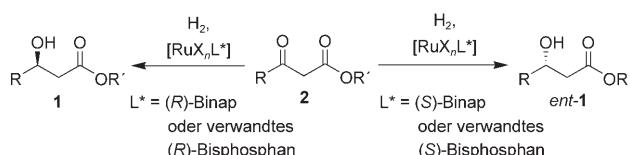


Kinetische Differenzierung von β -Ketoestern durch Ruthenium(II)-Binap-katalysierte asymmetrische Hydrierung**

Rainer Kramer und Reinhard Brückner*

Professor Ivars Kalwisch zum 60. Geburtstag gewidmet

Seit den wegweisenden Arbeiten von Noyori et al.^[1] sind Ru^{II}-Komplexe der enantiomerenreinen Atropisomere von 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (Binap) zu Standardkatalysatoren für die asymmetrische Hydrierung (AH) von β -Ketoestern **2** geworden (Schema 1).^[2] Die β -Hydroxyester **1** oder ihre Enantiomere *ent*-**1** werden dabei in ausgezeichneten Ausbeuten und mit streng kontrollierter und zu-



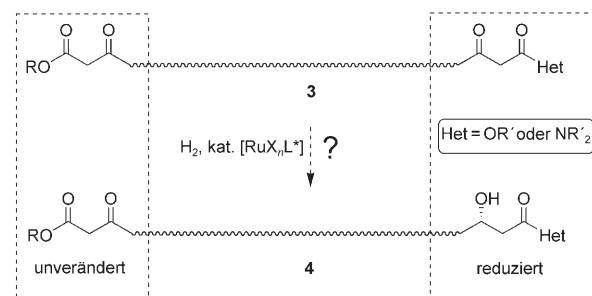
Schema 1. Ru^{II}-katalysierte AH von β -Ketoestern **2** mit enantiomerenreinen Bisphosphanliganden.^[1-3]

verlässig vorhersagbarer Absolutkonfiguration gebildet.^[3] Durchführbar sind derartige Reduktionen mit gegebenenfalls nur 0.01 Mol-% Katalysator und in mg-, mol-^[4] und 240-kg-Ansätzen^[5] oder gar ausgehend von mehreren Tonnen^[6] an Substrat.

Inspiriert durch Noyoris *in situ* gebildeten $[\text{RuHal}_2((S)\text{-binap})]$ -Katalysator^[1,7] wurden andere Ru^{II}-Komplexe entwickelt, die dieselben Reduktionen noch besser vermitteln.^[8] Viele der frühen AHs von β -Ketoestern erforderten hohe Temperaturen (bis 100 °C) und/oder einen Wasserstoffdruck bis 100 bar.^[7] Dagegen können heutzutage AHs von β -Ketoestern bei Temperaturen bis Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck bis 1 bar durchgeführt werden, was es er-

möglich, in Standardkolben zu arbeiten.^[9] AHs von β -Ketoestern wurden natürlich nicht nur unter methodischen Gesichtspunkten untersucht, sondern auch häufig als Einstieg in die Naturstoffsynthese genutzt.^[10]

Im Rahmen eines solchen Syntheseprojektes standen wir vor der Notwendigkeit, in einer Zwischenstufe der allgemeinen Struktur **3** zwei β -Ketocarbonsäure-Einheiten unterschiedlicher Struktur zu differenzieren (Schema 2). Wir fragten uns, ob ein Design derart möglich wäre, dass die eine Ketogruppe hydriert wird, während die andere inert bleibt.



Schema 2. Asymmetrische Monohydrierung zur Differenzierung der Termini eines Bis(β-ketocarbonsäure)derivats **3**.

Unseres Wissens ist die Substituentenabhängigkeit der Geschwindigkeit der AH von β -Ketoestern und β -Ketoamiden unbekannt.^[11] Daher sammelten wir nun erste entsprechende Datenpunkte und untersuchten zu diesem Zweck AHs von inter- statt intramolekular konkurrierenden β -Ketocarbonsäure-Derivaten. Diese Wahl trafen wir wegen der leichteren Zugänglichkeit der benötigten Substrate, nämlich unterschiedlicher Abkömmlinge von Mono- statt Bis(β-ketocarbonsäuren).

Auf unserer Suche nach selektiven AHs von β -Ketoestern^[12] oder β -Ketoamiden wählten wir die Kettenlängen der Carbonylsubstituenten so, dass sie das Verfolgen der AH jeder beliebigen Substratmischung per GC ermöglichen. Substrate, die diesem Kriterium genügten, waren die sterisch und elektronisch unterschiedlichen β -Ketoester **5a-d**^[13,14] (Tabelle 1) und drei *N,N*-Dialkyl- β -ketoamide.^[15] Wie wir fanden, werden in Gegenwart des Komplexes $[[\text{RuCl}_2((S)\text{-binap})_2]\text{NEt}_3]$ ^[16,17] bis zu drei dieser Verbindungen nacheinander hydriert. Wir beschreiben hier AHs binärer Mischungen der β -Ketoester **5a-d**, die mit einer kinetischen Differenzierung der konkurrierenden Substrate verlaufen. Analoge AHs unter Beteiligung von β -Ketoamiden werden an anderer Stelle publiziert werden.^[15]

[*] Dr. R. Kramer, Prof. Dr. R. Brückner
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-6100
E-Mail: reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-freiburg.de/orgbio/brueck/w3br/>

[**] Für finanzielle Unterstützung danken wir dem europäischen Gradiertenkolleg „Katalysatoren und katalytische Reaktionen für die Organische Synthese“ der DFG. Wir danken Florian Tönnies für seine geschickte experimentelle Unterstützung. Diese Arbeit wurde in Teilen beim 26. Internationalen Regiosymposium, Schloss Beuggen, Rheinfelden (Deutschland), vom 20. bis 22. September 2006 präsentiert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Synthese der β -Hydroxyester **6a–d** – Referenzsubstanzen für die GC-Analysen – durch AH der β -Ketoester **5a–d**.

5,6	n	Het	t [h]	Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]	β -Ketoester 5a–d		β -Hydroxyester 6a–d	
						H ₂ (4.0 bar), [{RuCl ₂ ((S)-binap)} ₂]·NEt ₃ (0.5 Mol-%), MeOH, RT	H ₂ (4.0 bar), [{RuCl ₂ ((S)-binap)} ₂]·NEt ₃ (0.5 Mol-%), MeOH, RT		
a	2	OrBu	8	95	98				
b	4	OMe	9	95	>98				
c	2	OCH ₂ CF ₃	16	97	96				
d	8	OCH(CF ₃) ₂	24	93	94				
–	–	NR ₂		Lit.[15]					

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Blitz-Chromatographie an Kieselgel.^[21] [b] Bestimmt durch GC-Analyse an chiraler Phase.^[22]

Die β -Ketoester **5a–d** (0.5 mmol) wurden bei Raumtemperatur in Methanol (4.0 mL) in Gegenwart von 2.5 μ mol (0.5 Mol-%) „[{RuCl₂((S)-binap)}₂]·NEt₃“^[18] in sehr guten Ausbeuten (93–97 %) und mit hoher Enantioselektivität (94–98 % ee) hydriert (Tabelle 1). Der genannte Komplex ist ein isolierbarer und leicht zu handhabender Katalysator für AHs:^[19] Er kann an Luft abgewogen, unter Inertgas mehrere Monate aufbewahrt und bei 40–80 °C und 3.4 bar Wasserstoffdruck eingesetzt werden, sofern er mit einer starken Säure aktiviert wird.^[20] Wir führten unsere Hydrierungen bei demselben niedrigen H₂-Druck sogar bei Raumtemperatur durch – und ohne Säurezugabe.

Die AH jedes β -Ketoesters für sich allein ergab die *S*-konfigurierten β -Hydroxyester **6a–d** (Tabelle 1). Diese Verbindungen wurden als Eichsubstanzen benötigt, um die anschließenden Hydrierexperimente in Konkurrenz (Abbildungen 2–5) zeitabhängig verfolgen zu können. Dabei wurden bei unveränderter Temperatur (Raumtemperatur) und unverändertem Wasserstoffdruck (4 bar) jeweils 2.5 μ mol (0.25 Mol-%) des oben genannten Katalysators eingesetzt (halb so viel wie in den AHs der Einzelsubstanzen). Hydriert wurden 1:1-Mischungen von jeweils zwei β -Ketoestern (0.5 mmol/0.5 mmol). Verbesserte Reproduzierbarkeiten und kürzere Reaktionszeiten gewährleisteten wir, indem wir in Ethanol statt Methanol hydrierten. Gleichzeitig konnten wir sogar stärker verdünnen, arbeiteten also in 8.0 statt 4.0 mL Lösung. Dies bedeutet, dass der Katalysator und jeder β -Ketoester halb so konzentriert vorlagen wie in den Einzelexperimenten. Die Gesamtkonzentration an β -Ketoestern war aber dieselbe wie zuvor.

Jede zeitaufgelöste AH wurde diskontinuierlich geführt: Die H₂-Atmosphäre (4 bar) wurde gegen eine Ar-Atmosphäre (1 bar) getauscht, bevor 100- μ L-Proben der Reaktionsmischung zur Analyse entnommen wurden. Die zurückbleibende Lösung wurde erneut den AH-Bedingungen ausgesetzt. Auf diese Weise erhielten wir während der Hydrierung eines Paares konkurrierender Substrate zwischen sieben (Abbildung 3) und zwölf (Abbildung 4) Analysenproben. Die Menge an noch vorhandenem/n β -Ketoester(n) und an schon gebildetem/n β -Hydroxyester(n) darin wurde durch GC bestimmt (Beispiel: Abbildung 1).^[23] Der Vergleich der Peaks der betreffenden Substrate/Produkte^[24] mit dem Peak von zuvor als Standard zugewengetem Biphenyl ermöglichte die

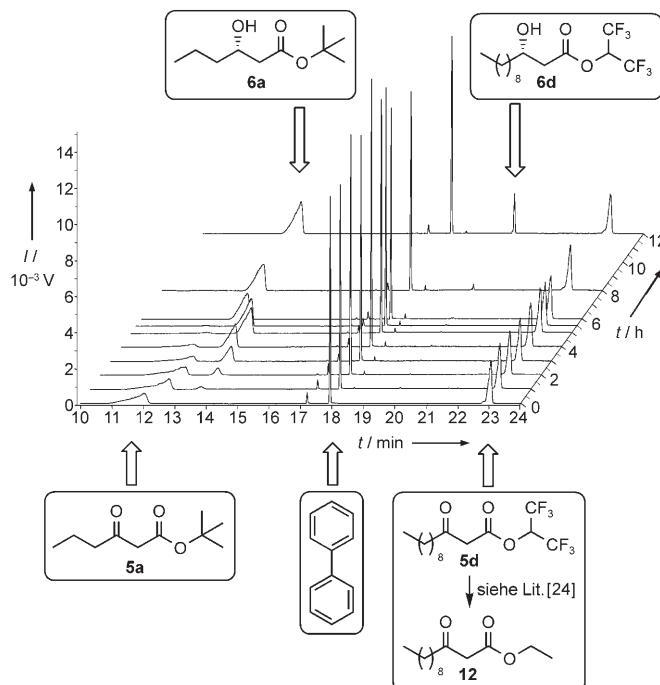


Abbildung 1: GC-Chromatogramm der zeitaufgelösten AH der β -Ketoester-Mischung von Abbildung 4.

Ermittlung absoluter anstatt nur relativer Ausbeutewerte. Die Auftragungen dieser Ausbeuten gegen die betreffenden Reaktionszeiten sind in den Abbildungen 2–5 dargestellt.

Bei der Hydrierung einer 1:1-Mischung (mol/mol) aus dem β -Keto(*tert*-butylester) **5a** und dem β -Keto(methylester) **5b** reagierte **5a** etwas schneller (Abbildung 2). Dies ist ein kontrasterischer Geschwindigkeitseffekt, den wir damit erklären, dass die Lewis-Basizität der C(=O)OrBu-Gruppe etwas größer als die der C(=O)OMe-Gruppe ist. Wenn sich die Lewis-Basizitäten der C(=O)Het-Einheiten zweier β -Ketocarbonsäurederivate $R^1C(=O)CH_2C(=O)Het^1$ und $R^2C(=O)CH_2C(=O)Het^2$ stärker unterscheiden als im Fall Het¹ = OrBu versus Het² = OMe, sollten die Substrate einen noch größeren Unterschied der AH-Geschwindigkeiten aufweisen. Diese Erwartung ist in Einklang mit der deutlich besseren kinetischen Substrat-Differenzierung bei der AH einer 1:1-Mischung aus dem β -Keto(*tert*-butylester) **5a** und dem β -Keto(trifluorethylester) **5c** (Abbildung 3): Nach sechs Stunden war beinahe der gesamte *tert*-Butylester **5a** verschwunden (6 % verbleibend) und 90 % des entsprechenden β -Hydroxy(*tert*-butylesters) **6a** entstanden. Demgegenüber wurden nach derselben Reaktionszeit nur 16 % des Hydroxy(trifluorethylesters) **6c** detektiert. Neun Stunden später war der β -Keto(trifluorethylester) **5c** vollständig verbraucht, und 94 % β -Hydroxyester **6c** hatten sich mit 97 % ee gebildet. Dies zeigt, dass die Enantiokontrolle der Umsetzung von **5c** von der Gegenwart des *S*-konfigurierten **6a** in der Reaktionsmischung unbeeinflusst bleibt.

Wir verstärkten die Differenzierung zwischen elektronenreichen und elektronenarmen Estergruppen unserer Substrate nochmals, indem wir ein 1:1-Gemisch aus dem β -Keto(*tert*-butylester) **5a** und dem β -Keto(*hexa*fluorisopro-

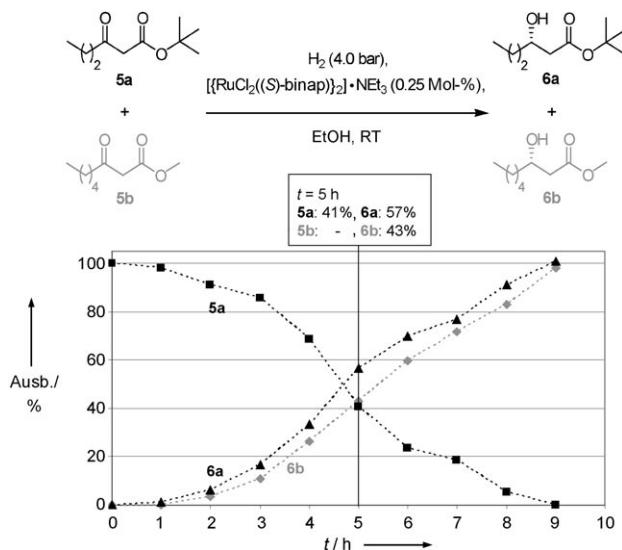


Abbildung 2. Zeitlicher Verlauf der AH einer 1:1-Mischung (mol/mol) der β -Ketoester **5a** und **5b**; ■ **5a**, ▲ **6a**, ◆ **6b**. Die hier aufgetragenen Ausbeuten wurden ermittelt durch Unterbrechung der Reaktion nach den angegebenen Zeiten, Entnahme eines Aliquots aus der Reaktionsmischung (und Fortsetzung der AH) und anschließende Quantifizierung der Menge an Reaktanten und Produkten per GC-Vergleich (GC an achiraler Kapillarsäule)^[23] mit dem Referenzpeak einer definierten Menge Biphenyl, die bei $t = 0$ h zur Reaktionsmischung gegeben worden war. $t_r(5a) = 12.2$ min; der Gehalt an **5b** war wegen teilweiser Ethanolyse bei der Injektion in das GC-Gerät ($\rightarrow 10^{[24]}$) nicht quantifizierbar; $t_r(6a) = 13.6$ min; $t_r(6b) = 19.4$ min; $t_r(\text{Biphenyl}) = 27.3$ min [1 μL : 55 $^\circ\text{C}$ (25 min) \rightarrow 20 K min^{-1} \rightarrow 120 $^\circ\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 60$ kPa].

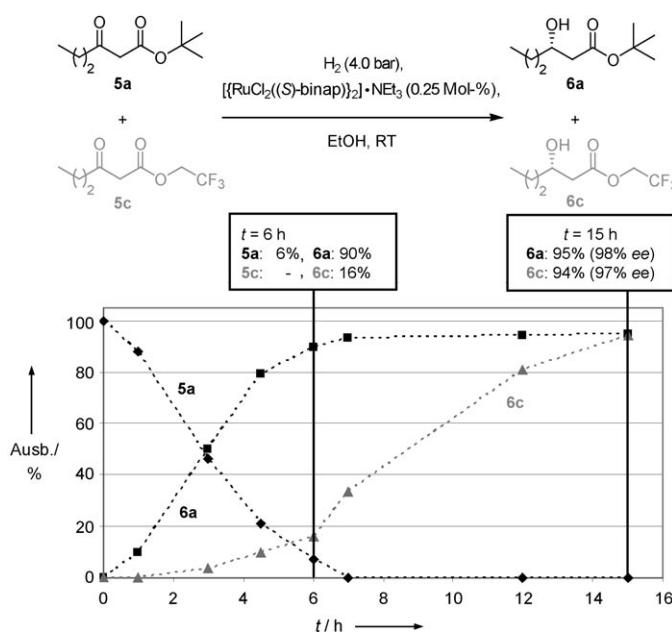


Abbildung 3. Zeitlicher Verlauf der AH einer 1:1-Mischung (mol/mol) der β -Ketoester **5a** und **5c**; ◆ **5a**, ■ **6a**, ▲ **6c**. Ausbeuten bestimmt wie in der Legende zu Abbildung 2 angegeben. $t_r(5a) = 21.1$ min; der Gehalt an **5c** war wegen teilweiser Ethanolyse bei der Injektion in das GC-Gerät ($\rightarrow 11^{[24]}$) nicht quantifizierbar; $t_r(6a) = 22.2$ min; $t_r(6c) = 11.2$ min; $t_r(\text{Biphenyl}) = 28.6$ min [1 μL , 35 $^\circ\text{C}$ (15 min) \rightarrow 20 K min^{-1} \rightarrow 60 $^\circ\text{C}$ (10 min) \rightarrow 20 K min^{-1} \rightarrow 200 $^\circ\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 60$ kPa].

pylester) **5d** hydrierten (Abbildung 4). Nach sechs Stunden war der *tert*-Butylester **5a** vollständig verschwunden, während der Hexafluorisopropylester **5d** noch gar nicht angegriffen worden war („102%“ davon wurden durch GC in

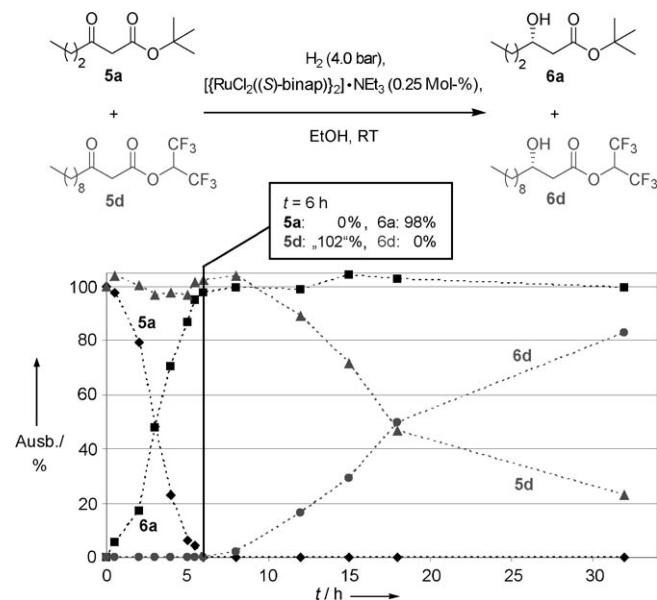
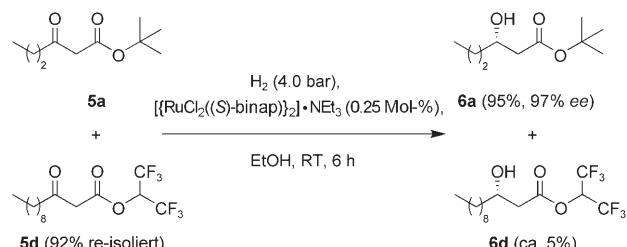


Abbildung 4. Zeitlicher Verlauf der AH einer 1:1-Mischung (mol/mol) der β -Ketoester **5a** und **5d**; ◆ **5a**, ▲ **5d**, ■ **6a**, ● **6d**. Ausbeuten bestimmt wie in der Legende zu Abbildung 2 angegeben. $t_r(5a) = 12.1$ min, **5d** wurde als sein Ethanolyseprodukt **12**^[24] [$t_r(12) = 23.0$ min] bestimmt, das bei der Injektion ins GC-Gerät gebildet wurde; $t_r(6a) = 13.5$ min; $t_r(6d) = 19.9$ min; $t_r(\text{Biphenyl}) = 17.9$ min [1 μL , 55 $^\circ\text{C}$ (15 min) \rightarrow 20 K min^{-1} \rightarrow 140 $^\circ\text{C}$ (10 min), $p(\text{H}_2) = 60$ kPa]; Abbildung 1 zeigt die zugrunde liegenden Chromatogramme.

Form des Artefakts **12**^[24] nachgewiesen). Dementsprechend war der Hydroxy(*tert*-butylester) **6a** in 98% Ausbeute gebildet worden und der Hydroxy(hexafluorisopropylester) **6d** noch überhaupt nicht.

Anschließend führten wir unter ansonsten identischen Bedingungen noch ein AH-Experiment mit einem 1:1-Gemisch aus **5a** und **5d** durch (Schema 3), aber diesmal ohne Unterbrechung. Wir arbeiteten das Gemisch nach sechs Stunden auf und isolierten alle drei durch DC detektierten Komponenten über Blitz-Chromatographie an Kieselgel. Der Befund passte genau zum Graphen in Abbildung 4: Es wurde



Schema 3. Selektive AH der β -Ketoestermischung von Abbildung 4 im präparativen Maßstab, ausgehend von 0.5 mmol jedes Reaktanten.

kein **5a** isoliert, aber eine Ausbeute von 95 % an **6a** erhalten. Umgekehrt lagen 92 % des unveränderten **5d** und nur 5 % Ausbeute an **6d** vor.

Abschließend erweiterten wir die kinetische Differenzierung von β -Ketoestern durch AH noch auf die fast vollständige Hydrierung des β -Keto(trifluorethylesters) **5c** in Gegenwart des β -Keto(hexafluorisopropylesters) **5d** (Abbildung 5). Nach zehn Stunden war das elektronenarme **5c**

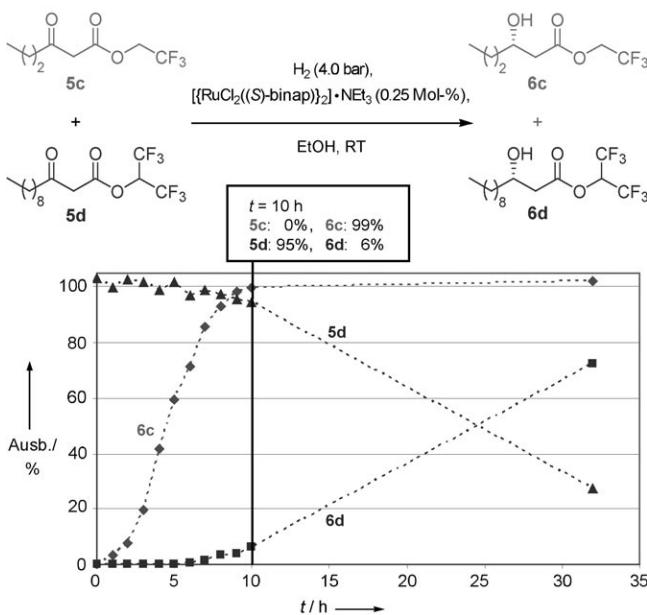


Abbildung 5. Zeitlicher Verlauf der AH einer 1:1-Mischung (mol/mol) der β -Ketoester **5c** und **5d**; \blacktriangle **5d**, \diamond **6c**, \blacksquare **6d**. Ausbeuten bestimmt wie in der Legende zu Abbildung 2 angegeben. Der Gehalt an **5c** war wegen teilweiser Ethanolysierung bei der Injektion in das GC-Gerät (\rightarrow 11^[24]) nicht bestimmbar; **5d** wurde als sein Ethanolyseprodukt **12**^[24] [$t_r(12) = 24.7$ min] bestimmt, das bei der Injektion ins GC-Gerät gebildet wurde; $t_r(6c) = 11.1$ min; $t_r(6d) = 21.7$ min; t_r (Biphenyl) = 19.9 min [1 μ L, 35 °C (15 min) \rightarrow 20 Kmin⁻¹ \rightarrow 140 °C (20 min), $p(H_2) = 60$ kPa].

vollständig verbraucht, und in 99 % Ausbeute war der entsprechende Hydroxyester **6c** entstanden. Dagegen wurden 95 % des konkurrierenden, noch elektronenärmeren **5d** unter den Reaktionsbedingungen nicht umgesetzt, während gerade einmal 6 % **6d** entstanden. (Der Gesamtprozentwert enthält experimentelle Fehler und liegt deshalb über 100 %.)

Es ist zum ersten Mal gelungen, in Mischungen von β -Ketoestern die Komponenten nacheinander asymmetrisch zu hydrieren. Wir fanden dabei, dass die Geschwindigkeit der $[\{RuCl_2((S)-binap)\}_2] \cdot NEt_3$ -katalysierten AHs von β -Ketoestern $RC(=O)CH_2C(=O)OR'$ von der elektronischen Natur des Substituenten OR' abhängt. Die vorliegenden Daten bedeuten, dass die AH umso rascher erfolgt, je Lewis-basischer die $C(=O)OR'$ -Einheit ist. Diese Art der Substituentenabhängigkeit findet sich verstärkt auch bei der AH von β -Ketocarbonsäureamiden. Dies wird an anderer Stelle mitgeteilt werden – nebst einer Interpretation unserer Befunde in

Bezug auf den Mechanismus der AH von β -Ketocarbonsäurererivaten.^[15]

Eingegangen am 3. Januar 2007

Stichwörter: β -Ketoester · Asymmetrische Katalyse · Reaktionskinetik · Reduktionen · Substituenteneffekte

- [1] a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858; b) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629–631; c) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194–1199.
- [2] Übersichtsartikel: a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; b) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 1–111; c) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 199–245; d) D. J. Ager, S. A. Laneman, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3327–3355.
- [3] a) V. A. Pavlov, *Usp. Khim.* **2001**, *70*, 1175–1205; V. A. Pavlov, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 1037–1065; b) J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M. C. Cano De Andrade, S. Darses, C. Galopin, J. A. Lafitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675–690.
- [4] R. Birk, M. Karpf, K. Pünterer, M. Scalone, M. Schwindt, U. Zutter, *Chimia* **2006**, *60*, 561–565.
- [5] T. Saito, T. Yokozawa, K. Matsumura, N. Sayo (Takasago Int. Corp.), US Patent 6,492,545 B2, December 10, **2002**.
- [6] Asymmetrische Hydrierung von mehreren Tonnen Acetessigsäuremethylester: H. Kumobayashi, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 201–210.
- [7] a) M. Kitamura, T. Ohkuma, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1555–1556; b) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163–4166.
- [8] Für einen Überblick bis 2000 siehe Lit. [2]. Aktuellere Beiträge:
 - L. Chai, H. Chen, Z. Li, Q. Wang, F. Tao, *Synlett* **2006**, 2395–2398; b) L. Qiu, F. Y. Kwong, J. Wu, W. H. Lam, S. Chan, W.-Y. Yu, Y.-M. Li, R. Guo, Z. Zhou, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955–5965; c) Y.-Y. Huang, Y.-M. He, H.-F. Zhou, L. Wu, B.-L. Li, Q.-H. Fan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2874–2877; d) C.-J. Wang, H. Tao, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1901–1903; e) X. Wang, Y. Sun, Y. Luo, D. Li, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1070–1072; f) A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2555–2558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2501–2504; g) S. Jeulin, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 324–329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320–325; h) M. Berthod, C. Saluzzo, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 639–645; i) S. Jeulin, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5799–5804; j) C. Mondant, P. Dünkelmann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Chem. Commun.* **2004**, 1296–1297; k) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931–1941; l) J.-P. Genêt, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908–918; m) H. L. Ngo, A. Hu, W. Lin, *Chem. Commun.* **2003**, 1912–1913; n) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823–826; o) Y.-G. Zhou, W. Tang, W.-B. Wang, W. Li, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952–4953; p) C.-C. Pai, Y.-M. Li, Z.-Y. Zhou, A. C. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2789–2792; q) J.-P.

- Genêt, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 77–83; r) P. Guerreiro, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, P. Dellis, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3423–3426; s) J.-P. Genêt, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 299–303; t) T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, N. Sayo, T. Miura, H. Kumabayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264–267.
- [9] Katalysatoren für AHs mit <10 bar H₂: a) „[[RuCl₂((S)-binap)]₂]-NEt₃“^[17] + Dowex-50-Harz: D. F. Taber, L. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227–4230; b) (R)-Binap + [[RuCl₂-(η⁶-C₆H₆)₂]₂]: M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1–13; c) „[[RuCl₂((S)-binap)]₂]-NEt₃“^[17] + HCl: S. A. King, A. S. Thompson, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689–6691; d) (S)-Binap, [(cod)Ru(methallyl)₂] (cod = 1,5-Cyclooctadien) und HBr: J.-P. Genêt, V. Ratovelomanana-Vidal, M. C. Cano de Andrade, X. Pfister, P. Guerreiro, J. Y. Lenoir, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801–4804; e) wasserfreies RuCl₃ + (S)-MeO-Biphep (Biphep = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)biphenyl): J. Madec, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563–2568; f) [RuBr₂(diphosphane)]: V. Ratovelomanana-Vidal, C. Girard, R. Touti, J. P. Tranchier, B. Ben Hassine, J.-P. Genêt, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 261–274.
- [10] Für einen Überblick bis 2000 siehe Lit. [2]. Aktuellere Beiträge: a) A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5632–5636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5506–5510; b) L.-S. Deng, X.-P. Huang, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4625–4635; c) N. Desroy, R. L. Roux, P. Phansavath, L. Chiummiento, C. Bonini, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1763–1766; d) C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129–8135; e) C. Aissa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512–15520; f) A. Fürstner, M. Albert, J. Mlynarski, M. Mathieu, E. Declerq, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13132–13142; g) E. B. Holson, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3719–3722; h) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286–5298; i) S. Hoppen, S. Bärtle, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2382–2396; j) A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731–3734.
- [11] Kürzlich wurden von P. A. Wender, J. C. Horan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4581–4584, und P. A. Wender, J. C. Horan, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5299–5302, die ersten AHs von unsymmetrischen Bis(β-ketoestern) beschrieben. Anders als in unseren Untersuchungen wurden beide β-Ketoestereinheiten reduziert. Zwei symmetrische Bis(β-ketoester) wurden an beiden Termi mit relativ geringer Enantiokontrolle asymmetrisch reduziert: J. Kiegil, J. Józwik, K. Wózniak, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4959–4963.
- [12] Methoden zur β-Ketoestersynthese: S. Benetti, R. Romagnoli, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065–1114.
- [13] Siehe Hintergrundinformationen für die Synthese der β-Ketoester **5a–d**.
- [14] Alle neuen Verbindungen ergaben passende ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- (außer **5c** und **5d**, die wegen des Vorliegens von Keto/Enol-Mischungen nicht vermessen wurden) und IR-Spektren sowie korrekte Verbrennungsanalysen (für **5d**, **6c** und **6d** stattdessen nur HR-MS).
- [15] R. Kramer, R. Brückner, *Chem. Eur. J.*, DOI: 10.1002/chem.200700527.
- [16] Erste Synthese: S. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akutagawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 922–924.
- [17] „[[RuCl₂((S)-binap)]₂]-NEt₃“ ist Et₂NH₂⁺[[RuCl₂((S)-binap)]₂(μ-Cl)₃][–] (L. DiMichele, S. A. King, A. W. Douglas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3427–3430), d.h., isostrukturell zu Et₂NH₂⁺[[RuCl(R)-(pMeO-binap)]₂(μ-Cl)₃][–] (T. Ohta, Y. Tonomura, K. Nozaki, H. Takaya, M. Mashima, *Organometallics* **1996**, *15*, 1521–1523) und zu Et₂NH₂⁺[[RuCl[1,2-bis(diphenylphosphanyl)benzol]]₂(μ-Cl)₃][–] (K. Mashima, T. Nakamura, Y. Matsuo, K. Tani, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51–56).
- [18] „[[RuCl₂((S)-binap)]₂]-NEt₃“^[17] wurde aus käuflichem [Ru-(cod)Cl₂], (S)-binap und NEt₃ nach einer Vorschrift aus Lit. [9c] in 50–55 % Ausbeute hergestellt (Lit.: 75 %).
- [19] Erste Verwendung von „[[RuCl₂((S)-binap)]₂]-NEt₃“^[17] für die AH eines β-Ketoesters: Lit. [1a].
- [20] a) Lit. [9a]; b) D. F. Taber, P. B. Deker, L. J. Silverberg, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5990–5994; c) Lit. [9c]; d) D. F. Taber, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 22–26; e) Säure-Effekt bei [RuCl₂((S)-binap)(p-cymol)]-katalysierten AHs von Acetessigsäuremethylester: A. Wolfson, I. F. J. Vankelecom, S. Geresh, P. A. Jacobs, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *217*, 21–26.
- [21] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [22] Die ee-Werte der β-Hydroxyester **6a–d** wurden durch GC an chiraler Phase bestimmt; Carlo-Erba-Instruments-HRC-5160-Mega-Series-Apparat mit Heptakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)-β-cyclodextrin/OV-1701-Säule 25 m × 0.25 mm; **6a** [90°C, p(H₂) = 90 kPa]: *t*_r(S-Enantiomer) = 14.7 min, *t*_r(R-Enantiomer) = 15.8 min (bestimmt mit racemischem Material); **6b** [100°C, p(H₂) = 90 kPa]: *t*_r(S-Enantiomer) = 9.6 min, *t*_r(R-Enantiomer) = 10.1 min (bestimmt mit racemischem Material); **6c** [90°C, p(H₂) = 80 kPa]: *t*_r(S-Enantiomer) = 12.3 min, *t*_r(R-Enantiomer) = 12.9 min; **6d** [95°C, p(H₂) = 80 kPa]: *t*_r(S-Enantiomer) = 159.4 min, *t*_r(R-Enantiomer) = 166.2 min.
- [23] Achirale GC-Analysen wurden angefertigt mit einem Carlo-Erba-Instruments-ICU-600-GC-6000-Vega-Series-Apparat auf einer Dimethylpolysiloxan-Säule (J&W Scientific, SE-30, 25 m × 0.33 mm; *T* und *t* siehe Abbildungen 2–5).
- [24] Ethanolyse von β-Ketoestern **5b–d** a) während der GC-Analyse und b) in absichtlich durchgeführten Experimenten: a) Hitze (250°C) in der Injektionskammer des GC-Geräts; unvollständige Umsetzung von **5b** und **5c**, vollständige Umsetzung von **5d**; b) EtOH, Rückfluss, 1 h; Spuren von **11**, 91 % **12**. Eine authentische Probe von Ethylester **10** wurde über eine gekreuzte Claisen-Kondensation hergestellt (75 % Ausbeute).

