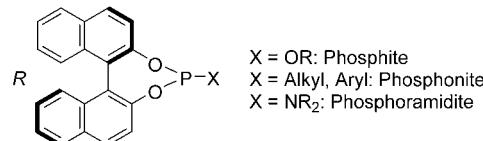


Kombinatorische Katalyse

Mischungen konfigurationsstabiler und fluxionaler atropisomerer einzähniger P-Liganden in der asymmetrischen Rh-katalysierten Olefin-Hydrierung**

Manfred T. Reetz* und Xiaoguang Li

Vor einigen Jahren wurde berichtet, dass von 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) abgeleitete einzähnige Phosphite,^[1] Phosphonite^[2] und Phosphoramidite^[3] effiziente Liganden bei verschiedenen Rh-katalysierten asymmetrischen Olefin-Hydrierungen sind (90–99 % ee). Diese Beobachtungen überraschten, denn zuvor war man sich einig, dass chelatisierende zweizähnige P-Liganden für eine hohe Enantioselektivität erforderlich seien, wahrscheinlich aufgrund der eingeschränkten Rotation in den Rh-Komplexen. Weitere Anwendungen einzähniger P-Liganden wurden in jüngster Zeit beschrieben.^[4] Erste mechanistische Studien zeigen, dass zwei einzähnige Phosphite (oder Phosphonite) im Übergangszustand der Hydrierung an das Rh-Zentrum gebunden sind,^[5] wenn Komplexe des Typs [Rh(cod)(1)₂]BF₄ als Präkatalysatoren fungieren (cod = Cycloocta-1,5-dien). Aufbauend auf diesen Ergebnissen haben wir gezeigt, dass der Einsatz von Mischungen aus zwei verschiedenen einzähnigen P-Liganden einen neuen und effizienten Ansatz zur asymmetrischen kombinatorischen Übergangsmetallkatalyse darstellt.^[6] Steht eine Bibliothek von leicht zugänglichen Liganden zur Verfügung, so führen Mischungen zu einer hohen Katalysatordiversität, ohne dass weitere Liganden hergestellt werden müssen. Diese Systeme enthalten drei (Prä)Katalysatoren, nämlich die beiden Homokombinationen [Rh(cod)L^aL^a]-BF₄ und [Rh(cod)L^bL^b]BF₄ sowie die Heterokombination [Rh(cod)L^aL^b]BF₄, in einem bislang noch nicht vorhersehbaren Verhältnis und erzielen häufig Enantioselektivitäten von 95–99 % ee, auch wenn die entsprechenden Homokombinationen nur zu geringen ee-Werten führen. In einigen Fällen bewirken Mischungen aus von BINOL abgeleiteten P-Ligan- den und Phosphininen (Phosphabenzoate) oder Triphenylphos- phin eine Umkehrung der Enantioselektivität.^[7]

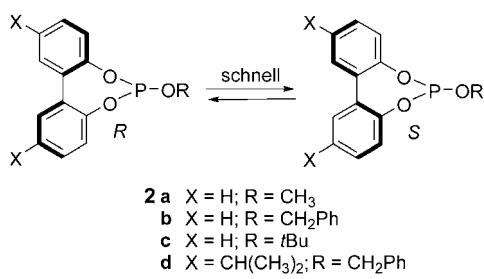


1 a X = OMe
b X = iBu

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

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige Unterstützung.

Wir zeigen nun, dass Mischungen aus chiralen, von BINOL abgeleiteten Phosphoniten wie (*R*)-**1b** und bestimmten achiralen P-Liganden oder konfigurationslabilen atropisomeren Phosphiten **2**, abgeleitet von den entsprechenden achiralen Biphenolen, ebenfalls hervorragende Ligandsysteme darstellen.



Als Modellreaktion wählten wir die Rh-katalysierte Hydrierung des β -Acylaminoacrylates **3a** unter Bildung des β -Aminosäure-Derivats **4a** [Gl. (1)].^[8] Außer **2** wurden auch die achiralen Phosphine PMe₃ (**5**), PiPr₃ (**6**) und PPh₃ (**7**) sowie die achiralen Phosphite P(OMe)₃ (**8**), P(O*i*Pr)₃ (**9**), P(OCH₂tBu)₃ (**10**) und P(OPh)₃ (**11**) in Kombination mit (*R*)-**1b** (oder (*R*)-**1a**) getestet. In allen Fällen wurde [Rh(cod)₂]BF₄ mit den beiden einzähnigen P-Liganden vor der Hydrierung unter Standardbedingungen im Verhältnis Rh/P-Liganden = 1:2 gemischt.^[8]

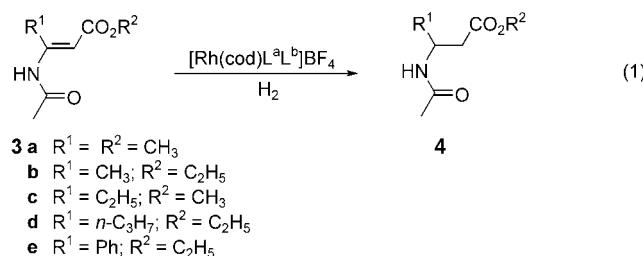


Tabelle 1 zeigt einige bemerkenswerte Ergebnisse. Während die Homokombination des *tert*-Butylphosphonits (*R*)-**1b** lediglich zu 45% ee (*S*) führt (Eintrag 2), ergibt die Heterokombination aus (*R*)-**1b** und dem achiralen **11** 88% ee (*S*) (Eintrag 19). Höhere ee-Werte als für die entsprechenden Homokombinationen wurde auch für einige weitere Mischungen beobachtet (Einträge 7, 8, 11, 16). Drastische Effekte ergaben sich für die Heterokombinationen aus (*R*)-**1b** und den konfigurationslabilen atropisomeren Phosphiten **2a**, **2b** oder **2d**, die zu 98.0% ee (*S*), 98% ee (*S*) bzw. 94.0% ee (*S*) führen (Einträge 20, 21, 23).

Eine erste NMR-Untersuchung des Präkatalysators mit (*R*)-**1b** und **2a** deutet auf das Vorliegen einer Mischung aus den beiden Homokombinationen [Rh(cod)((*R*)-**1b**)₂]BF₄ und [Rh(cod)(**2a**)₂]BF₄ sowie der Heterokombination [Rh(cod)(*R*)-**1b**(**2a**)]BF₄ im Verhältnis von etwa 1:1:16 hin (neben kleineren Mengen nicht identifizierter Spezies). Die wirkliche Situation ist jedoch komplizierter, denn jene Komplexe, die das konfigurationslabile, atropisomere **2a** enthal-

Tabelle 1: Rh-katalysierte Hydrierung des Olefins **3a**.^[a] (*R*)-BINOL-Derivate führen zu (*S*)-**4a**.

Nr.	Ligand	Umsatz [%]	ee [%]
Homokombinationen			
1	1a	95	75
2	1b	83	45
Heterokombinationen			
3	1a/6	51	50
4	1a/7	92	14
5	1a/8	100	30
6	1a/9	96	30
7	1a/10	100	81
8	1a/11	84	79
9	1a/2a	83	73
10	1a/2b	92	67
11	1a/2c	57	83
12	1a/2d	97	65
13	1b/5	46	51
14	1b/6	67	17
15	1b/7	98	5
16	1b/8	99	84
17	1b/9	100	16
18	1b/10	89	45
19	1b/11	91	88
20	1b/2a	100	98
21	1b/2b	100	98
22	1b/2c	10	7
23	1b/2d	99	94

[a] Bedingungen: 60 bar H₂; Raumtemperatur; 20 h; CH₂Cl₂; Rh/**3a** = 1:50; L^a/L^b = 1:1; Rh/P-Liganden = 1:2.

ten, existieren als fluxionale Diastereomere. Deshalb besteht die Hauptkomponente im obigen Gemisch aus zwei im Gleichgewicht vorliegenden Komplexen [Gl. (2)], die so rasch ineinander übergehen, dass sie selbst bei tiefen Temperaturen NMR-spektroskopisch nicht fassbar sind. Im Extremfall kommt nur ein Diastereomer vor, was jedoch unwahrscheinlich ist.

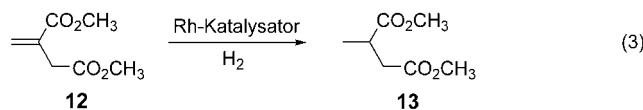


Wir postulieren, dass das Diastereomer [Rh(cod)(*R*)-**1b**(*R*)-**2a**]BF₄ den kooperativen Fall darstellt, wobei die Kooperativität die Hydrierungsgeschwindigkeit erhöht und die Enantioselektivität steigert. Um diese Hypothese zu stützen, synthetisierten und prüften wir die strukturell verwandten Heterokombinationen mit von BINOL abgeleiteten Bausteinen, nämlich die konfigurationsstabilen Diastereomere [Rh(*R*)-**1b**(*R*)-**1a**]BF₄ und [Rh(*R*)-**1b**(*S*)-**1a**]BF₄. Wir hatten schon früher gezeigt, dass der zuerst genannte Präkatalysator zu 99% ee (*S*) führt,^[8] und berichten nun, dass das diastereomere System deutlich weniger effektiv ist (40% ee (*S*); 84% Ausbeute). Natürlich darf nicht übersehen werden, dass diese Katalysatoren nicht in reiner Form hergestellt werden können, denn in allen Fällen liegen Gemische aus den beiden Homokombinationen und der Heterokombination vor. Es ist die Summe der Einzelwirkungen, die den Verlauf der katalytischen Reaktion bestimmt.

Die obigen Ergebnisse der kombinatorischen Suche^[9] deuten an, dass die Heterokombination aus **1b** und **2a**

möglicherweise das optimale Ligandsystem für Rh-katalysierte Hydrierungen von β -Acylaminoacrylaten **3** darstellt. Deshalb wurde diese Kombination bei der Hydrierung der anderen Substrate **3b–e** unter Standardbedingungen getestet. Tatsächlich wurden ausgezeichnete Ergebnisse erzielt: **3b** (96% ee (*S*); 90% Ausbeute), **3c** (95% ee (*S*); 90% Ausbeute), **3d** (97% ee (*S*); 94% Ausbeute, **3e** (84% ee (*R*); 69% Ausbeute).

Die Hydrierung von Itaconsäuredimethylester (**12**) mit der Homokombination von (*R*)-**1b** (1.3 bar H₂; Raumtemperatur; 20 h; Rh/**12** = 1:1000; Rh/P-Ligand = 1:2) führte mit nur 77% ee zum *R*-Produkt [80% Ausbeute, Gl. (3)]. Daher verwendeten wir für diese Reaktion geeignete Mischungen: Die Heterokombinationen (*R*)-**1b/2a** und (*R*)-**1b/11** ergaben nahezu identische Enantioselektivitäten (94% ee (*R*)) bei quantitatativem Umsatz.



Mit dieser Studie konnten wir erstmals zeigen, dass Kombinationen aus von BINOL abgeleiteten P-Liganden und achiralen P-Verbindungen oder konfigurationslabilen bzw. fluxionalen Phosphiten auf Biphenol-Basis bei Rh-katalysierten Olefin-Hydrierungen zu hohen Enantioselektivitäten führen. Das zuletzt genannte System ist besonders effizient; es besteht aus zwei rasch ineinander übergehenden Diastereomeren, wobei vermutlich die *R/R*-Kombination aktiver und enantioselektiver ist als die diastereomere *R/S*-Form. Abgesehen vom theoretischen Interesse, sind die Ergebnisse von praktischer Bedeutung, denn die Hälfte des Ligandsystems besteht aus billigen achiralen Komponenten wie Biphenol-Derivaten.^[10] Es bleibt abzuwarten, ob dieser kombinatorische Ansatz auf andere Reaktionen und Ligandentypen übertragen werden kann.^[11,12]

Eingegangen am 15. November 2004
Online veröffentlicht am 12. April 2005

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Hydrierungen · Kombinatorische Katalyse · P-Liganden · Rhodium

- [1] a) M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047–4049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890; b) M. T. Reetz, G. Mehler, A. Meiswinkel, Patentanmeldung, WO 01/94278A1, **2001**.
- [2] a) M. T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6333–6336; b) C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961–962.
- [3] 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.
- [4] a) K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, G. Oehme, M. Michalik, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5176–5179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5066–5069; b) I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**,

113, 1237–1240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197–1200; c) M. Ostermeier, J. Prieß, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 625–628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 612–617; d) Y. Chi, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4849–4852; e) W. Chen, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8737–8740; f) H. Huang, Z. Zheng, H. Luo, C. Bai, X. Hu, H. Chen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2355–2361; g) A.-G. Hu, Y. Fu, J.-H. Xie, H. Zhou, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2454–2456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348–2350; h) Z. Pakulski, O. M. Demchuk, J. Frelek, R. Luboradzki, K. M. Pietrusiewicz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3913–3918; i) T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101–2111; j) F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315–324; k) J. Ansell, M. Wills, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 259–268.

- [5] A. Meiswinkel, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, **2003**
- [6] a) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 814–817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790–793; b) M. T. Reetz, *Chim. Oggi* **2003**, *21*, 5–8; siehe auch c) D. Peña, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087–1089.
- [7] M. T. Reetz, G. Mehler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593–4596.
- [8] M. T. Reetz, X. Li, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9709–9714, sowie dort zitierte Literatur über vorangegangene Arbeiten zur Hydrierung von **3**.
- [9] Hier sind Daten für nur etwa die Hälfte der kombinatorischen Suche aufgeführt. Kombinationen des Phosphonits **1** (X = CH₃) mit **2** oder **5–11** führen dagegen nicht zu positiven Effekten.
- [10] Wir haben früher schon zeigen können, dass bestimmte Diphosphite aus einem chiralen Diol als Rückgrat und fluxionalen atropisomeren Biphenol-Derivaten bei Olefin-Hydrierungen bis zu 99% ee liefern können, wobei drei rasch ineinander übergehende Diastereomere beteiligt sind: 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. Verwandte Effekte: c) K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517–519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495–497; d) M. Diéguez, S. Deerenberg, O. Pàmies, C. Claver, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Kamer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3161–3166; e) J. W. Faller, A. R. Lavoie, J. Parr, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3345–3367; f) P. J. Walsh, A. E. Lurain, J. Balsells, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297–3344; g) K. Mikami, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369–3400; h) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, S. Castillón, C. Claver, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3086–3094; i) Z. Luo, Q. Liu, L. Gong, X. Cui, A. Mi, Y. Jiang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4714–4717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4532–4535; j) A. Suárez, A. Pizzano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2501–2504; k) T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1621–1624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1551–1554; l) C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6859–6862; m) H. Horibe, K. Kazuta, M. Kotoku, K. Kondo, H. Okuno, Y. Murakami, T. Aoyama, *Synlett* **2003**, 2047–2051; n) K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2480–2482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426–2428, zit. Lit.
- [11] Dabei bieten beispielsweise Mischungen aus den Phosphoramiditen **1** (X = NR₂) und fluxionalen atropisomeren Phosphoramiditen (die wir aus Biphenol und Aminen wie Dimethylamin oder Piperidin hergestellt haben) interessante Perspektiven.
- [12] Eine weitere Arbeit zur kombinatorischen Katalyse: M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2962.