

Ferngesteuerte iridiumkatalysierte asymmetrische Hydrierung von terminalen 1,1-Diaryllalkenen**

Tatiana Besset,* Rafael Gramage-Doria und Joost N. H. Reek*

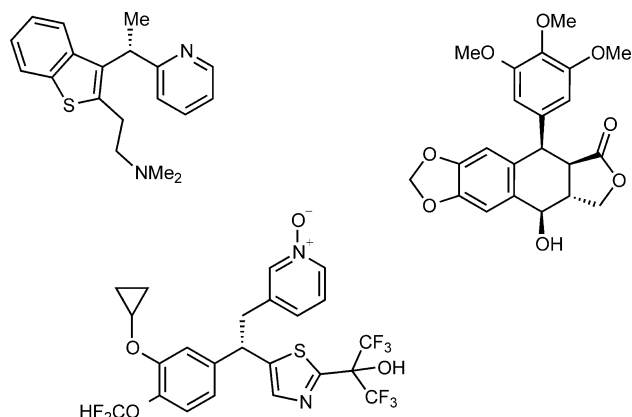
Asymmetrische Hydrierungen · Dirigierende Gruppen · Enantioselektivität · Iridiumkatalysatoren · Terminale Alkene

Die Übergangsmetallkatalysierte asymmetrische Hydrierung von C-C-Doppelbindungen ist eines der Vorzeigebeispiele für die Bedeutung der homogenen Katalyse sowohl für die Industrie als auch für die wissenschaftliche Forschung. Diese Umwandlung ist mit der Addition von molekularem Wasserstoff an Alkene in Gegenwart katalytischer Mengen eines chiralen Übergangsmetallkomplexes verbunden und stellt ein atomökonomisches und leistungsfähiges Verfahren zur Synthese von optisch aktiven Verbindungen dar. In den letzten Jahrzehnten wurden auf diesem Gebiet beträchtliche Fortschritte erzielt, und jetzt kann durch die Anwendung von katalytischen Systemen, die durch kombinatorische Screenings entdeckt wurden oder auf rational entwickelten (supramolekularen) Liganden beruhen, eine breite Palette von Produkten in enantiomerenreiner Form hergestellt werden.^[1] Während Rutheniumkomplexe besonders gute Ergebnisse bei der asymmetrischen Hydrierung von Iminen und Ketonen erzielten, wird die asymmetrische Hydrierung von C-C-Doppelbindungen immer noch vornehmlich mit Rhodiumkomplexen durchgeführt. Im letzteren Fall muss eine zweizählige Koordination des Substrats an den Metallkatalysator über die Doppelbindung und eine polare funktionelle Gruppe (z. B. eine Carbonyl- oder Alkoholfunktion) erfolgen, damit die Reaktion mit hoher Selektivität abläuft. Damit sind diese Katalysatoren auf Substrate mit beispielsweise Amid- oder Estergruppen neben dem Alken beschränkt. Die Hydrierung von Alkenen, die nicht solche Gruppen enthalten, stellt immer noch eine Herausforderung dar.^[2] Deshalb ist die Entwicklung neuer Methoden, die für diese Substrate geeignet sind, von großem Interesse.^[3]

Seit der bahnbrechenden Arbeit von Crabtree et al., die den achiralen Iridiumkomplex $[\text{Ir}(\text{pyr})(\text{PCy}_3)(\text{cod})]\text{PF}_6$

(pyr = Pyridin, Cy = Cyclohexyl, cod = 1,5-Cyclooctadien) als wirksamen Katalysator für die Umwandlung von nichtfunktionalisierten Alkenen identifizierten, wurden enorme Anstrengungen in Richtung der asymmetrischen Hydrierung derartiger Alkene unternommen.^[4] Insbesondere die Anwendung von chiralen $\text{Ir}(\text{P,N})$ - und $\text{Ir}(\text{P,O})$ -Komplexen als Katalysatorvorstufen durch Pfaltz und Mitarbeiter ebnete den Weg für die Herstellung enantiomerenangereicherter Kohlenwasserstoffe aus nichtfunktionalisierten Alkenen.^[5] Es gibt jedoch noch Spielraum für die Entwicklung leistungsfähiger Verfahren, speziell für die asymmetrische Hydrierung von terminalen 1,1-disubstituierten Alkenen, die nichtkoordinierende Substituenten tragen. Tatsächlich sind 1,1-Diaryl- und 1,1-Dialkylalkene sehr herausfordernde und äußerst nützliche Substrate.^[2b,e] Die entsprechenden chiralen Alkan-einheiten sind in verschiedenen biologisch aktiven Verbindungen zu finden (Schema 1), und neue Syntheseverfahren, die eine schnelle Synthese und eine wirksame nachfolgende Modifizierung ermöglichen, sind sehr wünschenswert.^[6]

Bisher wurde die Enantioselektivität der Hydrierung von 1,1-Diaryllalkenen gewöhnlich durch die Koordination einer polaren dirigierenden Gruppe an eine der Arylgruppen in rhodiumkatalysierten Reaktionen gewährleistet^[7] oder durch sterische Differenzierung zwischen zwei chemisch unterschiedlichen Arylgruppen in Systemen auf Iridiumbasis.^[2a,8] In beiden Fällen haben die Systeme einen ziemlich begrenzten Anwendungsbereich. Unlängst wurde ein neues Verfah-



Schema 1. Beispiele für pharmazeutisch wichtige Verbindungen, die eine chirale 1,1-Diaryleinheit enthalten.

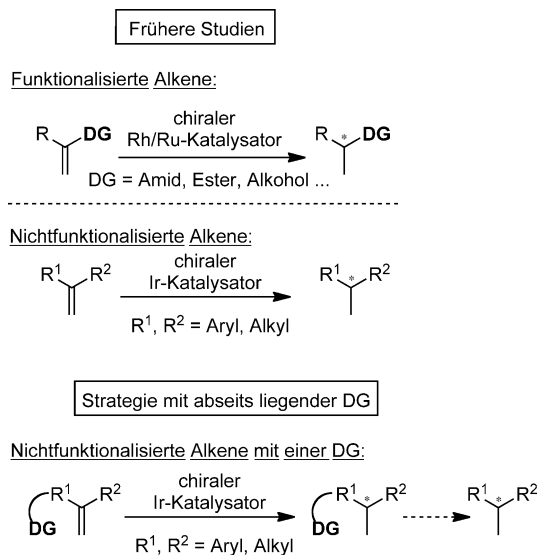
[*] Dr. T. Besset,^[4] Dr. R. Gramage-Doria, Prof. Dr. J. N. H. Reek
Supramolecular and Homogeneous Catalysis, van't Hoff Institute
for Molecular Sciences, University of Amsterdam
Science Park 904, 1098 XH Amsterdam (Niederlande)
E-Mail: tatiana.besset@insa-rouen.fr
j.n.h.reek@uva.nl

Homepage: <http://www.science.uva.nl/research/imc/HomKat>

[†] Derzeitige Adresse: Laboratory COBRA UMR 6014 & FR 3038,
IRCOF, Université de Rouen
1, Rue Tesnière, 76821 Mont St Aignan Cedex (Frankreich)

[**] T.B. und R.G.-D. danken für die finanzielle Unterstützung durch die
Eastman Chemical Company bzw. das Rubicon Program der NWO.

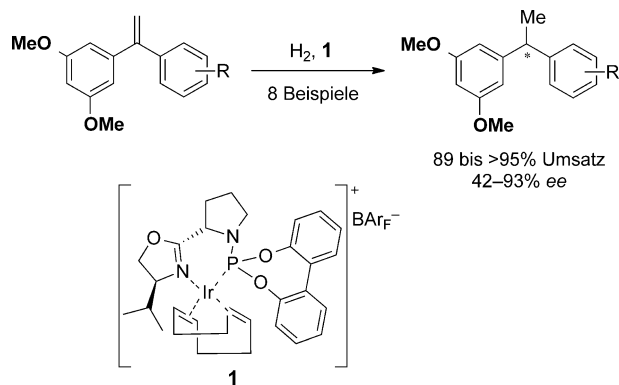
ren auf diesem Gebiet vorgestellt – die Verwendung von (umwandelbaren) dirigierenden Gruppen, die abseits des Alkens liegen (Schema 2). Diese auf dirigierenden Gruppen



Schema 2. Stand der Technik der asymmetrischen Hydrierung von terminalen Alkenen (oben) und die auf dirigierenden Gruppen basierende Verfahrensweise (unten).

basierende Verfahrensweise hat sich bereits bei Umwandlungen von C-H-Bindungen bewährt, wo sie in den letzten zwei Jahrzehnten wirksam angewendet wurde.^[9] Im Unterschied zur direkten Substitution von Alkenen mit polaren funktionellen Gruppen kann eine abseits liegende dirigierende Gruppe (DG), die in der Regel an einen nichtpolaren Substituenten des Alkens gebunden ist, nach der Hydrierung entfernt oder in nützliche Funktionalitäten umgewandelt werden.

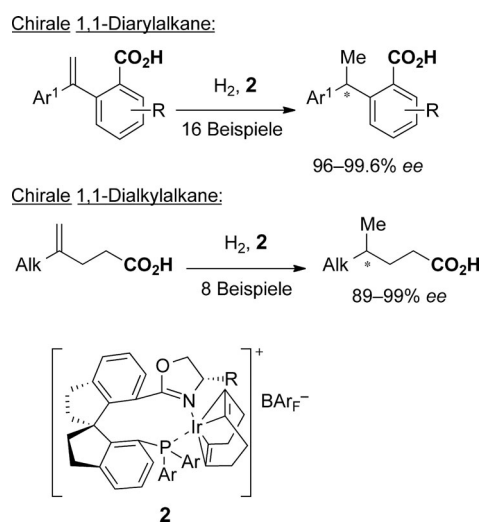
Vor kurzem demonstrierten Bess und Sigman^[10] eine neue Methode zum Aufbau von hoch enantiomerenangereicherten nichtfunktionalisierten 1,1-Diarylalkanen (Schema 3). Ihr Verfahren beruht auf einer *meta*-substituierten dirigierenden Gruppe (einer 3,5-Dimethoxy-substituierten Arylgruppe), die in Gegenwart des chiralen Ir(P,N)-Katalysators **1** die gewünschte asymmetrische Hydrierung mit den bisher höchsten



Schema 3. Iridiumkatalysierte asymmetrische Hydrierung von Diarylalkenen.

Enantioselektivitäten fördert (bis 93 % ee).^[2b,8] Nach Bess und Sigman könnte die hohe Enantioselektivität auf eine günstige π - π -Wechselwirkung zwischen dem methoxylierten Ring und dem Katalysator zurückzuführen sein. Da über die Entfernung oder Umwandlung der Methoxygruppen noch nicht berichtet wurde, hat diese Umwandlung einen ziemlich begrenzten Anwendungsbereich; das Beispiel ist jedoch wesentlich als Beleg für das Prinzip ferngesteuerter Hydrierungen.

Der tatsächliche Durchbruch diesbezüglich ist das allgemeinere Verfahren, das von Zhou und Mitarbeitern entwickelt wurde. Sie berichten über die Synthese von enantiomerenangereicherten terminalen 1,1-Diarylalkanen über eine iridiumkatalysierte Hydrierung (Schema 4)^[11], die durch die

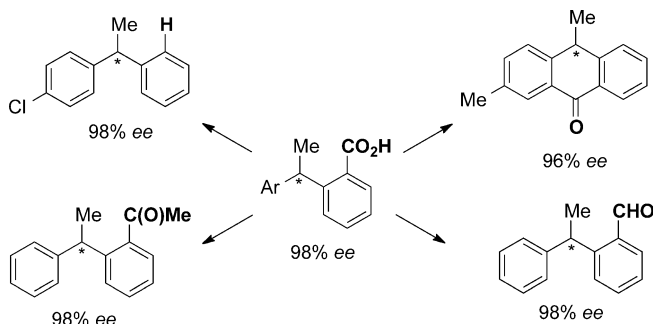


Schema 4. Iridiumkatalysierte asymmetrische Hydrierung von 1,1-Diaryl- und 1,1-Dialkylalkanen, die durch die Carboxygruppe gesteuert wird.

entfernbarer und umwandelbarer Carboxygruppe (-CO₂H) ferngesteuert wird.^[12] Diese Gruppe erwies sich als hocheffektiv für enantioselektive Umwandlungen in Gegenwart des Iridiumkomplexes **2** eines chiralen Phosphan-Oxazolin-Liganden mit spirocyclischem Rückgrat. Eine Auswahl von terminalen 1,1-Diarylalkanen, die eine *ortho*-Carboxygruppe trugen, wurde mit sehr hoher Enantioselektivität hydriert (96–99.6 % ee), und das System war auch mit heterocyclischen Systemen, wie Furan- und Thiopheneinheiten, verträglich. Vorher wurde aufgezeigt, dass rutheniumkatalysierte Hydrierungen von Diarylketonen, wie die von Noyori und Mitarbeitern entwickelten, vom Vorhandensein einer *ortho*-substituierten Arylgruppe profitierten, die eine hohe Enantioselektivität begünstigte.^[13] In dem gängigen Beispiel, über das die Forschungsgruppe von Zhou berichtete, scheint die Koordination der Carboxygruppe an den Iridiumkomplex eine entscheidende Rolle bei der Enantiodiskriminierung zu spielen; so ist beispielsweise die durch eine Estereinheit bewirkte sterische Ausrichtung unwirksam. Die Ausweitung dieser Umwandlung auf schwierigere 1,1-Dialkylalkane führte zu bemerkenswerten Ergebnissen. Es wurden hohe Enantioselektivitäten (89–99 % ee) und hervorragende Aus-

beuten (91–97 %) erzielt, und somit wurde ein neuer, direkter Syntheseweg zu sehr nützlichen chiralen γ -Methylfettsäuren entwickelt.^[14]

Interessanterweise gelang es Zhou und Mitarbeitern, die Carbonsäurefunktion in den chiralen 1,1-disubstituierten Alkanen nach Belieben leicht umzuwandeln, wobei die Enantiomerenreinheit beibehalten wurde (Schema 5). Ein



Schema 5. Beispiele für direkte Umwandlungen der dirigierenden Gruppe.

Ein-Topf-Verfahren aus asymmetrischer Hydrierung und anschließender Decarboxylierung führte zu chiralen 1,1-Diaryllalkanen ohne jegliche Spuren der dirigierenden Gruppe. Diese Reaktionsfolge macht diese Produktklasse jetzt grundsätzlich zugänglich. Die Carboxygruppe kann außerdem in ein Keton oder Aldehyd umgewandelt oder kann vorher in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Reaktion genutzt werden. Ähnliche Umwandlungen von chiralen 1,1-Dialkylalkanen, die eine Carboxygruppe tragen, sind möglich. Bemerkenswerterweise wurde erst vor kurzem die gleiche dirigierende Carboxygruppe in einer supramolekular gesteuerten Hydroformylierung mit hoher Regioselektivität eingesetzt; es wurde außerdem über weitere chemische Umwandlungen berichtet.^[12c]

Die Verwendung von abseits liegenden dirigierenden Gruppen bei der iridiumkatalysierten asymmetrischen Hydrierung von nichtfunktionalisierten terminalen Alkenen ist ein bedeutender Durchbruch. Sie ermöglicht den direkten atomökonomischen Zugang zu nützlichen organischen Gerüsten und ebnet so den Weg zu industriellen Anwendungen derartiger Systeme. Wie die Untersuchungen der Forschungsgruppen von Zhou und Sigman zeigten, sind jetzt bei dieser schwierigen Klasse von Alkensubstraten hervorragende Enantioselektivitäten zusammen mit hohen Ausbeuten erzielbar, während der Umsatz (Aktivität) in diesem Stadium eher schlecht ist. Darüber hinaus wurden die Entfernung der dirigierenden Carboxygruppe und ihre nachfolgende Modifizierung zu anderen funktionellen Gruppen unter Beibehaltung der Enantiomerenreinheit, selbst in Ein-Topf-Tandemreaktionen, aufgezeigt. Die Entwicklung neuer dirigierender Gruppen, die leicht und generell eingeführt werden können und für weitere Umwandlungen nach der Hydrierung genutzt werden können, ist wünschenswert und wird den Anwendungsbereich dieses Verfahrens noch mehr erweitern. Wenn weitere derartige dirigierende Gruppen genutzt werden

können und die Aktivität der Katalysatoren weiter gesteigert werden kann, wird diese Strategie in der übergangsmetall-katalysierten Hydrierung neue Möglichkeiten zur Einführung der Chiralität bei der Synthese biologisch wichtiger Verbindungen eröffnen.

Eingegangen am 9. April 2013

Online veröffentlicht am 24. Juli 2013

- [1] a) P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 728–754; b) Y. Zhu, K. Burgess, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1623–1636; c) Q.-A. Chen, Z.-S. Ye, Y. Duan, Y.-G. Zhou, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 497–511; d) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029–3069; e) R. Bellini, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek, *Isr. J. Chem.* **2012**, 52, 613–629; f) G. Erre, S. Enthaler, K. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 471–491; g) L. Eberhardt, D. Armspach, J. Harrowfield, D. Matt, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 839–864.
- [2] a) D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7912–7916; b) O. Pàmies, P. G. Andersson, M. Diéguez, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14232–14240; c) T. L. Church, P. G. Andersson, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 513–531; d) K. Källström, I. Munslow, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3194–3200; e) X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272–3296.
- [3] S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1928–1930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1896–1898.
- [4] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 141, 205–215.
- [5] a) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402–1411, zit. Lit.; b) S. Bell, B. Wuestenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, 311, 642–644.
- [6] a) W. J. Moree, B.-F. Li, F. Jovic, T. Coon, J. Yu, R. S. Gross, F. Tucci, D. Marinkovic, S. Zamani-Kord, S. Malany, M. J. Bradbury, L. M. Hernandez, Z. O'Brien, J. Wen, H. Wang, S. R. J. Hoare, R. E. Petroski, A. Sacca, A. Madan, P. D. Crowe, G. Beaton, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5307–5310; b) P. D. O'Shea, C.-Y. Chen, W. Chen, P. Dagneau, L. F. Frey, E. J. J. Grabowski, K. M. Marcantonio, R. A. Reamer, L. Tan, R. D. Tillyer, A. Roy, X. Wang, D. Zhao, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3021–3030; c) S. Messaoudi, A. Hamze, O. Provot, B. Treguiet, J. R. De Losada, J. Bignon, J.-M. Liu, J. Wdziczak-Bakala, S. Thoret, J. Dubois, J.-D. Brion, M. Alami, *ChemMedChem* **2011**, 6, 488–497.
- [7] X. Wang, A. Guram, S. Caille, J. Hu, J. P. Preston, M. Ronk, S. Walker, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1881–1883.
- [8] J. Mazuela, P.-O. Norrby, P. G. Andersson, O. Pàmies, M. Diéguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13634–13645.
- [9] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169.
- [10] E. N. Bess, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2013**, 15, 646–649.
- [11] S. Song, S.-F. Zhu, Y.-B. Yu, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1596–1599; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1556–1559.
- [12] Beispiele für die Verwendung der Carboxygruppe als dirigierende Gruppe: a) X. Sun, L. Zhou, C.-J. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2677–2680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2623–2626; b) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788–802 zit. Lit.; c) P. Dydio, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3970–3974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3878–3882.
- [13] a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 40–75; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40–73; b) F. Schmidt, R. T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 454–470.
- [14] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, M. E. Welker, D. Bläser, R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8105–8107.