

## Kinetische Racematspaltung

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201606197  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201606197

## Kombinierte Eisen- und Biokatalyse – Eisencarbonylkomplexe als effiziente Wasserstoff-Autotransferkatalysatoren für die dynamische kinetische Racematspaltung

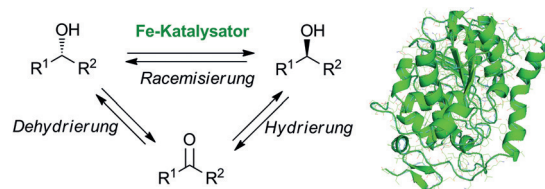
Osama El-Sepelgy, Nurtalya Alandini und Magnus Rueping\*

**Abstract:** Ein duales Eisen/Lipase-Katalysesystem wurde entwickelt und in der dynamischen kinetischen Racematspaltung von benzyllischen und aliphatischen Alkoholen angewendet. Eine detaillierte Studie von Eisenkomplexen des Knölker-Typs zeigte, dass der Wasserstoff-Autotransfer von Alkoholen unter milden Reaktionsbedingungen stattfindet und die Kombination mit enzymatischer Racematspaltung ermöglicht. Verschiedene racemische Alkohole wurden so effizient zu chiralen Acetaten in hohen Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten umgesetzt.

In den letzten Jahrzehnten wurden immense Fortschritte im Bereich der Übergangsmetallkatalyse erzielt, die nach wie vor eine wesentliche Rolle für die chemische und pharmazeutische Industrie spielt. Ihre Bedeutsamkeit spiegelt sich in drei Nobelpreisen für die Anwendung der Edelmetallkatalyse in der organischen Synthese wider.<sup>[1]</sup> In den letzten Jahren wurde der Schwerpunkt auf die Entwicklung katalytischer Prozesse gelegt, die auf ubiquitär vorhandenen Metallen wie Eisen beruhen.<sup>[2]</sup>

Enantiomerenreine Alkohole und Amine sind die bei weitem am häufigsten verwendeten Schlüsselintermediate sowohl in der akademischen Forschung als auch in der Industrie.<sup>[3]</sup> Dabei ist die kinetische Racematspaltung durch Veresterung oder Hydrolyse eine weit verbreitete Methode für die industrielle Herstellung von enantiomerenreinen Alkoholen und Aminen.<sup>[4]</sup> Der große Nachteil dieser Methode besteht darin, dass die Ausbeute auf 50% begrenzt ist. Die metallkatalysierte Racemisierung des langsam reagierenden Enantiomers hat sich dabei als entscheidendes Hilfsmittel erwiesen, um die theoretische Ausbeute auf 100% mithilfe einer dynamischen kinetischen Racematspaltung (DKR; Schema 1) zu erhöhen.<sup>[5]</sup>

Williams et al. zeigten in einer früheren Studie, dass eine Kombination eines Rhodium(II)-acetat-Dimers und einer Lipase für die DKR von 1-Phenylethanol genutzt werden kann.<sup>[6]</sup> Nachfolgend haben die Gruppen um Bäckvall, Kim



**Schema 1.** Eisenkatalysierte Racemisierung von Alkoholen für die dynamische kinetische Racematspaltung mit Enzymen.

und Park mit dem Konzept der rutheniumkatalysierten Racemisierung von Alkoholen und Aminen über reversible Transferhydrierung oder  $\beta$ -Hydrideliminierung Pionierarbeit geleistet.<sup>[7]</sup> Wegen der relativ hohen Kosten und der begrenzten Verfügbarkeit von Ruthenium-basierten Racemisierungskatalysatoren wurde begonnen, kostengünstige und leicht zugängliche Metallkatalysatoren zu entwickeln. In diesem Zusammenhang entwickelten Berkessel et al. ein  $\text{AlMe}_3$ /Binol/Lipase-System für die katalytische DKR von sekundären Alkoholen. Die praktische Anwendbarkeit kann jedoch dadurch eingeschränkt sein, dass die entsprechenden Enolacetate als Acylierungsreagents genutzt werden.<sup>[8]</sup> Zudem stellten Akai et al. effiziente kooperative Vanadium/Lipase-Systeme für die Deracemisierung her, wobei jedoch nur Allylalkohole als Substrate verwendet werden konnten. Darüber hinaus sind auch heterogene Säuren als Racemisierungskatalysatoren bekannt.<sup>[9]</sup> Hierbei verläuft die Racemisierung über Dehydrierung und beschränkt das Substratspektrum auf Alkohole, die ein stabiles Carbokation-Intermediat bilden können.<sup>[10]</sup> Ungeachtet dieser Fortschritte sind DKR-Methoden unter Verwendung von alternativen, günstigen, leicht verfügbaren und effizienten Katalysatoren wünschenswert.

Von der Natur inspiriert und unter Berücksichtigung der katalytischen Aktivität von Fe-Hydrogenasen für die reversible heterolytische Spaltung von Wasserstoff<sup>[11]</sup> haben wir uns entschieden, neue Eisenkatalysatoren zu untersuchen. Diese müssen den Anforderungen von Enzymkompatibilität und Redoxaktivität gerecht werden (Schema 1). Infolgedessen wäre die Verwendung von effizienten und kompatiblen Eisen-Dehydrierungs/Hydrierungs-Katalysatoren der Schlüssel für die Entwicklung einer dualen Eisen/Enzym-Katalysatormethode.

Die eisenkatalysierte Hydrierung wurde von Casey und Guan veröffentlicht.<sup>[12]</sup> Dabei wurde der difunktionale Knölker-Komplex **8** für die Reduktion von Carbonylverbindungen eingesetzt.<sup>[13]</sup> Beller und Mitarbeiter kombinierten den Eisenkatalysator **8** mit Brønsted-Säuren für die enantioselektive Reduktion von C=N-Bindungen, während Quintard

[\*] Dr. O. El-Sepelgy, N. Alandini, Prof. Dr. M. Rueping  
Institut für Organische Chemie  
RWTH Aachen University  
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)  
Prof. Dr. M. Rueping  
King Abdullah University of Science and Technology (KAUST)  
KAUST Catalysis Center (KCC)  
Thuwal, 23955-6900 (Saudi-Arabien)  
E-Mail: magnus.rueping@kaust.edu.sa

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606197> zu finden.

et al. die Kombination des Eisenkomplexes **1** mit der Iminokatalyse für die Funktionalisierung von primären Allylalkoholen nutzten.<sup>[14]</sup> Unter Berücksichtigung der letzten Fortschritte im Bereich der Eisencyclopentadienonkatalyse<sup>[15]</sup> stellen wir hier unsere ersten Ergebnisse für die eisenkatalysierte Dehydrierung/Hydrierung von sekundären Alkoholen und die Kombination mit Biokatalysatoren vor.

Unsere Arbeiten begannen mit der Racemisierung von (*R*)-1-Phenylethanol [(*R*)-**10a**], wobei wir verschiedene Tricarbonyleisenkomplexe **1–6** mit unterschiedlichen Liganden nutzten (Abbildung 1). Die Präkatalysatoren wurden über

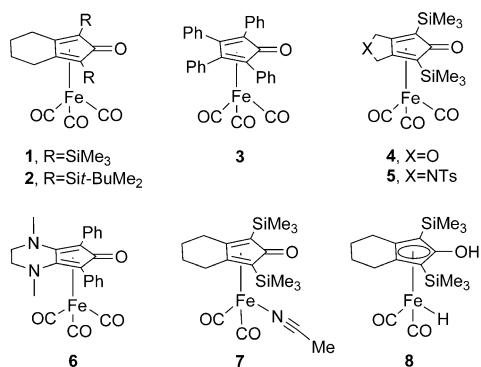


Abbildung 1. Verwendete Eisenkomplexe.

partielle oxidative Decarbonylierung mit Trimethylamin-*N*-oxid (Me<sub>3</sub>NO) in situ aktiviert, zeigten allerdings nur schwache katalytische Aktivität und erzielten selbst nach längerer Reaktionszeit keine vollständige Racemisierung (Tabelle 1, Nr. 1–6). Diese Beobachtung stimmt auch mit einem Bericht von Funk und Moyer überein, denen zufolge derartige Katalysatoren während der Oxidation von Alkoholen vergiftet werden.<sup>[15d]</sup>

Im Anschluss wurde der Einsatz des Monoacetonitrildicarbonylkomplexes **7** getestet. Auch nach 18 h konnte keine vollständige Racemisierung von Alkohol (*R*)-**10a** beobachtet werden (Tabelle 1, Nr. 7). Bei Verwendung des isolierten, luftempfindlichen Eisenhydridkomplexes **8** beobachteten wir eine vollständige Racemisierung binnen nur 6 h in Toluol bei 60° (Tabelle 1, Nr. 8). Nach Verringern der Katalysatorbeladung auf 5 Mol-% stieg die Reaktionsdauer auf 9 h an (Tabelle 1, Nr. 9), während in Gegenwart von 20 Mol-% Acetophenon die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wurde und das Racemat bereits innerhalb von 5 h gebildet wurde (Tabelle 1, Nr. 10). Die Racemisierung kann auch in weiteren unpolaren Lösungsmitteln stattfinden, jedoch sinkt die Racemisierungsgeschwindigkeit in polar protischem *tert*-Butanol, wobei 26% *ee* nach 18 h detektiert wurde (Tabelle 1, Nr. 11–14). Die Racemisierung ist zudem besonders abhängig von der Temperatur: Während die vollständige Racemisierung nur 90 min bei 90°C dauert, werden 6 h bei 60°C benötigt, während nur eine sehr geringe Reaktivität bei 40°C beobachtet wird (Abbildung 2).

Daraufhin entschieden wir uns, unter Verwendung des effizienten Racemisierungskatalysators **8** die eisenkatalysierte Dehydrierungs/Hydrierungs-Sequenz mit der enzymkataly-

Tabelle 1: Eisenkatalysierte Racemisierung von (*R*)-1-Phenylethanol [(*R*)-**10a**].<sup>[a]</sup>

$\text{Ph-CH(OH)-CH}_3 \xrightarrow[\text{Lösungsmittel, 60 °C}]{\text{Kat., Additiv}} \text{Ph-CH(OH)-CH}_3 + \text{Ph-C(=O)-CH}_3$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <span>(<i>R</i>)-<b>10a</b></span> <span><i>rac</i>-<b>10a</b></span> <span><b>9a</b></span> </div>					
Nr.	Kat. (Mol-%)	Additiv (Mol-%)	<i>rac</i> - <b>10a</b> / <b>9a</b> <sup>[b]</sup>	<i>t</i> [h]	<i>ee</i> [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>1</b> (10)	Me <sub>3</sub> NO (15)	91:09	18	93
2	<b>2</b> (10)	Me <sub>3</sub> NO (15)	84:16	18	86
3	<b>3</b> (10)	Me <sub>3</sub> NO (15)	90:10	18	36
4	<b>4</b> (10)	Me <sub>3</sub> NO (15)	83:17	18	18
5	<b>5</b> (10)	Me <sub>3</sub> NO (15)	83:17	18	13
6	<b>6</b> (10)	Me <sub>3</sub> NO (15)	83:17	18	41
7	<b>7</b> (10)	–	92:08	18	56
8	<b>8</b> (10)	–	77:23	6	0
9	<b>8</b> (5)	–	80:20	9	0
10	<b>8</b> (10)	<b>9a</b> (20)	87:13	5	0
11 <sup>[c]</sup>	<b>8</b> (10)	–	78:22	8	0
12 <sup>[d]</sup>	<b>8</b> (10)	–	80:20	7	0
13 <sup>[e]</sup>	<b>8</b> (10)	–	91:09	18	26
14 <sup>[f]</sup>	<b>8</b> (10)	–	80:20	5	0

[a] Die Reaktionen wurden im 0.2-mmol-Maßstab mit dem Eisenkomplex und Additiv in 1 mL Toluol bei 60°C in einem Schlenk-Rohr unter Inertgas durchgeführt. [b] Die Produktverhältnisse und die *ee*-Werte von **10a** wurden mittels Gaschromatographie mit einer β-dex-Säule ermittelt. [c] Benzol als Lösungsmittel. [d] Cyclohexan als Lösungsmittel. [e] *tert*-Butanol als Lösungsmittel. [f] *n*-Hexan als Lösungsmittel.

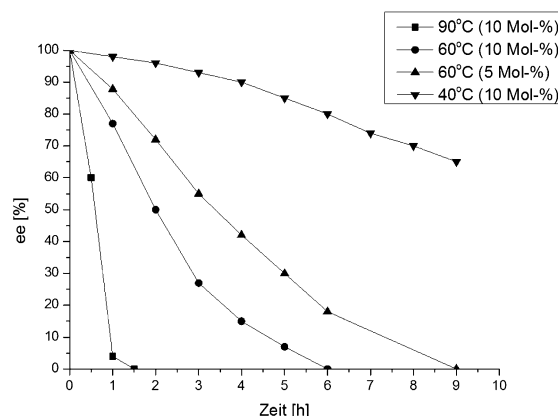


Abbildung 2. Reaktionsprofil der Racemisierung von (*R*)-**10a** (0.2 mmol) mit Eisenkomplex **8**.

lysierten Racematspaltung mittels Acetylierung durch die Lipase *Candida Antarctica* zu kombinieren. Dieses Enzym zeichnet sich typischerweise durch gute Thermostabilität und Aktivität aus. Durch Reaktionsoptimierung konnte ein vollständiger Umsatz von *rac*-**10a** durch Einsatz von Vinylacetat oder Isopropenylacetat als Acyldonoren erhalten werden (Tabelle 2, Nr. 1 und 2).

Zwar konnte eine hohe Stereokontrolle erzielt werden, jedoch wurde die Bildung bedeutender Mengen an Acetophenon (**9a**) beobachtet, was auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass Wasserstoffakzeptoren wie Acetaldehyd oder Aceton entstanden sind. Um diese Einschränkung zu umgehen, wurde 1-Ethoxyvinylacetat als Acyldonor eingesetzt, wobei Ethylacetat als Nebenprodukt entstand. Dabei wurde

**Tabelle 2:** Eisen/Enzym-katalysierte DKR von *rac*-**10a**.<sup>[a]</sup>

Nr.	Acetylierungsreagens	11 a/10 a/9 a <sup>[b]</sup>	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	Vinylacetat	56:0:44	99
2	Isopropylacetat	72:0:38	99
3	1-Ethoxyvinylacetat	80:20:0	74
4	Acetylisopropylcarbonat	64:26:10	34
5	<i>p</i> -Chlorphenylacetat (PCPA)	100:0:0	99

[a] Die Reaktionen wurden im 0.2-mmol-Maßstab mit Eisenkomplex **8**, 3 mg Novozym-435, 3 Äquiv. Acyldonor in 1 mL Toluol bei 60 °C über 18 h in einem Schlenk-Rohr unter Inertgas durchgeführt. [b] Die Produktverhältnisse und die *ee*-Werte von **11a** wurden mittels Gaschromatographie mit einer  $\beta$ -dex-Säule ermittelt.

jedoch nur eine Ausbeute von 80 % bei 74 % *ee* erzielt (Tabelle 2, Nr. 3). Ebenso zeigte Acetylisopropylcarbonat geringere Reaktivität und Selektivität (Tabelle 2, Nr. 4). Es stellte sich heraus, dass *p*-Chlorphenylacetat (PCPA) kompatibel mit der Eisen/Enzym-katalysierten DKR von Alkoholen ist (Tabelle 2, Nr. 5).

Um das Potenzial und die Anwendbarkeit dieser Methode zu belegen, wurde eine Reihe von racemischen sekundären Alkoholen für die DKR mit dem optimierten katalytischen Eisen/Enzym-System getestet (Tabelle 3). Zunächst untersuchten wir die Alkohole, die gut von Enzymen in der kinetische Racematspaltung umgesetzt werden.<sup>[4c–f]</sup> Dabei konnte 1-Phenylethanol (**10a**) in das entsprechende Acetat **11a** in 81 % Ausbeute und mit 99 % *ee* überführt werden. Elektronenarme Alkohole (**10c–e**) wurden in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten umgesetzt. Während beim 4-Methoxysubstituenten eine leichte Abnahme in der Enantiomerenkontrolle beobachtet wurde, konnten für die 3-Methoxy und die 4-Alkylderivate (**10e–g**) keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit und Enantioselektivität beobachtet werden. Das 1-Naphthylderivat **10h** wurde auch umgesetzt. Für Indanol **10i** konnte ebenfalls eine hohe Ausbeute (95 %) mit hohem *ee*-Wert (95 %) erzielt werden, wobei das Acetat **11j** nur in 68 % Ausbeute neben dem entsprechenden Keton isoliert wurde. Der aliphatische Alkohol 2-Octanol (**10l**) wurde in das gewünschte Acetat in hoher Ausbeute und mit hoher Enantiomerenreinheit überführt. Zusätzlich wurden verschiedene Heterocyclen (**11m** und **11n**) umgesetzt.

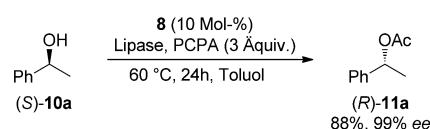
Im Anschluss wurde die Inversion der Konfiguration von (*S*)-**10a** unter optimierten Reaktionsbedingungen getestet. Die Reaktion verlief unter vollständiger Inversion der Konfiguration, und es wurden 88 % des Acetats (*R*)-**11a** mit 99 % *ee* isoliert (Schema 2). Dementsprechend eignet sich diese Methode besonders gut als effiziente Alternative zur Mitsunobu-Reaktion, die häufig für die Inversion von chiralen Alkoholen in organischen Synthesen verwendet wird.

Zusammenfassend berichten wir hier über die Entwicklung des ersten Beispiels eines kooperativen katalytischen, nichtnatürlichen Eisen/Lipase-Systems.<sup>[16]</sup> Der Schlüssel zum Erfolg war die neuartige Kombination und Kompatibilität eines reaktiven Eisen-Dehydrierungs/Hydrierungs-Katalysa-

**Tabelle 3:** Substratbereich für die Eisen/Lipase-katalysierte DKR.<sup>[a]</sup>

 <b>(R)-11a</b> 81%, 99% <i>ee</i>	 <b>(R)-11b</b> 93%, 99% <i>ee</i>	 <b>(R)-11c</b> 84%, 99% <i>ee</i>
 <b>(R)-11d</b> 92%, 99% <i>ee</i>	 <b>(R)-11e</b> 86%, 95% <i>ee</i>	 <b>(R)-11f</b> 88%, 99% <i>ee</i>
 <b>(R)-11g</b> 80%, 99% <i>ee</i>	 <b>(R)-11h</b> 91%, 95% <i>ee</i>	 <b>(R)-11i</b> 95%, 95% <i>ee</i>
 <b>(R)-11j</b> 68%, 99% <i>ee</i>	 <b>(R)-11k</b> 75%, 99% <i>ee</i>	 <b>(R)-11l</b> <sup>[b]</sup> 82%, 92% <i>ee</i>
 <b>(R)-11m</b> 95%, 99% <i>ee</i>	 <b>(R)-11n</b> <sup>[c]</sup> 94%, 98% <i>ee</i>	

[a] Reaktionsbedingungen: **10** (1 mmol), Katalysator **8** (10 Mol-%), Novozym-435 (15 mg) und PCPA (3 mmol) in Toluol (5 mL) wurden bei 60 °C über 24 h in einem Schlenk-Rohr unter Inertgas gerührt; Ausbeuten nach Säulenchromatographie; *ee*-Werte wurden mittels GC mit  $\beta$ -dex-Säule bestimmt. [b] Toluol (2.5 mL). [c] Novozym-435 (10 mg).

**Schema 2:** Eisen/Enzym-katalysierte Inversion von (*S*)-**10a**.

tors und einer Lipase. Der eisenkatalysierte Wasserstoff-Autotransfer verläuft unter sehr milden Reaktionsbedingungen, wodurch die Kombination mit dem Enzym erleichtert wird. Verschiedene racemische Alkohole, wie benzyliche, aliphatische und heteroaromatische Alkohole, wurden in enantiomerenangereicherte Acetate ohne den Einsatz von kostenintensiven Metalkatalysatoren oder teuren chiralen Liganden überführt. Angesichts der hier demonstrierten Kompatibilität der Eisenkatalyse mit enzymatischer Racematspaltung sowie der geringen Kosten und guten Verfügbarkeit des Eisenkatalysators glauben wir, dass diese ersten, vielversprechenden Ergebnisse neue Wege für weitere Untersu-

chungen von effektiven dualkatalytischen Systemen ebnen werden.

**Stichwörter:** Chirale Alkohole · Hydrogenasen · Kinetische Racematspaltung · Lipasen · Reduktionen

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13602–13603  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 13800–13803

- [1] B. Cornils, W. A. Hermann, *Applied homogenous catalysis and organometallic compounds*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [2] a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6217; b) B. Plietker, *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and applications*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3170.
- [3] a) T. C. Nugent, *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) A. Bartoszewicz, N. Ahlsten, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7274.
- [4] a) J. M. J. Williams, R. J. Parker, C. Neri in *Enzyme catalysis in organic synthesis: A comprehensive handbook*, 2. Aufl. (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 287–312; b) M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 806; c) A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3331; d) M. D. Romero, J. M. Gomez, B. D. Suelto, A. Garcia-Sanz, N. Baster, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2011**, 165, 1129; e) Y. Wang, R. Wang, Q. Li, Z. Zhang, Y. Feng, *J. Mol. Catal. B* **2009**, 56, 142; f) J. Lee, Y. Oh, Y. K. Choi, E. Choi, K. Kim, J. Park, M.-J. Kim, *ACS Catal.* **2014**, 5, 638.
- [5] Y. Ahn, S.-B. Ko, M.-J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 647.
- [6] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7623.
- [7] Ausgesuchte Pionierarbeiten über Ruthenium/Enzym-katalysierte DKR: a) A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1211; *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1256; b) B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1645; c) J. H. Koh, H. M. Jung, M.-J. Kim, J. Park, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6281; d) D. Lee, E. A. Huh, M.-J. Kim, H. M. Jung, J. H. Koh, J. Park, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2377; e) J. H. Choi, Y. H. Kim, S. H. Nam, S. T. Shin, M.-J. Kim, J. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2373; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2479; f) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. B. Kaynak, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8817; g) J. Paetzold, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17620; Übersichtsartikel: h) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3247; i) Y. Kim, J. Park, M.-J. Kim, *ChemCat-Chem* **2011**, 3, 271; j) O. Verho, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3996.
- [8] A. Berkessel, M. L. Sebastian-Ibarz, T. N. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6567; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6717.
- [9] a) S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, M. Egi, T. Yamamoto, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2592; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2654; b) M. Egi, K. Sugiyama, M. Saneto, R. Hanada, K. Kato, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3654; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3742.
- [10] a) S. Wuyts, K. de Temmerman, D. De Vos, P. Jacobs, *Chem. Commun.* **2003**, 1928; b) Y. Zhu, K.-L. Fow, G.-K. Chuah, S. Jaenicke, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 541.
- [11] a) T. R. Simmons, G. Berggren, M. Bacchi, M. Fontecave, V. Artero, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 270, 127; b) S. Shima, O. Pilak, S. Vogt, M. Schick, M. S. Stagni, W. Meyer-Klaucke, E. Warrentin, R. K. Thauer, U. Elmer, *Science* **2008**, 321, 572.
- [12] Die erste Synthese des Eisenhydrids: a) H.-J. Knölker, H. Goesmann, R. Klauss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 702; *Angew. Chem.* **1999**, 111, 727; katalytische Eigenschaften: b) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5816; c) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2499; aktuelle Übersichtsartikel für Knölker-Komplexe: d) A. Quintard, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4044; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 4124; Übersichtsartikel über kooperative Metall-Ligand-Katalyse: e) R. Khusnutdinova, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12236; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 12406.
- [13] Beispiele von phosphinfreien chiralen Eisenkomplexen: a) J. P. Hopewell, J. E. D. Martins, T. C. Johnson, J. Godfrey, M. Wills, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 134; b) P. Gajewski, M. Renom-Carrasco, S. V. Facchini, L. Pignataro, L. Lefort, J. G. de Vries, R. Ferraccioli, A. Forni, U. Piarulli, C. Gennari, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1887; Knölker-Komplexe mit chiralen Phosphoramidaten: c) A. Berkessel, S. Reichau, A. von der Höh, N. Leconte, J.-M. Neudörfl, *Organometallics* **2011**, 30, 3880; Beispiele für effiziente eisenkatalysierte asymmetrische Hydrierungen: d) W. Zuo, A. J. Lough, Y. F. Li, R. H. Morris, *Science* **2013**, 342, 1080; e) Y. Li, S. Yu, X. Wu, J. Xiao, W. Shen, Z. Dong, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4031.
- [14] Beispiele von Knölker-Komplexen für die asymmetrische duale Katalyse: a) S. Zhou, S. Fleischer, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5120; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5226; b) A. Quintard, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12883; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 13121.
- [15] Beispiele für achirale Hydrierungen, die durch Knölker-Komplexe katalysiert werden: a) S. Fleischer, S. S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5120; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 5224; Transferhydrierungen: b) T. N. Plank, J. L. Drake, D. K. Kim, T. W. Funk, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 597; Oxidationen: c) M. G. Coleman, A. N. Brown, B. A. Bolton, H. Guan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 967; d) S. A. Moyer, T. Funk, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5430; reduktive Aminierungen: e) A. Pagnoux-Ozherelyeva, N. Pannetier, M. D. Mbaye, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4976; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5060; f) S. Moulin, H. Dentel, A. Pagnoux-Ozherelyeva, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, J.-F. Lohier, J.-L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17881; g) T.-T. Thai, D. S. Mérel, A. Poater, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7066; Aminierungen von Alkoholen: h) T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Nat. Commun.* **2014**, 5, 5602; i) A. J. Rawlings, L. J. Di-orazio, M. Wills, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1086; j) H.-J. Pan, T. W. Ng, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11907; k) B. Emayavaramban, M. Roy, B. Sundaraju, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3952; l) T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *ACS Catal.* **2016**, 6, 381; Alkylierungen von Ketonen: m) S. Elangovan, J.-B. Sortais, M. Beller, C. Darcel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14483; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 14691.
- [16] Kooperative Eisen/Enzym-Katalyse für Oxidationsprozesse: a) H. Maid, P. Böhm, S. M. Huber, W. Bauer, W. Hummel, N. Jux, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2397; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2445, aktuelle Buchkapitel über Metall/Enzym-Katalyse in Eintopfverfahren: b) H. Gröger, in *Cooperative catalysis: Designing Efficient Catalysis for Synthesis* (Hrsg.: R. Peters), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**, S. 325–349.

Eingegangen am 26. Juni 2016,  
veränderte Fassung am 21. Juli 2016  
Online veröffentlicht am 29. September 2016