

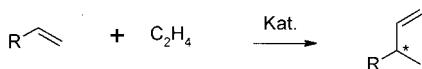
Asymmetrische Hydrovinylierung: neue Perspektiven durch modulare Ligandensysteme^{**}

Lukas J. Gooßen*

Asymmetrische Hydrovinylierung von Olefinen

Reaktionsschritte, in denen einfach verfügbare Synthesebausteine rückstandsfrei sowie regio- und enantioselektiv in ein komplexes Molekül integriert werden, sind bei der Erarbeitung moderner, atomökonomischer Synthesen unverzichtbar.^[1] Besonders populäre Beispiele dafür sind asymmetrische Hydrierungen, Hydroformylierungen und Diels-Alder-Reaktionen. Dagegen wurde der Hydrovinylierung von Olefinen in den letzten Jahren weit weniger Aufmerksamkeit zuteil, obwohl das präparative Potenzial dieser Reaktion ähnlich hoch ist.^[2]

Bereits 1953 beobachteten Ziegler et al., dass die Aufbaureaktion von Ethylen an Aluminiumalkylverbindungen in Gegenwart von Nickelverunreinigungen unterdrückt wird und es stattdessen zur Bildung von 1-Buten kommt („Nickel-Effekt“).^[3] Wilke et al. stellten 1963 fest, dass mit Nickel-Phosphan-Katalysatoren Propylen selektiv dimerisiert werden kann und dass die Produktverteilung dieser Reaktion durch die Phosphanliganden gesteuert wird.^[4] Bei analogen Umsetzungen eines Gemisches von zwei unterschiedlichen Olefinen, z.B. Ethylen und Norbornen, wurde mit speziellen Nickel-Phosphan-Katalysatoren hochselektiv die Heterodimerisierung erreicht, in diesem Fall zu 2-*exo*-Vinylnorboran.^[5] Dies war die Geburtsstunde einer neuen Reaktion, die in der Folgezeit zumeist als Hydrovinylierung bezeichnet wurde. Formal gesehen werden dabei ein Wasserstoffatom und eine Vinylgruppe an ein Olefin addiert (Schema 1).

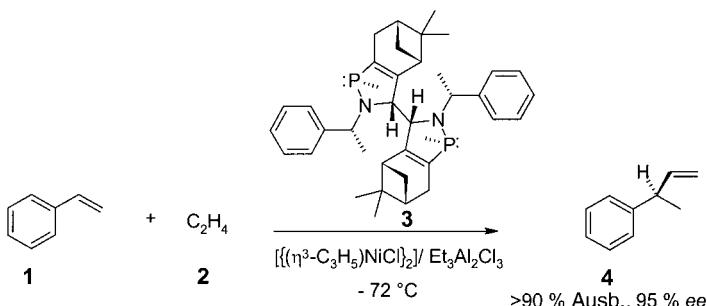


Schema 1. Hydrovinylierung von Olefinen.

Bereits 1967 wurden erste erfolgreiche Versuche unternommen, die Reaktion durch Zusatz chiraler Phosphane enantioselektiv zu gestalten;^[2d] einige Jahre später wurden

von Bogdanović und Wilke bei der Umsetzung von 1,3-Octadien mit Ethylen in Gegenwart von (–)-Dimenthylisopropylphosphan schon recht ansprechende asymmetrische Induktionen von bis zu 70 % erzielt.^[6]

Der vorläufige Höhepunkt dieser Entwicklung kam 1988, als Wilke et al. nach einer unübersichtlichen Reaktion eines Pinenderivats mit einem chiralen Amin das dimere Azaphospholen **3** isolierten, das sich als hervorragender Ligand für die asymmetrische Hydrovinylierung erwies.^[7] Bei der Codimerisierung von Styrol **1** mit Ethylen **2** zu (*R*)-3-Phenyl-1-butene **4** wurden damit über 95 % Enantiomerenüberschuss erreicht – ein Rekordwert, der bis heute noch nicht übertroffen wurde (Schema 2).



Schema 2. Asymmetrische Hydrovinylierung von Styrol.

Die komplexe Struktur des Liganden **3** machte eine systematische Weiterentwicklung dieses Systems allerdings fast unmöglich. Es fehlte in den folgenden Jahren daher nicht an Bestrebungen, alternative, einfacher zugängliche Katalysatorsysteme zu etablieren. Verschiedene Katalysatoren wurden untersucht, darunter Palladiumkomplexe mit P-chiralen Liganden, die relativ hohe Enantiomerenüberschüsse, aber nur moderate Ausbeuten lieferten, und Nickelkomplexe mit 2-Diphenylphosphanyl-2'-alkoxy-1,1'-binaphthyl („MOP“)-Derivaten, die nun zwar hohe Ausbeuten, dafür aber nur moderate Enantiomerenüberschüsse ergaben.^[8, 9] Entscheidende Weiterentwicklungen blieben lange Zeit aus, sodass die Hydrovinylierung in den letzten Jahren etwas in Vergessenheit geriet.

Kürzlich wurden nun von Leitner et al. und RajanBabu et al. unabhängig voneinander neue Katalysatoren vorgestellt, die erstmals eine ähnlich hohe katalytische Aktivität

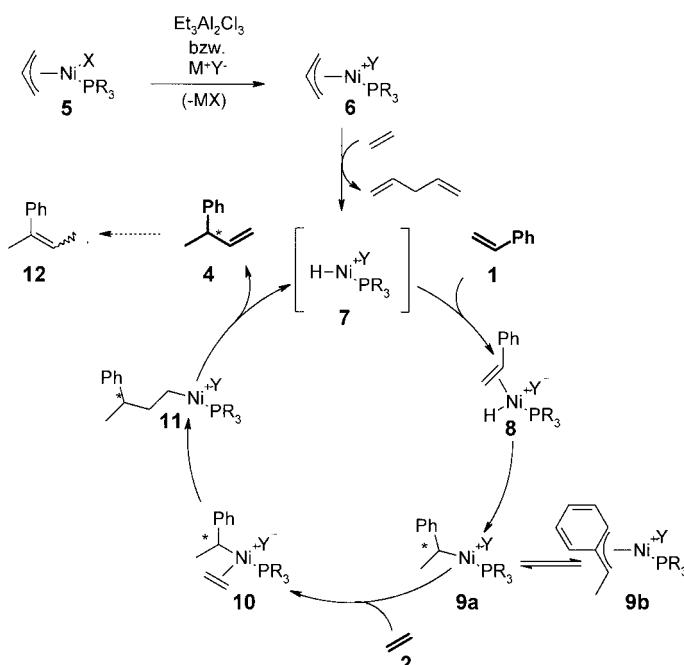
[*] Dr. L. J. Gooßen
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2985
E-mail: goossen@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Ich danke den Professoren G. Wilke, B. Bogdanović und M. T. Reetz für wertvolle Hintergrundinformationen zu dieser Thematik.

und Enantioselektivität zeigen wie das Wilke-System.^[10, 11] Der entscheidende Fortschritt ergibt sich aus dem modularen Aufbau der neuen Liganden aus vielfältig variierbaren Einzelbausteinen. Damit wurden endlich die Voraussetzungen für ein gezieltes und rationales Katalysatordesign geschaffen und das allgemeine Interesse an dieser eleganten Reaktion neu geweckt.

Problemstellungen bei der Katalysatorenentwicklung

Ein Blick auf den komplexen Katalysezyklus (Schema 3) macht deutlich, warum es so schwierig ist, Katalysatorsysteme für die Hydrovinylierung zu entwickeln.^[2b] Zunächst einmal muss der eigentliche Katalysator, vermutlich eine Phosphanstabilisierte Nickelhydridspezies, aus einer einfach verfügbaren Nickelverbindung generiert werden. Dazu wird in der



Schema 3. Katalysezyklus der Ni-katalysierten Hydrovinylierung.^[2b]

Regel $[(\text{Ni}(\text{allyl})\text{Cl})_2]$ mit einem Phosphan zum monomeren Komplex **5** umgesetzt und das stark koordinierende Chloridion anschließend durch ein schwach koordinierendes Anion ersetzt. Im ursprünglichen Verfahren geschah dies durch die Umsetzung mit leicht entflammabaren und schwierig handhabbaren Alkylaluminiumhalogeniden. Die hohe Lewis-Acidität solcher Verbindungen limitierte allerdings die Anwendungsbreite des Verfahrens. In den neueren Varianten wird die Aktivierung der Prækatalysatoren einfacher durch Umsetzung mit Metallsalzen wie $\text{Na}^+\text{BPh}_4^-$ bewerkstelligt. Aus der Variierbarkeit des Gegenions ergibt sich eine zusätzliche Möglichkeit, die Katalysatoreigenschaften gezielt zu verändern.

Durch Abspaltung des Allylsubstituenten erhält man den eigentlichen Katalysator, die hochaktive, koordinativ ungesättigte Nickelhydridspezies **7**, die vermutlich stets durch weitere Liganden stabilisiert ist. Diese Nickelhydridspezies sollte nun möglichst selektiv an nur eines der beiden Olefine

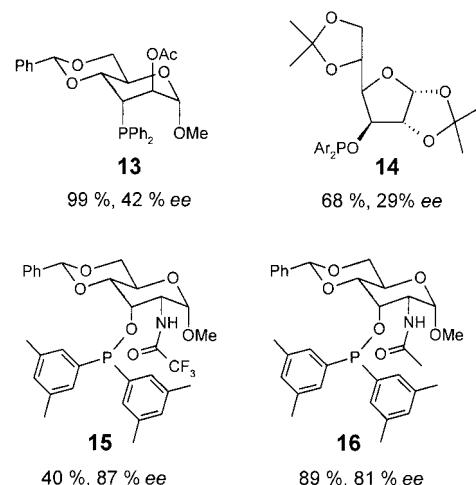
koordinieren, sodass nur dieses Olefin in die Ni-H-Bindung inseriert. Vinylarene sind dabei elektronisch besonders begünstigt, zumal sich der resultierende benzyllische Komplex **9** durch η^3 -Koordination des Olefins weiter stabilisieren kann. An dieser Stelle erfolgt auch die asymmetrische Induktion durch den chiralen Phosphanliganden.^[2d] Nun müssen möglichst selektiv Koordination und Insertion des anderen Olefins, in der Regel Ethylen **2**, erfolgen, während die konkurrierende Reaktion mit einem weiteren Vinylarenmolekül unterdrückt werden sollte. Dieser Insertionsschritt darf nur ein einziges Mal ablaufen, ansonsten würden Oligomere anstelle der gewünschten Dimere gebildet. Daher muss der letzte Schritt, die Abspaltung des Zielprodukts **4** und die Regenerierung der Nickelhydridspezies **7**, durch β -Hydrideliminierung deutlich begünstigt werden. Dies wird in der Regel durch die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Liganden erreicht.

Eine wichtige Anforderung an einen guten Hydrovinylierungskatalysator ist seine geringe Isomerisierungsaktivität, da die Verschiebung der Doppelbindung im Produkt **4** zum weniger wertvollen optisch inaktiven Olefin **12** führt. Durch die Vielzahl an möglichen Nebenreaktionen können bereits kleinste Veränderungen am Katalysator schwer vorhersehbare Verschiebungen im Produktspektrum bewirken. Dadurch wird die gezielte Katalysatorenentwicklung stark erschwert.

Die neuen Ligandsysteme

Bei ihrer Suche nach einer geeigneten Leitstruktur für eine neue Ligandengeneration entschieden sich RajanBabu et al. nach umfangreichen Voruntersuchungen für chirale Diarylmonophosphinite (Schema 4).^[10] Diese Verbindungen sind aus der Vielzahl verfügbarer enantiomerenreiner Alkohole und Diarychlorphosphane bequem und in großer Zahl zugänglich.^[13]

Bei der Umsetzung von Styrol mit Ethylen gemäß Schema 2 wurden mit diesen Liganden auf Anhieb gute Chemo- und Enantioselektivitäten zugunsten der Heterocodimerisierung beobachtet. Als besonders gut geeignet erwiesen sich aus Zuckern



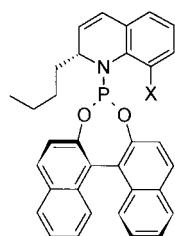
Schema 4. Phosphan- und Phosphinitliganden in der Hydrovinylierung von Styrol mit Ethylen.

abgeleitete Monophosphinit, hier vor allem 2-Acetamido-2-desoxyglycopyranosid-Derivate.

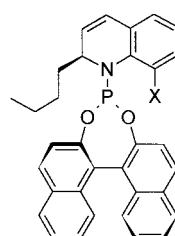
Die modulare Konstruktion der Liganden **13–16** erlaubt vielfältige Variationen durch Verwendung unterschiedlicher Zucker, durch Derivatisierungen über die zahlreichen funktionellen Gruppen und durch Einsatz unterschiedlicher Arylreste am Phosphoratom. Wie groß die Auswirkungen dieser Feinabstimmungen sind, wird beim Vergleich der mit den Liganden **15** und **16** erzielten Ergebnisse deutlich: Allein durch den Austausch einer einzigen Seitengruppe wird eine Verdoppelung der Ausbeute erreicht.

Interessant ist auch der Einfluss der Gegenionen auf Aktivität und Selektivität der Katalysatoren. Die besten Ergebnisse wurden mit Tetrakis-[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat („BARF“) oder SbF_6^- erreicht, während z.B. BF_4^- und CF_3SO_3^- (OTf^- , Triflat) deutlich unterlegen sind. Dies ist überraschend, da Wilke et al. bei der Korrelation von Katalyseergebnissen mit Leitfähigkeitsmessungen wesentlich höhere Aktivitäten bei schwach koordinierenden als bei nicht-koordinierenden Gegenionen beobachtet hatten.^[12]

Ähnlich hohe Variabilität wie die RajanBabu-Systeme haben die von Leitner et al. untersuchten Phosphoramidite (Schema 5).^[11] Eine große Vielfalt dieser Verbindungen ist



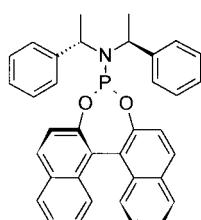
(R_a,R_c) -**17**: X = OMe
99 % Ums., 85 % Sel., 8 % ee



(R_a,S_c) -**17**: X = OMe
13 % Ums., 93 % Sel., 56 % ee

(R_a,R_c) -**18**: X = Cl
33 % Ums., 96 % Sel., 87 % ee

(R_a,S_c) -**18**: X = Cl
100 % Ums., Oligomere



(R_a,S_c,S_c) -**19**
100 % Ums., 85 % Sel., 95 % ee

Schema 5. Phosphoramidite in der Hydrovinylierung von Styrol mit Ethylen.

aus chiralen Diolen und Aminen durch Umsetzung mit Phosphortrichlorid einfach zugänglich.^[13] Aufgrund von exzellenten optischen Induktionen in Verbindung mit einem wesentlich niedrigeren Preis sind Phosphoramidite^[14] und Phosphite^[15] z.B. bei der asymmetrischen Hydrierung in jüngster Zeit bereits zu einer ernst zu nehmenden Alternative zu etablierten Liganden wie z.B. BINAP geworden.

Bei der Ni-katalysierten Hydrovinylierung von Styrol mit Ethylen erwiesen sich die Phosphoramidite erneut als exzellente Liganden. Besonders gute Ergebnisse wurden mit (R_a,S_c,S_c) -**19** erzielt: Annähernd 95 % Enantiomerenüberschuss bei 85 % Selektivität wurden erreicht. Als Nebenprodukte wurden 4 % isomerisiertes Produkt und 8 % Oligomere beobachtet.

Sowohl die axiale Chiralität im Diol-Fragment als auch die Chiralitätszentren im Amin-Fragment sind wichtig für die asymmetrischen Induktionen der Liganden. Dies manifestiert sich in den stark unterschiedlichen Ergebnissen, die mit zueinander diastereomeren Liganden erhalten wurden. Bei den ungleichsinnigen („mismatched“) Isomeren ist neben der optischen auch die chemische Ausbeute deutlich verringert: Während mit (R_a,R_c) -**18** 93 % Selektivität und 84 % Enantiomerenüberschuss erreicht werden, wird in Gegenwart von (R_a,S_c) -**18** aufgrund der ungünstigen Ligandengeometrie nur Oligomerisierung beobachtet.

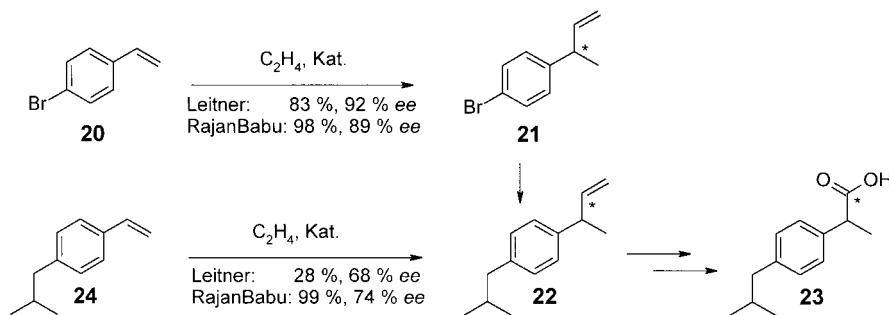
Auch bei diesen Systemen haben die Gegenionen einen starken Einfluss auf die Katalysatoreigenschaften. Die besten Ergebnisse wurden mit NaBARF als Aktivator erhalten. Wird anstelle von NaBARF $\text{Na}[\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_2\text{Ph})_4]$ eingesetzt, so ergibt sich eine höhere Chemoselektivität, während der Enantiomerenüberschuss leicht auf 89.7 % absinkt. Mit anderen schwach koordinierenden Gegenionen wie BF_4^- oder NTf_2^- werden wesentlich schlechtere Ergebnisse erzielt.

Die Aktivitäten der neuen Katalysatoren sind beeindruckend hoch. Leitner et al. erreichten mit (R_a,S_c,S_c) -**19** bei einem Katalysator/Substrat-Verhältnis von 1:13 000 innerhalb einer halben Stunde bei 0 °C noch einen Umsatz von 69 %, was einer Umsatzfrequenz von ca. 18 000 h⁻¹ entspricht. Bei tieferen Temperaturen und höheren Chemo- und Enantioselektivitäten wurden immerhin noch Umsatzzahlen um die 8000 realisiert.

Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion

Eine potenzielle Anwendung der Hydrovinylierung ist die asymmetrische Synthese pharmakologisch bedeutsamer Phenylpropionsäuren wie Ibuprofen oder Naproxen.^[16] Die in diesem Zusammenhang intensiv erforschten Reaktionswege über asymmetrische Hydroformylierungen, Hydrocyanierungen oder Hydrocarbonylierungen sind aus verschiedenen Gründen anscheinend noch nicht konkurrenzfähig mit den etablierten Prozessen.^[17] Bei den Hydroformylierungen ist neben unzureichender Umsatzfrequenz die Instabilität und die hohe Racemisierungstendenz der gebildeten Aldehyde besonders problematisch. Alternative Syntheserouten über die asymmetrische Hydrovinylierung von Styrolerivaten könnten hier entscheidende Vorteile haben.^[7, 12] Die oxidative Spaltung der Vinylgruppen erfordert zwar zusätzliche Reaktionsschritte, dafür sind die Produkte der asymmetrischen Reaktionsstufe einfach handhabbar und weitgehend konfigurationsstabil.

RajanBabu und Leitner demonstrierten die Leistungsfähigkeit ihrer Katalysatorsysteme anhand der Synthese von Ibuprofen ausgehend von *p*-Brom- oder *p*-Isobutylstyrol (Schema 6).^[10, 11] Die Hydrovinylierung von *p*-Bromstyrol verlief mit beiden Katalysatorsystemen in hohen Ausbeuten



Schema 6. Asymmetrische Synthese von Ibuprofen.

und mit guten Enantioselektivitäten. Mit dem Phosphoramidit (R_a,S_C,S_C)-**19** wurde dabei ein Substrat/Katalysator-Verhältnis von über 2500 realisiert und dabei ein Enantiomerenüberschuss von 92 % erreicht. Bei dem Monophosphonit **16** wurde, bei allerdings höherer Katalysatorbeladung, eine Ausbeute von 98 % und ein Enantiomerenüberschuss von 89 % erreicht.

Zur weiteren Synthese von Ibuprofen muss die Vinylgruppe des Hydrovinylierungsproduktes zur Carbonsäure oxidiert werden und der Bromsubstituent durch eine Isobutylgruppe ersetzt werden. Der direktere Zugang zu Ibuprofen ausgehend von *p*-Isobutylstyrol erwies sich als weniger günstig, da mit diesem elektronenreicheren Substrat deutlich schlechtere Ergebnisse bei der Hydrovinylierung erzielt wurden: Mit dem RajanBabu-System werden 99 % Ausbeute, aber nur 74 % Enantiomerenüberschuss, mit dem Leitner-System gar nur 28 % Ausbeute und 68 % Enantiomerenüberschuss erreicht.

Es gibt bei den neuen Katalysatoren trotz deutlicher Fortschritte also durchaus noch Verbesserungspotenzial. Die Optimierung der neuen Systeme hat aber gerade erst begonnen, und angesichts der hohen Modularität der neuen Liganden scheint es nurmehr eine Frage der Zeit zu sein, bis noch effizientere Vertreter der neuen Katalysatorgeneration identifiziert werden. Mit Spannung darf man bereits in naher Zukunft weitere Fortschritte bei der Optimierung und Nutzbarmachung dieser interessanten Reaktion erwarten.

- [1] a) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1–2, VCH, New York, **1996**; b) G. W. Parshall, *Homogeneous Catalysis*, Wiley, New York, **1992**; c) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259–281; d) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Vol. 1–2, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; e) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1–3, Springer, Berlin, **1999**.
- [2] Übersichtsartikel zur Hydrovinylierung: a) P. W. Jolly, G. Wilke in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, New York, **1996**, S. 1024–1048; b) T. V. RajanBabu, N. Nomura, J. Jin, B. Radetich, H.

Parkč, M. Nandi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1963–1968; c) B. Bogdanović, *Adv. Organomet. Chem.* **1979**, *17*, 105–137; d) G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 189–211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185–206.

- [3] K. Ziegler, H.-G. Gellert, E. Holzkamp, G. Wilke, *Brennst.-Chem.* **1954**, *35*, 321–325; b) K. Fischer, K. Jonas, P. Misbach, R. Stabba, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 1002–1012; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 943–953.
- [4] a) Studiengesellschaft Kohle mbH, NL Appl. DE 6.409.179, **1965** [*Chem. Abstr.* **1965**, *63*, 5770h]; b) G. Wilke, B. Bogdanović, P. Hardt, P. Heimbach, W. Keim, M. Kröner, W. Oberkirch, K. Tanaka, E. Steinrücke, D. Walter, H. Zimmermann, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 157–162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 151–164.
- [5] B. Bogdanović, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 1013–1023, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 954–964
- [6] B. Bogdanović, B. Henc, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 1070–1071; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 1023–1024.
- [7] G. Wilke, J. Monkiewicz, DOS 3 618 169, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, P6735].
- [8] Pd-Systeme: a) R. Bayersdörfer, B. Ganter, U. Englert, W. Keim, D. Vogt, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *552*, 187–194; b) J. Albert, M. Cadena, J. Granell, G. Muller, J. I. Ordinas, D. Panyella, C. Puerta, C. Sanudo, P. Valerga, *Organometallics* **1999**, *18*, 3511–3518; c) U. Englert, R. Haerter, D. Vasen, A. Salzer, E. B. Eggeling, *Organometallics* **1999**, *18*, 4390–4398.
- [9] Ni-Systeme: a) N. Nomura, J. Jin, H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459–460; b) M. Nandi, J. Jin, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9899–9900; c) A. Wegner, W. Leitner, *Chem. Commun.* **1999**, 1583–1584.
- [10] H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 734–735.
- [11] G. Francio, F. Faraone, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 736–737.
- [12] G. Wilke, K. Angermund, G. Fink, C. Krüger, T. Leven, A. Molbach, J. Monkiewicz, S. Rink, H. Schwager, K. H. Walter in *New Aspects of Organic Chemistry II* (Hrsg.: Z. Yoshida, Y. Ohshiro), VCH, Weinheim, **1992**, S. 11–18.
- [13] a) R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135–139; b) T. V. RajanBabu, A. L. Casalnuovo, T. A. Ayers in *Advances in Catalytic Processes*, Vol. 2 (Hrsg.: M. Doyle), JAI, Greenwich, **1997**, S. 1–42.
- [14] a) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353; b) M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
- [15] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047–4049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890; b) M. T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6333–6336; c) C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961–962; d) W. Chen, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2897–2899; I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237–1240; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1197–1200.
- [16] T. Y. Shen, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 512–526; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 460–473.
- [17] N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033–7034.