, und verwerten dann die Entdeckung. Unsere eigene Arbeit veranschaulicht dieses Phänomen auf ausgezeichnete Weise.

Für das Studium eines jeden Teilgebiets der Life Sciences sind chirale Verbindungen wichtig. Wenn in der Vergangenheit chirale Verbindungen benötigt wurden, mussten Chemiker biochemische Verfahren anwenden oder racemische Mischungen herstellen und diese anschließend aufwändig trennen. Bei der industriellen Produktion wirkt sich diese Vorgehensweise besonders nachteilig aus, da Trennungen mit ihren zahlreichen Wiederaufbereitungsschritten und fraktionierenden Kristallisierungen teure Prozesse sind. In großem

Umfang benötigte Produkte wie Mononatrium-L-glutamat, L-Lysin und (–)-Menthol wurden daher traditionell auf biochemische Weise hergestellt, obgleich effiziente Verfahren zur Herstellung der racemischen Formen zugänglich waren.

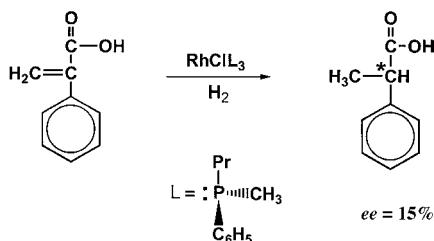
In den frühen 60er Jahren wurden wir bei der Optimierung eines Mononatriumglutamat-Prozesses auf dieses Problem aufmerksam. Das racemische Gemisch war zwar einfach zugänglich, aber als die Trennprozedur hinzu kam, verdoppelten sich die veranschlagten Kosten, und das, obwohl wir das unerwünschte D-Isomer racemisieren und zurückgewinnen konnten. Es schien, als ob man einen Katalysator benötigte, der die Reaktion in Richtung des gewünschten Isomers lenkt, sobald sich ein asymmetrisches Zentrum bildet. Die 100-prozentige Effizienz, mit der Enzyme arbeiten, würde es für ein anständig funktionierendes System dabei nicht einmal brauchen.

Zu diesem Zeitpunkt wurde ich auf die Mitte der 50er Jahre begonnenen umfangreichen Untersuchungen von Akabori aufmerksam, der heterogene Katalysatoren wie Raney-Nickel und Palladium mit einem chiralen Agens modifizierte – wenngleich die asymmetrische Induktion bisher zu klein war, um für die präparative Chemie interessant zu sein. Von diesen Überlegungen und Ansätzen wurde mehrere Jahre lang keine Notiz genommen.

In der Zwischenzeit wurde ich einem Forschungsprojekt zugeteilt, das sich mit Grundlagenforschung befasste. Man gab mir einen frisch promovierten Forscher an die Hand, der ein Jahr trainiert werden sollte, bevor man ihm eigene Projekte zuteilte. Industrielle Labors ringen immer mit dem Problem, wieviel ungerichtete Forschung sie leisten sollen, und dieses Einarbeitungsverfahren war lediglich einer von vielen Wegen, die beschritten wurden. Ich hatte bereits mit einigen neuen Mitarbeitern in zahlreichen Projekten zu tun gehabt, als ich auf Wilkinsons Entdeckung des Chlortris(triphenylphosphan)rhodium-Komplexes $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ und dessen erstaunliche Eigenschaften als löslicher Hydrierungskatalysator für sterisch ungehinderte Olefine aufmerksam wurde. Über homogene Katalysatoren war zwar schon berichtet worden, dieser aber war der erste, der ähnlich hohe Reaktionsgeschwindigkeiten ermöglichte wie die wohlbekannten heterogenen Katalysatoren.

Eine zweiter Fortschritt war Mitte der 60er Jahre die Entwicklung von Methoden zur Herstellung chiraler Phosphane durch Mislow und Horner. Das freie Elektronenpaar am Phosphoratom zählt bei Phosphorverbindungen generell als Substituent. Damit liegt das Phosphor- wie das Kohlenstoffatom tetraedrisch koordiniert vor, sodass beide bei Verknüpfung mit vier unterschiedlichen Substituenten Verbindungen bilden, die in einer D- und L-Form vorkommen können. Früher nahm man an, dass Phosphane ähnlich wie ihre pyramidalen Stickstoffanaloga rasch invertieren; Mislow und Horner zeigten jedoch, dass sie bei Raumtemperatur stabil sind und bei 115°C eine Halbwertszeit von einigen Stunden aufweisen. Für die von uns vorgesehenen Hydrierungen würde diese Stabilität durchaus genügen. Unsere Grundidee war, den Triphenylphosphanliganden des Wilkinson-Katalysators durch einen chiralen Liganden zu ersetzen, um mit dem neuen Katalysator ein prochirales Olefin zu hydrieren. Das Experiment wurde mit dem bekannten

chiralen Methylpropylphenylphosphanliganden und α -Phenylacrylsäure als Substrat durchgeführt und ergab einen Enantiomerenüberschuss (*ee*) von 15 % (Schema 1).



Schema 1. Erstmalige Verwendung eines chiralen Liganden bei der Hydrierung eines Olefins. *ee* = Enantiomerenüberschuss.

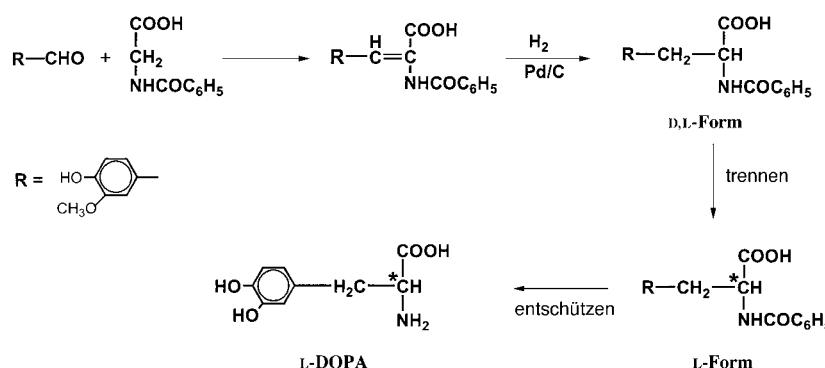
Dieser geringe Enantiomerenüberschuss war natürlich von keinerlei präparativem Wert, aber es zeigte zweifelsfrei, dass die Asymmetrie mit diesem Hydrierungsverfahren in eine bestimmte Richtung gelenkt werden konnte. Das Wasserstoffatom, der Ligand und auch das Substrat mussten dabei gleichzeitig am Metallzentrum gebunden sein. Wir wiesen weiterhin nach, dass die Hydrierung in Lösung ablief und nicht etwa von Rhodiumabscheidungen im Reaktor ausgelöst wurde. Die Allgemeingültigkeit der Methode eröffnete nahezu unbegrenzte Möglichkeiten, Substrate und Katalysatoren so zu kombinieren, dass dem Ziel, effiziente Ergebnisse zu erreichen, systematisch nachgegangen werden konnte.

Wir hatten nicht als Einzige diese Idee, aber wir waren die Ersten, die darüber berichteten. Nach meinen Erinnerungen wurde über dieses Thema im Anschluss an einen Vortrag Wilkinsons über seinen löslichen Hydrierungskatalysator auf einer Welch-Foundation-Konferenz diskutiert. Kurz nach unserer Veröffentlichung berichtete Horner et al. über noch geringere *ee*-Werte mit dem gleichen Methylpropylphenylphosphanliganden und einem substituierten Styrol. Es gab weitere Arbeitsgruppen, die sich mit anderen Phosphanen beschäftigten, mit allerdings uninteressanten Ergebnissen. Anscheinend waren wir die Einzigsten, die naiv genug waren, dem ersten Fingerzeig entschieden nachzugehen. Eigentlich gab es in der Literatur absolut nichts, was uns ermutigt hätte, unsere Untersuchungen weiter fortzusetzen.

Eine mechanistische Untersuchung zeigte, dass nur zwei Liganden gebraucht werden und nicht drei, wie bei Wilkinsons Komplex. Mit dem Triethylaminsalz der Phenylacrylsäure verlief die Reaktion zwar besser, gute Ergebnisse erhielten wir aber auch damit nicht. Während wir uns auf diesem Gebiet langsam vorwärts tasteten, kam eine weitere Entwicklung auf, die eine wichtige Rolle spielen sollte, obwohl sie anscheinend in keinem Zusammenhang mit unserem Projekt stand: Es war die Entdeckung, dass eine ziemlich massive Dosis L-DOPA zur Behandlung des Parkinson-Syndroms wirkungsvoll eingesetzt werden konnte. Dies schuf eine beträchtliche Nachfrage nach dieser raren Aminosäure. Bei Monsanto war man wegen deren bedeutenden Stellung in der

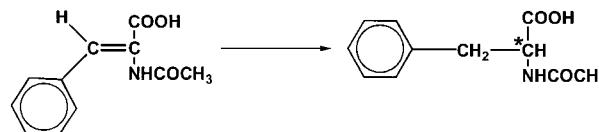
Vanillinproduktion (Vanillin lieferte die 3,4-Dihydroxyphenylgruppe) schnell in der Lage, ein racemisches Intermediat herzustellen, das bei Hoffman-LaRoche getrennt und zu L-DOPA entschützt wurde. Die Synthese, die sich eng an dem in *Organic Syntheses* beschriebenen Erlenmeyer-Azlacton-Prozess anlehnte, verlief über ein prochirales Enamid, das zum geschützten D,L-DOPA hydriert wurde (Schema 2). Das Enamid bot eine wunderbare Möglichkeit zur Kommerzialisierung unseres in Entwicklung befindlichen Verfahrens.

Wir fanden bald heraus, dass die prochirale Enamid-Vorstufe der α -Aminosäuren viel schneller hydriert wird, als man es für ein derart hoch substituiertes Olefin erwarten würde. Obwohl die Enantiomerenüberschüsse nur bei 28 % lagen, war nun der Boden für die Untersuchung der Struktur-



Schema 2. Hoffmann-LaRoches L-DOPA-Prozess.

Aktivitäts-Beziehungen bereitet. Wir hatten eine gute Testreaktion gefunden, für die wir das einfache Phenylalanin-Intermediat verwendeten (Schema 3). Wir hatten auch einen guten Effizienztest, denn alles, was wir tun mussten, war, ein ausreichend verdünntes Reaktionsgemisch immer wieder in kleinen Schritten zu variieren. Unsere Aufgabe war es, ein Phosphan mit der „richtigen“ Struktur zu synthetisieren. Schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt versuchten wir es mit einer chiralen Alkylseitenkette, und die asymmetrische Induktion war gerade noch nachweisbar. Wir waren fest davon überzeugt, dass zum Erreichen hoher *ee*-Werte das stereogene Zentrum direkt am Phosphoratom sitzen musste. Dort spielt die Musik!



Schema 3. Testreaktion für die Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Zunächst veränderten wir die Alkylgruppen am Phosphoratom durch Umwandlung der normalen Propylreste in sterisch anspruchsvollere Isopropyl- oder Cyclohexylreste. Die *ee*-Werte blieben allerdings bei 28–32 %. Unsere erste echte Variation war die Einführung der *o*-Anisylgruppe. Damit sollte sowohl eine gewisse sterische Hinderung hervorgerufen als auch eine mögliche Wasserstoffbindungsstelle

eingeführt werden. Die Etherfunktion würde außerdem stabil genug sein, um die rigorosen Bedingungen bei einer Phosphan synthese zu überstehen. Die Mitarbeiter unserer kleinen Gruppe standen damals in ständigem Kontakt miteinander, und wir trafen unsere Entscheidungen auf der Basis eines zwanglosen Meinungsaustauschs. Ich sage es nur ungern, aber sich etwas Neues auszudenken, gelingt mit einer kleinen unterfinanzierten Gruppe viel einfacher. Schlank und hungrig zu sein fördert die Erfindungsgabe!

Wir stellten Methylphenyl-*o*-anisylphosphan (PAMP) her, und nachdem wir ein wenig mit den Hydrierungsbedingungen gespielt hatten, erhielten wir *ee*-Werte von bis zu 58 %. Durch eine weitere Modifizierung des Moleküls erhielten wir Methylcyclohexyl-*o*-anisylphosphan (CAMP), was uns bis zu 88 % *ee* einbrachte. Diese Entwicklung ist in Schema 4 zusammengefasst.

| Ligand | <u>ee</u> |
|--------|-------------|
| | 1% |
| | 28% |
| | 28% |
| | 32% |
| | PAMP 58% |
| | CAMP 88% |

Schema 4. Phosphanliganden für die asymmetrische Hydrierung.

Es sieht alles so leicht und einfach aus, aber es war das allererste Mal, dass jemand enzymähnliche Selektivitäten mit einem von Menschenhand geschaffenen Katalysator erreicht hatte! In unseren kühnsten Träumen hätten wir nicht daran gedacht, dass eine Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung so rasch in ein Produkt mit kommerziellem Potential münden würde. CAMP war erst unser sechster Kandidat. Wenn ich heute zurückblicke, dann glaube ich, waren selbst wir gefühlsmäßig nicht darauf vorbereitet, uns unseres Erfolges bewusst zu werden. Mit diesem gänzlich einfachen Molekül CAMP hatten wir eines der schwierigsten Syntheseprobleme gelöst. In den vorangegangenen hundert Jahren hatte es unter Chemikern als fast unumstößliche Tatsache gegolten, dass ausschließlich natürlich vorkommende Enzyme diese Arbeit vollbringen konnten.

Unsere Patentabteilung betrachtete unsere Entwicklung immer als eine kombinierte Anwendung von chiralen Phosphanen und Rhodium; ohne die Liganden PAMP und CAMP freilich hätten wir nichts weiter gehabt als eine neue Variante längst zugänglicher Katalysatorsysteme. Die Anwälte hatten

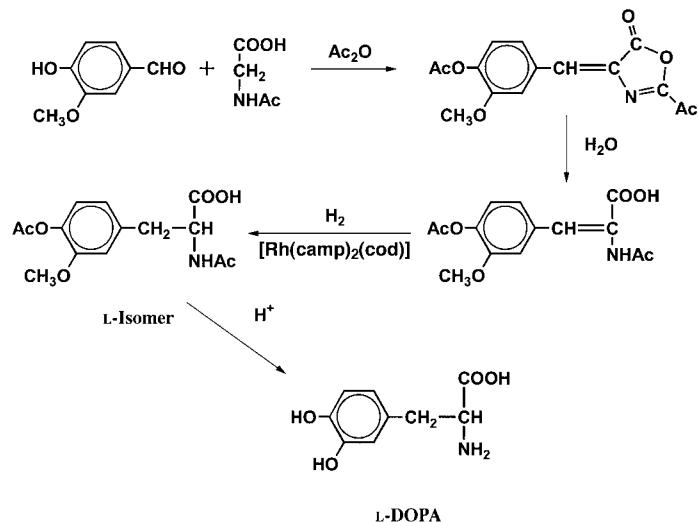
das Gefühl, dass dieses erste Resultat noch nicht alles war und wir rasch eine verbesserte Anwendungsform liefern würden: In dem Punkt waren sie ungewöhnlich hellsichtig.

Wir haben diese Katalysatoren als von Menschenhand geschaffen bezeichnet, aber dies entspricht nicht ganz der Wahrheit. Wir haben nicht am generellen Prinzip gerüttelt, chirale Moleküle mithilfe zuvor gebildeter Naturstoffe zu synthetisieren. Die asymmetrische Induktion erhielten wir über (–)-Menthol, das für die Synthese des chiralen Phosphanystems eingesetzt wurde. Mit einer kleinen Menge (–)-Menthol, das als Katalysator wirkte, konnte eine große Menge an chiralem Produkt hergestellt werden. Die Synthese der L-DOPA-Vorstufe gelang mit dem CAMP-Komplex ebenfalls gut (Schema 2), und es spielte keine Rolle, ob die Aminfunktion mit einem Benzoyl- oder Acetylrest geschützt wurde.

An diesem Punkt wurden wir mit Nachdruck dazu ange-sporn, einen kommerziellen L-DOPA-Prozess zu entwickeln. Es kommt selten vor, dass das Entstehen einer kräftigen Nachfrage nach einer Chemikalie zeitlich mit der Entwicklung einer effizienteren Synthesemethode zusammenfällt. Unser Management erhöhte zwar zögerlich unsere Mitarbeiterzahl, glaubte aber in Wirklichkeit nicht daran, dass wir es schaffen könnten, bis uns schließlich die Hydrierung im 50-Gallonen-Maßstab ohne Zwischenfall gelungen war.

Da der CAMP-Katalysator bereits gut genug war, stellten wir die Suche nach neuen Phosphanliganden ein und konzentrierten uns darauf, die Hydrierung auf die Produktion im großtechnischen Maßstab zu übertragen. Dabei kam uns ein weiteres zufälliges Ereignis zugute: Bei Monsanto traf man die Entscheidung, aus der Produktion von Saccharin (dem allerersten bei Monsanto produzierten Produkt) auszusteigen. Damit stand uns eine nicht mehr benötigte Anlage zu Verfügung. Nun konnten wir mit unserem vereinfachten L-DOPA-Prozess beginnen, der von Vanillin ausging (Schema 5).

Die asymmetrische Hydrierung war der einfachste Schritt in der Reaktionssequenz. Der Prozess begann mit einer Aufschämmung des prochiralen Olefins in einem Alkohol/Wasser-Gemisch und endete mit einer Aufschämmung des

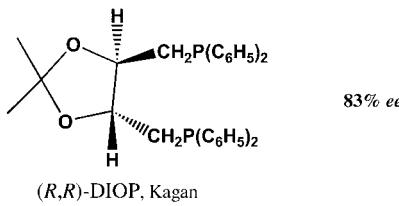


Schema 5. Monsantos L-DOPA-Prozess.

chiralen Produkts, die anschließend filtriert wurde, wobei der Katalysator und restliches Racemat in der Mutterlauge zurückblieben. Wir hätten einen in situ gebildeten Katalysator einsetzen können, aber es war praktischer, einen festen luftstabilen Komplex vom Typ $[\text{Rh}(\text{codL}_2)]^+\text{BF}_4^-$ (cod = Cyclooctadien) zu verwenden. Diese Katalysatoren waren effizient, sodass mit Substrat/Katalysator-Stoffmengenverhältnissen von ca. 20000:1 gearbeitet wurde. So konnte man es sich sogar erlauben, diesen superteuren Katalysator als Einwegreagens einzusetzen.

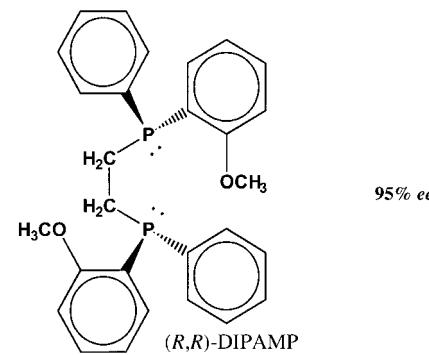
Selbst unter optimalen Bedingungen entsteht eine gewisse Menge an racemischem Produkt, das abgetrennt werden muss. Ob diese Trennung einfach oder schwierig ist, hängt von der Natur des Racemats ab. Wenn das racemische Gemisch eine andere kristalline Form aufweist als die reinen D- oder L-Modifikationen, dann ist die Abtrennung des reinen Überschusenantiomers ineffizient. Bei 90 % ee lassen sich nur etwa 75–80 % an reinem Enantiomer ohne großen Aufwand aus dem Ansatz herausholen. Bei niedrigeren ee-Werten werden die Verluste untragbar. Für solche Systeme muss ein Katalysator mit sehr hoher Effizienz eingesetzt werden. Leider gehören die meisten Verbindungen zu diesem Typ: Ihre Racemate kristallisieren nicht in Form der reinen D- oder L-Modifikationen. Wenn jedoch das racemische Gemisch ein Konglomerat ist, d.h. ein gleichmäßiges Gemisch aus D- und L-Kristallen, dann lässt sich das L-Enantiomer verlustfrei isolieren. Da die L- und D,L-Formen nicht unabhängig voneinander löslich sind, erhält man aus einem Gemisch mit 90 % ee 90 % des reinen Enantiomers. In unserem L-DOPA-Prozess handelt es sich bei dem Intermediat um ein solches Konglomerat, und die Trennungen sind daher effizient. Dieser glückliche Umstand war uns natürlich äußerst willkommen. Wir hatten ähnliches Glück wie Pasteur bei seinen klassischen Experimenten zur Weinsäuretrennung vor gut 150 Jahren.

Zu der Zeit, als wir mit der kommerziellen Produktion begannen, erfuhren wir von dem neuen effizienten DIOP-Liganden, der von Kagan et al. entwickelt worden war. Es war

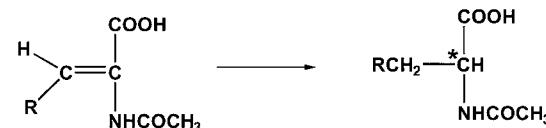


ein Bisphosphan-Chelatligand, der aus Weinsäure zugänglich war und der die chirale Information am Kohlenstoffgerüst trug; man erhielt mit diesem Liganden ähnliche Ergebnisse wie mit CAMP. Wir hatten die Hypothese aufgestellt, dass zum Erzielen guter Ergebnisse das stereogene Zentrum direkt am Phosphoratom sitzen muss. Dies ergab durchaus Sinn; Kagan zeigte uns aber, dass wir völlig falsch lagen. Es ist äußerst passend, dass dieser Ansatz auf Weinsäurebasis von einem Franzosen stammte, einem Landsmann von Louis Pasteur, der die ganze Geschichte ja ursprünglich ins Rollen gebracht hatte. Kagans Entdeckung gab den Anstoß für die Entwicklung einer ganzen Serie von Bisphosphanliganden mit chiralem Gerüst.^[2]

Kurz darauf präsentierte wir unseren eigenen Bisphosphan-Chelatliganden, den wir erneut nach dem Mislow-Verfahren durch Dimerisierung von PAMP herstellten und der das stereogene Zentrum am Phosphoratom trug. Wir nannten ihn DIPAMP. DIPAMP führte bei unserer L-DOPA-Synthese zu etwa 95 % ee, und wir stellten unser kommerzielles Verfahren rasch auf dieses System um. Die schnelle Umstellung wurde unter anderem dadurch angespornt, dass DIPAMP einfacher herzustellen war als CAMP und darüber hinaus einen kristallinen, luftstabilen Feststoff bildete.



Zu Beginn unserer Arbeiten gingen wir davon aus, dass in diesen von Menschenhand geschaffenen Systemen, ähnlich wie bei Enzymen, Substrat und Ligand auf hoch spezifische Weise zueinander passen. Allgemein waren gute Liganden von uns und auch von nachfolgenden Arbeitsgruppen für eine ganze Reihe von Anwendungen zu gebrauchen. Diese Eigenschaft erhöhte den Wert der Liganden für die Synthese beträchtlich. Es stellte sich heraus, dass solche chiralen Hydrierungen, wie sie an Enamiden durchgeführt worden waren, allgemein anwendbar sind, insbesondere bei Verwendung von DIPAMP. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass prochirale Enamide sowohl in der E- als auch in der Z-Form vorkommen können, wobei die Z-Form effizienter hydriert wird als die E-Form. Beide führen zum gleichen Produkt. Zu unserem Glück führt die bei der Synthese angewendete basische Kondensation ausschließlich zur gewünschten Z-Form (Schema 6).^[3] Beim Rest R kann es sich



Schema 6. Allgemeines Schema für die Umsetzung von (Z)-Enamiden.

um jede beliebige Gruppe außer COOH handeln. Es ist leicht einzusehen, dass unser Rhodiumkatalysator angesichts zweier unmittelbar benachbarter Carboxygruppen durcheinander geraten würde. Asparaginsäure stellt man deshalb am besten über einen enzymatischen Prozess her.

Nahezu alle der uns vertrauten α -Aminosäuren können auf diese Weise hergestellt werden, da zumindest prinzipiell eine Enamid-Vorstufe zugänglich ist. Offensichtlich wird die polare Carboxy- und die Amidgruppe mit jeder Variante

von R fertig. Auch die Schutzgruppen für die Carboxy- und Amidfunktionen können stark variiert werden. Wieder einmal war die Glücksgöttin mit uns: Selbst bei freier Auswahl hätten wir uns kein wichtigeres Forschungsgebiet für den Einsatz unseres Katalysators als das der α -Aminosäuren, der Bausteine der Proteine, aussuchen können.

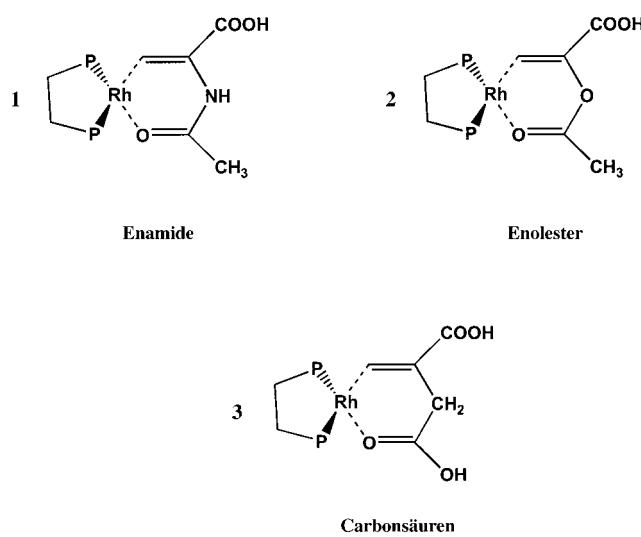
Einige der wichtigsten Aminosäuren sind in Tabelle 1 aufgelistet. Unsere Kollegen bei Hoffman-LaRoche konnten unter Verwendung des DIPAMP-Liganden diese Liste um etwa ein Dutzend weitere nichtaromatische Verbindungen erweitern. Diese allgemeine Anwendbarkeit kann auf eine

Tabelle 1. Wichtige Aminosäuren, die durch asymmetrische Katalyse hergestellt wurden.

| Produkt | <i>ee</i> ^[a] [%] |
|----------------|------------------------------|
| L-DOPA | 94 |
| L-Phenylalanin | 96 |
| L-Tryptophan | 93 |
| L-Alanin | 90 |
| L-Lysin | 85 |

[a] ee = Enantiomerenüberschuss.

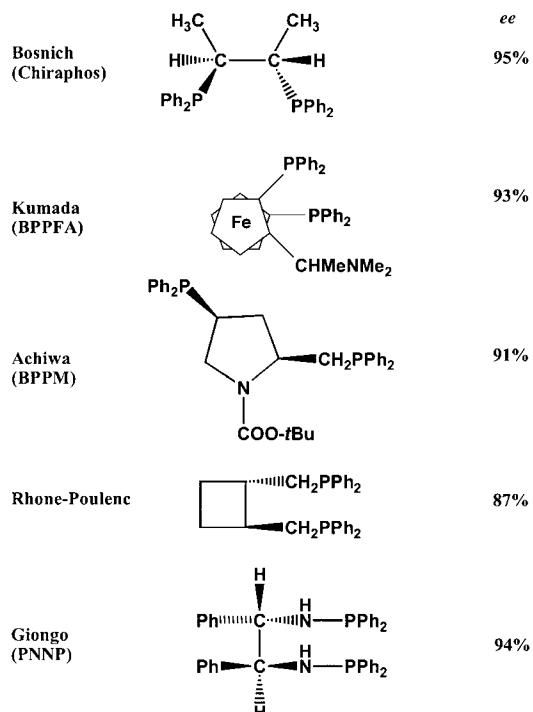
Vielzahl von Enolestern und Itaconsäurederivaten ausge-dehnt werden. Offenbar ist einzig die Fähigkeit zur Chelatbildung mit dem Metall erforderlich. Der Stickstoff kann daher durch Sauerstoff oder eine Methylengruppe ersetzt werden (siehe Strukturen von **1–3**).^[3]



Eine Verbindung, deren Synthese mit unserem System nicht gut funktionierte, war α -Phenylacrylsäure, unsere ursprüngliche Modellverbindung. Etliche solcher Arylpropionsäuren sind als nichtsteroide Antiarthritika von Bedeutung. Wie üblich ist hier nur eines der Enantiomere aktiv, weswegen ein enantioselektives Verfahren zur direkten Synthese des gewünschten Isomers benötigt wurde. Wir gaben uns große Mühe, dieses Problem zu lösen. Selbst der Einsatz von Ruthenium-Komplexen führte nicht zum Erfolg. Erst Noyori mit seinen BINAP-Ruthenium-Komplexen konnte dieses Problem lösen.^[4] Ich fürchte, dies ist schon wieder ein Beispiel aus der Geschichte der Erfindungsprozesse. Derjenige, der

die erste Entdeckung macht, macht selten die zweite. In einem größeren Kontext gestellt mag dies der Grund dafür sein, dass es so wenige mehrfache Nobelpreisträger gibt.

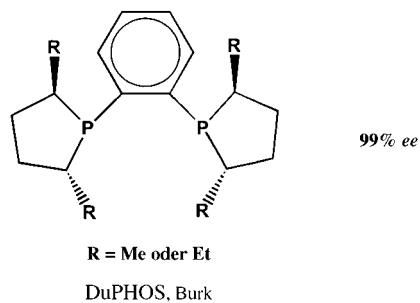
Bald nach dem Auftauchen von DIOP und DIPAMP wurde eine beträchtliche Zahl von Bisphosphhanliganden mit chiralem Gerüst synthetisiert, die mit Enamiden und verwandten Sauerstoffanaloga gut funktionierten – einige sind in Schema 7 gezeigt.^[5]



Schema 7. Phosphanliganden, die bei der katalytischen Hydrierung der (*Z*)- α -Acetamidozimtsäure eingesetzt wurden.

Im Laufe der Jahre stellten wir viele chirale Phosphane her, aber interessanterweise erhielten wir keinen guten Liganden ohne unsere geliebte *o*-Anisylgruppe. Andere Arbeitsgruppen setzten die Anisylgruppe in Verbindung mit ihren eigenen Bisphosphanen ein, allerdings ohne damit beachtenswerte Fortschritte zu erzielen. Geeignete Strukturen auszuwählen hat noch immer viel mit Rätselraten zu tun.

DIPAMP war der bei weitem vielseitigste Ligand und blieb für viele Jahre die Nummer eins für die Umsetzung von Enamiden. Später in den 90er Jahren berichtete Burk, damals bei DuPont, über ein verbessertes Bisphosphan, dem er den Namen DuPHOS gab.^[6] Hydrierungen von Enamiden mit dem Rhodiumkomplex dieses Bisphosphans verliefen schnell

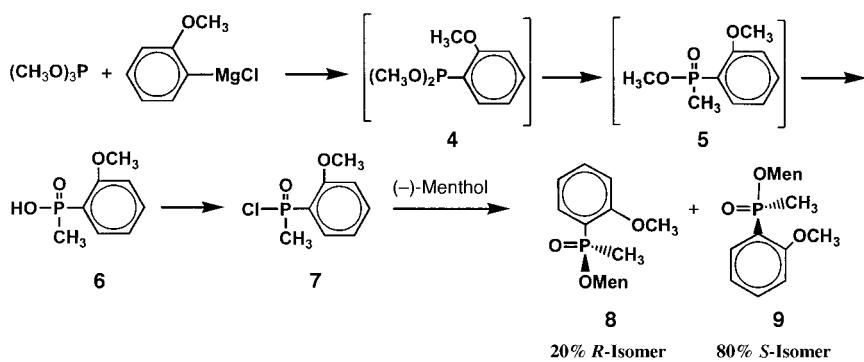


und lieferten einen Enantiomerenüberschuss von 99%. Wieder einmal hatte ein anderer für die Weiterentwicklung gesorgt! Solche hohen *ee*-Werte können dann von Bedeutung sein, wenn das Racemat nicht als Konglomerat vorliegt.

3. Herstellung und Eigenschaften der Phosphane

Die Struktur des chiralen Liganden ist der Schlüssel zur asymmetrischen Hydrierung. Die Phosphane werden in einer mehrstufigen Reaktion hergestellt und sind recht teuer, aber glücklicherweise kann man mit 1 Mol Katalysator einige tausend Mol Produkt synthetisieren. Dennoch muss der Ligand aus preiswerten Ausgangsstoffen zugänglich sein. Eine gewisse Wirtschaftlichkeit durch Massenproduktion erreicht man durch eine gebündelte Herstellung von anlagengroßen Chargen. Damit ist der Bedarf an Ligand für zehn Jahre gedeckt. Zu Anfang wurde CAMP aus Phenylchlorphosphoran über Mislow's Menthylester als Zwischenstufe hergestellt, wobei die *o*-Anisyl-Gruppe am Ende der Reaktionsfolge eingeführt wurde. Leider wurde das gewünschte Isomer mit diesem Verfahren nur in geringen Mengen erhalten, und um diese Situation zu ändern, mussten die Arylgruppen in umgekehrter Reihenfolge eingeführt werden.

Die Reaktionsfolge mit Trimethylphosphit als Ausgangsverbindung ist in Schema 8 und 9 dargestellt. Um gute



Schema 8. Reaktionsfolge zur Herstellung des (S)-Menthylesters als Ausgangsverbindung für die CAMP- und DICAMP-Synthese.

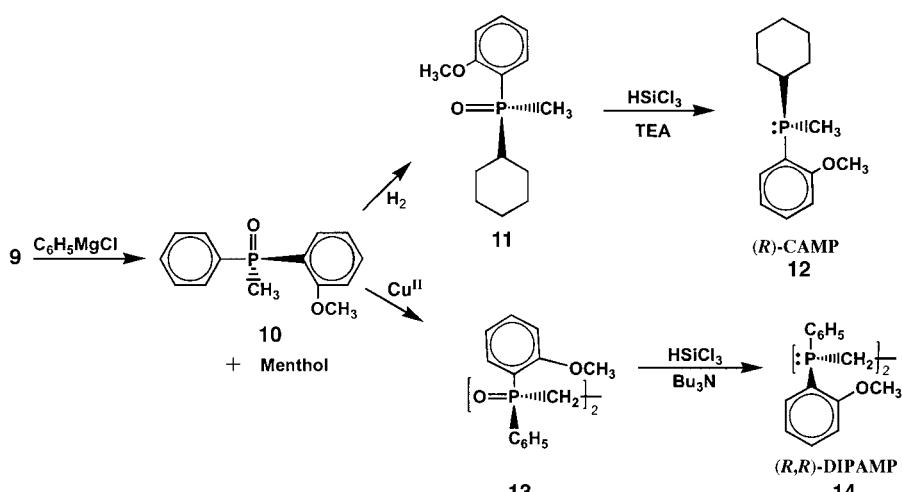
Ausbeuten an monosubstituiertem Produkt **4** zu erzielen, benötigte man einen großen Überschuss an Trimethylphosphit. In der Reaktionsfolge **4** → **6** wurde lediglich die gut kristallisierende Phosphinsäure **6** isoliert. Dass das Säurechlorid **7** in ein 80:20-Gemisch der *R*- und *S*-Isomere **8** und **9** überführt werden kann, bedeutet, dass (-)-Menthol mit einem der Enantiomere bevorzugt reagiert, während das andere Isomer rasch racemisiert. Wie man sieht, wurde auch die Katalysatorherstellung durch eine asymmetrische, (-)-Menthol-gesteuerte Synthese enorm erleichtert. Ein weiterer Vorteil der in Schema 8 und 9 gezeigten Reaktionssequenz war, dass CAMP und DIPAMP aus einem gängigen Intermediat (**10**) hergestellt werden konnten, sodass kein neuer Trennprozess ausgearbeitet werden musste. Der Wechsel zu einem verbesserten Liganden gelang daher mit nur minimalen Änderungen am Syntheseweg. Der einfache Übergang von einem alten zu einem neuen Verfahren ist ein klarer Vorzug von katalytischen Prozessen.

CAMP wurde durch eine selektive Hydrierung von **10** (Schema 9) unter Verwendung eines heterogenen Katalysators (Rhodium auf Kohlenstoff) hergestellt. Es war wichtig, die Reaktion genau zu verfolgen und anzuhalten, bevor die Hydrierung des Anisylrings einsetzte. Die Reduktion mit Trichlorsilan und Triethylamin (TEA) führte unter Konfigurationsumkehr zu (*R*)-CAMP **12**. Auch der (*R*)-Menthylester **8** hätte in dieser Reaktionssequenz eingesetzt werden können, wenn beim abschließenden Reaktionsschritt nur reines Trichlorsilan zugesetzt worden wäre, was eine Retention der Konfiguration bewirkt hätte.

Bei der Verwendung von DIPAMP hatte die Kupfer-vermittelte Kupplung, die mit Lithiumdiisopropylamid und Kupferdichlorid durchgeführt wurde, keinen Einfluss auf die Konfiguration. Für den abschließenden Reaktionsschritt erwies sich ausschließlich die basenkatalysierte Umsetzung mit Trichlorsilan unter zweifacher Konfigurationsumkehr als praktikabel. Empirische Studien ergaben, dass die Bildung des *meso*-Produkts mit Tributylamin minimiert wurde.

Im Prinzip könnte man das eingesetzte Menthol (Schema 9) wieder zurückgewinnen, was zu einem minimalen Verbrauch dieses aus der Natur gewonnenen chiralen Agens führen würde; in der Praxis ist dies allerdings nicht der Mühe wert. Viel wichtiger ist die Wiedergewinnung der Phosphinsäure aus dem (*R*)-Menthylester durch Hydrolyse (Schema 8).

Im Unterschied zu CAMP ist DIPAMP ein stabiler Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 102°C , der bei 100°C eine Halbwertszeit von drei bis fünf Stunden hat. Diese Racemisierung verläuft etwas schneller als die der Mislow-Phosphane, bei denen die Konfigurationsumkehr erst bei einer um $10-15^\circ\text{C}$ höheren Tempera-



Schema 9. Verbesserte Synthese von CAMP und DIPAMP.

tur einsetzt. Diese Stabilität ist sinnvoll, wenn man bedenkt, dass die Konfigurationsumkehr in den Edukten oder Produkten zur „Vernichtung“ von Chiralität führt. Die Konfigurationsumkehr bei DIPAMP muss wesentlich langsamer sein, da eine effiziente asymmetrische Synthese mit dem DIPAMP-Rhodium-System bei 95 bis 100 °C möglich ist. Aus praktischen Gründen, insbesondere in Hinblick auf eine Anwendung im großtechnischen Maßstab, wurde ein fester Komplex durch Reaktion von zwei Äquivalenten Phosphan mit einem Äquivalent $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ in Alkohol hergestellt. Dieser luftstabile orangefarbene Feststoff mit der allgemeinen Formel $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{bisligand})]^+\text{BF}_4^-$ stellte eine überaus geeignete Katalysatorvorstufe dar.

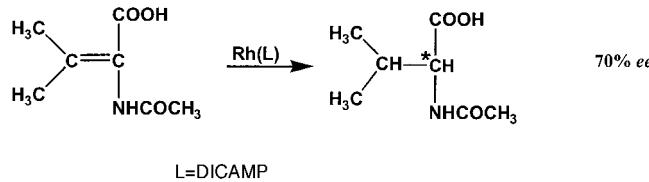
Wir verwendeten den isolierten Menthylester **9** zur Herstellung einer Vielzahl von Phosphanen. Die erste und naheliegendste Anwendung war die Umwandlung von DIPAMP in DICAMP. Erinnern Sie sich bitte daran, dass in der Monophosphanserie der Austausch einer Phenyl- gegen eine Cyclohexylgruppe zu einer enormen Steigerung der Enantioselektivität führte; nicht so mit DICAMP, der in unserem Enamid-System nur 60 bis 65 % ee ergab. Dennoch war es unser bester Ligand für die Herstellung der sterisch gehinderten Aminosäure Valin (Schema 10), denn alle anderen

funktionierte. Diese Forschungsanstrengungen sollen als Beispiele genügen, um zu zeigen, wie stark die Katalyse von der Ligandenstruktur abhängt und wie begrenzt unsere Möglichkeiten zur Vorhersage und für ein rationales Vorgehen sind.

4. Mechanismen der asymmetrischen Katalyse

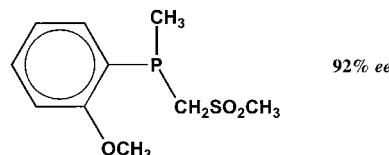
Nun, da wir die Katalysatoren sowie die Möglichkeit zu ihrer kommerziellen Nutzung haben, möchten wir natürlich auch wissen, wie sie funktionieren. Wenn wir die Energien betrachten, stellen wir fest, dass zum Erreichen von 90 % ee eine Differenz von nur 2 kcal nötig ist; dies entspricht gerade der Rotationsbarriere in Ethan. Die asymmetrische Induktion dürfte daher durch sehr subtile Effekte hervorgerufen werden.

Anhand des Kugel-Stab-Modells in Schema 11, das ein typisches prochirales Olefin darstellt, können wir sehen, dass ein Angriff an der *si*-Seite das *D*-Isomer und an der *re*-Seite das *L*-Isomer liefert (*R* bzw. *S* in modernerer Nomenklatur). Diese beiden Isomere sind natürlich Spiegelbilder, zwischen denen unser Katalysator unterscheiden muss.

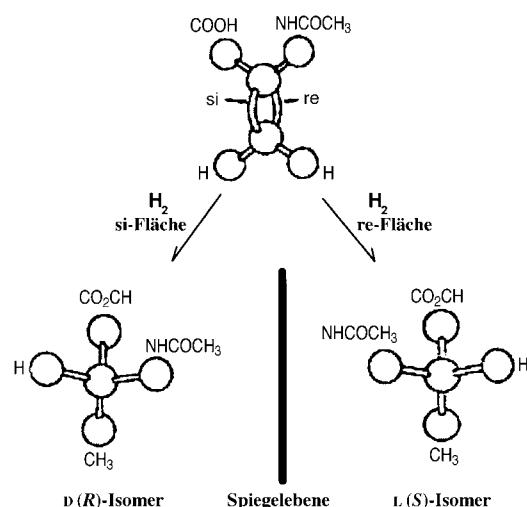


Schema 10. Herstellung von Valin unter Verwendung des DICAMP-Liganden.

Systeme führten hier zu sehr schlechten Ergebnissen. In der Monophosphanserie fand sich nur eine Verbindung, die zu etwas besseren Ergebnissen führte als CAMP. Die Tatsache, dass es nur ganz wenige gute Monophosphane gibt, belegt, welches Glück wir hatten, als wir mit einem der ersten Versuche einen effizienten Liganden synthetisierten. Wir fanden keinen einzigen guten Liganden, der nicht unsere *o*-Anisylgruppe enthielt. An diesem Punkt unterscheiden wir uns von unseren Kollegen in anderen Laboratorien, die aus der *o*-Anisylgruppe nie großen Nutzen ziehen konnten.

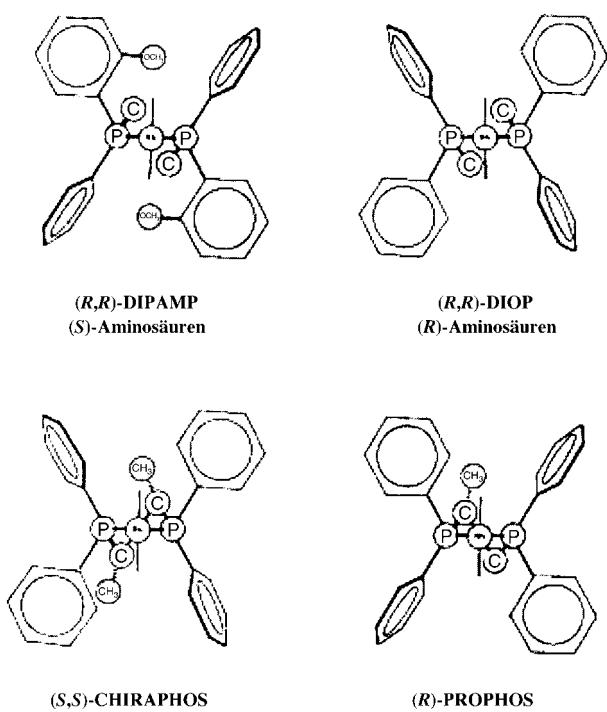


Durch Sulfonierung konnten wir DIPAMP wasserlöslich machen. Das System funktionierte gut, ergab aber nur 85 % ee, was nach heutigen Standards zu niedrig ist. Ich fuhr zusammen, als ich eines Morgens in unser Labor kam und mit ansehen musste, wie unser kostbarer DIPAMPO-Ligand mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt wurde – aber es



Schema 11. Kugel-Stab-Modelle des prochiralen Olefins und der daraus resultierenden Isomeren.

Wir untersuchten die Kristallstruktur der Katalysatorvorstufe $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{dipamp})]^+\text{BF}_4^-$ und stellten fest, dass dieses System eine Kante-Fläche-Anordnung von vier Arylgruppen aufweist. Die Phenylgruppen bilden eine Kante und die *o*-Anisylgruppe eine Fläche. Diese Anordnung ist in Schema 12 gezeigt, wobei der besseren Übersicht wegen das Cyclooctadien und das Gegenion weggelassen und außerdem die Strukturen vereinfacht dargestellt sind. Wir blicken in dieser Abbildung entlang der Phosphor-Rhodium-Phosphor-Ebene. Man könnte nun spekulieren, dass sich ein ankommendes Substrat lieber an die flache Seite anlagert als an die sterisch gehinderte Kante. Dies lässt sich einfacher an einem Quadrantendiagramm darstellen (Abbildung 1), in dem die schat-



Schema 12. Kante-Fläche-Modelle ausgewählter Katalysatorvorstufen.

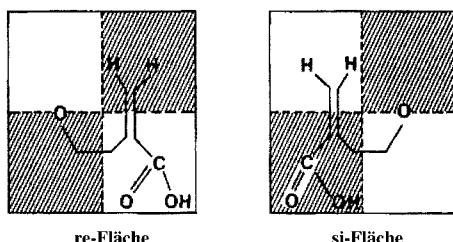


Abbildung 1. Quadrantenmodell zur Anlagerung des prochiralen Olefins.

tierten Quadranten die Kanten (d.h. die sterisch gehinderten Seiten) repräsentieren. Wir vermuten nun, dass das prochirale Olefin sich bevorzugt im weißen Quadranten (d.h. auf der ungehinderten Seite) anlagert. Sie werden bemerken, dass sämtliche der in Schema 7 gezeigten Bisphosphane eine ähnliche Anordnung der vier Phenylgruppen in ihrer Kristallstruktur aufweisen. Wenngleich diese Beispiele nicht ganz so überzeugend sind, findet sich jedesmal ein flächenexponierter Ring in Nachbarschaft zu einem schräg stehenden Methylenrest.

Es macht keinen Unterschied, ob man die asymmetrische Induktion auf eine Kante-Fläche-Konfiguration zurückführt – so wie ich es bevorzuge – oder auf die schräg stehende Methylengruppe. Mithilfe des Quadrantenmodells konnten wir von der Konfiguration des Phosphans auf die des Produktes schließen. Bei einem Einzelfall mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit, richtig zu liegen, hat eine solche Vorhersage keinerlei Bedeutung; sobald man aber bei fünf Fällen mit verfügbaren Kristallstrukturen eine korrekte Vorhersage trifft, gewinnt man an Glaubwürdigkeit. Wir haben uns nicht schlecht dabei gefühlt, als das Ganze so gut zusammenpasste.

Dann kamen Halperns Untersuchungen.^[7] Er hatte ein weiter entwickeltes Intermediat isolieren können, in dem das Enamid-Substrat einen Komplex mit dem Metall-Ligand-System bildete. Er konnte davon Kristalle züchten, und wir warteten ungeduldig auf die Ergebnisse der Kristallstrukturanalyse. Heraus kam, dass das Enamid schön im sterisch gehinderten Quadranten lag.

So viel zu unserer Theorie. Wie so häufig in der Wissenschaft, präsentiert man eine Erklärung für einen Befund, bei der alles anscheinend schön zusammenpasst, und ein anderer zeigt dir, dass deine ganze Interpretation genauso gut falsch sein kann. Wir waren mit unserer Vorstellung gescheitert, dass sterische Faktoren für diese von Halpern untersuchte quadratisch-planare Zwischenstufe keine Rolle spielen. Wie auch immer: Um eine asymmetrische Induktion zu erhalten, müssen Wasserstoff, Ligand und Substrat gleichzeitig am Metall gebunden sein. Eine solche Konfiguration erfordert eine oktaedrische Struktur, und vielleicht sind hierfür unsere Quadranten-Randbedingungen wichtig. Meines Wissens gibt es keine Hinweise, die diese Behauptung stützen oder widerlegen. Obwohl möglicherweise falsch, ermöglicht unsere Theorie richtige Vorhersagen.

All diese Überlegungen erklären nicht die Wirkung von CAMP, solange wir nicht argumentieren, dass während des Hydrierungsschritts dieser einzähnige Ligand bevorzugt benachbarte Stellen am Metall besetzt und sich wie eine zweizähnige Spezies verhält.^[7] Auf alle Fälle ermöglichte diese einzigartige Katalyse die Untersuchung mechanistischer Details, die zuvor nicht zugänglich waren. In der Tat ist es recht bemerkenswert, dass wir sogar solche subtilen Eigenschaften wie die hier beschriebenen diskutieren können.

5. Abschließende Bemerkungen

Die Entwicklung löslicher Hydrierungskatalysatoren leitete den Beginn einer neuen Ära von katalytischen Prozessen ein. Da wir es nun mit reinen Komplexen zu tun haben, können wir für jeden beliebigen Zweck Katalysatoren entwickeln. Diese Form der Katalyse wird weiterhin viele Anwendungen in der Industrie finden, sofern eine effiziente Synthese für die ungesättigte Vorstufe zur Verfügung steht. Sie kann eine gute Alternative zu biochemischen Prozessen sein, wird diese aber auf keinen Fall je ersetzen. Die im Zusammenhang mit verdünnten Lösungen und schwierigen Trennungen auftretenden Probleme bei biochemischen Prozessen sind oft einfacher zu bewältigen als diejenigen bei einer mehrstufigen Synthese. Ein Bereich, bei denen die Katalysatoren unschlagbar bleiben werden, ist die Herstellung von D-Aminosäuren oder anderen in der Natur nicht vorkommenden Isomeren. Biochemische Alternativen werden hier auch in Zukunft nicht verfügbar sein.

Der vielleicht wichtigste Nutzen dieser Katalysatoren wird darin liegen, einen einfachen Zugang zu einer großen Zahl von chiralen Verbindungen zu ermöglichen. Aufwändige Racemattrennungen wurden in der Vergangenheit sehr ungern und nur wenn unbedingt nötig durchgeführt. Heute lassen sich chirale Verbindungen, etwa für die Life-Science-

Forschung, ohne großen Aufwand herstellen. Wir können diese Form der Katalyse auch als ein Mittel zur Arbeitserleichterung im Labor betrachten. In dieser Funktion werden sie, solange Chemiker noch Reaktionen durchführen, eine große Bedeutung behalten.

Paul Ehrlich, der Vater der Chemotherapie, stellte einst fest, dass für den Erfolg einer Entwicklung vier Gs erforderlich sind: Geist, Geld, Geduld und Glück. Das erste versteht sich von selbst. Man muss eine gute Idee haben. Das zweite ist essentiell. Man braucht finanzielle Unterstützung. Allerdings würde ich eine Ausgewogenheit empfehlen, denn zu viel oder zu wenig ist hinderlich. Für das dritte brauchst du Ausdauer. Die Dinge entwickeln sich niemals so schnell wie du es willst. Glück schließlich ist das Allerwichtigste. Ich vermute, dass keine Erfindung jemals ohne die gütige Mithilfe eines Zufalls gemacht wurde.

Ich habe darauf hingewiesen und möchte dies erneut betonen, dass unsere Entwicklungen in erster Linie Ergebnisse gemeinsamer Anstrengungen gewesen sind. Ohne meine Kollegen Jerry Sabacky und Billy Vineyard wären sie nicht möglich gewesen. Abschließend möchte ich Ehrlichs Liste ein

paar Gs hinzufügen. Wir sind äußerst „grateful“ in Anbetracht der „großen“ Ehre, die uns Ihr Komitee gewährt.

Eingegangen am 1. Februar 2002 [A514]

- [1] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106, zit. Lit.
- [2] I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197.
- [3] K. E. Koenig in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, *Chiral Catalysis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, Kap. 3: The Applicability of Asymmetric Homogeneous Catalytic Hydrogenation.
- [4] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- [5] H. B. Kagan in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, *Chiral Catalysis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, Kap. 1: Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis.
- [6] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125; M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375.
- [7] J. Halpern in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, *Chiral Catalysis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, Kap. 2: Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection.
- [8] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.