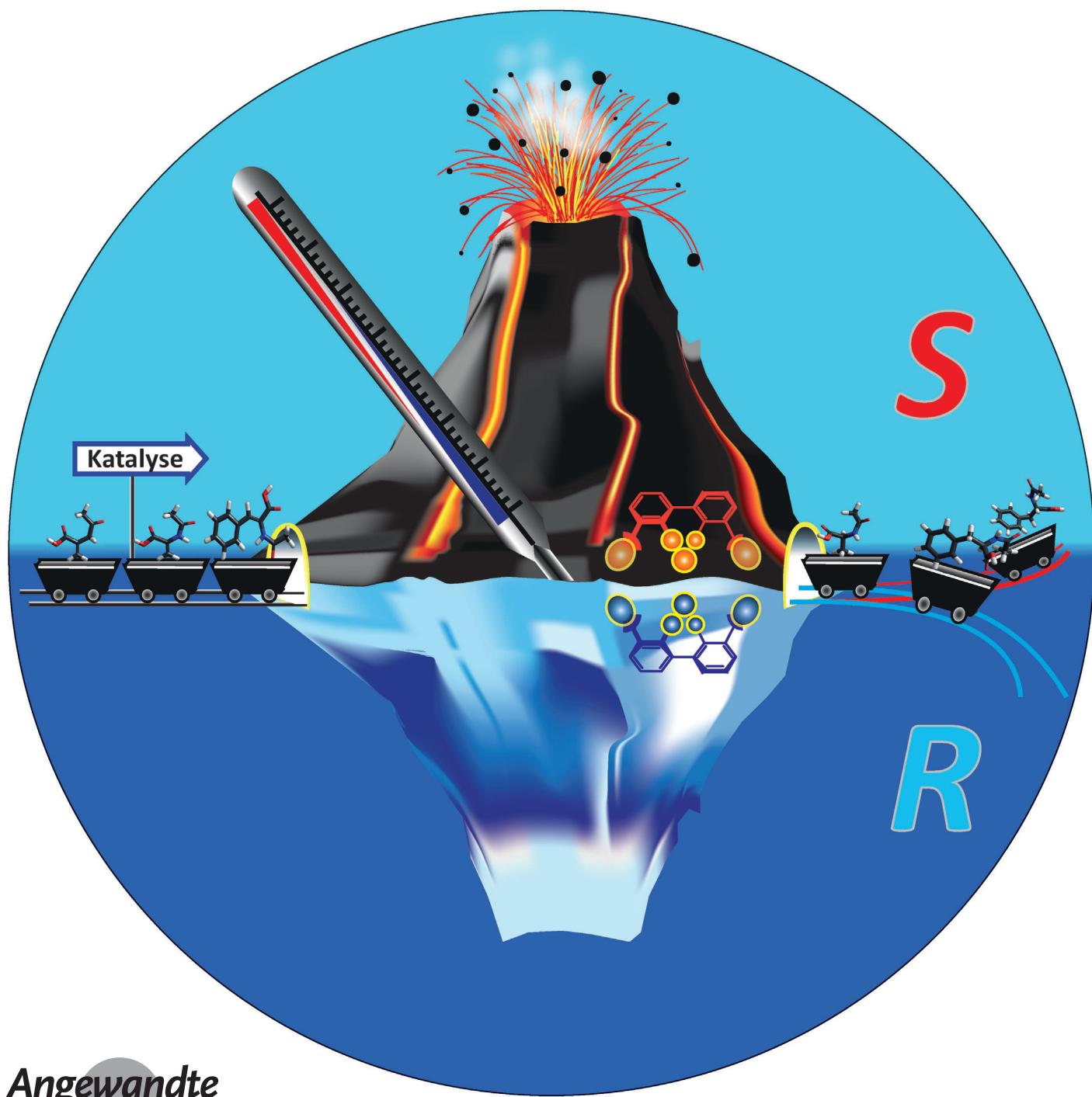




Temperaturgesteuerte bidirektionale Enantioselektivität eines dynamischen Katalysators für asymmetrische Hydrierungen**

Golo Storch und Oliver Trapp*



Abstract: Asymmetrische Katalyse mit enantiomerenreinen Katalysatoren ist eine der weitverbreitetsten Methoden zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen. Die selektive Synthese beider enantiomerenreiner Produkte erfordert dabei die aufwändige Synthese beider enantiomerenreiner Katalysatoren oder alternativ die Enantiomerentrennung racemischer Produkte. Wir stellen einen stereodynamisch flexiblen diastereomeren Rhodium(I)-Katalysator für die asymmetrische Hydrierung prochiraler (Z)- α -Acetamidozimtsäure- und α -substituierter Acrylsäurederivate vor, der seine Enantioselektivität in Abhängigkeit der Temperatur ändert und somit selektiv beide Enantiomere in hoher Ausbeute liefert. Derselbe axial-chirale Rhodium(I)-Katalysator bildet (R)-Phenylalaninderivate mit Enantiomerengehälftnissen bis zu 87:13 (R/S) bei niedriger Temperatur und bis zu 3:97 (R/S) des entsprechenden S-Enantiomers nach Reäquilibrierung des Katalysators bei erhöhter Temperatur.

Die asymmetrische Hydrierung ist eine der am weitesten verbreiteten Reaktionen in der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen, z. B. des Parkinson-Medikaments L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA).^[1-3] Hierfür werden enantiomerenreine und stereochemisch wenig flexible Katalysatoren verwendet. Die Synthese dieser Katalysatoren ist noch immer aufwändig und teuer. Insbesondere für pharmakologische Studien werden oft beide Enantiomere benötigt, um potenziell unterschiedliche Aktivität und Nebenwirkungen zu untersuchen. Ein Konzept zur Vereinfachung dieses umständlichen Verfahrens ist die Verwendung von Katalysatoren mit stereochemisch flexiblen Liganden^[4] wie Tropos-Biphenylen in Kombination mit einem geeigneten Aktivator. Auf diese Weise werden diastereomere Komplexe mit dem Katalysator gebildet und das Gleichgewicht hin zu einem der Liganden-enantiomere verschoben.^[5-11] Der eingesetzte Aktivator wird bei Hydrierungen irreversibel entfernt, um freie Koordinationsstellen zu schaffen.^[12] Somit werden anfänglich nicht-racemische Hydrierungsprodukte gebildet; im weiteren Verlauf der Reaktion führt dies allerdings zu einer Racemisierung des Katalysators und somit zu einer Verringerung der Gesamtenantioselektivität.^[13] Um das entgegengesetzt konfigurierte Produktenantiomer zu erzeugen, wird allerdings auch hier der entgegengesetzt konfigurierte Aktivator benötigt, da die Konfiguration des Aktivators die Chiralität des Produkts bestimmt. Dies stellt neben der Wahl eines geeigneten chiralen Aktivators und der sorgfältig ausgearbeiteten Synthese desselben einen entscheidenden Nachteil dieses an sich sehr eleganten Ansatzes dar.

[*] M.Sc. G. Storch, Prof. Dr. O. Trapp
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: trapp@oci.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Europäischen Forschungsrat mit dem Grant Agreement No. StG 258740 gefördert. G.S. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium. Wir danken Dr. F. Rominger für die Röntgenstrukturanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.20142098> zu finden.

Zur Überwindung dieser Einschränkungen entwickelten wir einen Katalysator mit einem stereochemisch flexiblen 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)biphenyl(BIPHEP)-Tropos-Ligandenkern, der es ermöglicht, die Enantioselektivität des Katalysators zu schalten (Abbildung 1 A). Dieser basiert auf dem stereochemisch starren Atropos-Stammliganden BINAP, einem in der asymmetrischen Katalyse weit verbreiteten chiralen Liganden.^[14] Die Enantioselektivität von BINAP-artigen Liganden wird durch den Torsionswinkel der Biaryl-Fragmente sowie die Ausrichtung der Phenylgruppen am metallbindenden Phosphoratom gesteuert. Hier modifizieren wir den Tropos-Ligandenkern mit einem homochiralen Auxiliar, das als chirale Steuergruppe dienen soll (Abbildung 1 B).

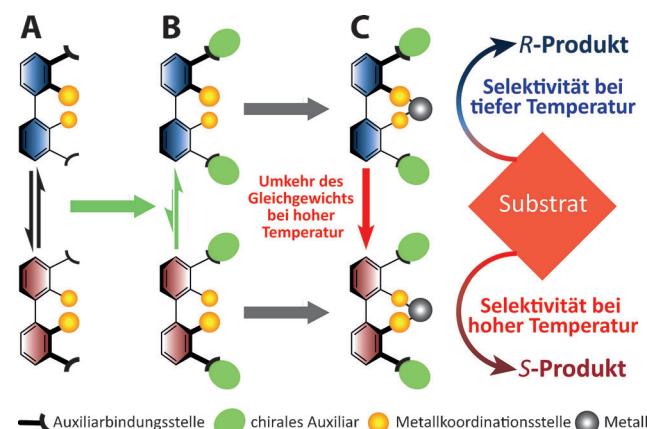


Abbildung 1. Konzept eines bidirektionalen enantioselektiven Katalysators, der die Enantioselektivität bei Temperaturänderung schaltet. A) Ein stereochemisch flexibler Ligandenkern des Katalysators ermöglicht an Bindungsstellen das Anbringen eines chiralen Auxiliars sowie die Koordination eines Metallzentrums. B) Die Anbindung des chiralen Auxiliars führt zu einer Verschiebung des Gleichgewichts aufgrund der Bildung von Diastereomeren. C) Koordination eines Metallkomplexfragments an den Ligandenkern und Bildung des Katalysators. Das Gleichgewichtsverhältnis der metallfixierten diastereomeren Katalysatoren kann durch Temperaturänderung verschoben werden. Asymmetrische Katalysen mit prochiralen Substraten führen entweder zu R- oder S-Produkten.

Der Ligandenkern ist mit Bindungsstellen versehen, die das Anbringen eines einfach verfügbaren chiralen Auxiliars ermöglichen, wodurch zwei diastereomere Komplexe gebildet werden (Abbildung 1 B). Durch Anbindung des Auxiliars an den Ligandenkern wird kontinuierlich chirale Information auf die stereochemisch flexible Chiralitätsachse des Tropos-Biphenyls übertragen, wodurch das Verhältnis der Stereoisomere vom 1:1-Gleichgewicht ausgelenkt wird. Durch Koordination eines Metallkomplexfragments an das Paar diastereomerer Ligandenkern wird der Katalysator gebildet und bei Wahl eines geeigneten Auxiliars das Gleichgewichtsverhältnis der Stereoisomere eingefroren (Abbildung 1 C). Das Verhältnis epimerisierender Diastereomere kann im Allgemeinen durch externe Parameter, z. B. die Temperatur, gesteuert werden (Abbildung 1 C).

Das chirale Auxiliar muss die folgenden Voraussetzungen erfüllen: Ein Chiralitätszentrum nahe der Anbindungsstelle

maximierte die stereoselektiven Wechselwirkungen, und durch eine vergrößerte Aryl-Einheit werden die benachbarten Phenylringe der metallbindenden Diphenylphosphanylgruppe ausgerichtet.^[15] Hinzu kommt, dass das Auxiliar das enantiomerenreine Produkt einer Katalyse sein kann, sodass selbstamplifizierende asymmetrische Prozesse ermöglicht werden.^[16,17]

In vorausgehenden Forschungsarbeiten^[18] haben wir die stereodynamischen Eigenschaften von BIPHEP-Liganden in Abhängigkeit von Substituenten in *ortho*- und *para*-Position relativ zur Diphenylphosphanylgruppe untersucht. Die Rotationsbarriere ΔG^\ddagger der Biphenyleinheit kann zwischen 86 und 101 kJ mol⁻¹ variiert werden, womit sich diese Verbindungen ideal als Tropos-Ligandenkern eignen. Für einfache alkoxysubstituierte BIPHEP-Derivate wurden Rotationsbarrieren zwischen 95 und 97 kJ mol⁻¹ gemessen. Dies ermöglicht die rasche Epimerisierung des Liganden bei erhöhter Temperatur und gleichzeitig das Beibehalten des de novo gebildeten Isomerieverhältnisses durch Kühlen auf Raumtemperatur. Darüber hinaus konnten wir bereits zeigen, dass Chiralitätstransfer auf eine stereogene Achse durch Selektorselektand-Wechselwirkungen im Rückgrat eines BIPHEP-Liganden zu partieller Deracemisierung und Enantioselektivität in asymmetrischer Katalyse führt.^[19]

Um eine höhere Rotationsbarriere ΔG^\ddagger des Tropos-Liganden, sowie einen erleichterten Chiralitätstransfer von einem stereogenen Zentrum auf die stereogene Achse zu ermöglichen und so die Enantioselektivität in einer angestrebten katalytischen Umsetzung zu verbessern, führten wir Hydroxygruppen in die 3- und 3'-Position des BIPHEP-Ligandenkerns durch eine Phospho-Fries-Umlagerung^[13] von 3-Bromphenyldiphenylphosphinat ein. Schützung der Hydroxygruppen gefolgt von einer Ullmann-Kupplung sowie Entschützung und abschließende Reduktion der Phosphinoxide resultierte im stereolabilen 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-[1,1'-biphenyl]-3,3'-diol-Ligandenkern **1** (3,3'-BIPHEP^{OH}; Abbildung 2A, siehe die Hintergrundinformationen für detaillierte Synthesevorschriften). Diese Verbindung liegt als 1:1-Mischung interkonvertierender axial-chiraler Enantiomere (R_{ax}/S_{ax}) vor und ist somit racemisch. Der Tropos-Ligandenkern 3,3'-BIPHEP^{OH} (**1**) kann in einem späten Syntheseschritt chemisch modifiziert werden, sodass eine konvergente Synthese des chiralen Kernfragments in großem Maßstab sowie die Herstellung verschiedener Derivate leicht möglich sind.

Wir haben den entzündungshemmenden Wirkstoff (*S*)-Naproxen als Auxiliar gewählt und über die phenolischen Bindungsstellen von 3,3'-BIPHEP^{OH} (**1**) angebunden. Enantiomerenreines (*S*)-Naproxen weist eine vergrößerte Arylgruppe sowie ein Stereozentrum nahe der angebundenen Carboxylgruppe auf. Es ist leicht in großem Maßstab verfügbar, sodass der Synthesemaßstab des angestrebten Katalysators problemlos vergrößert werden kann. Die 2-Arylpionsäure kann durch enantioselektive Hydrierung synthetisiert werden und weist faszinierende Eigenschaften im Zusammenhang mit der Deracemisierung auf, so kann (*S*)-Naproxen beispielsweise leicht in enantiomerenreiner Form durch Ostwald-Reifung erhalten werden.^[20–22]

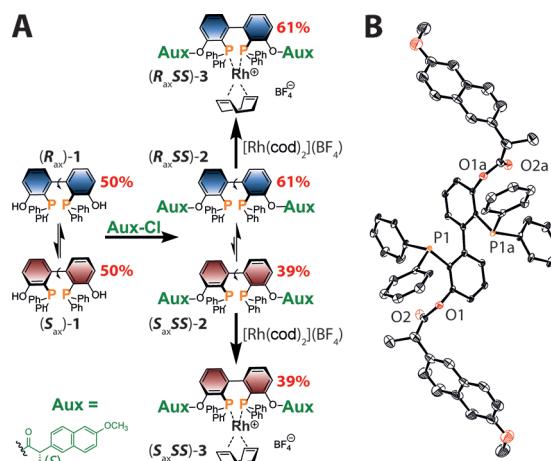


Abbildung 2. Synthese des bidirektionalen enantioselektiven Katalysators **3**. A) Der interkonvertierende Tropos-Ligandenkern 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-[1,1'-biphenyl]-3,3'-diol (3,3'-BIPHEP^{OH}, **1**) wird mit (*S*)-Naproxen als chiralem Auxiliar zum diastereomeren Liganden 3,3'-BIPHEP^{ONap*} **2** umgesetzt. Dieser Tropos-Ligand **2** wird mit $[\text{Rh}(\text{cod})_2](\text{BF}_4)$ zu den diastereomeren 3,3'-BIPHEP^{ONap*}-Rhl-Katalysatoren ($R_{ax}SS$)-**3** und ($S_{ax}SS$)-**3** umgesetzt. Das Diastereomerieverhältnis der Liganden **2** verbleibt bei den Katalysatoren **3** unverändert. B) Molekülstruktur von ($S_{ax}SS$)-**2** (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit; Chloroformmoleküle sowie Wasserstoffatome wurden zur Übersichtlichkeit ausgeblendet).^[34]

Estergruppen-vermittelte kovalente Anbindung des (*S*)-Naproxen-Auxiliars an den stereochemisch flexiblen Ligandenkern 3,3'-BIPHEP^{OH} (**1**, Abbildung 2 A) ergibt die modifizierten diastereomeren 3,3'-BIPHEP^{ONap*}-Liganden ($R_{ax}SS$)-**2** und ($S_{ax}SS$)-**2**. Gleichzeitig verschiebt sich das Gleichgewichsverhältnis zwischen ($R_{ax}SS$)-**2** und ($S_{ax}SS$)-**2** von 50:50 zu 61:39 aufgrund des Chiralitätstransfers von den stereogenen Zentren des chiralen Auxiliars auf die axial-chirale Biphenyleinheit.

Um die Epimerisierungsbarriere der Tropos-Diastereomere ($R_{ax}SS$)-**2** zu ($S_{ax}SS$)-**2** und umgekehrt zu bestimmen, wurden die einzelnen Diastereomere mittels präparativer chiraler Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (Chiralpak-IB, Trennfaktor $\alpha = 1.35$) isoliert. Die Elutionsreihenfolge ($R_{ax}SS$)-**2** vor ($S_{ax}SS$)-**2** wurde durch Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 2 B) ermittelt. Die Epimerisierung konnte $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR- und ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt werden, indem ($R_{ax}SS$)-**2** und ($S_{ax}SS$)-**2** in CDCl_3 gelöst und auf 70°C erhitzt wurden (Abbildungen S4–S8). Dies führte zu rascher Reäquilibrierung zum Verhältnis 61:39 ($R_{ax}SS$)-**2**/ $(S_{ax}SS)$ -**2** mit Geschwindigkeitskonstanten und Epimerisierungsbarrieren von $k(R_{ax}SS \rightarrow S_{ax}SS) = 1.06 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ und $\Delta G^\ddagger = 110.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ bzw. $k(S_{ax}SS \rightarrow R_{ax}SS) = 1.66 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ und $\Delta G^\ddagger = 109.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Korrelationsfaktor $R^2 = 0.986$). Dies entspricht Halbwertszeiten τ von 55 bzw. 35 min bei 70°C. Diese verlängerten Halbwertszeiten der Liganden ($R_{ax}SS$)-**2** und ($S_{ax}SS$)-**2** verglichen mit bereits beschriebenen BIPHEP-Derivaten^[18,19] sollten bereits eine verlangsamte Verminderung der Enantioselektivität aufgrund einer Ligandenepimerisierung im Verlauf der Katalyse bewirken.

Um die katalytischen Eigenschaften des Tropos-Liganden ($R_{ax}SS\text{-}2/(S_{ax}SS\text{-}2)$ zu untersuchen, synthetisierten wir die Rhodium(I)-Katalysatoren ($R_{ax}SS\text{-}3$ und ($S_{ax}SS\text{-}3$) (Abbildung 2 A) für asymmetrische Hydrierungen prochiraler Olefine. Daher wurde der äquilibrierte Ligand ($R_{ax}SS\text{-}2/(S_{ax}SS\text{-}2)$ (61:39) mit dem Rhodium(I)-Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})_2](\text{BF}_4)$ umgesetzt, um den entsprechenden Katalysator 3,3'-BIPHEP^{ONap}*Rh^I ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3)$ (Abbildung 2 A) zu erhalten. Das Diastereomerenverhältnis ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3)$ blieb dabei unverändert bei 61:39, wie durch $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie (Abbildung S12A) gezeigt werden konnte. An dieser Stelle sei angemerkt, dass das Diastereomerenverhältnis durch Komplexierung des Metallkomplexfragments eingefroren wird und sich auch bei Raumtemperatur nicht weiter ändert.

Überraschenderweise bewirkt das Erhitzen der gelösten diastereomeren 3,3'-BIPHEP^{ONap}*Rh^I-Katalysatoren ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3)$ (61:39) auf 70°C vor der Katalyse eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des Nebenisomers ($S_{ax}SS\text{-}3$ mit einer Reinheit über 99% statt des anfänglich hauptsächlich vorliegenden Hauptrotationsdiastereomers ($R_{ax}SS\text{-}3$, das aus dem thermodynamisch begünstigten Liganden ($R_{ax}SS\text{-}2$ gebildet wird. Weiterführende kinetische Studien wurden mit dem Ziel durchgeführt, die stereoselektive auxiliarkontrollierte Abreicherung des ($R_{ax}SS\text{-}3$ Katalysators zu untersuchen. Die diastereomeren Rh^I-Katalysatoren ($R_{ax}SS\text{-}3$ und ($S_{ax}SS\text{-}3$ weisen zwei charakteristische $^1J_{\text{P}-\text{Rh}}$ -Dublets der einzelnen Diastereomere auf (Abbildungen S9–S11), die wir als Sonden verwendeten, um die Verschiebung des Diastereomerenverhältnisses mit $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie zu verfolgen (Abbildung 3).

In der Tat konnte bei 70°C innerhalb von 100 min eine Umkehr des Diastereomerenverhältnisses erreicht und eine vollständige Deepimerisierung innerhalb von 360 min erzielt werden. Dies weist auf eine ausschließlich temperaturgesteuerte bidirektionale Enantioselektivität hin. Der Epimerisierungsprozess, welcher einer sigmoidalen Funktion folgt (Abbildung 3), kann bei jedem beliebigen Verhältnis ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3)$ gestoppt werden, hier bei 58:42, 45:55, 26:74, 14:86, 12:88 und <1:99, indem auf Raumtemperatur gekühlt wird. Das Zurücksetzen des Diastereomerenverhältnisses zum anfänglichen Wert von 61:39 würde Dekomplexierung, Reäquilibration des Liganden und Rekomplexierung erfordern, da der diastereomerenreine Katalysator beim Abkühlen bei einem Verhältnis von <1:99 verbleibt.

Wir haben umfangreiche Studien mit verschiedenen Diastereomerenverhältnissen des 3,3'-BIPHEP^{ONap}*Rh^I-Katalysators ($R_{ax}SS\text{-}3$ und ($S_{ax}SS\text{-}3$) anhand der asymmetrischen Hydrierung von (Z)-Methyl- α -acetamidozimtsäure (MAC) **4a** als prochiralem Substrat (Abbildung 4) durchgeführt. Die Katalysen wurden bei Temperaturen zwischen –40 und –10°C sowie einem anfänglichen Wasserstoffdruck von 10 atm mit verschiedenen Verhältnissen des ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3$ -Katalysators in Hochdruck-Autoklavenvorhören durchgeführt. Diese Reaktoren wurden mit NMR-Röhrchen als inerten Reaktionseinsätzen beladen, um direkt das Stereoisomerenverhältnis bestimmen und eine mögliche Epimerisierung des diastereomeren Katalysators durch vergleichende NMR-Messungen vor und nach der Katalyse zu verfolgen.

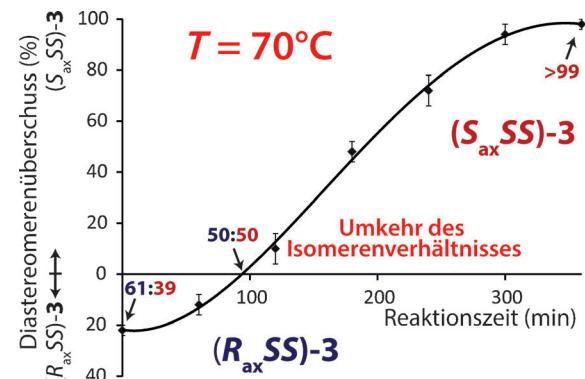


Abbildung 3. Kinetisches Profil der Epimerisierung des diastereomeren Rh^I-Katalysators ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3$ beim Erhitzen auf 70°C. Die Diastereomerenverhältnisse wurden durch $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie mittels der beiden charakteristischen $^1J_{\text{P}-\text{Rh}}$ -Dublets der Diastereomere bestimmt. Der anfänglich überwiegende Katalysator ($R_{ax}SS\text{-}3$ ist nach 360 min vollständig abgereichert, sodass ($S_{ax}SS\text{-}3$ in hoher Reinheit (>99%) vorliegt. Der Epimerisierungsprozess kann jederzeit durch Kühlen auf Raumtemperatur gestoppt werden.

gen zu können. Der Umsatz des Substrats wurde NMRspektroskopisch ermittelt, wohingegen die absolute Konfiguration sowie die Enantiomerenverhältnisse des Hydrierungsprodukts *N*-Acetylphenylalaninmethylester (**5a**) mittels enantioselektiver HPLC und Vergleich mit bekannten Standards direkt nach jeder Katalyse bestimmt wurde. Um das obere und untere Limit der Enantioselektivität des Katalysators zu bestimmen, haben wir darüber hinaus die Enantiomerenverhältnisse e.r. bestimmt, die bei Hydrierungskatalysen unter Verwendung von Rh^I-Komplexen der mittels präparativer HPLC an chiraler Festphase getrennten Ligandisomere resultieren. Für diese stereoisomerenreinen Katalysatoren erhielten wir bei *N*-Acetylphenylalaninmethylester (**5a**) Enantiomerenverhältnisse von 98:2 ((*R*)-**5a**/*(S*)-**5a**, 96% ee) mit ($R_{ax}SS\text{-}3$ und 2:98 ((*R*)-**5a**/*(S*)-**5a**, 96% ee) mit ($S_{ax}SS\text{-}3$). Dies ist beachtlich, da diastereomere Komplexe üblicherweise „matched“- oder „mismatched“-Verhalten aufweisen und so die Enantioselektivität für ein Produkt-enantiomer verringert ist.

Im nächsten Schritt haben wir die Katalysatoren mit dem eingefrorenen anfänglichen Isomerenverhältnis 61:39 ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3$) bei derselben asymmetrischen Hydrierung untersucht. Bei –10°C beobachteten wir eine geringe nichtlineare Amplifikation des Enantiomerenverhältnisses auf 71:29 ((*R*)-**5a**/*(S*)-**5a**) statt des erwarteten maximalen *R/S*-Enantiomerenverhältnisses von 61:39 (Abbildung 4 A, blaue Datenpunkte). Dies entspricht einem Amplifikationsfaktor f_{amp} von 1.9. Der Amplifikationsfaktor ist definiert als das Verhältnis des Enantiomerenüberschusses des Reaktionsprodukts und des Diastereomerenüberschusses des 3,3'-BIPHEP^{ONap}*Rh^I-Katalysators ($R_{ax}SS\text{-}3/(S_{ax}SS\text{-}3$) ($f_{amp} = ee_{prod}/de_{cat}$). Untersuchung der nichtlinearen chiralen Amplifikation bei niedrigeren Temperaturen (–30°C und –40°C), wodurch das Isomerenverhältnis des Katalysators **3** nicht geändert wird, bestätigten, dass ($R_{ax}SS\text{-}3$ die kinetisch begünstigte Bildung des (*R*)-*N*-Acetylphenylalaninmethylester (*R*)-**5a** katalysiert. Absenkung der Reaktionstemperatur auf –40°C führte sogar zu einer Steigerung des Enantiomeren-

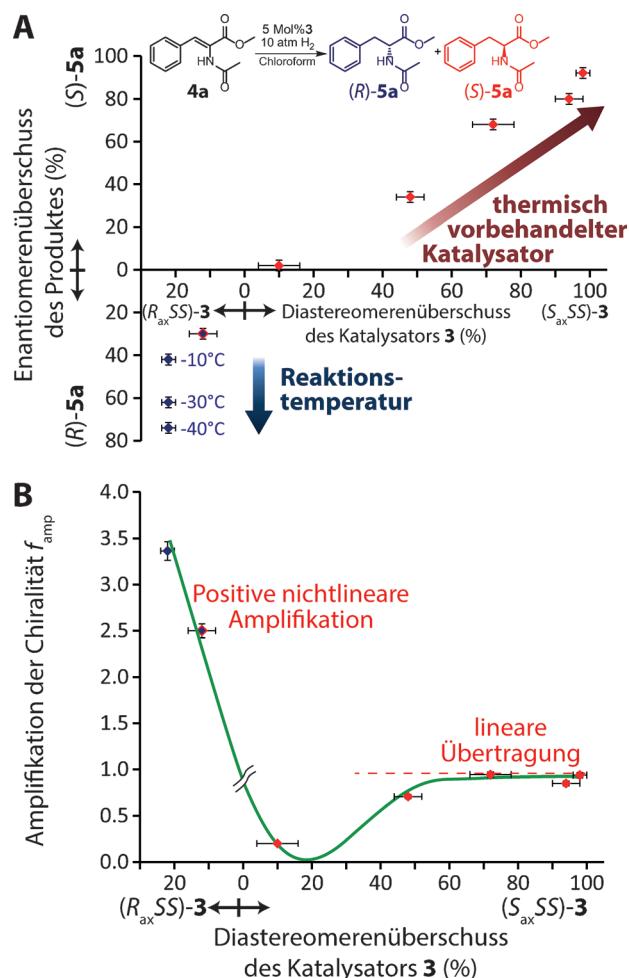


Abbildung 4. Die Enantioselektivität sowie die Amplifikation der Chiralität des Rh¹-Katalysators 3 in der asymmetrischen Hydrierung von (Z)-Methyl- α -acetamidozimtsäure 4a zu N-Acetylphenylalaninmethylester 5a ist in Abhängigkeit des Diastereomerenüberschusses des 3,3'-BIPHEP^{ONap*}Rh¹-Katalysators 3 dargestellt. A) Blaue Datenpunkte: Katalysator (R_{ax}SS)-3 bildet vorrangig das R-Produkt. Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -40°C kann bei einem Katalysatorverhältnis (R_{ax}SS)-3/(S_{ax}SS)-3 von 61:39 der Enantiomerenüberschuss zusätzlich von 42% auf 74% erhöht werden. Rote Datenpunkte: Durch anfängliches Erhitzen des Katalysators liegen unterschiedliche Verhältnisse von (R_{ax}SS)-3/(S_{ax}SS)-3 vor. Ab einem Katalysatorverhältnis (R_{ax}SS)-3/(S_{ax}SS)-3 über 45:55 wird die Enantioselektivität invertiert und vorrangig das S-Produkt gebildet. Die Reaktionstemperatur beträgt -10°C. B) Entsprechend ist die maximale Amplifikation der Chiralität bei der katalytischen Hydrierung in Abhängigkeit des Diastereomerenverhältnisses des Katalysators 3 aufgetragen.

verhältnisses auf 87:13 ((R)-5a/(S)-5a) (Abbildung 4A). Die kinetische Auswertung dieser Daten ergab eine Beschleunigung von 4.3 für die kinetisch begünstigte Reaktion und einen Unterschied in der Enantioselektivität $\Delta\Delta H^\ddagger$ von 18.4 kJ mol⁻¹ und $\Delta\Delta S^\ddagger$ von 67 J·(K mol)⁻¹ zwischen den 3,3'-BIPHEP^{ONap*}Rh¹-Katalysatoren (R_{ax}SS)-3 und (S_{ax}SS)-3. Dies stellt ein bedeutendes Ergebnis hinsichtlich des Mechanismus der chiralen Amplifikation dar, da es zeigt, dass auch kleine Abweichungen von einem 1:1-Gleichgewicht ausreichend sind, um hohe Selektivitäten zu erzielen, indem lediglich externe Bedingungen wie beispielsweise die Reaktionstemperatur verändert werden.

Mischungen des 3,3'-BIPHEP^{ONap*}Rh¹-Katalysators (R_{ax}SS)-3/(S_{ax}SS)-3 mit Verhältnissen von 58:42, 45:55, 26:74, 14:86, 12:88 und <1:99 wurden anhand der asymmetrischen Hydrierung von (Z)-Methyl- α -acetamidozimtsäure 4a (Abbildung 4) untersucht. Sämtliche diastereomeren Katalysatormischungen zeigten hohe Aktivität und setzten im Fall der Katalysatormischungen mit überwiegendem (S_{ax}SS)-3-Epimer das Substrat zu (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester (S)-5a mit Enantiomerenverhältnissen (R)-5a/(S)-5a bis 4:96 um (92 % ee). Dies zeigt, dass eine temperaturgesteuerte bidirektionale Enantioselektivität mit einem stereodynamisch flexiblen 3,3'-BIPHEP^{ONap*}Rh¹-Katalysator (R_{ax}SS)-3/(S_{ax}SS)-3 möglich ist, ohne die Diastereomere zu trennen. Die Amplifikation der Chiralität^[23,24] f_{amp} wurde als Funktion des Diastereomerenüberschusses des Katalysators aufgetragen (Abbildung 4B). Ein signifikanter nichtlinearer Effekt bis $f_{amp} = 3.4$ (für den Fall des Katalysators mit lediglich 22 % Diastereomerenüberschuss) bei der Amplifikation der Enantioselektivität konnte für den 3,3'-BIPHEP^{ONap*}Rh¹-Katalysator (R_{ax}SS)-3 (Abbildung 4B) beobachtet werden. Es sei hier darauf verwiesen, dass die vollständige Stereokontrolle lediglich einer linearen Transmission der Chiralität entspricht, wodurch sich der Amplifikationsfaktor 1.0 annähert, wie dem rechten Zweig der Darstellung in Abbildung 4B entnommen werden kann. Eine detaillierte Ausführung der Ursachen und Grundlagen nichtlinearer Effekte in der Katalyse mit diastereomeren Ligandenmischungen ist bereits in der Literatur beschrieben, z.B. im Fall der asymmetrischen Dihydroxylierung,^[25] asymmetrischen Addition terminaler Alkine^[26] und enantioselektiven Cu¹-katalysierten Drei-Komponenten-Reaktionen.^[27] Nichtlineare Effekte in der asymmetrischen Hydrierung wurden bei Katalysatoren, die aus (gemischten) Paaren von Monophosphor-Liganden bestehen, z.B. Phosphoniten, Phosphiten und Phosphoramiditen, beobachtet.^[28–31] Die individuellen Kinetiken der Hydrierung des cod-Zuschauerliganden von den beiden diastereomeren Präkatalysatoren kann zusätzlich zum nichtlinearen Effekt beitragen.^[32]

Wir haben das Konzept der bidirektionalen Enantioselektivität auf (Z)-Methyl- α -acetamidozimtsäure-Derivate 4 mit elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten an der Phenylgruppe, Dimethylitaconat 6 und Methyl- α -acetamidoacrylat 8 erweitert. Die Hydrierungen wurden zunächst mit der temperaturgesteuert abgereicherten (R_{ax}SS)-3/(S_{ax}SS)-3-Katalysatormischung (<1:99) bei -10°C und dann mit der ursprünglichen (R_{ax}SS)-3/(S_{ax}SS)-3-Mischung (61:39) bei -40°C (Tabelle 1) durchgeführt. In allen Fällen konnte eine signifikante Nichtlinearität bei der 61:39-Katalysatormischung beobachtet werden, die Enantiomerenverhältnisse bis 87:13 (R-Produkt/S-Produkt) für die N-Acetylphenylalaninmethylester-Derivate 5, bis 20:80 (R-Produkt/S-Produkt) für Dimethyl-2-methylsuccinat 7 und bis 82:18 (R-Produkt/S-Produkt) für N-Acetylalaninmethylester 9 erzeugte. Der >99%-(S_{ax}SS)-3-Katalysator zeigte in allen Fällen hohe Enantioselektivität für das entgegengesetzte Enantiomer, sodass Enantiomerenverhältnisse bis 3:97 (R-Produkt/S-Produkt) für 5, bis 98:2 (R-Produkt/S-Produkt) für 7 und bis 1:99 (R-Produkt/S-Produkt) für 9 resultierten. Vergrößerung des Maßstabs der asymmetrischen Hydrierung von 8 mit einer auf

Tabelle 1: Enantioselektivitäten der asymmetrischen Hydrierung von (Z)-Methyl- α -acetamidoimtsäure-Derivaten, Dimethylitaconat **6** und Methyl- α -acetamidoacrylat **8** mit dem bidirektionalen Rh^I-Katalysator **3** erzielt wurden.^[a]

Substrat	R-Produkt	S-Produkt	Produktenantiomerenverhältnis R/S [%] Katalysatorverhältnis (R _{αSS})- 3 /(S _{αSS})- 3	61:39 <1:99
4a			87:13 4:96	
4b			80:20 3:97	
4c			79:21 10:90	
4d			81:19 5:95	
4e			75:25 6:94	
6			20:80 98:2	
8			82:18 <1:99 (S) ^[b]	

[a] Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol Substrat, 5 Mol-% **3** bzw. 2 Mol-% **3** für Dimethylitaconat **6** und Methyl- α -acetamidoacrylat **8**, 10 atm Wasserstoffdruck in Chloroform. Die absoluten Konfigurationen der Hydrierungsprodukte wurden mittels HPLC und GC im Vergleich mit bekannten Proben bestimmt.

[b] Vergrößerter Maßstab: 1.15 mmol **8**, 2.51 μ mol **3** (0.2 Mol-%), 5 atm Wasserstoff, TON > 460.

0.2 Mol-% verringerten Katalysatormenge führte zu (*S*)-**9** mit einem Enantiomerenverhältniss von <1:99 (*R*-Produkt/*S*-Produkt) bei einer Umsatzzahl (TON) > 460.

Zusammenfassend haben wir das erste leicht zugängliche katalytische System vorgestellt, das beide Enantiomere einer asymmetrischen Hydrierung einzig durch Änderung der verwendeten Temperatur ergibt. Schlüsselemente sind der stereolabile Tropos-Ligandenkern in Kombination mit einem entfernt gebundenen Auxiliar. Das Zusammenspiel von hochselektiver asymmetrischer Deaktivierung, Nichtlineari-

tät und Stereodynamik resultiert in einem katalytischen System, das hohe Enantioselektivitäten in beide Richtungen abhängig von der eingesetzten Temperatur ermöglicht. Unser 3,3'-BIPHEP^{ONap*}Rh^I-Katalysator zeigt exzellente Resultate in der asymmetrischen Hydrierung zu d- und L-Phenylalanin-Derivaten, welche pharmazeutisch relevant sind, z.B. das Parkinsonmedikament L-DOPA, Dimethyl-2-methylsuccinat und N-Acetylalaninmethylester. Wir nehmen an, dass das Prinzip unseres Konzepts direkt auf andere katalysierte Reaktionen übertragbar ist. Die hier vorgestellte Methode ermöglicht die Entkopplung kinetischer und thermodynamischer Kontrolle gemäß des Curtin-Hammett-Prinzips (Abbildung S2). Die temperaturgesteuerte bidirektionale Enantioselektivität und chirale Amplifikation, wie sie hier vorgestellt wurde, ist nicht ausschließlich in der asymmetrischen Synthese von Interesse, sondern könnte einen Schlüsselmechanismus darstellen, um Homochiralität durch Temperaturgradienten zu erzeugen, wie es bei der (spontanen) Polymerisation von RNA beobachtet wurde.^[33]

Eingegangen am 17. Dezember 2014
Online veröffentlicht am 23. Februar 2015

Stichwörter: Asymmetrische Amplifikation · Asymmetrische Synthesen · Hydrierungen · Ligandendesign · Tropos-Biaryle

- [1] R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194–1199.
- [2] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123.
- [3] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107.
- [4] S. Zahn, J. W. Canary, *Science* **2000**, *288*, 1404–1407.
- [5] K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, *385*, 613–615.
- [6] K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495–497; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517–519.
- [7] K. Mikami, T. Korenaga, K. Ohkuma, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3707–3710; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3854–3857.
- [8] P. J. Walsh, A. E. Lurain, J. Balsells, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297–3344.

- [9] J. W. Faller, A. R. Lavoie, J. Parr, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3345–3368.
- [10] K. Mikami, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369–3400.
- [11] K. T. Barrett, A. J. Metrano, P. R. Rablen, S. J. Miller, *Nature* **2014**, *509*, 71–75.
- [12] K. Aikawa, Y. Takabayashi, S. Kawauchi, K. Mikami, *Chem. Commun.* **2008**, 5095–5097.
- [13] T. Punniyamurthy, M. Mayr, A. S. Dorofeev, C. J. R. Bataille, S. Gosiewska, B. Nguyen, A. R. Cowley, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2008**, 5092–5094.
- [14] R. Noyori, H. Taakaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350.
- [15] P. J. Donoghue, P. Helquist, P.-O. Norrby, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 410–411.
- [16] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767–768.
- [17] T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai, *Science* **2009**, *324*, 492–495.
- [18] F. Maier, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2985–2988; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3039–3043.
- [19] F. Maier, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8756–8760; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8901–8905.
- [20] W. L. Noorduin, P. van der Asdonk, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, B. Kaptein, M. Leeman, R. M. Kellogg, E. Vlieg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3278–3280; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3328–3330.
- [21] W. L. Noorduin, E. Vlieg, R. M. Kellogg, B. Kaptein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9600–9606; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9778–9784.
- [22] W. L. Noorduin, W. J. P. van Enckevort, H. Meekes, B. Kaptein, R. M. Kellogg, J. C. Tully, J. M. McBride, E. Vlieg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8435–8438; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8613–8616.
- [23] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127.
- [24] T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456–494; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 464–503.
- [25] S. Y. Zhang, C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2637–2640.
- [26] P. Zarotti, T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, E. M. Carreira, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1232–1234.
- [27] N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941–5944.
- [28] M. van den Berg, A. J. Minnaard, R. M. Haak, M. Leeman, E. P. Schudde, A. Meetsma, B. L. Feringa, A. H. M. de Vries, C. E. P. Maljaars, C. E. Willans, D. Hyett, J. A. F. Boogers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308–323.
- [29] M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2959–2962; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3019–3021.
- [30] M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556–2588; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2592–2626.
- [31] F. G. Terrade, M. Lutz, J. N. H. Reek, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10458–10462.
- [32] T. Schmidt, W. Baumann, H.-J. Drexler, D. Heller, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1760–1767.
- [33] C. B. Mast, S. Schink, U. Gerland, D. Braun, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 8030–8035.
- [34] CCDC-1043639 [(R_{ax}) -**1**] und CCDC-1043640 [$(S_{\text{ax}}\text{SS})$ -**2**] enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.