

Iridium-katalysierte asymmetrische Hydrierung nichtfunktionalisierter tetrasubstituierter Alkene**

Marcus G. Schrems, Eva Neumann und Andreas Pfaltz*

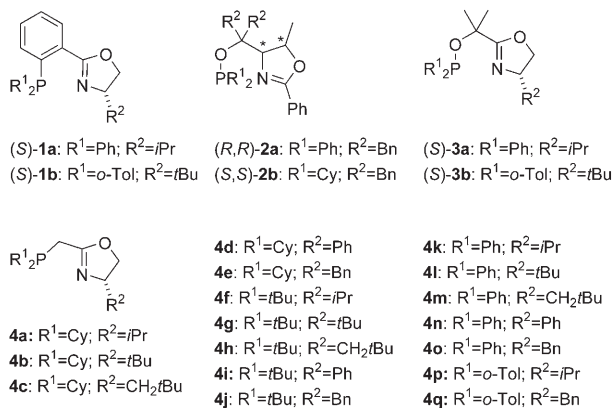
Iridiumkomplexe mit chiralen N,P-Liganden sind vielseitige, leistungsfähige Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung. Ihr Anwendungsbereich ist weitgehend komplementär zu den gängigen Rh- und Ru-Diphosphan-Katalysatoren und umfasst eine Vielzahl von funktionalisierten wie nichtfunktionalisierten di- und trisubstituierten Alkenen.^[1–3] Anders als Rh- und Ru-Diphosphan-Komplexe benötigen Ir-Katalysatoren keine koordinierende funktionelle Gruppe in Nachbarschaft zur C=C-Bindung, wodurch es möglich wird, sogar rein alkylsubstituierte Alkene mit hoher Enantioselektivität zu hydrieren.^[3] Für die asymmetrische Hydrierung nichtfunktionalisierter, tetrasubstituierter Alkene hingegen sind bis heute keine praxistauglichen Katalysatoren bekannt. Buchwald et al.^[4] erzielten zwar hohe Enantioselektivitäten bei der Hydrierung tetrasubstituierter Arylalkene mit einem chiralen Zirkonocenkomplex, die erforderlichen hohen Katalysatorbeladungen und langen Reaktionszeiten sowie die hohe Empfindlichkeit des Katalysators verhinderten jedoch eine breite Anwendung. Im Unterschied dazu zeigten Ir-Katalysatoren auf der Basis chiraler Phosphanyloxazoline (phox-Liganden) **1**^[5] eine hohe Aktivität bei der Hydrierung tetrasubstituierter Arylalkene wie **5**; die erhaltenen Enan-

tiomerenüberschüsse waren jedoch bestenfalls moderat (Tabelle 1).^[1a,6]

Wir haben kürzlich gefunden, dass Ir-Komplexe mit den strukturell einfachen und leicht zugänglichen Phosphanyloxazolin **4** für diese Reaktion besser geeignet sind.^[7] Eine Untersuchung mit einem breiten Spektrum an Liganden **4** sowie Phosphinit-Oxazolin-Liganden des Typs **2** und **3** zeigte, dass **5** und andere tetrasubstituierte Alkene hoch enantio-selektiv bei bemerkenswert niedriger Katalysatorbeladung hydriert werden können. Wir berichten hier über die Ergebnisse dieser Untersuchung, die zu hocheffizienten und an-wenderfreundlichen Ir-Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung tetrasubstituierter, nichtfunktionalisierter Alkene führte.

Obwohl das erstmals von Sprinz und Helmchen^[8] beschriebene Phosphanylmethyloxazolin **4k** bereits seit längerem bekannt ist, haben Liganden dieses Typs bis heute nur wenig Beachtung gefunden.^[9] Ausgehend von verschiedenen sekundären Phosphanen und Chlormethyloxazolin, die leicht aus entsprechenden Aminoalkoholen und Chloracetylchlorid zugänglich sind,^[10] konnte ohne großen Aufwand eine Ligandenbibliothek (**4a–q**; Cy = Cyclohexyl, Bn = Benzyl, *o*-Tol = *ortho*-Tolyl) hergestellt werden. Unter diesen 17 Liganden konnten mit den Derivaten **4c** und **4d** Enantiomerenüberschüsse von > 90 % bei der Hydrierung des Substrats **5** erhalten werden (Tabelle 1). Mit Ligand **1b** und den Phosphiniten **2a**, **3a** und **3b**, die zuvor bei der Hydrierung trisubstituierter Alkene eingesetzt worden waren,^[1a] verlief die Reaktion langsamer und führte zu einem nahezu racemischen Produkt. Ligand **1a**, der bei der Hydrierung trisubstituierter Alkene nur geringe bis moderate Enantiomeren-überschüsse ergeben hatte, erwies sich hingegen als dem sterisch anspruchsvolleren Liganden **1b** deutlich überlegen. Offensichtlich bestehen zwischen der optimalen Ligand-struktur für tri- und tetrasubstituierte Alkene deutliche Unterschiede. So wurden mit dem Cy₂P-substituierten Liganden **2b** bei 95 % Umsatz respektable 82 % *ee* erzielt, während mit dem analogen Ph₂P-substituierten Derivat **2a** nur 55 % Umsatz und 5 % *ee* erhalten wurden. Im Allgemeinen scheinen für dieses Substrat Liganden mit Dialkylphosphanyl-Substituenten besser geeignet zu sein als entsprechende Di-arylphosphanyloxazoline. Mit Ligand **4d** wurden die besten Ergebnisse für dieses Substrat erzielt, wobei der *ee*-Wert überraschenderweise von 92 % bei 50 bar auf 97 % gesteigert werden konnte, indem der Druck auf 1 bar gesenkt wurde. Dabei erwies sich die Reaktion noch immer als schnell genug, um unter Standardreaktionsbedingungen vollständigen Umsatz zu erzielen.

Das analoge *para*-Fluorphenyl-substituierte Alken **7** erwies sich als anspruchsvolleres Substrat. Bei Verwendung



[*] M. G. Schrems, Dr. E. Neumann, Prof. Dr. A. Pfaltz
Departement Chemie
Universität Basel
St. Johannis-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-267-1103
E-Mail: andreas.pfaltz@unibas.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Kommission für Technologie und Innovation (KTI) unterstützt.

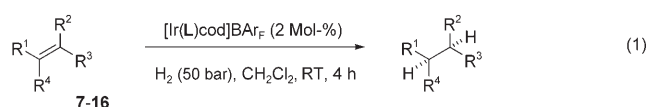
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Ir-katalysierte Hydrierung von **5**.^[a]

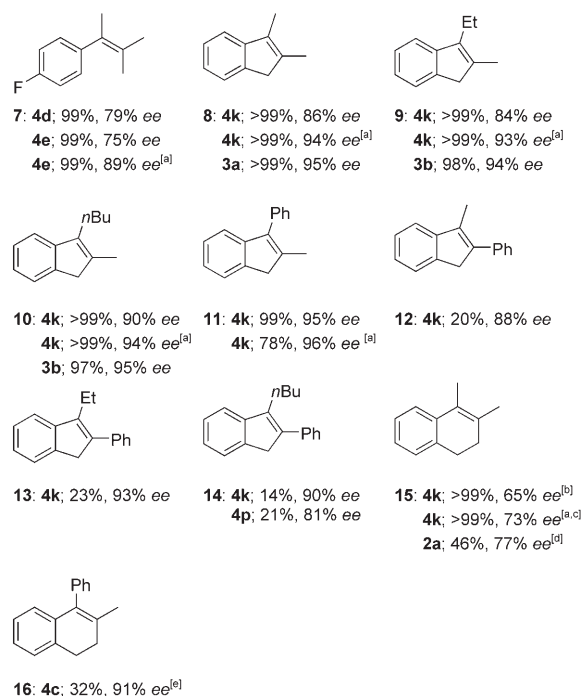
Ligand L	p [bar]	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[d]
1a	50	> 99	79 (–)
1b	50	65	2 (+)
2a	50	55	5 (–)
2b	50	95	82 (–)
3a	50	95	14 (–)
3b	50	83	14 (+)
(S)- 4a	50	> 99	88 (–)
(S)- 4b	50	> 99	80 (–)
(S)- 4c	50	> 99	92 (–)
(S)- 4d	50	> 99	92 (–)
	5	> 99 ^[c]	96 (–)
	1	99	97 (–)
(S)- 4e	50	> 99	71 (–)
(S)- 4f	50	> 99	74 (–)
(S)- 4g	50	> 99	27 (–)
(S)- 4h	50	> 99	85 (–)
(S)- 4i	50	> 99	84 (–)
(S)- 4j	50	> 99	62 (–)
(S)- 4k	50	> 99	40 (–)
	10	> 99	58 (–)
	5	> 99 ^[c]	69 (–)
(S)- 4l	50	> 99	30 (–)
(S)- 4m	50	60	62 (–)
(R)- 4n	50	> 99	73 (+)
(S)- 4o	50	86	48 (–)
(S)- 4p	50	> 99	42 (–)
(S)- 4q	50	> 99	79 (–)

[a] Siehe Gleichung und Hintergrundinformationen für Bedingungen; cod = Cycloocta-1,5-dienyl, BARF = Tetrakis(3,5-di(trifluormethyl)phenyl)borat. [b] Umsätze wurden durch GC bestimmt. [c] t = 8 h. [d] Durch GC auf einer chiralen Säule bestimmt.

des Liganden **4d** bei 50 bar lag der maximale ee-Wert bei 79%, während mit **4e** bei 5 bar bis zu 89% ee erhalten wurden [Gl. (1), Schema 1]. Wir untersuchten daraufhin die



cyclischen Alkene **8–16** (Schema 1).^[4] Die 2,3-disubstituierten Indene **8–11** reagierten problemlos mit hohen Enantioselektivitäten. Unter den Phosphanylmethyloxazolinen **4a–q** lieferte Ligand **4k** die besten Ergebnisse für diese Substratklasse, z. B. 95% ee für Inden **11**. Aber auch die früher entwickelten Phosphinit-Oxazoline **3a** und **3b**^[11] stellten sich als effiziente Liganden heraus, die bei der Hydrierung der Alkene **8–10** die mit Ligand **4k** erzielten ee-Werte übertrafen. Die Indene **12–14** wurden unter Verwendung von Ir-**4k** mit ähnlich hohen Enantioselektivitäten umgesetzt, bei allerdings niedrigen Umsätzen. Mit den Katalysatoren Ir-**4** fand keine Isomerisierung in der Benzylposition statt, weshalb die erhaltenen Produkte ausschließlich cis-konfiguriert sind.^[14]

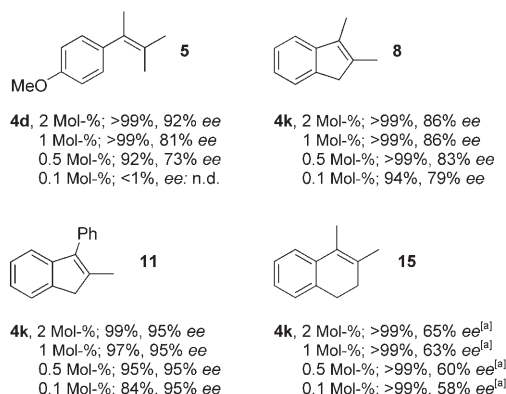
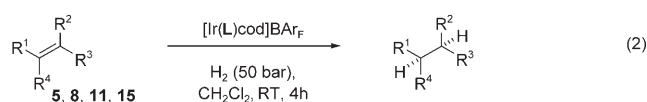


Schema 1. Ausgewählte Ergebnisse der Hydrierungen; Reaktionsbedingungen: siehe Gleichung (1) und Hintergrundinformationen. [a] 5.0 bar H₂, 8 h. [b] > 99.8% cis, Umsatz umfasst 3% 1,2-Dimethylnaphthalin. [c] > 99.8% cis, Umsatz umfasst 11% 1,2-Dimethylnaphthalin. [d] 99% cis, Umsatz umfasst 4% 1,2-Dimethylnaphthalin. [e] Ausschließlich cis, Umsatz umfasst Spuren von 2-Methyl-1-phenylnaphthalin (< 1%).

Ähnlich wie bei der Hydrierung von **5** wurden mit Ir-**4k** bei der Hydrierung der Alkene **8–11** höhere Enantiomerenüberschüsse bei niedrigeren Wasserstoffdrücken erzielt. So wurde für **8** eine Zunahme des Enantiomerenüberschusses von 86% bei 50 bar auf 93% bei 10 bar festgestellt. Bei 5 bar konnte nach acht Stunden sogar ein ee-Wert von 94% bei vollem Umsatz erreicht werden. Einen gegenläufigen Trend beobachteten Buchwald et al. für ihren Zirkonocen-Katalysator, der die besten Ergebnisse bei hohen Drücken von bis zu 138 bar erbrachte.^[4]

Bei der Hydrierung des Dihydronaphthalins **15** konnten nur moderate Enantioselektivitäten erzielt werden (65% ee bei 50 bar, 73% ee bei 5 bar mit Katalysator Ir-**4k**). Für das analoge Phenyl-substituierte Substrat **16** wurden hingegen bis zu 91% ee erhalten, allerdings bei geringem Umsatz.^[15] Erstaunlicherweise hing die absolute Konfiguration der Produkte bei der Hydrierung der Alkene **12–15** vom Substituenten R² am Stereozentrum des Liganden ab: So wurde das Dihydronaphthalin **15** mit (S)-Ir-**4k** (R² = iPr) in das (–)-Produkt mit 65% ee umgesetzt, während mit (S)-Ir-**4m** (R² = CH₂tBu) unter den gleichen Reaktionsbedingungen das (+)-Produkt mit 39% ee erhalten wurde. Offensichtlich hängt die Koordinationsweise des Alkens entscheidend vom Oxazolin-Substituenten ab.

In vielen Fällen konnten hohe Enantiomerenüberschüsse und Umsätze bei geringen Katalysatorkonzentrationen von 0.1–0.5 Mol-% erhalten werden [Gl. (2), Schema 2]. So änderte sich bei der Hydrierung von **11** der ee-Wert nicht, wenn die Katalysatorbeladung von 2.0 auf 0.1 Mol-% reduziert



Schema 2. Katalysatorbeladung für die Hydrierung ausgewählter Substrate mit $[\text{Ir}(\text{L})\text{cod}]\text{BAR}_f$; siehe Gleichung (2) und Hintergrundinformationen für Reaktionsbedingungen. [a] > 99.8% *cis*, Umsatz umfasst 3% 1,2-Dimethylnaphthalin.

wurde. Lediglich die erzielten Umsätze gingen dabei nach einer Standardreaktionszeit von vier Stunden auf 84% zurück. Dihydronaphthalin **15** hingegen konnte selbst mit 0.1 Mol-% Katalysator voll umgesetzt werden, wobei der *ee*-Wert jedoch von 65% mit 2 Mol-% Katalysator auf 58% sank. Die Reaktion von **5** verlief bei Katalysatorbeladungen von unter 2 Mol-% nur unbefriedigend; Grund waren möglicherweise desaktivierende Verunreinigungen.

Das tricyclische Ringsystem von **18** kommt in einer Vielzahl von Naturstoffen vor. Die Anwendung solcher Verbindungen als Synthesebausteine wurde kürzlich von Banwell et al. demonstriert, indem sie das tetracyclische Kohlenstoffgrundgerüst von Gibberellinen ausgehend von einem racemischen Methoxy-substituierten Derivat von **18** aufbauten.^[12] Die asymmetrische Hydrierung des tricyclischen Alkens **17**, das über drei Stufen glatt aus Cyclohexanon und Benzaldehyd zugänglich ist,^[13] sollte eine effiziente enantio- und diastereoselektive Synthese von **18** ermöglichen.

Tabelle 2: Ir-katalysierte Hydrierung von **18**.^[a]

L	Katalysatorbeladung [Mol-%]	<i>p</i> [bar]	Umsatz [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1a	2.0	50	> 99	94 (+)
	1.0	50	> 99	93 (+)
	0.5	50	> 99	93 (+)
	0.1	50	> 99	90 (+)
	2.0	5	> 99 ^[c]	94 (+)
4k	2.0	50	> 99	90 (+)
4p	2.0	50	> 99	93 (+)
	2.0	5	> 99 ^[c]	96 (+)

[a] Siehe Gleichung und Hintergrundinformationen für Bedingungen.
 [b] Umsätze wurden durch GC bestimmt. [c] *t* = 8 h. [d] Durch GC auf einer chiralen Säule bestimmt.

Mit Ir-Katalysatoren auf der Basis der Liganden **4k** und **4p** reagierte **17** unter Standard-Screening-Bedingungen quantitativ und hoch enantioselektiv zum gewünschten Produkt (Tabelle 2). Erstaunlicherweise erwies sich allerdings der Ir-Komplex mit dem einfachen, kommerziell erhältlichen phox-Liganden **1a** als noch leistungsfähiger: So verlief die Reaktion selbst bei niedrigen Katalysatorbeladungen von 0.1 Mol-% mit hervorragenden *ee*-Werten. Die höchste Enantioselektivität (96% *ee*) wurde bei 5 bar Wasserstoffdruck mit Ligand **4p** erhalten.

Mit den hier beschriebenen Ir-Komplexen steht eine Klasse effizienter, leicht zugänglicher Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung tetrasubstituierter, nichtfunktionalisierter Alkene zur Verfügung. Die bemerkenswert hohe katalytische Aktivität der Ir-Katalysatoren für diese unreaktive Substratklasse sowie die Möglichkeit, zwei benachbarte Stereozentren in einem einzigen Schritt zu erzeugen, eröffnen neue Perspektiven für die asymmetrische Hydrierung.

Eingegangen am 12. Juni 2007

Online veröffentlicht am 21. September 2007

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Hydrierungen · Iridium · N,P-Liganden · Tetrasubstituierte Alkene

- a) A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hörmann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schönleber, S. P. Smidt, B. Wüstenberg, N. Zimmermann, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 33–43; b) X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272–3297; c) K. Källström, I. Munslow, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3194–3200.
- S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5318–5321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5194–5197.
- S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, 311, 642–644.
- M. V. Troutman, D. H. Appella, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4916–4917.
- G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336–345.
- Kim et al. erzielten 88% *ee* für Alken **5**, allerdings waren die Umsätze sehr gering (21%, 24 h): T. T. Co, T.-J. Kim, *Chem. Commun.* **2006**, 3537–3539.
- E. Neumann, Dissertation, Universität Basel, **2006**.
- J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769–1772.
- P. Braunstein, C. Graiff, F. Naud, A. Pfaltz, A. Tiripicchio, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4468–4475; P. Braunstein, F. Naud, C. Graiff, A. Tiripicchio, *Chem. Commun.* **2000**, 897–898; P. Braunstein, M. D. Fryzuk, M. Le Dall, F. Naud, S. J. Rettig, F. Speiser, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 1067–1074.
- Die Liganden des Typs **4** wurden durch nucleophile Substitution von Chlormethyloxazolinen mit BH₃-geschützten metallierten Dialkyl- oder Diarylphosphanen hergestellt; siehe Hintergrundinformationen.
- S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2023–2026.
- M. G. Banwell, A. T. Phillis, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5341–5344.
- a) J. Colonge, J. Sibeud, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1952**, 786–789; b) J. Colonge, J. Sibeud, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1953**, 75–78.
- Bei der Hydrierung von **15** wurde in manchen Fällen auch das *trans*-Produkt erhalten (z.B. Ir-**3b**: 13%); siehe Hintergrundinformationen.
- Bei der Hydrierung der Dihydronaphthaline **15** und **16** wurde in geringen Mengen das Aromatisierungsprodukt erhalten; siehe Hintergrundinformationen.