

Eisenkatalyse – ein nachhaltiges Prinzip mit Perspektive?*

Stephan Enthaler, Kathrin Junge und Matthias Beller*

Professor Wolfgang A. Herrmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Eisen · Homogene Katalyse · Kupplungen · Oxidationen · Reduktionen

Die Entwicklung nachhaltiger, effizienter und selektiver organischer Synthesen ist ein vorrangiges Forschungsziel. Der Katalyse kommt hierbei eine Schlüsselrolle zu, werden doch nahezu 80 % aller chemischen und pharmazeutischen Produkte industriell durch katalytische Prozesse erhalten; bei den modernen Verfahren übersteigt dieser Anteil sogar 90 %. Insbesondere Organometallverbindungen haben sich in der Synthese von Fein- und Großchemikalien etabliert, sodass nunmehr hunderte definierte molekulare Präkatalysatoren käuflich zu erwerben sind. Die Reaktivität und Selektivität des aktiven Katalysators werden durch das Metallzentrum und die daran gebundenen Liganden vorgegeben. In den vergangenen Jahrzehnten haben sich zahlreiche Übergangsmetallkatalysatoren – häufig mit den Edelmetallen Palladium, Rhodium, Iridium und Ruthenium – in vielfältigen Anwendungen bewährt. Die begrenzten Vorräte an diesen Metallen, ihr hoher Preis (Abbildung 1) und ihre Toxizität lösten eine Suche nach ökonomischeren und umweltfreundlicheren Alternativen aus. Eine Lösung könnte der Einsatz von Katalysatoren mit Übergangsmetallen der ersten Periode – etwa Eisen, Kupfer, Zink und Mangan – bieten. Eisen hat gegenüber Edelmetallen den zusätzlichen Vorteil, dass es das zweithäufigste Metall der Erdkruste ist (4.7 Gew.-%). Zahlreiche Eisensalze und -komplexe sind kommerziell im großen Maßstab erhältlich oder leicht herzustellen. Darüber hinaus sind Eisenverbindungen relativ wenig toxisch. Während es sich bei Edelmetallkatalysatoren um synthetische Verbindungen handelt, ist Eisen auch essenzieller Bestandteil von biologischen Systemen: Metalloproteine mit Eisenzentren sind am Metabolismus beteiligt, transportieren kleine Moleküle wie Sauerstoff, Stickstoff oder Methan oder bewirken Elektronentransferreaktionen (Abbildung 2). Durch die leichte Änderung der Oxidationsstufe und die ausgeprägte Lewis-Acidität eignen sich Eisenkatalysatoren prinzipiell zur Katalyse so verschiedenartiger Umwandlungen wie Additionen, Substitutionen, Cycloadditionen, Hydrierungen, Reduktionen, Oxidationen, Kupplungen, Isomerisierungen,

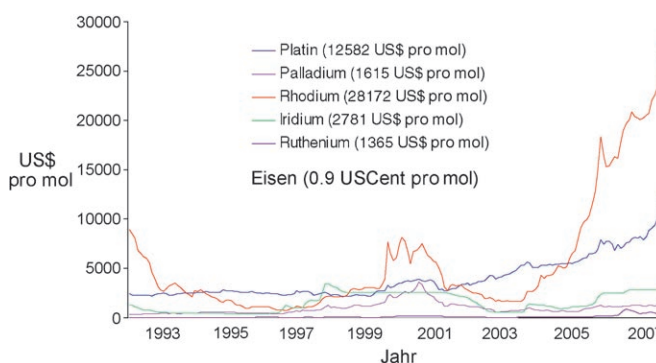


Abbildung 1. Preise von Übergangsmetallen.^[2]

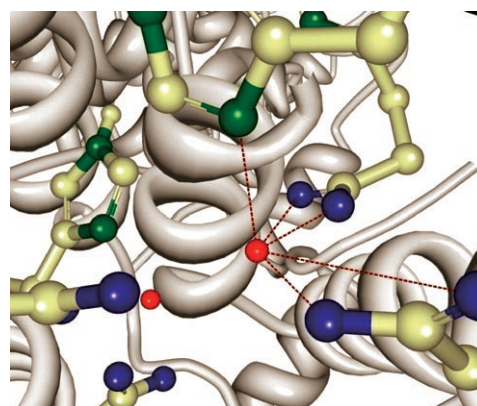


Abbildung 2. Ein biologischer Eisenkatalysator^[3] (C weiß, Fe rot, N grün, O blau).

Umlagerungen und Polymerisationen. Die meisten bekannten eisenkatalysierten Reaktionen sind aber wenig allgemein oder noch nicht ausgereift für praktische Anwendungen. Folglich ist die Eisenkatalyse als ein unterentwickeltes Gebiet einzustufen.

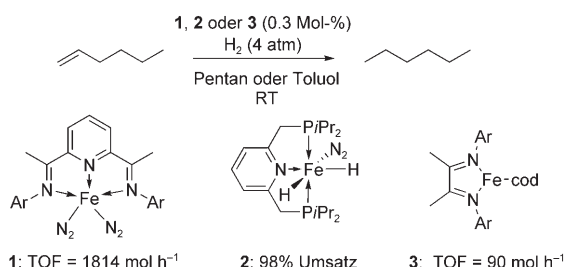
Bolm et al. fassten 2004 in einem Übersichtsartikel den aktuellen Entwicklungsstand im Bereich der Eisenkatalyse zusammen.^[1] Seitdem haben zahlreiche weitere Beispiele eindrucksvoll das Potenzial von Eisenkatalysatoren für Reduktionen, Oxidationen und Kupplungen bestätigt, welche unter dem Gesichtspunkt der industriellen Anwendung besonders hervorzuheben sind. Hier stellen wir ausgewählte

[*] Dr. S. Enthaler, Dr. K. Junge, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-1281-5000
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de

[**] Wir danken Prof. Dr. Carsten Bolm für Diskussionen und Dipl.-Chem. Kristin Schröder für das Anfertigen von Abbildung 2.

Reaktionen vor, die dafür sprechen, dass Eisenkatalysatoren im Kommen sind.

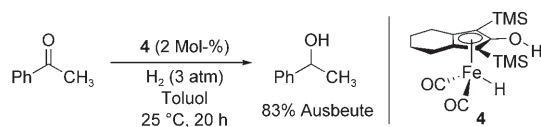
Auf dem Gebiet der Reduktionen hat die Gruppe von Chirik niedervalente Eisenkomplexe für elegante Hydrierungen von C-C-Doppelbindungen und -Dreifachbindungen genutzt.^[4] Die Katalysatorvorstufen erhielten sie durch Reduktion der Dihalogenkomplexe mit Natriumamalgam unter Stickstoff. Schon vergleichsweise geringe Katalysatormengen (0,3 Mol-% Eisen) genügten, um einfache Olefine wie 1-Hexen oder Cyclohexen mit hohen Umsatzfrequenzen (turnover frequencies, TOF) unter milden Bedingungen zu hydrieren. Auch in lösungsmittelfreien Prozessen wurden ähnliche Aktivitäten beobachtet. Die Anwendungsbreite des Katalysatorsystems zeigte sich bei der Hydrierung verschiedener einfacher Olefine mit geminalen, internen und trisubstituierten Doppelbindungen. Beim Vergleich der Aktivitäten in der Hydrierung von 1-Hexen mit üblichen Heterogen- und Homogenkatalysatoren wie Pd/C (TOF = 366 mol h⁻¹), [RhCl(PPh₃)₃] (10 mol h⁻¹) oder [Ir(cod)(PCy₃)(py)]PF₆ (75 mol h⁻¹; cod = 1,5-Cyclooctadien; Cy = Cyclohexyl; py = Pyridin) ging der Eisenkatalysator **1** (1814 mol h⁻¹; Schema 1)



Schema 1. Hydrierung von Olefinen nach Chirik et al. Ar = 2,6-*i*-Pr₂C₆H₃.

eindeutig als Sieger hervor. Dass funktionelle Gruppen wie Ester-, Amid-, Hydroxy- und Aminofunktionen nicht stören, ist ein großer Vorteil im Hinblick auf Anwendungen in der Synthese. Mit Dimethylitaconat als Substrat war die Aktivität hingegen geringer, sodass noch Verbesserungsbedarf besteht. Die Toleranz für funktionelle Gruppen, die in anderen Reduktionen beobachtet wurde, stimmt aber optimistisch, dass dieses Ziel in naher Zukunft erreichbar ist.

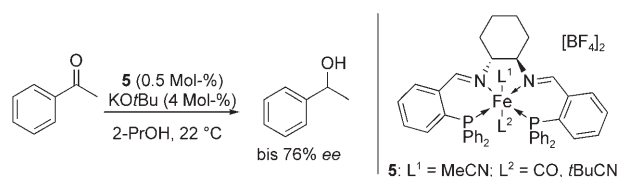
Neben der Hydrierung von C=C-Bindungen kommt auch der Reduktion von C=O-Bindungen eine große industrielle Bedeutung zu. Wie Casey und Mitarbeiter zeigten, kann auch diese Umwandlung von Eisenkomplexen vermittelt werden.^[5] Der Katalysator **4**, der an den ausführlich untersuchten Rutheniumkatalysator von Shvo erinnert, hydriert Acetophenon glatt und mit guter Aktivität (Schema 2). Eine detaillierte Studie deutet auf Ähnlichkeiten im Verhalten von **4**



Schema 2. Hydrierung von Ketonen mit dem Eisenkatalysator **4**.

und Shvos Katalysator hin, wobei vermutet wird, dass die Hydroxygruppe am Protonentransfer auf das Substrat beteiligt ist. Der Katalysator war außerdem hoch aktiv in der Hydrierung von weiteren Ketonen sowie von Aldehyden, Diketonen und Iminen.

Als Reduktionsmittel kann molekularer Wasserstoff verwendet werden, der Katalysator **4** war aber auch in Transferhydrierungen mit 2-Propanol als Wasserstoffquelle aktiv. Unter allen Fortschritten bei Hydrierungen und Transferhydrierungen findet sich bislang erst ein Beispiel für eine eisenkatalytische asymmetrische Hydrierung: Kürzlich beschrieben Morris und Mitarbeiter die erste enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen in Gegenwart von Eisenkomplexen mit vierzähligen Liganden (Schema 3).^[6] Mit

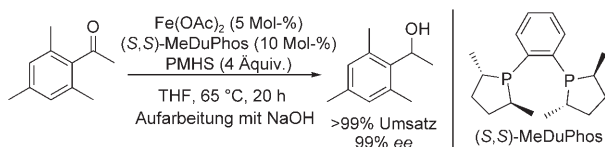
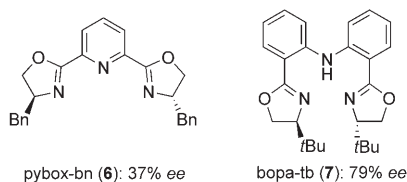
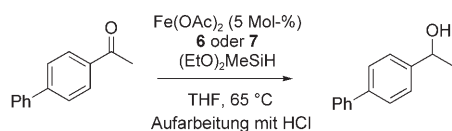


Schema 3. Eisenkatalysierte asymmetrische Transferhydrierung von Ketonen nach Morris und Mitarbeitern.

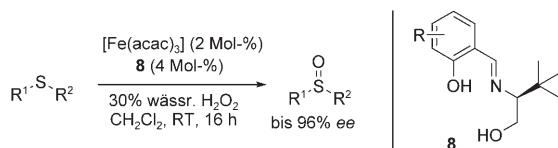
2-Propanol als Wasserstoffquelle wurden Enantioselektivitäten bis 76 % *ee* erhalten, und die hohen Katalysatoraktivitäten (TOF bis 995 h⁻¹) konnten sich mit Werten für Rutheniumkatalysatoren messen. Diese vielversprechenden Resultate sollten bei weiteren Untersuchungen zu eisenkatalysierten Reduktionen als Anreiz dienen.

Eine abweichende Strategie zur Reduktion von C=O-Bindungen wurde von Nishiyama und Furuta vorgestellt.^[7] Sie kombinierten Fe(OAc)₂ mit zwei- und vierzähligen Stickstoffliganden wie *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (tmeda), Bis(*tert*-butyl)bipyridin (bipy-tb) oder Bis(oxazolinyl)pyridin (pybox) in katalytischen asymmetrischen Hydrosilylierungen von Ketonen, die nach Spaltung der Silylether unter sauren Bedingungen zu den entsprechenden chiralen Alkoholen führen (Schema 4). Die Reaktionen ergaben unter milden Bedingungen bis zu 95 % Ausbeute. Die besten Enantioselektivitäten wurden mit chiralen dreizähligen Stickstoffliganden erhalten. So konnte Methyl-4-phenylphenylketon in Gegenwart von **7** mit 79 % *ee* zu Methyl-4-phenylphenylalkohol reduziert werden. Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eisenkatalysierte Hydrosilylierungen von Acetophenonderivaten auch mit chiralen Phosphanliganden möglich sind: Fe-MeDuPhos-Komplexe erzielten mit sterisch gehinderten Substraten Enantioselektivitäten bis 99 % *ee*.^[8]

Auch übergangsmetallkatalysierte Oxidationen spielen eine wichtige Rolle in der Synthese chiraler Verbindungen. Bolm und Mitarbeiter entwickelten eine allgemeine eisenkatalysierte Route zu chiralen Sulfoxiden durch Oxidation von Sulfiden mit Wasserstoffperoxid (Schema 5).^[9] Der Katalysator wird in situ aus einer Eisenvorstufe und einem chiralen Schiff-Base-Liganden erzeugt. Auf diesem Weg wurden verschiedene Alkylarylsulfoxide mit Enantioselektivitäten bis 90 % *ee* erhalten.^[9a] Das Verfahren ist deutlich einfacher



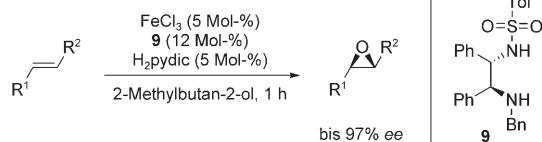
Scheme 4. Hydrosilylierung von Ketonen mit Eisenkatalysatoren. Bn = Benzyl; PMHS = Polymethylhydroxysilan.



Scheme 5. Enantioselective Oxidation von Sulfiden mit Eisenkatalysatoren nach Bolm und Mitarbeitern.

als herkömmliche Methoden, und in der Folge konnten die Ausbeuten und Enantioselektivitäten (auf 96 % *ee*) durch Zusatz katalytischer Carbonsäuremengen verbessert werden.^[9b] Ähnliche Reaktionen wurden von Bryliakov et al. und Katsuki et al. mit definierten Eisen-Salen-Komplexen (Salen = *N,N'*-Bis(salicyliden)ethylendiamin) und Iodosylbenzol oder H₂O₂ als Oxidationsmittel untersucht.^[10] Kürzlich gelang der Gruppe um Bolm auch die Oxidation von Cycloalkanen und Alkylarenen mit katalytischen Mengen an Eisensalzen.^[11] Mit den ligandenfreien Systemen gelangen unter milden Reaktionsbedingungen selektive C-H-Oxidationen; beispielsweise wurde Ethylbenzol in Acetophenon überführt, wobei nur Spuren von Phenylethanol entstanden. Auch in diesem Fall verbessert die Zugabe von Carbonsäuren die Chemoselektivität der Reaktion (Bildung des Ketons).

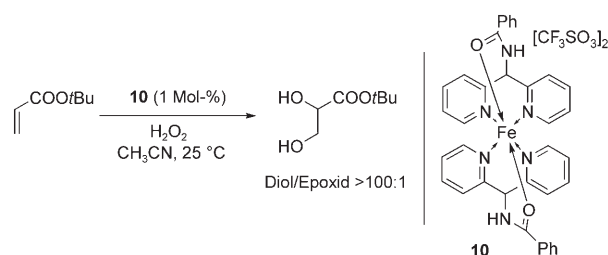
Das Potenzial von Eisenkatalysatoren in der enantioselectiven Epoxidierung von Olefinen führten Rose et al. eindrucksvoll vor Augen. Ein chiraler Binaphthyl-überbrückter Eisenporphyrin-Katalysator vermittelte die Epoxidierung von Styrolderivaten mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (bis 97 % *ee*) und Aktivitäten (TON = 16000).^[12] Der ungewöhnliche Porphyrinligand bildet dabei eine hoch enantioselective Tasche, da jedoch Iodosylbenzol als Oxidationsmittel eingesetzt werden muss, ist die Reaktion wenig umweltverträglich. Eine ökonomischere Alternative mit Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel wurde im vergangenen Jahr vorgestellt (Schema 6).^[13] Ein Dreikomponenten-katalysator aus FeCl₃, Pyridin-2,6-dicarbonsäure (H₂pydic)



Scheme 6. Enantioselective Epoxidierung mit einem Eisenkatalysator.

und einem chiralen Diamin epoxidierte 1,2-disubstituierte aromatische Olefine mit Enantiomerenüberschüssen bis 97 % *ee*.

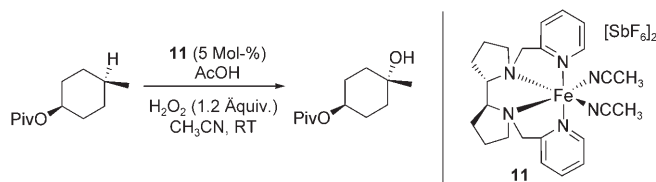
Que und Mitarbeiter zeigten den Einfluss der Ligandenstruktur auf den Verlauf von Oxidationen.^[14] Eisenkomplexe mit N,N,O-Liganden nach dem Vorbild natürlicher Systeme führten nicht zur erwarteten Epoxidierung, sondern zu einer *cis*-Dihydroxylierung (Schema 7), wobei unter milden Be-



Scheme 7. Dihydroxylierung mit einem Eisenkatalysator nach Que und Mitarbeitern.

dingungen für manche Substrate außerordentliche Selektivitäten erzielt wurden (Diol/Epoxid > 100:1).

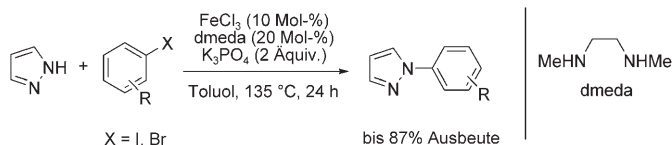
Über die Addition von Sauerstoff an Olefine hinaus wurden kürzlich auch selektive Oxidationen nichtaktivierter C(sp³)-H-Bindungen entwickelt.^[15] Chen und White verwendeten leicht zugängliche Eisenkatalysatoren, um unterschiedliche Substrate in die entsprechenden Alkohole umzuwandeln; auch hoch funktionalisierte Verbindungen wurden unter den milden Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 8). Der vorgestellte nachhaltige Eisenkatalysator bewährte sich auch in der Synthese einer komplexen Zielverbindung.



Scheme 8. Eisenkatalysierte Oxidation von C-H-Bindungen nach Chen und White.

Eisen-Redoxkatalysatoren kommen in vielen biologischen Systemen vor, sodass es an natürlichen Vorbildern nicht mangelt, und doch sind noch keine vergleichbaren Katalysa-

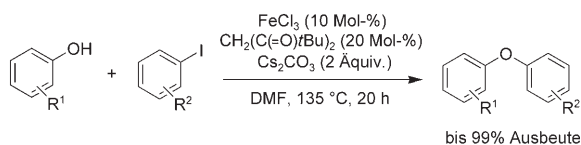
toren für Kupplungsprozesse bekannt. Dagegen gelang es vor kurzem der Gruppe um Bolm, synthetische Eisenkatalysatoren für eine allgemeine N-Arylierung von Aryliodiden und -bromiden zu entwickeln (Schema 9).^[16] Das billige FeCl₃ und



Schema 9. Eisenkatalysierte N-Arylierungen.

der zweizählige Stickstoffligand Dimethylethylenediamin (dmeda) vermittelten Kreuzkupplungen von Pyrazol in guten Ausbeute und mit ausgezeichneter Selektivität.

Die neue eisenkatalysierte Methode wurde auf die Kupplung von Amidinen, Stickstoffheterocyclen und Sulfoximen übertragen,^[16,17] doch der Katalysator schien nur begrenzt auf aromatische und aliphatische Amine anwendbar. Bolm und Mitarbeiter stimmten ihr Arylierungsverfahren in der Folge auch auf eine schwierige O-Arylierung ab.^[18] Durch Optimieren der Reaktionsparameter wurde schließlich ein hoch aktiver und selektiver Eisenkatalysator erhalten, der Diarylether ausgehend von Aryliodiden in hervorragenden Ausbeuten ergab (Schema 10). Bei der Anwendung von

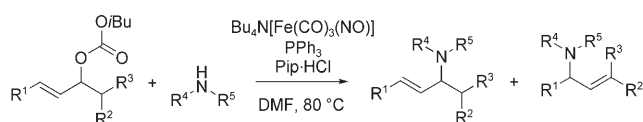


Schema 10. O-Arylierungen mit Bolms Eisenkatalysator.

Arylbromiden anstelle der Aryliodide müssen längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden, um die Produkte in zufriedenstellenden Ausbeuten zu erhalten. Sogar die Synthese von Arylthioethern durch S-Arylierung gelingt mithilfe von Eisenkatalysatoren. Derselbe Katalysator wie für die N-Arylierung lieferte auch hierbei für viele Substrate hohe Ausbeuten und Selektivitäten.^[19]

Ein anderer Ansatz zur C-N-Kupplung wurde von Plietker entwickelt.^[20] Bei der ersten allylischen Aminierung mit einem Eisenkatalysator reagierten einige Allylcarbonate mit Aminen in guten Ausbeuten und Selektivitäten zu sekundären oder tertiären Aminen. Die Beständigkeit des Katalysators ließ sich durch Zusatz von Piperidiniumchlorid deutlich steigern (Schema 11).

In jüngster Zeit wurden einige vielversprechende Resultate zu metallorganischen Eisenkatalysatoren vorgestellt. Wir sind der Meinung, dass dieser Trend anhalten wird, denn in so wichtigen Syntheseschritten wie Reduktionen und Oxidationen, C-N- und C-O-Kupplungen gewinnen Eisenkomplexe als interessante Alternativen an Bedeutung! Die beschriebenen Katalysatorsysteme sind sicher noch weit von einer industriellen Anwendung entfernt, mittelfristig ist aber ein zuneh-



Schema 11. Allylische Aminierung in Gegenwart eines Eisenkatalysators.

mender Einsatz von Eisenkatalysatoren in der organischen Synthese und schließlich auch in „wirklichen“ Anwendungen abzusehen. Die Vorteile von Eisenkomplexen nach biologischem Vorbild in der Katalyse sind offenkundig. Als wichtigste Forschungsziele für die nächsten Jahre sind die Entwicklung maßgeschneiderter Liganden und die Aufklärung des Einflusses der Struktur auf die Aktivität zu nennen. Im Hinblick auf mögliche Anwendungen müssen Katalysatoraktivität und -produktivität verbessert werden, wobei Phänomene der Katalysatordeaktivierung zu berücksichtigen sind. Die Entwicklung allgemein anwendbarer enantioselektiver Verfahren sollte schließlich beweisen, dass nachhaltige Katalysatoren mit einfachen Strukturen natürliche Prozesse nachahmen können.

- [1] C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
- [2] Werte nach www.platinum.matthey.com. Die Angaben sind Mittelwerte aus den vergangenen drei Monaten. Der Eisenpreis bezieht sich auf Schrott (www.metalprices.com).
- [3] A. C. Rosenzweig, H. Brandstetter, D. A. Whittington, P. Nordlund, S. J. Lippard, C. A. Frederick, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1997**, *29*, 141. Daten vom Research Collaboratory for Structural Bioinformatics PDB, bearbeitet mit MBT Protein Workshop.
- [4] a) S. C. Bart, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13794; b) A. M. Archer, M. W. Bouwkamp, M.-P. Cortez, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Organometallics* **2006**, *25*, 4269; c) R. J. Trovitch, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7252; d) S. C. Bart, E. J. Hawrelak, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Organometallics* **2005**, *24*, 5518.
- [5] a) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816; b) siehe auch: M. Bullock, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7360; Transferhydrierungen mit biomimetischen Eisenkatalysatoren: S. Enthaler, G. Erre, M. K. Tse, K. Junge, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8095–8099.
- [6] C. Sui-Seng, F. Freutel, A. J. Lough, R. H. Morris, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 940.
- [7] H. Nishiyama, A. Furuta, *Chem. Commun.* **2007**, *7*, 760.
- [8] N. S. Shaikh, S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2531.
- [9] a) J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5645; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5487; b) J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225; c) J. Legros, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1086; d) A. Korte, J. Legros, C. Bolm, *Synlett* **2004**, 2397.
- [10] a) K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5340; b) H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8940.
- [11] a) C. Pavan, J. Legros, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 703; b) M. Nakanishi, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 861.
- [12] E. Rose, Q.-Z. Ren, B. Andrioletti, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 224.
- [13] a) F. G. Gelalcha, B. Bitterlich, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Beller, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7431; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7293; b) K. Schröder, X. Tong, B. Bitterlich, M. K. Tse, F. G. Gelalcha, A. Brückner, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2007**,

- 48, 6339–6342; c) B. Bitterlich, G. Anilkumar, F. G. Gelalcha, B. Spilker, A. Grotevendt, R. Jackstell, M. K. Tse, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 514–520; d) G. Anilkumar, B. Bitterlich, F. Gadissa Gelalcha, M. K. Tse, M. Beller, *Chem. Commun.* **2007**, 289–291.
- [14] a) P. D. Oldenburg, A. A. Shteinman, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15672; b) M. R. Bukowski, P. Comba, A. Lienke, C. Limberg, C. Lopez de Laorden, R. Mas-Ballesté, M. Merz, L. Que, Jr., *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3524; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3446; c) P. D. Oldenburg, C.-Y. Ke, A. A. Tipton, A. A. Shteinman, L. Que, Jr., *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7975.
- [15] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, 318, 783.
- [16] A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8862.
- [17] A. Correa, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 391.
- [18] O. Bistri, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 596; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 586.
- [19] A. Correa, M. Carril, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, DOI: 10.1002/ange.200705668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, DOI: 10.1002/anie.200705668.
- [20] B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6053.