

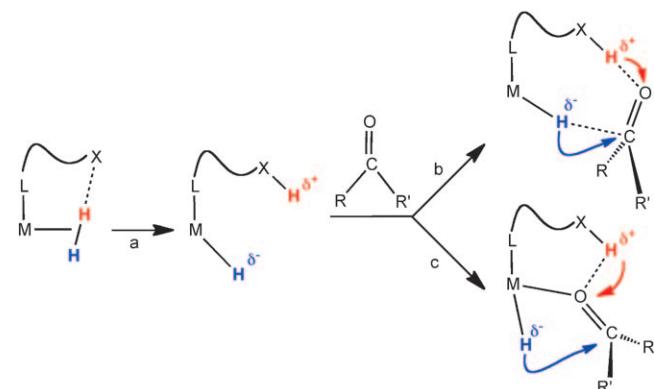
Definierte difunktionelle Eisenkatalysatoren zur Hydrierung von Ketonen – Eisen, das neue Ruthenium

Gerald Bauer und Karl A. Kirchner*

Eisenkomplexe · Heterolytische H₂-Spaltung ·
Homogene Katalyse · Hydrierungen · Ketone

Die katalytische Reduktion polarer Mehrfachbindungen – z.B. in Carbonylgruppen – mit molekularem Wasserstoff spielt eine signifikante Rolle in der modernen organischen Syntheseschemie. Besonders die stereoselektive Hydrierung von Ketonen zur Synthese enantiomerenreiner Alkohole ist ein Schlüsselschritt in der Synthese von Feinchemikalien, Parfums und Arzneimitteln. Diese Reaktion wird normalerweise hervorragend durch viele Edelmetalle, wie Ruthenium, Rhodium oder Iridium, katalysiert.^[1] Besonders effektive Katalysatorsysteme sind Ruthenium(II)-Komplexe des Typs *trans*-[RuCl₂(binap)(diamin)] (Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl), die durch Zugabe von Base in einer Isopropanol-Lösung bei 5–50 bar H₂ aktiviert werden. Das Zusammenspiel des (R)- oder (S)-Binap-Liganden mit einem Diaminliganden der korrekten Konfiguration ist ausschlaggebend für eine hohe Enantiomerenreinheit bei der Reduktion von Ketonen.

Dieses Katalysatorsystem hat enzymähnliche Eigenschaften mit einer herausragenden Produktivität und Wechselzahlen (turnover numbers, TON) von 10⁶ bei hohen Umsatzraten nahe der Raumtemperatur. Des Weiteren weisen sie auch hohe Enantioselektivitäten von > 95 % ee auf.^[2] An vielen dieser Hydrierungen sind difunktionelle Katalysen beteiligt, die eine Ligand-Metall-Kooperation aufweisen.^[3] Dies bedeutet, dass Übergangsmetallkomplexe elektronisch gekoppelte Hydridliganden und acide Wasserstoffatome enthalten. Wie aus Schema 1 ersichtlich ist, erhält man solche Substituenten durch heterolytische Diwasserstoffspaltung (a). In weiterer Folge können diese Reste auf ein polares, ungesättigtes Substrat in der äußeren Koordinationssphäre des Metallzentrums (b) oder direkt durch Hydridwanderung (Substratinserion in die Metall-H-Bindung) übertragen werden (c). Beide Reaktionen finden üblicherweise unter milden Reaktionsbedingungen statt. Dieses Konzept hat das Gebiet der Reduktionschemie in den letzten Jahren enorm verändert.^[4] Allerdings wäre es wünschenswert, Edelmetalle in diesen Reaktionen wegen ihrer eingeschränkten Verfüg-

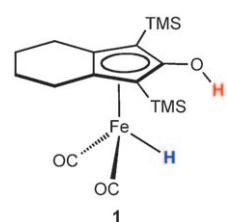


Schema 1. Grundlegende Schritte der katalytischen Hydrierung von Ketonen zu Alkoholen mithilfe difunktioneller Katalysatoren mit aciden (rot) und hydridischen Wasserstoffatomen (blau); (a)–(c) siehe Text.

barkeit, ihres hohen Preises und ihrer Toxizität in Zukunft durch ökonomischere und umweltfreundlichere Alternativen zu ersetzen.

Vielversprechend ist in diesem Zusammenhang die Synthese von definierten Eisenkatalysatoren, die eine vergleichbare Aktivität aufweisen. Eisen ist das häufigste Übergangsmetall in der Erdkruste und praktisch unbegrenzt vorhanden. Zusätzlich setzt die Natur häufig Eisenkatalysatoren, z.B. in Form von Hydrogenasen, ein. Es ist anzunehmen, dass auch diese Katalyse über einen difunktionellen Mechanismus abläuft.^[5] Aus all diesen Gründen hat sich das Feld der eisenkatalysierten Hydrierungen von polaren Mehrfachbindungen in den letzten Jahren rasant entwickelt.^[6] Erst kürzlich wurden beeindruckende Beispiele für definierte Hydrierungskatalysatoren auf Eisenbasis beschrieben, die in diesem Highlight diskutiert werden sollen.

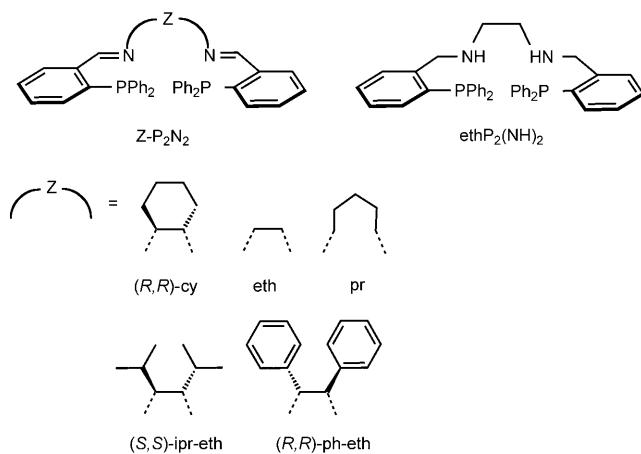
Der erste effiziente Eisenkatalysator für die Reduktion von Ketonen wurde 2007 von Casey und Guan beschrieben.^[7] Sie verwendeten den difunktionellen Eisenkomplex **1** (TMS = Trimethylsilyl), der ursprünglich von Knölker et al. (analog zu den Katalysatoren von Shvo et al.^[8]) synthetisiert worden war.^[9] **1** katalysiert die Hydrierung von Ketonen unter sehr milden Bedingungen mit einer hohen Chemo- und Diastereoselektivität sowie TON = 50. Mechanistische dichtefunktionaltheore-



[*] G. Bauer, Prof. Dr. K. A. Kirchner
Institut für Angewandte Syntheseschemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9, 1060 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-58801-16299
E-Mail: kkirch@mail.tuwien.ac.at
Homepage: <http://www.ias.tuwien.ac.at>

tische (DFT-)Studien wurden erst kürzlich veröffentlicht.^[10]

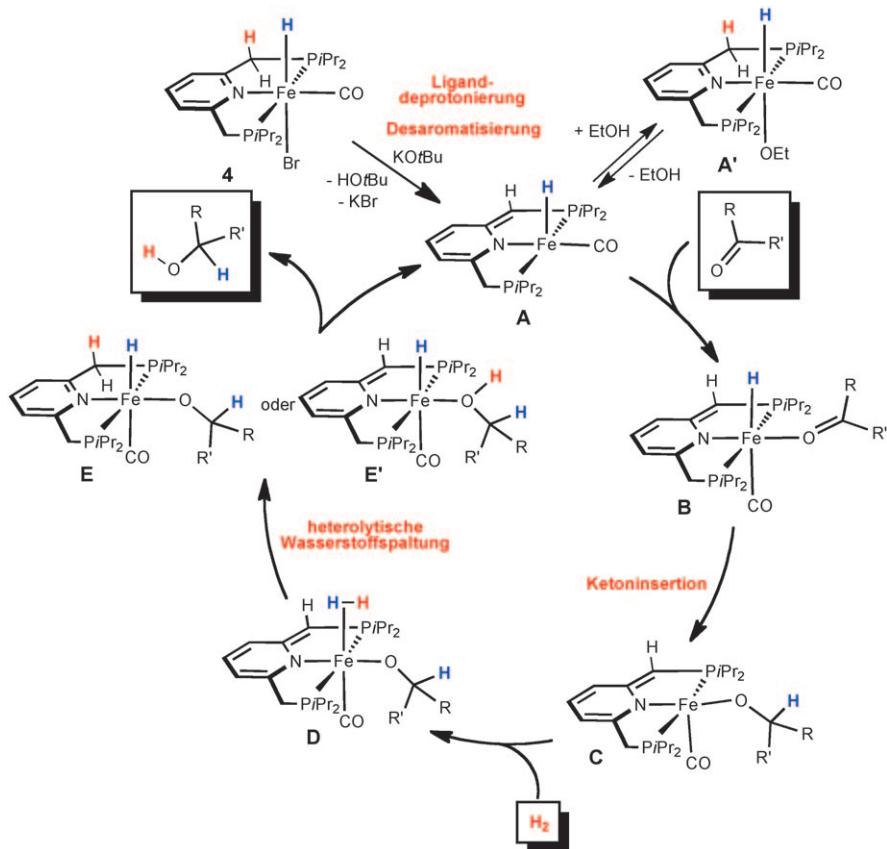
Morris et al. berichteten 2008 über die Verwendung von dikationischen Eisenkomplexen des Typs *trans*-[Fe(Z-P₂N₂)-(MeCN)₂](BF₄)₂ (**2**) und *trans*-[Fe(ethP₂(NH)₂)(MeCN)₂](BF₄)₂ (**3**) als Präkatalysatoren für die Hydrierung von Acetophenon zu 1-Phenylethanol mit Umsätzen von bis zu 95 bzw. 99% (nach 18 h bei 50°C und 25 bar Wasserstoffdruck).^[11] Diese Komplexe enthalten sowohl achirale wie auch chirale P₂N₂-Liganden (Schema 2). Die Tatsache, dass die Imin- und Aminkomplexe ähnliche Aktivitäten aufweisen,



Schema 2. Beispiele für vierzählige P₂N₂-Liganden.

führt zu dem Schluss, dass beide Komplexe zu einem ähnlichen Zwischenprodukt, welches das Muster H-Fe-N-H enthält, umgewandelt werden. DFT-Rechnungen an ähnlichen Komplexen stützen die Annahme, dass es sich hierbei um einen difunktionellen Katalysator handelt, der Carbonylverbindungen in der äußeren Koordinationssphäre reduziert.^[12] Erwähnenswert ist, dass es Morris et al. zum ersten Mal gelang, enantioselektive Hydrierungen durchzuführen, auch wenn die Ergebnisse nur moderat waren (40% Umsatz, 27% ee).

Kürzlich gelang es nun Milstein et al., einen neuartigen Monohydrideisen(II)-Pinzettenkomplex des Typs [Fe(Br)-(CO)(H)(PNP-iPr)] (**4**) zu synthetisieren.^[13] **4** ist bis heute der effizienteste difunktionelle Eisenkomplex, der für die Hydrierung von Ketonen zu Alkoholen eingesetzt wurde. Die Reaktion findet unter sehr milden Bedingungen statt und weist TON-Werte von bis zu 1880 bei 4 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur (26–28°C) auf. Erste Untersuchungen zeigten, dass die Reaktion nur in alkoholischen Lösungsmitteln stattfindet, wobei die besten Ergebnisse mit Ethanol erzielt wurden. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass in THF und reinem Acetophenon keine Hydrierung stattfindet. Zur Aufklärung des Mechanismus wurden NMR-spektroskopische Studien an stöchiometrischen Reaktionen durchgeführt, denen zufolge der Katalyzyklus tatsächlich über ein desaromatisiertes Intermediat verläuft. Ein mechanistischer Vorschlag ist in Schema 3 gezeigt. Die katalytisch aktive Spezies bildet sich nach der Zugabe von KOtBu zu einer



Schema 3. Vorgeschlagener Katalyzyklus der Hydrierung von Ketonen zu Alkoholen durch [Fe(Br)(CO)(H)(PNP-iPr)] (**4**).

Lösung aus **4** in Ethanol, was zur Bildung des fünffach koordinierten, deprotonierten und desaromatisierten $16e^-$ -Komplexes $[\text{Fe}(\text{CO})(\text{H})(\text{PNP}^{\text{H}}\text{-iPr})]$ (**A**) führt. Ethanol scheint essenziell für die Stabilität des Intermediats **A** zu sein, das möglicherweise durch eine reversible Addition von Ethanol an die freie Koordinationsstelle in den aromatischen Komplex **A'** überführt wird. Die Ketone koordinieren an die freie Koordinationsstelle von **A**, gefolgt von einer Insertion in die Eisen-Hydrid-Bindung, was zum $16e^-$ -Alkoxidkomplex **C** führt. Dieses Intermediat addiert rasch H_2 unter Bildung von **D**. Die heterolytische Spaltung des koordinierten Wasserstoffmoleküls führt voraussichtlich zum aromatischen Hydridoalkoxidkomplex **E**. Ein alternatives Szenario wäre die heterolytische Wasserstoffspaltung mithilfe des benachbarten Alkoxidliganden, wobei das Intermediat **E'** mit einem koordinierten Alkohol-Liganden gebildet wird. Dieser Schritt würde keine Protonierung des PNP-Liganden erfordern. Der Katalysezyklus schließt sich durch Abspaltung des produzierten Alkohols unter Rückbildung des Ausgangskomplexes.

In diesem Highlight wurden die Pionierarbeiten von Casey, Morris und Milstein beschrieben. Ihnen war es zum ersten Mal möglich, definierte Eisenkomplexe herzustellen und diese als Katalysatoren für die Hydrierung von Ketonen einzusetzen. In allen genannten Fällen wurden drei- und vierzählige Liganden (manchmal in Gegenwart von CO als Koligand) verwendet, die ein starkes Ligandenfeld erzeugen, um so das Eisen in einem Low-Spin-Zustand zu halten. In der Natur werden Starkfeld-CO (und Cyanid)-Liganden in Hydrogenasen gefunden. Diese bemerkenswerten Resultate sind von großer Bedeutung für die zukünftige Entwicklung von umweltfreundlicheren und nachhaltigeren Reaktionen. Zwar befindet sich die Forschung zu diesen Reaktionen noch in einem frühen Stadium, jedoch ist bereits jetzt ihr großes Potenzial ersichtlich, das mit Sicherheit die weitere Forschung auf dem Gebiet der Reduktionschemie stark beeinflussen wird. Eine wichtige Aufgabe wird sein, effiziente chirale Versionen dieser Prozesse zu entwickeln.

Eingegangen am 3. März 2011

Online veröffentlicht am 3. Mai 2011

-
- [1] a) H. U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103–151; b) F. Naud, F. Spindler, C. J. Rueggeberg, A. T. Schmidt, H. U. Blaser, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 519–523.
 - [2] a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40–75; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
 - [3] a) R. H. Crabtree, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 18–23; b) H. Grützmacher, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1838–1842; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1814–1818; c) J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8990–9004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8832–8846.
 - [4] R. M. Bullock, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2366–2374.
 - [5] a) J. A. Wright, P. J. Turrell, C. J. Pickett, *Organometallics* **2010**, *29*, 6146–6156; b) C. Tard, C. J. Pickett, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2245–2274.
 - [6] a) R. H. Morris, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2282–2291; b) S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3363–3367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317–3321; c) S. Gaillard, J.-L. Renaud, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 505–509; d) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paith, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254; e) S. Enthaler, B. Hagemann, G. Erre, K. Junge, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 598–604.
 - [7] a) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816–5817; b) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2499–2507.
 - [8] Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, D. F. Chodosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400–7402.
 - [9] H. J. Knölker, E. Baum, H. Goesmann, R. Klauss, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2196–2199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2064–2066.
 - [10] H. Zhang, D. Chen, Y. Zhang, G. Zhang, J. Liu, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1972–1978.
 - [11] a) C. Sui-Seng, F. Freutel, A. J. Lough, R. H. Morris, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 954–957; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 940–943; b) C. Sui-Seng, F. N. Haque, A. Hadzovic, A.-M. Pütz, V. Reuss, N. Meyer, A. J. Lough, M. Zimmer-De Iuliis, R. H. Morris, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 735–743.
 - [12] H.-Y. T. Chen, D. Di Tommaso, G. Hogarth, C. R. A. Catlow, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 402–412.
 - [13] R. Langer, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2168–2172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2120–2124.