

Eisenkatalysierte Hydrierung von Estern zu Alkoholen

Philippe Dupau,* Minh-Loan Tran Do, Sylvain Gaillard und Jean-Luc Renaud*

Eisenkomplexe · Ester · Homogene Katalyse ·
Hydrierungen · Pinzettenkomplexe

Professor Max Malacria
zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Reduktion von Estern zu Alkoholen ist eine wichtige chemische Umwandlung, die in der Industrie und in der akademischen Forschung häufig genutzt wird. Die beiden klassischen Ansätze sind 1) Reduktion mit einer stöchiometrischen Menge eines Hydridreagens und 2) heterogen-katalytische Hydrierung. Die erste Methode ist mit gravierenden Nachteilen verbunden, wie z. B. toxischen Reagentien und der Bildung von Abfallprodukten. Die zweite Methode verspricht einen besseren Weg, da das Reduktionsmittel molekularer Wasserstoff ist. Ein exzellentes Beispiel ist die großtechnische Reduktion von Fettsäureestern zu den entsprechenden Alkoholen (Vorstufen für Weichmacher und Tenside) in Gegenwart eines Kupferchromit-Katalysators.^[1] Allerdings liefern heterogene Hydrierungen an Metalloxidkatalysatoren zumeist niedrige Chemo-selektivitäten und erfordern häufig hohe Drücke und Temperaturen. Diese Reaktionsbedingungen sind mit anderen ungesättigten Gruppen (Alkene, Alkine, Nitrofunktionen) nicht kompatibel. Ein alternativer Ansatz ist daher die homogene Katalyse, da in diesen Fällen die Reduktion unter milden Bedingungen durchgeführt werden kann und eine größere Toleranz für funktionelle Gruppen zeigt. Seit der wegweisenden Arbeit von Grey und Pez^[2] wurden enorme Verbesserungen in Bezug auf die Reaktionsbedingungen, Selektivitäten und Katalyseeffizienzen der homogenen Hydrierung von Estern erzielt. Die meisten bisher beschriebenen Katalysesysteme basieren auf Ruthenium^[3] – es gibt aber klare Bestrebungen, die Edelmetallkomponente durch einfache Metalle wie Eisen zu ersetzen. In diesem Zusammenhang berichteten die Gruppen von Milstein,^[4] Guan und Fairweather^[5] sowie Beller^[6] 2014 über die ersten Beispiele homogener Eisenkomplexe als Katalysatoren für die Hydrierung von Estern unter relativ milden Bedingungen.

Die drei Arbeitsgruppen beschrieben die Verwendung von strukturell ähnlichen Eisenkomplexen mit $\{\text{Fe}(\text{H})_2(\text{CO})\}$ - oder $\{\text{Fe}(\text{H})(\text{HBH}_3)(\text{CO})\}$ -Fragmenten und einem dreizähligen Phosphor/Stickstoff-Pinzettenliganden (Abbildung 1).

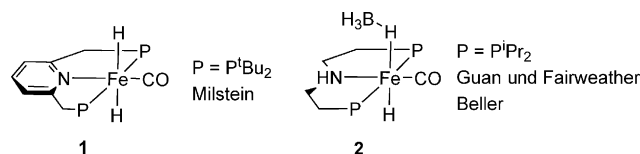


Abbildung 1. Eisenkomplexe für die Hydrierung von Estern.

Es wurde beobachtet, dass die Substratbreite stark von der Art des PNP-Liganden abhängt.

Milstein et al. beschrieben die Hydrierung von hochaktivierten Trifluoracetaten unter Verwendung des PNP-Eisenkomplexes **1** (PNP = 2,6-(Di-tert-butylphosphinomethyl)pyridin) in Gegenwart einer starken Base (KH oder Kalium- oder Natriumalkoxid).^[4] Die Reaktionen wurden unter einem mäßigen Wasserstoffdruck (5–25 bar) bei milden Temperaturen (40 °C) in Gegenwart von 1 Mol-% **1** und 5 Mol-% NaOMe in 1,4-Dioxan durchgeführt. In ähnlichen Untersuchungen mit Rutheniumkomplexen^[7] wurde ein kooperativer Effekt zwischen dem PNP-Liganden und dem Metall festgestellt, und eine Beteiligung des Liganden an der Aktivierung des molekularen Wasserstoffs wurde nun auch für die aktuelle Arbeit vorgeschlagen. Ein solcher Prozess der Dearomatisierung und Aromatisierung des Liganden erfordert an sich nur ein Äquivalent Base im Verhältnis zum Metall, allerdings erhöhte eine größere Menge an Base (bis zu 10 Mol-%) die katalytische Aktivität und könnte sowohl die Bildung der dearomatisierten Zwischenstufe als auch die Abspaltung der Acetal-Zwischenstufe begünstigen. Der Komplex **1** zeigt eine gute Selektivität für fluoriierte Arylgruppen und Ether und bemerkenswerterweise auch für nichtpolarisierte und schwach substituierte C=C-Bindungen in der Estereinheit. Die Autoren fanden, dass weiteres Erhitzen zu niedrigeren Umsätzen führte, was auf eine Deaktivierung oder Zersetzung des Katalysators zurückgeführt werden kann. Zudem hing die katalytische Aktivität von Komplex **1** stark von der Sterik der Estereinheit ab – mit sterisch anspruchsvolleren Estern (Isopropyl- und Methylcyclohexylderivate) sanken die Umsätze drastisch. Allerdings erschien das Interesse an einem solchen Katalysesystem eher begrenzt, da geringfügig weniger aktiviertes Difluoracetat sowie Ester mit geringerem Elektronenbedarf, wie Acetat- und Benzoatderivate, nicht umgesetzt werden.

Unabhängig davon berichteten die Arbeitsgruppen von Guan und Fairweather sowie Beller über die Anwendung eines Eisen-Pinzettenkomplexes mit einem Bis(diisopropyl-

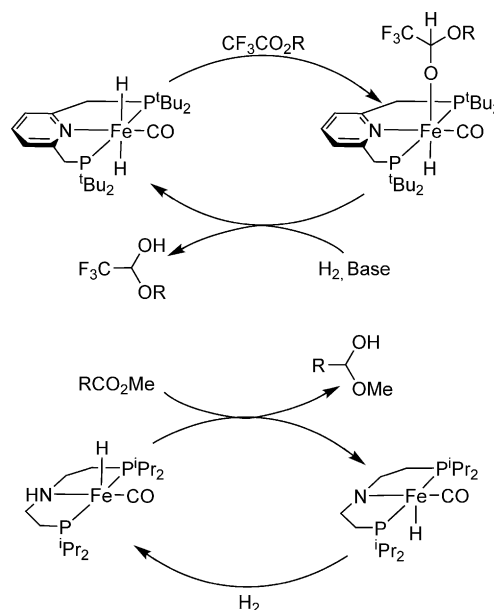
[*] Dr. P. Dupau
Corporate R&D Division, Firmenich SA
125 route de la Plaine, 1283 La Plaine (GE) (Schweiz)
E-Mail: philippe.dupau@firmenich.com
M.-L. Tran Do, Dr. S. Gaillard, Prof. Dr. J.-L. Renaud
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique, CNRS
UMR 6507, INC3M, FR 3038, Normandie University
6, boulevard du Maréchal Juin, 14050 Caen (Frankreich)
E-Mail: jean-luc.renaud@ensicaen.fr

phosphinoethyl)amin-Liganden, der zuvor von Gusev für die homogene osmiumkatalysierte Hydrierung von Estern beschrieben wurde.^[8] Mit diesem Liganden beobachteten Guan und Fairweather, dass die entsprechende [(PNP)Fe(H)(Br)(CO)]-Vorstufe in Gegenwart von KO^tBu etwas aktiv war. Vor allem aber stellten beide Forschungsgruppen fest, dass der entsprechende [(PNP)Fe(H)(HBH₃)(CO)]-Komplex **2** keine Base erforderte, um eine effiziente Hydrierung von Estern zu katalysieren; die Zugabe von Base wirkte sich auf die katalytische Aktivität sogar nachteilig aus. Durch Austausch der Pyridineinheit im Liganden gegen ein Amin ließen sich andere Reaktionsbedingungen realisieren (die Reaktion kann bei höherer Temperatur durchgeführt werden als mit dem Milstein-System), zudem resultierten eine größere Substratbreite und höhere katalytische Aktivitäten.

Die Menge an Katalysator (1–3 Mol-%) konnte in beiden Fällen nicht reduziert werden. Guan und Fairweather stellten außerdem einen schnellen Abbruch der Reaktion fest, der vermutlich auf die Zersetzung des Katalysators zurückzuführen ist. Unter milderen Bedingungen wurden hingegen verbesserte Umsätze erzielt, und mit dem Katalysesystem gelang schließlich die effiziente Hydrierung verschiedener Ester, einschließlich nicht aktivierter, rein aliphatischer Derivate, mit einer Katalysatorbeladung von 1 Mol-%. Als Standardlösungsmittel wurde THF oder Toluol verwendet. Eine lösungsmittelfreie Synthese wurde ebenfalls vorgestellt, und zwar wurde ein Gemisch von C₁₀- bis C₁₆-Fettsäureestern hydriert. Letztere Reaktion ist von industriellem Interesse. Die Hydrierungen mit dem Pinzettenkomplex **2** waren recht selektiv und tolerierten verschiedene funktionelle Gruppen. So gelang die effiziente Esterhydrierung von ether- oder halogenidsubstituierten Benzoaten (Guan und Fairweather) sowie von heterocyclischen Estern mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen (Beller). Gleichwohl wurde eine funktionelle aromatische Nitrilgruppe zum primären Amin reduziert. Es wurde klar gefunden, dass die Elektronendichte am aromatischen Ring des Benzoats die katalytische Effizienz beeinflusst. Elektronenarme aromatische Ester wurden effizienter reduziert als elektronenreiche Derivate. Beide Arbeitsgruppen fanden, dass α,β -ungesättigte Ester zu den vollständig gesättigten Alkoholen hydriert wurden. Beller et al. berichteten, dass nicht-polarisierte 1,2-disubstituierte Alkene unter diesen Bedingungen nicht reagierten, was an die Selektivität des Milstein-Katalysators erinnert. Schließlich berichteten Beller et al. über die Verwendung des Katalysators **2** für die chemoselektive Hydrierung eines Methyl-esters in Gegenwart nicht nur eines Olefins, sondern auch von sterisch anspruchsvolleren Acetat- und Carbamatgruppen sowie sekundären und tertiären Amiden und demonstrierten diese Reaktivität in der erfolgreichen Hydrierung eines komplexen und pharmazeutisch relevanten Dodecapeptids.

Die Gruppen von Beller und Milstein führten DFT-Rechnungen durch, um den möglichen Reduktionsweg zu ermitteln. Beide geben an, dass der erste Schritt ein direkter Transfer des Hydrids vom Metallzentrum zur Carbonyleinheit ist, der ohne vorherige Koordination zum Metall abläuft, und dass die Bildung des Halbacetals den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Milstein schlägt dann die Freisetzung des Halbacetals durch basenvermittelte Dearo-

omatisierung des Pyridinrings vor (nach einem Innensphären-Mechanismus), während Beller einen simultanen Protonen-transfer von der NH-Einheit durch einen Außensphären-Mechanismus angibt,^[9] der zur Bildung eines Eisen-Amido-komplexes neben dem freien Halbacetal führt (Schema 1).



Schema 1. Vorgeschlagene Mechanismen von Milstein^[4] und Beller.^[6]

Dieser simultane Protonentransfer wurde durch sowohl theoretische als auch experimentelle Studien gestützt. Nach der Umwandlung des Acetals zum Alkohol und Aldehyd in Lösung wird der Aldehyd dann leicht zum Alkohol hydriert.

Die Studien der Arbeitsgruppen von Milstein, Guan und Fairweather sowie Beller erschließen eine neue Route für die homogene Hydrierung von Estern zu Alkoholen mit preiswertem und biologisch kompatibel Eisen unter relativ milden Bedingungen. Die Komplexe zeigen eine gute Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und wurden auch in Umsetzungen verwendet, die von industriellem Interesse sind. Aufgrund der mäßigen katalytischen Aktivitäten und dem teuren Liganden besteht bislang jedoch kein Anreiz für die Industrie, die aktiveren Rutheniumkomplexe durch Eisenkatalysatoren zu ersetzen. Zukünftige Forschungen sollten sich daher auf die Feinabstimmung der Ligandenstruktur richten, um verbesserte katalytische Effizienten zu erzielen, aber auch um die Kosten für den Liganden zu senken.

Eingegangen am 25. Juli 2014

Online veröffentlicht am 21. Oktober 2014

- [1] a) Reduktion von Fettsäureestern: Y. Pouilloux, F. Autin, J. Barraud, *Catal. Today* **2000**, 63, 87, zit. Lit.; b) H. Adkins, *Org. React.* **1954**, 8, 1, zit. Lit.; c) R. G. Wall, U.S. Patent 4,149,021, **1979**, zit. Lit.; d) R. D. Rieke, D. S. Thakur, B. D. Roberts, G. T. White, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1997**, 74, 333.

- [2] a) R. A. Grey, G. P. Pez, A. Wallo, J. Corsi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 783; b) R. A. Grey, G. P. Pez, A. Wallo, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7536.
- [3] Neuere Übersichtsartikel zur homogenen Hydrierung von Estern: a) P. A. Dub, T. Ikariya, *ACS Catal.* **2012**, 2, 1718; b) M. L. Clarke, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 2418; c) S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 289, zit. Lit.
- [4] T. Zell, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4685; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 4773.
- [5] S. Chakraborty, H. Dai, P. Bhattacharya, N. T. Fairweather, M. S. Gibson, J. A. Krause, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7869.
- [6] S. Werkmeister, K. Junge, B. Wendt, E. Alberico, H. Jiao, W. Baumann, H. Junge, F. Gallou, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8722; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8722.
- [7] Übersichtsartikel über Metall-Ligand-Kooperation durch Aromatisierung/Dearomatisierung: C. Gunanathan, D. Milstein, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 588.
- [8] a) D. Spasyuk, D. G. Gusev, *Organometallics* **2012**, 31, 5239; b) A. Acosta-Ramirez, M. Bertoli, D. G. Gusev, M. Schlaf, *Green Chem.* **2012**, 14, 1178.
- [9] Übersichtsartikel über Außensphären-Mechanismen in der Hydrierung: O. Eisenstein, R. H. Crabtree, *New J. Chem.* **2013**, 37, 21.