

Ein Eisenkatalysator zur Hydrierung von Ketonen unter milden Bedingungen**

R. Morris Bullock*

Eisen · Homogene Katalyse · Hydridkomplexe ·
Hydrierungen · Protonentransfer

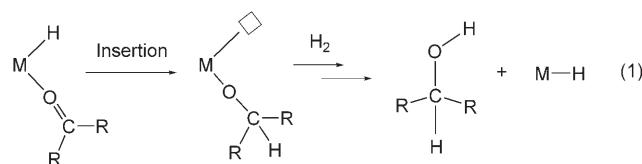
Die homogene Hydrierung spielt eine herausragende Rolle bei der Entwicklung von neuen Katalysestrategien und ist wahrscheinlich die am häufigsten untersuchte homogen katalysierte Reaktion. Hydrierungen werden für eine Vielzahl von Labor- und industriellen Anwendungen benötigt, z.B. für die Synthese von Feinchemikalien, Pharmazeutika und Düngemitteln. Trotz jahrzehntelanger Studien und großer Fortschritte bei der Aufklärung der Reaktionsmechanismen verbleiben einige ungelöste Probleme, die für anhaltende Forschungaktivitäten auf dem Gebiet sorgen.

Als Katalysatoren zur Hydrierung von Ketonen kommen gewöhnlich Edelmetallkomplexe zum Einsatz, und die konventionellen Reaktionsmechanismen umfassen eine Koordination des Ketons an das Metallzentrum. Bei den meisten homogenen edelmetallkatalysierten Hydrierungen ist ein Insertionsschritt beteiligt. In Gleichung (1) ist die Insertion ei-

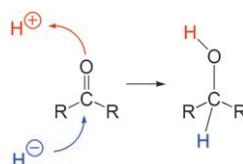
Wasserstoff unter Bildung eines Dihydrogenkomplexes,^[2] der aber oftmals nicht direkt beobachtet werden kann. Neben den konventionellen Hydrierungen, die auf der Reaktion mit molekularem Wasserstoff beruhen, sind auch Transferhydrierungen möglich; in diesem Fall stammt der Wasserstoff aus Isopropylalkohol.^[3]

Die Suche nach neuen Katalysestrategien, die ohne die Verwendung von Edelmetallen auskommen („billige Metalle für edle Aufgaben“),^[4] ist aus wirtschaftlichen Gründen insbesondere für großtechnische Anwendungen interessant. Hinzu kommt, dass Spuren von z.B. Eisen- oder Molybdän-spezies im Produkt im Allgemeinen weniger toxisch und außerdem umweltfreundlicher sind als Edelmetallverbindungen. Ein Verzicht auf Edelmetalle kann gelingen, indem man Katalysatoren mit gänzlich anderen Reaktionsmechanismen einsetzt.

Die ionische Hydrierung umfasst die Anlagerung eines Protons und eines Hydrids an ein ungesättigtes Substrat (Schema 1). Das H⁻ stammt aus einem Metallhydrid; ausführliche Untersuchungen von DuBois und Mitarbeitern ha-



nes Ketons in eine M-H-Bindung unter Bildung eines Metallalkoxid-Komplexes vereinfacht dargestellt. Das leere Quadrat steht für eine freie Koordinationsstelle am Metall. Die Reaktion mit Wasserstoff erzeugt das Alkoholprodukt und regeneriert die M-H-Bindung. Gleichung (1) zeigt nur zwei der Schlüsselschritte, die in konventionellen Mechanismen gängig sind; ausführliche mechanistische Studien haben ergeben, dass dieser Mechanismus sehr variiert.^[1] In einigen Fällen verläuft die Wechselwirkung des Metallkomplexes mit

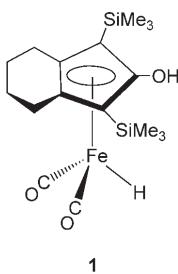


ben ergeben, dass die thermodynamische Hydrizität des Metallhydrids (dessen Fähigkeit zur Abgabe von Hydridionen) mehr als 40 kcal mol⁻¹ variieren kann,^[5,6] und kinetische Studien haben charakteristische Trends in den Geschwindigkeiten des Hydridtransfers von Metallhydriden aufgezeigt.^[7,8] Das bei der ionischen Hydrierung benötigte Proton kann ebenfalls aus einem Metallhydrid stammen, und es wurden mehrere Molybdän- und Wolframkomplexe für die katalytische Hydrierung von Ketonen beschrieben, die zunächst ein Proton von einer aciden M-H-Bindung und anschließend ein Hydridion von einer hydridischen M-H-Bindung übertragen.^[9] Der Protonendonator kann auch eine O-H-Bindung oder eine N-H-Bindung sein. Viele der bemerkenswert reaktiven Rutheniumkatalysatoren, die von Noyori und Mitarbeitern entdeckt wurden, gehen einen Protonentransfer

[*] Dr. R. M. Bullock

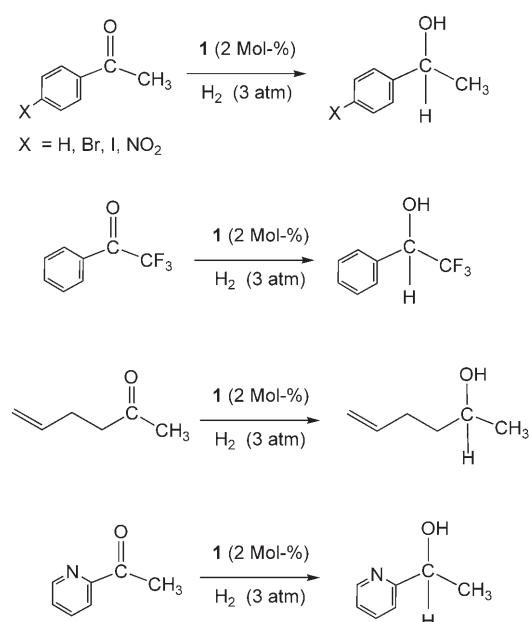
Chemical Sciences Division
Pacific Northwest National Laboratory (PNNL)
P.O. Box 999, K2-57, Richland, WA 99352 (USA)
Fax: (+1) 509-375-6660
E-Mail: morris.bullock@pnl.gov

[**] R.M.B. dankt dem US Department of Energy, Office of Basic Energy Sciences, Division of Chemical Sciences und dem Laboratory Directed Research and Development Program für finanzielle Unterstützung. Das PNNL wird vom Battelle-Institut im Auftrag des US Department of Energy betrieben.



von einer N-H-Bindung und einen Hydridtransfer von einer Ru-H-Spezies ein (difunktionelle Metall-Ligand-Katalyse).^[10]

Casey und Guan haben vor kurzem den Eisenkatalysator **1** entwickelt, der Ketone unter milden Bedingungen (25°C, 3 atm H₂) effizient zu Alkoholen hydriert.^[11] Einige der hydrierten Ketone sind in Schema 2 dargestellt. Durch NMR-Spektroskopie der Reaktionsmischungen wurden Ausbeuten von praktisch 100% nachgewiesen, und auch die Ausbeuten der isolierten Produkte wa-

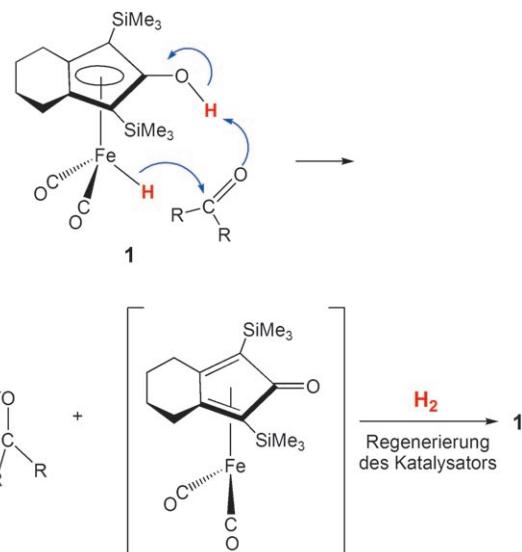


Schema 2. Beispiele von Ketonen, die durch den Eisenkomplex **1** katalytisch hydriert worden sind.

ren hoch (>83%). Die meisten der Reaktionen waren bei Raumtemperatur in einem Tag beendet. Aldehyde werden ebenfalls hydriert, und sogar noch schneller als Ketone. Zum Beispiel wurde Benzaldehyd in einer Stunde zu PhCH₂OH umgewandelt, mit einer Ausbeute von 90% nach Aufarbeitung. Ketone mit elektronenziehenden Gruppen werden im Allgemeinen rasch hydriert, z.B. war die Hydrierung von Ph(C=O)CF₃ bei Raumtemperatur in 10 Minuten vollständig abgelaufen. Außerdem wurde eine hervorragende Chemoslektivität beobachtet: Eine C=O-Bindung wurde in Gegenwart einer isolierten C=C-Bindung selektiv hydriert, und die Reaktion wurde durch die Gegenwart eines basischen Pyridylsubstituenten nicht verlangsamt. Nitrogruppen werden ebenso toleriert wie Benzylether, Arylkohlenstoff-Halogengrundungen und Cyclopropylringe. Ungesättigte Bindungen wie C≡C-Bindungen und C=O-Bindungen von Estern wurden nicht hydriert, ebenso keine Epoxidgruppen.

Was zeichnet den Eisenkatalysator **1** aus, um C=O-Bindungen unter derart milden Bedingungen, selektiv und edelmetallfrei hydrieren zu können? Nicht nur das Metall, son-

dern auch der Ligand unterscheidet sich von den üblichen Liganden, wie sie in katalytischen Hydrierungen normalerweise verwendet werden. Ein wichtiger Aspekt dieses Liganden ist, dass der Wasserstoff über eine ionische Hydrierung auf das Substrat übertragen wird. Der Mechanismus umfasst also nicht die übliche Koordination des Ketons an das Metallzentrum, vielmehr findet eine Übertragung von H⁺ und H⁻ auf das Keton statt (Schema 3). Katalysatoren für die

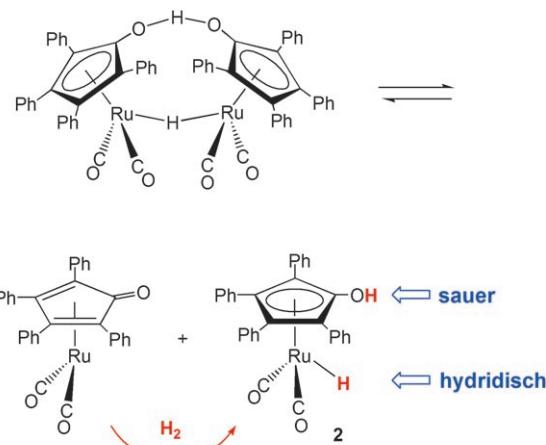


Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus für die Hydrierung eines Ketons durch den Eisenkatalysator **1**.

ionische Hydrierung sind besonders gut geeignet zur Hydrierung von polaren Bindungen, z.B. der C=O-Bindung von Ketonen. Der Protonentransfer von der OH-Gruppe und der damit gekoppelte Transfer eines Hydridions von der FeH-Gruppe führen insgesamt zu einer Addition von Wasserstoff an die C=O-Bindung des Ketons. Das Eisenintermediat nach dem H^{+/H⁻-Transfer (dargestellt in Klammern in Schema 3) enthält einen substituierten η^4 -Cyclopentadienon-Liganden, sodass das Eisenzentrum ein koordinativ ungesättigtes Metall mit 16 Valenzelektronen ist. Der Katalysator wird durch die heterolytische Spaltung von Wasserstoff regeneriert, und sowohl die O-H- als auch die Fe-H-Bindung werden wiederhergestellt. Dies geschieht vermutlich über einen η^2 -H₂-Diwasserstoffkomplex, der bislang aber nicht beobachtet werden konnte.}

Casey und Guan führten mechanistische Studien aus, um näheren Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten. Im Infrarotspektrum wurde **1** als einzige Spezies detektiert, was darauf hinweist, dass der Wasserstofftransfer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalysezyklus ist. Die Geschwindigkeit der Hydrierung von Acetophenon war erster Ordnung sowohl in Bezug auf **1** als auch auf Acetophenon und war außerdem unabhängig vom Wasserstoffdruck.

Der Eisenkomplex **1** ähnelt einigen Rutheniumkomplexen, die ausführlich untersucht worden sind. In den 80er Jahren berichteten Shvo und Mitarbeiter über einen Dime-



Schema 4. Umwandlung des von Shvo et al. entwickelten Rutheniumkomplexes in einen aktiven Katalysator durch Reaktion mit H_2 .

tall-Rutheniumkomplex (Schema 4), der als Katalysatorvorstufe zur Hydrierung von $\text{C}=\text{O}$ - und $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen dient.^[12] Die beiden Ru-Zentren sind durch eine Hydridbrücke und – über das Cyclopentadienyl – durch eine O-H-O-Brücke verbunden. Katalytische Hydrierungen von Ketonen wurden bei 145°C und einem Wasserstoffanfangsdruck von 500 psi ausgeführt. Der Dimetallkomplex wird unter diesen Bedingungen gespalten; hierdurch entsteht der 18-Elektronen-Komplex **2**, der eine Ru-H- und eine O-H-Bindung enthält und die Hydrierung ausführt, und ein ungesättigtes 16-Elektronen-Intermediat mit einem η^4 -Cyclopentadienon-Liganden. Die Addition von Wasserstoff an das ungesättigte Intermediat führt zum 18-Elektronen-Komplex, der die Fähigkeit hat, Wasserstoff zu übertragen (Schema 4).

Casey und Mitarbeiter fanden ein Derivat des einkernigen Rutheniumkomplexes **2** (in dem zwei Phenylsubstituenten durch Toluol ersetzt sind), der Aldehyde und Ketone bereitwillig zu hydrieren vermag.^[13,14] Kinetische Studien zur Hydrierung von Benzaldehyd wurden bei Temperaturen bis -49°C ausgeführt; Benzaldehyd wird 75- bis 300fach schneller hydriert als Acetophenon.^[14] Demnach ist der Wasserstofftransfer von diesem Komplex ein einfacher ablaufender Reaktionsschritt, und die erhöhten Temperaturen werden folglich nur benötigt, um den aktiven einkernigen Katalysator aus dem Dimetallkomplex zu regenerieren, der dem Ruhezustand des Katalysators entspricht. Casey^[13,15] sowie Bäckvall^[16] und Mitarbeiter führten ausführliche mechanistische Studien über die Wirkungsweise der Shvo-Katalysatoren bei der Hydrierung von Ketonen und Iminen, der Dehydrierung von Alkoholen und verwandten Reaktionen durch. Alternativ zum Outer-Sphere-Mechanismus, der ohne Koordination des Substrats auskommt, schlugen Bäckvall et al. einen Reaktionsmechanismus vor, der die Koordination des Substrats an das Metallzentrum sowie die Auslenkung eines substituierten Cyclopentadienylrings umfasst.

Die außergewöhnlich milden Bedingungen, unter denen der Eisenkatalysator **1** $\text{C}=\text{O}$ -Bindungen hydriert, scheinen umso überraschender, wenn man diese mit den Bedingungen der gut untersuchten Rutheniumkomplexe vergleicht. Ein besonders wichtiges Merkmal des einkernigen Eisenkom-

plexes **1** besteht darin, dass er direkt durch H_2 regeneriert wird und somit keinen Dimetallkomplex bildet. Sowohl der einkernige Rutheniumkomplex als auch der Eisenkomplex übertragen Wasserstoff unter milden Bedingungen – der entscheidende Unterschied besteht aber darin, dass im Fall des Rutheniumkatalysators erhöhte Temperaturen benötigt werden, um die aktive einkernige Form mit Ru-H- und O-H-Bindungen zu erzeugen. Es scheint, dass die SiMe_3 -Gruppen des Eisenkomplexes ausreichend sperrig sind, um die Dimerisierung zu unterdrücken, während die Phenylsubstituenten des Rutheniumkomplexes offenbar zu klein sind (Schema 4). Der Eisenkomplex **1** war zuvor schon von Knölker und Mitarbeitern synthetisiert worden,^[17] sodass Casey und Guan diesen in ihren Studien verwenden konnten. Bisher ist nicht klar, ob die anellierten Ringe (Cyclohexan und der substituierte Cyclopentadienylring) des Eisenkomplexes **1** tatsächlich für die katalytische Aktivität nötig sind, zumindest war dieses Strukturmotiv für die erfolgreiche Synthese erforderlich.

Die Entdeckung eines Eisenkatalysators, der unter milden Reaktionsbedingungen arbeitet, ist ein ausgezeichnetes Beispiel für die jüngsten Fortschritte bei der Entwicklung neuer, edelmetallfreier Katalysatoren. Die Arbeiten über Rutheniumkomplexe zeigen eindrucksvoll, wie gut mechanistische Studien neue Erkenntnisse für das Katalysatordesign liefern können. Dies gilt insbesondere für Katalysatoren, die unkonventionelle Mechanismen eingehen.

Casey et al. warfen zudem die wichtige Frage auf, ob man asymmetrische Varianten dieser Komplexe synthetisieren könnte, die dann enantioselektive Hydrierungen ausführen. Zukünftige Untersuchungen müssen auch Auskunft darüber geben, wie die Bildung des Dimetallkomplexes, der die Katalyse verlangsamt, systematisch vermieden werden kann. Haben die SiMe_3 -Gruppen des Eisenkomplexes einen rein sterischen Einfluss oder gibt es auch elektronische Faktoren, die dazu führen, dass der Eisenkomplex effizienter katalysiert als der Rutheniumkomplex? Die unterschiedlichen Substituenten (SiMe_3 , Ph usw.) am Cyclopentadienylring beeinflussen die Acidität der OH-Gruppe, die ein Schlüsselfaktor bei dieser Art von Katalysatoren ist. Die gleichen Substituenten werden außerdem einen Einfluss auf die Hydridität der M-H-Bindung ausüben, die natürlich auch vom verwendeten Metall abhängt. Der Ru-Komplex $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Ru}(\text{CO})_2\text{H}]$ geht einen schnelleren Hydridtransfer ein als der entsprechende Fe-Komplex $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Fe}(\text{CO})_2\text{H}]$.^[8] Am Beispiel von Komplexen des Typs $[\text{HM}(\text{Diphosphan})_2]^+$ konnten DuBois et al. nachweisen, dass die thermodynamischen Hydriditäten für Übergangsmetalle der zweiten Periode (im Beispiel Pd) größer sind als für Übergangsmetalle der ersten Periode (Ni).^[5] Die Arbeiten von Casey und Guan zeigen nun aber, dass die katalytische Aktivität eines Eisenkomplexes diejenige verwandter Rutheniumkomplexe übertreffen kann.

Durch die Verwendung von billigen Metallen anstelle von Edelmetallen können beträchtliche Kosten eingespart werden, wenn auch zu bedenken ist, dass die Synthese spezieller Liganden sehr teuer bleiben kann. Neben der katalytischen Hydrierung von $\text{C}=\text{O}$ -Bindungen wurden auch Hydrierungen von $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen mit homogenen Eisenkatalysatoren beschrieben,^[18] die offenbar über konventionelle Insertionsmechanismen verlaufen. Ganz gleich ob nun ioni-

scher oder konventioneller Insertionsmechanismus, sollten sich also stets Wege finden lassen, um teure Edelmetallkatalysatoren durch billige Varianten ersetzen zu können. Mechanistische Studien haben sich dabei als äußerst nützlich erwiesen, um die Grundlagen für das rationale Design neuer Katalysatortypen zu schaffen, und sie werden auch in Zukunft eine große Rolle bei der Entwicklung kostensparender Metallkatalysatoren spielen.

Online veröffentlicht am 11. September 2007

-
- [1] a) S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201–2237; b) R. H. Morris in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, Kap. 3.
- [2] G. J. Kubas, *Metal Dihydrogen and σ-Bond Complexes: Structure, Theory, and Reactivity*, Kluwer/Plenum, New York, **2001**.
- [3] D. Klomp, U. Hanefeld, J. A. Peters in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, Kap. 20.
- [4] a) R. M. Bullock, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2366–2374; b) R. M. Bullock in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, Kap. 7.
- [5] a) D. E. Berning, B. C. Noll, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11432–11447; b) C. J. Curtis, A. Miedaner, W. W. Ellis, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1918–1925.
- [6] a) R. Ciancanelli, B. C. Noll, D. L. DuBois, M. R. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2984–2992; b) W. W. Ellis, R. Ciancanelli, S. M. Miller, J. W. Raebiger, M. R. DuBois, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12230–12236; c) W. W. Ellis, J. W. Raebiger, C. J. Curtis, J. W. Bruno, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2738–2743; d) J. W. Raebiger, A. Miedaner, C. J. Curtis, S. M. Miller, O. P. Anderson, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5502–5514; e) A. Miedaner, J. W. Raebiger, C. J. Curtis, S. M. Miller, D. L. DuBois, *Organometallics* **2004**, *23*, 2670–2679; f) A. J. Price, R. Ciancanelli, B. C. Noll, C. J. Curtis, D. L. DuBois, M. R. DuBois, *Organometallics* **2002**, *21*, 4833–4839.
- [7] a) T.-Y. Cheng, B. S. Brunschwig, R. M. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13121–13137; b) T.-Y. Cheng, R. M. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3150–3155.
- [8] T.-Y. Cheng, R. M. Bullock, *Organometallics* **2002**, *21*, 2325–2331.
- [9] a) R. M. Bullock, M. H. Voges, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12594–12595; b) M. H. Voges, R. M. Bullock, *J. Chem. Soc.* **Dalton Trans.** **2002**, 759–770; c) V. K. Dioumaev, D. J. Szalda, J. Hanson, J. A. Franz, R. M. Bullock, *Chem. Commun.* **2003**, 1670–1671; d) B. F. M. Kimmich, P. J. Fagan, E. Hauptman, R. M. Bullock, *Chem. Commun.* **2004**, 1014–1015; e) B. F. M. Kimmich, P. J. Fagan, E. Hauptman, W. J. Marshall, R. M. Bullock, *Organometallics* **2005**, *24*, 6220–6229.
- [10] a) R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931–7944; b) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466–1478; c) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102; d) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285–288.
- [11] C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816–5817.
- [12] a) Y. Blum, D. Czarkie, Y. Rahamim, Y. Shvo, *Organometallics* **1985**, *4*, 1459–1461; b) Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, D. F. Chodosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400–7402.
- [13] C. P. Casey, S. W. Singer, D. R. Powell, R. K. Hayashi, M. Kavanagh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1090–1100.
- [14] C. P. Casey, J. B. Johnson, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1339–1346.
- [15] a) C. P. Casey, G. A. Bikzhanova, J.-E. Bäckvall, L. Johansson, J. Park, Y. H. Kim, *Organometallics* **2002**, *21*, 1955–1959; b) C. P. Casey, G. A. Bikzhanova, Q. Cui, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14062–14071; c) C. P. Casey, J. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1883–1894; d) C. P. Casey, J. B. Johnson, S. W. Singer, Q. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3100–3109; e) C. P. Casey, N. A. Strotman, S. E. Beetner, J. B. Johnson, D. C. Priebe, I. A. Guzei, *Organometallics* **2006**, *25*, 1236–1244; f) C. P. Casey, N. A. Strotman, S. E. Beetner, J. B. Johnson, D. C. Priebe, T. E. Vos, B. Khodavandi, I. A. Guzei, *Organometallics* **2006**, *25*, 1230–1235.
- [16] a) G. Csjernyik, A. H. Éll, L. Fadini, B. Pugin, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1657–1662; b) A. H. Éll, J. B. Johnson, J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **2003**, 1652–1653; c) J. B. Johnson, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7681–7684; d) J. S. M. Samec, A. H. Éll, J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **2004**, 2748–2749; e) J. S. M. Samec, A. H. Éll, J. B. Åberg, T. Privalov, L. Eriksson, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14293–14305; f) T. Privalov, J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, *Organometallics* **2007**, *26*, 2840–2848.
- [17] H.-J. Knölker, E. Baum, H. Goesmann, R. Klauss, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2196–2199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2064–2066.
- [18] a) S. C. Bart, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13794–13807; b) S. C. Bart, E. J. Hawrelak, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Organometallics* **2005**, *24*, 5518–5527; c) E. J. Daida, J. C. Peters, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7474–7485.