Claus Brinkmann

Neue homogene und immobilisierte Metall- und Organokatalysatoren für die enantioselektive Hydrierung

Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

„Neue homogene und immobilisierte Metall- und Organokatalysatoren für die enantioselektive Hydrierung“

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der RWTH Aachen University zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

Claus Brinkmann

aus Aschaffenburg

Berichter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Magnus Rüping
Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Markus Albrecht

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2010

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.
1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2011
Zugl.: (RWTH) Aachen, Univ., Diss., 2010

978-3-86955-620-8

D 82 (Diss. RWTH Aachen University, 2010)

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2011
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.
1. Auflage, 2011
Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86955-620-8

für meine Frau

Silke

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2007 bis März 2010 unter Anleitung von

Hr. Prof. Dr. Magnus Rüping

am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main und bei der Evonik Degussa GmbH, Standort Hanau-Wolfgang, angefertigt.

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Hr. Prof. Dr. Magnus Rüping für die interessanten Projekte, die hervorragende Betreuung während der gesamten Doktorarbeit und für die stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Für die das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Freiheit die Projekte selbst zu entwickeln und für das Ermöglichen der Kooperationsaufenthalte bei der Evonik Degussa GmbH möchte ich mich ebenso sehr herzlich bedanken.

Der Evonik Degussa GmbH danke ich für die Bereitstellung von finanziellen Mitteln und Hr. Dr. Renat Kadyrov und Hr. Manfred Hoff für ihre Unterstützung und die freundliche Atmosphäre während meines Kooperationsaufenthaltes. Hr. Dr. David Voigtländer und Hr. Gerhard Geiss für die Testung der modularen Liganden für β-Ketoester und α-Aminoketone. Dr. Giancarlo Franciò und Mike Schmidtkamp von der Arbeitsgruppe von Prof. Leitner danke ich für die Testung der modularen Liganden in der enantioselektiven Hydroformylierung.

Weiterhin möchte ich mich beim gesamten Arbeitskreis Rüping für die gute Zusammenarbeit und das freundliche Arbeitsklima bedanken. Im Speziellen danke ich Hr. Dr. Andrey Antonchick für die Einführung in die Organokatalyse und Fr. Dr. Erli Sugiono für ihre Hilfestellung und Unterstützung, vor allem in Fragen der HPLC-Messungen, sowie Hr. Rene Königs für die Testung der modularen Liganden für α-Hydroxyketone. Auch allen meinen Laborpartnern in meinen wechselnden Laboren, mit denen sich immer wieder fruchtbare Diskussionen zu aktuellen chemischen Problemen entwickelten, wodurch die meisten dieser Probleme auch gelöst werden konnten. Bei Hr. Dr. Stefan Moreth, Fr. Fenja Schöpke und Hr. Rene Königs möchte ich mich recht herzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Fr. Theodora Ruppenthal danke ich für ihre bürokratische Hilfestellung. Hr. R. Olbrich danke ich für die Hilfe bei den NMR-Messungen sowie Fr. H. Brill für die Messungen der ESI-Massenspektren.
Mein Dank gilt auch Fr. Cornelia Vermeeren für das Messen von GC-Spektren sowie der präparativen Chromatographie und Fr. Gabriele Bertrand für ihre Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten an der RWTH Aachen.

Bei meiner Frau Silke möchte ich mich von Herzen für ihre nie erschöpfende Unterstützung in den Jahren des Studiums und der Doktorarbeit bedanken, für die Kraft die sie mir auch in schwersten Zeiten gegeben hat und für das Vertrauen in meine Fähigkeiten. Ich bin froh, dass sie diesen langen und anstrengenden Weg mit allen seinen Entbehrungen mit mir gegangen ist und immer zu mir gestanden hat, obwohl die Wochenendbeziehung, der Auslandsaufenthalt und der Wechsel der Promotionsstelle viel von ihr verlangt haben. Ohne sie an meiner Seite hätte ich dies alles nicht bewerkstelligen können, daher ist ihr diese Arbeit gewidmet. Mit unserem Sohn Ben hat sie mir zudem das größte Geschenk gemacht.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Efficient enantioselective synthesis of optically active diols by asymmetric hydrogenation with modular chiral metal catalysts
R. Kadyrov, R. M. Koenigs, C. Brinkmann, D. Voigtlaender, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009***, 48*, 7556.

Dual catalysis: a combined enantioselective Brønsted acid and metal-catalyzed reaction - metal catalysis with chiral counterions
M. Rueping., A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007***, 46*, 6903.

Folgende Manuskripte wurden zur Veröffentlichung eingereicht:

Asymmetric synthesis of indolines by catalytic enantioselective reduction of 3*H*-indoles
M. Rueping, C. Brinkmann, A. P. Antonchick, I. Atodiresei, *Org. Lett.* **2010***, 12* (20), 4604.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden als Posterpräsentationen auf internationalen Konferenzen vorgetragen:

New asymmetric diphosphine ligands for efficient enantioselective Ru-catalyzed hydrogenations
C. Brinkmann, R. Kadyrov and M. Rueping, *2. Neujahrssymposium*, Aachen, **2010**

A new class of modular assembled ruthenium(II) diphosphinecomplexes for enantioselective hydrogenations
C. Brinkmann, R. M. Koenigs, R. Kadyrov and M. Rueping, *GDCh - Wissenschaftsforum Chemie 2009*, Frankfurt, **2009**

A ruthenium(II) catalyzed highly enantioselective hydrogenation of α-hydroxyketones

R. M. Koenigs, C. Brinkmann, R. Kadyrov and M. Rueping, *Tenth Tetrahedron Symposium 2009*, Paris, **2009**

Enantioselective Brønsted acid catalyzed transfer hydrogenation: organocatalytic reduction of indole derivatives

C. Brinkmann, A. P. Antonchick and M. Rueping, *16. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Liebig-Vereinigung für Organische Chemie - ORCHEM 2008*, Weimar, **2008**

Inhalt

1 Einleitung 1
1.1 Wirkstoffe und Wirkung 1
1.2 Asymmetrische Katalyse 4
1.2.1 Homogene enantioselektive Hydrierung 5
1.2.1.1 Rhodium-Katalyse 6
1.2.1.2 Ruthenium-Katalyse 15
1.2.2 Bidentate Phospholan-Liganden 18
1.2.2.1 Symmetrische bidentate Phospholan-Liganden 18
1.2.2.2 Unsymmetrische bidentate Phospholanliganden 28
1.2.3 Homogene asymmetrische Hydroformylierung 31
1.2.4 Immobilisierung chiraler Phospholan-Katalysatoren 34
1.2.5 Organokatalysierte asymmetrische Hydrierungen von Iminen 39
2 Aufgabenstellung 44
3 Ergebnisse und Diskussion 46
3.1 Modular aufgebaute Ruthenium-Katalysatoren 46
3.1.1 Thiophenliganden 47
3.1.2 Acenaphthylenliganden 56
3.1.3 Imidazolliganden 59
3.1.4 Anwendung der neuen Liganden 62
3.1.4.1 Enantioselektive Hydrierung von α-Hydroxyketonen 62
3.1.4.2 Enantioselektive Hydrierung von β-Ketoestern 64
3.1.4.3 Enantioselektive Hydrierung von α-Aminoketonen 67
3.1.4.4 Enantioselektive Hydroformylierung von Alkenen 71
3.2 Immobilisierbare chirale Metallkatalysatoren 73
3.2.1 Für die Immobilisierung an anorganischen Trägern 75
3.2.2 Für die Immobilisierung an Ionentauscher-Harzen 84
3.2.3 Für die Anwendung in neuen Reaktionsmedien 86
3.2.3.1 Für die Anwendung in Ionischen Flüssigkeiten 86
3.2.3.2 Für die Anwendung in fluorierten Phasen 90
3.2.4 Weitere funktionalisierte Katalysatoren 92
3.3 Organokatalysierte asymmetrische Hydrierung von 3*H*-Indolen 94

4 Zusammenfassung und Ausblick 100
4.1 Zusammenfassung 100
4.1.1 Modular aufgebaute Ruthenium-Katalysatoren 100
4.1.2 Immobilisierbare chirale Metallkatalysatoren 103
4.1.3 Organokatalysierte asymmetrische Hydrierung von 3*H*-Indolen 105
4.2 Ausblick 106
5 Abkürzungsverzeichnis 108
6 Experimenteller Teil 110
6.1 Material und Methoden 110
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften 112
6.3 Testung der modularen Liganden 118
6.4 Modular aufgebaute Ruthenium-Katalysatoren 120
6.4.1 Vorstufen 120
6.4.2 Thiophenliganden 122
6.4.3 Acenaphthylenliganden 141
6.4.4 Imidazolliganden 149
6.5 Immobilisierbare chirale Edelmetallkatalysatoren 155
6.5.1 Für die Immobilisierung an anorganischen Trägern 155
6.5.2 Für die Immobilisierung an Ionentauscher-Harzen 167
6.5.3 Für die Anwendung in neuen Reaktionsmedien 169
6.5.3.1 Für die Anwendung in Ionischen Flüssigkeiten 169
6.5.3.2 Für die Anwendung in fluorierten Phasen 171
6.5.4 Weitere funktionalisierte Katalysatoren 173
6.6 Organokatalysierte asymmetrische Hydrierung von 3*H*-Indolen 177
6.6.1 Darstellung der 3*H*-Indole 177
6.6.2 Darstellung der Indoline 185
7 Literatur 194

1 Einleitung

1.1 Wirkstoffe und Wirkung

Viele der in der Natur vorkommenden Enantiomeren werden vom Menschen in Bezug auf Geruch oder Geschmack unterschiedlich wahrgenommen. Zu den bekanntesten Beispielen gehört das Limonen, dessen (*S*)-Enantiomer einen terpentinartigen Geruch hat, während das (*R*)-Enantiomer zitrusartig duftet. Auch (*S*)-Carvon unterscheidet sich mit seinem Geruch nach Kümmel deutlich von (*R*)-Carvon, das nach Kräuterminze riecht. Bei Asparagin dagegen besitzen die beiden Enantiomere unterschiedliche geschmackliche Eigenschaften. *L*-Asparagin hat einen süßlichen Geschmack, während das *R*-Asparagin als bitter empfunden wird (Abb. 1).

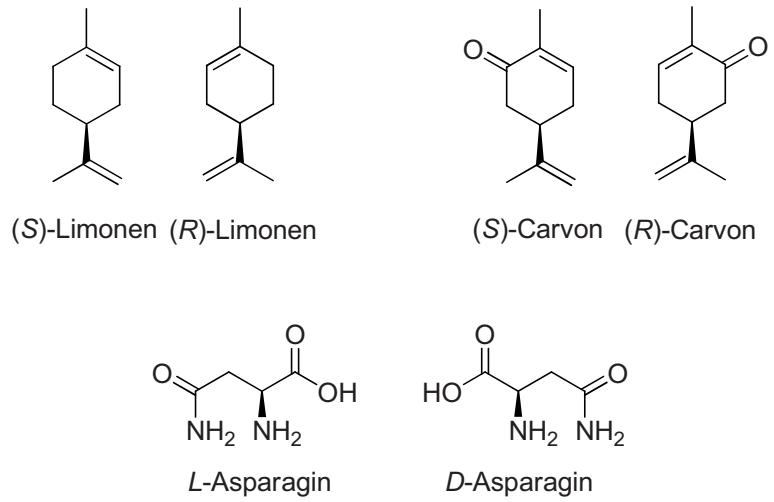


Abbildung 1: Enantiomere von Limonen, Carvon und Asparagin

In der Pharmazie haben Enantiomere aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften und dem einhergehenden großen Einfluss auf Metabolismen oft sehr unterschiedliche Wirkungen.[1] Im harmlosesten Fall wird das „falsche“ Enantiomer einfach nur vom Körper nicht verarbeitet und wieder ausgeschieden, wie im Fall der essentiellen Aminosäure Lysin (Abb. 2).

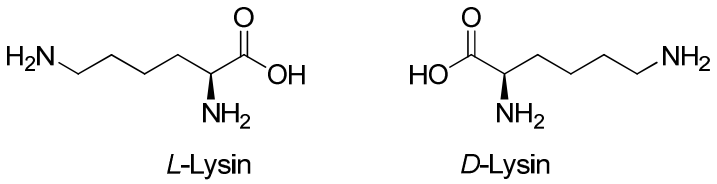
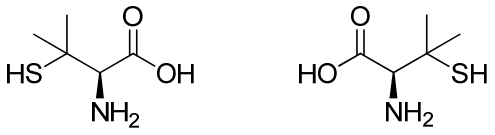


Abbildung 2: *L*- und *D*-Lysin

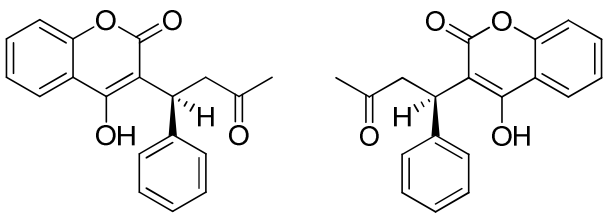
L-Lysin ist ein wichtiger Baustein in vielen Proteinen und findet sich in Enzymen, Hormonen aber auch Knochen und der Haut wieder. Da sie über die Nahrung aufgenommen werden muss, findet sie Anwendung im industriellen Maßstab als Futtermitteladditiv, hauptsächlich für Geflügel. *D*-Lysin wird dagegen nicht metabolisiert und verlässt den Körper unverändert. Oft haben aber die für den Körper „falschen" Enantiomere negative oder schädliche Wirkungen. Dies ist zum Beispiel bei Penicillamin der Fall, einer unnatürlichen nicht-proteinogenen α-Aminosäure und Abbauprodukt des Penicillins (Abb. 3). *D*-Penicillamin wird zur Elimination von Schwermetallen aus dem Körper bei Schwermetallvergiftungen oder als Wirkstoff bei der Wilsonschen Krankheit eingesetzt. Zudem wird es auf eine mögliche Anwendung bei Arthritis, Hepatitis und multiple Sklerose hin untersucht. *L*-Penicillamin ist dagegen aufgrund seiner, den proteinogen Aminosäuren gleichen, Konfiguration hochgradig giftig, da es im Stoffwechsel der natürlichen Aminosäuren metabolisiert werden kann.[2]



L-Penicillamin *D*-Penicillamin

Abbildung 3: *L*- und *D*-Penicillamin

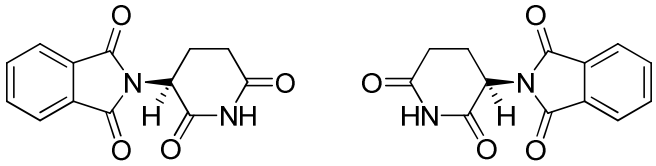
Aber auch nicht so offensichtliche Wirkungen können zu Problemen im Körper führen. So können beide Enantiomere des Warfarins (Abb. 4), einem Cumarin-Derivat das als Natriumsalz unter dem Handelsnamen Coumadin® von DuPont als Gerinnungshemmer bekannt ist, als Inhibitoren der Vitamin K-Epoxid-Reduktase fungieren. Aber während das (*R*)-Enantiomer über mehrere verschiedene Wege metabolisiert werden kann, wird das (*S*)-Enantiomer hauptsächlich nur vom 2C9 Isoenzym umgewandelt. Dieses Isoenzym ist aber auch ein wichtiger Bestandteil der Metabolismen weiterer Wirkstoffe, so dass es hier zu ernsthaften Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel kommen kann.[3]



(*S*)-Warfarin (*R*)-Warfarin

Abbildung 4: (*R*)- und (*S*)-Warfarin

Welche dramatischen Folgen aber auch die unterschiedlichen Eigenschaften von Enantiomeren eines Wirkstoffes haben können, hat der Fall des Schlafmittels Thalidomid (Contergan ®) gezeigt. Dieser war in den 60er Jahren an Schwangere verabreicht worden. Nach dem Auftreten von Missbildungen bei Föten wurde die Ursache auf die unterschiedlichen Wirkungsweisen der Enantiomere des Wirkstoffs zurückgeführt. Dabei zeigte das (*R*)-Thalidomid die erwartete Wirkung. Dagegen besaß das (*S*)-Enantiomer zusätzlich eine teratogene Wirkung und verursachte die Fehlbildungen (Abb. 5).[4, 5] Die explizite Problematik beim Thalidomid ist dabei nicht nur das Ausmaß der hervorgerufenen Schädigungen, sondern auch dass Thalidomid im menschlichen Körper racemisiert und so selbst die Darreichung des enantiomerenreinen (*R*)-Thalidomid zu Missbildungen führt.



(*R*)-Thalidomid (*S*)-Thalidomid

Abbildung 5: Enantiomere des Thalidomids

Trotz dieser und weiterer Beispiele wie Asparagin[5] wurden noch vor zwanzig Jahren in 9 von 10 Fällen bei synthetischen chiralen Wirkstoffen racemische Gemische eingesetzt. Seit der Entdeckung der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungsweisen der Enantiomere wurden in der asymmetrischen Synthese bedeutende Fortschritte erzielt.[6] Chirale Bausteine finden aber auch immer öfter Anwendung in Fungiziden, Agrarchemikalien, sowie in der Kosmetik- und Lebensmittelindustrie. Durch die vermehrte Anwendung, als auch durch die gleichzeitig immer strenger werdenden Vorschriften für neue Wirkstoffe, hat die Entwicklung verbesserter Synthesemöglichkeiten insbesondere für das pharmazeutisch aktive Enantiomer an herausragender Bedeutung gewonnen.[7, 8]

1.2 Asymmetrische Katalyse

Die klassische Gewinnung enantiomerenreiner Substanzen basiert auf einer Trennung von Racematen. Diese kann durch eine biochemische, chemische oder makromolekulare Methode erfolgen. Die biochemische Methode beruht dabei auf der Nutzung von Bakterien oder Pilzen, die nur ein Enantiomer verarbeiten. Dieses Verfahren wurde bereits 1958 von dem französischen Wissenschaftler Louis Pasteur entwickelt. Der Nachteil einer maximalen Ausbeute von 50% des gewünschten Zielproduktes macht es aber für moderne Anwendungen nur in Ausnahmefällen brauchbar. Die chemische Trennung erfolgt unter Nutzung chiraler Hilfsstoffe, mit deren Hilfe organische Säuren oder Basen in diastereomere Salze überführt werden. Diese können dann zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Allerdings werden die chirale Hilfsstoffe wie die Weinsäure, Cinchonin und Campher-10-sulfonsäure enantiomerenrein in stöchiometrischen Mengen benötigt. Eine Weiterentwicklung stellt die dynamische kinetische Racematspaltung dar, bei der mit Hilfe eines Katalysators eine schnelle Racemisierung der Enantiomere erzeugt wird. Wenn nun der Unterschied in der Enantiomerendifferenzierung groß genug ist, kann das gewünschte Enantiomer in hohen Ausbeuten erhalten werden. Als Katalysator dienen zumeist Enzyme, wie zum Beispiel in der biokatalytischen Racemisierung von Hydantoinen bei der Evonik Degussa GmbH. Als weitere Methode wurde die Trennung von Enantiomeren unter Verwendung chiraler makromolekularer Träger meist mittels HPLC entwickelt. Diese ist aber bis jetzt auf kleine Probenmengen limitiert.

Eine modernere Anwendung ist das so genannte „Chiral-Pool“-Verfahren. Dieses nutzt natürlich vorkommende optisch aktive Substanzen wie Aminosäuren um daraus die gewünschten Zielprodukte aufzubauen.[6, 9] Das „Chiral-Pool“-Verfahren benötigt jedoch zumeist die Ausgangsprodukte in der gewünschten Konfiguration, was neben der oftmals nicht einfachen Gewinnung der Startmaterialien dieses Verfahren limitiert (Abb. 6).

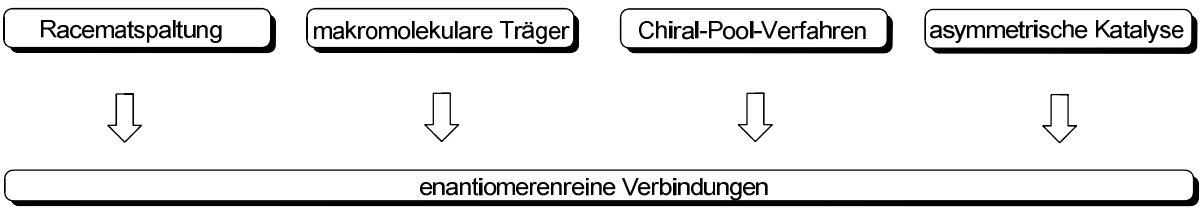


Abbildung 6: Verfahren zur Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen

Die effektivste Methode stellt die asymmetrische Katalyse dar. Die gewünschten Produkte können im großen Maßstab unter Verwendung von geringen Mengen Katalysator aus achiralen Ausgangssubstanzen meist atomökonomisch und mit hohen Selektivitäten gewonnen werden. Die breite Anwendbarkeit, hohe Umsatzzahlen (turnover number, TON) und Umsatzfrequenzen (turnover frequency, TOF) sowie die zumeist einfache Reaktionsführung ermöglichen auch eine industrielle Verwendung.
So wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von chiralen organometallischen Katalysatoren entwickelt, die ihr Potenzial in zahlreichen Anwendungen unter Beweis gestellt haben. Die Variabilität der Liganden, sowie die unterschiedlichen Eigenschaften der eingesetzten Metalle ermöglicht es, für eine Reaktion oder sogar für ein bestimmtes Substrat den Katalysator maßzuschneidern. Aber auch neuartige Konzepte innerhalb der Organokatalyse haben in den letzten Jahren immer größere Bedeutung gewonnen und die Anwendungsbreite der asymmetrischen Katalyse erheblich erweitert.

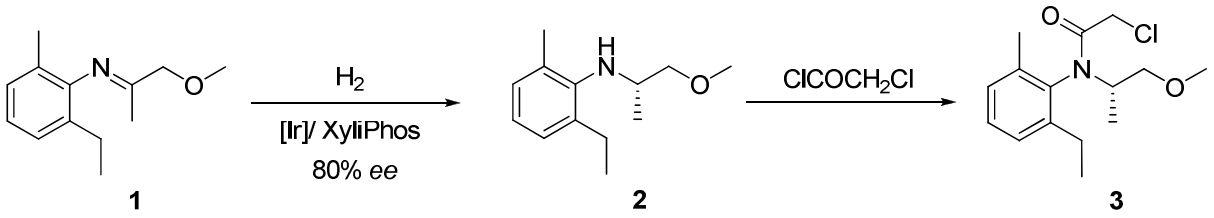
1.2.1 Homogene enantioselektive Hydrierung

Die homogene asymmetrische Hydrierung hat sich seit der erstmaligen Anwendung zu einer der wichtigsten Verfahren in der industriellen Darstellung optisch aktiver Verbindungen entwickelt.[10] Mittlerweile ist sie eine der am besten untersuchten Reaktionen in der homogenen Katalyse. Da zusätzlich durch die Verwendung von Wasserstoff die asymmetrische Hydrierung ungesättigter Verbindungen eine hohe Atomökonomie besitzt und zeitgleich nur wenig Abfall entsteht, bietet sie auch ökonomische als auch ökologische Vorteile gegenüber den klassischen Verfahren.

Aus diesem Grund wurde eine große Vielfalt an organometallischen Verbindungen entwickelt, die substratspezifisch eingesetzt werden können und unter milden Reaktionsbedingungen hohe Umsätze und Selektivitäten erreichen. Die große Variabilität spiegelt sich in mittlerweile über tausend Liganden wieder,[11] zumeist Phosphorverbindungen,[12] die in Kombination mit geeigneten Übergangsmetallen wie Rhodium,[13-16] Ruthenium,[17-19] Iridium[13-15] und in neuer Zeit auch mit Metallen wie Eisen[16] eine große Anzahl an hervorragenden Katalysatoren ermöglichen.[12]

Eine der erfolgreichsten industriellen Anwendung ist die großtechnische Herstellung von mehr als 10000 Tonnen des Herbizids Metolachlor (DUAL®) **41** pro Jahr bei der Novartis

AG unter Verwendung des Ferrocenyl-Liganden XyliPhos (Schema 1). Die biologische Aktivität von Metolachlor wurde bereits 1970 erkannt, aber es zunächst nur in racemischer Form hergestellt.[17] Die Imin-Vorstufen **1** kann dabei mit einer TON von 2.000.000 und einer TOF von 400.00 h^{-1} mit beeindruckenden Umsatzzahlen und hohen Enantioselektivitäten von bis zu 80% *ee* reduziert werden.[18]



Schema 1: (S)-Metolachlor-Synthese bei Novartis

Typische prochirale Substrate für die asymmetrische Hydrierung sind Olefine, Ketone und Imine, die immer größere industrielle Bedeutung gewinnen (Abb. 7). Dabei lassen sich funktionalisierte Substrate, wie z.B. α-Ketoester, allgemein leichter enantioselektiv reduzieren, da die zusätzliche Bindungsstelle bei der stereoselektiven Koordination des Substrates hilft.

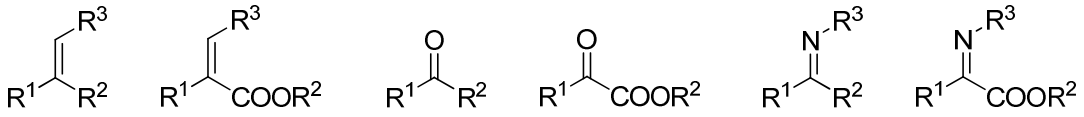
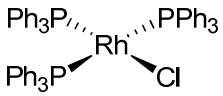


Abbildung 7: Typische prochirale Substrate

1.2.1.1 Rhodium-Katalyse

Die erste Rhodium-katalysierte Hydrierung, die in einer homogenen Phase durchgeführt wurde, war die von Iguchi 1939 vorgestellte Reduktion organischer Verbindungen durch wässrige Acetatlösungen von $RhCl_3$ oder $[Rh(NH_3)_4Cl_2]Cl$ und Wasserstoff.[19] Die Entwicklung der Rhodium-Phosphan-Komplexe war aber der eigentliche Startpunkt in der homogen katalysierten Hydrierung. Vaska *et al.*[20] berichteten 1963 erstmals vom Hydridocarbonyltris(triphenylphosphan)rhodium(I)-Komplex als Hydrierkatalysator. Dieser wurde von Wilkinson *et al.* in den Folgejahren auf seine katalytische Aktivität hin untersucht,[21-24] bevor mit dem einfach darstellbaren quadratisch planaren

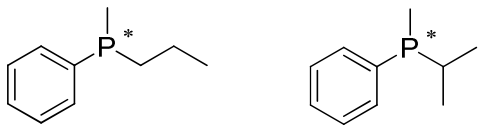
Chlortris(triphenylphosphan) rhodium(I)-Komplex **4** (Abb. 8), der Mitte der 60er Jahre unter anderem von Wilkinson *et al.* und Longstaff *et al.* hergestellt wurde, der Durchbruch gelang.[25-28] Dieser zeigte als homogener Katalysator erstmals ähnlich hohe Aktivitäten wie die bis dato bekannten heterogenen Katalysatoren. Die einfache Darstellungsweise und die hervorragenden katalytischen Eigenschaften unter milden Reaktionsbedingungen etablierten den als „Wilkinson-Katalysator“ bekannt gewordenen Komplex in der homogenen Katalyse. So wurden Olefine erstmals homogen in Gegenwart anderer einfach zu reduzierender Gruppen reduziert.[25, 29, 30] Der Weg zu einer Rhodium(I)-katalysierten enantioselektiven Hydrierung war nun mit dem „Wilkinson-Katalysator“ vorgezeichnet. Aufbauend auf den Ergebnissen dieses Katalysators wurde in den Folgejahren die asymmetrische Variante durch den Austausch der achiralen Triphenylphosphane mit P-chiralen Phosphanen erforscht.



4

Abbildung8: „Wilkinson-Katalysator“

So entwickelten 1968 Knowles *et al.*[31] und Horner *et al.*[32] ihre Katalysatoren für die asymmetrische Reduktion von prochiralen Alkenen durch den Austausch der achiralen Triphenylphosphan-Liganden gegen ein von Mislow *et al.*[33] und Horner *et al.*[34] entwickeltes chirales Monophosphan **5** (Abb. 9). Die Chiralität dieser Liganden liegt dabei am Phosphoratom, bei dem das freie Elektronenpaar als Substituent fungiert. Durch die daraus resultierende tetraedrische Anordnung und dem Vorliegen von vier verschiedenen Substituenten werden die Symmetriebedingungen für eine Chiralität erfüllt.

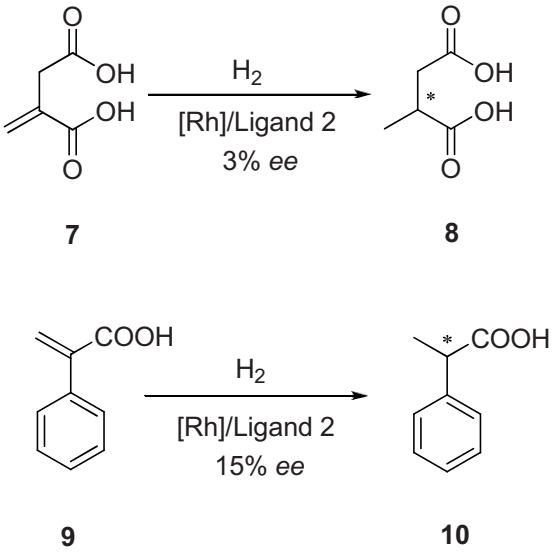


5 **6**

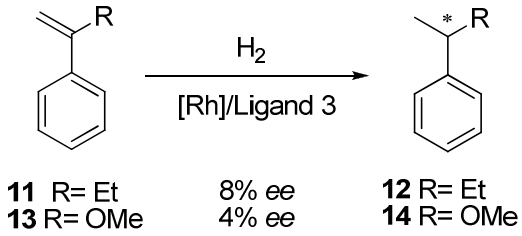
Abbildung 9: Phosphan-Liganden **6** und **7**

Knowles *et al.* untersuchte den [RhCl((*R*)-(-)-Methyl-*n*-propylphenyl phosphan)$_3$]-Katalysator **5** in der asymmetrischen Reduktion von Itaconsäure **7** und α-Phenylacrylsäure **9**. Dabei wurden Enantioselektivitäten von 15% *ee* bzw. 3% *ee* erreicht (Schema 2).[35] Horner *et al.* dagegen beschäftigte sich mit α-Ethylstyrol **11** und α-Methoxystyrol **13** als Substraten unter

Einsatz des (*S*)-(-)-Methyl-*iso*propylphenylphosphan-Liganden **6** und konnte so Enantioselektivitäten von 8% *ee* bzw. 4% *ee* realisieren (Schema 3).[36] Diese Arbeiten stellen den Beginn der Rhodium(I)-katalysierten enantioselektiven Hydrierung dar. Auch wenn die erzielten Enantioselektivitäten sehr gering waren, so war es jedoch erstmals möglich, eine asymmetrische Reduktion unter milden Bedingungen durchzuführen.

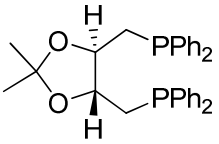


Schema2: Asymmetrische Hydrierung von Itaconsäure **7** und α-Phenylacrylsäure **9**



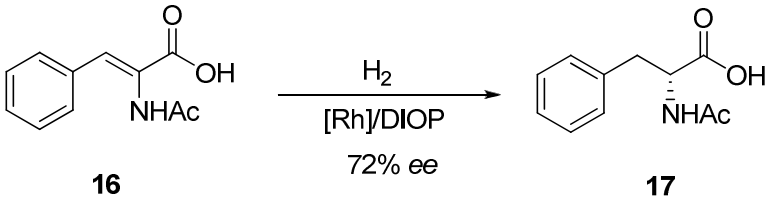
Schema 3: Asymmetrische Hydrierung von α-Ethylstyrol **11** und α-Methoxystyrol **13**

Ab diesem Zeitpunkt lag das Hauptaugenmerk in der Katalyseforschung auf der Entwicklung neuer chiraler Liganden. So wurde von Kagan *et al.* der bidentaten DIOP-Liganden **15** (Abb. 10) vorgestellt, mit dessen Hilfe ungesättigte prochirale Carbonsäuren enantioselektiv reduziert werden konnten.[37] So konnten mit den Substraten α-Acetamidozimtsäure **16** und α-Phenylacetamidoacrylsäure **18** mit 72% *ee* bzw. 68% *ee* erstmals hohe Enantioselektivitäten erreicht werden (Schema 4). Abgeleitet von der Weinsäure verfügte dieser C_2-symmetrische Ligand erstmals über ein chirales Rückgrat anstelle eines chiralen Phosphoratoms.

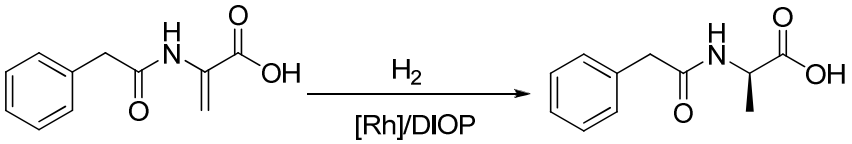


15

Abbildung 10: DIOP-Ligand **15** von Kagan



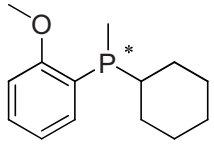
16 **17**



18 **19**

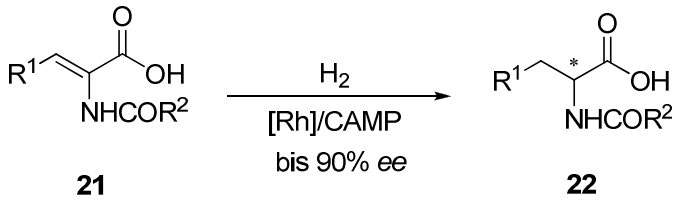
Schema 4: Asymmetrische Hydrierung von α-Acetamidozimtsäure **16** und α-Phenylacetamidoacrylsäure **18**

Obwohl der DIOP-Ligand gute Ergebnisse lieferte und die Weiterentwicklung der Liganden mit einem chiralen Grundgerüst aufgrund der Variabilität des Gerüstes und somit der sterischen als auch elektronischen Eigenschaften aussichtsreicher war, wurde auch weiterhin an neuen P-chiralen Phosphanen gearbeitet. So konnte Knowles unter Verwendung des CAMP-Liganden **20** (Abb. 11) α-Acylaminoacrylsäuren **21** mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 90% *ee* reduzieren (Schema 5).[38]



20

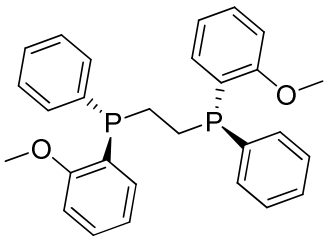
Abbildung 11: CAMP-Ligand **20**



21 **22**

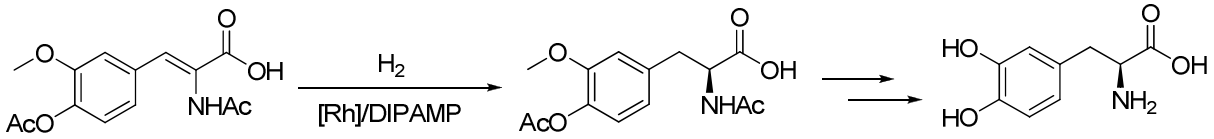
Schema 5: Asymmetrische Hydrierung von *α*-Acylaminoacrylsäuren **21**

Mit der industriellen Synthese von der Aminosäure *L*-DOPA 1975 bei Monsanto wurde erstmals die homogene enantioselektive Hydrierung im Großmaßstab eingesetzt. Der chirale Wirkstoff gegen die Parkinson-Krankheit (Schema 6), der zuvor nur durch eine Racematspaltung gewonnen wurde, konnte nun unter Verwendung eines [Rh(cod)(R_P)-CAMP)$_2$]BF_4-Komplexes in exzellenten Enantioselektivitäten direkt hergestellt werden. Später konnte der Enantiomerenüberschuss noch durch den Einsatz des neu entwickelten bidentaten Liganden DIPAMP **23** (Abb. 12) weiter erhöht werden.[39-41]



23

Abbildung 12: (*S*,*S*)-DIPAMP-Ligand



24 **25** *L*-DOPA

Schema 6: Monsanto-Prozess zur *L*-DOPA-Synthese

Aber nicht nur auf der Seite der Liganden gelang es der Forschung, immer höhere Enantioselektivitäten und immer größer werdende Substratbreite zu erreichen, sondern auch mit der Entwicklung neuer Katalysatorvorstufen. Ein wichtiger Beitrag in der Entwicklung enantioselektiver homogener Katalysatoren lieferte dabei die Darstellung kationischer Rhodium-Komplexe der Formel $[Rh(dien)(PR_3)_2]^+$ durch Osborn *et al.*, White *et al.* und Taylor *et al.* Ende der 60er Jahre.[42-44] Es waren dabei Osborn *et al.*, die herausfanden, dass diese Komplexe in Gegenwart von Wasserstoff Dihydridkomplexe bilden. Diese Tatsache