

$wR2 = 0.1600$ (alle Daten). Die Intensitätsdaten wurden mit einem Bruker-AXS-SMART-Diffraktometer gemessen ($Mo_K\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, ϑ -Scan, $T = 203 \text{ K}$). Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden (SHELXS 97) gelöst, Verfeinerung gegen F^2 mit allen gemessenen Reflexen (SHELXLS 97). Die Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop, die H-Atome isotrop berücksichtigt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-157614 (**2**), -157615 (**3**) und -157616 (**4**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [10] G. A. Forsyth, D. W. H. Rankin, H. E. Robertson, *J. Mol. Struct.* **1990**, 239, 209; M. Driess, K. Merz, C. Monsé, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, 626, 2264.
- [11] G. Becker, G. Gutekunst, C. Wittbauer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1982**, 486, 90, zit. Lit.
- [12] C. Monsé, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, **2000**.
- [13] G. A. Olah, X.-Y. Li, Q. Wang, G. Rasul, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8962.
- [14] Übersicht: „Structural Chemistry of organic silicon compounds“: W. S. Sheldrick in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Part 1 (Hrsg.: S. Patai, T. Rappoport), Wiley, New York, **1989**, S. 262.
- [15] Z. Xie, R. Bau, C. A. Reed, *Chem. Commun.* **1994**, 2519.
- [16] N. Hartz, G. Rasul, G. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1277.

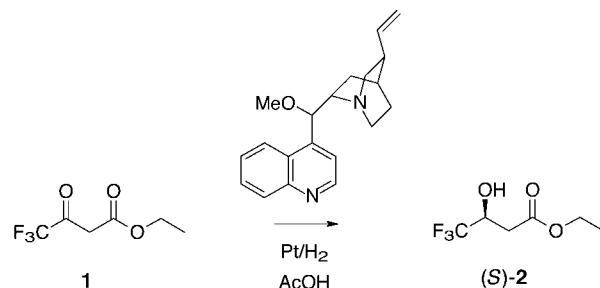
Umkehrung der Enantioselektivität während der Hydrierung eines aktivierten Ketons an einem chiral modifizierten heterogenen Platinkatalysator**

Matthias von Arx, Tamas Mallat und Alfons Baiker*

In den letzten Jahren sind große Fortschritte in der enantioselektiven Hydrierung von α -funktionalisierten (aktivierten) Ketonen mit chiral modifizierten Pt-Katalysatoren erzielt worden. Diese Entwicklung wird verdeutlicht durch die steigende Zahl von Reaktionen, in denen Enantiomerenüberschüsse (*ee*) von $\geq 90\%$ erreicht wurden. Besonderes Augenmerk verdient dabei die Tendenz weg vom früheren „Trial-and-error“-Prinzip in Richtung des Designs von neuen Katalysator-Modifikatoren und der Erforschung neuer Anwendungsbereiche auf der Grundlage mechanistischer Erkenntnisse.^[1-6] Die verschiedenen mechanistischen Modelle, die zur Erklärung der beobachteten Enantiodifferenzierung vorgeschlagen wurden, stimmen alle in einem Punkt überein: Von entscheidender Bedeutung ist eine Wechselwirkung zwischen dem chiralen Modifikator und der Carbonylgruppe des Reaktanten auf der Pt-Oberfläche.^[4-9] Zudem geht man davon aus, dass andere im Gleichgewicht stehende Verbin-

dungen wie die entsprechende Enol-Form^[10] oder Halbacetale^[11] (in Alkoholen als Lösungsmittel) nicht an der Reaktion teilnehmen. Im Folgenden beschreiben wir die ersten Befunde, die eindeutig gegen die generelle Gültigkeit dieser Annahme sprechen.

Kürzlich haben wir über die erfolgreiche Hydrierung von 4,4,4-Trifluoracetessigsäureethylester **1** berichtet. In Essigsäure und in Gegenwart von *O*-Methylcinchonidin (MeOCD) als chiralem Modifikator wurde der β -Hydroxyester **2** mit 90% *ee* erhalten (Schema 1).^[12] Bei der Untersuchung des



Schema 1. Hydrierung von 4,4,4-Trifluoracetessigsäureethylester **1**.

Einflusses verschiedener Reaktionsbedingungen stellen wir fest, dass der *ee*-Wert in Gegenwart von Wasser signifikant vom Umsatz abhängt. Durch Zugabe katalytischer Mengen einer starken Säure wurde dieser Effekt noch verstärkt. Die Hydrierung von **1** in THF mit einem Wasseranteil von 0.8 Vol.-% und in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA; Molverhältnis TFA:MeOCD = 8:1) ist ein typisches Beispiel (Abbildung 1). Nach einer Phase mit gleichbleibend hohem

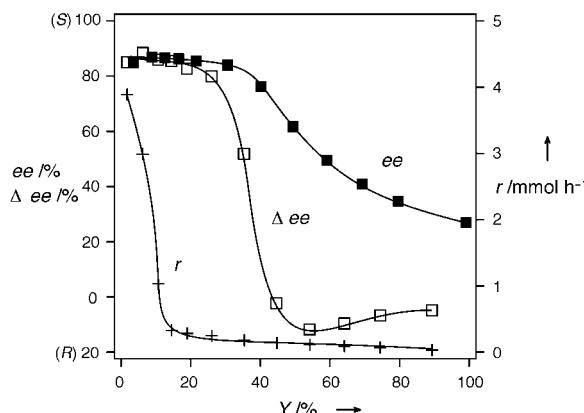


Abbildung 1. Umkehrung der Enantioselektivität sowie Einbruch der Reaktionsgeschwindigkeit *r* während des Reaktionsverlaufes (*Y* = Ausbeute). Standardreaktionsbedingungen (siehe *Experimentelles*) mit vorheriger Äquilibrierung (15 h); Zugabe von 10 μL TFA unmittelbar vor dem Reaktionsstart.

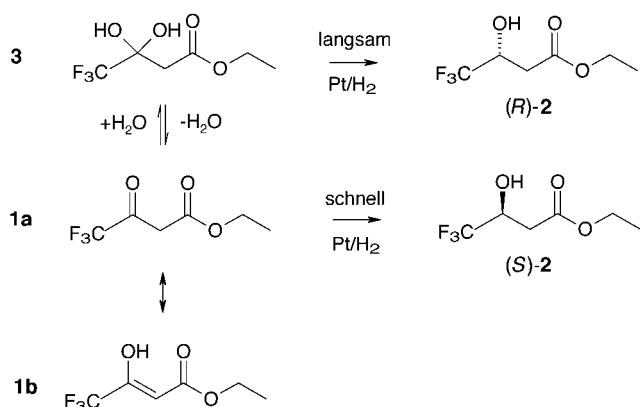
ee-Wert (87% (*S*)) sank der Wert kontinuierlich, bis er bei vollständigem Umsatz den Endwert von 27% (*S*) erreichte. Den berechneten Enantiomerenüberschüssen oder auch deren Inkrementen (Δee) zufolge kehrt sich die Richtung der Enantiodifferenzierung bei etwa 50% Ausbeute (*Y*) um. Der höchste Δee -Wert zugunsten von (*R*)-**2** betrug 12%. Nach unserem Wissen wurde eine solche Umkehrung der Enantio-

[*] Prof. Dr. A. Baiker, M. von Arx, Dr. T. Mallat
Laboratorium für Technische Chemie
ETH-Zentrum
Universitätstraße 6, 8092 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-11-63
E-mail: baiker@tech.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken F. Bangerter und D. Sutter für die Durchführung der NMR-Messungen.

Selektivität während einer Hydrierung eines aktivierte Ketons an chiral modifiziertem Platin noch nie beobachtet. Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen konnte eine Racemisierung ausgeschlossen werden. Bemerkenswert ist auch die erhebliche Verlangsamung der Reaktion (um einen Faktor >100). Mit zunehmendem Wassergehalt veränderte sich die Produktverteilung zugunsten von *(R)*-2. Bei einem Wassergehalt von 1.6 Vol.-% lag der Endwert sogar bei 4% *ee* (*R*) statt bei 27% *ee* (*S*).

Offensichtlich werden zur Erklärung der umsatzabhängigen Veränderungen von *ee*-Wert und Reaktionsgeschwindigkeit *r* mindestens zwei reagierende Spezies benötigt, welche die Gesamtreaktion in unterschiedlichen Phasen dominieren und die entgegengesetzten Enantiomere als Hauptprodukt liefern. NMR-spektroskopisch ließ sich die Äquilibrierung von **1** in die Ketoform **1a**, die Enolform **1b** und das Hydrat **3** (Signal bei $\delta = -87.3$ im ^{19}F -NMR-Spektrum) verfolgen (Schema 2). Während im verwendeten $[\text{D}_8]\text{THF}$ das Hydrat



Schema 2. Reaktionsschema zur Hydrierung von **1** in THF in Gegenwart von Wasser.

3 nur in geringem Anteil vorlag (<5%), wurde das Gleichgewicht durch Zugabe von Wasser in Richtung der Hydratbildung verschoben. In Abbildung 2 ist die Bildung von **3**

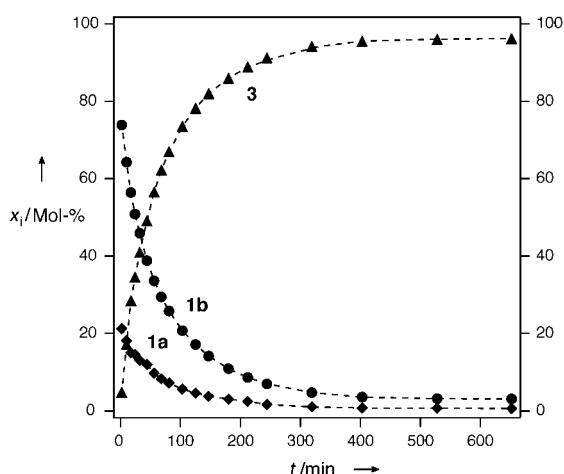


Abbildung 2. Hydratbildung von **1** in THF, die Gleichgewichtsanteile x_i der Komponenten i wurden NMR-spektroskopisch bestimmt. Konzentrationen gemäß Standardreaktionsbedingungen. Die Zugabe von 0.8 Vol.-% Wasser erfolgte zum Zeitpunkt $t=0$ (Wasser:**1** = 1.2:1).

unter den obigen Reaktionsbedingungen (0.8 Vol.-% Wasser) bis hin zur Erreichung des Gleichgewichtszustandes dargestellt. Obwohl die Lösung nur 1.2 Moläquivalente Wasser enthielt, erreichte **3** einen Gleichgewichtsanteil von 95%, und nur 0.5% **1a** blieben übrig. Ohne MeOCD war die Äquilibrierung dreimal langsamer, in Essigsäure hingegen zwanzigmal schneller (Säure-Base-Katalyse). Das Verhältnis **1a**:**1b** blieb konstant, was darauf hinweist, dass die Keto-Enol-Tautomerisierung viel schneller war als die Hydratbildung.

Basierend auf diesen experimentellen und den NMR-Daten kann die Umkehrung der Enantioselektivität wie folgt erklärt werden. Die Hydrierung von **1a** ist schnell und liefert bis zu 87% *ee* (*S*). Um der Reaktivität von **1a** gerecht zu werden, muss man berücksichtigen, dass sein Gleichgewichtsanteil zwar am geringsten ist, seine Hydrierung aber die Enantioselektivität bei kleinem Umsatz bestimmt. Diese Annahme ist in Übereinstimmung mit allen mechanistischen Modellen, die bisher für die Hydrierung von aktivierte Ketonen an Cinchona-Alkaloid-modifizierten Pt-Oberflächen vorgeschlagen wurden.^[4-9] Der Grund für die große Reaktivität der Carbonylgruppe besteht z. T. in der Beschleunigung der Reaktion durch die Wechselwirkung mit dem chiralen Modifikator MeOCD.^[12]

Obwohl die Konzentration an **1b** in Lösung relativ hoch ist, bleibt diese Verbindung an der Reaktion unbeteiligt. In Essigsäure, wo die Tautomerisierung viel schneller ist als in THF, konnte in der Anfangsphase der Gleichgewichtseinstellung NMR-spektroskopisch vorübergehend eine kleine Abnahme des **1a**:**1b**-Verhältnisses nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass unter diesen Bedingungen die Geschwindigkeit der **1a**-**1b**-Tautomerisierung der Anfangsgeschwindigkeit der Hydratbildung ähnelt ($>30 \text{ mmol h}^{-1}$). Da diese Geschwindigkeit deutlich höher ist als die Anfangsgeschwindigkeit der Hydrierung von **1** ($r = 4.2 \text{ mmol h}^{-1}$, Abbildung 1), ist anzunehmen, dass das **1a**:**1b**-Verhältnis im Laufe der Hydrierung konstant blieb. Die Vorstellung, dass zunächst **1a** und dann **1b** bevorzugt hydriert wird und dies zur beobachteten Veränderung des Enantiomerenüberschusses führt, ist somit nicht haltbar.

Wir schlagen vor, die Umkehrung der Enantioselektivität bei hohen Umsätzen durch die Hydrogenolyse von **3**, welche zu (*R*)-2 führt, zu erklären. Nach unseren Kenntnissen liegen bislang keine Befunde zur Hydrierung geminaler Diole vor, doch ist sehr wohl bekannt, dass die Hydrogenolyse einer C-OH-Bindung sehr viel langsamer ist als die Hydrierung eines Ketons und dass die Hydrogenolysegeschwindigkeit durch Säuren wesentlich erhöht wird.^[13] Im Lichte dieser Befunde können unsere Ergebnisse von Abbildung 1 einfach erklärt werden. In der Anfangsphase der Reaktion ist der Gleichgewichtsanteil von **1a** noch hoch, sodass die Enantioselektivität von der Hydrierung dieser reaktiven Spezies abhängt. Mit fortschreitender Zeit und zunehmender Ausbeute steigt das Verhältnis **3**:**1a** aufgrund des Verbrauchs von **1a** sowie der fortschreitenden Äquilibrierung, und **3** wird zur dominierenden Spezies. Bei mittlerem Umsatz kann die Hydrogenolyse von **3** zu (*R*)-2 allmählich mit der Hydrierung von **1a** zu (*S*)-2 konkurrieren und die Produktverteilung wird in Richtung (*R*)-2 verschoben.

Wie entscheidend die Rolle der Voräquilibrierung des Reaktionsgemisches ist, zeigt Abbildung 3. Wird die Hydrierung ohne vorherige Äquilibrierung gestartet (ca. 6 min nach der Zugabe von Wasser), ist der *ee*-Wert in der Anfangsphase

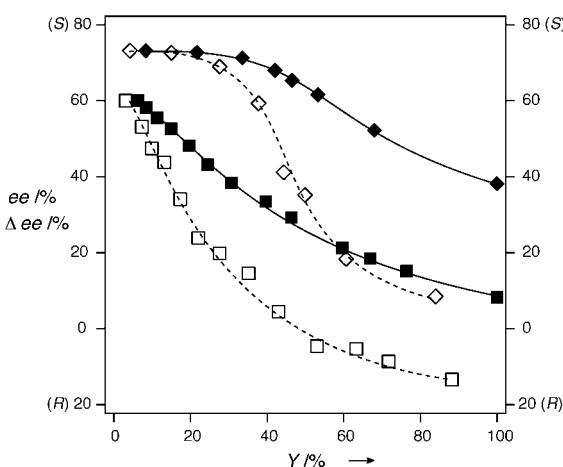


Abbildung 3. Einfluss der Hydratbildung auf die Abhängigkeit der Enantioselektivität vom Umsatz ohne (Rauten) sowie mit vorheriger Äquilibrierung (15 h; Quadrate). Standardreaktionsbedingungen ohne Zusatz von TFA. Volle Symbole: gemessene *ee*-Werte; offene Symbole: berechnete *ee*-Inkrementen.

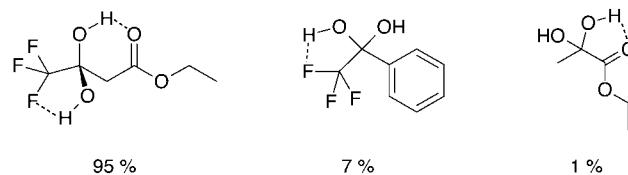
hoch und nahezu konstant. In dieser Phase ist die Hydratkonzentration niedrig, und es wird nahezu ausschließlich **1a** hydriert. Mit zunehmender Hydratkonzentration sinkt der *ee*-Wert kontinuierlich. Lässt man die gleiche Reaktionslösung vor dem Reaktionsstart mehrere Stunden (15 h) voräquilibrieren, ist der *ee*-Wert bereits zu Beginn kleiner (die Hydrierung von **1a** ist zwar noch vorherrschend, aber nicht konkurrenzlos) und sinkt bereits von Beginn an.

Um die Hydrogenolyse von **3** an Platin direkt nachzuweisen, wurde der Versuch von Abbildung 3 (mit vorheriger Äquilibrierung) mit einem zehnfach höheren Wassergehalt (8 Vol.-%) wiederholt. In dieser Reaktionslösung erreichte das Molverhältnis **3:1a** einen Wert von 1975:1 (NMR-spektroskopisch ermittelt) und der *ee*-Wert betrug zu Beginn 7% (*R*). Dies belegt, dass die Hydrogenolyse von **3** an Cinchona-Alkaloid-modifiziertem Platin trotz der Konkurrenz mit der unvermeidlichen Hydrierung von **1a** zu einem kleinen, aber signifikanten *ee*-Wert zugunsten von (*R*)-**2** führt. Interessant ist auch, dass bisher in allen Hydrierungen von aktivierten Ketonen an Platin in Gegenwart von Cinchonidin oder MeOCD als Modifikatoren das (*R*)-Enantiomer im Überschuss entsteht. Die einzige Ausnahme ist die Hydrierung von **1**, die das (*S*)-Enantiomer im Überschuss liefert, was vermutlich auf eine ganz andere Wechselwirkung zwischen Reaktant und Modifikator zurückzuführen ist. Die Aufklärung der Bildung des (*R*)-Enantiomers aus dem Hydrat **3** wird dazu beitragen, ein Modell zur Erklärung der Enantiodifferenzierung bei der Hydrierung von **1** zu entwickeln.

Der Einfluss von Trifluoressigsäure ist vielschichtig. Zum einen protoniert sie den chiralen Modifikator, was zu einem erhöhten *ee*-Wert zu Beginn der Reaktion führt (vgl. Abbildung 1 und 3), zum anderen wird durch Zugabe von Säure die

Äquilibrierung zwischen **1a** und **3** sowie die Geschwindigkeit der Hydrogenolyse von **3** beschleunigt. Trifluoressigsäure verstärkt also den erstaunlichen Effekt von Wasser, für die Umkehrung der Enantioselektivität in der Hydrierung von **1** ist sie aber nicht zwingend erforderlich.

Das entscheidende Kriterium ist vielmehr die große Stabilität und damit verbunden die hohe Gleichgewichtskonzentration des Hydrates, denn nur so kann die wesentlich größere Reaktivität der Ketoform kompensiert werden. NMR-spektroskopisch wurden die Gleichgewichtsanteile der Hydrate von **1**, Trifluoracetophenon und Brenztraubensäureethylester ermittelt. Unter identischen Bedingungen (in Gegenwart von 1.2 Moläquivalenten Wasser) betrugen sie 95, 7 bzw. 1% (Schema 3). Durch eine zusätzliche intramolekulare Wasserstoffbrücke (O-H-F) und die damit verbundene



Schema 3. Mögliche Strukturen von Hydraten, gebildet aus verschiedenen aktivierten Ketonen, mit ihren Gleichgewichtsanteilen. Die angegebenen Werte wurden NMR-spektroskopisch in $[D_8]THF$ mit einem Wasseranteil von 0.8 Vol.-% bestimmt (Wasser:Edukt = 1.2:1).

erhöhte Stabilität wird die Hydratbildung bei **1** besonders begünstigt.^[14] Daraus kann geschlossen werden, dass eine ähnlich starke Umkehrung der Enantioselektivität bei der Hydrierung anderer aktivierter Ketone an Cinchona-Alkaloid-modifiziertem Platin nicht generell erwartet werden kann. Trotzdem bietet der hier beschriebene alternative Reaktionsweg, die Hydrogenolyse des Hydrats, eine zusätzliche Erklärung für die beobachtete Abnahme des Enantio-merenüberschusses, welche während der Hydrierung von Brenztraubensäureethylester in dem hierfür am besten geeigneten Lösungsmittel Essigsäure oft festgestellt wird,^[15] denn die verwendete Essigsäure wird vor dem Gebrauch gewöhnlich nicht getrocknet.

Experimentelles

4,4,4-Trifluoracetessigsäureethylester **1** (Fluka, purum) wurde vor der Reaktion destilliert, THF wurde über Na getrocknet und Trifluoressigsäure (Fluka, >99%) wurde direkt eingesetzt. MeOCD wurde gemäß einer beschriebenen Methode synthetisiert.^[16] Der Platinkatalysator (5% auf Al_2O_3 , Engelhard 4759) wurde vor Gebrauch 90 min bei $400^\circ C$ im Wasserstoffstrom reduziert.

Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur in einem Autoklaven mit einem 50-mL-Glaseinsatz mit Teflondeckel durchgeführt. Zu einem Gemisch aus 5.3 mg (17.2 μ mol) MeOCD und 0.34 g (1.85 mmol) Ausgangsverbindung in 5 mL Lösungsmittel wurden 110 ± 3 mg des zuvor reduzierten Katalysators gegeben. Das Wasser (40 μ L, 0.8 Vol.-%) wurde entweder direkt (6 min) oder 15 h vor dem Reaktionsstart (vorherige Äquilibrierung) zugegeben. Die Ausbeuten (*Y*) und die *ee*-Werte wurden direkt durch gaschromatographische Analyse des Reaktionsgemisches ermittelt. Diglyme (Diethyenglycoldimethylether) wurde als interner Standard verwendet. Die *ee*-Inkrementen wurden berechnet gemäß $\Delta ee = (ee_1 Y_1 - ee_2 Y_2) / (Y_2 - Y_1)$, wobei sich die Werte mit dem Index 2 auf eine Probe beziehen, die nach der Probe 1 (Index 1) gezogen wurde. **1a**, **1b** und

3 wurden ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-spektroskopisch identifiziert.^[17] Ihre Gleichgewichtsanteile wurden aus den Peakflächen der ^{19}F -NMR-Spektren berechnet.

Eingegangen am 8. Januar 2001 [Z16387]

-
- [1] M. Schürch, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **1998**, *176*, 569–571.
 - [2] A. Szabo, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 61–76.
 - [3] a) B. Török, K. Felföldi, K. Balazsik, M. Bartok, *Chem. Commun.* **1999**, 1725–1726; b) M. Studer, S. Burkhardt, H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **1999**, 1727–1728.
 - [4] A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *163*, 205–220.
 - [5] A. Baiker, H.-U. Blaser in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Vol. 5 (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), VCH, Weinheim, **1997**, S. 2422–2436.
 - [6] P. B. Wells, A. G. Wilkinson, *Top. Catal.* **1998**, *5*, 39–50.
 - [7] M. Bodmer, T. Mallat, A. Baiker in *Catalysis of Organic Reactions* (Hrsg.: F. E. Herkes), Marcel Dekker, New York, **1998**, S. 75–87.
 - [8] R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *112*, 93–104.
 - [9] J. L. Margitfalvi, E. Tfirst, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *139*, 81–95.
 - [10] M. Studer, S. Burkhardt, A. F. Indolese, H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2000**, 1327–1328.
 - [11] B. Minder, T. Mallat, P. Skrabal, A. Baiker, *Catal. Lett.* **1994**, *29*, 115–124.
 - [12] M. von Arx, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2000**, *193*, 161–164.
 - [13] F. Notheisz, M. Bartok in *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: R. A. Sheldon, H. van Bekkum), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 415–426.
 - [14] J. Toullec in *The Chemistry of Enols* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1990**, S. 324–398.
 - [15] C. Leblond, J. Wang, J. Liu, A. T. Andrews, Y.-K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4920–4921.
 - [16] K. Borszky, T. Bürgi, Z. Zhaohui, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **1999**, *187*, 160–166.
 - [17] F. Camps, J. Coll, A. Meseguer, A. Roca, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1637–1640.