

Asymmetrische Katalyse über die Ligandensphäre von oktaedrischen Komplexen mit chiralem Metallzentrum

Lei Gong, Liang-An Chen und Eric Meggers*

Asymmetrische Katalyse · Chirale Metallzentren ·
Homogene Katalyse · Koordinationschemie

Aufgrund der Beziehung zwischen Struktur und Funktion in der Chemie ist der Zugang zu neuartigen chemischen Strukturen ein treibender Faktor für die Entdeckung neuer chemischer Funktionen. Unter diesem Blickwinkel betrachtet, liegt die beachtliche Nützlichkeit der oktaedrischen Geometrie sechsfach koordinierter Metallkomplexe darin begründet, dass ihre stereochemische Vielseitigkeit mit der Fähigkeit gepaart wird, Zugang zu chemischem Raum zu ermöglichen, der für rein organische Verbindungen möglicherweise nicht erreichbar ist. In diesem Kurzaufsatz möchten wir inerte oktaedrische Metallkomplexe mit metallzentrierter Chiralität als aufkommende Klasse metallgestützten asymmetrischen „Organokatalysatoren“ vorstellen. Die Ausnutzung der oftmals starren und globulären Gerüste sowie die vielfältige Stereochemie versprechen neue Anwendungsmöglichkeiten auf dem Gebiet der Katalyse.

1. Einführung

Die Forschung auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse wird von der wachsenden Nachfrage nach optisch aktiven Verbindungen sowohl aus der chemischen als auch der pharmazeutischen Industrie angetrieben.^[1,2] Wir möchten hier eine Klasse kürzlich in Erscheinung getretener asymmetrischer Katalysatoren vorstellen, die formal nicht klar einem der Hauptbereiche der Katalyse – Biokatalyse, Organokatalyse und Übergangsmetallkatalyse – zugeordnet werden können, und zwar oktaedrische Übergangsmetallkomplexe mit metallzentrierter Chiralität, die in Bezug auf ihre Ligandensphäre und Konfiguration inert sind.^[3,4] In diesen metallgestützten asymmetrischen „Organokatalysatoren“ dient das zentrale Übergangsmetallatom als struktureller Ankerpunkt, der eine chirale Umgebung bereitstellt, während die Katalyse über die organische Ligandensphäre

vermittelt wird. Eine Kombination verschiedener Eigenschaften macht oktaedrische Übergangsmetallkomplexe zu interessanten Templayen für die Entwicklung asymmetrischer Katalysatoren: 1) Durch die anspruchsvolle Stereochemie oktaedrischer Metallkomplexe (bis zu 30 Stereoisomere an einem einzelnen oktaedrischen Zentrum) können komplexe Strukturen aufgebaut und damit vielfältige Möglichkeiten zur maßgeschneiderten Anordnung funktioneller Gruppen und zur Durchführung multifunktionaler Katalyse zu erschlossen werden. 2) Oktaedrische Stereozentren vereinfachen die Entwicklung definierter, globulärer und starrer Strukturen, da die Molekülgeometrie im Wesentlichen durch das Metallzentrum vorgegeben wird, wobei konformative Flexibilität durch sterische Gruppenhäufung und Chelateffekte eingeschränkt wird. Dies ist nicht nur aus entropischen Gründen von Vorteil, sondern erleichtert auch die intuitive und rationale Optimierung von Katalysatoren. Anzumerken ist, dass dieselben Merkmale oktaedrischer Metallkomplexe, sprich die Bandbreite struktureller Möglichkeiten in Kombination mit konformativer Starrheit, sich bereits als vorteilhaft für die Entwicklung hochaffiner und selektiver DNA-Binder und Enzyminhibitoren herausgestellt haben.^[5,6] Dieser Kurzaufsatz konzentriert sich auf die metallgestützte asymmetrische Katalyse, vermittelt durch die Ligandensphäre. Unberücksichtigt bleiben dagegen Arbeiten, in denen das chirale Metallatom als reaktives Koordinationszentrum dient.^[7]

[*] Dr. L. Gong, B.Sc. L.-A. Chen, Prof. Dr. E. Meggers
Schlüssellaboratorium für Chemische Biologie der Provinz Fujian und Department für Chemische Biologie
College der Chemie und Chemie-Ingenieurwissenschaften
Universität von Xiamen, Xiamen 361005 (Volksrepublik China)

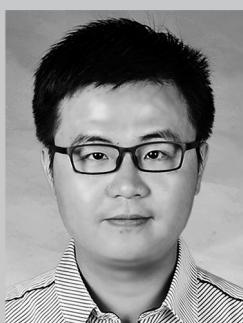
Prof. Dr. E. Meggers
Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35043 Marburg (Deutschland)
E-Mail: meggers@chemie.uni-marburg.de

2. Oktaedrische Template mit chiralen Liganden

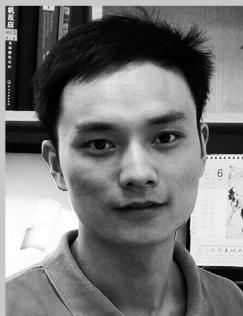
Um die strukturellen Eigenschaften chiraler oktaedrischer Komplexe nutzen zu können, muss deren Stereochemie zunächst implementiert werden. Die nötige Kontrolle über relative und absolute Konfiguration am Metallzentrum stellt zurzeit vermutlich das Haupthindernis der metallgestützten Strategie dar.^[8] Eine praktische Herangehensweise, mit diesem Problem umzugehen, stützt sich auf mehrzählige organische Liganden, um die Bildung metallzentrierter Chiralität zu dirigieren, oder um die chromatographische Trennung der gebildeten Mischungen (enantiomerenreiner) Diastereomere zu ermöglichen.

2.1. Schiff-Basen-Cobaltat(III)-Komplexe

Belokon et al. haben eine Familie inerter chiraler Schiff-Basen-Cobaltat(III)-Komplexe als asymmetrische Katalysatoren eingeführt.^[9-12] Diese Komplexe kombinieren metallzentrierte Chiralität mit stereogenen Kohlenstoffzentren der koordinierenden Liganden. Zwei dreizähnige chirale Schiff-Basen, durch Kondensation von Salicylaldehyd und deprotonierten chiralen α -Aminosäuren gebildet, werden dabei als Liganden eingesetzt. Die oktaedrische Koordination an das zentrale Cobalt(III)-Ion führt zur Bildung anionischer Cobaltat(III)-Komplexe. Die Autoren wiesen nach, dass die katalytischen Eigenschaften dieser Komplexe sowohl durch unterschiedliche Seitenketten der Aminosäuren als auch durch die absolute Konfiguration der beteiligten Kohlenstoff- und Cobalt-Stereozentren sowie die Wahl des Gegenions gezielt beeinflusst werden können. Beispielsweise wurde Kalium- Λ -bis(*N*-salicylidene-(*S*)-tryptophanato)cobaltat(III) [Λ -(*S,S*)-**1**] als effektiver Lewis-saurer Katalysator für die asymmetrische Cyanosilylierung beschrieben (Schema 1a).^[9] Der koordinativ gesättigte und inerte Komplex wurde als Mischung zweier Diastereomere aus der Reaktion von Tryptophan mit Salicylaldehyd und $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]$ erhalten. Die gebildeten Λ -(*S,S*)- und Δ -(*S,S*)-Diastereomere wurden anschließend durch Säulenchromatographie getrennt und per Ionenaustauschchromatographie aufgereinigt. Es wurde gezeigt, dass das Λ -(*S,S*)-Diastereomer des chiralen Cobaltat-Salzes [Λ -(*S,S*)-**1**] (2 Mol-%) die asymmetrische Trimethylsilylcyanlierung von Benzaldehyd effizient katalysiert und bereits bei Raumtemperatur in Anwesenheit des Cokatalysators PPh_3 (10 Mol-%) eine Ausbeute von 89% (77% *ee*) erreicht wird. Bemerkenswert ist, dass das Diastereomer Δ -(*S,S*)-**1** mit der entgegengesetzten Konfiguration des Cobalt-Stereozentrums keinen Enantiomerenüberschuss lieferte, was beweist, dass die absolute Konfiguration am Metall ausschlaggebend für die asymmetrische Induktion dieser Reaktion ist. Die Autoren schlagen einen Mechanismus vor, in dem die Carboxylatgruppen des Cobaltat-Anions als koordinierende Gruppen für das Kalium-Ion dienen, welches wiederum als Lewis-Säure agiert und durch Koordination den Benzaldehyd aktiviert. Weitere Aktivierung des Benzaldehyds durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Sauerstoffatom des Aldehyds und der Aminogruppe des Indols kann angenommen werden. Trimethylsilylcyanid hingegen kann möglicher-



Lei Gong erhielt den B.Sc.- und Doktortitel (2002 bzw. 2008) von der Xiamen-Universität (China). Anschließend war er als Postdoktorand an der Philipps-Universität Marburg für Professor Eric Meggers tätig. Seit 2011 ist er Associate Professor am College of Chemistry and Chemical Engineering der Xiamen-Universität. Seine Forschungsinteressen schließen die Synthese chiraler Metallkomplexe und deren Anwendung in der asymmetrischen Katalyse ein.



Liang-an Chen erhielt im Jahr 2008 seinen B.Sc. in Chemie vom Fuyang Teachers College. Zurzeit arbeitet er unter der Anleitung von Professor Eric Meggers an der Xiamen-Universität (China) an seiner Doktorarbeit. Seine Forschungen konzentrieren sich auf die asymmetrische Katalyse durch Komplexe mit chiralen Metallzentren.

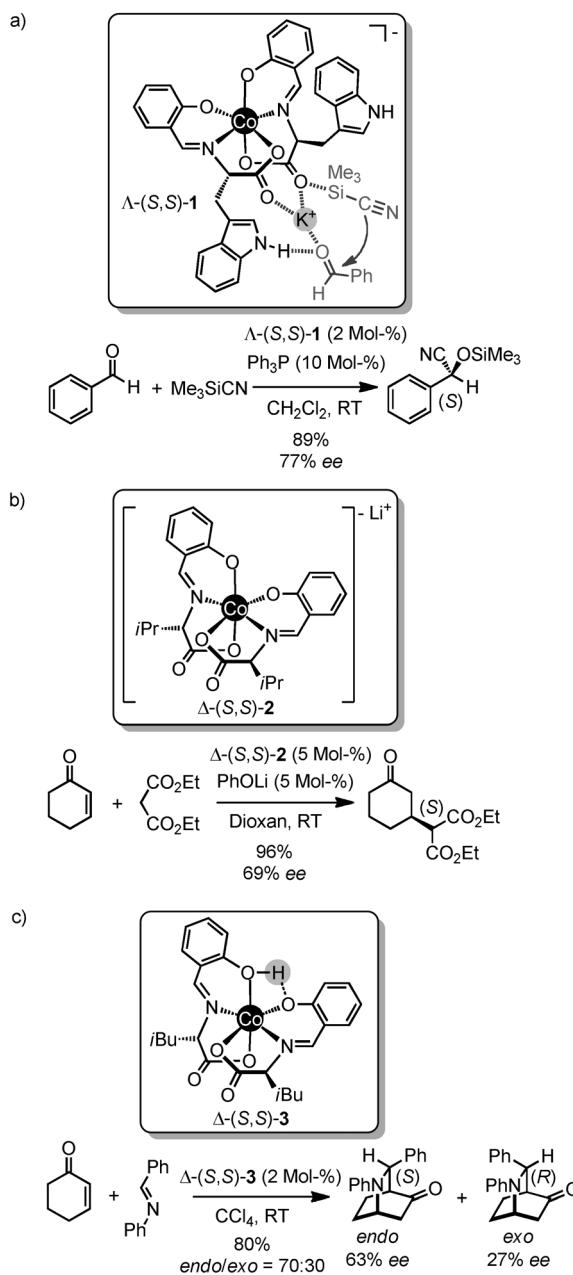


Eric Meggers promovierte 1999 an der Universität Basel unter der Anleitung von Professor Bernd Giese. Nach einem Postdoktorat in der Gruppe von Professor Peter G. Schultz am Scripps Research Institute in La Jolla (USA) nahm er 2002 eine Stelle als Assistant Professor für Chemie an der University of Pennsylvania (USA) an. Seit 2007 ist er Professor am Department für Chemie der Philipps-Universität Marburg. Zurzeit hat er außerdem eine Professur am College of Chemistry and Chemical Engineering der Xiamen-Universität (China) inne. Sein Forschungsprogramm beruht auf dem Einsatz von metallzentrierter Stereochemie in Medizin, chemischer Biologie und chemischer Synthese.

weise durch die Wechselwirkung des Siliciumatoms mit einer der nukleophilen Carboxylgruppen des Cobaltat-Anions aktiviert und positioniert werden.

In einem verwandten Beispiel wurde berichtet, dass der Lithium-Cobaltatkomplex Δ -(*S,S*)-**2** die asymmetrische Michael-Addition von Diethylmalonat an 2-Cyclohexen-1-on in Anwesenheit der Base PhOLi mit hoher Ausbeute katalysiert, dabei allerdings nur einen *ee*-Wert von 69% erreicht (Schema 1b).^[10] Der Komplex unterscheidet sich von Λ -(*S,S*)-**1** durch die Konfiguration am Zentralatom (Δ statt Λ), die Seitenkette der Aminosäure (Valin statt Tryptophan) und das Gegenion (Li^+ statt K^+). Im Experiment mit dem Diastereomer Λ -(*S,S*)-**2** wurde die Wichtigkeit der absoluten Konfiguration am Metallzentrum ersichtlich, da nur ein Enantiomerenüberschuss von 4% des *R*-konfigurierten Produkts bei einer Ausbeute von 11% erhalten werden konnte.

Maleev et al. erweiterten die Verwendung von inerten Cobaltat-Komplexen in der asymmetrischen Katalyse von Lewis-Säure-Katalyse hin zu Brønsted-Säure-Katalyse, indem sie das Alkalimetall-Gegenion durch ein Proton ersetzen.^[13] Kürzlich berichteten sie, dass der Komplex Δ -(*S,S*)-**3**,



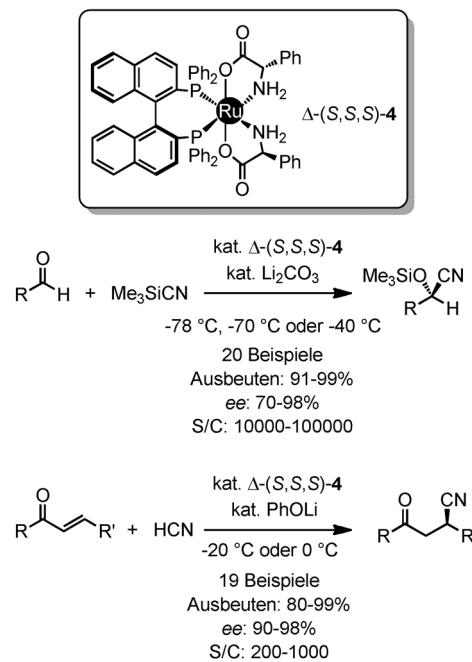
Schema 1. Asymmetrische Katalyse durch chirale Cobaltat(III)-Komplexe mit Schiff-Basen.

der aus seinem Lithium-Salz über die protonierte Form eines Ionenaustauschharzes erhalten werden konnte, eine asymmetrische Aza-Diels-Alder-Reaktion katalysiert (Schema 1c). Demnach ergab die Reaktion von *N*-Benzylidenanilin mit 2-Cyclohexen-1-on in Gegenwart von 2 Mol-% Δ -(S,S)-3 das Hauptprodukt der *endo*-Cycloadditon mit 63 % ee. In dieser Reaktion aktiviert Δ -(S,S)-3 anscheinend die Schiff-Base durch Protonierung, und die asymmetrische Induktion wird durch ein intermediäres Ionenpaar aus dem gebildeten Iminium-Kation und dem Cobaltat-Anion erreicht,^[14] das in dem unpolaren Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff entsteht. Wie auch bei den übrigen diskutierten Fällen hängt das Ergebnis der Katalyse in hohem Maß von der Konfiguration des Metallzentrums ab, da das Diastereomer Λ -(S,S)-3 nur einen

ee-Wert von 6 % liefert, wobei hier das entgegengesetzte Enantiomer bevorzugt wird.

2.2. Ruthenium(II)-Binap- α -Aminoacidato-Komplexe

Eine sehr leistungsstarke Klasse von inerten und chiralen oktaedrischen Komplexen für die asymmetrische Katalyse geht auf die Arbeitsgruppe von Ohkuma zurück.^[15-22] In ihren Ruthenium(II)-Komplexen wird die metallzentrierte Chiralität mit ligandenbasierter Chiralität verknüpft, indem zusätzlich zur Chiralität am oktaedrisch koordinierten Rutheniumzentrum sowohl eine Chiralitätsachse, hervorgerufen durch ein (S)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl [(S)-Binap], als auch kohlenstoffbasierte tetraedrische Chiralitätszentren, bereitgestellt von zwei α -Aminacidato-Liganden, mit einbezogen werden. In diesem System beeinflusst die ligandbasierte Stereochemie nicht nur die Katalyse selbst, indem die räumliche Anordnung von Substituenten und funktionellen Gruppen in der Peripherie des Rutheniumkomplexes bestimmt wird, sondern kontrolliert gleichzeitig auch die diastereoselektive Bildung der Konfiguration am Metallzentrum. Demnach liefert die Reaktion von $[\text{RuCl}_2(\text{(S)-Binap})(N,N\text{-Dimethylformamid})]_n$ (oligomere Form) mit 3 Äquivalenten des Natriumsalzes von (S)-Phenylglycin (PhGly) in einem Lösungsmittelgemisch aus DMF und Methanol ausschließlich das Diastereomer Δ -(S,S,S)-4 in 74 % Ausbeute, das aufgrund seiner Stabilität durch Standard-Chromatographie über Kieselgel an Luft aufgereinigt werden konnte (Schema 2). In Gegenwart von Li_2CO_3 katalysiert der Komplex Δ -(S,S,S)-4 die asymmetrische Cyano-silylierung von Aldehyden mit hohem Enantiomerenüber-



Schema 2. Asymmetrische Cyanosilylierung von Aldehyden und asymmetrische Hydrocyanierung von α,β -ungesättigten Ketonen mit einem inerten chiralen Ruthenium(II)-Komplex. S/C = Substrat/Katalysator-Verhältnis.

schuss und einem bemerkenswerten Substrat-Katalysator-Verhältnis (S/C) bis 100 000.^[16] Massenspektrometrie und ¹H-NMR-Spektroskopie legen nahe, dass eine Ru-Li-Dimetallspezies den aktiven Katalysator darstellt, der offenbar als chirale Lewis-Säure agiert. In neueren Arbeiten wurde gezeigt, dass derselbe Komplex auch als hocheffizienter Katalysator für die asymmetrische Hydrocyanierung α,β -ungesättigter Ketone in Gegenwart von Lithiumphenolat eingesetzt werden kann (Schema 2).^[19] Bemerkenswerterweise wurde keine 1,2-Addition beobachtet. Der Katalysator war dabei so robust, dass er mehrmals wiederverwendet werden konnte, ohne dass die hohe Enantioselektivität beeinträchtigt wurde. Obwohl der Katalysator Δ -(S,S,S)-4 zusätzlich zur Chiralität am oktaedrischen Rutheniumzentrum noch die Achsenchiralität des Binap-Liganden und zwei stereogene Kohlenstoffatome aufweist, kann erwartet werden, dass die metallzentrierte Chiralität wichtig für die Funktion dieses Katalysators ist.

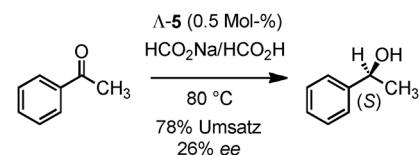
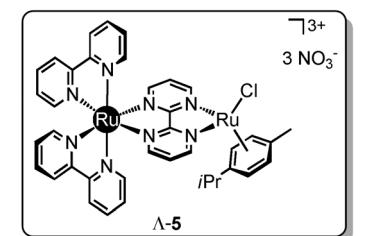
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die von Belokon et al., Maleev et al. und Ohkuma et al. entwickelten unkonventionellen Katalysatoren aufzeigen, wie ein oktaedrisches Stereozentrum in Kombination mit ligandbasierter Chiralität für die Entwicklung asymmetrischer Katalysatoren genutzt werden kann. In dieser Verbindungsklasse spielt das Metallzentrum eine rein strukturgebende Rolle und trägt wesentlich zur Anordnungen der Schlüsselposition funktioneller Gruppen im dreidimensionalen Raum bei.

3. Oktaedrische Template mit ausschließlich metallzentrierter Chiralität

Oktaedrische Metallkomplexe mit alleiniger metallzentrierter Chiralität sind besonders attraktiv in Hinblick auf die Untersuchung des direkten Chiralitätstransfers von oktaedrischen auf tetraedrische Chiralitätszentren, wie sie üblicherweise in organischen Reaktionsprodukten vorgefunden werden.^[23] Oktaedrische Komplexe mit ausschließlich metallzentrierter Chiralität werden gewöhnlich durch die Trennung diastereomerer Salze mittels chiraler Gegenionen erhalten, oder in neueren Strategien durch den Einsatz chiraler Auxiliare.^[4,8,24]

3.1. Ruthenium(II)-Polypyridyl-Komplexe

Fontecave et al. berichteten kürzlich über den Einsatz inerter oktaedrischer Komplexe mit chiralem Metallzentrum als „Metalloliganden“ für ein zweites, katalytisch aktives Metallzentrum.^[25,26] Schema 3 zeigt den zweikernigen Katalysator Δ -5, in dem der am Metallzentrum chirale Δ -[Ru(2,2'-Bipyridin)₂(2,2'-Bipyrimidin)]²⁺-Komplex über ein verbrückendes 2,2'-Bipyrimidin als chiraler zweizähniger Ligand für einen zweiten, katalytisch aktiven Ruthenium-Komplex dient. Bemerkenswert ist, dass die Chiralität dieses Katalysators ausschließlich auf dem stereogenen Metallzentrum basiert. Allerdings lieferte die durch Δ -5 (0.5 Mol-%) katalysierte asymmetrische Hydridübertragung von Formiat auf Benzophenon den entsprechenden Alkohol nur mit geringem

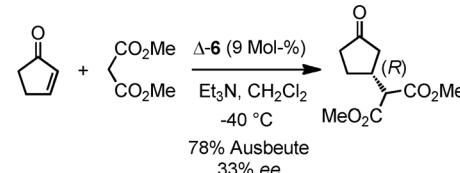
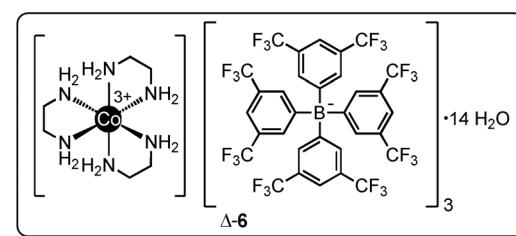


Schema 3. Enantioselektive Hydridübertragung, katalysiert durch einen Diruthenium-Komplex, in dem eines der Rutheniumzentren eine rein strukturgebende Funktion als „Metalloligand“ ausübt und mit seiner metallzentrierten Chiralität die asymmetrische Induktion erreicht.

Enantiomerenüberschuss von 26 % ee. Die meisten der anderen geprüften Substrate lagen mit ihren ee-Werten sogar darunter. Die schwache asymmetrische Induktion kann auf den großen Abstand zwischen chiralem und katalytischem Zentrum zurückgeführt werden. Nichtsdestotrotz liefert diese Arbeit einen Machbarkeitsnachweis für die Anwendung der Chiralität oktaedrischer Zentren in der asymmetrischen Katalyse.

3.2. Cobalt(III)-Ammine

Gladysz et al. zeigten kürzlich, dass einfache Werner-Komplexe mit metallzentrierter Chiralität als enantioselektive Wasserstoffbrücken-vermittelnde Katalysatoren fungieren können.^[27] Hierfür wurde die Löslichkeit von enantiomerenreinem Δ -[Co(1,2-Ethylendiamin)₃]³⁺ in CH₂Cl₂ durch den Einsatz von Tetrakis[3,5-trifluormethyl]phenylborat (BArF) als Gegenion erreicht (vergleiche Δ -6 in Schema 4). Interessanterweise katalysierte der Komplex Δ -6 (9 Mol-%) die Michael-Addition von Dimethylmalonat an 2-Cyclopenten-1-on in CH₂Cl₂ in Gegenwart von Et₃N mit 78% Aus-

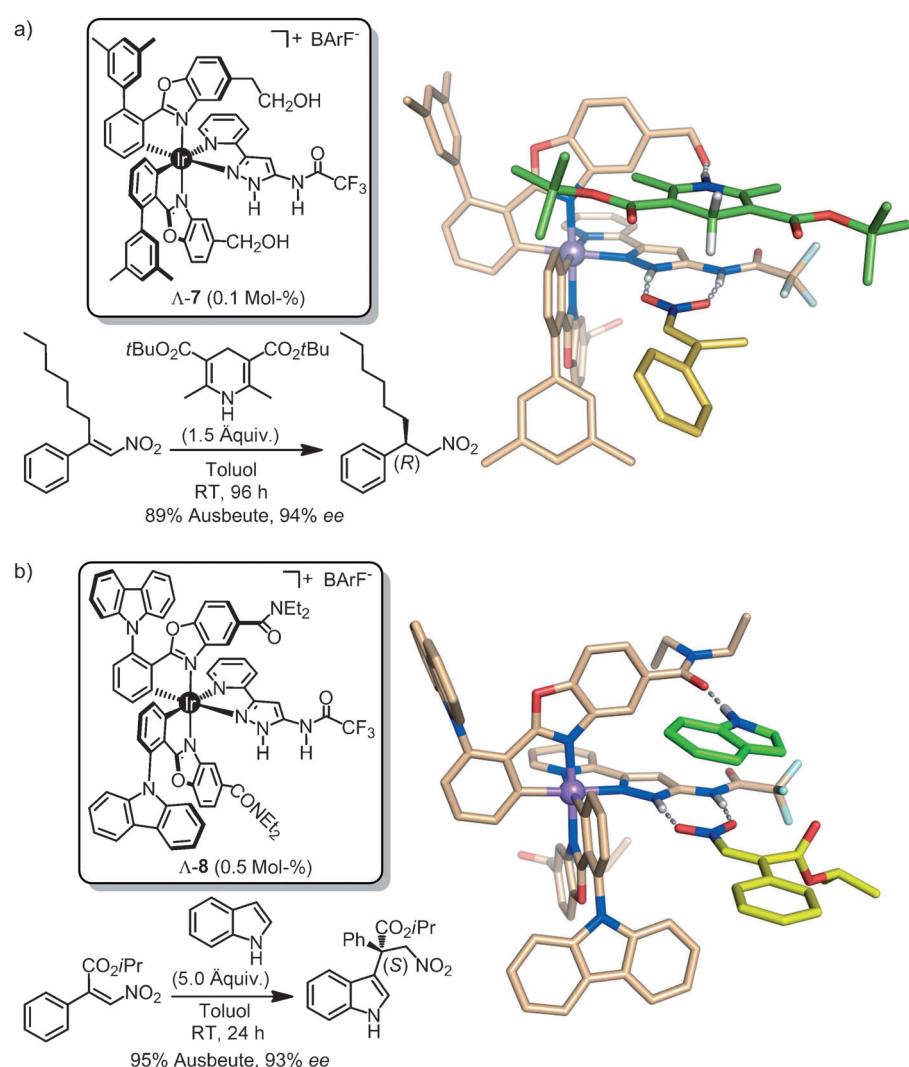


Schema 4. Enantioselektive Michael-Addition, katalysiert durch einen inerten Werner-Komplex mit metallzentrierter Chiralität.

beute, allerdings mit einem Enantiomerenüberschuss von nur 33 % ee. Da solche Cobalt(III)-Werner-Komplexe inert bezüglich Substitution sind, muss die asymmetrische Induktion, wie von den Autoren angemerkt, über einen Mechanismus ablaufen, der die zweite Koordinationsphäre mit einbezieht, möglicherweise über die Beteiligung von Wasserstoffbrücken gebundenen Wassermolekülen.

3.3. Cyclometallierte Iridium(III)-Komplexe

Unsere Arbeitsgruppe hat kürzlich doppelt cyclometallierte Iridium(III)-Komplexe als hocheffektive Katalysatoren für die enantioselektive konjugierte Reduktion β,β -disubstituierter Nitroalkene mit Hantzsch-Ester als Reduktionsmittel vorgestellt.^[28] Beispielsweise wurde aus der Hydrierung von (E)-1-Hexyl-2-nitrostyrol mit dem *Di-tert*-butyl-Derivat des Hantzsch-Esters in Toluol bei Raumtemperatur bei nur 0.1 Mol-% von $\Lambda\text{-7}$ das Produkt (R)-2-Phenyl-1-nitrooctan in 89% Ausbeute mit 94% ee erhalten (Schema 5a). Da der entwickelte Iridium-Komplex inert gegenüber Substitution ist, muss die beobachtete Katalyse vollständig durch die Ligandenphäre vermittelt werden. Ein vorgeschlagenes Modell des ternären Komplexes, der zum Übergangszustand der konjugierten Reduktion von Nitroalken führt, ist in Schema 5a dargestellt und folgt mechanistischen Überlegungen verwandter difunktionaler Thioharnstoff Organokatalysatoren, deren sämtliche Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken vermittelt sind.^[29] Demnach dient die Amidopyrazol-Gruppe als doppelter Wasserstoffbrückendorf zur Nitro-Gruppe, wodurch die Elektrophilie des Nitroalkens angehoben wird. Eine der beiden OH-Gruppen ist dabei in einer günstigen Position, um eine Wasserstoffbrücke ausgehend von der NH-Gruppe des Hantzsch-Esters zu akzeptieren und damit seine Fähigkeit zur Hydridabgabe zu erhöhen. Die Wichtigkeit dieser OH-Gruppe wird durch ein Derivat des Katalysators $\Lambda\text{-7}$ ersichtlich, das diese beiden OH-Gruppen nicht trägt und die Umsetzung nur schleppend und mit keinerlei Enantioselektivität katalysiert. Es ist auch interessant, dass der 3,5-Dimethylphenyl-Substituent des cyclometallierten Phenylbenzoxazol-Liganden der Katalyse



Schema 5. Inerte Ir^{III}-Komplexe mit chiralem Metallzentrum für die asymmetrischen Katalyse. a) Asymmetrische Hydridübertragung von einem Hantzsch-Ester. Links: Beispiel für eine Katalysereaktion mit geringer Katalysatormenge. Rechts: Postulierter ternärer Komplex auf dem Weg zum Übergangszustand basierend auf Wasserstoffbrücken zwischen Katalysator $\Lambda\text{-7}$ (beige), Nitroalken (gelb) und Hantzsch-Ester (grün). b) Enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit β,β -disubstituierten Nitroalkenen. Links: repräsentatives Beispiel. Rechts: Postulierter ternärer Komplex auf dem Weg zum Übergangszustand basierend auf Wasserstoffbrücken zwischen Katalysator $\Lambda\text{-8}$ (beige), Nitroalken (gelb) und Indol (grün). Die ternären Komplexe wurden mithilfe der Software PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.3 Schrödinger, LLC, dargestellt.

sehr zuträglich ist, indem nicht nur die asymmetrische Induktion verbessert wird, sondern auch die Umsatzrate um etwa eine Größenordnung steigt. Wir gehen dabei davon aus, dass dieser Effekt möglicherweise auf eine Stabilisierung der erwünschten Wasserstoffbrücken durch das Nitroalken-Substrat zurückzuführen ist, indem eine dynamische Bewegung orthogonal zu den beiden Wasserstoffbrücken verhindert wird. Die Effizienz von $\Lambda\text{-7}$ ist beachtenswert, und wir haben abgeschätzt, dass $\Lambda\text{-7}$ die Geschwindigkeit der asymmetrischen Hydridübertragung um etwa den Faktor 10 000 erhöht – und dies, indem lediglich einige schwache Wechselwirkungen zwischen beiden Substraten dirigiert werden. Man kann vermuten, dass die hohe Starrheit des oktaedrischen Metallkomplexes einen Vorteil gegenüber den typischerweise fle-

xibleren Organokatalysatoren bietet, da die zunächst erfolgende Anordnung des ternären Komplexes einen wichtigen Beitrag dazu leisten müsste, um die entropische Einbuße für den hochorganisierten Übergangszustand zu senken.^[30]

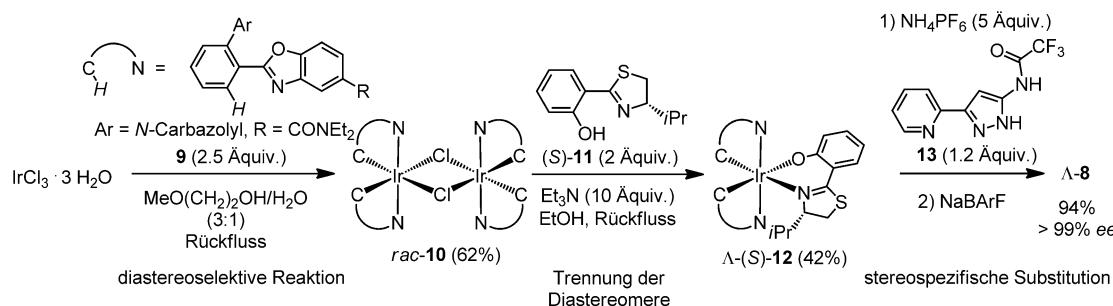
Jüngst haben wir die Untersuchungen an chiralen oktaedrischen Iridium-Katalysatoren auf die enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit Nitroacrylaten unter Bildung eines rein kohlenstoffbasierten quartären Stereozentrums ausgedehnt.^[31] Um dies zu erreichen, wurde $\Lambda\text{-8}$ entwickelt, bei welchem die 3,5-Dimethylphenyl-Gruppe von $\Lambda\text{-7}$ durch eine *N*-Carbazoleinheit und, maßgeblich entscheidend, die Hydroxymethylgruppen durch *N,N*-Diethylcarboxamide ersetzt wurden (Schema 5b). Während die Reaktion von (*Z*)-1-Phenyl-2-nitro-Isopropylacrylat mit Indol bei Katalyse durch 5 Mol-% $\Lambda\text{-7}$ das erwartete Additionsprodukt mit einem mittelmäßigen Enantiomerenüberschuss von nur 70 % hervorbrachte, erreichte $\Lambda\text{-8}$ beeindruckende 93 % *ee* bei Zusatz von nur 0.5 Mol-% Katalysator. Diese Leistungssteigerung kann durch die höhere Wasserstoffbrückenbildungsaaffinität^[32] von Carboxamiden gegenüber Hydroxygruppen erklärt werden, kombiniert mit einer bevorzugten Konformation der Amidgruppe, die aufgrund sterischer Einflüsse aus der Konjugation mit dem Benzoxazol-Arengruppen herausgedreht sein muss, und so das Sauerstoffatom des Amids in eine ideale Position für Wasserstoffbrücken mit dem Indol-Nukleophil gebracht wird. Es ist erwähnenswert, dass in dieser Reaktion getestete Thioharnstoff-Organokatalysatoren nur sehr geringe Enantioselektivitäten für die anspruchsvolle Bildung kohlenstoffbasierter quartärer Stereozentren zeigten.

Die entwickelten Iridium-Katalysatoren beschleunigen die Reaktion in einem Bereich von drei bis vier Größenordnungen, und dies lediglich durch die Bildung von drei Wasserstoffbrücken. Jenseits der Demonstration der Nützlichkeit von Wasserstoffbrücken-vermittelter Katalyse,^[33] belegen diese Arbeiten die enormen Möglichkeiten inerter Metallkomplexe als Template in der asymmetrischen Katalyse. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass doppelt cyclometallierte Iridium(III)-Komplexe als Metalltemplate gewählt wurden, weil sie eine einzigartige Kontrolle sowohl über die relative (Orientierung der cyclometallierenden Liganden) als auch die absolute (Λ oder Δ) Konfiguration am Metallzentrum ermöglichen.^[34] Als Beispiel ist Synthese des Katalysators $\Lambda\text{-8}$ in Schema 6 gezeigt.^[31] Aus der Reaktion von $\text{IrCl}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ mit dem cyclometallierenden Phenylbenzoxazol-Liganden **9** wird

der racemische dimere Komplex **rac-10** diastereoselektiv erhalten (62 %). Die Reaktion von **rac-10** mit dem chiralen Auxiliar (*S*)-4-Isopropyl-2-(2'-hydroxyphenyl)-2-thiazolin [(*S*)-**11**] ergibt dabei zwei diastereomere Komplexe, von denen das schneller eluierende Diastereomer $\Lambda\text{-}(S)\text{-12}$ in hoher Reinheit mit 42 % Ausbeute nach Säulenchromatographie über Kieselgel erhalten werden kann. Im letzten Schritt wird $\Lambda\text{-}(S)\text{-12}$ in 94 % Ausbeute zu nahezu enantiomerenreinem $\Lambda\text{-8}$ (> 99 % *ee*) umgesetzt, indem durch Protonierung mit NH_4PF_6 eine stereospezifische Substitution des chiralen Hilfsliganden durch den Pyrazol-Liganden stattfindet, bevor im letzten Schritt das BArF -Gegenion eingeführt wird. Diese Synthese führt daher in kontrollierter Weise zu einzelnen Enantiomeren doppelt cyclometallierter Iridium(III)-Komplexe, wie $\Lambda\text{-7}$ und $\Lambda\text{-8}$, aus insgesamt 8 möglichen Stereoisomeren (4 Diastereomere jeweils als Enantiomerenpaar). Solche Organoiridium-Komplexe bieten vielfältige Möglichkeiten für die definierte Anordnung funktioneller Gruppen innerhalb der Ligandensphäre der Templatkomplexe – eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung leistungsstarker Katalysatoren. Zudem zeigen doppelt cyclometallierte Iridium(III)-Komplexe die gewünschte Inertheit gegenüber Substitution und Konfigurationsänderungen. Diese Eigenschaft wird zum Beispiel durch die Tatsache illustriert, dass $\Lambda\text{-8}$ mehrfach wiederverwendet werden kann, ohne dabei merklich an Katalyseleistung einzubüßen.^[31]

4. Zusammenfassung

Wir haben hier einen Überblick über inerte oktaedrische Übergangsmetallkomplexe als chirale Template für die asymmetrische Katalyse gegeben, in denen das Übergangsmetall als strukturelles Zentrum agiert, während die Katalyse durch die organische Ligandensphäre vermittelt wird. Einige der hier vorgestellten Komplexe wirken bei bemerkenswert niedrigen Katalysator-Substrat-Verhältnissen und übertreffen damit nicht nur die Leistung der meisten asymmetrischen Organokatalysatoren, sondern erreichen sogar die Region leistungsstarker (reaktiver) Übergangsmetallkatalysatoren. Diese Beispiele geben einen Hinweis auf gewisse Vorteile strukturell komplizierter und starrer metallbasierter Gerüste gegenüber den üblicherweise flexibleren Organokatalysatoren bezüglich nichtkovalenter und nichtkoordinativer Katalyse, da die definierte strukturelle Präorganisation des Kata-



Schema 6. Synthese des enantiomerenreinen Katalysators $\Lambda\text{-8}$.

lysators im schwach assoziierten Verbund mit Substrat und Reaktant einen wichtigen Beitrag zur Verringerung der entropischen Beitrags für den hochorganisierten Übergangszustandes liefern sollte. Allerdings muss die zukünftige Forschung zeigen, ob diese verringerte Flexibilität metallbasierter Katalysatoren auch Nachteile mit sich bringt, sowohl in Bezug auf die Bandbreite von Substraten und Reaktionen als auch im Hinblick auf katalytische Mechanismen, in denen Konformationsänderungen eine Rolle spielen. Gleichwohl wird derzeit die größte Einschränkung oktaedrischer Tempalte durch die begrenzte Verfügbarkeit kontrollierter Synthesestrategien für definierte Stereoisomere von Übergangsmetallkomplexen verursacht, sodass anwendbare oktaedrische Template aktuell auf Komplexe mit hoher Symmetrie, solche mit einer außergewöhnlich gut abgestimmten Kombination chiraler Liganden und auf doppelt cyclometallierte Iridium-Komplexe beschränkt sind. Dem stereochemisch definierten und ökonomischen Zugang zu neuen und vielfältigen Metallgerüsten kommt daher in der Zukunft eine wichtige Bedeutung zu. Schlussendlich ist es gut vorstellbar und wünschenswert, dass, über die Entwicklung metallgestützter „Organokatalysatoren“ hinaus, durch die Kombination von strukturellen Eigenschaften des Zentralmetalls mit Redox- oder photochemischen Eigenschaften der Komplexe neue spannende Möglichkeiten für die asymmetrische Katalyse erschlossen werden.

Wir bedanken uns für finanzielle Unterstützung bei der National Natural Science Foundation der Volksrepublik China (21272192, 21201143), bei dem Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team of the Ministry of Education der Volksrepublik China (PCSIRT), bei der National Thousand Plan Foundation der Volksrepublik China, dem 985-Programm für die Chemie und das Chemieingenieurwesen der Universität von Xiamen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (ME1805/4-1).

Eingegangen am 15. April 2014

Online veröffentlicht am 22. August 2014

- [1] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806–843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.
- [2] Zum Beispiel sind unter den 25 von der US-Bundesbehörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) im Jahr 2013 zugelassenen niedermolekularen Wirkstoffen 14, deren aktive Komponente ein einzelnes Enantiomer darstellt. Siehe: A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2014**, *13*, 85–89.
- [3] Früherer Übersichtsartikel: M. Fontecave, O. Hamelin, S. Ménage, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *15*, 271–288.
- [4] Zur Verwendung chiraler, konfigurationsstabilier oktaedrisch koordinierter Phosphat-Anionen: a) J. Lacour, D. Linder, *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 275–285; b) J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073–7089.
- [5] B. M. Zeglis, V. C. Pierre, J. K. Barton, *Chem. Commun.* **2007**, 4565–4579.
- [6] M. Dörr, E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *19*, 76–81.
- [7] Neuere Übersichtsartikel bezüglich labiler Metallkomplexe mit metallzentrierter Chiralität und ihrer Anwendungen in der Katalyse: a) E. B. Bauer, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3153–3167; b) P. Knight, P. Scott, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 125–143; c) C. Ganter, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 130–138; d) H. Brunner, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1248–1263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1194–1208.
- [8] Übersichtsartikel über asymmetrische Koordinationschemie: a) U. Knof, A. von Zelewsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 312–333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 302–322; b) H. Amouri, M. Gruselle, *Chirality in Transition Metal Chemistry*, Wiley, Chichester, UK, **2008**; c) J. Crassous, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 830–845; d) E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2911–2926; e) J. Crassous, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9684–9692; f) E. C. Constable, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1637–1651.
- [9] a) Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, V. I. Maleev, M. North, I. L. Malfanov, N. S. Ikonnikov, *Mendeleev Commun.* **2004**, *14*, 249–250; b) Y. N. Belokon, V. I. Maleev, I. L. Mal'fanov, T. F. Saveleva, N. S. Ikonnikov, A. G. Bulychev, D. L. Usanov, D. A. Kataev, M. North, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2006**, *55*, 821–827; c) Y. N. Belokon, V. I. Maleev, D. A. Kataev, I. L. Mal'fanov, A. G. Bulychev, M. A. Moskalenko, T. F. Saveleva, T. V. Skrupskaya, K. A. Lyssenko, I. A. Godovikov, M. North, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 822–831.
- [10] Y. N. Belokon, V. I. Maleev, D. A. Kataev, T. F. Saveleva, T. V. Skrupskaya, Y. V. Nelyubina, M. North, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1746–1752.
- [11] Y. N. Belokon, V. I. Maleev, M. North, V. A. Larionov, T. F. Saveleva, A. Nijland, Y. V. Nelyubina, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1951–1955.
- [12] V. I. Maleev, M. North, V. A. Larionov, I. V. Fedyanin, T. F. Saveleva, M. A. Moskalenko, A. F. Smolyakov, Y. N. Belokon, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1803–1810.
- [13] V. I. Maleev, T. V. Skrupskaya, L. V. Yashkina, A. F. Mkrtchyan, A. S. Saghyan, M. M. Il'in, D. A. Chusov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 178–183.
- [14] Übersichtsartikel zu durch chirale Gegenionen vermittelten asymmetrischen Katalyse: a) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; b) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614.
- [15] T. Ohkuma, N. Kurono, *Synlett* **2012**, 1865–1881.
- [16] N. Kurono, K. Arai, M. Uemura, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6745–6748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6643–6646.
- [17] N. Kurono, M. Uemura, T. Ohkuma, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1455–1459.
- [18] N. Kurono, T. Yoshikawa, M. Yamasaki, T. Ohkuma, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1254–1257.
- [19] N. Kurono, N. Nii, Y. Sakaguchi, M. Uemura, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5655–5658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5541–5544.
- [20] M. Uemura, N. Kurono, T. Ohkuma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 882–885.
- [21] M. Uemura, N. Kurono, Y. Sakai, T. Ohkuma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2023–2030.
- [22] Y. Sakaguchi, N. Kurono, K. Yamauchi, T. Ohkuma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 808–811.
- [23] Induktion asymmetrischer Autokatalyse durch oktaedrische Metallkomplexe mit metallzentrierter Chiralität: a) I. Sato, K. Kadokawa, Y. Ohgo, K. Soai, H. Ogino, *Chem. Commun.* **2001**, 1022–1023; b) T. Kawasaki, T. Omine, M. Sato, Y. Morishita, K. Soai, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 30–31.
- [24] a) E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 752–758; b) L. Gong, M. Wenzel, E. Meggers, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2635–2644.
- [25] O. Hamelin, M. Rimboud, J. Pécaut, M. Fontecave, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5354–5360.
- [26] Wegweisende Arbeiten zu oktaedrischen Ruthenium(II)-Komplexen mit chiralem Metallzentrum und ausschließlich achiralen Liganden: M. Chavarot, S. Ménage, O. Hamelin, F. Charnay, J. Pécaut, M. Fontecave, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4810–4816.

- [27] C. Ganzmann, J. A. Gladysz, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5397–5400.
- [28] L.-A. Chen, W. Xu, B. Huang, J. Ma, L. Wang, J. Xi, K. Harms, L. Gong, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10598–10601.
- [29] Racemische und enantioselektive organokatalytische Transferhydrierungen von Nitroalkenen: a) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 2559–2564; b) N. J. A. Martin, L. Ozores, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8976–8977; c) N. J. A. Martin, X. Cheng, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13862–13863; d) J. F. Schneider, M. B. Lauber, V. Muhr, D. Kratzer, J. Paradies, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4323–4327.
- [30] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678–20685.
- [31] L.-A. Chen, X. Tang, J. Xi, W. Xu, L. Gong, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14271–14275; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14021–14025.
- [32] Skalen von Wasserstoffbrückenbasizitäten und Wasserstoffbrückenaffinitäten zeigen, dass *N,N*-Dialkylcarboxamide deutlich bessere Wasserstoffbrücken-Akzeptoren sind als Alkohole: a) C. Laurence, K. A. Brameld, J. Graton, J.-Y. Le Questel, E. Renault, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4073–4086; b) C. Laurence, J. Graton, M. Berthelot, F. Besseau, J.-Y. Le Questel, M. Luçon, C. Ouvrard, A. Planchat, E. Renault, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4105–4123.
- [33] Führende Übersichtsartikel zur Katalyse über Wasserstoffbrücken: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296; b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; d) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427; e) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; f) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516–532; g) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.
- [34] M. Helms, Z. Lin, L. Gong, K. Harms, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4164–4172.