

Einsatz von Wasserstoff bei der asymmetrischen organokatalytischen Hydrierung mithilfe der Staffelkatalyse

Feng Shi und Liu-Zhu Gong*

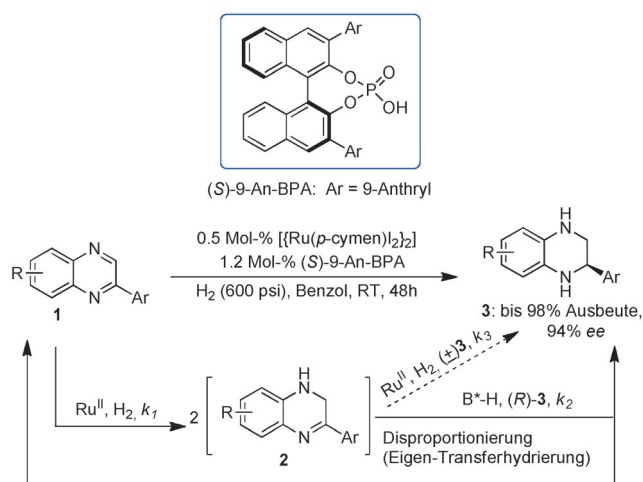
Enantioselektivität · Hydrierungen · Organokatalyse · Staffelkatalyse

Die asymmetrische Hydrierung mit reinem Wasserstoff ist ein nahezu rückstandsfreies Verfahren zur Herstellung einer Vielzahl chiraler Moleküle und spielt darum in der organischen Synthese eine wesentliche Rolle. Für die Enantioselektivität dieser Umsetzung sind die chiralen Liganden in den Übergangsmetallkomplexen entscheidend, die sowohl den Wasserstoff als auch die ungesättigten chemischen Bindungen aktivieren.^[1] Die Übergangsmetallkatalysierte Reaktion ist das gängigste und verlässlichste Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung. Daneben werden hochaktive Hydriddonoren wie Hantzsch-Ester (HEH) als externe Reduktionsmittel in organokatalytischen enantioselektiven Reduktionen eingesetzt,^[2] doch Wasserstoff wird als ein bei derartigen Synthesen inerte Stoff betrachtet.

Kürzlich allerdings wurden diese klassischen Konzepte durch Berichte von Zhou et al. über die elegante asymmetrische Hydrierung von N-Heterocyclen widerlegt.^[3–5] Dabei nutzten sie einen Staffelkatalysator aus einem Rutheniumkomplex und einer chiralen Phosphorsäure,^[6,7] und das Wasserstoffgas ist an der durch die chirale Phosphorsäure katalysierten Hydrierung eines Heteroarens beteiligt und ersetzt dabei den aktiven Hydriddonor als eigentliches Reduktionsmittel.

Rueping et al. berichteten, dass 2-Arylchinoxaline und andere heterocyclische Verbindungen in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure als Katalysator eine äußerst enantioselektive Transferhydrierung mit HEH eingehen.^[8] Xiao et al. zeigten auf, dass die Kombination chiraler Ir^{III}-Katalysatoren mit Brønsted-Säuren eine äußerst enantioselektive Hydrierung acyclischer Ketimine ermöglicht, wobei Wasserstoff als Reduktionsmittel verwendet wurde.^[9] Inspiriert durch diese Befunde schlugen Zhou et al. die asymmetrische Hydrierung von Chinoxalinen **1** zu chiralen Tetrahydrochin-

oxalinen **3** durch Staffelkatalyse mit $[\{\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{I}_2\}_2]$ und Phosphorsäurederivaten auf Binol-Basis (BPA; Binol = 1,1'-Bi-2-naphthol) vor.^[3] Bei der Hydrierung der Chinoxaline **1** mit Wasserstoff in Gegenwart von Ruthenium(II) wurden die Dihydrochinoxaline **2** effizient gebildet (Schema 1). Diese



Schema 1. Disproportionierung von Dihydrochinoxalinen.

reagierten anschließend in einer Eigen-Transferhydrierung, die entweder durch eine Brønsted-Säure ($\text{B}^*\text{-H}$) oder den Rutheniumkomplex katalysiert wurde, zu den Ausgangsverbindungen **1** und den Tetrahydrochinoxalinen **3**. Die erste Ruthenium(II)-katalysierte Hydrierung ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Die enantioselektive Reduktion von **2** verlief viel schneller als die durch den Rutheniumkomplex katalysierte nichtselektive Reaktion, sodass die staffelkatalysierte Reduktion der Chinoxaline **1** insgesamt mit exzellenten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten gelang. Wesentlich dabei ist, dass die Chinoxaline **1** als Hydrid-Shuttle fungieren, indem sie das Wasserstoffgas in die aktive Hydridquelle **2** umwandeln.

Dieser Befund ließ vermuten, dass eine katalytische Menge an Hydridquelle oder -vorstufe zusammen mit dem Rutheniumkomplex und der chiralen Phosphorsäure eine echte organokatalytische enantioselektive Hydrierung von N-

[*] Dr. F. Shi

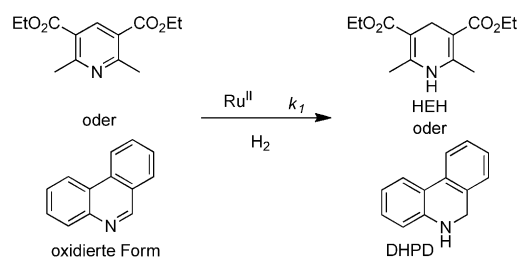
School of Chemistry & Chemical Engineering
Jiangsu Normal University (China)

Prof. L.-Z. Gong

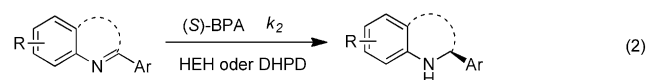
Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale
and Department of Chemistry
University of Science and Technology of China
Hefei, 230026 (China)

E-Mail: gonglz@ustc.edu.cn

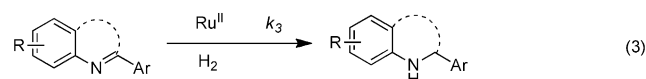
Heterocyclen mit Wasserstoff als eigentlichem Reduktionsmittel ermöglichen könnte. Die Hydridquelle, HEH und seine Analoga, könnte katalytisch durch partielle Hydrierung der entsprechenden N-Heterocyclen mit Wasserstoff in Gegenwart des Rutheniumkomplexes [Gl. (1)] regeneriert werden.



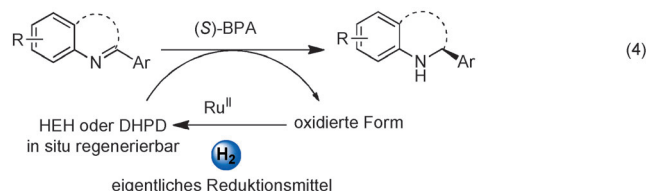
Man weiß, dass Arylheterocyclen eine enantioselective Transferhydrierung mit HEH-analogen Hydridendonoren als Reduktionsmittel in Gegenwart einer chiralen BPA eingehen [Gl. (2)].^[8] Allerdings kann durch den Ru^{II} -Komplex kataly-



siert auch eine unerwünschte nichtstereoselektive Hydrierung des Arylheterocyclen mit Wasserstoff ablaufen, die mit der durch die chirale Phosphorsäure katalysierten asymmetrischen Transferhydrierung konkurriert [Gl. (3)].

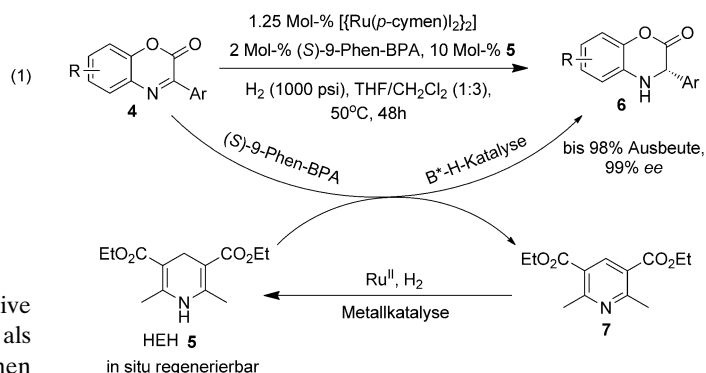


Ungeachtet dieser Tatsache ist eine exzellente Enantioselectivität dennoch möglich, solange die Geschwindigkeit der BPA-katalysierten Transferhydrierung (k_2) wesentlich größer ist als die der unerwünschten Nebenreaktion (k_3). Damit sollte die Staffelkatalyse, bei der Ruthenium, eine chirale BPA und eine katalytische Menge eines regenerierbaren Hydridendonors genutzt werden, eine asymmetrische Hydrierung ermöglichen, bei der die chirale BPA die Stereochemie reguliert [Gl. (4)].



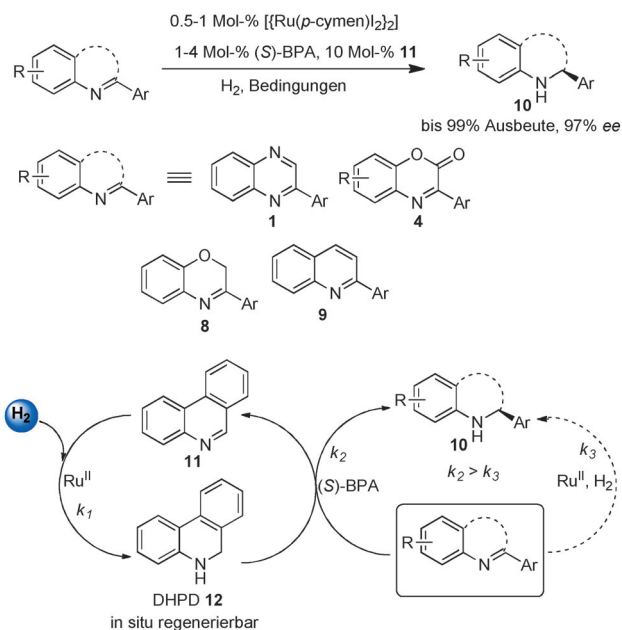
Zhou et al. nutzten nun diese Strategie erfolgreich für die asymmetrische Hydrierung von Benzoxazinonen **4** in Gegenwart von $(S)\text{-9-Phen-BPA}$ und einer katalytischen Menge

an HEH (**5**). Nach seiner Beteiligung an der phosphorsäurekatalysierten enantioselectiven Transferhydrierung der Benzoxazinone **4** konnte HEH in situ durch Hydrierung seiner oxidierten Form Diethyl-2,6-dimethylpyridin-3,5-dicarboxylat (**7**) mit Wasserstoff in Gegenwart des Katalysators $[\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{I}_2]_2$ regeneriert werden (Schema 2).^[4]



Scheme 2. Asymmetrische Hydrierung von Benzoxazinonen mittels einer katalytischen Menge an HEH. 9-Phen = 9-Phenanthryl.

In einer Folgearbeit hat dieselbe Arbeitsgruppe kürzlich herausgefunden, dass 9,10-Dihydrophenanthridin (DHPD, **12**) statt dem gewöhnlich verwendeten HEH als neue und leicht regenerierbare Wasserstoffquelle eingesetzt werden kann. DHPD ermöglichte die sanfte Transferhydrierung einer Vielzahl von aromatischen N-Heterocyclen einschließlich Chinoxalinen (**1**), Benzoxazinonen (**4**), Benzoxazinen (**8**) und Chinolinen (**9**) (Schema 3).^[5] Außerdem kann dieses Reagens einfach durch Hydrieren von Phenanthridin (**11**) mit dem Rutheniumkomplex als Katalysator unter milden Reakti-



Scheme 3. Asymmetrische Hydrierung aromatischer Verbindungen mittels einer katalytischen Menge an DHPD.

onsbedingungen hergestellt werden. Analog wie bei der Ru^{II}/BPA-Staffelkatalyse lieferte die asymmetrische Transferhydrierung von aromatischen Verbindungen mit DHPD unter Verwendung von (S)-BPA als Katalysator die enantiomeren Produkte **10** und Phenanthridin (**11**). Letzteres wurde anschließend durch Wasserstoff in Gegenwart des Rutheniumkomplexes reduziert, was DHPD für den nächsten Katalysezyklus regenerierte. Die exzellenten Enantioselektivitäten dieser Umsetzungen können damit erklärt werden, dass die Geschwindigkeit der BPA-katalysierten Transferhydrierung (k_2) deutlich größer ist als die der unerwünschten Nebenreaktion (k_3). Mithin ermöglicht das multiple Katalysatorsystem aus Rutheniumkomplex, Phenanthridin und Phosphorsäure die Verwendung von Wasserstoff als eigentlichem Reduktionsmittel für die asymmetrische Hydrierung von heterocyclischen Verbindungen mit exzellenten Enantioselektivitäten.

Der hier vorgestellte Prozess unterscheidet sich von der klassischen durch chirale Liganden gesteuerten asymmetrischen Hydrierung. Er ist deshalb eine vollständig neue Strategie zur asymmetrischen Hydrierung. Diese Vorgehensweise mit Wasserstoff als eigentlichem Reduktionsmittel und einer katalytischen Menge an HEH ist atomökonomischer als die klassische Transferhydrierung mit HEH oder anderen Hydridreagentien allein.^[2] Zudem bestätigen diese erfolgreichen Reaktionen, dass eine Kombination von Metallen mit Organokatalysatoren in der Tat ein tragfähiges Konzept für die Gestaltung neuer Reaktionen und insbesondere von asymmetrischen katalytischen Reaktionen bietet.^[7,10]

Eingegangen am 31. Mai 2012

Online veröffentlicht am 9. Oktober 2012

- [1] a) R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356–5362; b) W.-J. Tang, X.-M. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069; c) Q.-L. Zhou, *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [2] Z. Chao, S.-L. You, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498–2518.
- [3] Q.-A. Chen, D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, Y. Duan, H.-J. Fan, Y. Yang, Z. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6126–6129.
- [4] Q.-A. Chen, M.-W. Chen, C.-B. Yu, L. Shi, D.-S. Wang, Y. Yang, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432–16435.
- [5] Q.-A. Chen, K. Gao, Y. Duan, Z.-S. Ye, L. Shi, Y. Yang, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2442–2448.
- [6] Für frühere Berichte zur Staffelkatalyse mit Ru und einer chiralen Phosphorsäure siehe: a) Q. Cai, Z. Zhao, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7564–7567; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7428–7431; b) Q. Cai, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8848–8851; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666–8669.
- [7] Übersichtsbeiträge zur Kombination von Organo- mit Metallkatalyse: a) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745–2755; b) P. de Armas, D. Tejedor, F. García-Tellado, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1029–1032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1013–1016; c) C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999–3025; d) J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422–434; e) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350–9365; f) Z. Han, C. Wang, L. Gong in *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Band 2 (Hrsg.: K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, **2012**, S. 697–740.
- [8] a) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765–3768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686; b) M. Rueping, F. Tato, F. R. Schoepke, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2688–2691.
- [9] a) C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450–14451; b) C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967–6969.
- [10] Neuere Beispiele: a) M. Terada, Y. Toda, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2135–2139; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2093–2097; b) Z.-Y. Han, D.-F. Chen, Y.-Y. Wang, R. Guo, P.-S. Wang, C. Wang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6532–6535.