

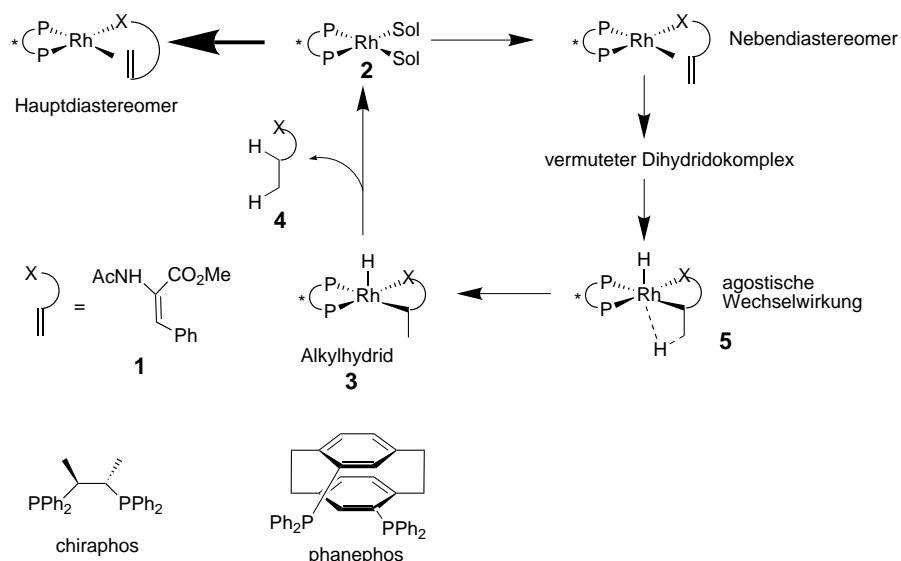
## Ru- und Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierungen: Eine alte Reaktion bietet neue Überraschungen

Kai Rossen\*

Es besteht eine zunehmende Nachfrage nach rationell hergestellten, enantiomerenreinen Synthesebausteinen, die zum Beispiel als Zwischenprodukte der Produktion von Pharmazeutika dienen.<sup>[1]</sup> Da die asymmetrische Katalyse eine viel versprechende Methode ist, um Chiralität effizient zu erzeugen, hat sie sich zu einem der wichtigsten Forschungsbereiche im Grenzbereich zwischen organischer Synthese und metallorganischer Chemie entwickelt.<sup>[2]</sup>

Obwohl in den letzten Jahrzehnten erstaunliche Fortschritte erzielt wurden, besteht weiterhin ein offenkundiger Bedarf an selektiveren und aktiveren Katalysatoren. Zwar ist der Einsatz von kombinatorischen und Hochdurchsatz-Methoden seit einiger Zeit weit verbreitet, doch helfen diese Methoden nicht, die Ursachen des Erfolgs oder Misserfolgs eines bestimmten Katalysatorsystems zu verstehen.<sup>[3]</sup> Letztlich müssen detaillierte mechanistische Studien durchgeführt werden, die nicht nur die wissenschaftliche Neugier befriedigen, sondern auch ein Verständnis liefern, das wesentlich zur Weiterentwicklung des Forschungsbereites beitragen kann.<sup>[4]</sup>

Interessanterweise ist unlängst zum Mechanismus der Rh- und Ru-katalysierten asymmetrischen Hydrierung eine Reihe von spektakulären Ergebnissen veröffentlicht worden. Obwohl die klassischen Untersuchungen zu Rh-katalysierten Reaktionen als Beispiele für die elegante Aufklärung von Mechanismen mittlerweile Eingang in Lehrbücher gefunden haben, ist dennoch auf diesem Gebiet mit Überraschungen zu rechnen.<sup>[5]</sup> Derartige Ergebnisse lieferten die Arbeitsgruppen von Brown und Bargon<sup>[6b, 7]</sup> sowie von Gridnev und Imamoto,<sup>[8]</sup> die durch die umfassende Anwendung von NMR-Methoden die Leistungsfähigkeit dieses Verfahrens aufzeigten.



Schema 1. Der klassische Reaktionsmechanismus der  $[\text{Rh}(\text{bisphosphan})]^{+}$ -Hydrierung. Sol = Solvens.

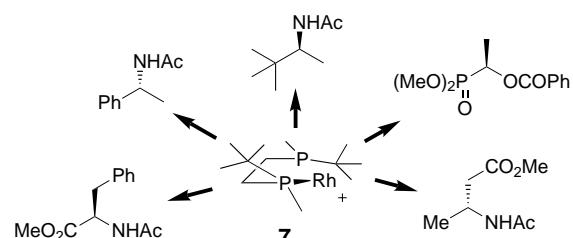
Basierend auf den Arbeiten der Gruppen von Halpern und Brown betrachtet man die Rh-katalysierte Hydrierung von Dehydroaminoäuren zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -Aminosäuren als eine gründlich verstandene Reaktion.<sup>[6]</sup> Neueste Ergebnisse zeigen jedoch deutlich, dass wir noch weit von einem tiefer gehenden Verständnis entfernt sind (Schema 1). Die asymmetrische Reduktion von  $(Z)$ - $\alpha$ -Acetamidostearinat **1** als Dehydroacetamid-Standardsubstrat mit dem Rh-chiraphos-Katalysator **2** verläuft über eine Bindung des Enamids an den kationischen Rh-Bisphosphankomplex.<sup>[6]</sup> Sowohl das Haupt- als auch das Nebendiastereomer wurden mit verschiedenen Methoden charakterisiert. Zwar wurde nachgewiesen, dass das Nebendiastereomer schneller mit  $\text{H}_2$  reagiert, der Grund hierfür bleibt jedoch unklar. Weiterhin war der im nächsten Reaktionsschritt erwartete Dihydridokomplex bei den untersuchten Bisphosphankomplexen nie nachweisbar, obwohl die entsprechende Spezies beim Wilkinson-Katalysator  $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}]$  gut untersucht ist. Das Alkylmonohydrid **3** ist das erste beobachtbare Zwischenprodukt, welches im folgenden Schritt das Produkt **4** und den regenerierten aktiven Katalysator freisetzt. Trotz zahlreicher Versuche, den Schlüsselschritt der Hydrierung experimentell

[\*] Dr. K. Rossen  
Degussa AG, Geschäftsbereich Feinchemie  
Postfach 1345, 63403 Hanau (Deutschland)  
Fax: (+49) 6181-59-4874  
E-mail: kai.rossen@degussa.com

nachzuweisen – ganz offensichtlich die Addition von Wasserstoff an den Katalysator –, liegen nur wenige Daten für Intermediate vor dem Auftreten der Alkylhydrid-Spezies vor. An dieser Stelle setzen die Arbeitsgruppen von Bargon und Brown damit an, dass sie eine Hydrierung mit Parawasserstoff mit dem Einsatz eines neuen Liganden (phanephos), der die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen ermöglicht, kombinieren.<sup>[7]</sup> Durch die Anwendung dieses Systems ist ein agostisch gebundenes Hydrid identifizierbar (**5**). Es ist vorstellbar, dass diese Spezies im Reaktionsverlauf zwischen dem Diwasserstoff-Komplex und dem Alkylhydrid auftritt, was einen ersten Blick auf die Anfangsschritte dieser Reaktion erlaubt. Somit erweitert diese Arbeit unser Verständnis des klassischen Hydrierungsmechanismus um einen neuen wertvollen Aspekt.

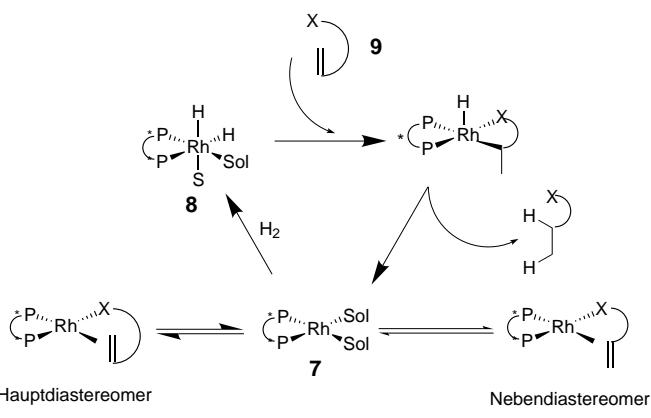
Vor kurzem führten die Arbeitsgruppen von Gridnev und Imamoto den elektronenreichen Bisphosphan-Liganden *t*Bu-BisP\* **6** ein. Dieser Ligand zählt zu den wenigen Bisphosphan-Liganden mit Chiralitätszentren am Phosphoratom; üblicherweise ist eine PPh<sub>2</sub>-Gruppe mit einem chiralen Grundkörper verknüpft.

Die Autoren zeigten, dass der Rh-Katalysator **7** nicht nur  $\alpha$ -Acetamidoacrylsäureester, sondern auch Enamide, (*E*)- $\beta$ -(Acylamino)acrylsäureester und geschützte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\alpha$ -Acyloxyphosphonate mit hoher Enantioselektivität und Reaktivität reduziert.<sup>[8]</sup> Somit eröffnet dieser Katalysator einen wertvollen Zugang zur Synthese hoch enantiomerenangereicherter  $\alpha$ -Aminosäuren, Amine,  $\beta$ -Aminosäuren und  $\alpha$ -Acyloxyphosphonate (Schema 2).



Schema 2. Mit dem Gridnev/Imamoto-Katalysator **7** erhaltene Produkte.

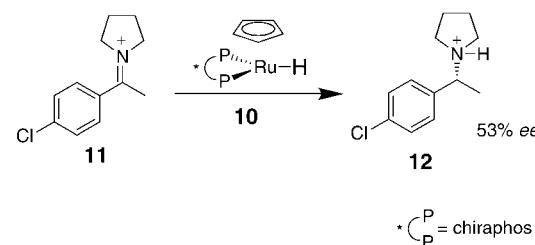
Abgesehen von der Tatsache, dass dieser Ligand eine wichtige Ergänzung des Repertoires verfügbarer Bisphosphan-Liganden darstellt, liefert die Arbeit besonders in mechanistischer Hinsicht bedeutsame und überraschende Ergebnisse.<sup>[8]</sup> So konnten die Autoren zeigen, dass die Rh-katalysierte Hydrierung bei Verwendung ihres *t*Bu-BisP\*-Liganden mit diesem elektronenreichen System nach einem völlig anderen Mechanismus verläuft (Schema 3): Erwartungsgemäß wird das Substrat an den Katalysator gebunden, jedoch liefern die Autoren schlüssige experimentelle Hinweise darauf, dass die erwartete oxidative Addition von H<sub>2</sub> an diesen Substrat-Katalysator-Komplex nicht den bevorzugten Reaktionsweg des katalytischen Zyklus darstellt. Tatsächlich erfolgt die anfängliche Bildung einer Rh-Hydrid-Spezies durch die oxidative Addition von Wasserstoff an den Katalysator! Die Komplexierung des Substrats **9** an diese Rh-Hydrid-Spezies **8** leitet deren hoch enantioselektive Hydrierung ein. Es ist bemerkenswert, dass der Wechsel von den



Schema 3. Hydridmechanismus des Gridnev/Imamoto-Katalysators **7**. Sol = Solvens.

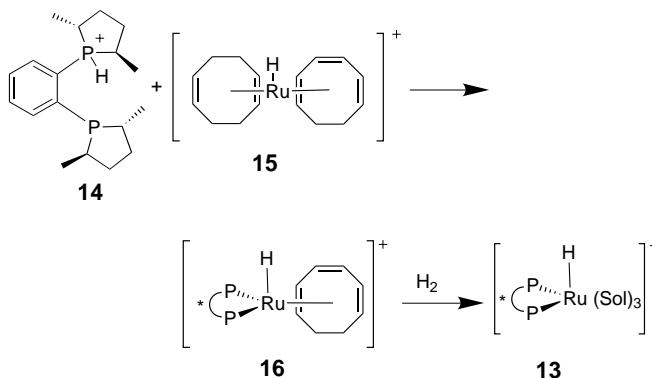
traditionell verwendeten Bisphosphan-Liganden mit PPh<sub>2</sub>-Gruppen zu einem Trialkylphosphan wie *t*Bu-BisP\* eine grundlegende Änderung des Mechanismus der Hydrierung verursacht.

Rh-Bisphosphan-Katalysatoren setzten den Maßstab für weitere asymmetrische Hydrierungen, jedoch macht die Vielseitigkeit von Ru-Bisphosphan-Katalysatorsystemen für eine große Anzahl von Substraten in Verbindung mit einem merklich geringeren Preis von Ru gegenüber Rh die auf Ru gestützten Hydrierungen sehr attraktiv. Die Arbeiten von Noyoris Arbeitsgruppe stellten das praktische und mechanistische Verständnis her, das derartige auf Ru basierende Systeme zu der wahrscheinlich nützlichsten Klasse von Katalysatoren für die effiziente Erzeugung von Chiralität macht.<sup>[9]</sup> Obwohl die Noyori-Gruppe zahlreiche Reaktionen bezüglich des Mechanismus aufklären konnte, ist das Verständnis des Reaktionsmechanismus der „Standardhydrierung“ mit dem Bisphosphan-Ru-Komplex noch unzureichend. Im Hinblick auf die auf diesem Gebiet wünschenswerten Fortschritte ist eine Arbeit von Norton und Magee von Bedeutung, auch wenn diese einen speziellen Katalysator und ein spezielles Substrat behandelt.<sup>[10]</sup> Die Norton-Gruppe setzte das Bisphosphan-Ru-Hydrid **10** zur Hydrierung des Iminium-Ions **11** ein (Schema 4) und zeigte, dass die Reaktion zum enantiomerenangereichten Amin über einen ionischen Reaktionsmechanismus verläuft. Zwar sind die erreichten *ee*-Werte aus praktischer Sicht noch verbessungsfähig, entscheidend ist hier jedoch, dass der Beweis eines rein ionischen Mechanismus der Hydrierung des Iminium-Ions einen interessanten Aspekt zu der Unzahl bestätigter Mechanismen der mit Rh- und Ru-Katalysatoren durchgeföhrten asymmetrischen Hydrierungen hinzufügt.<sup>[11]</sup>



Schema 4. Die Hydrierung von **9** mit dem Katalysator **10** verläuft nach einem ionischen Mechanismus.

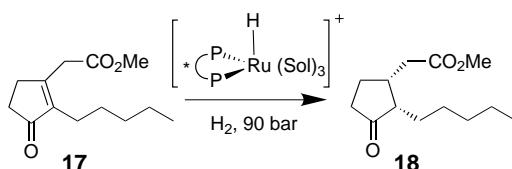
Das von Norton und Magee<sup>[10]</sup> eingesetzte Katalysator-System gehört zu den wenigen strukturell definierten Bisphosphan-Ru-Katalysatorsystemen. Wie die eindrucksvollen Ergebnisse einer Zusammenarbeit von Firmenich und der University of Alberta beweisen, verfolgt die Suche nach Strukturen dieser Art mehr als rein akademische Zwecke.<sup>[12]</sup> Diese Studien eröffnen einen flexiblen Zugang zu einer Reihe sehr aktiver und wohldefinierter Katalysatoren des Typs  $[\text{Ru}(\text{bisphosphan})(\text{H})(\text{solvens})_3](\text{BF}_4)$  **13** (Schema 5). Hierzu



Schema 5. Herstellung des Ru-Hydrid-Katalysators **13**. Sol = Solvens.

wird  $[\text{Ru}(1,2,5,6\text{-}\eta\text{-cod})(\eta^6\text{-cot})](\text{H})(\text{BF}_4)$  **15** mit dem Monoprotiosalz **14** von Me-DuPHOS zur Katalysatorvorstufe  $[\text{Ru}(\text{Me-DuPHOS})(\text{H})(\eta^6\text{-cot})](\text{BF}_4)$  **16** umgesetzt (cod = Cycloocta-1,5-dien, cot = Cycloocta-1,3,5,7-tetraen). Die nachfolgende Hydrierung führt zur aktiven Katalysatorspezies **13**. Diese Ru-Hydrid-Komplexe konnten für eine Reihe von Bisphosphan-Liganden synthetisiert werden und zeigten eine hohe Aktivität. Die Nützlichkeit von **13** wurde an der hoch enantioselektiven Hydrierung des vinylogen  $\beta$ -Oxoesters **17** demonstriert, die unmittelbar die kommerziell bedeutsame Parfümkomponente **18** ergibt (Schema 6). Genau wie die Norton-Gruppe erzeugen und verwenden die Chemiker von Firmenich und der University of Alberta ein Ru-Hydrid, aber während der Katalysator bei Norton durch den Cyclopentadienyl-Liganden stabilisiert ist, erinnert der hier verwendete Komplex **13** an den von Gridnev und Imamoto et al. identifizierten Komplex **8**, der das dem Ru im Periodensystem benachbarte Element Rh enthält. In praktischer Hinsicht hat das Firmenich/Alberta-Verfahren den Vorteil, die einfache Synthese von Ru-Bisphosphan-Komplexen mit einer Reihe verschiedener Bisphosphan-Liganden zu ermöglichen. Dies wiederum erlaubt das einfache Screening von Liganden für ein zu hydrierendes Substrat mit genau definierten Katalysatorsystemen – eine notwendige Vorbedingung für das Verständnis der in Frage stehenden Reaktion.

Neuere Erkenntnisse haben also aufgezeigt, wie gefährlich die Annahme ist, der klassische Mechanismus der Rh-



Schema 6. Anwendung des Ru-Hydrid-Katalysators **13**. Sol = Solvens.

katalysierten Hydrierung sei für alle Kombinationen von Bisphosphan-Liganden und Metallen gültig. Auch zeigt die Entdeckung eines rein ionischen Mechanismus, dass man auf diesem Gebiet nicht vor Überraschungen gefeit ist; schon in Anbetracht der Komplexität des Mechanismus der einfachen aliphatischen nucleophilen Substitution ist nicht zu erwarten, dass die wesentlich komplizierteren asymmetrischen Hydrierungen mit ihrer breiten Anwendung unterschiedlicher Metalle, Liganden und Substrate durch einen einzigen Mechanismus beschreibbar sind. Wenngleich einfache und allumfassende Erklärungen eine gewisse Anziehungskraft haben mögen, eröffnet demgegenüber die mechanistische Vielfalt erforschbare und verwertbare Möglichkeiten.

- [1] Siehe die jüngsten Diskussionen zu den Kosten einer Versorgung Afrikas mit Anti-AIDS-Medikamenten als Beispiel für die Bedeutung der effizienten Herstellung komplexer chiraler Bausteine für Pharmazeutika: a) M. Wadman, *Nature* **2001**, *410*, 615–616; b) C. Ezzell, *Sci. Am.* **2000**, *283*, 98–103.
- [2] a) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, 1. Aufl., Vol. E 21, **1995**; b) E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1–3, Springer, Heidelberg, **1999**; c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **2000**.
- [3] a) Für neue Beispiele und umfassende Literaturverweise siehe: P. J. Fagan, E. Hauptman, R. Shapiro, A. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5043–5051; b) M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Comb. Chem.* **2000**, *4*, 433–455; c) J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984–985.
- [4] Ein ausgezeichnetes Beispiel eines mit kombinatorischen Methoden entdeckten Katalysators, dessen Beschreibung der mechanistischen Funktionsweise noch aussteht: M. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [5] J. P. Collman, L. Hegedus, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1980**.
- [6] a) J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401–407; b) J. M. Brown, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 25–41; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [7] R. Giernoth, H. Heinrich, N. J. Adams, R. J. Deeth, J. Bargon, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12381–12382.
- [8] a) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10486–10487; b) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4631–4632; c) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183–7194; d) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183–7194; e) I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268–5276; f) M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1701–1704.
- [9] a) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102; b) T. Ohkuma, D. Ishii, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510–6511; c) R. Noyori, T. Ohkuma, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1493–1501; d) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529–13530.
- [10] M. P. Magee, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1778–1779.
- [11] Weitere Beispiele für ionische Mechanismen bei Hydrierungen: a) R. M. Bullock, M. H. Voges, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12594–12595; b) Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, D. F. Chodosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400–7401; c) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466–1478.
- [12] a) D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, E. Brazi, V. Rautenstrauch, J.-Y. Lenoir, J.-P. Genet, J. Wiles, S. H. Bergens, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2080–2083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992–1995; b) J. Wiles, S. H. Bergens, K. P. M. Vanhessche, D. A. Dobbs, V. Rautenstrauch, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 937–942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 914–919.