

- [7] a) A. Sekiguchi, M. Tsukamoto, M. Ichinohe, *Science* **1997**, 275, 60; b) A. Sekiguchi, M. Tsukamoto, M. Ichinohe, N. Fukaya, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1997**, 124/125, 323; c) M. Ichinohe, N. Fukaya, A. Sekiguchi, *Chem. Lett.* **1998**, 1045.
- [8] Während unserer Arbeiten erfuhren wir, daß Kira et al. 1-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)silyl-2,3,3-tris(*tert*-butyldimethylsilyl)cyclotrisilane durch Reduktion von 1,1-Dibrom-3-*tert*-butyl-2,2-di(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-chlor-3,3-dimethyltrisilan mit KC_8 hergestellt hatten. Es wurde allerdings keine Kristallstrukturanalyse vorgelegt, und das Cyclotrisilane ist unsymmetrisch substituiert: T. Iwamoto, C. Kubuto, M. Kira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 886.
- [9] a) S. Nagase, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 675; b) A. Sekiguchi, S. Nagase in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Vol. 2, Part 1 (Hrsg.: Z. Rappoport, Y. Apeloig), Wiley, New York, **1998**, Kap. 3.
- [10] Ein Einkristall von **3** mit den Abmessungen $0.50 \times 0.35 \times 0.15 \text{ mm}^3$ wurde in eine Glaskapillare gegeben, die man zuschmolz. Die Datensammlung wurde bei 120 K auf einem Mac-Science-DIP2030-Image-Plate-Diffraktometer mit rotierender Anode (50 kV, 90 mA) unter Verwendung graphitmonochromatisierter $Mo_K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) durchgeführt. Der abschließende *R*-Wert betrug 0.071 ($R_w = 0.136$) für 4291 Reflexe mit $I > 3\sigma(I)$. Kristallstrukturdaten: $C_{36}H_{84}Si_7$, $M_r = 713.67$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 24.063(4)$, $b = 11.629(2)$, $c = 17.715(3) \text{ \AA}$, $\beta = 110.435(1)^\circ$, $V = 4645(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.018 \text{ g cm}^{-3}$. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-118470“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [11] M. Kaftry, M. Kapon, M. Bortoshansky in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Vol. 2, Part 1 (Hrsg.: Z. Rappoport, Y. Apeloig), Wiley, New York, **1998**, Kap. 5.

Kinetische Einflüsse auf die Enantioselektivität von nichtdiastereomerenreinen Katalysatormischungen

Donna G. Blackmond,* Thorsten Rosner, Torsten Neugebauer und Manfred T. Reetz

Es ist bekannt, daß nichtenantiomerenreine chirale Katalysatoren oder Auxiliare in Reaktionen zu höheren Enantiomerenüberschüssen führen können, als man es für eine Kombination der mit enantiomerenreinen Katalysatoren gebildeten Reaktionsprodukte erwarten würde. Dieses nichtlineare Verhalten wird als „asymmetrische Verstärkung“ der Enantioselektivität des Produktes bezeichnet. Kagan und Mitarbeiter waren die ersten, die ein solches Verhalten

[*] Prof. D. G. Blackmond,^[+] Dipl.-Ing. T. Rosner, Dr. T. Neugebauer, Prof. Dr. M. T. Reetz Max-Planck-Institut für Kohlenforschung Kaiser-Wilhelm-Platz 1 D-45470 Mülheim an der Ruhr

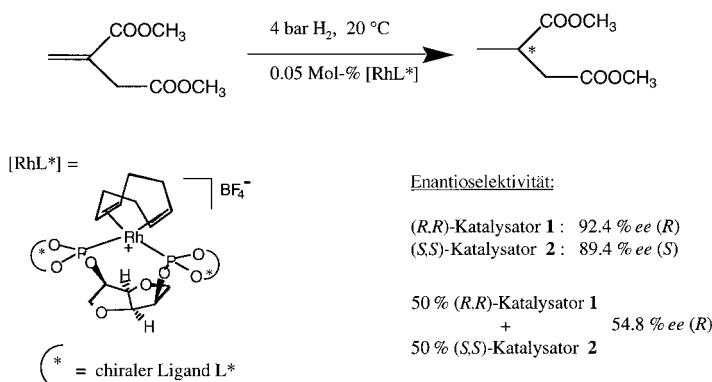
[+] Gegenwärtige Adresse:
University of Hull
Department of Chemistry
Hull HU6 7RX (Großbritannien)
Fax: (+44) 1482-46-6410
E-mail: D.G.Blackmond@chem.hull.ac.uk

beschrieben haben.^[1] Seitdem wurde von zahlreichen weiteren Reaktionen mit katalytischem und stöchiometrischem Verlauf berichtet.^[2] Dieses Phänomen hat offensichtliche Bedeutung für die praktische organische Synthese, da die Kosten für die Produktion enantiomerenreiner Katalysatoren häufig als Hinderungsgrund für den breiteren Einsatz der asymmetrischen Katalyse in industriellen Prozessen angeführt wird. Tatsächlich ist ein nichtlinearer Effekt beim Einsatz eines chiralen Boran-Reagens bei der pharmazeutischen Produktion eines Leukotriens-D₄-Antagonisten zur Behandlung von Asthma genutzt worden.^[3]

Ein ähnlicher nichtlinearer Effekt wurde von Kagan und Mitarbeitern^[4] für Reaktionen mit „pseudoenantiomeren“ Katalysatoren diskutiert. Dabei verwendet Kagan den Begriff „pseudoenantiomer“ abweichend von seiner eigentlichen Bedeutung für diastereomere Katalysatorspezies, die in der asymmetrischen Katalysereaktion zur Bildung der entgegengesetzten Enantiomere führen. Es wurde beobachtet, daß die Produkt-Enantioselektivität bei der asymmetrischen Dihydroxylierung von Olefinen nicht linear von der Zusammensetzung der verwendeten chiralen Liganden abhängt. Der Einsatz gleicher Mengen zweier Liganden, die einzeln mit hoher Enantioselektivität zu Produkten mit entgegengesetzter Konfiguration führen, ergab ein Verhältnis von >95 % zugunsten des von einem der Liganden bevorzugt gebildeten Produkts. Es wurde darauf hingewiesen, daß derartige Experimente sowohl zum Vergleich unterschiedlicher katalytischer Spezies als auch zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen zwischen chiralen Verbindungen geeignet sein könnten.

Hier soll nun ein weiterer kinetischer Aspekt nichlinearen Verhaltens^[5] in der asymmetrischen Katalyse mit Mischungen diastereomerer Katalysatoren hervorgehoben werden. Es wird gezeigt, daß für den Fall einer ungleichen Konzentrationsabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit für jede Katalysatorspezies in einer Mischung deutliche Änderungen der Enantioselektivität während des Reaktionsverlaufs möglich sind. Daher kann es irreführend sein, nur einen einzigen, am Ende der Reaktion bestimmten Wert für die Enantioselektivität zu betrachten. Dieser Wert repräsentiert die Summe der Einzeleffekte des komplexen kinetischen Verhaltens als Funktion des Reaktionsverlaufs und erschwert daher den Zugang zu wichtigen mechanistischen Informationen.

Die rhodiumkatalysierte asymmetrische Hydrierung mit neuartigen diastereomeren Diphosphitliganden ist ein gutes experimentelles Beispiel zur Illustration eines solchen kinetischen Verhaltens. Die Hydrierung prochiraler Olefine mit Übergangsmetallkatalysatoren, die chirale Phosphanliganden enthalten, war das erste kommerziell erfolgreiche Beispiel^[6] für den Einsatz der asymmetrischen Katalyse und ist intensiv untersucht worden.^[7] Seitdem ist eine große Zahl chiraler Liganden und Komplexe synthetisiert worden, und viele weisen hervorragende Enantioselektivitäten in der asymmetrischen Hydrierung auf. Im Rahmen unserer Untersuchungen neuartiger chiraler Diphosphitliganden auf der Basis von Kohlenhydraten wurde eine Reihe von Liganden synthetisiert, die 1,4:3,6-Dianhydro-D-mannitol als chirales Rückgrat enthalten.^[8] Die in Schema 1 gezeigten Katalysatoren **1** ((*R,R*)-Katalysator) und **2** ((*S,S*)-Katalysator) wurden aus



Schema 1. Reaktionsbedingungen und Enantioselektivitäten bei der asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit $[RhL^*]$ -Katalysatoren.

$[Rh(cod)_2]BF_4$ ($cod =$ Cyclooctadien), 1,4:3,6-Dianhydro-D-mannitol und (*R*)- bzw. (*S*)-Binaphthol hergestellt. Als Testreaktion wurde die asymmetrische Hydrierung von Itaconsäuredimethylester gewählt (Schema 1). Dabei wurden die beiden Katalysatoren sowohl einzeln als auch in Mischungen eingesetzt. Einzeln eingesetzt führten die beiden Katalysatoren bei vollständigem Umsatz von Itaconsäuredimethylester unter milden Bedingungen zu hohen und entgegengesetzten Enantiomerenüberschüssen jeweils eines Produkts ((*R,R*)-Katalysator **1**: 92.4% *ee*, (*R*)-Produkt; (*S,S*)-Katalysator **2**: 89.4% *ee*, (*S*)-Produkt). Dabei wurde bestätigt, daß sich bei Verwendung der diastereomerenreinen Katalysatoren die Enantioselektivität während der Reaktion nicht änderte. Eine 1:1-Mischung der beiden Katalysatoren führte ebenfalls zu vollständigem Umsatz des Substrats, jedoch betrug der Enantiomerenüberschuß am Ende der Reaktion interessanterweise 54.8% *ee* zugunsten des (*R*)-Produkts.

Nichtlineare Effekte dieser Art werden häufig als Beweis für die Wechselwirkung zwischen verschiedenen katalytischen Spezies in Lösung herangezogen, wonach sich neue Spezies bilden, deren Eigenschaften sich von denen der ursprünglichen Katalysatoren unterscheiden. Eine zweite, einfachere Erklärungsmöglichkeit besteht in diesem Fall darin, daß die Reaktion in einem größeren Umfang über den (*R,R*)-Katalysator **1** als über den (*S,S*)-Katalysator **2** verläuft. Dies ist analog zu dem von Kagan und Mitarbeitern diskutierten Beispiel, obwohl diese die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen den katalytischen Spezies nicht ausschließen konnten.^[4] Im folgenden wird demonstriert, wie mit kinetischen Untersuchungen für das vorliegende Beispiel sicher zwischen den beiden mechanistischen Hypothesen unterschieden werden kann.

Die in Abbildung 1 dargestellten Kurven der Reaktionsgeschwindigkeit bei Verwendung der einzelnen, diastereomerenreinen Katalysatoren zeigen, daß zwei eindeutig verschiedene kinetische Profile vorliegen. Während für den (*S,S*)-Katalysator **2** die Reaktionsgeschwindigkeit während des gesamten Reaktionsverlaufs monoton sinkt (positive Reaktionsordnung bezüglich der Substratkonzentration), steigt die Reaktionsgeschwindigkeit bei Verwendung des (*R,R*)-Kata-

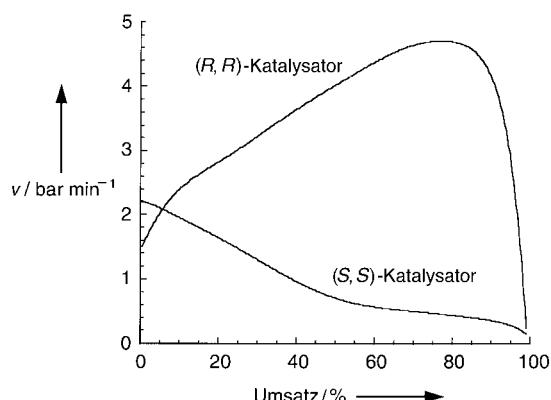


Abbildung 1. Reaktionsgeschwindigkeit v als Funktion des Substratumsatzes bei Verwendung des (*R,R*)-Katalysators **1** und des (*S,S*)-Katalysators **2**. Die Reaktionsbedingungen sind im Text angegeben.

lysators **1** kontinuierlich bis zu sehr hohem Substratumsatz an (negative Reaktionsordnung bezüglich der Substratkonzentration).

Heller et al.^[9] haben ähnliche Induktionsperioden mit negativer Reaktionsordnung bei ihren Untersuchungen der asymmetrischen Hydrierung mit Katalysatoren festgestellt, die COD als Liganden enthalten. Da durch die Hydrierung von metallgebundenem COD freie Koordinationsstellen für das Substrat am katalytisch aktiven Zentrum geschaffen werden, könnte die Induktionsperiode ein Hinweis auf den Anstieg der Konzentration der katalytisch aktiven Spezies im Verlauf der Reaktion sein. Warum die Hydrierung von COD bei den beiden diastereomeren Katalysatoren unterschiedlich verläuft, konnte bisher nicht geklärt werden und ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Aus den in Abbildung 1 gezeigten Daten läßt sich die Enantioselektivität einer 1:1-Mischung des (*R,R*)-Katalysators **1** und des (*S,S*)-Katalysators **2** als Funktion des Reaktionsverlaufs unter der Annahme berechnen, daß die Katalysatoren in der Mischung unabhängig voneinander reagieren. Abbildung 2

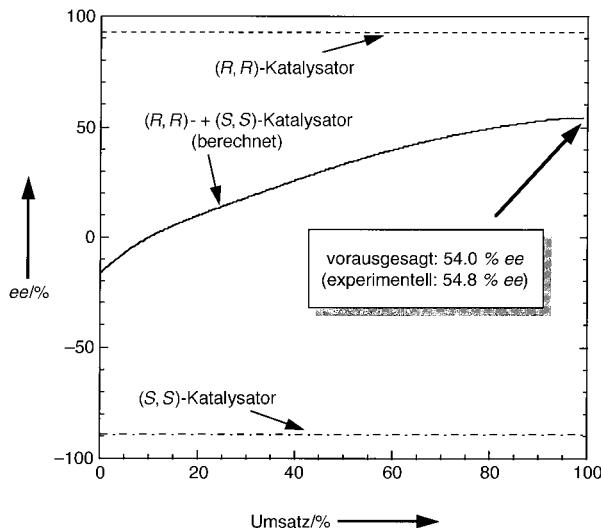


Abbildung 2. Experimentell ermittelte und berechnete Enantioselektivität als Funktion des Substratumsatzes: (---), experimentell bestimmt für den (*R,R*)-Katalysator **1**; (—), experimentell bestimmt für den (*S,S*)-Katalysator **2**; (—), gemäß Gleichung (1) berechneter Enantiomerenüberschuß für eine Mischung aus 50% **1** und 50% **2**.

zeigt die berechnete Entwicklung der Enantioselektivität im Verlauf der Reaktion. Dabei wird zu Beginn der Reaktion ein Enantiomerenüberschuß von 16 % *ee* zugunsten des (*S*)-Produkts vorhergesagt, während am Ende ein Enantiomerenüberschuß von 54 % *ee* zugunsten des (*R*)-Produkts vorliegt. Der experimentell bestimmte Enantiomerenüberschuß nach vollständigem Umsatz des Substrats betrug 54.8 % *ee* zugunsten des (*R*)-Produkts und ist damit in hervorragender Übereinstimmung mit der Vorhersage.

In diesem Fall ist der beobachtete nichtlineare Effekt also auf das unterschiedliche kinetische Verhalten der unabhängig reagierenden Katalysatoren und nicht auf die Bildung dimerer oder höherer Spezies aus den ursprünglich eingesetzten Katalysatoren zurückzuführen. Dieses Beispiel demonstriert, daß nichtlineares Verhalten sowohl durch ein komplexes kinetisches Verhalten als auch durch die besondere Struktur des Katalysators verursacht werden kann. Treten zwei oder mehr unterschiedliche, asymmetrische Katalysatoren in derselben Reaktion miteinander in Konkurrenz, so kann die Möglichkeit, daß sie unterschiedlichen kinetischen Geschwindigkeitsgesetzen gehorchen und somit eine umsatzabhängige Enantioselektivität aufweisen, nicht von vorneherein ausgeschlossen werden.

Auch in dem Fall, daß die Wechselwirkung zwischen unterschiedlichen Katalysatoren zur Bildung neuer Spezies führt, muß die Möglichkeit einer umsatzabhängigen Enantioselektivität aufgrund kinetischer Phänomene in Betracht gezogen werden. Falls eine neue Katalysatorspezies zu einer im Vergleich zum ursprünglich eingesetzten Katalysator verschiedenen Enantioselektivität führt, ist es sehr wahrscheinlich, daß die von ihr katalysierte Reaktion auch eine unterschiedliche Geschwindigkeit aufweist. So können beispielsweise deutliche Unterschiede in der Stärke der Substratbindung und damit im Geschwindigkeitsgesetz zwischen einer *meso*-ML_RL_S-Spezies und den enantiomerenreinen ML_RL_R- und ML_SL_S-Verbindungen eines typischen ML₂-Systems eine starke Abweichung vom linearen Verhalten bewirken.^[1, 2]

Das hier vorgestellte Beispiel zeigt deutlich die Folgen für die Enantioselektivität einer Reaktion, die eintreten können, wenn asymmetrische Reaktionen mit einer Mischung von unterschiedlichen Katalysatoren, die unterschiedlichen Geschwindigkeitsgesetzen folgen, durchgeführt werden. Wird in einem solchen Fall der Enantiomerenüberschuß am Ende der Reaktion bestimmt, so stellt er die Summe der Einzeleffekte des kinetischen Verhaltens während des gesamten Reaktionsverlaufs dar. Der Nachweis einer umsatzabhängigen Enantioselektivität kann daher als Hinweis auf ein komplexes kinetisches Verhalten genutzt werden.^[10] Informationen über den Reaktionsverlauf können somit einen wichtigen Beitrag zu einem besseren Verständnis nichtlinearer Effekte in der asymmetrischen Katalyse liefern.

Experimentelles

Einzelheiten über die Herstellung und Charakterisierung (¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR, IR, Elementaranalyse) der Liganden und Katalysatoren finden sich in Lit. [8]. Die Aktivität und Selektivität der Katalysatoren hing von den Herstellungsbedingungen ab, und Unterschiede in der Katalysatoraktivität zwischen verschiedenen Chargen wurden auf die Schwierigkeit

zurückgeführt, die Menge des bei der Herstellung gebildeten katalytisch wirksamen Komplexes exakt zu bestimmen. Alle Reaktionen wurden mindestens zweimal in 100-mL-Autoklaven unter den in Schema 1 beschriebenen Bedingungen reproduziert. Der Reaktionsverlauf wurde über den Druckabfall in einem Wasserstoffreservoir verfolgt. Das Reservoir war über ein Reduzierventil mit dem Reaktor verbunden, so daß die Reaktion unter isobaren Bedingungen geführt werden konnte. Die Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion des Substratumsatzes wurde über die Ableitung des Graphen der Wasserstoffaufnahme berechnet. Der Enantiomerenüberschuß des Produkts (*ee*_{x_A}) wurde als Funktion des Substratumsatzes (*x_A*) für eine Reaktion mit einer Mischung gleicher Mengen des (*R,R*)-Katalysators **1** und des (*S,S*)-Katalysators **2** aus den jeweiligen Reaktionsgeschwindigkeiten (*r*^{RR} bzw. *r*^{SS}) und den Enantioselektivitäten der diastereomerenreinen Katalysatoren (*ee*^{RR} bzw. *ee*^{SS}) gemäß Gleichung (1) bestimmt.

$$\begin{aligned} \text{ee}_{x_A} = & \left(\frac{1+ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1+ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right) - \left(\frac{1-ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1-ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right) \\ & \left(\frac{1+ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1+ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right) + \left(\frac{1-ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1-ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right) \end{aligned} \quad (1)$$

Eingegangen am 5. Februar 1999 [Z13004]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2196–2199

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Asymmetrische Synthesen • Hydrierungen • Rhodium

- [1] a) D. Guillaneux, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430; b) C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. H. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.
- [2] Eine aktuelle Übersicht findet sich bei: C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922.
- [3] M. Zhao, A. O. King, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2641–2644.
- [4] S. Y. Zhang, C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2637.
- [5] a) D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12934; b) D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13349.
- [6] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [7] a) H. B. Kagan in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, Kap. 1; b) J. Halpern in Lit. [7a], Kap. 2; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1994**.
- [8] a) T. Neugebauer, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, **1998** (ISBN 3-89653-451-3); b) M. T. Reetz, T. Neugebauer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 179.
- [9] D. Heller, J. Holz, S. Borns, A. Spannenberg, R. Kempe, U. Schmidt, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 213.
- [10] Beispiele aus der homogenen und heterogenen Katalyse, bei denen eine umsatzabhängige Enantioselektivität zur Aufklärung von Mechanismen herangezogen wurde, finden sich bei: a) D. P. Heller, D. R. Goldberg, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10551; b) S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390; c) J. Wang, Y. Sun, C. LeBlond, R. N. Landau, D. G. Blackmond, *J. Catal.* **1996**, *161*, 752.