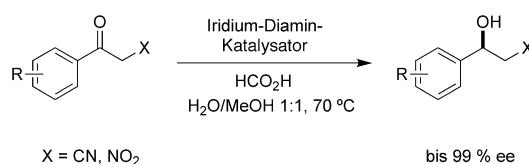


## Asymmetrische Transferhydrierung

## Iridium-Diamin-Katalysator für die asymmetrische Transferhydrierung von Ketonen\*\*

Henar Vázquez-Villa, Stefan Reber, Martin A. Ariger und Erick M. Carreira\*

Die katalytische asymmetrische Transferhydrierung (ATH) hat sich als vielversprechende Alternative zum Gebrauch von Wasserstoff bei der Herstellung von optisch aktiven sekundären Alkoholen entwickelt.<sup>[1]</sup> Der größte Teil dieser Forschung basiert auf Ru<sup>II</sup>-Katalysatoren, die optisch aktive Phosphine und Amino-/Sulfonamide tragen.<sup>[1]</sup> Eines der meistgebrauchten katalytischen Systeme ist jenes von Noyori et al.: der Ru<sup>II</sup>-TsDPEN-Katalysator (TsDPEN = *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin), der eine große Substratbandbreite aufweist und optisch aktive Alkohole in hoher Enantiomerenreinheit liefert.<sup>[2]</sup> Wir berichten hier über die Synthese, Isolierung und Anwendung eines neuen chiralen Aquairidium(III)-Komplexes für die ATH von aromatischen  $\alpha$ -Cyan- und  $\alpha$ -Nitroketonen, deren Reduktion bisher noch nicht gründlich studiert worden ist (Schema 1).<sup>[3a-c]</sup> Das hier beschriebene katalytische System basiert auf einem kommerziell erhältlichen, optisch aktiven Diamin, das eine einfachere Alternative zu den gebräuchlichen, monosulfonylierten Diaminen bietet.

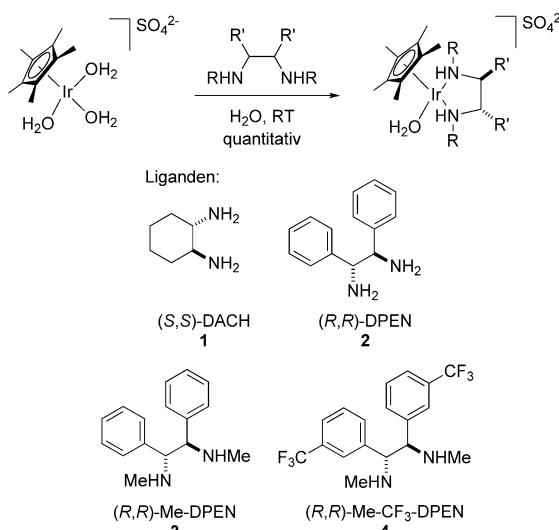


Schema 1. ATH mit Iridium-Diamin-Komplexen.

Ogo, Fukuzumi und Mitarbeiter dokumentierten die Fähigkeit von  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]\text{SO}_4$  ( $\text{bpy} = 2,2'$ -Bipyridin,  $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$ ) zur effektiven Reduktion von Ketonen mithilfe von Formiationen in einem pH-abhängigen Prozess.<sup>[3,4]</sup> Kürzlich zeigten die Gruppen von Xiao<sup>[5]</sup> und Deng<sup>[6]</sup>, dass chirale Iridium(III)-Katalysatoren eine vielversprechende Alternative zu Ruthenium(II)-Systemen für ATH-Prozesse in Wasser sind. Diese katalytischen Systeme werden hergestellt, indem man  $[\{\text{Cp}^*\text{IrCl}_2\}_2]$  mit dem monosulfonylierten Diamin CsDPEN ( $\text{CsDPEN} = \text{N}$ -(Camphersulfonyl)-1,2-diphenyl-

ethylendiamin) und TsDPEN umsetzt. Die Zahl der publizierten Berichte auf diesem Gebiet ist bis heute allerdings geringer als jene von Arbeiten über Ruthenium(II)-basierte Systeme.<sup>[7]</sup> Außerdem nutzt keines dieser Systeme einfache,  $C_2$ -symmetrische, sekundäre Diamine als chirale Liganden.<sup>[8-11]</sup> In Anlehnung an die von Ogo et al. entwickelten Komplexe entschieden wir uns, den Einsatz von chiralen Aquairidiumkomplexen zu untersuchen.

Die chiralen Aquairidium(III)-Komplexe  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{Ligand})(\text{H}_2\text{O})]\text{SO}_4$  wurden problemlos durch Mischen von  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]\text{SO}_4$  mit chiralen Diaminen in Wasser bei Raumtemperatur hergestellt (Schema 2). Diese Komplexe wurden als luft- und feuchtigkeitsstabile Feststoffe isoliert,



Schema 2. Synthese von Iridium(III)-Komplexen.

die direkt in ATH-Reaktionen eingesetzt werden können. Ein Screening von Iridiumkomplexen für die Reduktion von 2-Cyanacetophenon durch das Formiation in einem 1:1-Wasser/Methanol-Gemisch in einem offenen Reaktionskolben wurde durchgeführt. Wie in Tabelle 1 gezeigt, führt die Reaktion mit 0.5 Mol-% des entsprechenden Komplexes und fünf Äquivalenten Natriumformiat bei 70°C zum erwarteten 2-Hydroxynitril mit variablen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 1–5). Die Komplexe mit den Liganden **1** und **2** ergaben niedrige Enantiomerenüberschüsse (47 bzw. 43%; Tabelle 1, Nr. 2 bzw. 3), dagegen erreichte die vom Komplex  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(3)(\text{H}_2\text{O})]\text{SO}_4$  katalysierte Reaktion einen *ee*-Wert für den entsprechenden Alkohol von 83% (Tabelle 1, Nr. 4). An diesem Punkt wurde eine weitere signifikante Verbesserung der Enantioselektivität durch das Einführen

[\*] Dr. H. Vázquez-Villa, Dr. S. Reber, M. A. Ariger,  
Prof. Dr. E. M. Carreira  
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich, HCI H335  
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)  
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>

[\*\*] H.V.-V. dankt dem Ministerio de Educación y Ciencia (Spanien) für ein Postdoktorandenstipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201102732> zu finden.

**Tabelle 1:** ATH-Reaktion von 2-Cyanacetophenon, katalysiert von chiralen Iridium(III)-Komplexen.

		$\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH } 1:1, 70^\circ\text{C}]{[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{Ligand})\text{H}_2\text{O}]SO_4 \text{ (0.5 Mol-\%)}}$	
Nr. <sup>[a]</sup>	Ligand	HCO <sub>2</sub> X	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1	bpy	HCO <sub>2</sub> Na	87
2	1	HCO <sub>2</sub> Na	90
3	2	HCO <sub>2</sub> Na	79
4	3	HCO <sub>2</sub> Na	63
5	4	HCO <sub>2</sub> Na	84
6	4	HCO <sub>2</sub> H	99
			ee [%]
—	—	—	—

[a] Reaktionen wurden bei 70 °C mit 1 mmol Keton in 5 mL eines 1:1-Gemisches von Wasser/Methanol mit 0.5 Mol-% [Cp<sup>\*</sup>Ir(Ligand)H<sub>2</sub>O]SO<sub>4</sub> durchgeführt. [b] Ausbeute und ee-Wert wurden durch GC bestimmt.

einer Trifluormethylgruppe in den Phenylring des Diamins (**4**) erreicht. Mit dem von diesem Liganden abgeleiteten Komplex wurde 2-Hydroxynitril in 95% ee erhalten (Tabelle 1, Nr. 5). Der Einsatz von Ameisensäure anstelle von Natriumformiat verbesserte die katalytische Effizienz (> 99 % Umsatz) ohne Verlust an Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 6). Die Reaktion kann bei pH 2 (Ameisensäure) sowie bei pH 5.5 (Natriumformiat) durchgeführt werden, was ihre Flexibilität erhöht. Diese Situation ist bemerkenswert, da sie sich von der des Ru<sup>II</sup>-TsDPEN-Systems unterscheidet, bei dem eine Reaktionsführung in saurem Milieu zu einer Abnahme der Enantioselektivität führt.<sup>[4c]</sup>

Die Resultate, die mit [Cp<sup>\*</sup>Ir(**4**)(H<sub>2</sub>O)]SO<sub>4</sub> erhalten wurden, veranlassten uns zu weiteren Studien dieses Systems mit verschiedenen substituierten 2-Acetophenonen. Wir wählten die Standardbedingungen gemäß Eintrag 6 in Tabelle 1, bei denen das 2-Cyanacetophenon bei 70 °C in einem 1:1-Gemisch von Wasser/Methanol mit 0.5 Mol-% [Cp<sup>\*</sup>Ir(**4**)(H<sub>2</sub>O)]SO<sub>4</sub> und fünf Äquivalenten Ameisensäure erhitzt wird. Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Generell wurde die Mehrheit der getesteten Substrate unter den Standardbedingungen reduziert und gab die β-Hydroxynitrile in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis zu 99% ee). Sowohl elektronenschiebende als auch -ziehende Substituenten wurden gut in der ATH-Reaktion toleriert; tatsächlich hatte das Substitutionsmuster keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktionszeit, die für vollen Umsatz benötigt wurde. Allerdings wurden die Systeme mit elektronenziehenden Substituenten mit leicht geringerer Selektivität reduziert (Tabelle 2, Nr. 8–10). Es ist bemerkenswert, dass *ortho*-substituierte Arene die Produkte mit höherem Enantiomerenüberschuss lieferten als die entsprechenden *meta*- und *para*-Isomere (Tabelle 2, Nr. 2–6). Im Falle des methoxysubstituierten 2-Cyanacetophenons (Tabelle 2, Nr. 4–6) wurde das *ortho*-Regiosomerk mit 99% ee reduziert, das entsprechende *para*-Regiosomerk lieferte den Alkohol hingegen mit nur 90% ee. Ein ähnlicher Trend wurde für die methylsubstituierten 2-Cyanacetophenone beobachtet (Tabelle 2, Nr. 2 und 3; 99% ee (*ortho*) gegenüber 92% ee (*para*)). Dieser nützliche „*ortho*-Effekt“ wurde auch im Fall von Acetophenonen mit elektronenziehenden Substituenten

**Tabelle 2:** ATH-Reaktion von 2-Cyanacetophenonen mit [Cp<sup>\*</sup>Ir(**4**)(H<sub>2</sub>O)]SO<sub>4</sub>.

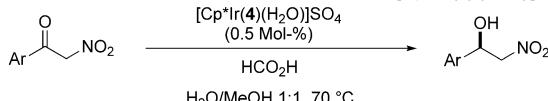
Nr. <sup>[a]</sup>	Ar	$t$ [h]	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[c,d]</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12	96	95
2	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	92	99
3	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	93	92
4	<i>o</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	90	99
5	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	91	97
6	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	90	90
7	<i>o</i> -IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	44	45	99
8	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	87	90
9	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	85	87
10	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	96	87
11	2-Naphthyl	15	88	95
12	1-Thienyl	20	92	73

[a] Reaktionen wurden bei 70 °C mit 1 mmol Keton in 5 mL eines 1:1-Gemisches von Wasser/Methanol mit 0.5 Mol-% Katalysator und fünf Äquivalenten HCO<sub>2</sub>H durchgeführt. [b] Ausbeute des isolierten Produkts. [c] Durch GC oder HPLC an einer chiralen Säule bestimmt. [d] Konfiguration der Produkte wurde als *S* evaluiert.

wie Iod (99% ee) beobachtet. Diese Resultate stehen im Gegensatz zu den vielen Berichten von ATH-Reaktionen von substituierten Acetophenonen, wo *ortho*-substituierte Systeme zu Produkten mit niedrigeren Enantiomerenüberschüssen führen. Zum Beispiel erzeugte die von Ir-CsDPEN katalysierte ATH von 1-(*p*-Methoxyphenyl)ethanon den Alkohol mit 97% ee, während der Enantiomerenüberschuss für das *ortho*-Isomer 85% ee betrug. Derselbe Effekt wurde auch beobachtet, als 1-*p*-Tolylethanol mit dem Ru-TsCYDN-System (TsCYDN = *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-1,2-cyclohexandi-amin) als Katalysator mit 92% ee reduziert wurde, während nur 80% ee für die Reaktion mit 1-*o*-Tolylethanol erhalten wurden.<sup>[5b]</sup>

Die Reduktion von 2-Nitroacetophenon mit dem hier beschriebenen katalytischen System [Cp<sup>\*</sup>Ir(**4**)(H<sub>2</sub>O)]SO<sub>4</sub> und HCO<sub>2</sub>H wurde ebenfalls untersucht (Tabelle 3). Unter den Standardbedingungen für die Reduktion von 2-Acetophenonen wurden 2-Nitroalkohole mit guten Enantiomerenüberschüssen (bis 98% ee) und in moderaten bis guten Ausbeuten (Tabelle 3, Nr. 1–5) erhalten. Die Reduktion von *meta*-Brom-2-nitroacetophenon gelang besser bei einer leichten Modifizierung der Standardbedingungen: Bei Veränderung des Lösungsmittels von Wasser/Methanol zu einem 1:1-Gemisch von Wasser/Ameisensäure, was eine Abnahme des pH-Werts von 5.5 auf 2.0 verursachte, verbesserten sich sowohl Reaktionszeit als auch Ausbeute (Tabelle 3, Nr. 5 und 6) ohne signifikanten Verlust an Enantioselektivität. Diese modifizierten Bedingungen wurden auf die Reduktion von *meta*-Chlor-2-nitroacetophenon angewendet (Tabelle 3, Nr. 7). Das heteroaromatische System 2-Nitro-1-(2-thienyl)ethanon wurde unter den gleichen Bedingungen in moderater Ausbeute und Selektivität reduziert (Tabelle 3, Nr. 9).

Zusammengefasst haben wir einen neuen, einfachen und sehr effizienten chiralen Aquairidium(III) Komplex für die ATH entwickelt. Dieses katalytische System zeigt eine hohe Reaktivität, die exzellenten Enantioselektivitäten (bis

**Tabelle 3:** ATH-Reaktion von 1-Nitroketonen mit  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(4)(\text{H}_2\text{O})]\text{SO}_4$ .

Nr. <sup>[a,b]</sup>	Ar	t [h]	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	ee <sup>[d]</sup>
1 <sup>[a]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5	85	95
2 <sup>[a]</sup>	o-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	51	99
3 <sup>[a]</sup>	p-tBuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	77	92
4 <sup>[a]</sup>	o-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	75	98
5 <sup>[a]</sup>	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	35	94
6 <sup>[b]</sup>	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	78	93
7 <sup>[b]</sup>	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	81	92
8 <sup>[a]</sup>	2-Naphthyl	10	78	93
9 <sup>[b]</sup>	2-Thienyl	9	50	76

[a] Reaktionen wurden bei 70 °C mit 1 mmol Keton in 5 mL eines 1:1-Gemisches von Wasser/Methanol mit 0.5 Mol-% Katalysator und fünf Äquivalenten HCO<sub>2</sub>H durchgeführt. [b] Reaktionen wurden bei 70 °C mit 1 mmol Keton in 5 mL eines 1:1-Gemisches von Wasser/HCO<sub>2</sub>H mit 0.5 Mol-% Katalysator und fünf Äquivalenten HCO<sub>2</sub>H durchgeführt. [c] Ausbeute des isolierten Produkts. [d] Durch HPLC an einer chiralen Säule bestimmt. [e] Konfiguration der Produkte wurde als S evaluiert.

99 % ee) für verschiedene  $\alpha$ -Cyan- und  $\alpha$ -Nitroketone führt. Ein zusätzlicher Vorteil dieses Katalysators ist der beobachtete „ortho-Effekt“, der die *ortho*-substituierten aromatischen Alkohole mit hohen Enantiomerenüberschüssen liefert. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass die Diamine direkt als chirale Liganden verwendet werden können, ohne Umwandlung in das entsprechende Sulfonamid. Dies führt zu einer signifikanten Vereinfachung der Struktur der Liganden, wodurch deren Herstellung wesentlich kostengünstiger wird. Zusätzlich öffnet es neue Möglichkeiten für das Ligandendesign, das nun nicht mehr auf Sulfonamide beschränkt ist. Weitere Untersuchungen dieser katalytischen Iridium(III)-Systeme sind im Gange.

Eingegangen am 20. April 2011  
Online veröffentlicht am 25. August 2011

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse · Iridium · Ketone · Wasser · Wasserstofftransfer

- [1] Neuere Übersichten über die ATH: a) T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393; b) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 226; c) J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, G. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237; d) K. Everaere, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 67; e) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103; f) C. Wang, X. Wu, J. Xiao, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1750. Aktuelle Übersicht über die Ir-katalysierte ATH: g) O. Saidi,

M. J. Williams, *Topics in Organometallic Chemistry*, Bd. 34 (Hrsg.: P. G. Andersson), Springer, Heidelberg, **2011**, S. 77.

- [2] a) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738; b) A. Fujii, N. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521; c) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Akariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562.  
[3] Neuere durch Rutheniumkomplexe katalysierte Reaktionen:  
a) Y. Li, Z. Li, W. Li, Q. Wang, F. Tao, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2513; b) P. N. Liu, P. M. Gu, F. Wang, Y. Q. Tu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 169; c) M. Watanabe, K. Murata, T. Ikayriya, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1712; d) D. S. Matharu, D. J. Morris, G. Y. Clarkson, M. Wills, *Chem. Commun.* **2006**, 3232; e) A. Zaitsev, H. Adolfsson, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5129–5132; f) X. Wu, X. Li, F. King, J. Xiao, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3407; g) J. Hannedouche, G. Y. Clarkson, M. Wills, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 986; h) D. Sterk, M. S. Stephan, B. Mohar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 535; i) X. Li, X. Wu, W. Chen, F. E. Hancock, F. King, J. Xiao, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3321; j) Y. Ma, H. Liu, L. Chen, X. Cui, J. Zhu, J. Deng, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2103.  
[4] a) S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3020; b) T. Abura, S. Ogo, Y. Watanabe, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4149; c) S. Ogo, N. Makihara, Y. Kaneko, Y. Watanabe, *Organometallics* **2001**, 20, 4903; d) S. Ogo, N. Makihara, Y. Watanabe, *Organometallics* **1999**, 18, 5470.  
[5] a) X. Li, J. Blacker, I. Houson, X. Wu, J. Xiao, *Synlett* **2006**, 1155; b) W. Wu, D. Vinci, T. Ikariya, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2005**, 4447; Beispiel eines Iridium(III)-Katalysators für die Transferhydrierung von Aldehyden: c) X. Wu, J. Liu, X. Li, A. Zanotti-Gerosa, F. Hancock, D. Vinci, J. Ruan, J. Xiao, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6718.  
[6] a) F. Wang, H. Liu, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, Y. Jiang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9424.  
[7] Andere Beispiele iridumbasierter Katalysatoren: a) Z.-R. Dong, Y.-Y. Li, J.-S. Chen, B.-Z. Li, Y. Xing, J.-X. Gao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1043; b) T. Thorpe, J. Blacker, S. M. Brown, C. Bubert, J. Crosby, S. Fitzjohn, J. P. Muxworthy, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4041; c) K. Murata, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2186; d) K. Mashima, T. Abe, K. Tani, *Chem. Lett.* **1998**, 1199; e) O. Soltani, M. A. Ariger, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4196; f) O. Soltani, M. A. Ariger, H. Vázquez-Villa, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2893; g) S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2481; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2447.  
[8] Übersicht über aktuelle Fortschritte bei asymmetrischen, durch Iridiumkomplexe katalysierten Hydrosilylierungen, Transferhydrierungen und Hydrierungen von Ketonen: R. Malacea, R. Poli, E. Manouri, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 729.  
[9] Diskussion über die asymmetrische Transferhydrierung in Wasser mit Pt-Gruppen-Metallkatalysatoren: X. Wu, C. Wang, J. Xiao, *Platinum Met. Rev.* **2010**, 54, 3.  
[10] Aminoalkohole wurden in der asymmetrischen Transferhydrierung von Acetophenon untersucht und liefern Phenylethanol mit 35–87 % ee: X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 247, 153.  
[11] Aminosulfoxide als Liganden für Iridium in der asymmetrischen Transferhydrierung von Acetophenonen: D. G. I. Petra, P. C. J. Kramer, A. L. Spek, H. E. Schoemaker, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3010.