

**Noyori Reduktion  
Transferhydrierung**

# Übersicht

## Einleitung

- Zur Person: Ryoji Noyori
- Asymmetrischen Hydrierung

## Hauptteil

- Chemie des BINAP
- Atropisomerie
- Rh-Komplexe
- Ru-Komplexe
- Hydrierung verschiedener Substrate
- Rh-Katalysierter Mechanismus, Noyori Reduktion
- Ru-Katalysierter Mechanismus, Noyori Reduktion
- Metall-Ligand-Difunktionalität, Transferhydrierung

## Beispiele

- (L)-Menthol Synthese
- (-)-Haliclondiamin
- (-)-Morphin

## Zusammenfassung

## Literatur

Abb. 1<sup>2</sup>:  
Ryoji Noyori



### Werdegang:<sup>1</sup>

- Ryoji Noyori, geboren in Kobe, Japan, **1938**
- Master- Abschluss, Kyoto Universität, Japan, **1963**
- Berufung zum Dozenten, Kyoto Universität, Japan, **1963**
- Promotion bei H. Nozaki, Kyoto Universität, Japan, **1967**
- Berufung zum Außerordentlichen Professor, Nagoya Universität, Japan, **1968**
- Post. Doc. bei E.J. Corey, Harvard University, USA, **1969- 1970**
- Habilitation, Nagoya Universität, Japan, **1972**

[1]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, *41*, 2008-2022

[2]: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2001/noyori-autobio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/noyori-autobio.html)

# Einleitung

## Zur Person: Ryoji Noyori

### Forschung:

Über 28 Auszeichnungen, darunter

- **1993** Tetrahedron Preis
- **1995** Japan Academy Preis
- **1997** Arthur Cope Preis
- **1999** King Faisal International Preis
- **2001** Wolf Preis
- **2001** Nobelpreis mit W.S. Knowles  
und K.B. Sharpless



**Abb. 11:**  
Nobelpreis Urkunde

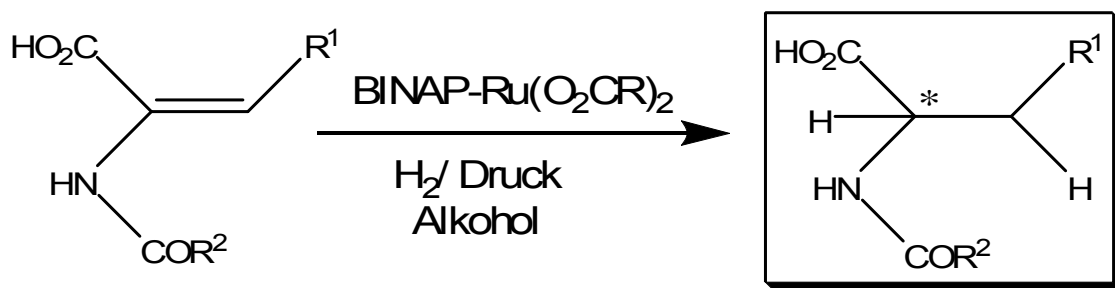
# Einleitung

## Asymmetrischen Hydrierung<sup>1,2</sup>

### Definition:<sup>2</sup>

Addition von H<sub>2</sub> an Mehrfachbindungen (C=C, C=O) unter Bildung eines stereogenen Zentrums, wobei eines der Stereoisomere bevorzugt gebildet wird. Reaktion wird homogen katalysiert durchgeführt, wobei als Katalysatoren Übergangsmetall-Komplexe mit chiralen Phosphan-Liganden eingesetzt werden.

Einfachster und bedeutendster Zugang zu wichtigen Produkten in hoher Ausbeute unter Verwendung von kostengünstigem Wasserstoffgas ohne anfallende Abfälle.



**Abb. 1<sup>3</sup>:**  
Bsp.: Umsetzung eines Enamids zur Aminosäure

[1]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2008-2022

[2]: www.roempp.de, Roempp Online - ID=RD-01-04625, asymmetrische Hydrierung, **06.11.2007**

[3]: I. Kürti, B. Czako, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Chemistry, ELSEVIER Academic Press, **2005**

# Hauptteil

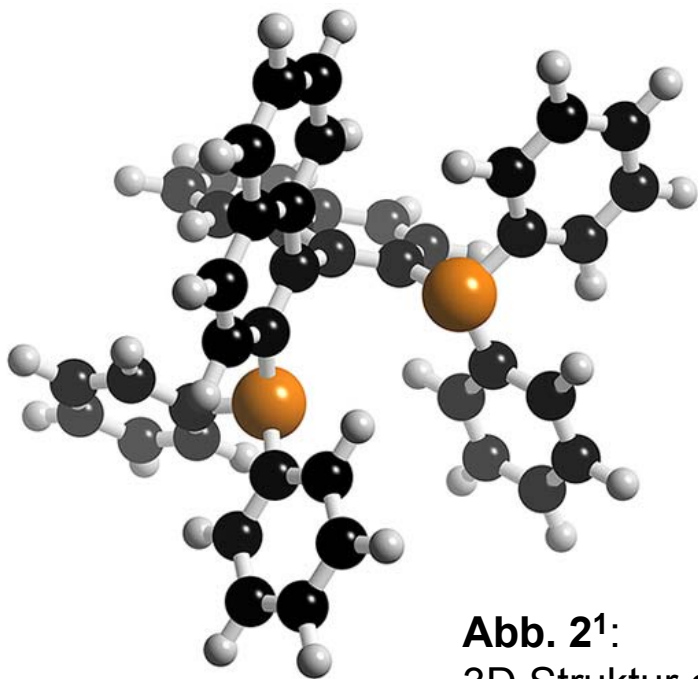
## Chemie des BINAP

1976; BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl<sup>2</sup>

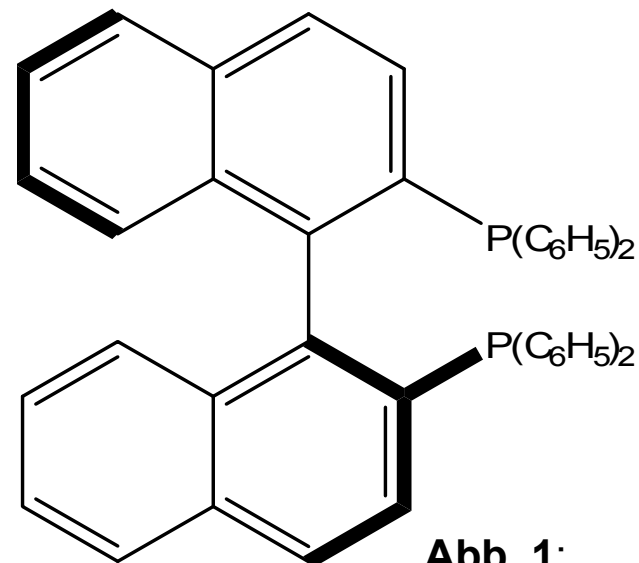
- Besonderheit: Atropisomerie

- Vollständige Aromazität

- Hervorragender Ligand in der asymmetrischen Hydrierung



**Abb. 2<sup>1</sup>:**  
3D Struktur des BINAP



**Abb. 1:**  
(S)- BINAP

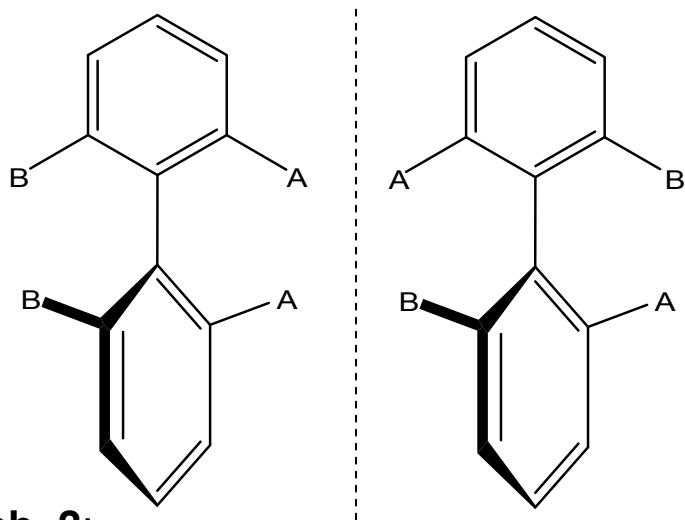
- Zahlreiche Eigenschaften durch Variation der aromatischen Substituenten

[1]: <http://www.3dchem.com/inorganicmolecule.asp?id=1391>

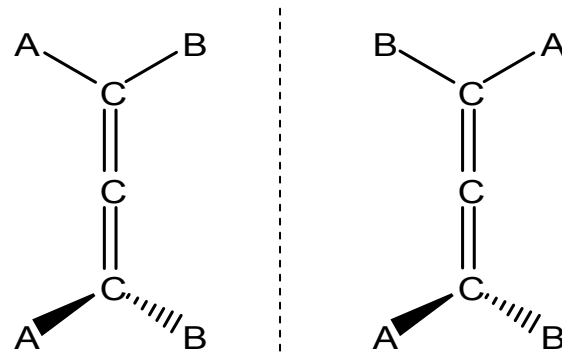
[2]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, *41*, 2008-1022

### Atropisomerie:

- Sonderfall der Axialen Chiralität  
Kein Chiralitätszentrum sondern eine Chiralitätsachse
- Chiralität durch sterische Hinderung hervorgerufen
- Rotamere können **nicht** ineinander überführt werden



**Abb. 2:**  
Atropisomerie bei Biarylen



**Abb. 1:**  
Axiale Chiralität bei Allenen

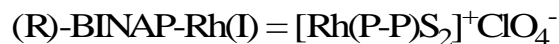
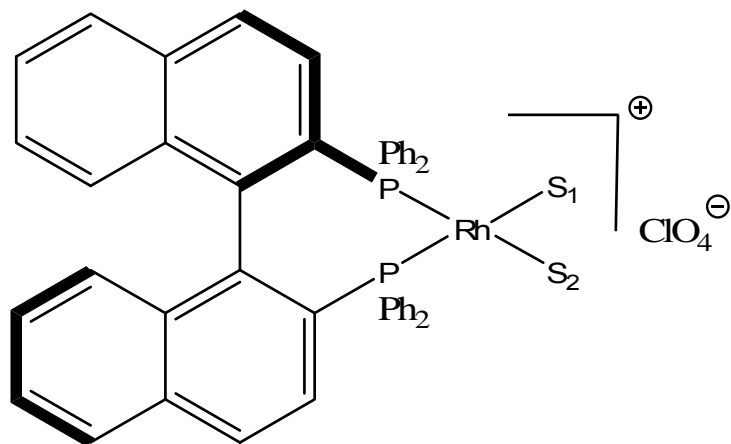
Durch sperrige Substituenten in **ortho-Stellung zur Biarylachse** ist eine Drehung der Arylringe nicht möglich



Eine Rotationsenergie-Barriere muss überwunden werden

# Hauptteil

## Rh-Katalysator<sup>1,2</sup>



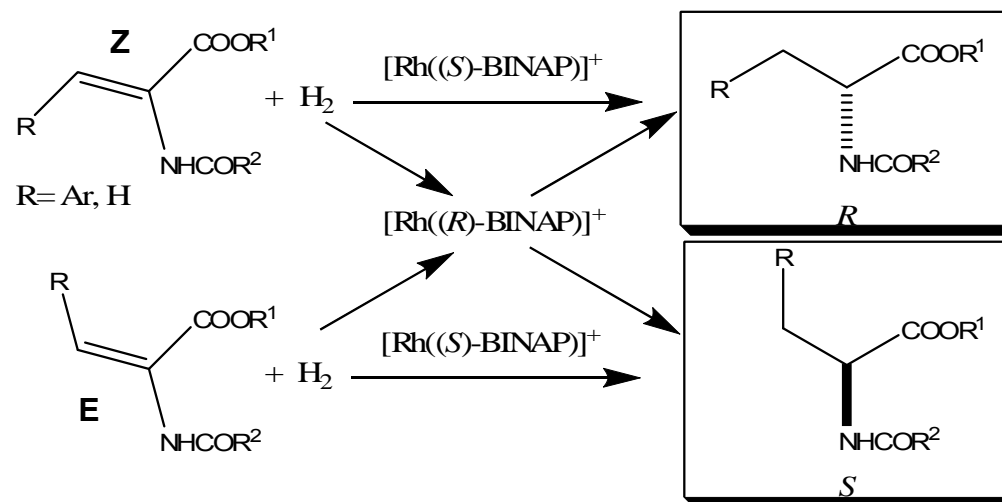
Hohe ee nur unter sorgfältig ausgewählten Bedingungen:

- H<sub>2</sub>-Druck
- Temperatur
- Konzentration

Nachteile:

- Unwirksam bei Ketonen
- Reaktion verläuft langsam

Katalysiert die asymmetrische Hydrierung von  $\alpha$ -(Acylamino)acrylsäuren oder deren Estern zu den korrespondierenden Aminosäuren - ee 96-99%



Großtechnische Nutzung zur Herstellung von (-)-Menthol

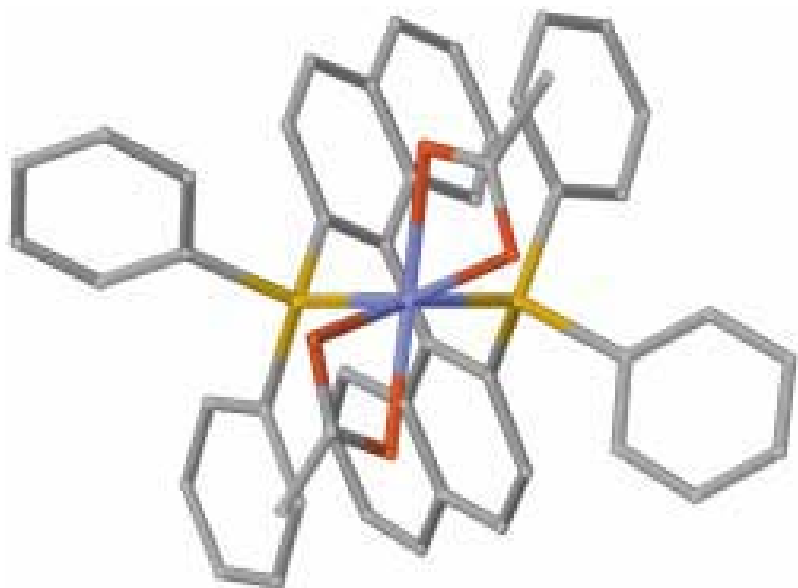
• 1984

[1]: M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649-6667

[2]: R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-1022

# Hauptteil

## Ru-Katalysator<sup>1</sup>



**Abb. 11:**  $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((R)\text{-BINAP})]$   
 $= [\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{P-P})]$   
**BINAP-Ru Diacetat Komplex, 1986**

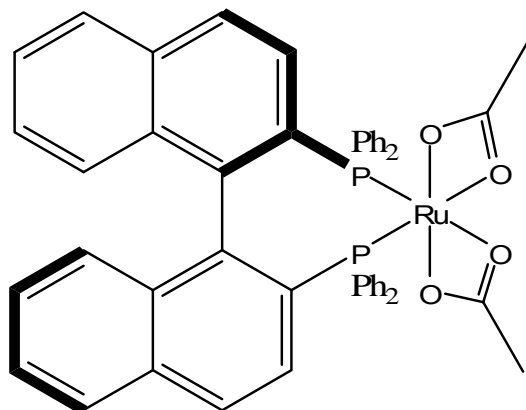
- BINAP-Ru Komplexe sind leicht zugänglich, weisen eine geringe Ladung auf
- Hydrierung in alkoholischen Lösemitteln
- Grad der Enantioselektivität abhängig vom Substitutionsmuster und  $\text{H}_2$ - Druck

### Vorteile:

- Ru günstiger als Rh
- Anwendbar auf diverse funktionalisierte Olefine

# Hauptteil

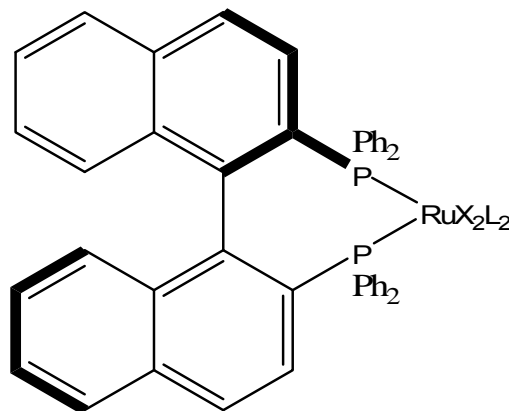
## Ru-Katalysatoren<sup>1,2</sup>



**Abb. 11:**  
[Ru(OAc)<sub>2</sub>((R)-BINAP)]

- Anwendbar auf diverse funktionalisierte **Olefine**
- LM: Alkohole (MeOH)

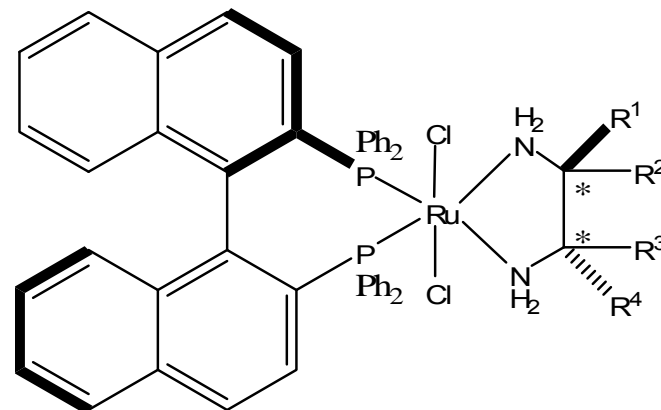
ee 90 bis >99%  
S:C ab 10000:1  
4 – 100atm, RT



**Abb. 22:**  
[RuX<sub>2</sub>(R)-BINAP(sol)<sub>2</sub>]

- Hydriert funktionalisierte **Ketone** mit N, O, X<sub>2</sub> Atomen nahe C=O Funktion
- LM: Alkohole (MeOH)

- Hydriert auch einfache **unfunktionalisierte Ketone**
- Bevorzugt C=O Hydrierung gg. C=C Sättigung
- schnell, hohe Ausbeuten, hohe Enantioselektivitäten
- LM: 2-Propanol mit KOH



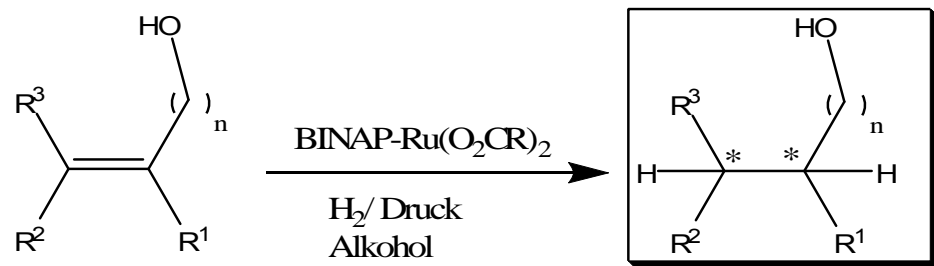
**Abb. 32:**  
[RuCl<sub>2</sub>(R)-BINAP-Diamin], 1995

[1]: M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649-6667

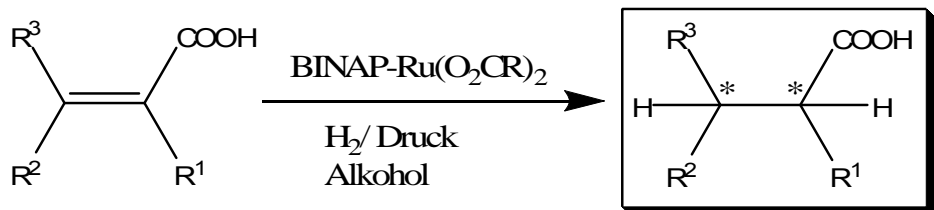
[2]: R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-1022

# Hauptteil

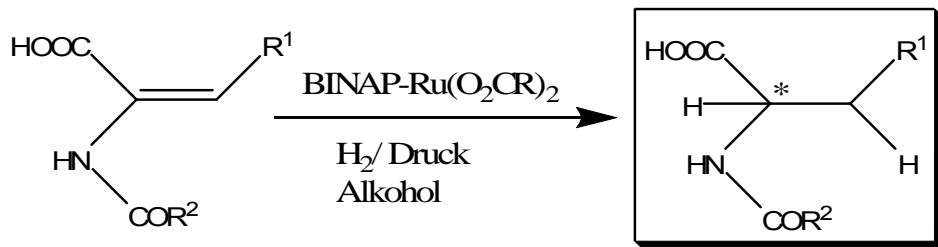
## Ru-Katalysator – Anwendung auf verschiedene Substrate<sup>1,2</sup>



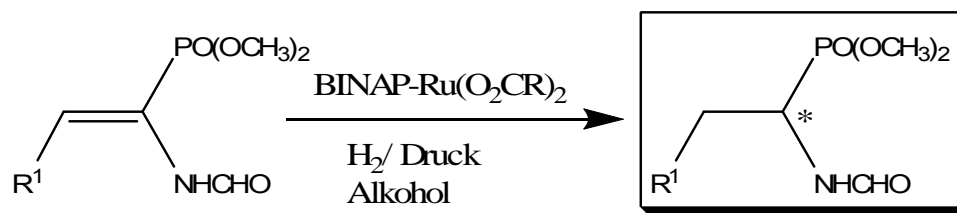
Allylischer Alkohol  
zum Alkohol



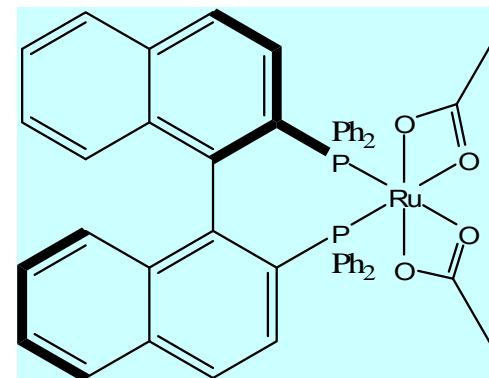
$\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäure  
zur gesättigten Carbonsäure



Enamid  
zur Aminosäure



Alken zum Alkan



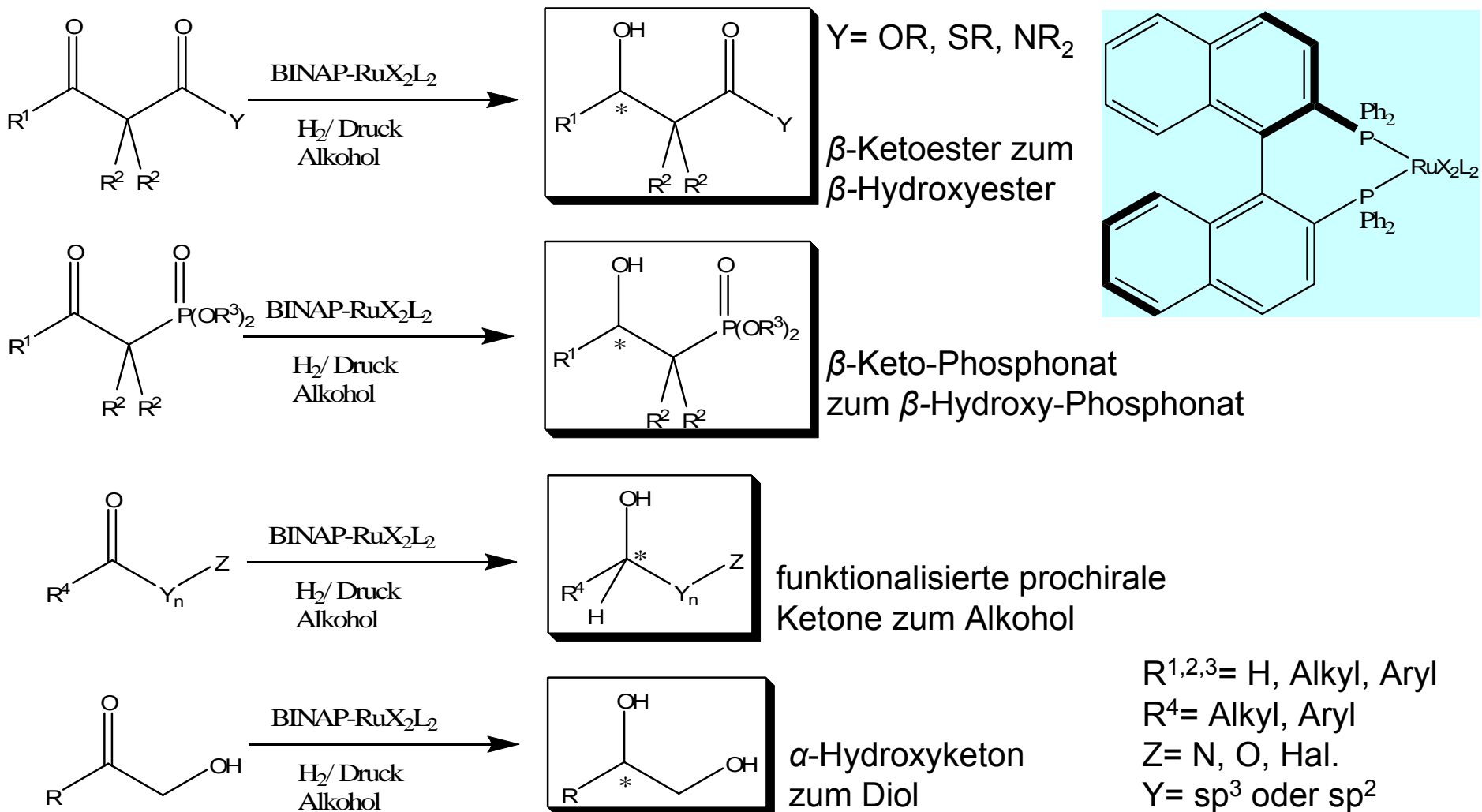
$\text{R}^{1,2,3}=\text{H, Alkyl, Aryl}$

[1]: I. Kürti, B. Czakó, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Chemistry, ELSEVIER Academic Press, 2005

[2]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2008-1022

# Hauptteil

## Ru-Katalysator – Anwendung auf verschiedene Substrate<sup>1,2</sup>

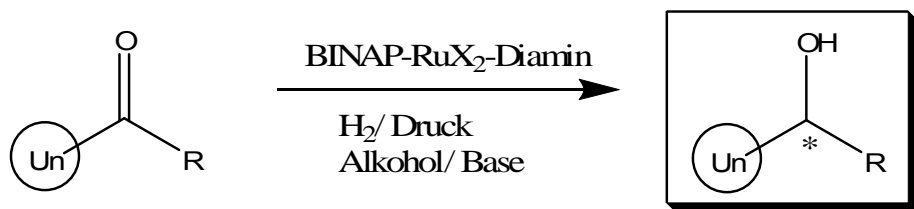
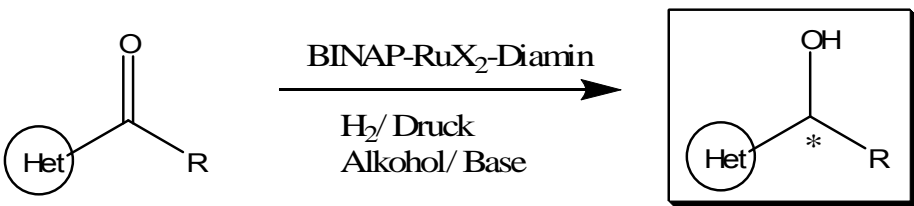
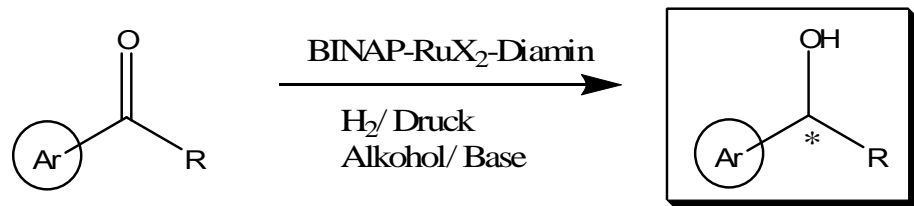


[1]: I. Kürti, B. Czakó, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Chemistry, ELSEVIER Academic Press, 2005

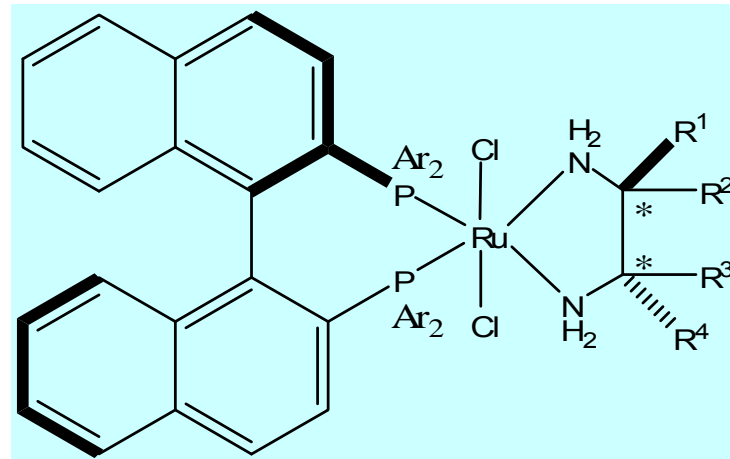
[2]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2008-1022

# Hauptteil

## Ru-Katalysator – Anwendung auf verschiedene Substrate<sup>1</sup>



Ar= Alkyl, Aryl  
Het= Heteroaryl  
Un= Alkenyl



(*R*)-BINAP/(*S*)-Diamin-Ru(III) Katalysator

(*R*)-BINAP: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(*R*)-ToIBINAP: Ar = 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

(*R*)-XylBINAP: Ar = 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

(*S,S*)-DPEN: R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H

(*S*)-DAIPEN: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

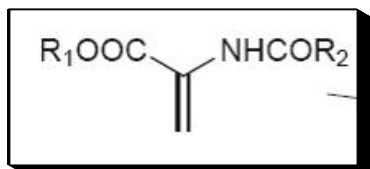
R<sup>3</sup>= H; R<sup>4</sup>= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH

# Hauptteil

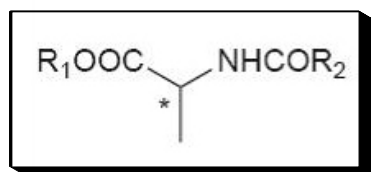
## Rh-Katalysierter Mechanismus, Noyori Reduktion<sup>1,2</sup>

### Koordination des Rh(I) Komplexes an die

Carbonylfunktion und die olefinische Doppelbindung

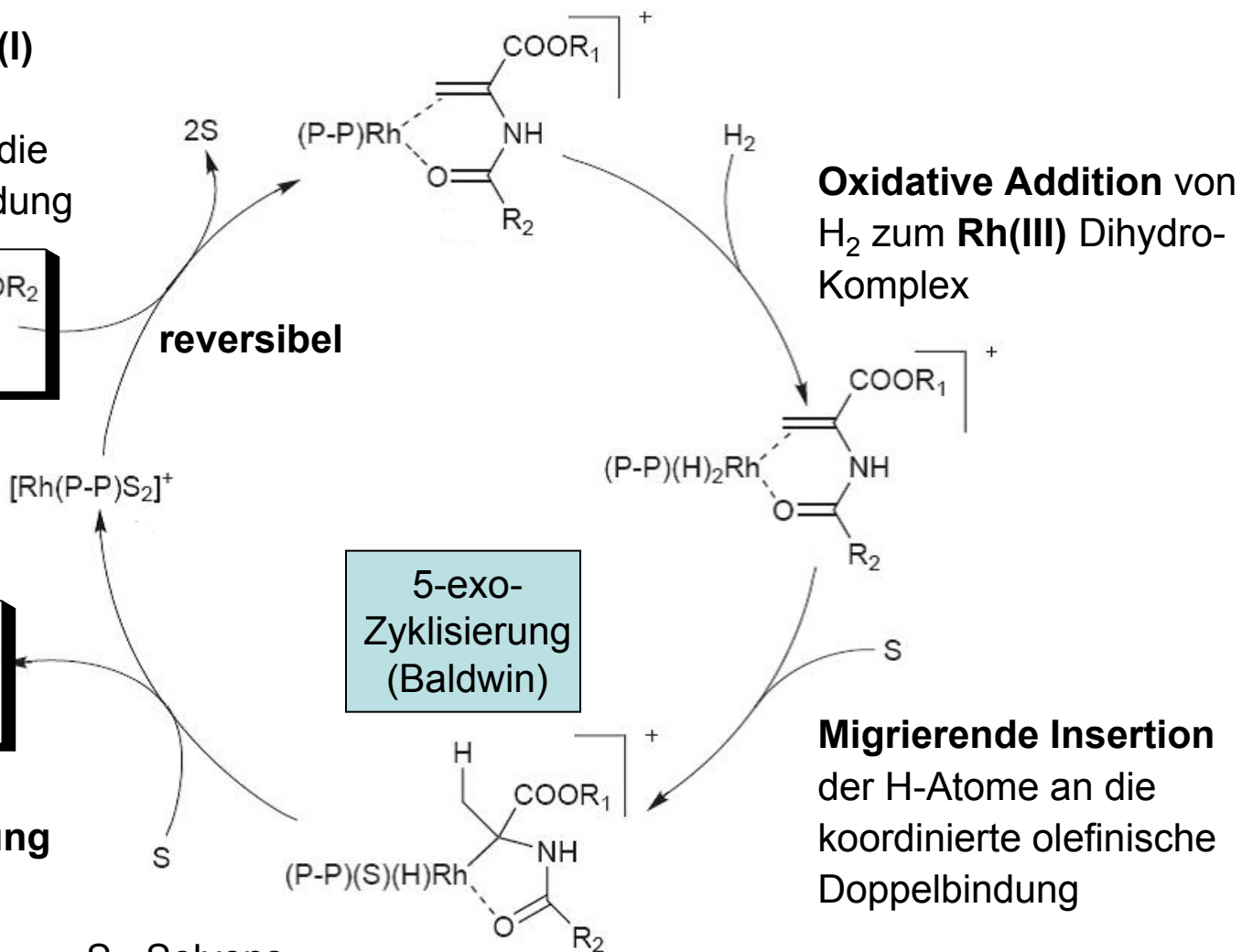


H<sub>2</sub> wird in einer **cis-Addition** eingeführt



**Reduktive Eliminierung** ergibt das gesättigte Produkt

S = Solvens



[1]: M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649-6667

[2]: R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-1022

# Hauptteil

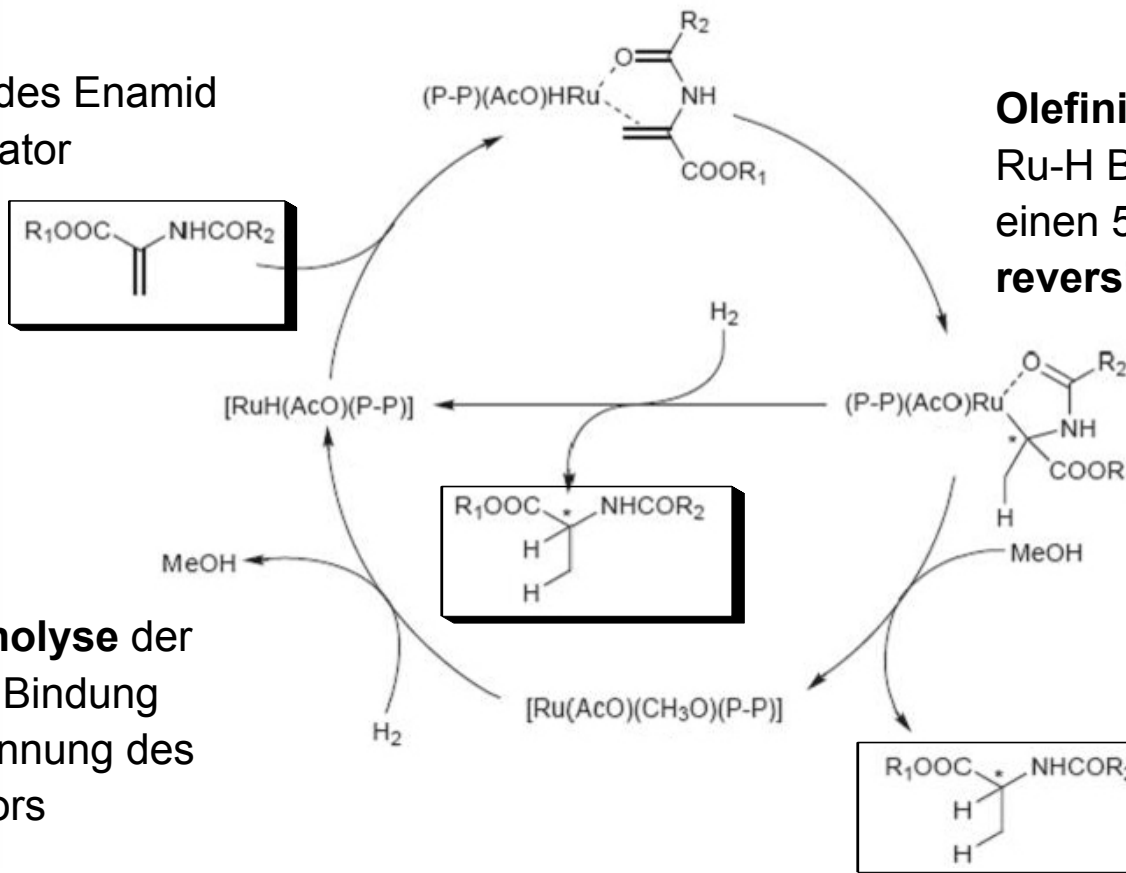
## Ru-Katalysierter Mechanismus, Noyori Reduktion<sup>1,2</sup>

**Heterolytische Spaltung**  
des H<sub>2</sub> Moleküls durch  
den Präkatalysator



Ausbildung der aktiven  
**Monohydrido-Ru-Spezies**

**Koordination** des Enamid  
an den Katalysator  
– bildet einen  
kurzlebigen  
Komplex  
**reversibel**



**Olefininsertion** in die  
Ru-H Bindung bildet  
einen 5-gliedrigen Komplex  
**reversibel**

**Spaltung der Ru-C**  
Bindung durch  
H<sub>2</sub> oder MeOH  
**irreversibel**

**Hydrogenolyse** der  
Ru-OCH<sub>3</sub> Bindung  
Rückgewinnung des  
Katalysators

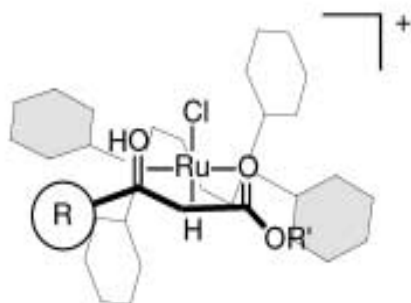
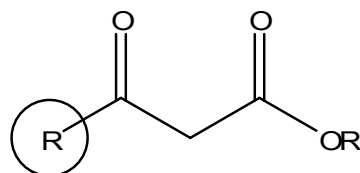
[1]: M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649-6667

[2]: R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-1022

# Hauptteil

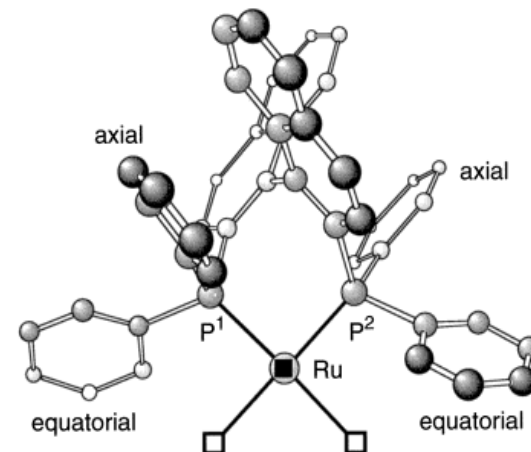
## Ru-Katalysierter Mechanismus, Noyori Reduktion<sup>1,2</sup>

Am Beispiel eines  $\beta$ -Ketoesters:



favored TS

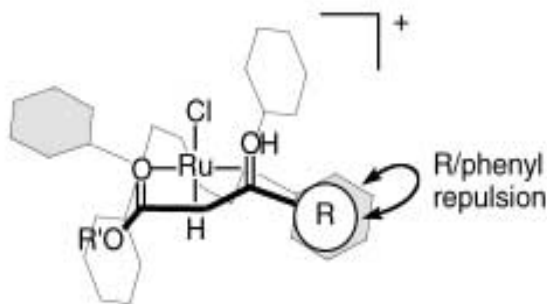
Ester- Rest (Ru-O WW)  
entscheidend für die  
**Reaktivität** und  
**Enantioselektivität**



top view



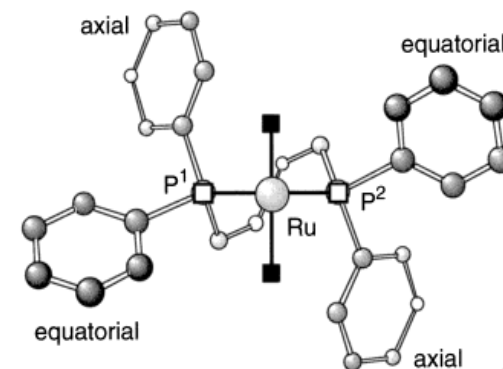
(R)-BINAP



unfavored TS

TS = ÜZ

**Irreversible Spaltung**  
der Ru-C Bindung –  
Festlegung der  
**abs. Konfiguration**



side view

Verursacht Wechselwirkungen mit dem  
**äquatorialen** Phenyl-Liganden

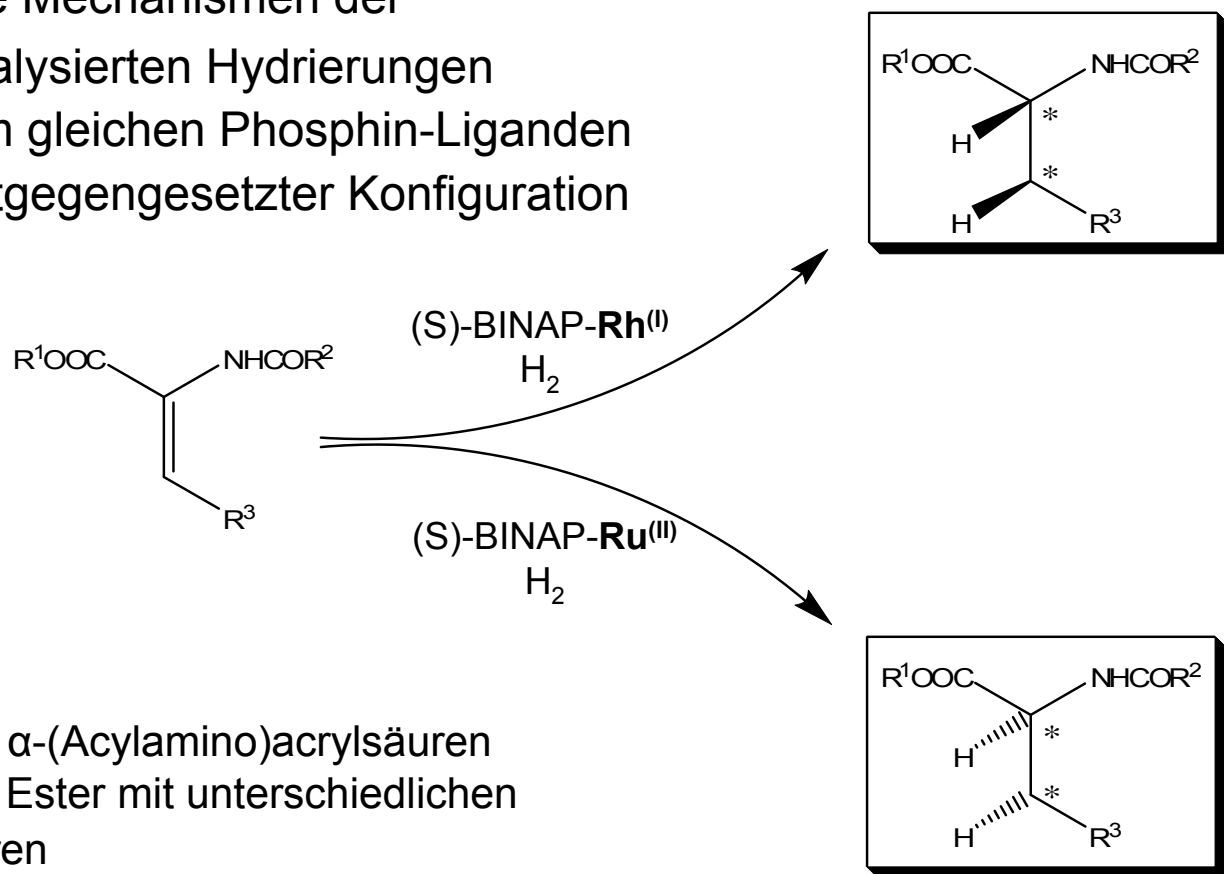


[1]: M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649-6667

[2]: R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-1022

### Besonderheit:

Unterschiedliche Mechanismen der Rh- und Ru-Katalysierten Hydrierungen ergeben mit dem gleichen Phosphin-Liganden Produkte mit entgegengesetzter Konfiguration

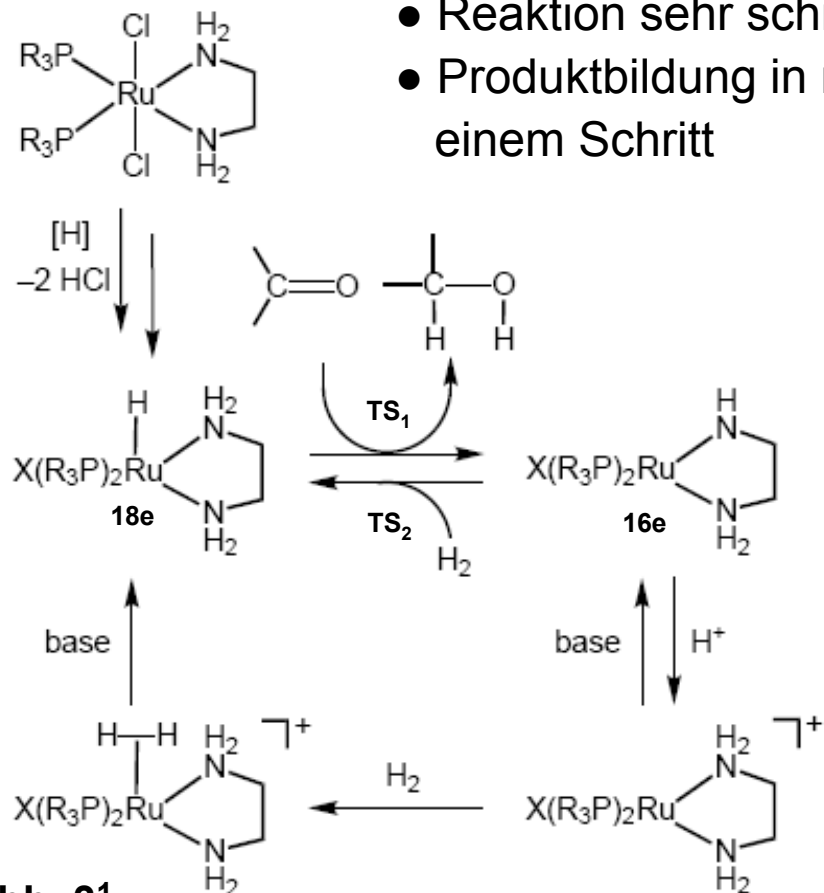


**Abb. 1<sup>1</sup>:**  
Hydrierung  $\alpha$ -(Acylamino)acrylsäuren  
oder deren Ester mit unterschiedlichen  
Katalysatoren

# Hauptteil

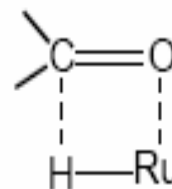
## Transferhydrierung, Metall-Ligand-Difunktionalität<sup>1,2</sup>

- Reaktion sehr schnell
- Produktbildung in nur einem Schritt



**Abb. 3<sup>1</sup>:**  
Metall-Ligand-Difunktionalität  
Transferhydrierung im Detail

**Abb. 1<sup>1</sup>:**  
Klassischer [2+2]  
Mechanismus

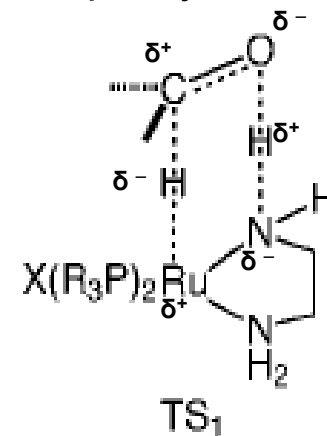


Verläuft über einen  
Metallalkoxid

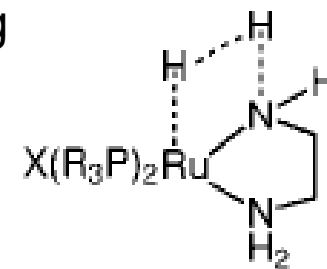
### Besonderheit:

Aktive RuH Spezies  
bildet eine **fac**- Beziehung  
zur  $NH_2$  Spezies  
**Keine WW** zwischen  
**Ru und C=O**

**Abb. 2<sup>2</sup>:**  
6- gliedriger  
pericyclischer ÜZ



**Abb. 4<sup>2</sup>:**  
[2+2] Addition  $TS_2$

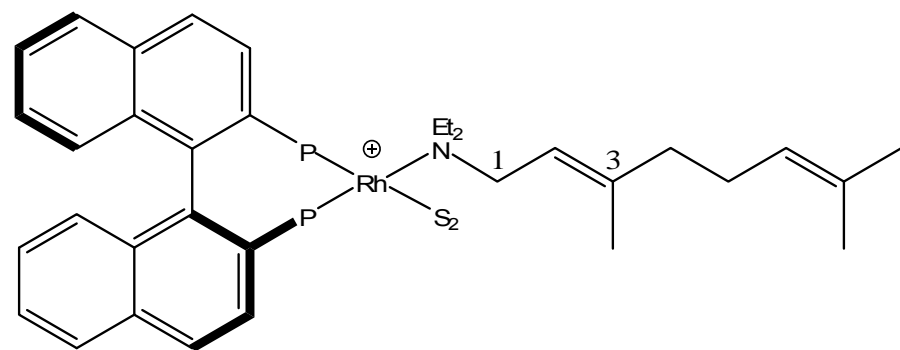
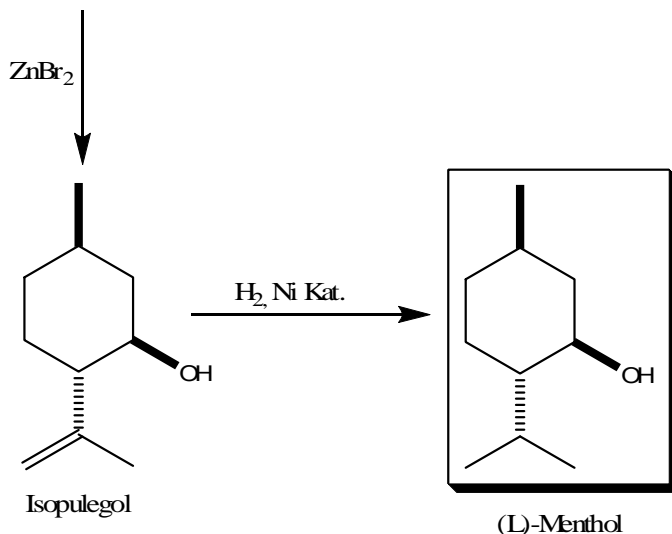
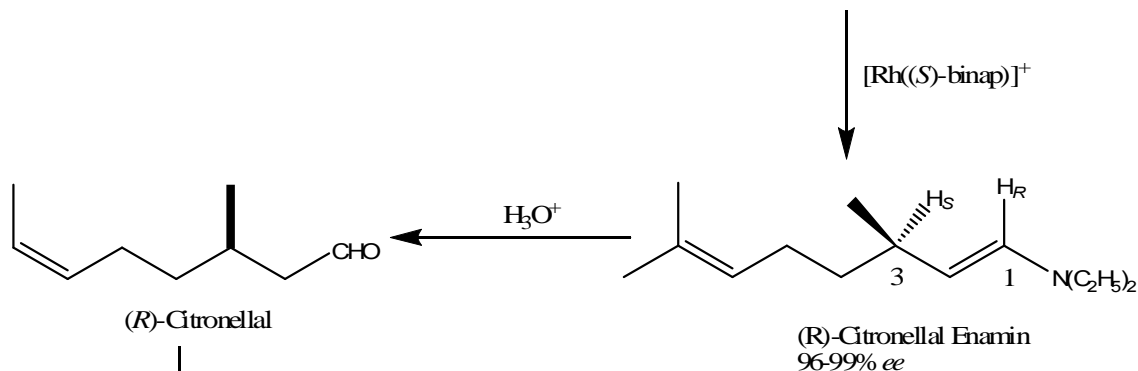
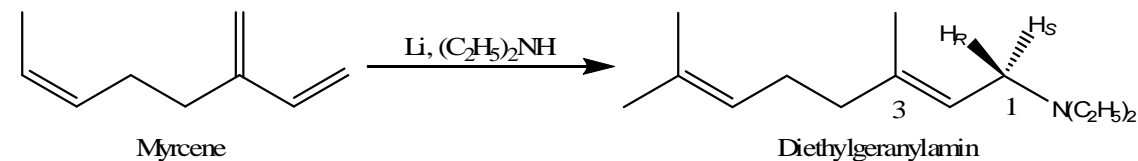


[1]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2008-1022

[2]: R. Noyori, T. Ohkuma, Angew. Chem., **2001**, 113, 40-75

# Beispiele

## L-Menthol Synthese nach Takasago<sup>1,2</sup>



**1984**

Takasago International Co.  
Menthol Produktion von ca.  
1000 Tonnen pro Jahr.  
1/3 des Weltbedarfs

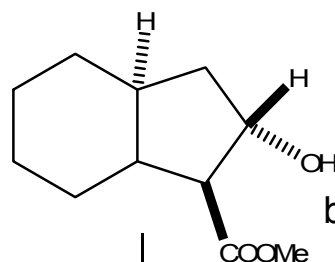
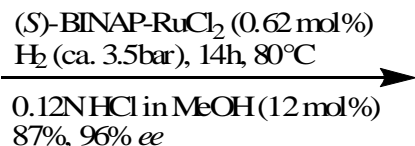
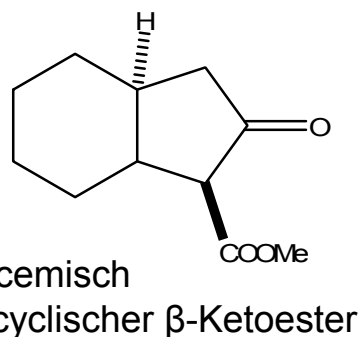
[1]: K.Tani, T.Yamagata, S.Akutagawa, H.Kumobayashi, T.Taketomi, H.Takaya, A.Miyashita, R.Noyori, S.Otsuka; J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 5208-5217

[2]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2008-1022

# Beispiele

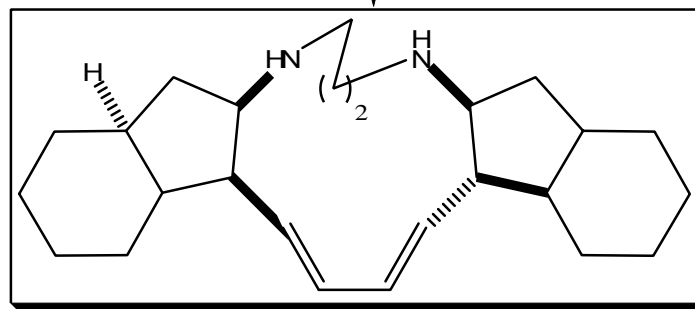
## Naturstoff: (-)-Halicionadinamin<sup>1</sup>

### Kinetische Reaktionskontrolle



### Besonderheit:

Unter Verwendung  
von **HCl** bildet sich  
*trans*-diastereomer;  
mit **AcOH** bildet sich  
das *cis*-diastereomer

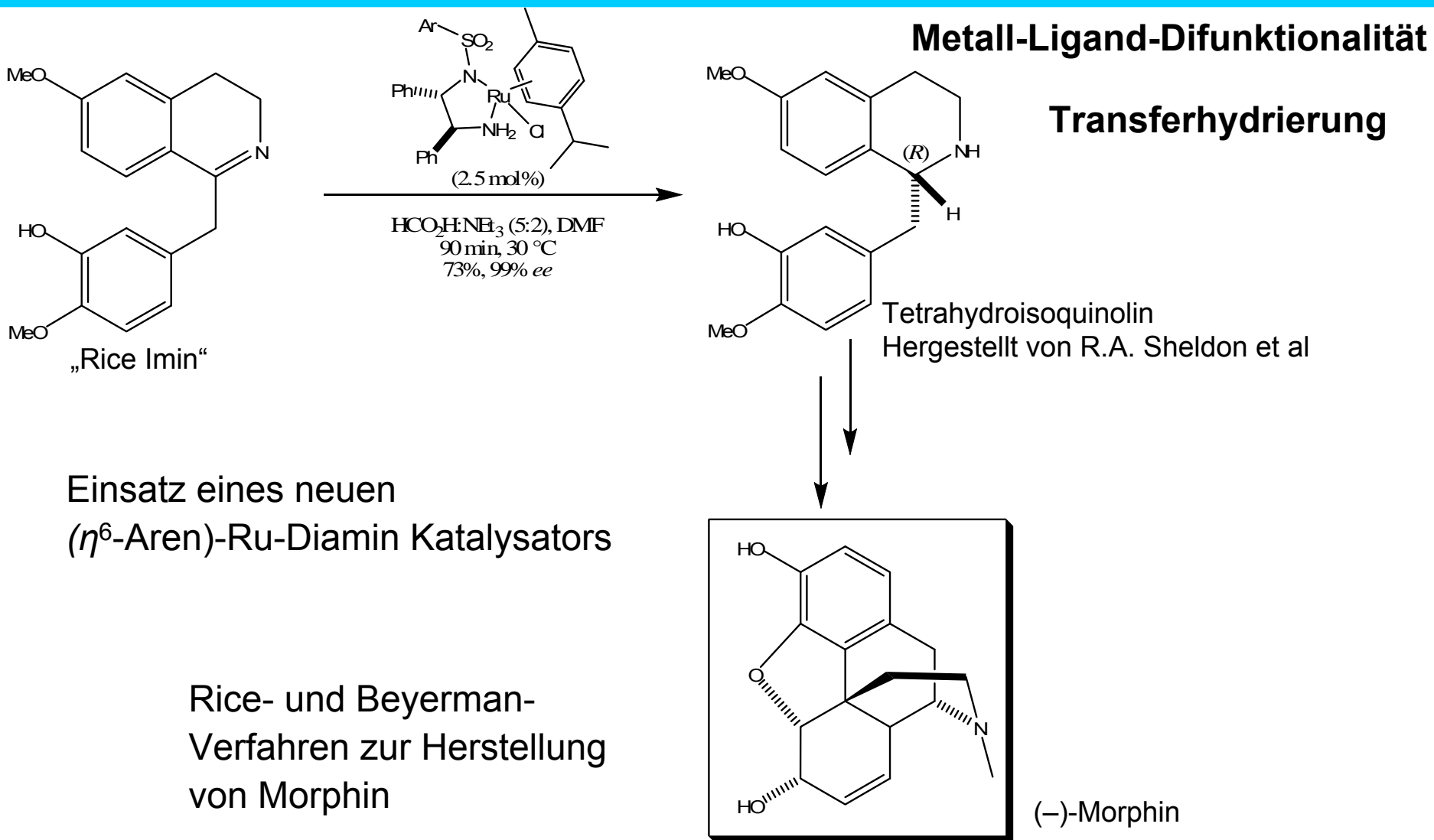


(-)-Halicionadinamin

Pentacyclisches Alkaloid  
Hergestellt von  
D.F. Taber und Co. Worker

# Beispiele

## Naturstoff: (-)-Morphin<sup>1,2</sup>



[1]: I. Kürti, B. Czako, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Chemistry, ELSEVIER Academic Press, 2005

[2]: G.J. Meuzelaar, M.C.A. van Vliet, L. Maat, R.A. Sheldon, Eur. J. Org. Chem., 1999, 2315-2321

# Zusammenfassung

- Möglichkeit einer selektiven Hydrierung von C=C oder C=O Bindungen in einer Vielzahl von chemischen Umgebungen durch geeignete Katalysatoren.
- Ru<sup>(II)</sup>-Katalysatoren eignen sich am besten für eine asymmetrische Hydrierung
- Durch Variation der Liganden in der Noyori Reaktion lassen sich verschiedene Substrate hydrieren
- Reaktionen verlaufen größtenteils unter milden Bedingungen in alkoholischen Lösemitteln
- Reaktionen verlaufen in hohen Ausbeuten unter 90 bis >99%igen enantiomeren Überschüssen
- Reaktionen verlaufen schnell unter Verwendung minimaler Katalysatormengen
- Es fallen keine giftigen Abfallprodukte an
- H<sub>2</sub> Drücke von bis zu 100atm sind notwendig

- Noyori R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022
- Noyori R., Ohkuma T., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 40-75
- Kürti I., Czakó B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Chemistry*, ELSEVIER Academic Press, **2005**
- Kitamura M., Tsukamoto M., Bessho Y., Yoshimura M., Kobs U., Widhalm M., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649-6667
- Tani K., Yamagata T., Akutagawa S., Kumobayashi H., Taketomi T., Takaya H., Miyashita A., Noyori R., Otsuka S., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208-5217
- Meuzelaar G.J., van Vliet M.C.A., Maat L., Sheldon R.A., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2315-2321
- Kene Diba A., Vortrag im OC-F-Seminar, Biaryl-Kupplung, **2004**
- [www.roempp.de](http://www.roempp.de), Roempp Online - ID=RD-01-04625, asymmetrische Hydrierung, **06.11.2007**
- [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2001/noyori-autobio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/noyori-autobio.html)
- <http://www.3dchem.com/inorganicmolecule.asp?id=1391>

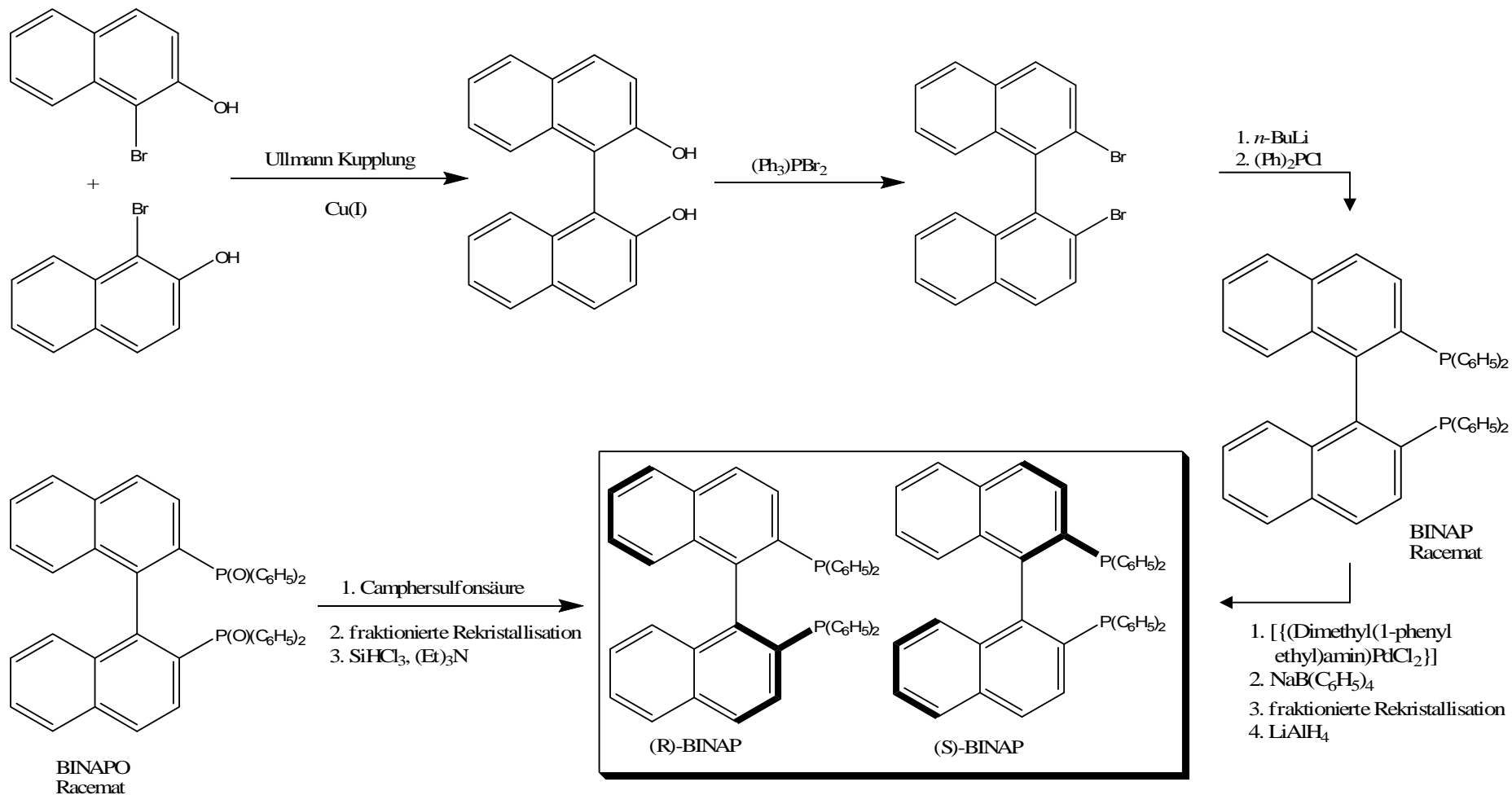
## Geschichte der asymmetrischen Hydrierung<sup>1</sup>

Einfachster und bedeutendster Zugang zu wichtigen Produkten in hoher Ausbeute unter Verwendung von kostengünstigem Wasserstoffgas ohne anfallende Abfälle.

- 19. Jh: P. Sabatier, 1912 Nobelpreis, Hydrierung mit Hilfe feiner Metal Partikel als heterogener Katalysator
- 1930er: M. Calvin, 1961 Nobelpreis, Aktivierung von H<sub>2</sub> mit Hilfe eines Übergangsmetal- Komplexes
- 1961: J. Halpern, J. Harrod, B.R. James, Homogene Hydrierung olefinischer Substrate mit RuCl<sub>3</sub>
- 1965: G. Wilkinson, 1973 Nobelpreis, Homogene Hydrierung olefinischer Substrate mit [RhCl{P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>}<sub>3</sub>]
- 1966: W.S. Knowles, Nobelpreis 2001, Homogene katalysierte asymmetrische Hydrierung von Olefinen mit chiralen einzähnigen tertiären Phosphan- Ru Komplexen
- 1971: H.B. Kagan, erfindet DIOP – einen C<sub>2</sub> chiralen Diphosphan- Liganden
- 1974: R. Noyori, H. Takaya, Synthese des C<sub>2</sub> chiralen Moleküls - BINAP

# Anhang

## BINAP Synthese<sup>1,2</sup>



[1]: M. Kaltenbach, Vortrag: Asymmetrische Hydrierung von Iminen, 2007

[2]: R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2008-1022