

Asymmetrische Katalyse mit hinsichtlich Struktur und Funktion gezielt entworfenen Molekülen: die chemo- und stereoselektive Hydrierung von Ketonen

Ryoji Noyori* und Takeshi Ohkuma

Die Hydrierung ist eines der Schlüsselverfahren der chemischen Synthese. Hohe Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten sind hierbei lediglich durch die Kombination von strukturell definierten Katalysatoren mit geeigneten Reaktionsbedingungen zu erreichen. Für die homogene Hydrierung von nichtfunktionalisierten Ketonen, die keinerlei zur Koordination an das Metallzentrum befähigte funktionelle Gruppen aufweisen, haben sich die von uns beschriebenen Rutheniumkomplexe der allgemeinen Formel $[\text{RuCl}_2(\text{phosphan})_2(1,2\text{-diamin})]$ als exzellente Katalysatorvorläufer erwiesen. In 2-Propanol und in Gegenwart einer alkalischen Base zeigt das auf diesen Komplexen basierende Katalysatorsystem eine starke Präferenz für die Reduktion von C=O- gegenüber C=C-Bindungen. Zahlreiche weitere Substituenten und funktionelle Gruppen, z.B. F, Cl, Br, I, CF_3 , OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , NH_2 und NRCOR, werden ebenso toleriert wie eine ganze Reihe elektronenreicher wie -armer Heterocyclen.

Darüber hinaus kann die Stereoselektivität im Produkt leicht sowohl durch die sterischen (Raumanspruch und Chiralität) und elektronischen Eigenschaften der verwendeten Liganden als auch durch die Reaktionsbedingungen gesteuert werden. Die katalytischen Hydrierungen von cyclischen wie offenkettigen Ketonen mit den Triphenylphosphan/Ethylendiamin-Standardkomplexen können hinsichtlich der Diastereoselektivität im Produkt problemlos mit den konventionellen Verfahren der Reduktion durch Hydride konkurrieren. Bei Verwendung geeigneter chiraler Diphosphane, insbesondere BINAP-Verbindungen, gelingt eine schnelle, produktive und stereoselektive Hydrierung einer ganzen Anzahl von aromatischen und heteroaromatischen Ketonen, wobei durchgängig hohe Enantioselektivitäten erzielt werden. Des Weiteren können auch gewisse Amino- und Alkoxyketone als Substrate eingesetzt werden, und eine Reihe cyclischer und acyclischer α,β -ungesättigter Ketone kann mit hoher Enantioselektivität in

die entsprechenden Allylkohole überführt werden. Die Hydrierung von konfigurationslabilen Ketonen schließlich ermöglicht die dynamische kinetische Racematspaltung von Diastereomeren, Epimeren und Enantiomeren. Unser neues Verfahren ist somit im Hinblick auf die Synthese einer ganzen Bandbreite von chiralen Alkoholen äußerst erfolgversprechend, zumal es in der asymmetrischen Synthese einiger biologisch relevanter Verbindungen bereits erfolgreich eingesetzt wurde. Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit und die ausgezeichnete Carbonylselektivität begründen sich in einer nichtklassischen Katalyse mit Metall/Ligand-Difunktionalität, an der ein Aminorutheniumhydrid mit 18 Elektronen und ein Amidorutheniumhydrid mit 16 Elektronen beteiligt sind.

Stichwörter: Asymmetrische Hydrierungen • Carbonylhydrierungen • P-Liganden • Ruthenium • Synthesemethoden

1. Einleitung

Katalyseverfahren spielen eine herausragende Rolle in der chemischen Synthese, wobei insbesondere jene effizienten Katalysen, die der Organometallchemie entstammen,^[1] eine

[*] Prof. Dr. R. Noyori, Prof. Dr. T. Ohkuma

Department of Chemistry and Research Center for Materials Science
Nagoya University
Chikusa, Nagoya 464-8602 (Japan)
Fax: (+81)52-783-4177
E-mail: noyori@chem3.chem.nagoya-u.ac.jp

logische Grundlage für die Molekülwissenschaften gelegt haben. Obwohl die Selektivität, und dabei zuvorderst die absolute Konfiguration,^[2,3] eines der Hauptziele in der modernen organischen Synthese ist, sind Reaktivität und Produktivität einer Reaktion ebenso bedeutsam, wenn es darum geht, Verfahren effizient und praktikabel zu gestalten.^[4,5]

Ein brauchbares Katalyseverfahren muss sowohl eine hohe Umsatzzahl (TON), definiert als Anzahl der Mole Produkt je Mol Katalysator, als auch eine hohe Umsatzfrequenz (TOF), definiert als TON je Stunde oder Sekunde, aufweisen und

sollte sich durch einfache und experimentell sichere Durchführbarkeit sowie ökologisch akzeptable Rahmenbedingungen auszeichnen. Solche wichtigen Merkmale lassen sich lediglich durch das Ausarbeiten geeigneter molekularer Katalysatoren und Reaktionsbedingungen sowie durch ein breites oder gar vollständiges Verständnis des Katalysekreislaufs herbeiführen und gewährleisten. Tatsächlich beruht die Entdeckung effizienter Katalysen noch immer weitestgehend auf von Intuition geprägten Ansatzpunkten, wenn diesen auch durchaus breites chemisches Verständnis zugrunde liegen mag.

Gewiss werden kombinatorische Ansätze im Zusammenspiel mit Hochdurchsatz-Screeningverfahren den Entdeckungsprozess erleichtern,^[6] allerdings hat sich die Möglichkeit, eine solche Vorgehensweise auf dem Gebiet der molekularen Katalyse breit einzusetzen, bisher nicht beweisen lassen. Die meisten neuen überzeugenden Katalysatoren sind deshalb auch eher optimierte Derivate bereits bekannter Vorläufer als wirklich neuartige Katalysatoren, und weder die fortgeschrittene Quantentheorie noch ausgefeilte Kraftfeldmethoden oder die Kombination beider Verfahren hat bisher die verlässliche Voraussage eines optimalen Katalysators ermöglicht.

Wasserstoff (H₂) ist das einfachste aller Moleküle, und seine Eigenschaften sind vollständig verstanden. Da es sich zudem um einen sauberen und billigen, in großer Menge verfügbaren Rohstoff handelt, ist die katalytische Hydrierung eine Schlüsseltechnik sowohl in der akademischen Forschung wie auch der Industrie.^[4, 5, 7, 8] Dennoch ist die Zahl der bekannten Möglichkeiten zur Transformation von H₂ auf chemischem Weg bemerkenswert gering. Während unserer

zunehmend über zwei Jahrzehnte andauernden Beschäftigung mit homogenen Hydrierverfahren^[2, 9–11] sind unsere Ansätze und Methoden, insbesondere jene der Chiralitätsvervielfältigung,^[2] von einer rein intuitiven Vorgehensweise geprägt gewesen. Wir beschreiben nun die Entdeckung und Entwicklung eines außergewöhnlich praktikablen Verfahrens zur homogenen Hydrierung, bei dem relative und absolute Konfigurationen durch gezieltes Molekül-Engineering auf effektive und dennoch flexible Weise eingestellt werden können und das zugleich das erste Verfahren zur selektiven Hydrierung von Ketonen überhaupt ist.^[10–13]

1.1. Der Ausgangspunkt

Die asymmetrische Katalyse beeinflusst die Synthese chiraler Stoffe immer stärker.^[2, 3, 5, 14, 15] Die Situation unserer Forschung zur asymmetrischen Hydrierung zu Beginn der neunziger Jahre wird durch Schema 1 illustriert.^[9–11] Sie lässt sich zusammenfassen in der Beobachtung, dass BINAP-Ru^{II}-Komplexe^[16] die hoehenantioselektive Hydrierung von zahlreichen β -Ketoestern zu den entsprechenden chiralen β -Hydroxyestern ermöglichen.^[17] Verknüpfung dieser asymmetrischen Reaktion mit einer dynamischen kinetischen Racematspaltung^[18, 19] ermöglichte einen wichtigen industriellen Prozess: Die asymmetrische Hydrierung von Methyl- α -(benzamidomethyl)acetoacetat unter stereochemischer Inversion des konfigurationslabilen Substrats in situ lieferte von den vier möglichen stereoisomeren Produkten selektiv das (2*S*,3*R*)-konfigurierte *erythro*-Isomer.^[20–23] Diese enantio- und diastereoselektive Hydrierung wurde von Takasago

Ryoji Noyori erhielt 1963 seinen MSc von der Kyoto Universität und promovierte dort 1967 bei Professor H. Nozaki. Im darauffolgenden Jahr wurde er zum Associate Professor an der Nagoya Universität ernannt. Er verbrachte als Postdoktorand ein Jahr (1969–1970) an der Harvard University bei Professor E. J. Corey und wurde 1972, kurz nach seiner Rückkehr nach Nagoya, zum Professor ernannt. Seine Forschung konzentriert sich auf die Grundlagen und Anwendungen von molekularen, metallorganischen Katalysatoren. Noyoris wissenschaftliche Leistungen sind durch zahlreiche Preise, darunter der Tetrahedron Prize (1993), der Arthur C. Cope Award (1997), der King Faisal International Prize (1999) und der Roger Adams Award (2001), gewürdigt worden. 1999 wurde er zu zwei Namensvorlesungen in Deutschland eingeladen – der Georg Wittig Lectureship in Heidelberg und der Bohlmann-Vorlesung in Berlin. Im November 2000 wurde ihm vom japanischen Kaiser der Order of Culture verliehen.

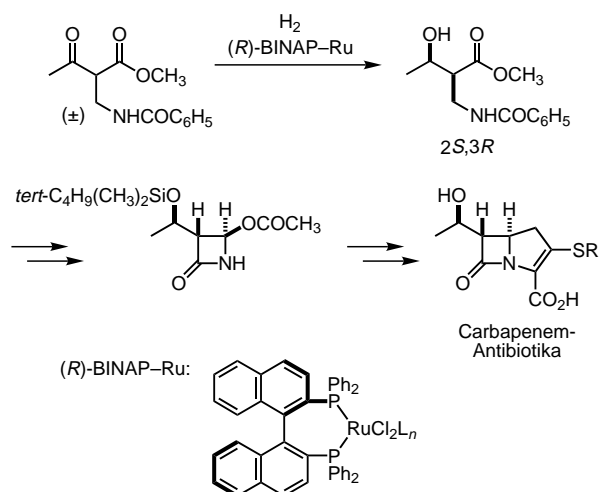


R. Noyori



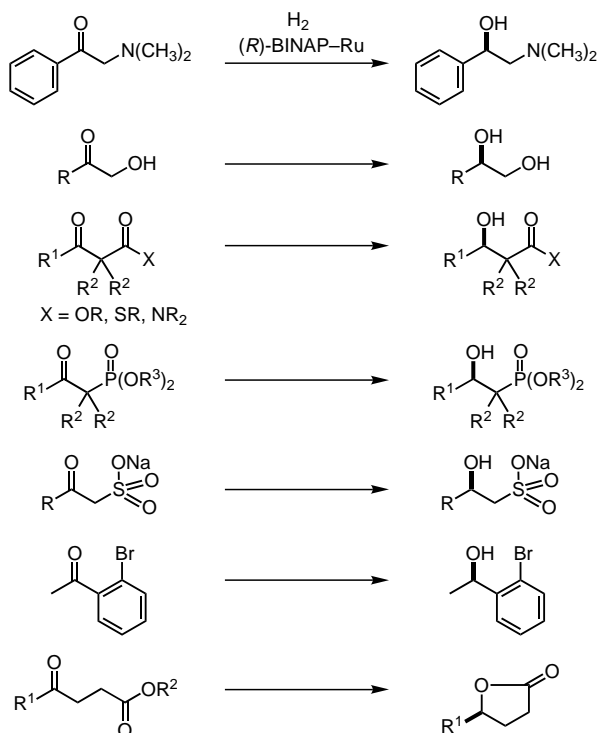
T. Ohkuma

Takeshi Ohkuma, 1962 in Gunma/Japan geboren, studierte Chemie an der Keio Universität und schloss sein Studium mit dem MSc bei dem inzwischen verstorbenen Professor Gen-ichi Tsuchihashi ab. Anschließend wechselte er in die Arbeitsgruppe von Professor Noyori, bei dem er 1991 auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse promovierte. Nach einem Postdoc-Aufenthalt im Arbeitskreis von Professor Paul A. Wender an der Stanford University kehrte er 1992 für das ERATO Noyori Molecular Catalysis Project nach Japan zurück; 1996 wurde er zum Associate Professor am Chemedepartment der Nagoya Universität ernannt. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung neuer katalytischer Reaktionen mit hoher Reaktivität und Selektivität. 1997 erhielt er den Progress Award in Synthetic Organic Chemistry.



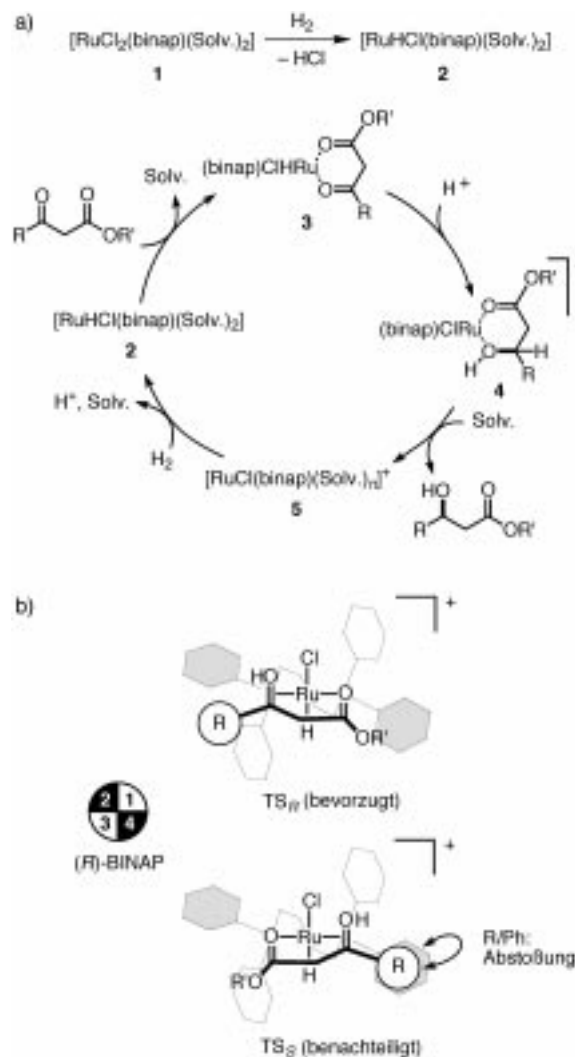
Schema 1. Industrielle Anwendung von BINAP-Ru-Hydrierkatalysatoren in der asymmetrischen Synthese von Carbapenem-Antibiotika.

International Co. für die industrielle Produktion von Carbapenem-Antibiotika kommerzialisiert (Schema 1).^[4d, 5a, 9–11] Diese bedeutende Reaktion ist jedoch lediglich ein Beispiel für die vielen in Schema 2 zusammengefassten durch BINAP-Ru-Komplexe katalysierten asymmetrischen Hydrierungen von funktionalisierten Ketonen.^[9–11] Alkohole erwiesen sich als die geeignetsten Lösungsmittel für diese Transformationen. Auf ähnlichem Weg und mit ebenfalls hoher Enantioselektivität gelingt die Hydrierung zahlreicher funktionalisierter Olefine.^[9, 10, 11c] Für die Durchführung dieser Reaktionen steht eine Reihe von isolierten oder in situ hergestellten BINAP-Ru^{II}-Komplexen zur Verfügung.^[11, 12i, 22, 24]



Schema 2. Beispiele für die prinzipiellen Möglichkeiten bei der BINAP-Ru-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von funktionalisierten Ketonen.

Der von uns favorisierte Mechanismus der asymmetrischen Reduktion von β -Ketoestern ist in Schema 3a gezeigt.^[10c] Die Hydrierung verläuft wahrscheinlich über ein Ru^{II}-Monohydrid **2**, das durch Heterolyse eines Wasserstoffmoleküls aus dem Rutheniumdichlorid **1** hervorgeht. Dieses Rutheniumhydrid **2** bildet mit dem Substrat reversibel den Chelatkomplex **3**. Eine Protonierung des Sauerstoffatoms der Ketofunktion überführt den σ -Komplex **3** in einen π -Komplex und



Schema 3. Mechanismus der durch (R)-BINAP-Ru-Komplexe katalysierten Hydrierung von β -Ketoestern. a) Katalysekreislauf, b) Übergangszustände des enantiodeterminierenden Schritts. Solv. = Lösungsmittel.

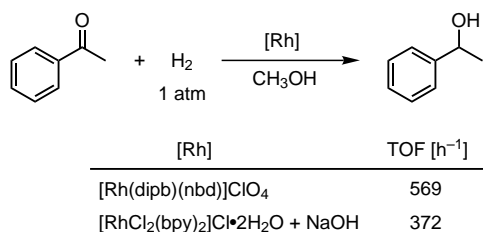
erhöht zugleich die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms, wodurch der intramolekulare Hydridtransfer erleichtert wird.^[25, 26] Das chirale Produkt wird aus dem entstandenen Hydroxyesterkomplex **4** einfach durch Einwirkung eines Lösungsmittelmoleküls freigesetzt. Der resultierende kationische Rutheniumkomplex **5** reagiert unter Aufnahme eines Wasserstoffmoleküls zu **2** zurück, wodurch der Katalysekreislauf geschlossen wird. Bei Verwendung eines (R)-BINAP-Rutheniumkomplexes erhält man das (R)-konfigurierte Produkt in $>99\%$ ee. Die in Schema 3b wiedergegebenen diastereomeren Übergangszustände TS_R und TS_S machen

die Bevorzugung der (*R*)-Konfiguration beim Übertragen des Hydrids verständlich.^[9g, 10c, 18, 26] Aus der C_2 -Symmetrie des (*R*)-BINAP-Liganden resultiert ein chirales Rückgrat mit einem in λ -Konformation ausgebildeten siebengliedrigen Chelatring am zentralen Ru^{II}.^[27] Im Übergangszustand TS_R , der das (*R*)-konfigurierte Produkt liefert, ist der Ketoester so an das chirale Templat gebunden, dass die Wechselwirkungen mit den äquatorial angeordneten Benzolringen des Liganden gering gehalten werden, während im diastereomeren Übergangszustand TS_S eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Rest R des Substrats und den Benzolringen resultiert.^[9g, 10c, 18, 26] Wird auch an der C-2-Position ein Substituent eingeführt, tritt zusätzlich eine *erythro*/*threo*-Diastereoselektivität auf,^[23] ein Umstand, der die in Schema 1 gezeigte asymmetrische Umwandlung ermöglicht. Die Koordination des Carbonylsauerstoffatoms an das Rutheniumzentrum führt nicht nur zu einer Beschleunigung der Reaktion, sondern ermöglicht darüber hinaus die Ausbildung des konformativ definierten, stereodifferenzierenden Übergangszustands.

Methyl-3-oxobutyrat wird übrigens in Gegenwart von $[RuCl_2\{(R)\text{-binap}\}(dmf)_n]$ selbst in wässrigem Aceton zu (*R*)-Methyl-3-hydroxybutyrat (97% *ee*) reduziert!^[28] Das bedeutet, dass Aceton, das strukturell einfachste aller nicht-funktionalisierten Ketone, unter diesen Reaktionsbedingungen nahezu inert ist. Diese Beobachtung ist ein Kernelement unserer frühen BINAP-Ru-Chemie.

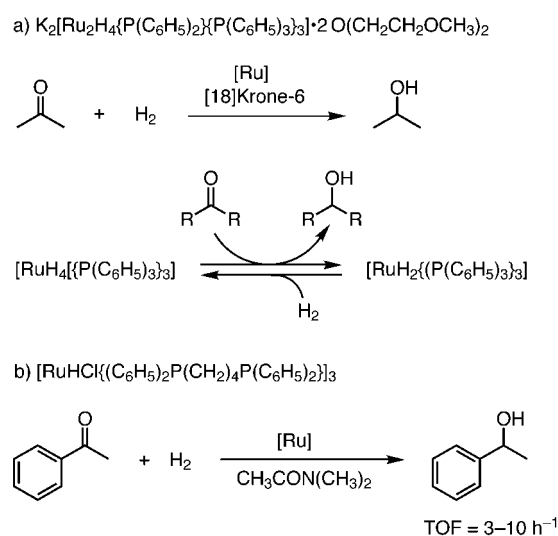
1.2. Historische Aspekte der Hydrierung von Ketonen

Ketone sind die gängigsten ungesättigten Substrate. Für einfache Ketone ohne weitere Funktionalisierung in der unmittelbaren Nähe zur Carbonylfunktion ist jedoch trotz intensivster Bemühungen lediglich eine sehr geringe Zahl an Übergangsmetallkatalysatoren bekannt gewesen.^[7, 8, 11] Schrock und Osborn berichteten, dass $[RhH_2\{P(C_6H_5)(CH_3)_2\}_2]X$ (L = Lösungsmittel, X = PF₆ oder ClO₄) die Reduktion von Aceton bei 1 atm H₂ in Gegenwart einer geringen Menge Wasser ermöglicht.^[29] Tani, Otsuka et al. erreichten eine Ketonhydrierung unter Verwendung eines kationischen Rhodiumkomplexes mit zweizähnigem Diphosphanliganden auf Alkylbasis (Schema 4).^[30] Hier wird vermutlich wegen der Basizität des verwendeten Liganden^[31] die Elektronendichte am Rhodium derartig erhöht, dass die oxidative Addition von H₂ hinreichend beschleunigt wird.^[30, 32] Ein Rhodiumkomplex mit Bipyridinligand zeigte ebenfalls hohe katalytische Aktivität in methanolischer



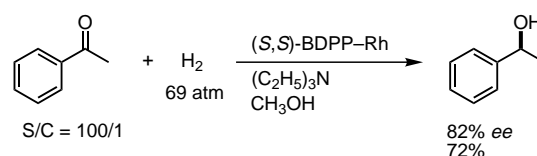
Schema 4. Katalytische Hydrierung von Acetophenon mit Rh-Komplexen. NBD = Norbornadien, DIPB = 1,4-Bis(diisopropylphosphanyl)butan, bpy = Bipyridin.

NaOH (Schema 4),^[33] wobei als katalytisch aktive Spezies ein kationisches $[Rh(bpy)_2]^+$ -Fragment postuliert wurde.^[34] Der Komplex $[Rh_2Cl_2(OCOH)_2(bpy)_2]$ ^[35] und die Kombination aus $[RhCl\{P(C_6H_5)_3\}(cod)]$ und NaBH₄^[36] ermöglichten ebenfalls die Reduktion unter basischen Bedingungen. Auch mit einigen Phosphanruthenium-Komplexen konnte die Hydrierung einfacher Ketone katalysiert werden,^[37, 38] jedoch lagen ihre Reaktivitäten in der Regel unter denen der Rhodiumkomplexe. Grey, Pez und Wallo behaupteten, dass der anionische Komplex $K_2[Ru_2H_4\{P(C_6H_5)_2\}\{P(C_6H_5)_3\}_3] \cdot 2O(CH_2CH_2OCH_3)_2$ in Gegenwart von [18]Krone-6 in Toluol bei 85 °C und 7 atm die Hydrierung von Aceton katalysieren würde (Schema 5a),^[39] jedoch kamen später Halpern und Linn zu dem Ergebnis, dass der neutrale Komplex $[RuH_4\{P(C_6H_5)_3\}_3]$ als katalytisch aktive Spezies vorliegt.^[40] Der dreikernige Rutheniumkomplex $[RuHCl(dppb)]_3$ katalysiert, wie von James et al. beschrieben, eine langsame Hydrierung von Acetophenon unter 1 atm H₂ bei 50 °C in *N,N*-Dimethylacetamid (Schema 5b).^[41] Synthetisch brauchbare Katalysatorsysteme waren folglich nicht bekannt.



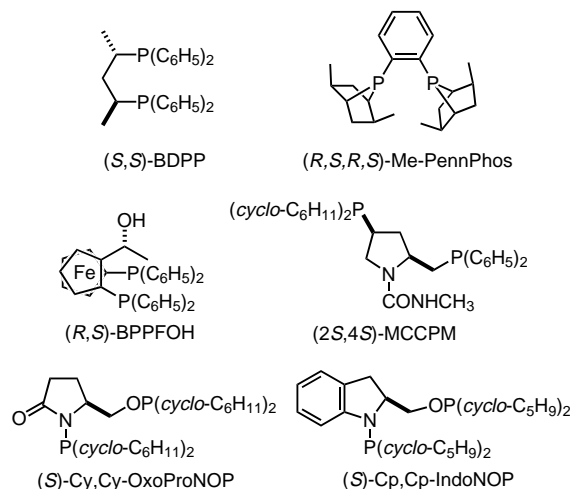
Schema 5. Rutheniumkomplexe für die Hydrierung einfacher Ketone.

Die asymmetrische Hydrierung einfacher, nichtfunktionalisierter prochiraler Ketone erwies sich als noch wesentlich komplizierter,^[11] obwohl sie auf den ersten Blick recht einfach scheint. Markó et al. beschrieben 1985, dass ein BDPP-Rh^I-Komplex in Methanol und Triethylamin bei 69 atm und 50 °C die Hydrierung von Acetophenon katalysiert, wobei bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis (S/C) von 100/1 das entstehende 1-Phenylethanol mit 82% *ee* gebildet wird (Schema 6).^[42] Ausgehend von dieser Beobachtung wurde



Schema 6. Asymmetrische Hydrierung von Acetophenon mit einem BDPP-Rh-Katalysator. (S,S)-BDPP-Rh = 1/2 $[RhCl(nbd)]_2 + (S,S)$ -BDPP (siehe Schema 7), Keton:Rh:Amin = 100:1:5, 50 °C, 24 h.

eine Reihe chiraler Phosphanrhodium-,^[43, 44] -iridium-,^[45] und -ruthenium-Komplexe^[46, 47] in der asymmetrischen Hydrierung getestet (Schema 7), wobei jedoch die Zahl der Substrate, die mit einer akzeptablen Enantioselektivität reduziert



Schema 7. Strukturen einiger chiraler P-Liganden, die in Hydrierkatalysatoren verwendet wurden.

werden konnten, gering blieb und überhaupt unbefriedigende Reaktivität und Selektivitäten erzielt wurden. Aus diesem Grund sind hauptsächlich alternative Verfahren wie die asymmetrische Hydroborierung^[48–53] und die asymmetrische Hydrosilylierung^[54, 55] sowie asymmetrische Transferhydrierungsverfahren unter Verwendung organischer Wasserstoffquellen^[11b,c, 56–58] zur katalytischen Umwandlung von prochiralen Ketonen in chirale sekundäre Alkohole herangezogen worden.^[59, 60] Ganz offensichtlich bestand ein erheblicher Bedarf an einer direkten und praktikablen Methode zur Ketonreduktion.

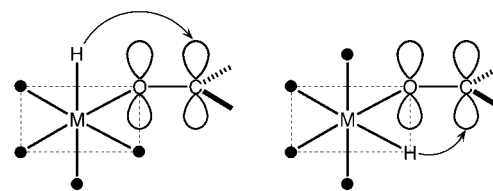
1.3. Erste Versuche

Herkömmliche Diphosphan-Ru^{II}-Komplexe sind für eine Hydrierung nichtfunktionalisierter Ketone zumeist unbrauchbar. Da das Wasserstoffmolekül von Rutheniumkomplexen generell ohne Probleme aktiviert wird und diese Aktivierung unabhängig von der Struktur des Substrats zu sein scheint (Schema 2 und 3), muss der Mangel an Reaktivität in den Systemen mit einfachen Ketonen auf das Fehlen zur Koordination befähigter Heteroatome nahe der Carbonylgruppe zurückzuführen sein. Somit war ein gänzlich neuer Ansatz nötig, bei dem die katalytische Aktivierung der Carbonylgruppe das Ziel war. Trotz der recht unzureichenden allgemeinen Informationen zum Mechanismus der Ketonhydrierung waren unsere Bemühungen anfangs darauf ausgerichtet, neue Rutheniumkatalysatoren zu entwickeln.

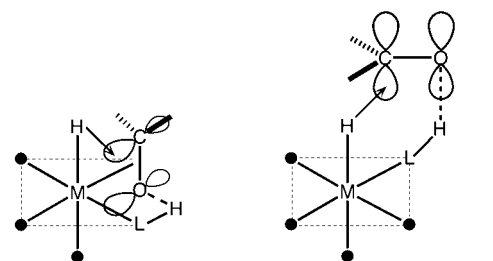
Da elektrophile Metallkationen mit Carbonylverbindungen eher σ - als π -Komplexe bilden,^[61, 62] befinden sich das übertragende Nucleophil und das Carbonylkohlenstoffatom zumeist in einer relativ ungünstigen Lage zueinander. Dies wird möglicherweise auch in einer katalytischen Hydrierung,

die auf Metallhydriden der Form MH beruht, der Fall sein. Wie in Schema 8a dargestellt, ist die Übertragung eines Hydrids aus der Koordinationsphäre des Metalls auf die Carbonylgruppe aus sterischen Gründen erschwert, sodass die

a) erschwerte Reaktionswege



b) durch Wasserstoffbrücken begünstigte Reaktionswege



Reaktion unmittelbar in der Koordinationsphäre des Metalls ("inner-sphere reaction")

Reaktion außerhalb der Koordinationsphäre des Metalls ("outer-sphere reaction")

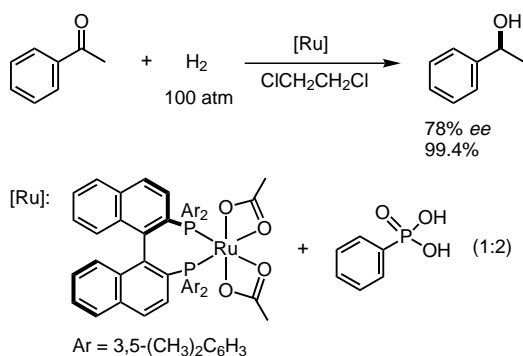
Schema 8. Mögliche Wege einer Hydridübertragung von einem Metallzentrum M auf ein Carbonylkohlenstoffatom. LH = protischer neutraler Ligand.

für die Reaktion unabdingbare Wechselwirkung zwischen der MH-Bindung und der π -Ebene der Carbonylgruppe lediglich über eine extreme Änderung der Struktur des σ -Grundzustands erfolgen kann. Nur für elektropositive Übergangsmetalle und Carbonylverbindungen mit niedrig gelegenem LUMO, was die Rückbindung zwischen Metall und Substrat erleichtert, wird die erforderliche π -Komplexierung im Grundzustand erreicht.^[63] Des Weiteren kann das aus der Reaktion hervorgehende Metallalkoxid eine den Reaktionsverlauf umkehrende β -Hydrideliminierung^[64] eingehen, eine Reaktion, die ausschließlich durch eine schnelle, im unmittelbaren Anschluss an die eigentliche Reduktion stattfindende Spaltung der Metall-Sauerstoff-Bindung verhindert werden kann.

In den meisten Lehrbüchern wird davon ausgegangen, dass die Reaktion zwischen Carbonylverbindungen und Alkylmetallkomplexen oder Metallhydriden mit einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 erfolgt. Ein einfacher derartiger $[\pi 2 + \sigma 2]$ -Prozess kann jedoch unter Umständen kinetisch ungünstig sein.^[65] Daher wird gegenwärtig für viele metallorganische Reaktionen von einer Beteiligung zweier Metallzentren im Übergangszustand ausgegangen, wobei das eine das Nucleophil bindet, während das andere das Carbonylsauerstoffatom komplexiert und so den nucleophilen Charakter des Substratkohlenstoffatoms erhöht.^[48, 65–67] Die gleiche Erleichterung des π -Seiten-Angriffs durch ein Nu-

cleophil würde aus einer Protonierung des Carbonylsauerstoffatoms oder aus entsprechenden Wasserstoffbrückenbindungen resultieren. Doch anders als bei der Reduktion funktionalisierter Ketone (siehe Schema 2)^[25, 26] lässt sich die Hydrierung von Acetophenon in Gegenwart von $[\text{RuCl}_2\{(R)\text{-binap}\}(\text{dmf})_n]$ nicht durch die Zugabe starker Säuren bewerkstelligen. Dies liegt daran, dass eine bimolekulare Reaktion zwischen dem intermediären RuH-Komplex und dem protonierten Keton, die beide im Katalysatorsystem in sehr geringer Konzentration vorliegen, unwahrscheinlich ist. Wenn jedoch zum Beispiel im Metallkomplex $[\text{RuHX}(\text{binap})(\text{Solv.})_2]$ der an das Metall gebundene Ligand X protische Wasserstoffatome aufweist, könnte eine Hydridübertragung durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Liganden X und dem Substrat erleichtert werden (Schema 8b). In einem solchen Fall würde der Produktalkohol anders als beim zuvor diskutierten Reaktionsweg, der über ein Metallalkoxid verläuft, direkt gebildet werden.

Wir gingen davon aus, dass die erforderlichen BINAP-Ru-Komplexe aus den BINAP-Rutheniumdiacetaten durch Ligandenaustauschreaktionen mit Hydroxycarbonsäuren, Aminosäuren, Phosphorsäure, Hydroxyphosphonsäuren etc. gebildet werden können. Auch die Reaktion der BINAP-Rutheniumdichloride mit den Natrium- oder Kaliumsalzen schwacher Säuren unter thermodynamischer Reaktionskontrolle sollte zu den gewünschten neuen Komplexen führen. So wurde eine Vielzahl an Katalysatoren und Katalysatorvorläufern in situ hergestellt und für die asymmetrische Hydrierung von Acetophenon getestet, wobei aus mehr als 200 solcher Experimente ein aus $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\{(R)\text{-Xylbinap}\}]^{[16]}$ und Phenylphosphonsäure im Verhältnis 1:2 gebildeter Komplex als bester Katalysator hervorging (Schema 9).^[68] Dieses Katalysatorsystem ermöglichte die Hydrierung von



Schema 9. Asymmetrische katalytische Hydrierung von Acetophenon unter Verwendung eines XylBINAP-Ru-Komplexes und unter Zusatz von Phenylphosphonsäure. Reaktionsbedingungen: 100 °C, 18 h.

Acetophenon mit einem S/C-Verhältnis von 700/1 in 1,2-Dichlorethan unter 100 atm H₂ bei 100 °C, wobei innerhalb von 18 Stunden (*S*)-1-Phenylethanol in 78% ee und 99.4% Ausbeute gebildet wurde. Vermutlich aktiviert die Phosphonsäure den chiralen Diphosphanruthenium-Komplex durch Bildung eines Phosponat-RuH-Komplexes, in dem die Hydroxygruppe des neu eingeführten Liganden Wechselwirkungen mit dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht.

Dieses Ergebnis war sicherlich ein positives Signal, allerdings lag die Enantioselektivität der Reaktion lediglich im mittleren Bereich, und ihre Geschwindigkeit war eher niedrig. Trotz anhaltender Bemühungen unserer fähigen jungen Mitarbeiter über mehrere Jahre gelang es nicht, die Reaktion dahingehend zu verbessern, dass sie den Anforderungen der modernen organischen Synthese gerecht geworden wäre.^[2, 14, 15]

2. Die Hydrierung einfacher, nichtfunktionalisierter Ketone

2.1. Der konzeptionelle Durchbruch: das gezielte molekular-funktionelle Zusammenspiel von Metall und Ligand

Obwohl erste Anstrengungen zur Entwicklung einer effizienten Acetophenonreduktion also nicht von Erfolg gekrönt waren, gab uns gerade dies die Möglichkeit zu einer neuen Entdeckung, da wir uns nun die anspruchsvollere Aufgabe stellten, die bekannten Verfahren der Metallhydridreduktionen durch katalytische Hydrierungen zu ersetzen. Seit über einem halben Jahrhundert beruht die selektive Reduktion von Carbonylverbindungen zu Alkoholen in starkem Maße auf der stöchiometrischen Verwendung von Bor-, Aluminium- und Siliciumhydriden,^[48-55, 59, 60] obwohl besonders für Großansätze die katalysierte homogene Hydrierung aus wissenschaftlicher, technischer und ökonomischer Sicht erheblich wünschenswerter ist. Eine heterogene Hydrierung^[8, 13, 69] ist zwar unter dem Gesichtspunkt technischer Anwendung vorteilhaft, verläuft aber oft unselektiv und/oder mit schwer vorhersagbarem Resultat.

Für homogene Hydrierungen sind viele Mechanismen bekannt. Wir sahen es zunächst als unsere wichtigste Aufgabe an, molekulare Katalysatoren zu entwerfen, die eine hohe Reaktivität garantieren, und konzentrierten uns hierfür auf den Einsatz protischer neutraler Liganden. Die meisten bis dahin entwickelten Hydrierkatalysatoren enthalten aprotische neutrale Liganden (L) wie tertiäre Phosphane, Phosphite, tertiäre Amine, Ether und Diene oder anionische Liganden (X) wie Halogenide, Alkoxide und Carboxylate.^[3d, 15i, 70] Demgegenüber ist der Einsatz protischer neutraler Liganden (LH) wie Alkohole weitgehend vernachlässigt worden. Liganden dieser Art wurden zumeist als reine Zuschauerliganden oder als schwache Donorgruppen angesehen, und oftmals wurden sie nur als Solvensmoleküle aufgeführt, deren Austritt aus dem Molekül den katalytisch aktiven, koordinativ ungesättigten Komplex generiert. Wir waren interessiert herauszufinden, ob die Eigenschaften von LH-Liganden nicht auch auf eine positivere Weise genutzt werden können; schließlich spielen etwa Wasserstoffbrücken, eine der allgegenwärtigsten Formen elektrostatischer Wechselwirkungen überhaupt, eine wichtige Rolle in der Chemie.

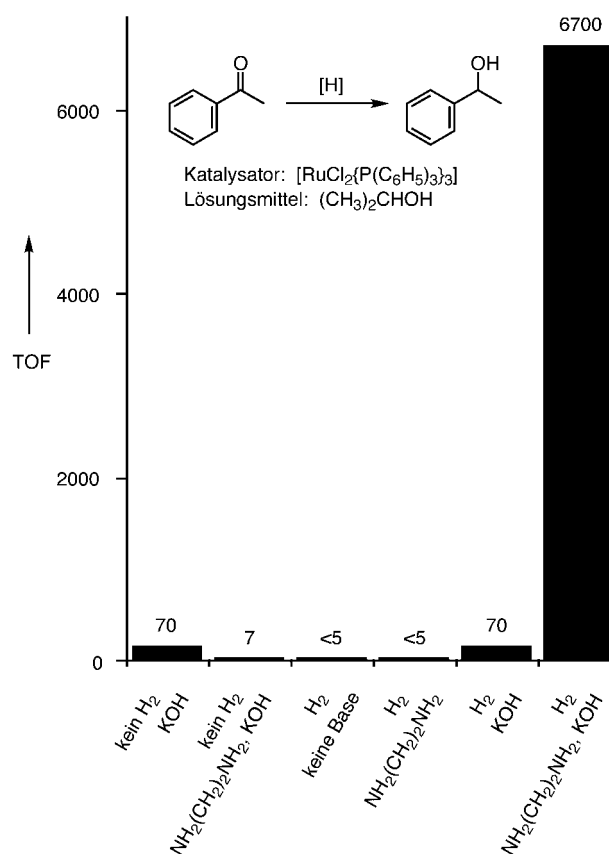
Für den Fall, dass im Übergangszustand einer Reaktion stärkere Wasserstoffbrücken auftreten als in den Grundzuständen, ist ein Beitrag zur Beschleunigung chemischer Reaktionen zu erwarten. Ein durch eine solche Wasserstoffbrücke unterstützter Hydridtransfer ist in Schema 8b gezeigt,

wobei der Produktalkohol entweder in der inneren oder in der äußeren Koordinationsphäre der MH-Einheit gebildet werden kann und die Wasserstoffbrücke (LH...OC) die Wechselwirkung zwischen der M-H-Einheit und der π -Seite der Carbonylgruppe erleichtert.^[71] Diese Darstellung ist eine konkretisierte Erweiterung der in Abschnitt 1.3 beschriebenen Vorstellung.^[72] Ein eindrucksvolles Beispiel für diesen Effekt ist der Ursprung der Wirkung des Tumortherapeutikums Cisplatin, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], und seiner Analoga, die Ammoniak, primäre oder sekundäre (nicht jedoch tertiäre) Amine als Liganden aufweisen.^[73] Ein freies NH-Wasserstoffatom ist zwar an sich kein starker Donor zur Wasserstoffbrückenbildung, durch die Komplexbildung des Stickstoffatoms an das Platinzentrum wird jedoch eine höhere Acidität induziert, die eine Wechselwirkung mit den Phosphateinheiten der DNA ermöglicht. Als Konsequenz dieser Interaktion wird der DNA-Doppelstrang aufgebrochen, und es kommt zur Komplexbildung zwischen dem Platinzentrum und einer Guanineinheit. Kurz gefasst, erst das Zusammenwirken von Platinzentrum und protischem neutralem Aminliganden ergibt die Antitumorwirkung. Wir gingen davon aus, dass ein derartiges chemisches Prinzip auch bei der Entwicklung einer homogenen Hydrierung mit gezieltem molekular-funktionellem Zusammenspiel von Metall und Ligand nützlich sein sollte.

2.2. Die Entdeckung eines hochreaktiven Katalysatorsystems

Basierend auf dem geschilderten Konzept suchten wir unter Einsatz von Ru^{II}-Komplexen nach einer Methode, C=O-Bindungen sowohl mit Wasserstoff (Hydrierung) als auch mit stabilen organischen Verbindungen wie 2-Propanol (Transferhydrierung) katalytisch zu reduzieren.^[11b,c, 58a] Dabei verwendeten wir als Standard eine 1.4 M Lösung von Acetophenon in 2-Propanol, die zudem [RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₃] und KOH (Keton:Ru:Base = 5 000:1:20) enthielt.^[74]

Eine Kombination aus einem Übergangsmetallkomplex und einer Alkalimetallbase in 2-Propanol ist häufig für die Transferhydrierung von Ketonen herangezogen worden.^[11b,c, 56–58] Unter diesen Reaktionsbedingungen wird Acetophenon auch ohne Wasserstoff bei 28 °C mit einer TOF von 70 h⁻¹ reduziert (Schema 10). Unter anderweitig unveränderten Bedingungen verlangsamt die Zugabe eines Äquivalents an Ethylendiamin die Transferhydrierung, und die TOF sinkt auf einen Wert von lediglich 7 h⁻¹ ab. Dies war ein überraschender Befund, da andere Experimente ergeben hatten, dass strukturell ähnliche Moleküle wie Ethanolamin und *N*-Tosylethylendiamin die Transferhydrierung einfacher Ketone entscheidend beschleunigen, wenn als Katalysatorvorläufer [{RuCl₂(η^6 -aren)}₂] und KOH oder andere starke Basen verwendet werden.^[58, 75] Wesentlich wichtiger ist jedoch, dass Ethylendiamin zu einer enormen Beschleunigung der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff führt (Schema 10): bei 3 atm H₂ erhält man TOF-Zahlen von 6700 h⁻¹!^[76] Dabei handelt es sich ausschließlich um eine Hydrierung; dass keine Transferhydrierung zusätzlich abläuft, wurde durch Verwendung von [2-D]2-Propanol nachgewiesen: Es wurde weder deuteriertes 1-Phenylethanol noch deuteriertes Aceton

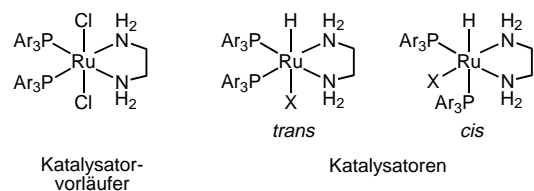


Schema 10. Durch einen Rutheniumkomplex katalysierte Reduktion von Acetophenon bei unterschiedlichen Bedingungen. TOF = Mole Produkt pro Mol Ru und h. Keton:Katalysator = 5000:1, c(Keton) = 1.4 M, 28 °C; übrige, nicht immer verwendete Reagentien: 20 Äquiv. KOH, 1 Äquiv. NH₂(CH₂)₂NH₂, 3 atm H₂.

isoliert.^[74] Eine Beteiligung von 2-Propanol bei der Bildung des reaktiven Rutheniumhydrid-Komplexes aus dem Rutheniumchlorid-Vorläufer soll dagegen nicht ausgeschlossen werden.^[58, 77, 78] Es sei darauf hingewiesen, dass [RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₃] ein schlechter Katalysator für die Ketonreduktion ist: Ohne NH₂(CH₂)₂NH₂ oder KOH beträgt die TOF weniger als 5 h⁻¹, und mit KOH wird zwar eine TOF von 70 h⁻¹ erreicht, die aber wahrscheinlich ausschließlich auf eine Transferhydrierung mit 2-Propanol zurückzuführen ist.^[78] Sowohl die organische als auch die anorganische Base sind für die katalytische Hydrierung also unabdingbar. Um ausreichende Reaktivität zu gewährleisten, sind mindestens zwei Äquivalente einer starken Base notwendig, und das chelatisierende Diamin muss wenigstens eine primäre oder sekundäre Amineinheit aufweisen; so ist zum Beispiel *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) vollkommen wirkungslos. 2-Propanol ist das Lösungsmittel der Wahl, allerdings können zahlreiche andere Alkohole und DMF ebenfalls verwendet werden. Die Geschwindigkeit der Reaktion ist stark vom verwendeten Wasserstoffdruck abhängig. So führte eine Hydrierung bei einem S/C von 500/1 unter 1 atm zu einer TOF von lediglich 880 h⁻¹, während mit einem Wasserstoffdruck von 50 atm und einem S/C von 10000/1 eine TOF von 23000 h⁻¹ erreicht wurde.

Später erkannten wir, dass Komplexe der allgemeinen Zusammensetzung *trans*-[RuCl₂(phosphan)₂(1,2-diamin)]

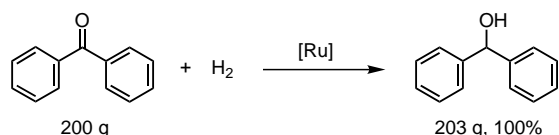
(Schema 11) lagerstabile Katalysatorvorstufen für die schnelle und produktive Hydrierung von Ketonen sind.^[79–81] Wird beispielsweise eine 2.1M Lösung von Cyclohexanon in 2-Propanol in Gegenwart von *trans*-[RuCl₂{P(C₆H₄-4-CH₃)₃]₂{NH₂(CH₂)₂NH₂}] und (CH₃)₃COK (Keton:Ru:Base = 100000:1:450) 2 h unter 10 atm Wasserstoff bei 60 °C gerührt,



Schema 11. Strukturen eines Katalysatorvorläufers und der aus ihm abgeleiteten möglichen aktiven Katalysatoren. Ar = 4-CH₃C₆H₄, X = H, OR.

erhält man das Reduktionsprodukt Cyclohexanol in 96% Ausbeute. Die Reaktion verläuft mit einer anfänglichen TOF von 563000 h⁻¹ oder 156 s⁻¹.^[79, 82] Reaktionsgeschwindigkeit und Produktivität der Reaktion liegen damit um zwei Zehnerpotenzen höher als bei in situ erzeugten Rutheniumkomplexen, und die vorgebildeten Phosphan/Diaminruthenium-Komplexe gehören zu den reaktivsten Katalysatoren/Katalysatorvorläufern für die homogene Ketonreduktion überhaupt (Vergleich der TOF mit den Werten in Schema 10).

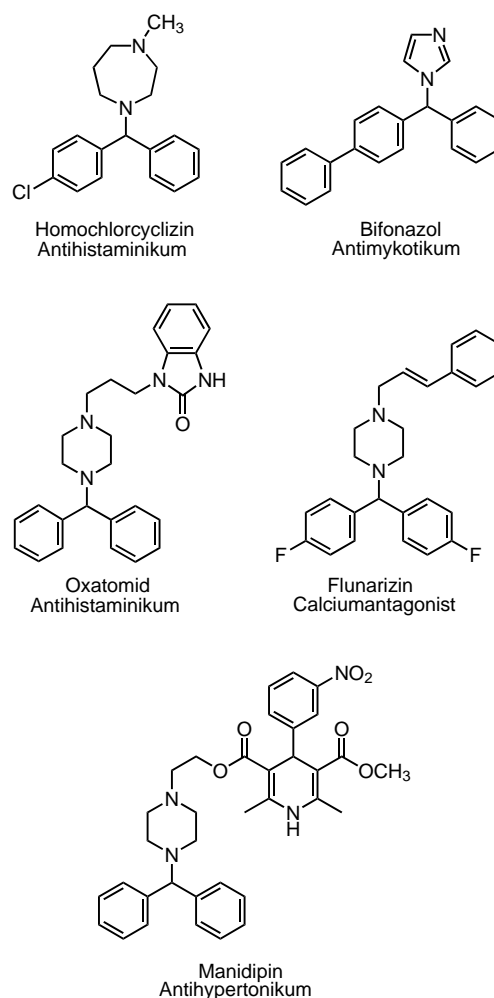
Die Hydrierung der Ketone verläuft nicht über deren Enolformen. In Gegenwart von *trans*-[RuCl₂{P(C₆H₄-4-CH₃)₃]₂{NH₂(CH₂)₂NH₂}] und (CH₃)₃COK werden zahlreiche Benzophenone unter 8 atm H₂ und bei 23–35 °C in sauberer Reaktion mit S/C-Verhältnissen bis zu 20000/1 in die entsprechenden Benzhydrole überführt.^[83] Schema 12 zeigt die



Schema 12. Hydrierung von Benzophenon mit einem Phosphan/Diamin-Ruthenium-Katalysator. [Ru] = *trans*-[RuCl₂{P(C₆H₄-4-CH₃)₃]₂{NH₂(CH₂)₂NH₂}] (46 mg), (CH₃)₃COK (0.49 g), Keton:Ru:Base = 20000:1:80, c(Keton) = 2.7 M, (CH₃)₃CHOH (200 mL), 8 atm H₂, 35 °C, 48 h.

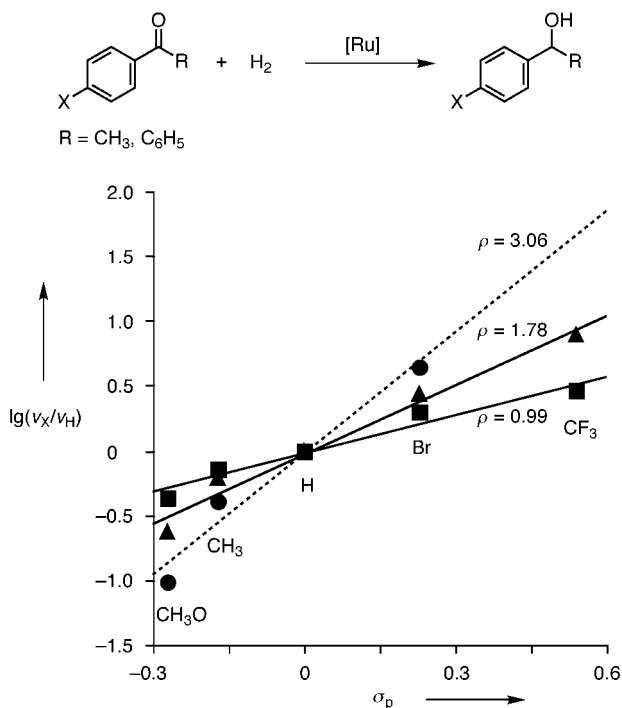
entsprechende Reaktion für die Stammverbindung Benzophenon. Auch sterisch gehinderte *ortho*-substituierte Benzophenone können als Substrate verwendet werden, und im Gegensatz zu den meisten anderen Hydrierungsverfahren liefert die Reaktion keinerlei Überreduktion zu Diphenylmethan-Derivaten. Außerdem verläuft die Reaktion auch bei in 2-Propanol schlecht löslichen Ausgangsverbindungen problemlos und mit hoher Reaktionsgeschwindigkeit. Unser Verfahren ist damit auch im großen Maßstab für die Reduktion von Benzophenonen attraktiv, die als Intermediate in kommerziellen Synthesen von Pharmastoffen (Schema 13) von großer Bedeutung sind.^[84]

Generell sind Substrate mit elektronenziehenden Substituenten reaktiver als die mit elektronenreichen Substituenten: *p*-Trifluormethylbenzophenon wird unter 5 atm H₂ und



Schema 13. Pharmazeutisch bedeutsame Benzhydrol-derivate.

bei 28 °C elfmal schneller hydriert als das analoge *p*-Methoxy-substituierte Keton, wenn dies auch unter rein synthetischen Gesichtspunkten bedeutungslos ist. Konkurrenzexperimente mit äquimolaren Mengen an Benzophenon und einer Reihe *para*-substituierter Derivate ergaben bei Einsatz von *trans*-[RuCl₂{P(C₆H₄-4-CH₃)₃]₂{NH₂(CH₂)₂NH₂}] als Katalysatorvorläufer einen linearen Zusammenhang zwischen der relativen Geschwindigkeit und der σ_p -Konstanten, wobei ein ρ -Wert von +1.78 ermittelt wurde (Schema 14).^[83] Bei ähnlichen Untersuchungen mit Acetophenonderivaten wurde ein ρ -Wert von +0.99 ermittelt. Aus diesen Werten ergibt sich, dass der elektronische Einfluss bei unserer Hydrierung geringer ist als bei der NaBH₄-Reduktion ($\rho = +3.06$).^[85] Obwohl der Katalysator in seiner genauen Struktur unter den gegebenen Bedingungen noch nicht bekannt ist, gehen wir davon aus, dass die aktive Spezies ein Rutheniumhydrid oder -dihydrid der Formel *trans*- oder *cis*-[RuHX(phosphan)₂(diamin)] (X = H, OR) ist (siehe Schema 11). Da die isolierten Phosphan/Diamin-Komplexe von Rutheniumdichlorid und die in situ gebildeten Komplexe äußerst ähnliche Selektivitäten zeigen (siehe Abschnitte 3–5), ist davon auszugehen, dass sich aus beiden Vorläufern dieselbe katalytisch aktive Spezies bildet. *trans*-[RuHCl{P(C₆H₅)₃]₂{NH₂(CH₂)₂NH₂}] katalysierte die Reduktion von Acetophenon ohne eine starke Base nicht.^[28]

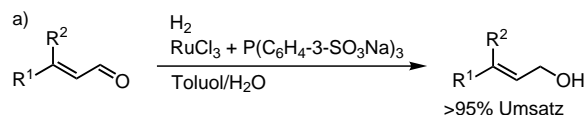


Schema 14. Hammett-Auftragungen für die Hydrierung von *para*-substituierten Acetophenonen (■) und Benzophenonen (▲) mit *trans*- $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4-4\text{-CH}_3)_3\}_2\{\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\}]$ und $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ in $(\text{CH}_3)_3\text{CHOH}$ (5 atm H_2 , 28 °C) sowie für die Hydrierung von *para*-substituierten Acetophenonen mit NaBH_4 (●).

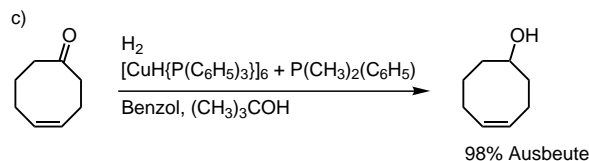
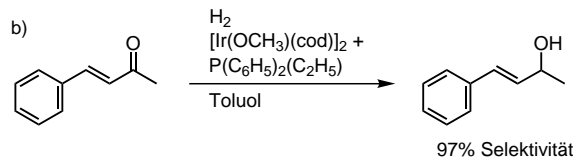
3. Chemoselektive Hydrierungen

Angesichts der Vielzahl unterschiedlichster Ketone wandten wir uns als Nächstes der Reduktion von Carbonylgruppen in Alkenonen wie $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ zu. Bekanntermaßen lässt sich mit vielen Hydridreagentien, darunter NaBH_4 und LiAlH_4 , die C=O-Gruppe selektiv reduzieren.^[86] Dagegen gibt es trotz außerordentlich zahlreicher Anstrengungen seit über 100 Jahren keine allgemein anwendbaren Hydrierverfahren, die eine selektive Sättigung einer Keto-funktion in Gegenwart olefinischer Gruppierungen ermöglichen.^[11a, 58] Sowohl in der homogenen als auch in der heterogenen Katalyse gibt es fast nur Verfahren zur selektiven Hydrierung von C=C-Bindungen.^[7, 8, 87] Die einzige erwähnenswerte Ausnahme ist eine in einem Zweiphasensystem durchgeführte Umwandlung von α,β -ungesättigten Aldehyden in Allylalkohole, die auf einem wasserlöslichen $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4-3\text{-SO}_3\text{Na})_3$ -Ru-Katalysator beruht und auch industriell eingesetzt werden kann.^[88-91] Einige hinsichtlich ihrer Aldehydselektivität interessante Hydrierverfahren sind in Schema 15a aufgeführt. α,β -Enone dagegen sind wesentlich weniger reaktiv; dennoch kann die Carbonylgruppe in Benzalaceton durch einen Iridiumkatalysator mit sterisch anspruchsvollem Phosphanliganden selektiv hydriert werden (Schema 15b).^[92, 93] Einige nichtkonjugierte Enale und Enone ließen sich mit Kupfer- (Schema 15c),^[94] Iridium-,^[95] und Rutheniumkatalysatoren^[33b] vorzugsweise zu den ungesättigten Alkoholen hydrieren.^[96]

Die Einsatzbreite aller dieser Reaktionen bleibt allerdings unklar. Insgesamt hat das Problem der Carbonylselektivität



R ¹	R ²	C=O-Selektivität [%]
C_6H_5	H	98
CH_3	H	99
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$	CH_3	98



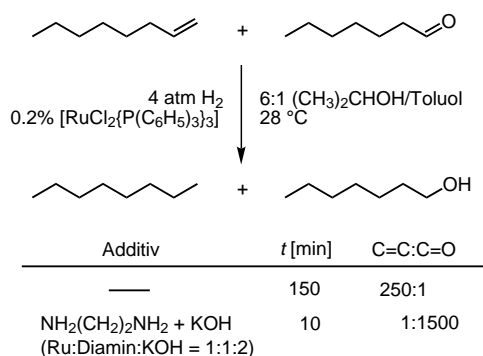
Schema 15. Ausgewählte Beispiele für carbonylselektive Hydrierungen von olefinischen Aldehyden und Ketonen.

trotz seiner Bedeutung nur geringe Aufmerksamkeit erfahren. Gerade aus praktischer Sicht ist die Entwicklung eines allgemein anwendbaren und zuverlässigen Hydrierkatalysators mit höchster Carbonylselektivität äußerst wünschenswert. Ein auf der Kombination von isolierten *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{phosphan})_2(1,2\text{-diamin})]$ -Komplexen und einer Alkalimetallbase oder auf einer ternären Kombination aus $[\text{RuCl}_2(\text{phosphan})_3]$, einem 1,2-Diamin und einer starken Base beruhendes Katalysatorsystem führte zum großen Durchbruch.

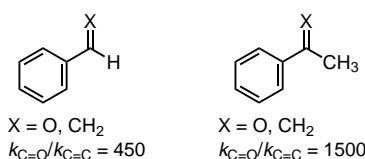
Wir haben zunächst die Reaktivitäten von 1-Octen und Heptanal verglichen.^[97] Mit $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, einem ausgezeichneten Katalysator für die Hydrierung terminaler Olefine^[7, 37, 98] und zugleich äußerst mäßigen Katalysator für die Hydrierung von Carbonylverbindungen, ergab sich bei Verwendung gleicher Mengen an Olefin and Aldehyd in einer 2-Propanol/Toluol-Mischung unter 4 atm H_2 und bei 28 °C für 1-Octen eine 250fach höhere Reaktivität als für Heptanal (Schema 16a). Die Zugabe eines Äquivalents Ethylendiamin und zweier Äquivalente KOH (bezogen auf den Rutheniumkomplex) resultierte in einer drastischen Änderung der Selektivität und führte dazu, dass der Aldehyd 1500mal schneller hydriert wurde als das Olefin. Durch die Zugabe geringer Mengen an Diamin und anorganischer Base kommt es also zu einer dem ursprünglichen $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ -Katalysatorsystem genau entgegengesetzten Selektivität, wobei das Profil der C=O/C=C-Selektivität um den Faktor 375 000 geändert wird. Dieser markante Effekt bringt die unterschiedlichen Mechanismen mit und ohne ein basisches Additiv gut zum Ausdruck. Auf ähnliche Art verläuft die Hydrierung einer Mischung aus Styrol und Benzaldehyd, bei der die C=O/C=C-Selektivität 450/1 beträgt (Schema 16b). Acetophenon schließlich wurde in einem Vergleichsexperiment 1500mal schneller hydriert als α -Methylstyrol.^[28]

Diese selektive Hydrierung gelingt auch bei einer Reihe von Carbonylverbindungen mit ungesättigten C-C-Bindun-

a) aliphatische Substrate

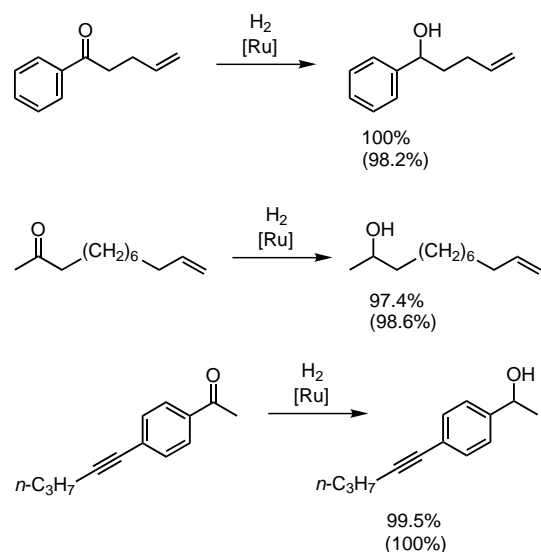


b) aromatische Substrate



Schema 16. Der Einfluss von Diamin auf die relativen Reaktivitäten von Olefinen und Carbonylverbindungen in der Ru-katalysierten Hydrierung.

gen.^[97] Einige Beispiele mit intramolekularer C=O/C=C-Konkurrenz sind in Schema 17 gezeigt, wobei selektiv die Umwandlung in die ungesättigten Alkohole beobachtet



Schema 17. Die carbonylselective Hydrierung von ungesättigten Ketonen. [Ru] = [RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₃], NH₂(CH₂)₂NH₂, KOH, Keton:Ru: Diamin:KOH = 500:1:1:2, (CH₃)₂CHOH oder (CH₃)₂CHOH/Toluol als 6/1-Mischung, 4 atm H₂, 28 °C. In Klammern ist jeweils die Selektivität angegeben.

wurde. Die Hydrierungen mit S/C-Verhältnissen im Bereich von 500/1 bis 10000/1 verliefen glatt bei 1–8 atm und mit hoher Geschwindigkeit bei 50 atm und waren jeweils nahezu quantitativ. Aliphatische und aromatische Ketone mit nicht-konjugierter terminaler Doppelbindung lieferten die Alkohole in 98–100% Reinheit, und obwohl bekannt ist, dass [RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₃] unter Hydrierbedingungen terminale Ole-

fine zu inneren isomerisiert,^[37] fand unter den für die neue Hydrierung verwendeten Bedingungen keine solche C=C-Bindungswanderung statt. Auch innere Dreifachbindungen werden toleriert, während endständige die Aktivität des Rutheniumkatalysators herabsetzen.^[99] Diese exzellente C=O-Selektivität hält jedem Vergleich mit der stöchiometrischen NaBH₄-Reduktion stand. Die Chemoselektivität hat ihre Ursache hauptsächlich darin, dass ein Carbonylkohlenstoffatom elektrophil, eine C-C-Doppelbindung dagegen nucleophil reagiert.

Bei α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen wiederum reagiert das Carbonylkohlenstoffatom nur mit Nucleophilen, die Olefinfunktion dagegen sowohl mit Elektrophilen als auch mit Nucleophilen. Wie in Tabelle 1 aufgeführt, konnten zahlreiche konjugierte Enale, darunter 2-Undecenal, Zimtaldehyd und Citral, mit exzellenter Chemoselektivität zu den Allylalkoholen hydriert werden.^[97] In 2-Propanol (100 mL) wurde das offenkettige α,β -Enon Benzalacetone (30 g) unter 4 atm H₂ (28 °C, 18 h) in Gegenwart von [RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₃] (19.7 mg), Ethylendiamin (1.2 mg) und KOH (2.3 mg) mit einem S/C-Verhältnis von 10000/1 in den Allylalkohol (29.4 g, 97% isoliert) überführt. Die Hydrierung von 1-Acetylcyclohexen, einem anderen Typ von α,β -Enon, verlief ebenfalls sehr chemoselektiv (Tabelle 1, Nr. 6). Das Dienon β -Ionon wurde

Tabelle 1. Die carbonylselective Hydrierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.^[a]

Substrat	Umsatz [%]	C=O-Selektivität [%] ^[b]
	100	100
	99.7	99.8
	100	100
	100	> 99.9
	> 99	100
	98.2	99.6
	100	70
	99.8	> 99.9

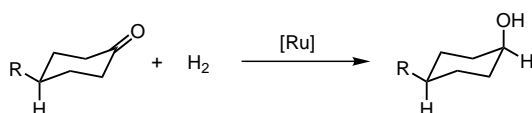
[a] Die Reaktionen wurden unter 4 oder 8 atm H₂ und bei 28 °C in 2-Propanol oder in einer 6:1-Mischung von 2-Propanol und Toluol in Gegenwart von [RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₃], NH₂(CH₂)₂NH₂ und KOH ausgeführt. Keton:Ru:Diamin:KOH = 500:1:1:2. [b] Prozentanteil des ungesättigten Alkohols bezogen auf alle Hydrierprodukte. [c] Keton:Ru:Diamin:KOH = 10000:1:1:2.

mit vollständiger Selektivität zu β -Ionol hydriert (Nr. 5). Dennoch bleiben einige Probleme: Wie auch im Fall der NaBH_4 -Reduktion tritt bei der Reduktion von einfachem 2-Cyclohexanon (Nr. 7) konkurrierende 1,2- und 1,4-Reduktion auf, wodurch man eine 7:3-Mischung an ungesättigtem und gesättigtem Alkohol erhält. Durch Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in β -Stellung wird wieder vollständige Selektivität erreicht: Die Hydrierung von 3-Methyl-2-cyclohexanon ergibt ausschließlich den Allylalkohol (Nr. 8).

4. Diastereoselektive Hydrierungen

Ein weiteres Hauptaugenmerk der organischen Synthese liegt auf der diastereoselektiven Umwandlung von Ketonen in sekundäre Alkohole. Diese kann durch den stöchiometrischen Einsatz von Hydridreagentien auf Borbasis erreicht werden.^[86, 100–103] Obgleich mehrere solcher Hydridreagentien erhältlich sind, ist doch jedes von ihnen wegen seiner jeweiligen chemischen Eigenschaften und der Schwierigkeiten, es strukturell zu verändern, unterschiedlich breit einsetzbar.

Unsere neue Hydrierreaktion mit Phosphan/Diamin-Komplexen von Ruthenium hat sich auch für die diastereoselektive Ketonreduktion als ausgezeichnetes Katalysatorsystem herausgestellt. Aus einem Ansatz, bei dem 30 g 4-*tert*-Butylcyclohexanon in Gegenwart des Standardkatalysatorsystems $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ und KOH mit einem S/C-Verhältnis von 10000/1 unter 4 atm H_2 bei 28 °C hydriert wurden, erhielten wir eine 98.4:1.6-Mischung aus *cis*-4-*tert*-Butylcyclohexanol und seinem *trans*-Isomer (Schema 18).^[104, 105] Demnach findet in diesem konformativ fixierten Substrat die Hydridübertragung auf den Carbonylkohlenstoff vorzugsweise von der sterisch leichter zugänglichen



R	Keton		Alkohol	
	eq:ax	Ausbeute [%]	<i>cis:trans</i>	
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	100:0	>99	98.4:1.6	
C_6H_5	99:1	>99	96:4	
CH_3	95:5	97	92:8	
OH	—	>99	83:17	

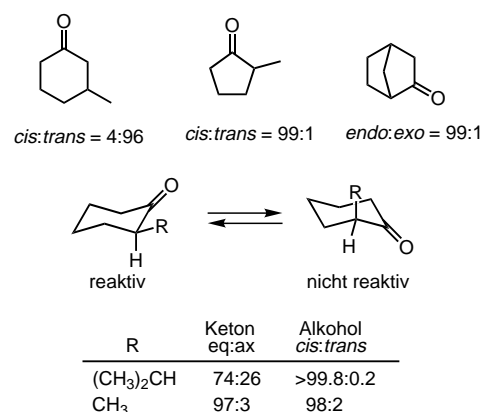
Schema 18. Die diastereoselektive Hydrierung von 4-substituierten Cyclohexanon. $[\text{Ru}] = [\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, KOH , Keton:Ru:Diamin:KOH = 10000:1:1:2, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, 4 atm H_2 , 28 °C.

äquatorialen Seite statt.^[106] Die Hydrierung mit isoliertem *trans*- $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CH}_3)_3\}_2\{\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\}]$ in 2-Propanol und mit $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ als Base (Keton:Ru:Base = 50000:1:250, 10 atm, 60 °C) resultiert in einer *cis:trans*-Selektivität von 97:3. Die Reaktion ist mit einer TOF von 178000 h^{-1} oder 49 s^{-1} äußerst schnell.^[79] Eine vergleichbare *cis*-Selektivität war zuvor lediglich für heterogene Hydrie-

rungen mit Rh -^[107] und PtO_2 -Katalysatoren^[108] bekannt.^[8, 69a] Die homogene Hydrierung mit einigen Rh -^[29, 30a, 32a] oder Cu -Katalysatoren^[94, 109] verläuft dagegen meist mit *trans*-Selektivität.

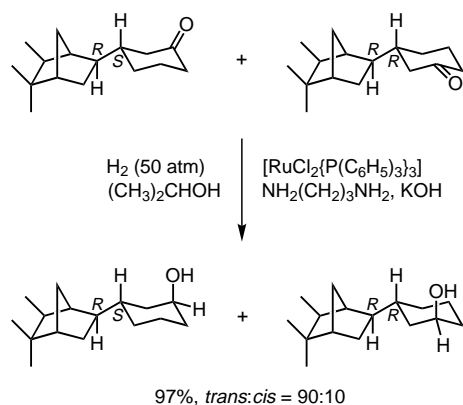
Die Diastereoselektivitäten für die Reaktionen einiger 4-substituierter Cyclohexanone sind in Schema 18 aufgeführt.^[104] Mit konformationsflexiblen Substraten wird das Ausmaß der Selektivität hauptsächlich durch das Verhältnis der äquatorialen und axialen Konformere zueinander bestimmt,^[110] was mehrheitlich die *cis*-konfigurierten Alkohole zur Folge hat. Die Reaktion von 4-Phenylcyclohexanon ergab eine 96:4-Mischung an *cis*- und *trans*-Alkohol, unabhängig davon, ob der in situ gebildete oder der vorgebildete Katalysator verwendet wurde.

In ähnlicher Weise werden auch andere cyclische Ketone mit hoher Diastereoselektivität reduziert (Schema 19).^[104] Die Reaktion von 3-Methylcyclohexanon ergab *trans*-3-Methylcyclohexanol und sein *cis*-Isomer im Verhältnis 96:4 und



Schema 19. Die diastereoselektive Hydrierung cyclischer Ketone. $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, KOH , $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, 4 atm H_2 , 28 °C.

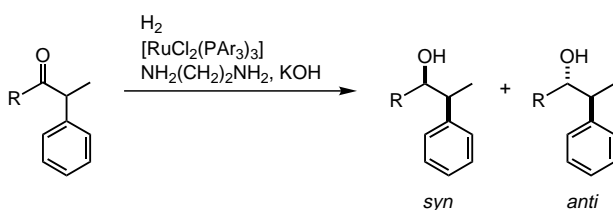
in 100% Ausbeute, wobei die bevorzugte Bildung des *trans*-Produkts konformative Gründe hat. In der 2-Position alkylierte Cyclohexanone wurden hauptsächlich zu den *cis*-Alkoholen reduziert; insbesondere das Diastereomerenverhältnis bei der Reduktion von 2-Isopropylcyclohexanon ist mit >99.8:0.2 zugunsten des *cis*-Alkohols extrem hoch und auch wesentlich größer als das Verhältnis, in dem die beiden Ketonkonformere im Gleichgewicht vorliegen (äquatorial:axial = 74:26).^[111, 112] Wahrscheinlich sind abstoßende Wechselwirkungen zwischen der axialen 2-Isopropylgruppe und dem angreifenden Rutheniumhydrid der Grund dafür, dass kein *trans*-Produkt gebildet wird. 2-Methylcyclopentanone schließlich bildet den entsprechenden *cis*-Alkohol mit einer Diastereoselektivität von 99:1, und Bicyclo[2.2.1]heptan-2-on zeigt eine gleichermaßen hohe *endo:exo*-Selektivität von 99:1. In Schema 20 ist die stereoselektive Synthese eines Ersatzstoffes für α - und β -Santalol, einen teuren Duftstoff des Sandelholzöls, durch Hydrierung eines 3-substituierten Cyclohexanons beschrieben.^[113] Eingesetzt wird eine Diastereomerenmischung, weil die verwendete Isocamphylgruppe aus einer natürlichen Quelle stammt, und die



Schema 20. Diastereoselektive Ru-katalysierte Hydrierung zur Synthese eines Ersatzes für die Duftstoffe α - und β -Santalol.

Produktalkohole weisen unabhängig von der Konfiguration an C-3 eine 1,3-*trans*-Anordnung auf.

Ein hohes Maß an Cram-Selektivität^[23, 114–117] wurde in den Reduktionen offenkettiger chiraler Ketone beobachtet.^[28, 104] So dominiert in der Reduktion von konformativ flexiblen Verbindungen wie den 1-Phenylethylketonen das *syn*-Produkt (Schema 21). Diese wie auch die zuvor diskutierten



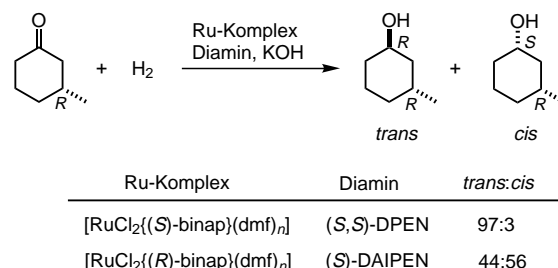
R	PAr ₃		Alkohol
	Ar	ν [cm ⁻¹] ^[a]	<i>syn:anti</i>
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		98:2
(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	C ₆ H ₅		75:25
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅		96:4
<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅		93:7
CH ₃	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	2066.1	96:4
CH ₃	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	2066.7	95:5
CH ₃	C ₆ H ₅	2068.9	86:14
CH ₃	C ₆ H ₄ -4-F	2071.3	78:22

Schema 21. Die diastereoselektive Hydrierung acyclischer Ketone vom Typ 1-Phenylethylketon. S/C = 500/1, (CH₃)₂CHOH, 4 atm H₂, 28 °C. [a] $\nu_{CO}(A_1)$ für [Ni(CO)₃(PAr₃)] in CH₂Cl₂ (Tolman, 1977^[31]).

diastereoselektiven Reduktionen lassen darauf schließen, dass sich die reaktive Spezies der Katalyse wie ein „sterisch anspruchsvolles Hydrid“ verhält. Die Diastereoselektivitäten mit dem Standardkatalysator aus Triphenylphosphan, Ethylendiamin und Ruthenium sind ähnlich hoch wie die bei den stöchiometrischen Reaktionen mit L-Selectride-Reagentien.^[101] Das vorliegende Katalysatorsystem hat jedoch den entscheidenden Vorteil, dass es wegen der einfachen elektronischen und sterischen Modifikation seiner Phosphan- und Diaminliganden den Erfordernissen exakt angepasst werden kann. So lässt sich die Stereoselektivität entscheidend über

die elektronischen Eigenschaften des eingesetzten Phosphans beeinflussen.^[31] Dies ist für 3-Phenyl-2-butanon Schema 21 zu entnehmen (R = CH₃): Mit dem Standardkatalysatorsystem beträgt die Cram-Selektivität lediglich 86:14 und erreicht mit elektronenreicheren Triarylphosphanen unter Beibehaltung von Ethylendiamin als Diaminkomponente Werte bis zu 96:4.^[104]

In der Hydrierung von chiralen Ketonen wird die Diastereoselektivität der Reaktion entscheidend von der Chiralität der Phosphan- und der Diaminliganden beeinflusst.^[118] Ein typisches Beispiel ist in Schema 22 gezeigt: Die Hydrierung

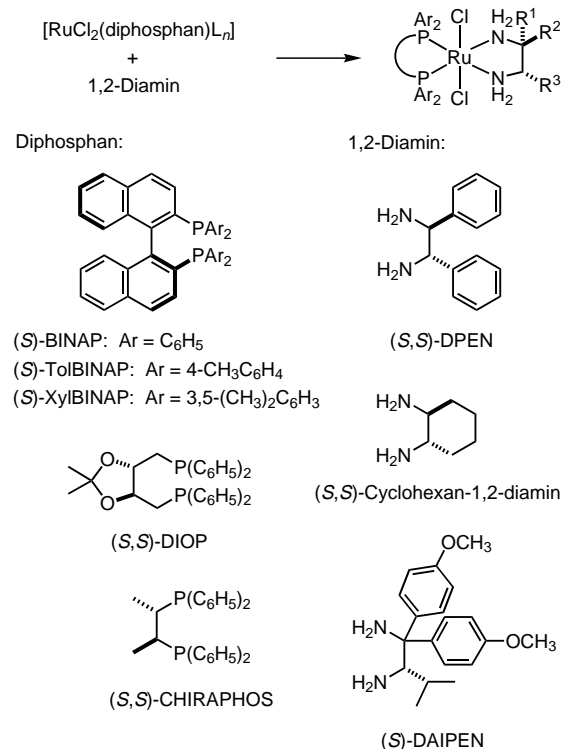


Schema 22. Mehrfache Stereodifferenzierung in der Hydrierung eines chiralen Ketons. S/C = 500/1, (CH₃)₂CHOH, 4 atm H₂, 28 °C.

von (*R*)-3-Methylcyclohexanon in Gegenwart eines mit (*S*)-BINAP und (*S,S*)-DPEN modifizierten Rutheniumkomplexes^[16, 119] führte zu einer 97:3-Mischung aus dem *trans*-(1*R*,3*R*)- und dem *cis*-(1*S*,3*R*)-Alkohol.^[104] Wenn die beiden Liganden durch (*R*)-BINAP und (*S*)-DAIPEN^[16, 120] ersetzt wurden, resultierte eine stark veränderte, nunmehr leicht mit dem *cis*-Produkt angereicherte Produktmischung (44:56).

5. Enantioselektive Hydrierungen

Das Hauptaugenmerk aller unserer Bestrebungen liegt auf der Entwicklung asymmetrischer Hydrierungen mit höchstmöglicher Anwendungsbreite.^[121] Im Laufe der letzten 15 Jahre ist eine Großzahl chiraler Katalysatoren entwickelt worden,^[2, 3, 9–14] wobei insbesondere die mit BINAP hergestellten Katalysatoren eine exzellente stereochemische Induktion gezeigt haben. Aufgrund der vielen strukturell verschiedenen Substrate ist jedoch von keinem Katalysator eine „allgemeine“ Einsatzfähigkeit zu erwarten. Um eine Reaktion in einem gegebenen Fall mit hoher Enantioselektivität verlaufen zu lassen, müssen der richtige Katalysator und geeignete Reaktionsbedingungen gefunden werden, wobei die Strukturen und Eigenschaften der Substrate berücksichtigt werden müssen. Für unsere neue homogene Hydrierkatalyse ist eine Vielzahl chiraler Rutheniumkomplexe mit unterschiedlichsten Kombinationen an chiralen Phosphanen und chiralen Diaminen zugänglich (Schema 23), sodass diese Reaktion den jeweiligen Erfordernissen durch Modifikation der Katalysatorstruktur oder der Reaktionsparameter flexibel angepasst werden kann. Sowohl die in situ hergestellten^[74] als auch die vorgefertigten Komplexe^[79, 80, 122] können verwendet werden, wobei letztere höhere TONs zeigen. Die Struktur-

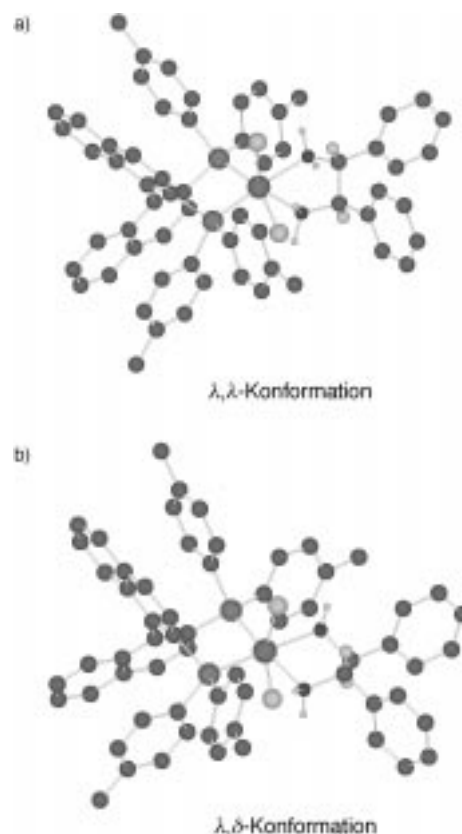


Schema 23. Die Synthese von lagerfähigen *trans*-[RuCl₂(diphosphan)(1,2-diamin)]-Komplexen. Die Abkürzungen der Ligandennamen sind in Lit. [16] zu finden.

analyse am (*R*)-TolBINAP/(*R,R*)-DPEN-Komplex ergab eine verzerrt oktaedrische Koordination um das zentrale Rutheniumatom mit dem Diphosphan- und dem Diaminliganden in λ -Konformation (Schema 24 a).^[79, 123] Im (*R/S,S*)-konfigurierten Diastereomer (Schema 24 b) bildet der TolBINAP-Ligand einen siebengliedrigen Ring mit λ -Konformation, der DPEN-Ligand einen fünfgliedrigen mit δ -Konformation. ¹H- und ³¹P-NMR-Analysen dieser Verbindungen in [D₆]Benzol bestätigen, dass sie dort nur in einer Konformation vorliegen. Auch wenn alle isolierten Komplexe eine OC-6-13-Geometrie mit *trans*-ständigen Chlorliganden haben, lässt sich daraus nicht sicher auf die Konfiguration des katalytisch aktiven Hydridkomplexes (siehe Schema 11) schließen. Je nach den Strukturen der Phosphan- und Diaminliganden sowie der anionischen Liganden sind sehr wohl mehrere diastereomere Komplexe denkbar.

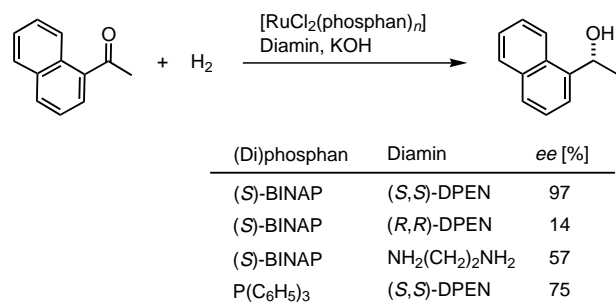
5.1. Aromatische Ketone

Die Pionierarbeiten von Markó et al.^[42, 124] sorgten für verstärkte Aktivität bei der Suche nach asymmetrischen Hydrierverfahren für aromatische Ketone, ohne dass jedoch ein größerer Erfolg zu verzeichnen gewesen wäre (siehe Schema 6 und 9). Enantioselektivität und/oder Reaktivität waren in den meisten Fällen ungenügend. Wir fanden, dass die Hydrierung von 1'-Acetonaphthon mit einem Katalysatorsystem aus [RuCl₂](*S*)-binap)(dmf)_n, (*S,S*)-DPEN, und KOH (im Molverhältnis 1:1:2) in 2-Propanol bei 4 atm H₂ und 28 °C quantitativ den (*R*)-Alkohol mit 97% *ee* liefert.^[74] Dieses



Schema 24. Strukturen von a) *trans*-[RuCl₂](*R*)-tolbinap)]{(*R,R*)-dpn} und b) *trans*-[RuCl₂](*R*)-tolbinap)]{(*S,S*)-dpn} im Kristall. Alle Wasserstoffatome außer denjenigen der Amino- und Methingruppen von DPEN sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

hohe Maß an Enantioselektivität ist das Ergebnis synergistischer Effekte von chiraalem Diphosphan und chiraalem Diamin,^[118] wie in Schema 25 gezeigt ist. Wird das (*S,S*)-konfigurierte Diamin durch sein (*R,R*)-Enantiomer ersetzt,

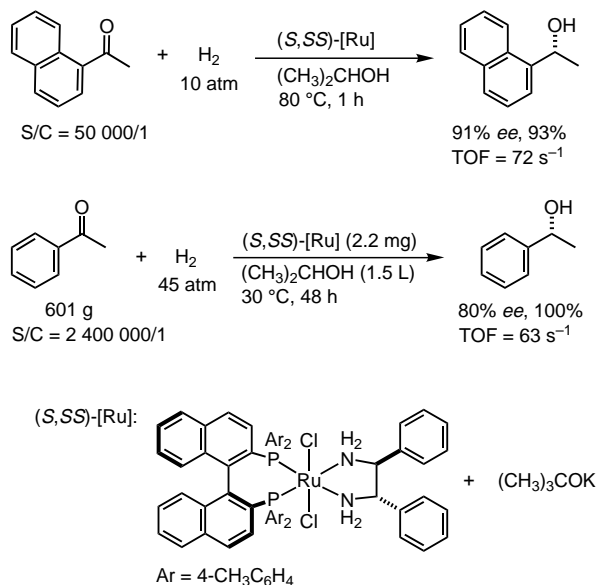


Schema 25. Doppelte Stereodifferenzierung in der von chiralen Rutheniumkomplexen katalysierten asymmetrischen Hydrierung von 1'-Acetonaphthon. Keton:Ru:Diamin:KOH = 500:1:1:2, (CH₃)₂CHOH, 4 atm H₂, 28 °C.

fällt der Enantiomerenüberschuss auf 14% ab. Die Kombinationen (*S*)-BINAP-Ru-Komplex und achirales Ethylen-diamin sowie achirales [RuCl₂][P(C₆H₅)₃]₃ und (*S,S*)-DPEN ergeben jeweils den (*R*)-Alkohol mit nur mäßigem *ee*-Wert. (*R*)-1-(1-Naphthyl)ethanol, das Produkt dieser Reaktionen, wird zur Desymmetrisierung prochiraler, 3-substituierter Glutarsäureanhydride verwendet. Die so erhaltenen chiralen

Bausteine sind in den Synthesen von (+)-Compactin, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, und 1233A, einem Wirkstoff gegen Hypcholesterolämie, von Bedeutung.^[125]

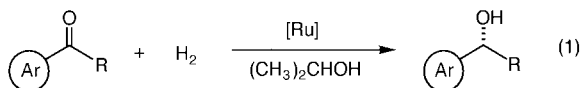
Mit den vorgefertigten Diphosphan/Diamin-Ruthenium-Komplexen sind milde, saubere und hocheffiziente Hydrierungen möglich (Schema 26).^[79] So verlief die Reaktion für eine 2.1M Lösung von 1'-Acetonaphthon in 2-Propanol in



Schema 26. Die schnelle, produktive und enantioselektive Hydrierung von aromatischen Ketonen.

Gegenwart von *trans*-[RuCl₂]{(*S*)-tolbinap}[(*S,S*)-dpn] und (CH₃)₃COK (S/C = 50000/1) unter 10 atm H₂ bei 80 °C mit einer anfänglichen TOF von 259000 h⁻¹ oder 72 s⁻¹ und ergab nach einer Stunde in 93 % Ausbeute den (*R*)-Alkohol mit 91 % *ee*.^[126] Auf ähnliche Weise ließ sich Acetophenon innerhalb von 48 h quantitativ zum (*R*)-Alkohol mit 80 % *ee* reduzieren.^[127] Hierbei lag die Substratkonzentration bei dem hohen Wert von 30 % (w/v), und es wurde eine TON von wenigstens 2400000 erreicht, wobei die TOF selbst nach 30 % Umsatz noch bei 228000 h⁻¹ oder 63 s⁻¹ lag.^[79] β-Ketoester, die besten Substrate in unserer ursprünglichen Hydrierung mit einfachen BINAP-Ru-Komplexen (siehe Schema 1 und 3), reagieren unter diesen Bedingungen nicht.

Die mit der TolBINAP/DPEN-Kombination erzielten, nicht zufriedenstellenden Enantioselektivitäten konnten durch den Wechsel auf (*S*)-XylBINAP und (*S*)-DAIPEN (oder die (*R*)-Enantiomere) signifikant verbessert werden.^[16] Das C₁-symmetrische Diamin DAIPEN ist aus Leucin leicht zugänglich.^[120] Die Nützlichkeit von XylBINAP/DAIPEN-Komplexen in Reaktionen vom Typ (1), mit denen zudem



meist die besten Ergebnisse erzielt wurden, ist den Beispielen in Tabelle 2 und 3 zu entnehmen.^[28, 74, 79, 126] Reaktionen mit einem S/C-Verhältnis von 100000/1 ergaben so zahlreiche ringsubstituierte 1-Phenylethanole mit äußerst hohem *ee*-Wert, und die Hydrierung von Acetophenon selbst lieferte

Tabelle 2. *ee*-Werte von bei der asymmetrischen, durch Diphosphan/Diamin-Ruthenium-Komplexe katalysierten Hydrierung aromatischer Ketone gemäß Gleichung (1) gebildeten Alkoholen in Abhängigkeit von der Diphosphan/Diamin-Kombination. Die Abkürzungen der Liganden sind in Lit. [16] erklärt.

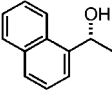
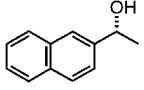
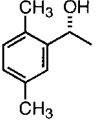
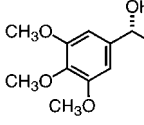
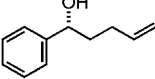
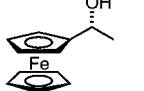
Produktalkohol	R oder X	(<i>S</i>)-XylBINAP/ (<i>S</i>)-DAIPEN	(<i>S</i>)-TolBINAP/ (<i>S</i>)-DAIPEN	(<i>S</i>)-BINAP/ (<i>S,S</i>)-DPEN
	CH ₃	99	91	87 ^[a]
	C ₂ H ₅	99	92	
	<i>n</i> -C ₃ H ₇		94	
	<i>n</i> -C ₄ H ₉			90 ^[b]
	C ₆ H ₅ CH ₂		98	
	(CH ₃) ₂ CH	99		
	Cyclopropyl	96	92	
	(CH ₃) ₃ C			61 ^[c]
	CH ₃	99	99	95
	F	97	82	
	Cl	98	94	
	Br	96	98	
	CF ₃	99	99	
	CH ₃ O	92	82	
	CH ₃ CONH	98	86	
	CH ₃	100	87	
	F	98	88	
	Br	99,5	77	
	CF ₃	99	83	
	CH ₃ O	99	88	88 ^[a]
	CH ₃	98	84	94 ^[a]
	C ₂ H ₅		97	89 ^[a]
	<i>n</i> -C ₄ H ₉	98	84	93
	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	98	96 ^[d]	96
	cyclo-C ₆ H ₁₁		95	95
	(CH ₃) ₃ C		96	96
	C ₆ H ₅	97	87	
	F	97		73
	Br	99,6		84 ^[a]
	I	99	83	71 ^[a]
	CF ₃	99,6	78	
	CH ₃ O	100	86	92 ^[a]
	(CH ₃) ₂ CHOCO	99		
	(CH ₃) ₂ NCO		88	
NO ₂	99,8		83 ^[a]	
NH ₂	99			
	CH ₃ CONH		95	
	(CH ₃) ₂ N			94 ^[a]
	CH ₃		95	
	F	99 ^[e]	92	
	Cl	99 ^[e]	86 ^[d]	87 ^[a]
	CH ₃ O		95	
	CH ₃	99 ^[e]	99	
	F	97	77	
	Cl	96 ^[e]	94	
	CF ₃	99,5		

[a] Mit (*S*)-BINAP/(*S*)-DAIPEN. [b] Mit (*S*)-BINAP/(*S*)-DAMEN. [c] Unter 50 atm H₂, 6 % Ausbeute; Absolutkonfiguration nicht bestimmt. [d] Mit (*S*)-TolBINAP/(*S,S*)-DPEN. [e] Mit (*S*)-XylBINAP/(*S,S*)-DPEN.

mit *trans*-[RuCl₂]{(*S*)-xylbinap}[(*S*)-daipen] und (CH₃)₃COK bei einem S/C-Verhältnis von 100000/1 unter 8 atm H₂ den (*R*)-Alkohol mit 99 % *ee*.^[128] Obwohl das Diphosphan und das Diamin in diesem Katalysator sterisch äußerst anspruchsvolle Liganden sind, ist die Acetophenonreduktion lediglich um den Faktor 1.3 langsamer als mit dem sterisch weniger anspruchsvollen TolBINAP/DPEN-Ru-Komplex.

Mit dem XylBINAP/DAIPEN-Komplex konnten zahlreiche *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierte Acetophenonderiva-

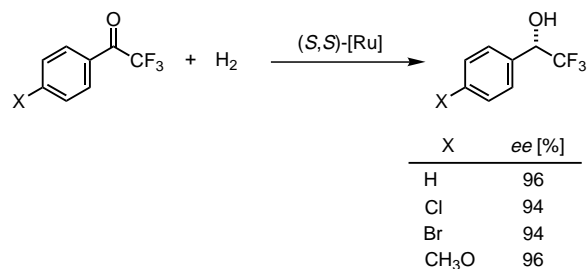
Tabelle 3. *ee*-Werte weiterer bei der asymmetrischen, durch Diphosphan/Diamin-Ruthenium-Komplexe katalysierten Hydrierung aromatischer Ketone gemäß Gleichung (1) gebildeter Alkohole in Abhängigkeit von der Diphosphan/Diamin-Kombination. Die Abkürzungen der Liganden sind in Lit. [16] erklärt.

Produktalkohol	Ligandenkombination	<i>ee</i> [%]	Produktalkohol	Ligandenkombination	<i>ee</i> [%]
	(<i>S</i>)-TolBINAP/(<i>S,S</i>)-DPEN	98		(<i>S</i>)-TolBINAP/(<i>S</i>)-DAIPEN	98
	(<i>S</i>)-BINAP/(<i>S,S</i>)-DPEN	97		(<i>S</i>)-XylBINAP/(<i>S</i>)-DAIPEN	98
	(<i>S</i>)-XylBINAP/(<i>S,S</i>)-DPEN	99			
	(<i>S</i>)-TolBINAP/(<i>S</i>)-DAIPEN	99		(<i>S</i>)-XylBINAP/(<i>S</i>)-DAIPEN	99
	(<i>S</i>)-BINAP/(<i>S</i>)-DAIPEN	90 ^[a]		(<i>S</i>)-TolBINAP/(<i>S</i>)-DAIPEN	87

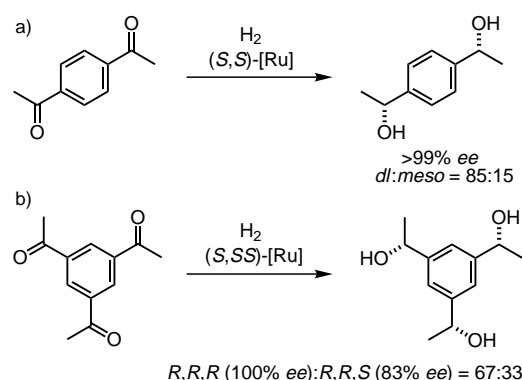
[a] Die C=O-Selektivität betrug 98,9%.

te mit gleichbleibend hoher Enantioselektivität hydriert werden (Tabelle 2).^[128] Erneut wurde eine Vielzahl an Ringsubstituenten, darunter F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, COOCH(CH₃)₂, NO₂, NH₂, N(CH₃)₂ und NHCOCH₃ toleriert. Estergruppierungen werden als Substituenten ebenfalls toleriert, doch sie werden in die Isopropylester überführt. Das säureempfindliche 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethanol wurde in 99% *ee* isoliert (Tabelle 3). Die elektronischen Effekte von *para*- und *meta*-Substituenten auf den *ee*-Wert sind relativ gering, und auch sterisch anspruchsvolle Substituenten in *ortho*-Position stören nicht. Die höheren Analoga von Acetophenon – mit Ausnahme von Pivalophenon, das überhaupt nicht reagierte – wurden ebenfalls zu hoch enantiomerenreinen Alkoholen reduziert. Die Hydrierung von 3-Butenylphenylketon, einem ungesättigten aromatische Keton, ergab chemoselektiv den chiralen Alkohol mit vollkommen intakter Olefineinheit (Tabelle 3).^[97] Wie in Schema 27 gezeigt, können auch 2,2,2-Trifluoracetophenon und seine Derivate eingesetzt werden,^[128] und anders als mit vielen Boranreagentien^[48, 129, 130] ist die Richtung der asymmetrischen Induktion die gleiche wie bei der Reduktion der entsprechenden nichtfluorierten Ketone.

In manchen Fällen kann der Horeau-Effekt zur Steigerung der Enantioselektivität herangezogen werden (Schema 28).^[131, 132] Die Hydrierung von Acetophenon und seinen Derivaten ergab mit der (*S*)-TolBINAP/(*S*)-DAIPEN-Kombination (*nicht* XylBINAP/DAIPEN) im Regelfall die (*R*)-



Schema 27. Die asymmetrische Hydrierung von 2,2,2-Trifluoracetophenonen. (*S,S*)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂]{(*S*)-xylbinap}{(*S*)-daipen}, (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, 8–10 atm H₂, 28 °C.

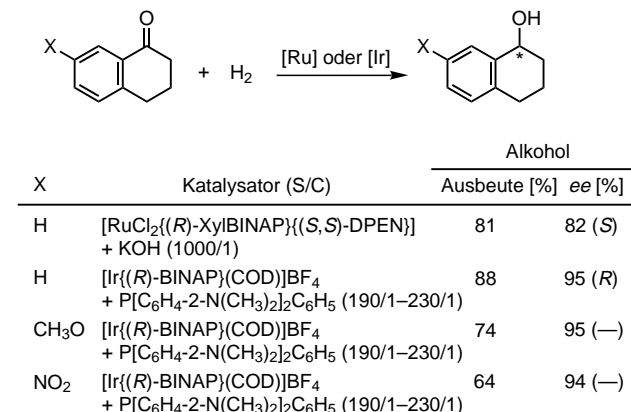


Schema 28. Der Horeau-Effekt in der asymmetrischen Hydrierung von a) 1,4-Diacetylbenzol und b) 1,3,5-Triacetylbenzol. a) (*S,S*)-[Ru] = [RuCl₂]{(*S*)-tolbinap}(dmf)_n, (*S*)-DAIPEN, KOH, (CH₃)₂CHOH, 4 atm H₂, 28 °C; b) (*S,SS*)-[Ru] = [RuCl₂]{(*S*)-binap}(dmf)_n, (*S,S*)-DPEN, KOH, (CH₃)₂CHOH, 8 atm H₂, 28 °C.

konfigurierten Alkohole mit unter 90% *ee*. Demgegenüber wurde 1,4-Diacetylbenzol in 85% Ausbeute zum enantiomerenreinen (*R,R*)-Diol reduziert, und zwar auf Kosten des anfänglich in der zweiten Hydrierung im Unterschuss entstehenden (*S*)-Alkohols.^[74] Auf ähnliche Weise lieferte die Kombination aus (*S*)-BINAP und (*S,S*)-DPEN in der dreifachen Hydrierung von 1,3,5-Triacetylbenzol enantiomerenreines (*R,R,R*)-Triol in 67% Ausbeute.^[133]

Die beschriebene asymmetrische Reduktion wird normalerweise unter Verwendung eines chiralen Diphosphans und eines chiralen Diamins durchgeführt; allerdings können auch chirale P,N-Liganden eingesetzt werden: Ein *in situ* aus [{RuCl₂(η^6 -aren)}₂] und (*S*)-1-(2-(Diphenylphosphanyl)phenyl)ethylamin (Verhältnis Ru:P,N-Ligand = 1:2) erzeugter Rutheniumkomplex wies in der Acetophenonreduktion eine den BINAP/DPEN-Ru-Komplexen ähnliche Aktivität auf, jedoch lag der Enantiomerenüberschuss des (*S*)-Produkts lediglich bei 35%.^[28] Zur Entwicklung einer effizienten asymmetrischen Reaktion sind hier weitere Arbeiten notwendig. Es ist erwähnenswert, dass ein von Zhang et al. entwickelter PennPhos/Rhodium-Katalysator die Hydrierung einiger aromatischer Ketone mit bis 96% *ee* ermöglicht (S/C = 100/1, 30 atm H₂).^[43]

α -Tetralon ist ein schwieriges Substrat. Seine Hydrierung mit einem auf (*R*)-XylBINAP/(*S,S*)-DPEN/KOH beruhenden Katalysatorsystem (S/C = 1000/1, 15 atm H₂, 30 °C, 6 h) ergab den (*S*)-Alkohol in lediglich 82 % *ee* (Schema 29).^[28] Für die

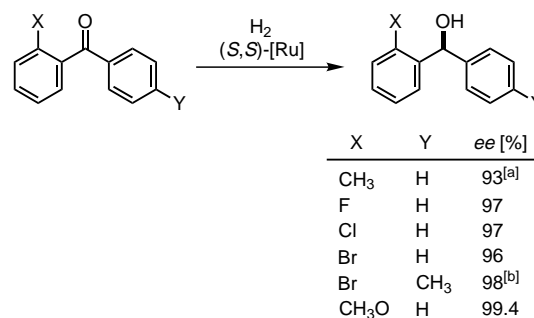


Schema 29. Die asymmetrische Hydrierung von α -Tetralonen.

asymmetrische Hydrierung von 1,2-Benzocycloalken-3-onen werden mit dem von Takaya et al. entwickelten System aus [Ir]{(*R*)-binap}(cod)BF₄ und P[C₆H₄-2-N(CH₃)₂]₂(C₆H₅) bessere Ergebnisse erzielt (S/C ~ 200/1), allerdings erfordert die Reaktion einen Wasserstoffdruck von > 50 atm und Temperaturen bis 90 °C.^[45] Doch für die asymmetrische Hydrierung einfacher Alkylarylketone ist Takayas Katalysatorsystem nicht geeignet. Beispielsweise werden Acetophenon und Valerophenon zu Alkoholen mit lediglich 54 bzw. 3 % *ee* reduziert.^[134] Benzannelierte cyclische Ketone können auf mehrere Arten enantioselektiv in die entsprechenden chiralen Alkohole überführt werden: mit unserer rutheniumkatalysierten Transferhydrierung von 2-Propanol oder Ameisensäure (S/C = 200/1),^[58a, 135] durch Corey-Hydroborierung (S/C = 4/1 – 100/1),^[48, 136, 137] durch Mukaiyamas Co-vermittelte NaBH₄-Reduktion (S/C = 20/1),^[49] durch Rh-katalysierte Hydrosilylierung (S/C = 100/1)^[55b,e,g] oder auch durch Reduktion mit stöchiometrischen Mengen an Aluminiumhydrid- oder Organoborverbindungen.^[138, 139]

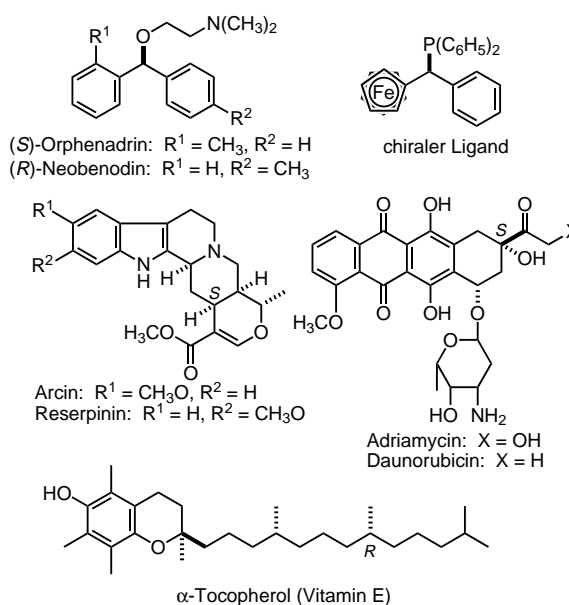
Durch die Verwendung von *trans*-[RuCl₂]{(*S*)-xylbinap}][{(*S*)-daipen}] wird auch die asymmetrische Hydrierung *ortho*-substituierter Benzophenone mit einem S/C-Verhältnis bis zu 20000/1 möglich.^[83, 140, 141] Einige Beispiele sind in Schema 30 aufgeführt.^[126] Das auf diesem Weg zugängliche (*S*)-2-Methylbenzhydrol kann in (*S*)-Orphenadrin überführt werden, einen Wirkstoff mit Antihistamin- und anticholinergischer Aktivität (siehe Schema 31).^[142] Für die Reduktion der Methyl-, Fluor-, Chlor- und Bromderivate wird dasselbe Ausmaß an asymmetrischer Induktion beobachtet, was darauf schließen lässt, dass eine mögliche Interaktion zwischen dem Rutheniummetall und dem Heteroatom nicht ursächlich an der hohen Enantioselektivität beteiligt ist.

Wie zu erwarten, werden einfache *meta*- und *para*-substituierte Benzophenone mit nur geringer Enantioselektivität hydriert: der höchste Wert lag bei 47 % *ee* für die Reduktion von *para*-Trifluormethylbenzophenon. Das für die Synthese des Antihistaminikums (*R*)-Neobenodin (Schema 31)^[142] er-



Schema 30. Die asymmetrische Hydrierung von *ortho*-substituierten Benzophenonen. (*S,S*)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂]{(*S*)-xylbinap}][{(*S*)-daipen}], (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, 8 atm H₂, 28–35 °C. [a] (*S*)-Orphenadrin-Vorläufer; siehe Schema 31. [b] (*R*)-Neobenodin-Vorläufer; siehe Schema 31.

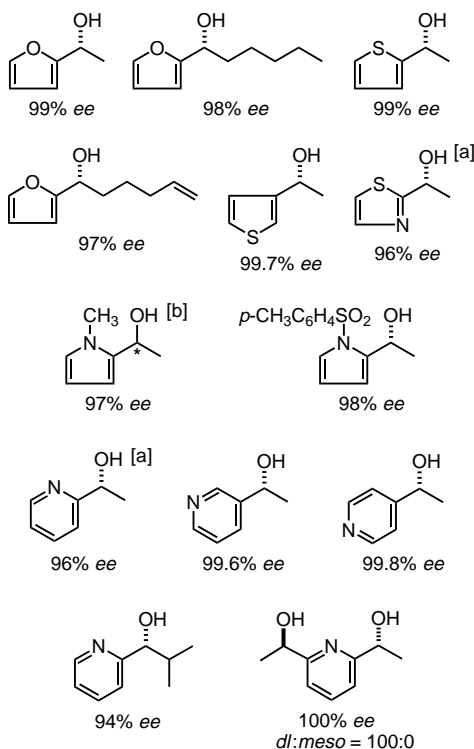
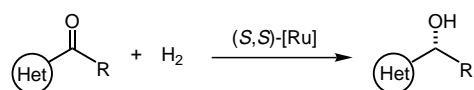
forderliche Zwischenprodukt konnte dagegen mit *o*-Brom-*p*'-methylbenzophenon als Ausgangsstoff für die asymmetrische Hydrierung hergestellt werden.^[83] Ferrocenylphenylketon konnte in Gegenwart des (*S*)-TolBINAP/(*S*)-DAIPEN-Katalysators mit 95 % *ee* zum (*S*)-Alkohol, der Ausgangsverbindung für die unter Konfigurationsretention verlaufende Synthese eines chiralen Ferrocenylphosphans (Schema 31),^[143] hydriert werden.^[83]



Schema 31. Produkte, für deren Synthese die durch chirale Diphosphan/Diamin-Ruthenium-Komplexe katalysierte Hydrierung eine Rolle spielte.

5.2. Heteroaromatische Ketone

Auch eine Reihe von Ketonen mit elektronenreichem oder -armem Heterocyclus können als Substrate eingesetzt werden (Schema 32).^[144] So wurde 2-Acetylfuran (110 g) in 2-Propanol (5 M) bei einem S/C-Verhältnis von 40000/1 in Gegenwart des (*S*)-XylBINAP/(*S*)-DAIPEN-Ru-Katalysators in einer chemoselektiven, den Furanring nicht reduzierenden Reaktion zu (*R*)-1-(2-Furyl)ethanol mit 99 % *ee* hydriert.^[126, 145] Die analogen Hydrierungen von 2- und 3-Acetylthiophen ergaben die chiralen Alkohole mit > 99 % *ee*, ohne dass der Schwefel des Heterocyclus die katalytische



Schema 32. Die asymmetrische Hydrierung heteroaromatischer Ketone. Sie verlief in der Regel mit Ausbeuten > 96%. (S,S)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂]{(S)-xybinap}{(S)-daipen}, (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, 8 atm H₂, 25–30 °C. [a] Unter Zugabe von B[OCH(CH₃)₂]₃ (Keton:Ru:Borat = 2000:1:20). [b] 61% Ausbeute; Absolutkonfiguration nicht bestimmt. Het = Heteroaryl.

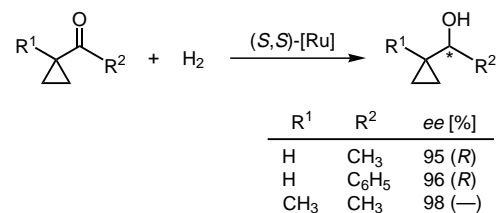
Aktivität beeinflusst hätte. Die Hydrierungen von 2-Acetylthiazol und 2-Acetylpyridin waren unter den Standardbedingungen etwas langsam, nach Zusatz von B[OCH(CH₃)₂]₃^[53, 139] verliefen aber auch diese Reaktionen quantitativ. Bei 3- und 4-Acetylpyridin war der Zusatz von B[OCH(CH₃)₂]₃ nicht nötig. Die zweifache Hydrierung an 2,6-Diacetylpyridin ergab das (R,R)-Diol.^[144, 146] In all diesen Fällen war die Absolutkonfiguration die gleiche wie bei den entsprechenden aromatischen Ketonen. Die Methode ist demnach ähnlich allgemein einsetzbar wie die asymmetrische Hydroborierung.^[48, 51c, 139, 141i, 147] Acetylthiophene können auch mit einer Kombination aus BICP (einem chiralen 1,4-Diphosphan) und DPEN enantioselektiv hydriert werden,^[47] und 2-Acetylfuran kann auch durch asymmetrische Hydrierung mit einem PennPhos/Rhodium-Komplex^[43] oder durch asymmetrische Transferhydrierung mit Ameisensäure in Gegenwart eines chiralen Rutheniumkomplexes reduziert werden.^[135b]

Chirale 1-(3-Pyridyl)- und 1-(4-Pyridyl)ethanole sind für die stereoselektive Addition an racemische α -Arylcarbonreanhydride verwendet worden, wodurch diastereomerenangereicherte Ester entstehen.^[148] So diente (R)-1-(3-Pyridyl)ethanol als Intermediat für die Synthese von Heteroyohimbinalkaloiden wie Arcin und Reserpinin (Schema 31),^[149]

(S,S)- und (R,R)-2,6-Di(1-hydroxyethyl)pyridin wurden für die Synthese von tridentaten P,N,P-Liganden mit C₂-Symmetrie verwendet,^[150] und die beschriebenen Alkyl(2-thiazolyl)methanole können in synthetisch wertvolle chirale α -Hydroxyaldehyde umgewandelt werden.^[151]

5.3. Cyclopropylketone

Die Hydrierung von Cyclopropylmethylketon führt in Gegenwart des (S)-XylBINAP/(S)-DAIPEN-Katalysators und (CH₃)₃COK zum (R)-Alkohol mit 95% ee, ohne dass eine Spaltung des Dreirings auftritt (Schema 33).^[128] Im

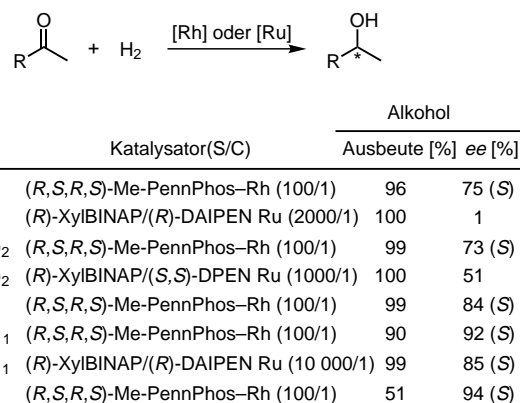


Schema 33. Die asymmetrische Hydrierung von Cyclopropylketonen. Komplex (S,S)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂]{(S)-xylbinap}{(S)-daipen}, (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, 8 oder 10 atm H₂, 28 °C.

Übergangszustand tragen elektronische Effekte der Cyclopropylgruppe entscheidend zur stereochemischen Lenkung bei.^[141f] Cyclopropylphenylmethanol wird mit 96% ee und umgekehrter asymmetrischer Induktion erhalten,^[128] und die Hydrierung von 1-Acetyl-1-methylcyclopropan ergibt das Reduktionsprodukt mit 98% ee (unbekannte Absolutkonfiguration).^[28] Das strukturell ähnliche Pinacolon reagierte unter diesen Bedingungen nicht.

5.4. Dialkylketone

Eine asymmetrische Hydrierung von einfachen Dialkylketonen ist nach wie vor schwierig. Die durch den (R)-XylBINAP/(R)-DAIPEN-Komplex und (CH₃)₃COK katalysierte Hydrierung von Cyclohexylmethylketon (S/C = 10000/1) führt zum (S)-Alkohol mit 85% ee (Schema 34), während 2-Nonanon nahezu racemisches 2-Nonanol liefert.^[128] Die

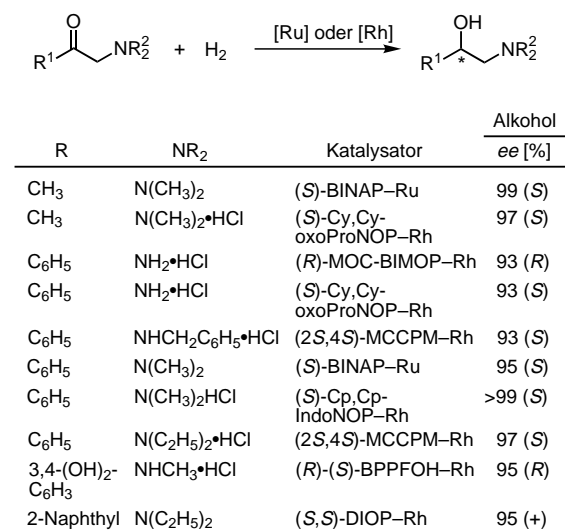


Schema 34. Die asymmetrische Hydrierung von Dialkylketonen. Für die Strukturen der chiralen Liganden siehe Schema 7 und 23.

Hydrierung von 4-Phenyl-2-butanon mit dem (*R*)-Xyl-BINAP/(*S,S*)-DPEN-Katalysator gibt 4-Phenyl-2-butanol mit 51 % *ee*.^[28] Der gegenwärtig beste Katalysator für derartige Reduktionen ist ein PennPhos-Rhodium-Komplex, allerdings ist hier eine Verbesserung der Katalysatoraktivität (*S/C* = 100/1) wünschenswert.^[43] Ein DEGUPHOS-Rhodium-Komplex ermöglicht die Hydrierung von Pinacolon mit 84 % *ee*.^[44] Die heterogene Hydrierung von 2-Alkanonen in Gegenwart von mit Weinsäure modifiziertem Raney-Nickel und einem Überschuss an Pivalsäure führt zu 2-Alkanolen mit bis zu 85 % *ee*.^[152] Es ist auch bekannt, dass 2,5-Dimethylborolan einige Alkanone zu Alkoholen mit hoher optischer Reinheit reduziert.^[53]

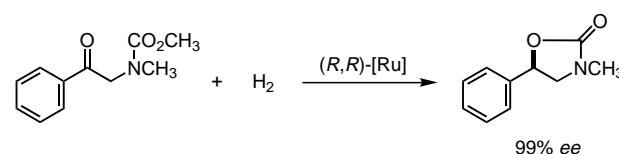
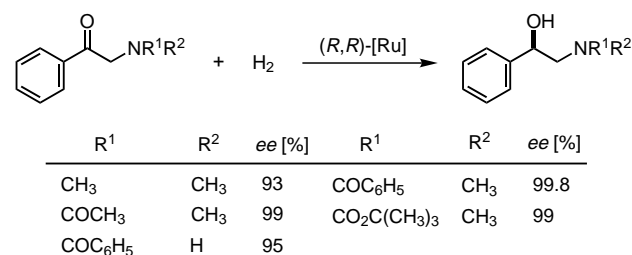
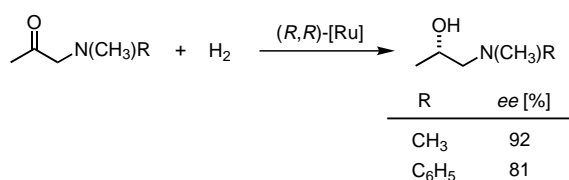
5.5. Aminoketone

Kumada und Mitarbeiter waren die ersten, die sich mit der Entwicklung einer asymmetrischen Hydrierung von 2-(Alkylamino)acetophenon-Derivaten unter Einsatz von chiralen (Ferrocenylphosphan)rhodium-Komplexen beschäftigten.^[153] Die Hydrierung von 2-(Diethylamino)acetophenon-Hydrochlorid in Methanol mit Achiwas MCCPM-Rh-Komplex (*S/C* = 100000/1, 20 atm H₂, 50 °C, 20 h) lieferte das Produkt mit 96 % optischer Ausbeute.^[154] Weitere Beispiele sind in Schema 35 gezeigt.^[153–155] Auch BINAP-Ru-Katalysato-



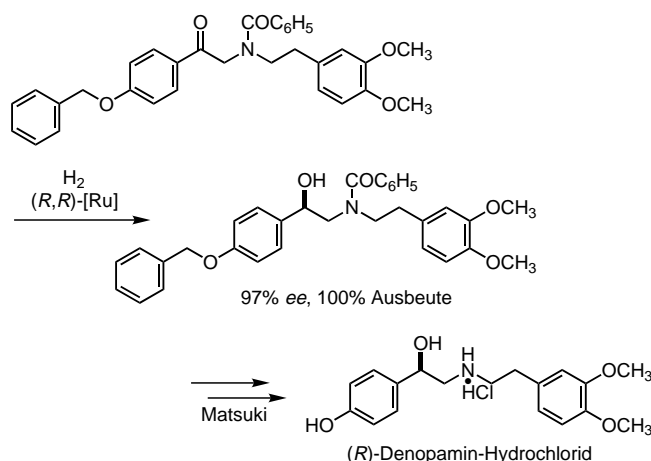
Schema 35. Die asymmetrische Hydrierung von α -Aminoketonen mit chiralen Ruthenium- und Rhodiumkatalysatoren. Für die Strukturen der chiralen Liganden siehe Schema 7 und 23.

ren führen zu hoch enantioselektiven Hydrierungen von α -Dialkylaminoketonen (*S/C* = 1000/1, siehe Schema 2),^[22, 156] die katalytische Aktivität ist jedoch nur mäßig und erfordert einen Wasserstoffdruck bis zu 100 atm. Der XylBINAP/DAIPEN-Ru-Komplex scheint ein für diese Substratklasse effizienter Katalysator zu sein: So kann α -(Dimethylamino)acetone mit dem (*R,R*)-Katalysator bei einem *S/C*-Verhältnis von 2000/1 unter 8 atm H₂ zum (*S*)-Alkohol mit 92 % *ee* hydriert werden (Schema 36).^[157] Diese Reaktion verläuft nicht über die Koordination der Aminogruppe an das Rutheniumzentrum, was auch daran zu sehen ist, dass die



Schema 36. Asymmetrische Hydrierung von α -Aminoketonen. Reaktionsbedingungen: (*R,R*)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂{(*R*)-XylBINAP}]{(*R*)-DAIPEN}], (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, *S/C* = 2000/1, 8 atm H₂, 25 °C.

Enantioselektivität entgegengesetzt ist zu der, die mit den Diamin-freien BINAP-Ru-Katalysatoren auftritt, die für solche β -Ketoester-Substrate eine Stickstoff/Ruthenium-Chelatstruktur präferieren (Schema 3).^[9–11] 2-(Dimethylamino)acetophenon wurde mit dem (*R,R*)-Katalysator unter 8 atm H₂ zum (*R*)-Alkohol mit 93 % *ee* reduziert (Schema 36). Die Hydrierung des in Schema 37 gezeigten α -Amidoketons

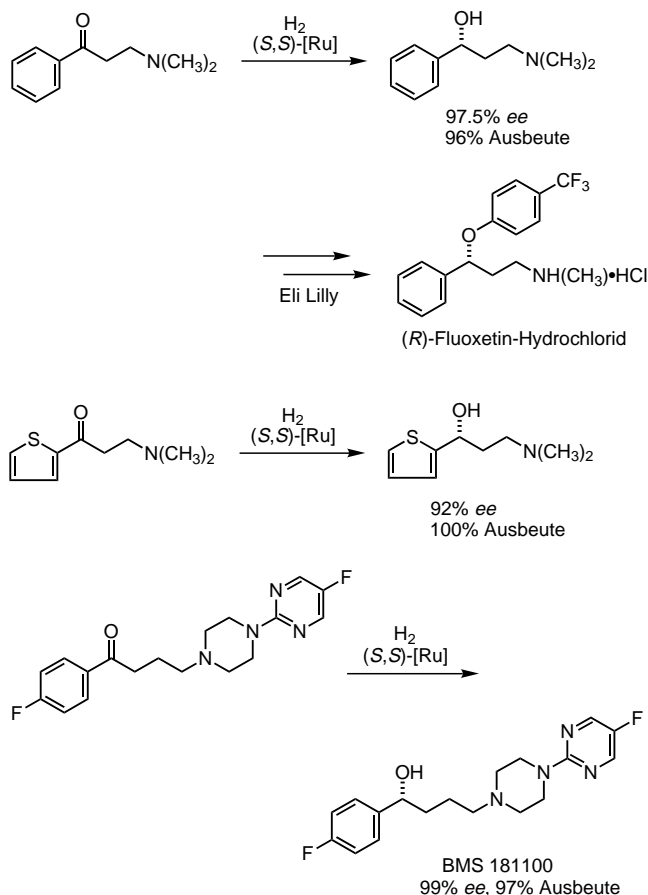


Schema 37. Asymmetrische Synthese von (*R*)-Denopamin. Reaktionsbedingungen für die Hydrierung: (*R,R*)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂{(*R*)-xylbinap}]{(*R*)-daipen}], (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, *S/C* = 2000/1, 8 atm H₂, 25 °C.

wurde als Schlüsselschritt in der enantioselektiven Synthese von (*R*)-Denopamin verwendet, einem β_1 -Rezeptoragonisten zur Behandlung bei Stauungsinsuffizienz des Herzens.^[157–159] Auch in dieser Reaktion verhält sich das geschützte 2-Ami-

noacetophenon wie ein einfaches aromatisches Keton; die Amidogruppe übt keinerlei direkten Einfluss aus.

Ebenfalls erfolgreich wurde der XylBINAP/DAIPEN-Ru-Komplex in der asymmetrischen Hydrierung einiger β - und γ -Aminoketone eingesetzt. So ergab die Reduktion von 3-(Dimethylamino)propiofenon mit dem (*S*)-XylBINAP/(*S*)-DAIPEN-Komplex bei einem S/C-Verhältnis von 10000/1 den (*R*)-Aminoalkohol mit 97,5 % *ee* (Schema 38),^[157] ein



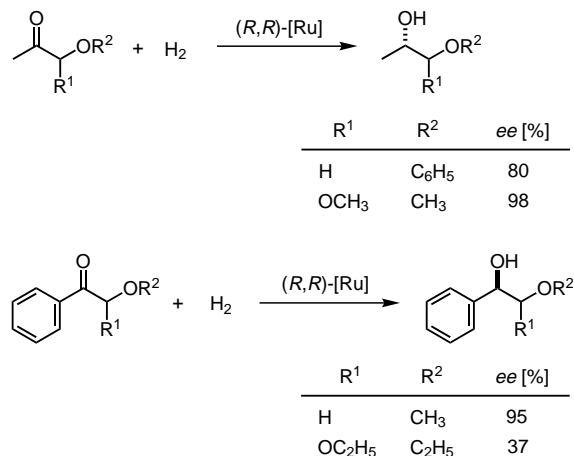
Schema 38. Die asymmetrische Hydrierung von β - und γ -Aminoketonen, unter anderem als Teil der Synthesen von Fluoxetin und BMS 181100. Reaktionsbedingungen für die Hydrierungen: (*S,S*)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂]{(*S*)-xylbinap}{(*S*)-daipen}], (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, S/C = 2000/1 oder 10000/1, 8 atm H₂, 25 °C.

Intermediat in der Synthese des selektiven Serotoninaufnahme-Inhibitors (*R*)-Fluoxetin.^[160] Eli Lilly verkauft racemisches Fluoxetin-Hydrochlorid als Antidepressivum unter dem Namen Prozac mit einem Marktvolumen von 2,6 Milliarden US-\$ (1997),^[161] wobei das (*R*)-Enantiomer das wirksamere Isomer ist. Darüber hinaus ermöglicht die Hydrierung des in Schema 38 gezeigten γ -Aminoketons (S/C = 10000/1) eine direkte asymmetrische Synthese des Antipsychotikums BMS 181100.^[157, 162] Diese Vorgehensweise ist der Reaktion mit einem chiralen Rhodiumkomplex überlegen, da letztere hohe Katalysatormengen (S/C = 200/1–1000/1) und relativ hohen Wasserstoffdruck (30–50 atm) benötigt.^[155d, 163]

Zusammenfassend ist unsere asymmetrische Hydrierung somit auch in der Synthese eines breiten Spektrums pharmazeutisch bedeutsamer chiraler Aminoalkohole und ihrer Derivate einsetzbar.

5.6. α -Alkoxyketone

α -Phenoxyacetone und 2-Methoxyacetophenon konnten unter 8 atm H₂ in Gegenwart des (*R*)-XylBINAP/(*R*)-DAIPEN-Komplexes zum entsprechenden (*S*)- (80 % *ee*) bzw. (*R*)-Alkohol (95 % *ee*) hydriert werden (Schema 39).^[28] Die Hydrierung des Dimethylacetals von Pyruvaldehyd ergab den



Schema 39. Asymmetrische Hydrierung von α -Alkoxyketonen. Komplex (*R,R*)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂]{(*R*)-xylbinap}{(*R*)-daipen}], (CH₃)₃COK, (CH₃)₂CHOH, S/C = 2000/1, 8 atm H₂, 25–28 °C.

(*S*)-Alkohol mit 98 % *ee*,^[28] während die Reduktion von 2,2-Diethoxyacetophenon den (*R*)-Alkohol mit nur 37 % *ee* lieferte.^[28] Folglich wirkt die Alkoxy- oder Phenoxygruppe stereodirigierend, wobei diese Eigenschaft jedoch nicht auf eine direkte Koordination mit dem Katalysator zurückgeführt werden kann. Der Einfluss eines Phenylrests ist enorm. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig zu wissen, dass einige chirale Rhodiumkomplexe das Dimethylacetal von Pyruvaldehyd mit bis zu 75 % *ee* hydrieren.^[164] Mit China-Alkaloiden modifizierte Pt/Al₂O₃-Katalysatoren ergeben den chiralen Alkohol mit bis zu 97 % *ee*.^[165]

5.7. Ungesättigte Ketone

Die effiziente asymmetrische Hydrierung von α,β -ungesättigten Ketonen ist immer noch nicht befriedigend gelöst und stand daher im Zentrum unserer Bemühungen. Chirale Allylalkohole sind nicht nur um ihrer selbst willen, sondern auch in Zusammenhang mit Claisen-Reaktionen und zahlreichen S_N2'-Substitutionen bedeutsam.^[166–168]

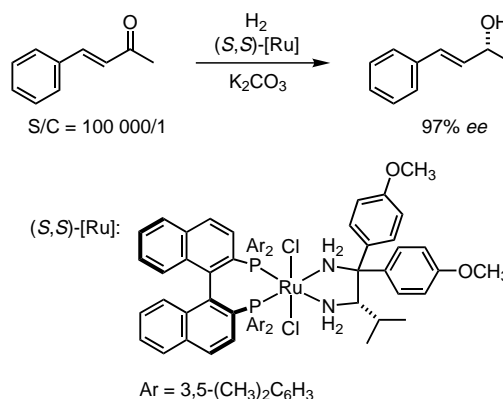
Eine reduktive Umwandlung von α,β -ungesättigten Ketonen in Allylalkohole gelang mit stöchiometrischen Mengen an Metallhydriden.^[51a, 55d,e,h, 130a, 136, 138, 141f, 169–171] Alternativ können chirale Allylalkohole über eine kinetische Racematspaltung mittels Sharpless-Epoxidierung (acyclische Substrate),^[172] unsere rutheniumkatalysierte Hydrierung^[173] oder unsere Transferhydrierung (cyclische Substrate)^[174] erhalten werden. Die eigentlich ideale stereoselektive Hydrierung von Alkenylketonen ist wegen der konformativen Flexibilität der Ausgangsverbindungen und der Gegenwart der beiden unge-

sättigten funktionellen Gruppen, C=C und C=O, von denen erstere bei Hydrierungen im Regelfall reaktiver ist, sehr schwierig. Ein BINAP-Ir-Komplex ist in der Lage, Benzalaceton mit 65 % optischer Ausbeute und 97 % Ketoselektivität zu hydrieren.^[93] Wir hatten zuvor bereits gefunden, dass die Reduktion dieses Substrats mit einem in situ gebildeten BINAP/DPEN-Ru-Katalysator in 2-Propanol und KOH vollständige Ketoselektivität, allerdings nur 70 % optische Ausbeute ergab.^[97] Darüber hinaus verträgt sich die Empfindlichkeit einiger einfacher Enone gegenüber basischen Bedingungen nicht mit den Standardbedingungen unseres Hydriersystems.

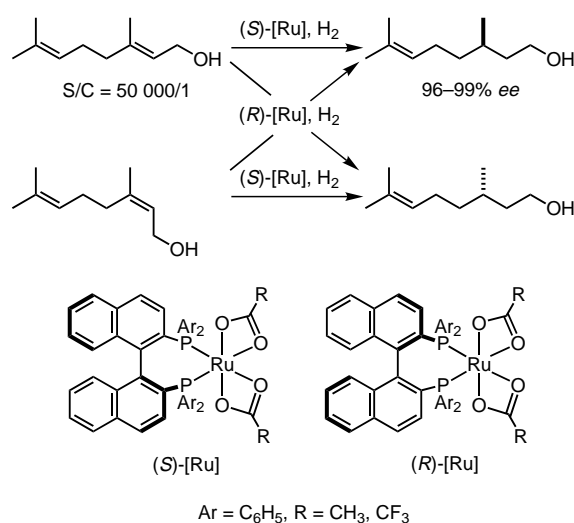
Glücklicherweise konnte dieses langwierige Problem durch die Entwicklung des XylBINAP/DAIPEN-Ru-Katalysators und Einsatz von K₂CO₃, im Gegensatz zu den sonst üblichen Additiven KOH und (CH₃)₃COK eine schwache Base, vor wenigen Jahren gelöst werden.^[128] In Gegenwart von (*S*)-XylBINAP/(*S*)-DAIPEN-RuCl₂ (8.3 mg) und K₂CO₃ (9.4 g) ließ sich Benzalaceton (100 g) in 2-Propanol (150 mL) (S/C = 100 000/1, 2.7 M Lösung) unter 80 atm H₂ mit 97 % *ee* zum (*R*)-Alkohol reduzieren (Schema 40a). Betrug das S/C-Verhältnis 10 000/1, konnte die Hydrierung glatt unter 10 atm H₂ durchgeführt werden. Es ist bemerkenswert, dass im Reaktionsprodukt nicht einmal Spuren einer C=C-Reduktion zu finden waren, gerade auch vor dem Hintergrund, dass die verwandten, bereits früher von uns entwickelten Diamin-freien BINAP-Ru-Komplexe eine sehr hohe katalytische Aktivität für die Hydrierung von C=C-Bindungen in allylischen Alkoholen wie Geraniol und Nerol aufweisen (Schema 40b).^[175] Die Chemie dieser beiden Systeme ist also vollkommen unterschiedlich.

Schema 41 zeigt die asymmetrische Hydrierung strukturell flexibler Enone mit unterschiedlichem Substitutionsmuster zu den entsprechenden Allylalkoholen.^[126, 128] Das stark basenempfindliche 3-Nonen-2-on kann in seinen Allylalkohol mit 97 % *ee* überführt werden, wenn in verdünnter Lösung (0.1 M) gearbeitet wird, um unerwünschte Polymerisation zu vermeiden. Die durch den (*R*)-XylBINAP/(*R*)-DAIPEN-Ru-Komplex katalysierte Hydrierung von (*E*)-6-Methyl-2-hepten-4-on führt zum (*S*)-Allylalkohol mit 90 % *ee*, einem Schlüsselbaustein für die Synthese der Seitenkette von α -Tocopherol (Vitamin E, siehe Schema 31).^[128, 176] Höher-substituierte und weniger basenempfindliche Enone können durch Einsatz der üblichen Basen einfach und schneller hydriert werden. 1-Acetylcycloalkene wurden so mit hohem *ee*-Wert zu den 1-Hydroxyethylcycloalkenen reduziert. Durch diese Methode ist auch ein Schlüsselintermediat in der asymmetrischen Synthese von Anthracyclin-Antibiotika (Adriamycin und Daunorubicin in Schema 31) zugänglich.^[97, 177] β -Ionon wurde zu β -Ionol mit 94 % *ee* reduziert, und die Hydrierung von (*E*)-4-(2-Thienyl)-3-buten-2-on ergab den chiralen Allylalkohol, in dem Doppelbindung und Thiophenring unverändert intakt waren.^[28] Wie schon bei der Hydrierung von aromatischen Ketonen ist eine Kombination von (*S*)-Diphosphan und (*S*)-Diamin [oder (*R*) und (*R*)] für eine hohe Enantioselektivität unabdingbar. Ein aromatischer und ein Vinylrest führen zu geringer Selektivität: Chalkon konnte nur mit 42 % *ee* in seinen Allylalkohol überführt werden.^[28] Bei einfachen Vinylketonen treten 1,2- und 1,4-Reduktion konkurrierend auf.

a) selektive Synthese eines Allylalkohols



b) selektive Reaktionen von Allylalkoholen

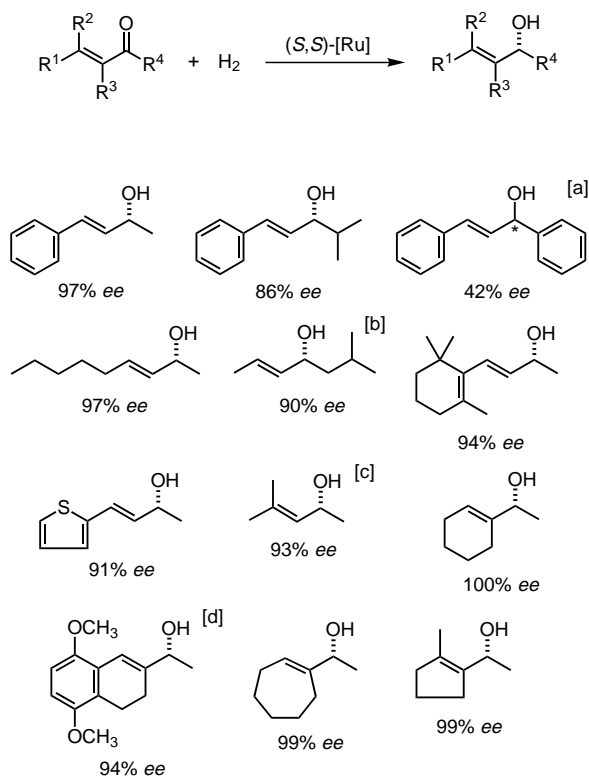


Schema 40. Rutheniumkatalysierte asymmetrische Hydrierung von a) Benzalaceton ((CH₃)₂CHOH, 80 atm H₂, 30 °C, 100 % Ausbeute) und b) Geraniol und Nerol (CH₃OH, 30 atm H₂, 18–20 °C, 97–100 % Ausbeute).

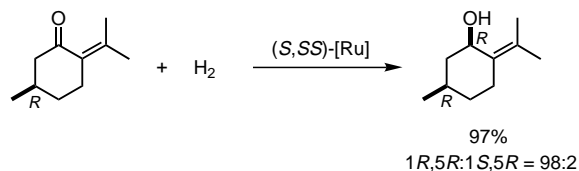
So ergibt die Reaktion von 2-Methyl-1-decen-3-on unter 8 atm H₂ in Gegenwart des (*S*)-XylBINAP/(*S*)-DAIPEN-Katalysators eine Mischung aus dem erwarteten (*R*)-Allylalkohol (99 % *ee*), dem gesättigten Keton und dem gesättigten Alkohol im Verhältnis 59:40.5:0.5.^[28]

(*R*)-Pulegon, ein chirales *s-cis*-Enon, wurde unter 8 atm H₂ von einem einfachen (*S*)-BINAP/(*S,S*)-DPEN-Katalysator in 97 % Ausbeute in eine 98:2-Mischung der diastereomeren (1*R*,5*R*)- und (1*S*,5*R*)-Alkohole überführt; daneben entstanden zu 1.8 % weitere Verbindungen (Schema 42).^[178] Mit einem (*R*)-BINAP/(*R,R*)-DPEN-Katalysator war die Diastereoselektivität etwas geringer [(1*R*,5*R*): (1*S*,5*R*) = 95:5], und es entstand zusätzlich (1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropenyl-5-methylcyclohexanol (9.7 %).

Manche cyclischen Enone können ebenfalls mit hoher Enantiodifferenzierung reduziert werden: Schema 43 zeigt die nützliche Anwendung unseres Katalysatorsystems in der Chemie von Mori.^[179] Wird 2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexenon mit dem (*S*)-TolBINAP/(*R,R*)-DPEN-Ru/(CH₃)₃COK-Katalysatorsystem in 2-Propanol unter 10 atm H₂ bei Raumtem-

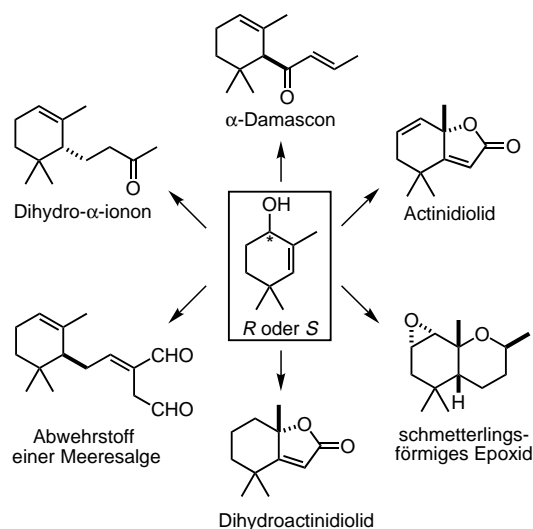
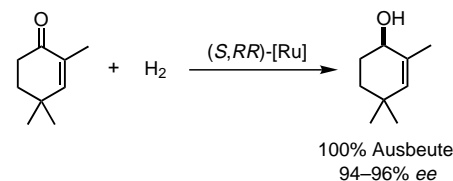


Schema 41. Die asymmetrische Hydrierung von α,β -ungesättigten Ketonen. Die Ausbeuten sind $>96\%$. $(\text{S},\text{S})\text{-[Ru]} = \text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{S})\text{-xylbinap}]\{(\text{S})\text{-daipen}\}$, K_2CO_3 oder $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, 8–10 atm H_2 ($\text{S}/\text{C} = 2000/1 - 13000/1$) oder 80 atm H_2 ($\text{S}/\text{C} = 100000/1$), 25–30 °C. [a] Absolute Konfiguration nicht bestimmt. [b] Ein Zwischenprodukt in der Synthese der Seitenkette von α -Tocopherol (siehe Schema 31). [c] Reduktion mit einem $(\text{S})\text{-XylBINAP}/(\text{S},\text{S})\text{-DPEN-Ru}$ -Katalysator. [d] Das mit einem $(\text{R})\text{-BINAP}/(\text{R},\text{R})\text{-DAIPEN-Ru}$ -Katalysator erhältliche (S) -Enantiomer ist ein Zwischenprodukt in der Synthese von Anthracyclin-Antibiotika (siehe Schema 31).



Schema 42. Die diastereoselektive Hydrierung von Pulegon. $(\text{S},\text{SS})\text{-[Ru]} = [\text{RuCl}_2(\text{S})\text{-binap}](\text{dmf})_n$, $(\text{S},\text{S})\text{-DPEN}$, KOH , $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, $\text{S}/\text{C} = 250/1$, 8 atm H_2 , 28 °C.

peratur mit einem S/C -Verhältnis von 10000/1 hydriert, wird ausschließlich die Carbonylfunktion gesättigt – $(\text{R})\text{-2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexenol}$ entsteht mit 94% ee in 100% Ausbeute.^[79, 178] Eine noch höhere Enantioselektivität (96% ee) resultierte bei tieferer Temperatur (0 °C).^[180] Die so erhaltenen chiralen Alkohole können in Claisen-Reaktionen in eine Reihe von Geruchsstoffen auf Carotenoidbasis und andere bioaktive Terpene umgewandelt werden.^[179, 181] Die Selektivität der Katalyse scheint hier im Wesentlichen von den Synergieeffekten der chiralen Diphosphan- und Diaminliganden und von der Struktur der Ketone abzuhängen, wobei in diesem Fall für eine hohe stereochemische Induktion die Kombination von $(\text{S})\text{-BINAP}$ und $(\text{R},\text{R})\text{-DPEN}$ [oder (R) und (S,S)] notwendig ist. Eine Reduktion mit dem isomeren



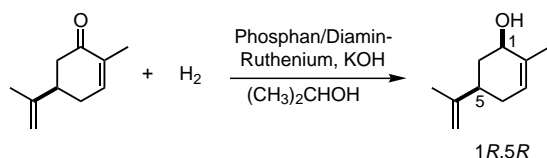
Schema 43. Die Verbindung zwischen der Ru-katalysierten asymmetrischen Hydrierung und der Chemie von Mori. Reaktionsbedingungen für die Hydrierungen: $(\text{S},\text{RR})\text{-[Ru]} = \text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{S})\text{-tolbinap}]\{(\text{R},\text{R})\text{-dpn}\}$, $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, $\text{S}/\text{C} = 10000/1$ bei 10 atm H_2 und 28 °C oder $\text{S}/\text{C} = 500/1$ bei 8 atm H_2 und 0 °C.

$(\text{R})\text{-BINAP}/(\text{R},\text{R})\text{-DPEN}$ -Katalysator ergab das (S) -konfigurierte Produkt mit lediglich 26% ee.^[79, 178] Auch erwies sich der BINAP/DPEN -Katalysator hinsichtlich der Enantioselektivität dem $(\text{S})\text{-XylBINAP}/(\text{R},\text{R})\text{-DPEN}$ -System (80% ee) als überlegen.^[28]

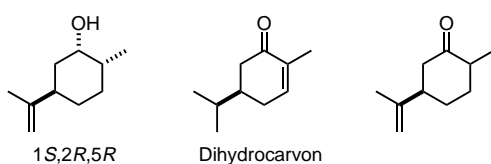
Um eine hohe Stereinduktion bei der Reduktion der Carbonylgruppe zu gewährleisten, ist ein Methylsubstituent in C-2-Position unabdingbar. Die Hydrierung von unsubstituiertem 2-Cyclohexenon mit dem $(\text{R})\text{-BINAP}/(\text{R},\text{R})\text{-DPEN}$ -Katalysator liefert unter 4 atm H_2 eine Mischung aus $(\text{R})\text{-2-Cyclohexenol}$ (58% ee, 65% Ausbeute), Cyclohexanol (2%) und polymeres Nebenprodukt (30%).^[178, 182] Mit dem gleichen Katalysator wird 3-Methyl-2-cyclohexenon in 99% Ausbeute zu $(\text{R})\text{-3-Methyl-2-cyclohexenol}$ mit 45% ee reduziert. Die Reaktion von 4,4-Dimethyl-2-cyclohexenon mit einem $(\text{S})\text{-BINAP}/(\text{R},\text{R})\text{-DPEN}$ -Katalysator ergibt quantitativ $(\text{S})\text{-4,4-Dimethyl-2-cyclohexenol}$, jedoch mit lediglich 47% ee. Für solche Enonsubstrate sind geeignete Katalysatoren und Reaktionsbedingungen also noch nicht gefunden. Gegenwärtig sind in 2-Position unsubstituierte enantiomerenreine 2-Cyclohexenole katalytisch effizient nur durch kinetische Racematspaltung mittels asymmetrischer Hydrierung^[173] oder durch eine durch chirale Rutheniumkomplexe katalysierte asymmetrische Transferhydrierung^[174] zugänglich.

Gleich eine ganze Reihe von Selektivitätsproblemen wirft $(\text{R})\text{-Carvon}$ mit seinen drei Doppelbindungen und dem stereogenen Zentrum an C-5 auf: 1) 1,2-/1,4-Selektivität bezüglich der α,β -Enoneinheit, 2) Chemo- und stereoselektive Hydrierung

lich der konjugierten und der isolierten C=C-Bindung und 3) *cis-trans*-Diastereoselektivität bezüglich des Substituenten an C-5 bei der C=O-Reduktion. Ohne Steuerung der Selektivität sind 17 unterschiedliche Hydrierungsprodukte denkbar! Tatsächlich gelang die Hydrierung dieses Dienons unter 4 atm H₂ mit dem (*S*)-BINAP/(*R,R*)-DPEN-Katalysator, wobei sowohl perfekte Chemo- als auch vollständige Diastereoselektivität erzielt wurden, sodass als einziges Produkt (*1R,5R*)-Carveol in 100% Ausbeute anfiel (Schema 44).^[178]



Phosphan	Diamin	Alkohol	
		Ausbeute [%]	<i>cis:trans</i>
(<i>S</i>)-BINAP	(<i>R,R</i>)-DPEN	100	100:0
(<i>S</i>)-BINAP	(<i>S,S</i>)-DPEN	93	87:13
(<i>R</i>)-BINAP	(<i>R,R</i>)-DPEN	98	88:12
(<i>R</i>)-BINAP	(<i>S,S</i>)-DPEN	98	34:66
P(C ₆ H ₅) ₃	(<i>R,R</i>)-DPEN	97	95:5
P(C ₆ H ₅) ₃	NH ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂	93	81:19



Schema 44. Die stereoselektive Hydrierung von (*R*)-Carvon.

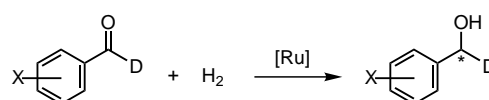
Offensichtlich werden Stereoselektivität und Reaktionsgeschwindigkeit entscheidend von der Absolutkonfiguration des Substrats beeinflusst, was daraus folgt, dass das (*R*)-Dienon mit dem enantiomeren (*R*)-BINAP/(*S,S*)-DPEN-Katalysator eher langsam reduziert wurde und dabei eine 34:66-Mischung der diastereomeren Alkohole [*cis*-(*1R,5R*) und *trans*-(*1S,5R*)] erhalten wurde. Die Verwendung eines achiralen Katalysators auf der Basis von P(C₆H₅)₃/NH₂(CH₂)₂NH₂ ergab den Allylalkohol in 93% Ausbeute (*cis:trans* = 81:19) zusammen mit 7% des 2,3-gesättigten (*1S,2R,5R*)-Produkts, das aus einer 1,4-Addition und anschließender diastereoselektiver C=O-Reduktion entstand. Bemerkenswerterweise wird Carvon in Gegenwart des [RhCl{P(C₆H₅)₃}₃]-Katalysators in Toluol vollkommen selektiv an der nichtkonjugierten C-C-Doppelbindung zu (*R*)-5-Isopropyl-2-methyl-2-cyclohexanon [(*R*)-Dihydrocarvon] hydriert.^[183] Die stöchiometrische Reduktion von Carvon mit L-Selectride in THF bei -78°C ergibt ausschließlich das 1,4-Reduktionsprodukt (*R*)-Isopropenyl-2-methylcyclohexanon (*trans:cis* = 81:19),^[178, 184] wohingegen äquimolare Mengen an NaBH₄ und CeCl₃ in Methanol quantitativ zu einer 97:3-Mischung von (*1R,5R*)-Carveol und dem (*1S,5R*)-Isomer führen.^[178, 185]

Asymmetrische Hydrierverfahren zur Umwandlung von Ketonen mit einer C-C-Dreifachbindung in α -Position in

chirale Propargylalkohole sind noch unbekannt.^[99] Für eine derartige enantioselektive Reduktion eignen sich bisher nur die rutheniumkatalysierte Transferhydrierung mit 2-Propanol^[186] und die Reduktion mit Metallhydridreagentien.^[169c, 187-190]

5.8. 1-Deuterobenzaldehyd

Chirale 1-deuterierte Alkohole sind für mechanistische Studien chemischer und biochemischer Reaktionen von Interesse.^[191] Die Hydrierung von 1-Deutero-*o*-methylbenzaldehyd mit dem (*S*)-TolBINAP/(*S*)-DAIPEN-Ru-Komplex und Base bei 28°C und 8 atm H₂ ergab den (*S*)-Alkohol mit 89% *ee* (Schema 45).^[28] Dies ist die entgegengesetzte Ab-



X	Katalysator	Alkohol
		<i>ee</i> [%]
H	<i>trans</i> -[RuCl ₂ {(<i>S</i>)-tolbinap}]{(<i>S</i>)-daipen}] + (CH ₃) ₃ COK	46 (<i>S</i>)
H	[Ru(OCOCH ₃) ₂]{(<i>R</i>)-binap}] + HCl	65 (<i>S</i>)
2-CH ₃	<i>trans</i> -[RuCl ₂ {(<i>S</i>)-tolbinap}]{(<i>S</i>)-daipen}] + (CH ₃) ₃ COK	89 (<i>S</i>)
2-Br	[Ru(OCOCH ₃) ₂]{(<i>R</i>)-binap}] + HCl	89 (<i>S</i>)
3-Cl	[Ru(OCOCH ₃) ₂]{(<i>R</i>)-binap}] + HCl	73 (—)
4-Cl	[Ru(OCOCH ₃) ₂]{(<i>R</i>)-binap}] + HCl	70 (—)

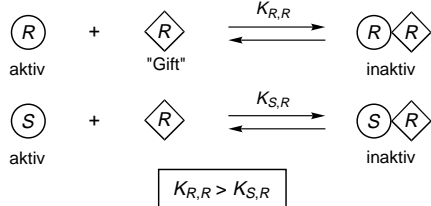
Schema 45. Die asymmetrische Hydrierung von 1-Deuterobenzaldehyden mit chiralen Rutheniumkomplexen.

solutkonfiguration wie bei der Hydrierung von *o*-Methylacetophenon mit demselben Katalysatorsystem [(*R*)-Alkohol in 99% *ee*, siehe Tabelle 2].^[79] Das XylBINAP/DAIPEN-System war weniger selektiv. 1-Deuterobenzaldehyd selbst wurde mit lediglich 46% *ee* reduziert.^[28] Mit [Ru(OCOCH₃)₂]{(*R*)-binap}] unter stark sauren Bedingungen wurden die (*S*)-konfigurierten 1-deuterierten Alkohole mit bis zu 89% *ee* erhalten (Schema 45).^[192] Doch auch hier ist die Transferhydrierung mit einem chiralen Arenrutheniumkomplex und 2-Propanol oder Ameisensäure der reinen Hydrierung noch überlegen.^[193] Die Reduktion von Aldehyden nach Corey, Bakshi und Shibata^[48] mit deuteriertem Catecholboran ergibt die chiralen primären Alkohole mit bis zu 95% *ee*.^[136c]

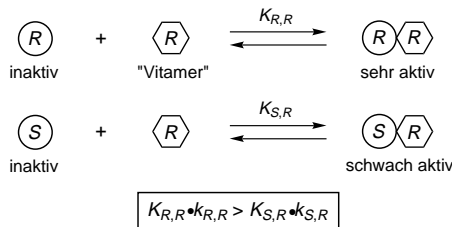
6. Asymmetrische Aktivierung

Racemische Katalysatoren führen üblicherweise zu racemischen Produkten. Es ist jedoch in manchen Fällen möglich, die chemischen Eigenschaften enantiomerer Moleküle durch nichtracemische Verbindungen in ihrer Umgebung, die Assoziate mit ihnen bilden, entscheidend zu beeinflussen.^[132] Diastereomere Wechselwirkungen führen zu unterschiedlicher Stabilität (K_{R^*,R^*} gegenüber K_{S^*,R^*}) und Reaktivität (k_{R^*,R^*} gegenüber k_{S^*,R^*}) der Assoziate, was einzigartige Konsequenzen hat. Wie in Schema 46a illustriert, wird für den Fall, dass

a) asymmetrische Desaktivierung ("chiral poisoning")



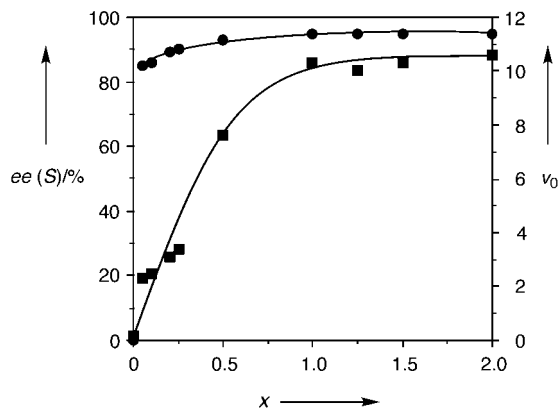
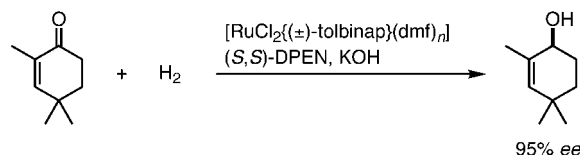
b) asymmetrische Aktivierung



Schema 46. Strategien zur asymmetrischen Katalyse mit racemischen Metallkomplexen. a) Asymmetrische Desaktivierung und b) asymmetrische Aktivierung durch nichtracemische Additive.

einer der beiden enantiomeren Katalysatoren selektiv durch ein nichtracemisches Additiv desaktiviert werden kann (eine solche Verbindung wird daher häufig als „Gift“ bezeichnet), eine asymmetrische Katalyse durch das verbleibende Enantiomer möglich.^[194] Eine komplementäre Strategie unter Verwendung racemischer Ausgangsstoffe liegt in der asymmetrischen Aktivierung von racemischen Metallkomplexen durch ein nichtracemisches Additiv,^[76, 195] das wir als Vitamer bezeichnen (Schema 46b). Wenn der diastereomere Katalysator, der durch die enantioselective Aktivierung eines racemischen Metallkomplexes gebildet wird, die richtige Struktur hat, kann er eine hoch selektive asymmetrische Reaktion ermöglichen. Eine solche Vorgehensweise ist durch Aktivierung von racemischen Diphosphanruthenium-Komplexen mit einem enantiomerenreinen 1,2-Diamin als Vitamer realisiert worden.

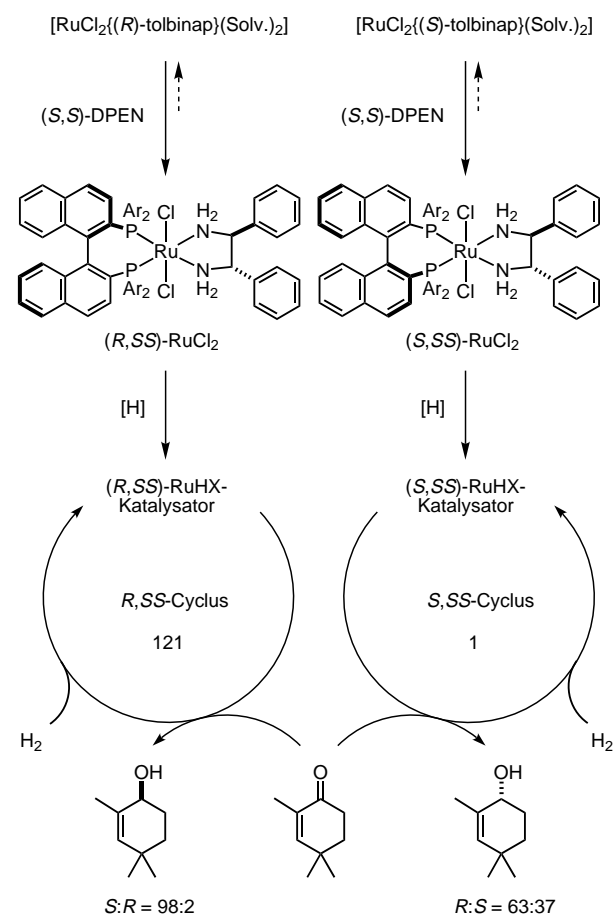
Zielverbindung für diese Untersuchungen waren die Allylalkohole (*R*)- und (*S*)-2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexenol, deren Ketonvorläufer sich als problematisches Substrat erwiesen hatte. Wie bereits in Abschnitt 1.1 beschrieben, ist mit racemischem $[\text{RuCl}_2(\text{tolbinap})(\text{dmf})_n]$ ^[24a,b] keine Hydrierung nichtfunktionalisierter Ketone möglich. Wenn allerdings ein Äquivalent (*S,S*)-DPEN sowie KOH zugegeben werden, gelingt unter 8 atm H_2 bei 0 °C die quantitative Hydrierung von 2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexenon zum (*S*)-Allylalkohol mit 95% *ee* (Schema 47).^[180] Dieser Enantiomerenüberschuss liegt nahe an den 96%, die mit dem enantiomerenreinen (*R*)-TolBINAP/(*S,S*)-DPEN-Katalysator erzielt wurden. Die Reaktion in Gegenwart der diastereomeren (*R/R*)-Phosphan-Diamin-Kombination verlief recht langsam und mit dem geringeren *ee*-Wert von 26% (*S*). Wie in einer ausführlichen Studie gefunden wurde, führt die Erhöhung der Menge an zugesetztem (*S,S*)-DPEN zunächst zu einer Beschleunigung der Reaktion, bis der Maximalwert etwa bei einem Molverhältnis Diamin:Ru von 1:1 erreicht wird (Schema 47).^[180] Dagegen ist der *ee*-Wert von Anbeginn an hoch (Diamin/Ru > 0.25). Unter diesen Bedingungen aktiviert also



Schema 47. Die asymmetrische Hydrierung eines Cyclohexenons unter Verwendung eines racemischen TolBINAP-Ru-Komplexes und eines enantiomerenreinen Diamins. v_0 (■) = Anfangsreaktionsgeschwindigkeit in Mol Produkt pro Mol Ru und min. x = Mol Diamin pro Mol Ru. ● = *ee*-Wert. Reaktionsbedingungen: 7/1 (CH_3)₂CHOH/Toluol, S/C = 500/1, 8 atm H_2 , 0 °C.

das Vitamer (*S,S*)-DPEN das (*R*)-TolBINAP-Ru-Enantiomer im Racemat effektiv. Mit einem aus dem racemischen TolBINAP-Ru-Komplex und (*S,S*)-DPEN in äquimolaren Mengen hergestellten Komplex gelang auch in Gegenwart eines Äquivalents (*R,R*)-DPEN die asymmetrische Hydrierung. Dies zeigt, dass die ursprüngliche Wechselwirkung des $[\text{RuCl}_2(\text{diphosphan})]$ -Komplexes mit DPEN nahezu irreversibel ist, was auch durch ³¹P-NMR-Studien nachgewiesen wurde.

Die einfachste Erklärung des Mechanismus, der der asymmetrischen Aktivierung des racemischen TolBINAP-Ru-Komplex zugrunde liegt, ist in Schema 48 gezeigt. Durch molekulare Assoziation der Metallkomplexe können allerdings durchaus weitere und kompliziertere nichtlineare Effekte auftreten.^[132, 196] Die beobachtete Enantioselectivität der Hydrierung spiegelt die relativen TOFs der konkurrierenden (*R,SS*)- und (*S,SS*)-Katalysezyklen wider, wobei dieses Verhältnis durch die relativen Konzentrationen und Reaktivitäten der koexistierenden diastereomeren Diphosphan/Diamin-Ruthenium-Katalysatoren festgelegt wird. Der aggregiert vorliegende TolBINAP-RuCl₂-Komplex selbst ist erwiesenermaßen bei der Hydrierung von Ketonen kaum katalytisch aktiv. Unter den Reaktionsbedingungen verdrängt (*S,S*)-DPEN leicht unter Bildung der definierten monomeren TolBINAP/DPEN-Komplexe die labilen Lösungsmittelliganden. Das Gleichgewicht liegt, ungeachtet der Chiralität der beteiligten Liganden, weit auf der Seite der ternären diastereomeren (*R,SS*)- und (*S,SS*)-RuCl₂-Komplexe^[197], die im ³¹P-NMR-Spektrum (1/7 (CD_3)₂CDOD/ $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) chemische Verschiebungen von $\delta = 45.8$ bzw. 46.2 aufweisen. Die wirklich katalytisch aktive Spezies, ein Rutheniumhydrid oder -dihydrid (siehe Schema 11), wird unter den basischen Reaktionsbedingungen aus dem Dichloridvorläufer gebildet. Der

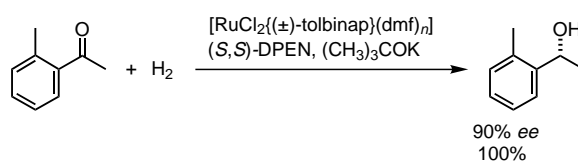


Schema 48. Der Mechanismus der asymmetrischen Aktivierung.

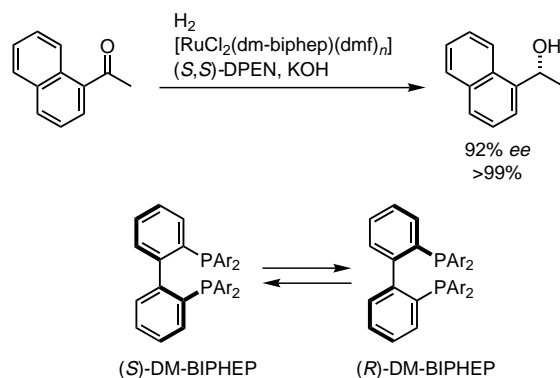
Cyclus des (*R,SS*)-Katalysators, der das Produkt mit einem Enantiomerenverhältnis von 98:2 (*S*:*R*) liefert, wird über 121mal schneller durchlaufen als der des diastereomeren (*S,SS*)-Katalysators, der zu einem *S*:*R*-Verhältnis von 37:63 führt.^[180]

Es sollte beachtet werden, dass die Bedeutung der konkurrierenden diastereomeren Katalysatoren sowie die Absolutkonfiguration des Produkts und das Enantiomerenverhältnis stark von der Struktur des Ketonsubstrats abhängen. Für *o*-Methylacetophenon als Substrat aktiviert (*S,S*)-DPEN den (*S*)-TolBINAP-Ru-Komplex stärker als das (*R*)-TolBINAP-Ru-Enantiomer: Die vom racemischen TolBINAP-Ru-Vorläufer in Gegenwart von (*S,S*)-DPEN katalysierte Hydrierung ergab den (*R*)-Alkohol mit 90% *ee* in 100% Ausbeute (Schema 49).^[180] Anders als beim zuvor diskutierten Fall wird hier der Cyclus des (*S,SS*)-Katalysators, der ein *S*:*R*-Enantiomerenverhältnis von 1.3:98.7 ergibt, 13mal schneller durchlaufen als der des (*R,SS*)-Katalysators, der zu einem *S*:*R*-Verhältnis von 54:46 führt.

2,2'-Bis(3,5-dimethylphenyl)phosphanyl-1,1'-biphenyl (DM-BIPHEP) ist ein konformationsflexibles Diphosphan (Schema 50).^[198] Zusammen mit (*S,S*)-DPEN und dem üblichen Ruthenium-Vorläuferkomplex werden in einem Verhältnis von 3:1 zwei diastereomere DM-BIPHEP/(*S,S*)-DPEN-



Schema 49. Die asymmetrische Hydrierung eines aromatischen Ketons mit einem racemischen TolBINAP-Ru-Komplex und einem enantiomerenreinen Diamin. Reaktionsbedingungen: 7/1 (CH₃)₂CHOH/Toluol, S/C = 500/1, 4 atm H₂, 0 °C.



Schema 50. Die asymmetrische Hydrierung eines aromatischen Ketons mit einem racemischen Phosphanrutheniumkomplex und einem enantiomerenreinen Diamin. Reaktionsbedingungen: (CH₃)₂CHOH, Ru:DPEN:KOH = 1:1:2, S/C = 250/1, 40 atm H₂, -35 °C. Ar = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃.

RuCl₂-Komplexe^[197] gebildet, von denen die Überschusskomponente, der (*S,SS*)-Komplex, der aktivere Katalysator für die asymmetrische Hydrierung aromatischer Ketone ist.^[199] Die Hydrierung von 1'-Acetonaphthon mit einer Mischung aus dem DM-BIPHEP-RuCl₂-Komplex, (*S,S*)-DPEN und KOH ergab in >99% Ausbeute den (*R*)-Alkohol mit 92% *ee*.

Somit entwickelt sich die durch ein enantiomerenreines Vitamer induzierte stereoselektive Aktivierung racemischer Metallkomplexe zu einer praktisch nützlichen asymmetrischen Katalyse, sofern entsprechende Liganden nicht auf direktem Weg enantiomerenrein zugänglich sind.

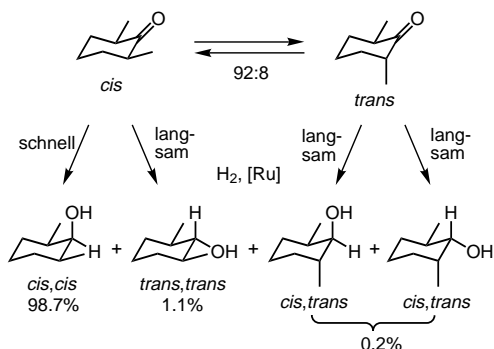
7. Dynamische kinetische Unterscheidung von Stereoisomeren

Der größte Vorteil unseres Hydrierverfahrens liegt in der flexiblen molekularen Gestaltung des ternären Rutheniumkomplexes. Feinabgestimmtes sterisches und elektronisches Wechselspiel bei der Anordnung der (Di)phosphan-, Diamin- und anderen Liganden am Ruthenium und im Ketonsubstrat legt die Stabilitäten der produktbestimmenden Übergangszustände fest. Zusätzlich lassen sich die Reaktionsbedingungen in höchstem Maße variieren. Insgesamt ist so eine systematische Optimierung von Reaktivität und Selektivität möglich. Die Verknüpfung der beschriebenen Diastereo- und Enantioselektivitäten mit geeigneten kinetischen Parametern führt zu einer gänzlich neuen stereoselektiven Hydrierung von Ketonen. Generell reagieren stereoisomere Ketone mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Wenn ein konfigurationslabiles α -substituiertes Keton eingesetzt wird, ist eine dynamische kinetische Unterscheidung^[18-22] der Stereoisomere

durch die Hydrierung erreichbar. Der Schlüssel hierzu liegt in der einfachen Konfigurationsumkehr am stereogenen Zentrum des Ketons, die durch die Verwendung einer alkalischen Base in protischen Lösungsmitteln erleichtert wird.

7.1. Diastereomere

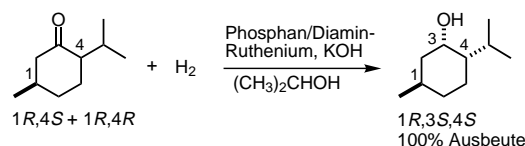
2,6-Dimethylcyclohexanon lässt sich über die kinetische Unterscheidung der Diastereomere äußerst diastereoselektiv hydrieren.^[104] In 2-Propanol, das KOH enthält, stehen *cis*- und *trans*-Isomere dieses Ketons in raschem Gleichgewicht. Das relative Verhältnis der konkurrierenden diäquatorialen, äquatorial-axialen und diaxialen Populationen beträgt 92:8:0 (experimentell) oder 97:3:0 (Ab-initio-MO-Berechnung).^[104, 111, 112] Das *trans*-Isomer wird nicht sehr leicht hydriert, da die Carbonylgruppe durch die axial angeordneten Methylsubstituenten in α -Position gegen den äquatorialen Angriff des Rutheniumhydrid-Katalysators abgeschirmt wird (siehe Schema 19). Für das *cis*-Isomer mit seinen beiden äquatorialen Methylgruppen existiert dieses Problem nicht. Eine Hydrierung in Gegenwart von einem aus $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ und KOH gebildeten Katalysator (Ru:Base = 1:20 anstelle der üblichen 1:2) in 2-Propanol unter 4 atm H_2 ergab 98.7% des *cis,cis*-, 1.1% des *trans,trans*- und 0.2% des *cis,trans*-Alkohols (Schema 51). Der Anteil des *cis,trans*-Isomers liegt somit deutlich unter der Gleichgewichtspopulation des *trans*-Dimethylketons (8%).



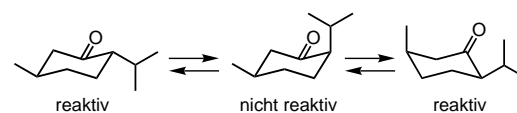
Schema 51. Dynamische kinetische Unterscheidung diastereomerer Ketone durch Ru-katalysierte Hydrierung. $[\text{Ru}] = [\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, KOH (1:1:20), $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, S/C = 500/1, 4 atm H_2 , 28 °C.

7.2. Epimere

(-)-Menthon mit einem konfigurationsstabilen (1*R*)- und einem konfigurationslabilen (4*S*)-Zentrum steht im Gleichgewicht mit Isomenthon, dem (4*R*)-Isomer. Wie in Schema 52 gezeigt, führte die Hydrierung von (-)-Menthon mit dem achiralen Katalysatorsystem aus $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ und Ethylendiamin zu einer 93.7:6.1:0.2-Mischung aus (+)-Neomenthol mit (1*R*,3*S*,4*S*)-Konfiguration, dem (1*R*,3*R*,4*R*)-Isomer Menthol und Neoisomenthol mit (1*R*,3*R*,4*S*)-Konfiguration.^[104] Die durch die Isopropylgruppe an C-4 induzierte hohe 1,2-*cis*-Stereoselektivität ist nicht überraschend (siehe Schema 19). Dies wurde noch deutlicher bei Verwendung



Phosphan	Diamin	1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> :1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> :1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	93.7:6.1:0.2
(<i>R</i>)-BINAP	(<i>S,S</i>)-DPEN	100:0:0

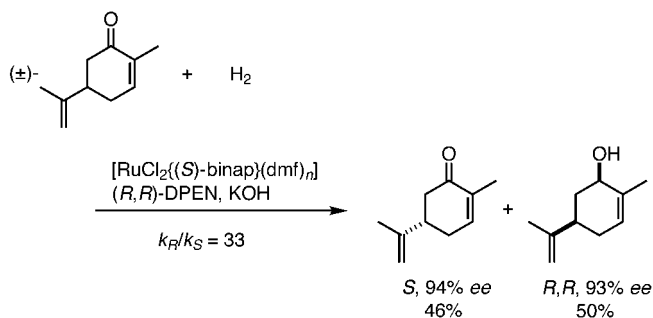


Schema 52. Dynamische kinetische Unterscheidung epimerer Ketone durch Ru-katalysierte Hydrierung.

eines chiralen Katalysators: Die Hydrierung des chiralen, nichtracemischen Ketons mit einem chiralen (*R*)-BINAP/ (*S,S*)-DPEN-Katalysator ergab ausschließlich (+)-Neomenthol (Schema 52). Dieses stereochemische Ergebnis wird durch die strukturellen Eigenschaften von Substrat und Katalysator sowie durch die kinetischen Parameter der Epimerisierung und der Hydrierung selbst hervorgerufen.

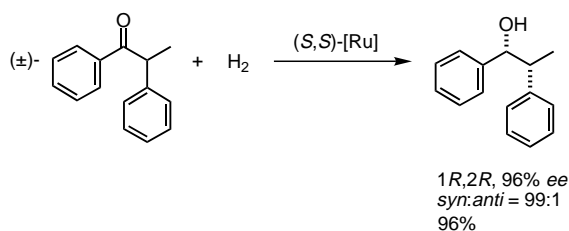
7.3. Enantiomere

Wie erwartet können einige racemische Ketone auf kinetischem Weg in die Enantiomere gespalten werden. Wenn zum Beispiel racemisches Carvon mit einem (*S*)-BINAP/ (*R,R*)-DPEN-Ru-Katalysator in 2-Propanol und KOH hydriert wird, erhält man bei 54% Umsatz das ursprüngliche (*S*)-Carvon mit 94% *ee* (46% Ausbeute) zusammen mit (1*R*,5*R*)-Carveol mit 93% *ee* (50%) und einigen anderen Alkoholen (zusammen 3.7%) (Schema 53).^[178] Für das Ausmaß an kinetischer Enantiomerendifferenzierung, $k_{\text{schnell}}/k_{\text{langsam}}$, wurde ein Wert von 33 errechnet.^[200]



Schema 53. Die kinetische Racematspaltung von Carvon durch Ru-katalysierte Hydrierung. $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, S/C = 1000/1, 4 atm H_2 , 28 °C.

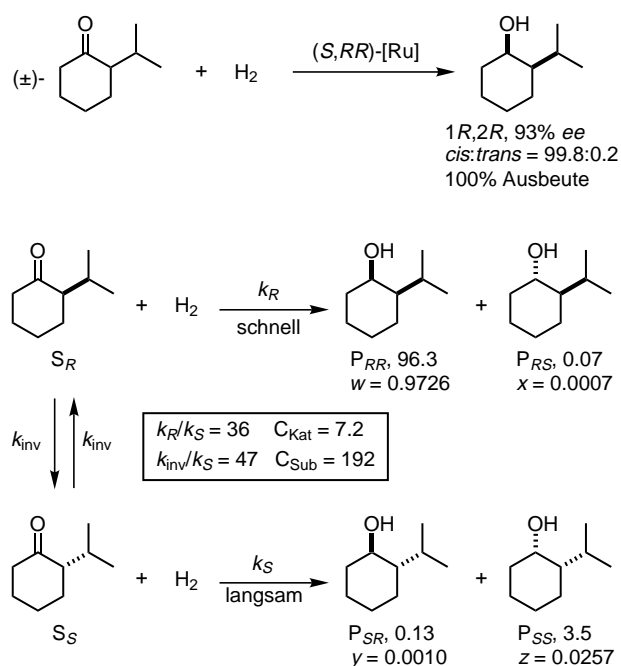
Die Methode der dynamischen kinetischen Racematspaltung ermöglicht die selektive Umwandlung eines racemischen Ketons mit stereogenem Zentrum in α -Position in ein einziges der vier möglichen Diastereomere.^[18–22] So wird, wie in Schema 54 gezeigt, racemisches 2-Phenylpropiophenon mit dem (*S*)-XylBINAP/ (*S*)-DAIPEN-Ru-Katalysator unter den üblichen basischen Bedingungen zu einer 99:1-Mischung aus (1*R*,2*R*)-1,2-Diphenyl-1-propanol (*syn*) mit 96% *ee* und dem



Schema 54. Die dynamische kinetische Racematspaltung eines acyclischen Ketons. (S,S)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂[(S)-xylbinap][(S)-daipen]], (CH₃)₃COK (1:10), *c*(Keton) = 0.2 M in (CH₃)₂CHOH, S/C = 1000/1, 4 atm H₂, 28 °C.

(1R,2S)-Isomer (*anti*) mit 39% *ee* hydriert.^[28] Wie schon mit einem achiralen Katalysator (siehe Schema 21) ist die Cram-Selektivität hoch. Das Ausmaß an Enantioselektivität und ihre Richtung stimmen gut mit denen der unsubstituierten aromatischen Ketone überein (siehe Tabelle 2).

Die Hydrierung von racemischem 2-Isopropylcyclohexanon in Gegenwart des (S)-BINAP/(R,R)-DPEN-Ru-Katalysators ergab unter 4 atm H₂ quantitativ eine 99,8:0,2-Mischung des *cis*-(1R,2R)-Alkohols mit 93% *ee* und des *trans*-(1R,2S)-Isomers mit 28% *ee* (Schema 55).^[104] Die bevorzugte Bildung des *cis*-konfigurierten Produkts ist in Einklang mit der Diastereoselektivität der Hydrierung von 2-substituierten Cyclohexanonem mit achiralen Katalysatoren (siehe



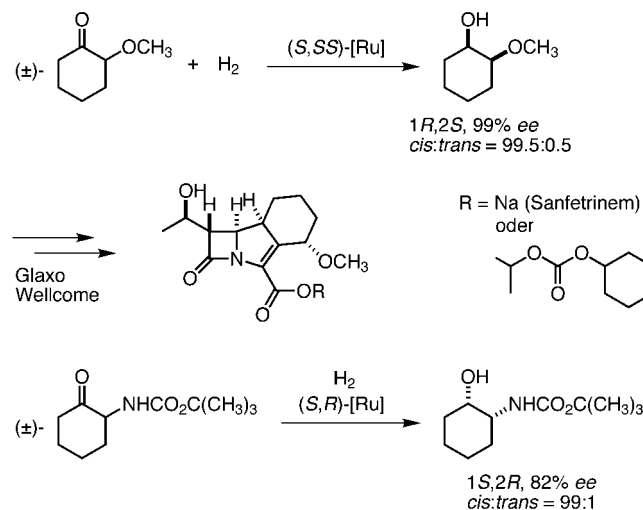
Schema 55. Die dynamische kinetische Racematspaltung eines cyclischen Ketons. (S,RR)-[Ru] = [RuCl₂[(S)-binap](dmf)_n], (R,R)-DPEN, KOH (1:1:20), *c*(Keton) = 0.8 M in (CH₃)₂CHOH, S/C = 500/1, 4 atm H₂, 28 °C.

Schema 19). Eine Erklärung, weshalb die Hydrierung mit einer derartig hohen Stereoselektivität von 96,3% zugunsten des (1R,2R)-Alkohols als einem der vier möglichen Stereoisomere verläuft, ist ebenfalls in Schema 55 gezeigt. Eine computergestützte Analyse^[18, 21] der Reaktion lieferte, dass 1) die inhärente höchste 1R,2R:1S,2S:1R,2S:1S,2R-Selektivität zum Zeitpunkt *t* = 0 (Verteilungsparameter *w*:*x*:*y*:*z*, wobei

gleiche Mengen an *R*- und *S*-Enantiomer angenommen wurden) 97,26:2,57:0,10:0,07 beträgt, 2) unter diesen Reaktionsbedingungen das (*R*)-konfigurierte Keton 36mal schneller hydriert wird als sein (*S*)-Isomer, 3) das langsamer abreagierende (*S*)-konfigurierte Substrat 47mal schneller in situ racemisiert als hydriert wird, 4) das Ausmaß an substratbedingter asymmetrischer Induktion (*cis/trans*) 192 zugunsten des *cis*-Isomers beträgt und 5) die durch den Katalysator hervorgerufene asymmetrische Induktion ein Verhältnis von *R*:*S* gleich 7,2:1 ergibt. Die beobachtete hohe Diastereo- und Enantioselektivität dieser Hydrierung ist also die Konsequenz des Zusammenspiels geeigneter kinetischer und stereochemischer Faktoren.^[104]

Dieser Zusammenhang wurde erfolgreich bei der asymmetrischen Synthese von Sanfetrinem und seinem unter metabolischen Bedingungen labilen Ester, der starke antibakterielle Aktivität aufweist, angewendet (Schema 56).^[201, 202] Der Schlüsselschritt in der Synthese ist die Hydrierung von racemischem 2-Methoxycyclohexanon mit einem (S)-XylBINAP/(S,S)-DPEN-Katalysator, die mit nahezu vollständiger Stereoselektivität zu (1R,2S)-2-Methoxycyclohexanol führt.

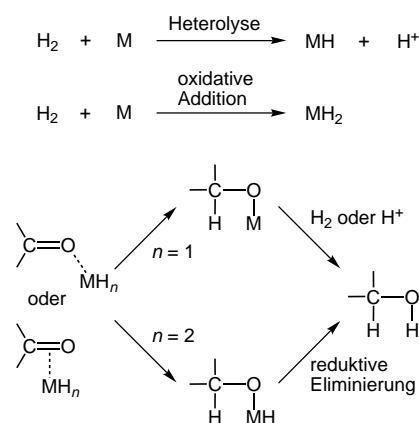
Die Anwendungsbreite des vorliegenden Hydrierverfahrens in der Synthese wird also durch die Möglichkeit zur dynamischen kinetischen Racematspaltung von konfigurationslabilen diastereomeren, epimeren und enantiomeren Ketonen noch weiter erhöht.



Schema 56. Die dynamische kinetische Racematspaltung von cyclischen Ketonen und ihre Anwendung in der asymmetrischen Synthese von Carbapenem-Antibiotika. Reaktionsbedingungen für die Reduktion von 2-Methoxycyclohexanon: (S,SS)-[Ru] = [NH₂(C₂H₅)₂][RuCl[(S)-xylbinap]₂(μ-Cl)₃], (S,S)-DPEN, KOH, (CH₃)₂CHOH, 50 atm H₂, 5 °C. Reaktionsbedingungen für die Reduktion des Aminoketons: (S,R)-[Ru] = *trans*-[RuCl₂[(S)-xylbinap][(R)-daipen]], KOH (1:200), *c*(Keton) = 0.2 M in (CH₃)₂CHOH, S/C = 300/1, 8 atm H₂, 25 °C.

8. Katalyse mit Metall/Ligand-Difunktionalität: Ursache für die hohe Reaktionsgeschwindigkeit und Chemoselektivität

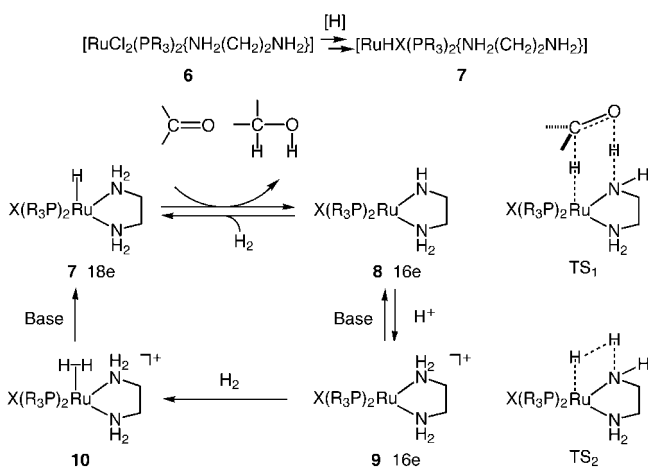
Die homogene Hydrierung einfacher Ketone verläuft nach allgemeiner Ansicht über einen [π2+σ2]-Reaktionsweg, wie in Schema 57 gezeigt.^[29, 30, 39, 203] Allerdings gibt es einige



Schema 57. Mögliche Reaktionswege der homogenen Hydrierung von Ketonen mit Übergangsmetallmono- und -dihydriden.

mechanistische Einschränkungen (siehe Schema 8a). Manche Übergangsmetallkomplexe spalten molekularen Wasserstoff unter Bildung von Metallhydriden.^[64, 77] Das bei heterolytischer Spaltung entstandene Metallmonohydrid MH bildet mit dem Ketonsubstrat zunächst einen σ - oder π -Komplex.^[61–63] Der Umwandlung in ein intermediäres Metallalkoxid^[204] schließt sich eine Hydrogenolyse oder Protolyse der M-O-Bindung an, wodurch der Produktalkohol freigesetzt wird. Alternativ entsteht durch oxidative Addition von H₂ an ein Metallzentrum ein Metalldihydrid MH₂.^[7a, 64] Dessen Reaktion mit einem Keton führt zu einem Alkoxydmetallhydrid, aus dem durch reduktive Eliminierung der Produktalkohol gebildet wird. In beiden Fällen tragen sowohl die Fähigkeit von Übergangsmetallen, im Grundzustand und/oder im Übergangszustand π -Komplexe zu bilden,^[63] wie auch ihre Lewis-Acidität sowie ihre Oxophilie entscheidend zur Carbonylreduktion bei.

Wir sind jedoch der Überzeugung, dass unsere schnelle Hydrieremethode über einen vollkommen anderen Mechanismus, nämlich eine Katalyse mit Metall/Ligand-Difunktionalität, verläuft. Unsere derzeitige Auffassung des Mechanismus ist in Schema 58 gezeigt: Zunächst wird der Rutheniumkomplex **6** in Gegenwart einer alkalischen Base und



Schema 58. Der Mechanismus der Katalyse mit Metall/Ligand-Difunktionalität. X = H, OR etc.

einer Wasserstoffquelle (H₂ und zum Teil auch 2-Propanol) in den Komplex **7** (X = H, OR) umgewandelt.^[58, 77, 78] Die Hauptaufgabe der starken Base (2 Äquiv. bezogen auf Ru) liegt in der Neutralisation des dabei gebildeten HCl. Am Katalysekreislauf sind zwei Grundzustandskomponenten beteiligt, **7** und **8**, die über die beiden Übergangszustände TS₁ und TS₂ in Beziehung stehen. Der NH-Wasserstoff in **7** spielt eine Schlüsselrolle beim Wasserstofftransfer auf das Substrat, während der Amidstickstoff in **8** H₂ spaltet. Die hohen Umsatzzahlen beruhen auf den weitreichenden Funktionen der Komplexe **7** und **8**, bei denen das Metallzentrum und die Liganden direkt in den Prozessen des Bindungsbruchs und der Bindungsbildung zusammenwirken. Die mechanistische Wirkungsweise der Metall/Ligand-Difunktionalität wird durch die experimentellen (Strukturen und Kinetiken^[205]) und die theoretischen Erkenntnisse (Ab-initio-MO- und DFT-Rechnungen^[206]) aus der eng verwandten Ru^{II}-katalysierten Transferhydrierung von Ketonen mit 2-Propanol entscheidend gestützt. Obwohl für die reduzierende Verbindung **7** mehrere Diastereomere möglich sind (siehe Schema 11), muss wegen der oktaedrischen Geometrie dieses Komplexes das Hydrid und die beiden Stickstoffatome eine *fac*-Anordnung aufweisen. Das Rutheniumhydrid **7**, ein 18-Elektronenkomplex, reagiert mit einem Ketonsubstrat über einen sechsgliedrigen, pericyclischen Übergangszustand TS₁, wobei der Produktalkohol und der 16-Elektronenkomplex **8** gebildet werden.^[58, 205, 206] Die Reaktivität des koordinativ gesättigten Komplexes **7** begründet sich in der Alternanz der Partialladungen H^{δ-}-Ru^{δ+}-N^{δ-}-H^{δ+}. Der Hydridligand ist demnach ausreichend nucleophil, während die NH-Gruppierung eine für die Carbonylaktivierung ausreichende Wasserstoffbrückenbindung^[71, 73, 207] ermöglicht. Da die Struktur des 1,4-Dipols gut zu der des Carbonyldipols passt, wird der pericyclische Übergangszustand TS₁ stabilisiert. Die NH...O-Brücke verändert nicht nur die elektronischen Eigenschaften der C=O-Bindung, sondern schafft auch eine für den Hydridtransfer auf die π -Seite der Carbonylgruppe geeignete dreidimensionale Anordnung. Der 16-Elektronenkomplex **8** kann auch als 18-Elektronenkomplex mit einer Ru=N-Bindung formuliert werden, in dem das Amidstickstoffatom sein freies Elektronenpaar in eine Donor-Acceptor-Bindung mit dem elektronenarmen Rutheniumzentrum einbringt.^[205, 208, 209] Wegen dieser einzigartigen dipolaren Ru^{δ+}-N^{δ-}-Bindung ist **8** in der Lage, über den Übergangszustand TS₂ ein H₂-Molekül unter heterolytischer Spaltung^[210] aufzunehmen und so das Rutheniumhydrid **7** zu regenerieren. Da eine große Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Wasserstoffdruck festgestellt wurde, wird dieses der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Alternativ könnte **7** auch aus **8** und H₂ über **9** und **10** als Folge des Einwirkens eines protischen Mediums und einer Base entstehen. Es ist äußerst bemerkenswert, dass anders als bei den herkömmlichen Metallhydridreaktionen (siehe Schema 57) das Carbonylsauerstoffatom somit nicht mit dem Metallzentrum wechselwirkt; weder ein Keton-Ruthenium-Komplex noch ein Rutheniumalkoxid sind an der Reaktion beteiligt, vielmehr wird der Produktalkohol in einem einzigen Schritt direkt aus dem Keton gebildet. Alkoholmoleküle mögen zwar an die polare Ru-N-Bindung in **8** addieren,

allerdings geschieht dies reversibel, sodass die entstehenden Rutheniumalkoxide nur eine Art Reservoirspezies für **8** sind. Die Ketonreduktion benötigt somit keine freie Koordinationsstelle am Rutheniumzentrum, sondern verläuft in der äußeren Koordinationssphäre des 18-Elektronenkomplexes **7** (siehe Schema 8b). Hierin liegt der Hauptgrund für die hohe Reaktionsgeschwindigkeit dieser katalytischen Hydrierung. Darüber hinaus erklärt der vorliegende Mechanismusvorschlag die ungewöhnliche selektive Bevorzugung der C=O-Einheit.

9. Zusammenfassung

Homogene Hydrierungen sind in der chemischen Synthese bisher weit unter ihren Möglichkeiten eingesetzt worden. Dies lag weitestgehend an der ungenügenden Selektivität und auch den geringen TONs und TOFs. Heute stehen wir jedoch kurz vor dem Erreichen des anspruchsvollen Ziels, das wir uns vor einigen Jahren gesetzt haben.

Erstens katalysieren Phosphan/1,2-Diamin-Komplexe von Ruthenium im Gegensatz zu klassischen Hydrierkatalysatoren die effiziente Hydrierung einer großen Fülle einfacher Ketone. Bedenkt man die enorme Zahl unterschiedlicher Ketone, ist die volle Bandbreite des Einsatzes dieser neuen homogenen Hydrierung noch nicht klar. Auf jeden Fall kann sie die meisten der gegenwärtigen stöchiometrischen Hydridreduktionen ersetzen, vor allem in Großansätzen,^[4, 5] und obwohl allgemein anwendbar, ist sie doch von bemerkenswerter Selektivität. Die erzielten Selektivitäten konkurrieren mit denen der besten Reduktionsverfahren mit Metallhydriden, und die hohe C=O/C=C-Selektivität ist ähnlich der in NaBH₄-Reduktionen.^[86] Darüber hinaus werden zahlreiche Substituenten toleriert, darunter F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, OCH₂C₆H₅, COOCH(CH₃)₂, NO₂, NH₂, NR₂, und NR¹COR² (R¹ = H, Alkyl; R² = Alkyl, Aryl) und etliche Heterocyklen.

Zweitens verläuft die Hydrierung mit hoher Diastereoselektivität, die derjenigen mit L-Selectride vergleichbar ist.^[101] Durch die Verwendung geeigneter chiraler Diphosphate und 1,2-Diamine wird eine asymmetrische Hydrierung ermöglicht, wobei die strukturelle Anpassungsfähigkeit des ternären Katalysators regelrecht unbegrenzt ist und die Anwendungsbreite hinsichtlich der Ketonsubstrate, die mit hoher Enantioselektivität reduziert werden, sehr groß ist. Die Katalyse verläuft schnell, sauber und produktiv und ist daher wirklich effizient. Die Reaktion erfolgt normalerweise bei einem Wasserstoffdruck von < 8 atm und Raumtemperatur mit hohen S/C-Verhältnissen (bis zu 2400000/1 unter 45 atm H₂) und Substratkonzentrationen bis zu 30 % (w/v), woraus hohe volumetrische Produktivität resultiert.

Asymmetrische Katalyse ist „vierdimensionale Chemie“.^[2] Hohe Effizienz kann lediglich durch Kombination einer geeigneten dreidimensionalen Struktur (x, y, z) mit der richtigen Kinetik (t) erreicht werden. Um eine größtmögliche Chiralitätsverstärkung zu gewährleisten, müssen Katalysatorsysteme geschaffen werden, die eine präzise Unterscheidung zwischen enantiotopen Atomen, Gruppen und Seiten in achiralen Molekülen bei gleichzeitig hohen Umsatzzahlen erlauben. Ein gezieltes Moleküldesign zur Stabilisierung der

für die Stereochemie entscheidenden Übergangszustände ist von herausragender Bedeutung. Katalyse durch Metall/Ligand-Difunktionalität schafft eine neue Grundlage für die Entwicklung effizienter katalytischer Reaktionen. Des Weiteren müssen geeignete Parameter gewählt werden, um den Katalysekreislauf zu erleichtern. Die beschriebenen BINAP-RuCl₂-Komplexe haben sich für die Hydrierung sowohl funktionalisierter wie auch einfacher Ketone als effizient erwiesen. Bemerkenswerterweise wird die erste Reaktion (siehe Schema 2) entscheidend durch die Zugabe einer starken Säure beschleunigt,^[25, 26] wohingegen die zweite die Anwesenheit einer starken Base erfordert.

Neue Verfahren müssen technischen, ökonomischen und ökologischen Ansprüchen genügen. Da die chemische Produktion immer stärker auf katalytische Prozesse angewiesen ist, bringt eine verbesserte Katalysatoreffizienz direkt eine Reihe von wissenschaftlichen und ökonomischen Vorteilen mit sich. Enantioselektive Katalysen werden insbesondere bei der Synthese von Pharmaka, Agrochemikalien sowie Geruchs- und Duftstoffen, die ein hohes Maß an chemisch-synthetischer Präzision erfordert, immer wichtiger.^[4, 5] Die Katalyse mit kleinen Molekülen ist hier ein zur Biotechnologie^[211] komplementärer Ansatz. Auch für die Synthese chiraler Polymere, verbesserter Materialien mit nichtlinearen optischen Eigenschaften, ferroelektrischer Flüssigkristalle etc. sind entsprechende chirale Ausgangsverbindungen von entscheidender Bedeutung. Die Entwicklung effizienter Katalysatoren wird daher einen großen Einfluss auf die chemische Forschung und die chemische Industrie haben. Allerdings haben bisher erst relativ wenige homogene enantioselektive Katalysatoren ihren Weg in die industrielle Produktion gefunden, obwohl die asymmetrische Katalyse bereits ein sehr hohes Niveau erreicht hat.^[4, 5, 7] Die von uns hier vorgestellte asymmetrische Katalyse ist ein sehr praktisches Verfahren und ermöglicht breitesten Zugang zu bedeutenden chiralen Substanzen. Zu guter Letzt handelt es sich bei der Hydrierung um ökologisch akzeptable Chemie („Grüne Chemie“), die den Einsatz giftiger Verbindungen ebenso wie das Anfallen derartiger (Neben)produkte verhindert. Darüber hinaus ist die Abfallmenge gegenüber der bei den herkömmlichen stöchiometrischen Hydridreduktionen erheblich reduziert.

Wir danken insbesondere unseren fähigen Mitarbeitern für ihre intellektuellen und experimentellen Bemühungen. Ihre Namen sind in den Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppen an der Nagoya Universität und in denen des ERATO Molecular Catalysis Project (Japan Science and Technology Corporation, 1991–1996) aufgeführt. Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur unterstützt (Nr. 07CE2004 und 11440188).

Eingegangen am 10. Januar 2000 [A386]
Übersetzt von Dr. Kilian Muñoz, Nagoya

[1] a) J. P. Collman, L. S. Hegedus, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1980**; b) G. W. Parshall, *Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes*, Wiley, New York, **1980**; c) A. Nakamura, M. Tsutsui,

- Principles and Applications of Homogeneous Catalysis*, Wiley, New York, **1980**; d) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1987**; e) F. J. McQuillin, D. G. Parker, G. R. Stephenson, *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*, Cambridge University Press, Cambridge, **1991**; f) *Metal Promoted Selectivity in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. F. Noels, M. Graziani, A. J. Hubert), Kluwer, Dordrecht, **1991**; g) G. W. Parshall, S. D. Ittel, *Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1992**; h) *Homogeneous Transition Metal Catalyzed Reactions* (Hrsg.: W. R. Moser, D. W. Slocum), American Chemical Society, Washington, **1992**; i) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1994**; j) *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12* (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, L. S. Hegedus), Elsevier, Oxford, **1995**; k) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; l) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Vol. 1, 2* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**; m) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, Vol. 1, 2* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; n) *Transition Metal Catalyzed Reactions* (Hrsg.: S. Murahashi, S. G. Davies), Blackwell Science, Oxford, **1999**.
- [2] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [3] a) Y. Izumi, A. Tai, *Stereo-Differentiating Reactions: The Nature of Asymmetric Reactions*, Academic Press, New York, **1977**; b) *Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: B. Bosnich), Martinus Nijhoff, Dordrecht, **1986**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**; d) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH, Weinheim, **1993**; e) *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum, New York, **1995**; f) *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 1–3* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [4] a) G. M. R. Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1219–1241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1193–1215; b) B. Cornils, W. A. Herrmann, M. Rasch, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2219–2238; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2144–2163; c) H.-U. Blaser, B. Pugin in Lit. [3e], S. 33–57; d) R. Noyori, S. Hashiguchi in Lit. [11], Vol. 1, S. 552–571; e) H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler in Lit. [11], Vol. 2, S. 992–1009; f) W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1074–1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1048–1067; g) W. Keim in Lit. [1m], Vol. 1, S. 14–22; h) R. Schmid, M. Scalone in Lit. [3f], Vol. 3, S. 1439–1449; i) T. Aratani in Lit. [3f], Vol. 3, S. 1451–1460; j) S. Akutagawa in Lit. [3f], Vol. 3, S. 1461–1469.
- [5] a) S. Akutagawa in *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1992**, Kap. 17; b) R. Schmid, *Chimia* **1996**, *50*, 110–113; c) R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Cramer, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131–138; d) H.-U. Blaser, F. Spindler in Lit. [3f], Vol. 3, S. 1427–1437.
- [6] Übersichten: a) K. Burgess, A. M. Porte in *Advances in Catalytic Processes: Asymmetric Catalysis, Vol. 2* (Hrsg.: M. P. Doyle), JAI, Greenwich, **1997**, S. 69–82; b) C. Gennari, H. P. Nestler, U. Pirulli, B. Salom, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 637–647; c) H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 3–6; d) M. B. Francis, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 422–428; e) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885–1889; f) T. Bein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 335–338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 323–326; g) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2494–2532; h) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda in Lit. [3f], Vol. 3, S. 1389–1399; i) R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **1999**, 1611–1616, zit. Lit.
- [7] a) B. R. James, *Homogeneous Hydrogenation*, Wiley, New York, **1973**; b) A. P. G. Kieboom, F. van Rantwijk, H. van Bekkum, *Hydrogenation and Hydrogenolysis in Synthetic Organic Chemistry*, Delft University Press, Rotterdam, **1977**; c) A. J. Birch, D. H. Williamson, *Org. React. (NY)* **1976**, *24*, 1–186; d) B. R. James, *Adv. Organomet. Chem.* **1979**, *17*, 319–405; e) H. Takaya, R. Noyori in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 443–469; f) P. A. Chaloner, M. A. Esteruelas, F. Joó, L. A. Oro, *Homogeneous Hydrogenation*, Kluwer, Dordrecht, **1994**; g) I. Ojima, M. Eguchi, M. Tzamarioudaki in Lit. [1j], Kap. 2.
- [8] a) P. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, **1979**; b) P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, London, **1985**; c) K. Harada, T. Munegumi in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 139–158; d) S. Siegel in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 417–442.
- [9] a) R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187–208; b) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194–1199; c) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350; d) R. Noyori, *CHEMTECH* **1992**, *22*, 360–367; e) R. Noyori, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259–4274; f) R. Noyori in *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1994**, S. 1–15; g) R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380–390.
- [10] a) R. Noyori, M. Kitamura in *Modern Synthetic Methods, Vol. 5* (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1989**, S. 115–198; b) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in Lit. [3c], Kap. 1; c) siehe Lit. [2], Kap. 2.
- [11] a) T. Ohkuma, R. Noyori in Lit. [1m], Vol. 2, S. 25–69; b) T. Ohkuma, R. Noyori in Lit. [3f], Vol. 1, S. 199–246; c) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, im Druck.
- [12] a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 175–285; b) B. Bosnich, M. D. Fryzuk, *Top. Inorg. Organomet. Stereochem.* **1981**, *12*, 119–154; c) J. Halpern in *Asymmetric Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, Kap. 2; d) K. E. Koenig in *Asymmetric Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, Kap. 3; e) H. Brunner, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 129–247; f) D. Arntz, A. Schäfer in Lit. [1f], S. 161–189; g) H. Brunner in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed., Vol. E21d, **1995**, S. 3945–3966; h) M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**, Kap. 2; i) J. P. Genêt in *Reductions in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications* (Hrsg.: A. F. Abdel-Magid), American Chemical Society, Washington, **1996**, Kap. 2 (*ACS Symp. Ser.* **1996**, *641*, 31–51); j) J. M. Brown in Lit. [3f], Vol. 1, S. 121–182; k) R. L. Halterman in Lit. [3f], Vol. 1, S. 183–195.
- [13] Zur heterogenen asymmetrischen Hydrierung von Ketonen siehe: a) Y. Izumi, *Adv. Catal.* **1983**, *32*, 215–271; b) K. Harada in *Asymmetric Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, Kap. 10; c) A. Tai, T. Harada in *Tailored Metal Catalysis* (Hrsg.: Y. Iwasawa), Reidel, Dordrecht, **1986**, S. 265–324; d) A. Baiker, H. U. Blaser in *Handbook of Heterogeneous Catalysis, Vol. 5* (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, S. 2422–2436.
- [14] a) *Asymmetric Synthesis, Vol. 1–5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983–1985**; b) *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed., Vol. E21a–f, **1995, 1996**.
- [15] Aktuelles zur asymmetrischen Synthese: a) *Problems and Wonders of Chiral Molecules* (Hrsg.: M. Simonyi), Akadémiai Kiadó, Budapest, **1990**; b) *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1992**; c) *Chirality in Industry II: Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1997**; d) *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: R. A. Aitken, S. N. Kilényi), Blackie Academic & Professional, London, **1992**; e) A. Koskinen, *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, Wiley, Chichester, **1993**; f) *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1994**; g) T.-L. Ho, *Symmetry: A Basis for Synthesis Design*, Wiley, New York, **1995**; h) M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, 2. Aufl., VCH, Weinheim,

- 1995; i) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 1995; j) *Advances in Asymmetric Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: A. Hassner), JAI, Greenwich, 1995; k) R. E. Gawley, J. Aubé, *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, Oxford, 1996; l) *Current Trends in Organic Synthesis* (Hrsg.: C. Scolastico, F. Nicotra), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 1998; m) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds: Stereochemical Challenges and Biomedical Targets* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, 1999.
- [16] Abkürzungen: BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, TolBINAP = 2,2'-Bis(di-4-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, XylBINAP = 2,2'-Bis(di-3,5-xyllylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, CHIRAPHOS = 2,3-Bis(diphenylphosphanyl)butan, DIOP = 2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan, DPEN = 1,2-Diphenylethylendiamin, DAIBEN = 1,1-Di(4-anisyl)-2-isobutyl-1,2-ethylendiamin, DAIPEN = 1,1-Di(4-anisyl)-2-isopropyl-1,2-ethylendiamin, DAMEN = 1,1-Di(4-anisyl)-2-methyl-1,2-ethylendiamin.
- [17] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858.
- [18] R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36–55.
- [19] R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475–1490.
- [20] a) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134–9135; b) M. Kitamura, T. Ohkuma, M. Tokunaga, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1–4; c) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931–2932.
- [21] Rechnungen: a) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144–152; b) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1853–1860.
- [22] K. Mashima, K. Kusano, N. Sato, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064–3076.
- [23] a) M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162–7166; b) K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science* **1986**, *231*, 1108–1117.
- [24] a) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163–4166; b) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1–13; c) T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Sabri, S. Yoshikawa, S. Akutagawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 922–924; d) B. Heiser, E. A. Broger, Y. Cramer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51–62; e) J. B. Hoke, L. S. Hollis, E. W. Stern, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 193–196; f) S. A. King, L. DiMichele in *Catalysis of Organic Reactions* (Hrsg.: M. G. Scaros, M. L. Prunier), Marcel Dekker, New York, **1995**, *S. 157–166*; g) T. Ohta, Y. Tonomura, K. Nozaki, H. Takaya, K. Mashima, *Organometallics* **1996**, *15*, 1521–1523.
- [25] Zur Bedeutung des Zusatzes von Säure siehe: a) D. F. Taber, L. J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227–4230; b) S. A. King, A. S. Thompson, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689–6691; c) J. P. Genêt, V. Ratovelomanana-Vidal, M. C. Cano de Andrade, X. Pfister, P. Guerreiro, J. Y. Lenoir, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801–4804; d) P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reamer, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4441–4444.
- [26] M. Kitamura, M. Yoshimura, N. Kanda, R. Noyori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8769–8785; siehe auch Lit. [17, 20].
- [27] T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566–569.
- [28] Unveröffentlichte Ergebnisse aus unserem Labor.
- [29] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 567–568.
- [30] a) K. Tani, K. Suwa, E. Tanigawa, T. Yoshida, T. Okano, S. Otsuka, *Chem. Lett.* **1982**, 261–264; b) K. Tani, E. Tanigawa, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 87–101.
- [31] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
- [32] a) M. J. Burk, T. G. P. Harper, J. R. Lee, C. Kalberg, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4963–4966; b) I. M. Lorkovic, R. R. Duff, Jr., M. S. Wrighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3617–3618.
- [33] a) G. Mestroni, G. Zassinovich, A. Camus, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *140*, 63–72; b) G. Mestroni, R. Spogliarich, A. Camus, F. Martinelli, G. Zassinovich, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *157*, 345–352.
- [34] J. D. Miller, F. D. Oliver, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 2473–2477.
- [35] H. Pasternak, E. Lancman, F. Pruchnik, *J. Mol. Catal.* **1985**, *29*, 13–18.
- [36] M. Gargano, P. Giannoccaro, M. Rossi, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, 239–242.
- [37] Übersicht: M. A. Bennett, T. W. Matheson in *Comprehensive Organometallic Chemistry: The Synthesis, Reactions and Structures of Organometallic Compounds, Vol. 4* (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, *S. 931–965*.
- [38] Für eine exzellente Übersicht über die Katalyse mit Ruthenium-komplexen siehe: T. Naota, H. Takaya, S. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599–2660.
- [39] R. A. Grey, G. P. Pez, A. Wallo, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7536–7542.
- [40] a) D. E. Linn, Jr., J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2969–2974; b) J. Halpern, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 173–180.
- [41] B. R. James, A. Pacheco, S. J. Rettig, I. S. Thorburn, R. G. Ball, J. A. Ibers, *J. Mol. Catal.* **1987**, *41*, 147–161.
- [42] J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 23–29.
- [43] Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1203–1207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1100–1103.
- [44] U. Nagel, C. Roller, *Z. Naturforsch. B* **1998**, *53*, 267–270.
- [45] X. Zhang, T. Taketomi, T. Yoshizumi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, K. Mashima, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318–3319.
- [46] F. Robin, F. Mercier, L. Ricard, F. Mathey, M. Spagnol, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1365–1369.
- [47] P. Cao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2127–2129.
- [48] Für eine ausführliche Übersicht siehe: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [49] T. Nagata, K. Yoroza, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2309–2311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2145–2147.
- [50] a) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475–1504; b) L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763–784; c) D. J. Mathre, I. Shinkai in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 4* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, *S. 2247–2250*; d) G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall in *Reductions in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications* (Hrsg.: A. F. Abdel-Magid), American Chemical Society, Washington, **1996**, *Kap. 7 (ACS Symp. Ser. 1996, 641, 112–126)*; e) S. Itsuno in Lit. [3f], *Vol. 1*, *S. 289–315*.
- [51] Für Übersichten über die stöchiometrische asymmetrische Hydroborierung siehe: a) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16–24; b) M. M. Midland, L. A. Morell in Lit. [14b], *Vol. E21d*, *S. 4082–4098*; c) P. V. Ramachandran, H. C. Brown in *Reductions in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications* (Hrsg.: A. F. Abdel-Magid), American Chemical Society, Washington, **1996**, *Kap. 5 (ACS Symp. Ser. 1996, 641, 84–97)*.
- [52] S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039–2044.
- [53] T. Imai, T. Tamura, A. Yamamuro, T. Sato, T. A. Wollmann, R. M. Kennedy, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7402–7404.
- [54] a) I. Ojima, K. Hirai in Lit. [14a], *Vol. 5*, *Kap. 4*; b) H. Brunner, H. Nishiyama, K. Itoh in Lit. [3c], *Kap. 6*; c) H. Brunner in Lit. [14b], *Vol. E21d*, *S. 4074–4081*; d) H. Brunner in Lit. [1m], *Vol. 2*, *S. 131–140*; e) H. Nishiyama in Lit. [3f], *Vol. 1*, *S. 267–287*.
- [55] a) H. Brunner, R. Becker, G. Riepl, *Organometallics* **1984**, *3*, 1354–1359; b) H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, *10*, 500–508; c) J. Sakaki, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2654–2665; d) M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 92–93; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 111–113; e) M. B. Carter, B. Schiøtt, A. Gutiérrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667–11670; f) Y. Nishibayashi, K. Segawa, H. Takada, K. Ohe, S.

- Uemura, *Chem. Commun.* **1996**, 847–848; g) D. K. Heldmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1096–1110; h) J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640–5644.
- [56] a) J. D. Morrison, H. S. Mosher in *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, New Jersey, **1971**, Kap. 5; b) U. Matteoli, P. Frediani, M. Bianchi, C. Botteghi, S. Gladiali, *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 265–319; c) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051–1069; d) C. F. de Graauw, J. A. Peters, P. H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007–1017; e) K. Krohn in Lit. [14b], *Vol. E21d*, S. 4099–4142; f) S. Gladiali, G. Mestroni in Lit. [1m], *Vol. 2*, S. 97–119; g) M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045–2061.
- [57] a) D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232–239; b) D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagné, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800–9801; c) T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381–1384.
- [58] a) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102; b) M. J. Palmer, M. Willis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045–2061.
- [59] a) *Reduction: Techniques and Applications in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. L. Augustine), Marcel Dekker, New York, **1968**; b) *Stereoselective Reductions (Benchmark Papers in Organic Chemistry, Vol. 6)* (Hrsg.: M. P. Doyle, C. T. West), Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudsburg, Pennsylvania, **1976**; c) M. Hudlický, *Reductions in Organic Chemistry*, 2. Aufl., American Chemical Society, Washington, DC, **1996**; d) *Reductions in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications* (Hrsg.: A. F. Abdel-Magid), American Chemical Society, Washington, **1996** (ACS Symp. Ser. **1996**, 641); e) J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [60] Übersichten: a) E. R. Grandbois, S. I. Howard, J. D. Morrison in Lit. [14a], *Vol. 2*, Kap. 3; b) Y. Inouye, J. Oda, N. Baba in Lit. [14a], *Vol. 2*, Kap. 4; c) H. Haubenstock, *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 231–300; d) M. Nishizawa, R. Noyori in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 159–182; e) M. M. Midland, L. A. Morell in Lit. [14b], *Vol. E21d*, S. 4049–4066; f) siehe Lit. [15h], Kap. 3; g) siehe Lit. [15i], Kap. 6; h) siehe Lit. [15k], Kap. 7; i) A. K. Beck, R. Dahinden, F. N. M. Kühnle in Lit. [59d], Kap. 3; j) siehe Lit. [59e], S. 55–65.
- [61] a) M. L. H. Green, G. Parkin, K. J. Moynihan, K. Prout, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1540; b) S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 273–290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 256–272; c) S. Shambayati, S. L. Schreiber in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 283–324.
- [62] a) *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions* (Hrsg.: D. Schinzer), Kluwer, Dordrecht, **1988**; b) M. Santelli, J.-M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **1996**; c) *Lewis Acid Reagents: A Practical Approach* (Hrsg.: H. Yamamoto), Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- [63] a) Y.-H. Huang, J. A. Gladysz, *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 298–303; b) J. A. Gladysz, B. J. Boone, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 566–602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 550–583.
- [64] Zum Beispiel: a) siehe Lit. [1d], Kap. 5; b) siehe Lit. [1i], Kap. 6.
- [65] a) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335; b) M. Yamakawa, R. Noyori, *Organometallics* **1999**, *18*, 128–133.
- [66] a) D. S. Matteson, *Organomet. Chem. Rev. A* **1969**, *4*, 263–305; b) D. A. Evans, *Science* **1988**, *240*, 420–426; c) E. J. Corey, P.-W. Yuen, F. J. Hannon, D. A. Wierda, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784–786; d) H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2489–2492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2339–2342.
- [67] M. Nakamura, E. Nakamura, N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11016–11017.
- [68] M. Tokunaga, Dissertation, Nagoya Universität, **1995**.
- [69] a) M. Bartók, *Stereochemistry of Heterogeneous Metal Catalysis*, Wiley, Chichester, **1985**; b) *Handbook of Heterogeneous Catalysis, Vol. 1–5* (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), VCH, Weinheim, **1997**; c) J. M. Thomas, W. J. Thomas, *Principles and Practice of Heterogeneous Catalysis*, VCH, Weinheim, **1997**; d) „Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals IV“: *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *108*; e) „Science and Technology in Catalysis 1998“: *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1999**, *121*.
- [70] a) H. B. Kagan in Lit. [14a], *Vol. 5*, Kap. 1; b) H. Brunner, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 129–247; c) H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952; d) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875; e) L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950–968; f) C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377–2407; g) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724–2772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627.
- [71] Die Beschleunigung der rutheniumkatalysierten Hydrierung von CO₂ durch eine kleine Menge an H₂O oder CH₃OH wurde mit diesem Mechanismus erklärt; siehe: P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 344–355.
- [72] Gewisse chirale Systeme, die eine Kombination aus Lewis- und Brønsted-Säure sind, können zur asymmetrischen Protonierung herangezogen werden: K. Ishihara, S. Nakamura, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854–12855.
- [73] Beispiele: a) B. Rosenberg, L. Van Camp, E. B. Grimley, A. J. Thomson, *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 1347–1352; b) J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *198–200*, 873–881; c) *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy 2* (Hrsg.: H. M. Pinto, J. H. Schornagel), Plenum, New York, **1996**; d) *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug* (Hrsg.: B. Lippert), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; e) E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451–2466; f) E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2467–2498; g) J. Reedijk, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2499–2510; h) Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1610–1630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1512–1531.
- [74] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676.
- [75] J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Commun.* **1996**, 233–234.
- [76] Zum Konzept der ligandenbeschleunigten Katalyse siehe: D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [77] Siehe zum Beispiel: a) H. D. Koesz, R. B. Saillant, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 231–281; b) D. S. Moore, S. D. Robinson, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 415–452.
- [78] J.-E. Bäckvall, R. L. Chowdhury, U. Karlson, G.-Z. Wang in *Perspectives in Coordination Chemistry* (Hrsg.: A. F. Williams, C. Floriani, A. E. Merbach), VCH, Basel, **1992**, S. 463–486, zit. Lit.
- [79] H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1792–1796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703–1707.
- [80] S. Cenini, F. Porta, M. Pizzotti, *J. Mol. Catal.* **1982**, *15*, 297–308.
- [81] Synthese von *trans*-[RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₂{NH₂(CH₂)₂NH₂}]: [RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₃] (1.11 g, 1.16 mmol) wurde unter Argon in einem 50-mL-Schlenk-Kolben vorgelegt, und CH₂Cl₂ (10 mL) sowie NH₂(CH₂)₂NH₂ (0.15 mL, 2.2 mmol) wurden zugefügt. Die Mischung wurde entgast und unter Argon bei 25 °C 3 h gerührt. Nach dem Entfernen der Trübung durch Filtration und dem Einengen des Filtrats auf ca. 5 mL wurde *n*-Hexan (20 mL) zugegeben, worauf ein hellbraunes Pulver ausfiel. Nach dem Entfernen der überstehenden Flüssigkeit und dem Trocknen des erhaltenen Feststoffs im Vakuum (1 Torr) lag *trans*-[RuCl₂{P(C₆H₅)₃}₂{NH₂(CH₂)₂NH₂}] (0.55 g, 63 % Ausbeute) analysenrein vor. Zersetzungstemperatur: 176 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3220, 3320 (H-N); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 25 °C, TMS): δ = 2.1 (m, 4H; 2 CH₂), 2.8 (m, 4H; 2 NH₂), 6.8–8.0 (m, 30H; Aren-H); ³¹P-NMR (81 MHz, C₆D₆, 10proz. H₃PO₄ als externer Standard) δ = 45.5 (s).
- [82] Um hohe katalytische Aktivität zu gewährleisten, sollte – besonders bei Reaktionen mit hohem S/C-Verhältnis – das Substrat vor dem Einsatz mit Base gereinigt werden.
- [83] T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659–662.
- [84] a) V. K. Pendse, B. R. Madan, *Indian J. Physiol. Pharmacol.* **1969**, *13*, 29–36; b) P. A. J. Janssen, FR-B 2014487, **1970** [*Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 53848s]; c) E. Regel, W. Draber, K. H. Büchel, M. Plempel, DE-B 2461406, **1976** [*Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 160095t]; d) F. Awouters, C. J. E. Niemegeers, J. Van den Berk, J. M. Van Nueten, F. M. Lenaerts, M. Borgers, K. H. L. Schellekens, A. Broeckaert, J.

- De Cree, P. A. J. Janssen, *Experientia* **1977**, *33*, 1657–1659; e) K. Meguro, M. Aizawa, T. Sohda, Y. Kawamatsu, A. Nagaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787–3797.
- [85] a) K. Bowden, M. Hardy, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1169–1174; b) G. T. Bruce, A. R. Cooksey, K. J. Morgan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 551–553; siehe auch: H. C. Brown, O. H. Wheeler, K. Ichikawa, *Tetrahedron* **1957**, *1*, 214–220.
- [86] Übersichten: a) H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567–607; b) N. Greeves in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–24; c) siehe Lit. [59c], Kap. 13; d) H. C. Brown, P. V. Ramachandran in Lit. [59d], Kap. 1; e) siehe Lit. [59e], Kap. 3.
- [87] Übersichten: a) R. L. Augustine, *Adv. Catal.* **1976**, *25*, 56–80; b) E. Keinan, N. Greenspoon in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 523–578.
- [88] a) J. M. Grosselin, C. Mercier, G. Allmang, F. Grass, *Organometallics* **1991**, *10*, 2126–2133; b) B. Cornils, W. A. Herrmann, R. W. Eckl, *J. Mol. Catal. A Chemical* **1997**, *116*, 27–33.
- [89] Andere Beispiele für den Einsatz homogener Katalysatoren: a) K. Hotta, *J. Mol. Catal.* **1985**, *29*, 105–107; b) K. Hotta, *Kagaku to Kogyo (Tokyo)* **1986**, *60*, 196–205 (*Chemistry and Chemical Industry*); c) E. Farnetti, M. Pesce, J. Kaspar, R. Spogliarich, M. Graziani, *J. Mol. Catal.* **1987**, *43*, 35–40.
- [90] Mit heterogenen Katalysatoren: a) W. F. Tuley, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 3061–3068; b) S. Galvagno, Z. Poltarzewski, A. Donato, G. Neri, R. Pietropaolo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1729–1731; c) Y. Nitta, Y. Hiramatsu, T. Imanaka, *Chem. Express* **1989**, *4*, 281–284; d) Y. Nitta, Y. Hiramatsu, T. Imanaka, *J. Catal.* **1990**, *126*, 235–245; e) A. Giroir-Fendler, D. Richard, P. Gallezot, *Catal. Lett.* **1990**, *5*, 175–181; f) J. M. Planeix, N. Coustel, B. Coq, V. Brotons, P. S. Kumbhar, R. Dutartre, P. Geneste, P. Bernier, P. M. Ajayan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7935–7936.
- [91] Mit polymergebundenen Rhodiumkatalysatoren: a) K. Kaneda, T. Mizugaki, *Organometallics* **1996**, *15*, 3247–3249; b) T. Mizugaki, Y. Kanayama, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2378–2381.
- [92] E. Farnetti, J. Kašpar, R. Spogliarich, M. Graziani, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 947–952.
- [93] K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, H. Takaya, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 213–222.
- [94] J. F. Daeuble, J. M. Stryker in *Catalysis of Organic Reactions* (Hrsg.: M. G. Scaros, M. L. Prunier), Marcel Dekker, New York, **1995**, S. 235–247.
- [95] C. S. Chin, B. Lee, S. C. Park, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *393*, 131–135.
- [96] Heterogene Hydrierung: a) P. S. Gradoff, G. Formica, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4681–4684; b) J. Ishiyama, S. Maeda, K. Takahashi, Y. Senda, S. Imaizumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1721–1726.
- [97] T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417–10418.
- [98] D. Evans, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Nature* **1965**, *208*, 1203–1204.
- [99] 1-Phenyl-3-butyn-1-on, ein α,β -Alkinon, konnte unter diesen Bedingungen nicht hydriert werden.
- [100] Neuere Übersichten: A. P. Davis in Lit. [14b], Vol. E21d, S. 3988–4048. Reduktion mit sich auflösenden Metallen: A. M. El-Khawaga, H. M. R. Hoffmann in Lit. [14b], Vol. E21d, S. 3967–3987; Reduktion mit Metallalkoxiden: K. Krohn in Lit. [14b], Vol. E21d, S. 4099–4142.
- [101] Hoch diastereoselektive Reduktion mit Selectride: a) H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159–7161; b) S. Krishnamurthy, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3383–3384.
- [102] G. Boireau, A. Deberly, R. Toneva, *Synlett* **1993**, 585–587.
- [103] a) E. L. Eliel, R. J. L. Martin, D. Nasipuri, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1973**, *5*, 175–178; b) G. B. Fisher, J. C. Fuller, J. Harrison, S. G. Alvarez, E. R. Burkhardt, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6378–6385; c) M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5963–5965; d) G. Godjoian, G. B. Fisher, C. T. Goralsky, B. Singaram in Lit. [59d], Kap. 10.
- [104] T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872–4873.
- [105] Hydrierung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon mit dem $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]\text{-NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\text{-KOH}$ -Katalysatorsystem: Halbmolare Lösungen von $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ (39 mL, 0.0195 mmol) und KOH (78 mL, 0.038 mmol) wurden in einen 20-mL-Schlenk-Kolben zu 5 mL 2-Propanol gegeben, und die Lösung wurde durch drei Entgasungszyklen von Sauerstoff befreit. Festes $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ (18.7 mg, 0.0195 mmol) wurde im Argongegenstrom zu der Diamin-KOH-Lösung gegeben, und die entstandene Mischung wurde zwei Entgasungszyklen unterzogen, 30 min in ein Ultraschallbad gestellt und dann als Vorratslösung aufbewahrt. 2-Propanol (100 mL) wurde mittels Standardspritzentechnik in einen zweiten 250-mL-Schlenk-Kolben gegeben und gleichfalls entgast. Festes 4-*tert*-Butylcyclohexanon (30.0 g, 194.5 mmol) wurde in einen 500-mL-Glasautoklaven gefüllt, der mit einer Wasserstoffvorratsflasche verbunden war. Anschließend wurden 2-Propanol und die Lösung mit dem Katalysator mittels Spritzentechnik in den Autoklaven eingefüllt. Zum Spülen wurde Wasserstoff mit einem Druck von 4 atm auf den Autoklaven gegeben, danach wurde der Druck durch sorgfältige Feinregulierung über das Auslassventil auf 1 atm abgesenkt. Dieser Vorgang wurde fünf Mal wiederholt, schließlich wurden 4 atm H_2 auf den Autoklaven gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 28 °C über einen Zeitraum von 80 h heftig gerührt, wobei während dieser Zeitspanne die geöffnete Wasserstoffvorratsflasche angeschlossen blieb. Im Anschluss wurden mittels GC-Analyse (TC-WAX-Polyethylenglycol-Säule) die Ausbeute zu 99.8% und das *cis:trans*-Verhältnis zu 98.4:1.6 ermittelt. Nachdem der Wasserstoff vorsichtig abgelassen worden war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Destillation (Sdp.: 112–115 °C/19 Torr) gereinigt, was 29.2 g *cis*-4-*tert*-Butylcyclohexanol (96%) in 98.3proz. Reinheit ergab. Umkristallisieren aus einer Wasser-Ethanol-Mischung lieferte das Produkt mit einer Reinheit von 99.6% (23.4 g, 82% Ausbeute).
- [106] a) S. Tomoda, T. Senju, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9057–9066; b) S. Tomoda, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1243–1263.
- [107] a) S. Mitsui, H. Saito, Y. Yamashita, M. Kaminaga, Y. Senda, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1531–1539; b) S. Nishimura, M. Ishige, M. Shiota, *Chem. Lett.* **1977**, 963–966.
- [108] M. Balasubramanian, A. D'Souza, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5399–5408.
- [109] Beispiele für andere stereoselektive katalytische Methoden. Transferhydrierungen: a) H. B. Henbest, T. R. B. Mitchell, *J. Chem. Soc.* **1970**, 785–791; b) K. Konishi, T. Aida, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 816–820; Hydrosilylierungen: c) I. Ojima, M. Nihonyanagi, Y. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3722; d) M. F. Semmelhack, R. N. Misra, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2469–2471; e) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5405–5415; Hydrostannierung: f) J.-P. Quintard, M. Pereyre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1950–1955.
- [110] a) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, **1965**; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**; c) *Conformational Behavior of Six-Membered Rings: Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects* (Hrsg.: E. Juaristi), VCH, New York, **1995**.
- [111] a) Siehe Lit. [110a], S. 112–121; b) K. Krohn in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed., Vol. 6/1b, **1984**, S. 339–341; c) siehe Lit. [110b], S. 731–737.
- [112] B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2414–2417.
- [113] M. Emura, T. Toyota, N. Seido, M. Harada, R. Noyori, T. Ikariya, T. Ohkuma, JP-A 241195, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 292919k].
- [114] a) D. J. Cram, F. A. A. Dlhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835; b) D. J. Cram, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6005–6010.
- [115] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199–2204.
- [116] a) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 155–158; b) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61–70; c) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145–162.
- [117] a) E. L. Eliel in Lit. [14a], Vol. 2, Kap. 5; b) E. Juaristi in *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, Wiley, New York, **1991**, Kap. 11; c) A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191–1223.

- [118] Mehrfache Stereodifferenzierung: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30.
- [119] a) P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255–257; b) S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 22–29.
- [120] S.-J. Wey, K. J. O'Connor, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1905–1908.
- [121] R. Noyori, T. Ohkuma, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1493–1501.
- [122] Synthese von *trans*-[RuCl₂[(*R*)-binap]][(*R,R*)-dpn]: [RuCl₂(C₆H₆)₂] (129 mg, 0.258 mmol) und (*R*)-BINAP (341 mg, 0.55 mmol) wurden in einem 50-mL-Schlenk-Kolben vorgelegt. Nach Austausch der Luft gegen Argon und Zugabe von DMF (9 mL) wurde die Mischung entgast und unter Argon 10 min bei 100 °C gerührt, wobei sich eine rotbraune Lösung bildete. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde (*R,R*)-DPEN (117 mg, 0.55 mmol) zugegeben und die Mischung 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum (1 Torr) erst bei 25 °C und anschließend bei 50 °C entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und die Trübung durch Filtration entfernt. Nach Konzentrieren des Filtrats auf ca. 1 mL Restvolumen und Zugabe von Diethylether (10 mL) wurde ein hellbraunes Pulver erhalten. Entfernen der überstehenden Lösung und Trocknen des erhaltenen Feststoffs im Vakuum ergab *trans*-[RuCl₂[(*R*)-BINAP]][(*R,R*)-DPEN] (0.34 g, 66 % Ausbeute) in analysenreiner Form. Zers.: 235 °C; IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3225, 3320 (H–N); ¹H-NMR (400 MHz): δ = 3.3 (m, 2H, 2NH), 3.45 (m, 2H, 2NH), 4.55 (m, 2H, 2NH₂CH), 6.3–8.8 (m, 42H, Arene); ³¹P-NMR (81 MHz, C₆D₆, 10proz. H₃PO₄ als externer Standard): δ = 47.4 (s).
- [123] D. A. Buckingham, A. M. Sargeson, *Top. Stereochem.* **1971**, *6*, 219–277.
- [124] S. Törös, B. Heil, L. Kollár, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *197*, 85–86.
- [125] a) P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2374–2378; b) O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6634–6642.
- [126] Aus formalen Gründen sind in Schema 26 die Ergebnisse für ein System aus (*S*)-Diphosphan/(*S*)- oder (*S,S*)-Diamin aufgeführt. Tatsächlich wurden einige der Experimente mit dem enantiomeren Katalysator durchgeführt.
- [127] Asymmetrische Hydrierung von Acetophenon unter Verwendung von *trans*-[RuCl₂[(*S*)-tolbinap]][(*S,S*)-dpn]: *trans*-[RuCl₂[(*S*)-tolbinap]][(*S,S*)-dpn] (22 mg, 0.020 mmol) in mit Stickstoff gespültem 2-Propanol (20 mL) wurde als Stammlösung verwendet. Acetophenon (601 g, 5.0 mol) und festes (CH₃)₃COK (5.6 g, 0.050 mol) wurden zusammen mit einem Aliquot der Katalysatorlösung (2.0 mL, 0.002 mmol; Keton:Ru:Base = 2400000:1:24000) in einen 10-L-Stahlautoklaven gegeben, entgast und im Stickstoffgegenstrom mit weiterem 2-Propanol (1.5 L) versetzt. Die Mischung wurde entgast und dreimal mit Wasserstoff (10 atm → 1 atm) gespült, bevor sie unter 45 atm Wasserstoff gesetzt wurde. Die Reaktionslösung wurde anschließend bei 30 °C 48 h heftig gerührt. Gaschromatographisch (β -Cyclodextrin-236M-Säule) wurden Ausbeute und *ee* zu 100 bzw. 80 % bestimmt. Nach Ablassen des Wasserstoffs und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Filtration über Kieselgel (300 g, Ethylacetat) gereinigt. Eine abschließende Destillation (99 °C/15 Torr) ergab (*R*)-1-Phenylethanol (577 g, 94 % Ausbeute); $[\alpha]_D^{25}$ = +38.1 (*c* = 1.02, CH₂Cl₂).
- [128] 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.
- [129] P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, H. C. Brown, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1725–1738.
- [130] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611–614; b) E. J. Corey, X.-M. Cheng, K. A. Cimprich, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6835–6838; c) J. M. Chong, E. K. Mar, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 893–896.
- [131] J. P. Vigneron, M. Dhaenens, A. Horeau, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1055–1059.
- [132] a) Siehe Lit. [2], Kap. 5; b) H. Wynberg, B. Feringa, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831–2834.
- [133] S. Kan, unveröffentlichtes Ergebnis aus unseren Laboratorien.
- [134] X. Zhang, H. Kumobayashi, H. Takaya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1179–1182.
- [135] a) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563; b) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522.
- [136] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926; b) E. J. Corey, C.-P. Chen, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547–5550; c) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275–6278.
- [137] a) T. K. Jones, J. J. Mohan, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, D. J. Mathre, P. Sohar, E. T. T. Jones, R. A. Reamer, F. E. Roberts, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763–769; b) D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2880–2888; c) A. M. Salunkhe, E. R. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1523–1526.
- [138] M. Kawasaki, Y. Suzuki, S. Terashima, *Chem. Lett.* **1984**, 239–242.
- [139] H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539–1546.
- [140] Asymmetrische Hydrierung von *o*-Chlorbenzophenon mit *trans*-[RuCl₂[(*S*)-xylbinap]][(*S*)-daipen]: Festes *trans*-[RuCl₂[(*S*)-xylbinap]][(*S*)-daipen] (28.7 mg, 0.0235 mmol) und *o*-Chlorbenzophenon (101.8 g, 0.47 mol) wurden in einem 1.5-L-Stahlautoklaven vorgelegt. Die Luft wurde durch Argon ersetzt, und 2-Propanol (150 mL) sowie eine 1.0M Lösung von (CH₃)₃COK in *tert*-Butylalkohol (4.7 mL, 4.7 mmol) wurden im Argongegenstrom in den Autoklaven gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dreimal entgast, im Anschluss unter 8 atm Wasserstoff gesetzt und 55 h bei 30 °C heftig gerührt. Ausbeute und *ee*-Wert von (*S*)-*o*-Chlorbenzhydrol wurden gaschromatographisch (HP-INNOWax-Polyethylenglycolsäule) zu 99 % bzw. durch chirale HPLC (CHIRALCEL-OD-Säule) zu 97 % bestimmt. Nachdem der restliche Wasserstoff vorsichtig abgelassen worden war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Destillation des Rückstands ergab bei 138–139 °C/0.3 Torr den (*S*)-konfigurierten Alkohol (97.5 g, 95 % Ausbeute). $[\alpha]_D^{20}$ = –21.51 (*c* = 1.14, CHCl₃).
- [141] Asymmetrische Reduktion unter Verwendung von Silicium- oder Borhydriden: a) J.-F. Peynol, J.-C. Fiaud, H. B. Kagan, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 4057–4080; b) H. Brunner, A. Kürzinger, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413–424; c) E. Brown, A. Penfornis, J. Bayma, J. Touet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 339–342; d) E. Brown, A. Lézé, J. Touet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 841–844; e) W.-C. Shieh, W. R. Cantrell, Jr., J. A. Carlson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3797–3800; f) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153–9156; g) P. V. Ramachandran, G.-M. Chen, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2205–2208; h) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4837–4840; i) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5675–5678.
- [142] a) C. van der Stelt, W. J. Heus, W. T. Nauta, *Arzneim. Forsch.* **1969**, *19*, 2010–2012; b) R. F. Rekker, H. Timmermann, A. F. Harms, W. T. Nauta, *Arzneim. Forsch.* **1971**, *21*, 688–691.
- [143] T. Ireland, J. J. A. Perea, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1560–1562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457–1460.
- [144] T. Ohkuma, M. Koizumi, M. Yoshida, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1749–1751.
- [145] Asymmetrische Hydrierung von 2-Acetylfuran mit *trans*-[RuCl₂[(*R*)-xylbinap]][(*R*)-daipen]: Festes *trans*-[RuCl₂[(*R*)-xylbinap]][(*R*)-daipen] (30.5 mg, 0.025 mmol) und 2-Acetylfuran (110.1 g, 1.00 mol) wurden in einem 1.5-L-Stahlautoklaven vorgelegt. Die Luft wurde durch Argon ersetzt, und 2-Propanol (100 mL) sowie eine 1.0M Lösung von (CH₃)₃COK in *tert*-Butylalkohol (7.5 mL, 7.5 mmol) wurden im Argongegenstrom in den Autoklaven gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dreimal entgast, im Anschluss unter 50 atm Wasserstoff gesetzt und 22 h bei 24 °C heftig gerührt. Ausbeute und *ee*-Wert von (*S*)-1-(2-Furyl)ethanol wurden gaschromatographisch (HP-INNOWax- und Chirasil-DEX-CB-Säulen) zu 96 bzw. 99 % bestimmt. Nachdem der restliche Wasserstoff vorsichtig abgelassen worden war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Destillation des Rückstands ergab bei 76 °C/18 Torr (*S*)-1-(2-Furyl)ethanol (92.8 g, 83 % Ausbeute). $[\alpha]_D^{25}$ = –20.1 (*c* = 1.00, CHCl₃).

- [146] P. V. Ramachandran, G.-M. Chen, Z.-H. Lu, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3795–3798.
- [147] a) M. M. Midland, J. I. McLoughlin, J. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 159–165; b) G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 785–788; c) K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 173–176; d) M. Masui, T. Shioiri, *Synlett* **1997**, 273–274; e) E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12425–12431.
- [148] a) C. Rüchardt, H. Gärtner, U. Salz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 166–167; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 162–164; b) A. Franck, C. Rüchardt, *Chem. Lett.* **1984**, 1431–1434; siehe auch: R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, A. Heumann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 101–104.
- [149] M. R. Uskoković, R. L. Lewis, J. J. Partridge, C. W. Despreaux, D. L. Pruess, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6742–6744.
- [150] a) R. Sablong, C. Newton, P. Dierkes, J. A. Osborn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4933–4936; b) R. Sablong, J. A. Osborn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4937–4940.
- [151] P. Allevi, P. Ciuffreda, G. Tarocco, M. Anastasia, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4144–4147; siehe auch: A. Dondoni, D. Perrone, *Aldrichimica Acta* **1997**, 30, 35–46.
- [152] a) T. Osawa, *Chem. Lett.* **1985**, 1609–1612; b) T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *J. Mol. Catal.* **1994**, 87, 333–342; c) T. Osawa, A. Tai, Y. Imachi, S. Takasaki in Lit. [3e], S. 75–81; d) T. Harada, T. Osawa in Lit. [3e], S. 83–88; e) T. Osawa, T. Harada, A. Tai, O. Takayasu, I. Matsuura in Lit. [69d], S. 199–206; f) T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *Catal. Today* **1997**, 37, 465–480.
- [153] a) T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 425–428; b) T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 395–401.
- [154] H. Takeda, T. Tachinami, M. Aburatani, H. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 363–366.
- [155] a) S. Törös, L. Kollár, B. Heil, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, C17–C18; b) K. Yoshikawa, N. Yamamoto, M. Murata, K. Awano, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 13–16; c) M. Devocelle, F. Agbossou, A. Mortreux, *Synlett* **1997**, 1306–1308; d) C. Pasquier, S. Naili, L. Pelinski, J. Brocard, A. Mortreux, F. Agbossou, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 193–196.
- [156] M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 629–631.
- [157] T. Ohkuma, D. Ishii, H. Takeno, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*; im Druck.
- [158] T. Kawaguchi, K. Saito, K. Matsuki, T. Iwakuma, M. Takeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 639–642.
- [159] a) K. Naito, T. Nagao, M. Otsuka, S. Harigaya, H. Nakajima, *Jpn. J. Pharmacol.* **1985**, 38, 235–241; b) H. Yokoyama, T. Yanagisawa, N. Taira, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1988**, 12, 323–331; c) M. R. Bristow, R. E. Hershberger, J. D. Port, W. Minobe, R. Rasmussen, *Mol. Pharmacol.* **1989**, 35, 295–303, zit. Lit.
- [160] D. W. Robertson, J. H. Krushinski, R. W. Fuller, J. D. Leander, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1412–1417, zit. Lit.
- [161] R. S. Rogers, *Chem. Eng. News* **1998**, 76(48), 11–13.
- [162] J. P. Yevich, J. S. New, W. G. Lobeck, P. Dextraze, E. Bernstein, D. P. Taylor, F. D. Yocca, M. S. Eison, D. L. Temple, Jr., *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4516–4525.
- [163] a) S. Sakuraba, K. Achiwa, *Synlett* **1991**, 689–690; b) S. Sakuraba, N. Nakajima, K. Achiwa, *Synlett* **1992**, 829–830.
- [164] H. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chem. Lett.* **1987**, 855–858.
- [165] a) B. Török, K. Felföldi, K. Balázsik, M. Bartók, *Chem. Commun.* **1999**, 1725–1726; b) M. Studer, S. Burkhardt, H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **1999**, 1727–1728.
- [166] a) P. Wipf in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 827–873; b) H. Frauenrath in Lit. [14b], Vol. E21d, S. 3301–3547.
- [167] Pd⁰-katalysierte allylische Substitution: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, London, **1985**, Kap. 5; b) siehe Lit. [1k], S. 290–422.
- [168] Y. Yamamoto in Lit. [14b], Vol. E21b, S. 2011–2040.
- [169] a) S. Terashima, N. Tanno, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1026–1027; b) H. C. Brown, G. G. Pai, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1606–1608; c) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717–6725; d) J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3425–3428.
- [170] a) E. J. Corey, A. V. Gavai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3201–3204; b) E. J. Corey, K. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4623–4626; c) E. J. Corey, H. Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5025–5028; d) A. F. Simpson, P. Szeto, D. C. Lathbury, T. Gallagher, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 673–676.
- [171] T. Sato, Y. Gotoh, Y. Wakabayashi, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4123–4126.
- [172] a) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237–6240; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765–5780; c) Y. Kitano, T. Matsumoto, F. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1323–1325.
- [173] a) M. Kitamura, K. Manabe, R. Noyori, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4719–4720; b) M. Kitamura, I. Kasahara, K. Manabe, R. Noyori, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 708–710.
- [174] S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 300–303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 288–290.
- [175] H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596–1597; Berichtigung: H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4129.
- [176] K.-K. Chan, N. Cohen, J. P. De Noble, A. C. Specian, Jr., G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3497–3505.
- [177] S. Terashima, N. Tanno, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2753–2756.
- [178] T. Ohkuma, H. Ikehira, T. Ikariya, R. Noyori, *Synlett* **1997**, 467–468.
- [179] a) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1053–1056; b) K. Mori, *Synlett* **1995**, 1097–1109.
- [180] T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1086–1087.
- [181] R. Croteau, F. Karp in *Perfumes: Art, Science and Technology* (Hrsg.: P. M. Müller, D. Lamparsky), Blackie Academic & Professional, London, **1991**, Kap. 4.
- [182] Die katalytische Hydrierung von 2-Cyclohexenon mit einem (S,S)-DIOP-Ir-Komplex ergab (R)-2-Cyclohexenol mit 25% ee: R. Spogliarich, S. Vidotto, E. Farnetti, M. Graziani, N. V. Gulati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1001–1002.
- [183] R. E. Ireland, P. Bey, *Org. Synth. Collect. Vol.* **1988**, 6, 459–460.
- [184] J. M. Fortunato, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2194–2200.
- [185] A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454–5459.
- [186] K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738–8739.
- [187] a) C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10938–10939; b) K. A. Parker, M. W. Ledebor, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3214–3217.
- [188] P. V. Ramachandran, A. V. Teodrović, M. V. Rangaishenvi, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2379–2386.
- [189] M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 867–869.
- [190] a) N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 582–588; b) J. P. Vigneron, V. Bloy, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1735–1738.
- [191] a) D. Arigoni, E. L. Eliel, *Top. Stereochem.* **1969**, 4, 127–243; b) K. S. Y. Lau, P. K. Wong, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5832–5840; c) C. D. Poulter, C.-H. R. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1420–1422.
- [192] T. Ohta, T. Tsutsumi, H. Takaya, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 484, 191–193.
- [193] I. Yamada, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3425–3427.
- [194] a) N. W. Alcock, J. M. Brown, P. J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1532–1534; b) K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 789–790; c) J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, 3, 345–354; d) J. W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 804–805; e) J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7359–7362; f) J. W. Faller, D. W. I. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1217–1218; g) R. Sablong, J. A. Osborn, J. W. Faller, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 527, 65–70.

- [195] a) S. Matsukawa, K. Mikami, *Enantiomer* **1996**, *1*, 69–73; b) K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, *385*, 613–615; c) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 815–816; d) T. Volk, T. Korenaga, S. Matsukawa, M. Terada, K. Mikami, *Chirality* **1998**, *10*, 717–721; e) K. Mikami, M. Terada in Lit. [62c], Kap. 6; f) für eine aktuelle Übersicht über die asymmetrische Aktivierung siehe K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem.* **2000**, *102*, 3676–3701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532–3556.
- [196] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; b) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877–7878; c) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767–768; d) C. Bolm in *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Chapman & Hall, London, **1996**, Kap. 2; e) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2997–3017; f) C. Girald, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959; g) D. R. Fenwick, H. B. Kagan, *Top. Stereochem.* **1999**, *22*, 257–296.
- [197] Verwandte diastereomere (R)-BINOL/DPP-Pt-Komplexe: a) N. M. Brunkan, P. S. White, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1615–1618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1579–1582; b) N. M. Brunkan, P. S. White, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11002–11003.
- [198] M. Oki, *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1–81.
- [199] K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517–519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495–497.
- [200] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [201] T. Matsumoto, T. Murayama, S. Mitsuhashi, T. Miura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5043–5046.
- [202] T. Rossi, C. Marchioro, A. Paio, R. J. Thomas, P. Zarrantonello, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1653–1661.
- [203] Siehe beispielsweise: a) R. A. Sanchez-Delgado, J. S. Bradley, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 399–404; b) C. W. Jung, P. E. Garrou, *Organometallics* **1982**, *1*, 658–666.
- [204] H. E. Bryndza, W. Tam, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1163–1188.
- [205] K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285–288.
- [206] a) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466–1478; b) D. A. Alonso, P. Brandt, S. J. M. Nordin, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580–9588.
- [207] a) P. Murray-Rust, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1018–1025; b) J. A. Platts, S. T. Howard, B. R. F. Bracke, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2726–2733.
- [208] K. G. Caulton, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 25–41.
- [209] a) A. A. Danopoulos, G. Wilkinson, B. Hussain-Bates, M. B. Hursthouse, *Polyhedron* **1992**, *11*, 2961–2964; b) A. K. Burrell, A. J. Steedman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2109–2110.
- [210] M. D. Fryzuk, P. A. MacNeil, S. J. Rettig, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2803–2812.
- [211] Siehe beispielsweise: a) *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry, Part 1, 2* (Hrsg.: J. B. Jones, C. J. Sih, D. Perlman), Wiley, New York, **1976** (*Techniques of Chemistry, Vol. 10*); b) H. Dugas, C. Penny, *Bioorganic Chemistry: A Chemical Approach to Enzyme Action*, Springer, New York, **1981**; c) *Enzymes in Organic Synthesis: Ciba Foundation Symposium III* (Hrsg.: R. Porter, S. Clark), Pitman, London, **1985**; d) *Enzymes as Catalysts in Organic Synthesis* (Hrsg.: M. P. Schneider), Reidel, Dordrecht, **1986**; e) *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry* (Hrsg.: C. H. Wong, G. M. Whitesides), Pergamon, Oxford, **1994** (*Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 12*); f) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, Vol. 1, 2* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**; g) *New Enzymes for Organic Synthesis: Screening, Supply and Engineering* (Hrsg.: T. Scheper), Springer, Berlin, **1997**.