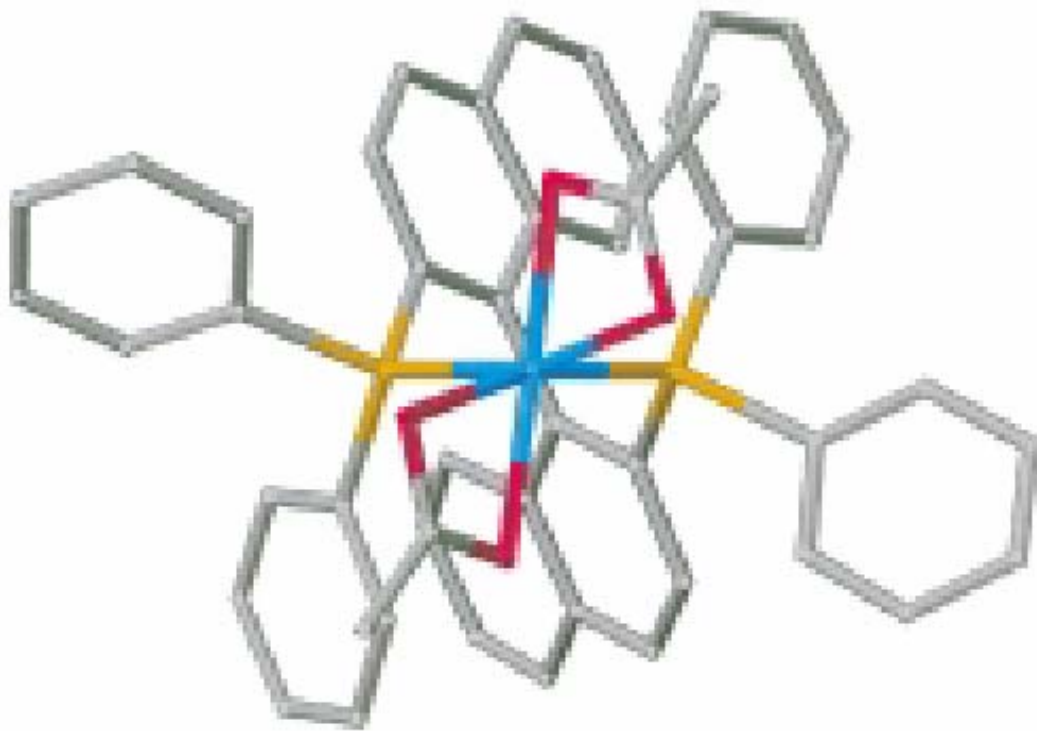


Asymmetrische, katalytische Hydrierung von C=C-Bindungen



(*R*)-BINAP-Ru(II) diacetate

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	Seite 3
2. Einleitung & Überblick	Seiten 3-76
3. Nobelpreisarbeiten	Seiten 7-15
3.1 Nobel lecture von William S. Knowles	Seiten 7-9
3.2 Nobel lecture von Ryoji Noyori	Seiten 9-15
4. Chirale Liganden für die chiralen Hydrierkatalysatoren	Seiten 16-26
4.1 BINAP und dessen Weiterentwicklung	Seiten 18-22
4.1.1 DM-BINAP	Seiten 19-20
4.1.2 H ₈ -BINAP	Seite 20
4.1.3 NAPHOS & Ph- <i>o</i> -NAPHOS	Seiten 21-22
4.2 Diphosphine mit einem chiralen Rhenium-Zentrum im Rückrat	Seiten 23-24
4.3 Übersicht über die Liganden	Seiten 25-26
5. Synthese der chiralen Liganden	Seiten 27-37
5.1 Synthese von CAMP & DiPAMP	Seiten 27-29
5.2 Synthese von BINAP und dessen Derivaten	Seiten 29-35
5.2.1 BINAP aus racemischem Binaphthol	Seite 30
5.2.2 BINAP über Nickel katalysierte Kupplung von 2,2'-bis ((trifluormethansulfonyl)oxy)-1,1'-binaphthyl mit Diphenylphosphin	Seite 31
5.2.3 Synthese verschiedener di-aryl-R-BINAP's mittels Nickel-katalysierter Kupplungsreaktion	Seiten 32-33
5.2.4 Synthese verschiedener mono-aryl-R-BINAP's mittels Ni/Pd-katalysierter Kupplungsreaktion	Seite 33
5.2.5 Synthese von H ₈ -BINAP's	Seite 34
5.2.6 Synthese von Ph- <i>o</i> -NAPHOS	Seite 35
5.3 Asymmetrische Deaktivierung eines racemischem BINAP-Ru(II)-Katalysators als Alternative zur enantioselektiven Synthese bzw. zur Trennung oder Umwandlung der Enantiomeren des Racemates	Seiten 35-37
6. Geeignete Substrate für die stereoselektive Hydrierung	Seiten 38-39
6.1 Geeignete Substrate zur Hydrierung mit BINAP's	Seite 38

7. Mechanismus der stereoselektiven Hydrierung	Seiten 40-49
7.1 Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung von α -amino-Acrylsäureestern & deren Derivaten für Rh(I)- und Ru(II)-Katalysatoren	Seiten 43-49
7.1.1 Mechanismus für Rh(I)-Katalysatoren	Seiten 43-46
7.1.2 Mechanismus für Ru(II)-Katalysatoren.....	Seiten 47-49
8. Anwendungen der asymmetrischen, katalytischen Hydrierung.....	Seiten 50-59
8.1 Synthese von L-DOPA als Medikament gegen die Parkinson'sche Krankheit	Seiten 50-52
8.1.1 Altes Verfahren von Hoffmann - LaRoche	Seite 50
8.1.2 Neues Verfahren von Monsanto	Seiten 51-52
8.2 Synthese von L-Menthol nach Takasago	Seiten 52-53
8.3 Synthese von Opiaten: Morphinum, Codein, Levorphanol & Dextromethorphan	Seiten 54-56
8.4 Synthese von S-Naproxen als entzündungshemmendes Medikament	Seite 57
8.5 Synthese von Citronellal als Duftstoff	Seite 58
8.6 Synthese von (3 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-hexahydrofarnesol als Seitenkette von Vitamin E und Teil von Vitamin K ₁	Seiten 58-59
8.7 Synthese von S-Ibuprofen	Seite 59
9. Schlußfolgerungen & Nachwort.....	Seite 60
10. Literaturverzeichnis.....	Seiten 61-62
Anhang 1 - Dokumentation der Literatursuche.....	Seiten 64-79

1. Vorwort

Da der Bereich der enantioselektiven katalytischen Hydrierung eine breite Palette von Reaktionen und Anwendungen umfaßt und es sehr viele Publikationen zu diesem Themenbereich gibt, beschränkt sich meine Arbeit auf die enantioselektive katalytische Hydrierung von C=C-Bindungen und läßt den vielfältigen Bereich anderer enantioselektiver katalytischer Hydrierungen außer acht. Da auch der Bereich der Hydrierung von C=C-Bindungen ein weites Gebiet darstellt, beschränkt sich meine Arbeit über dieses Thema zusätzlich auf Review-Artikel - nachgewiesen durch eine Suche mit dem Programm SciFinder am 09.12.2002 - zu diesem Themengebiet seit dem Jahre 1998. Die Vorgehensweise, die zu diesen Reviews führt, sowie der Literaturnachweis zu diesen Reviews ist im Anhang 1 zu finden. Die Strukturen der erwähnten Katalysatoren bzw. Liganden sind in Punkt 4.3 zur besseren Übersicht zusammengefaßt.

2. Einleitung & Überblick¹

Das Prinzip der enantioselektiven Katalyse ist im Laufe der Zeit zu einem Grundpfeiler der Chemie geworden und aus einer modernen Synthese kaum noch weg zu denken. Der Grund liegt darin, daß die Eigenschaften und Wirkungen von Molekülen sehr oft mit deren absoluter Konfiguration verbunden sind. Dies gilt sowohl in der Pharmazie, der Agrarchemie, der Chemie für Lebensmittelzusätze als auch der Biologie und Biochemie. Hinzu kommt ein extremer wirtschaftlicher Druck, da die Aufreinigung racemischer Gemische, als Alternative zur stereoselektiven Katalyse, extrem kostenintensiv ist. Somit ist es im doppelten Sinn von extremer Wichtigkeit, Möglichkeiten zu haben, um schon bei der Synthese die Stereochemie kontrollieren zu können, was natürlich auch bei der Hydrierung prochiraler C=C-Bindungen zum Tragen kommt.

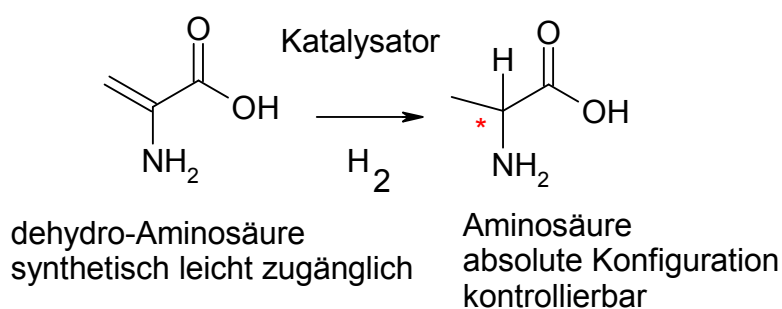
Die Anfänge der enantioselektiven katalytischen Hydrierung sind 1968 in der Veröffentlichung von Knowles [W. S. Knowles, M. J. Sabacky; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446] zu sehen, der, aufbauend auf Wilkinson's Katalysator, eine Möglichkeit fand bei der Alken-Hydrierung eine Anreicherung des gewünschten Enantiomers von 15%ee zu erreichen, indem er die PPh₃-Liganden durch chirale Phosphin-Liganden ersetzte. Damit war er etwas schneller als Horner, der mit seinem Experiment ebenfalls das Prinzip nachweisen konnte [L. Horner, H. Bueth, H. Siegel,

Tetrahedron Lett. **1968**, 4023; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942]. Trotz dieser Erkenntnisse erschien die enantioselektive Hydrierung kein Fall für die Chemie, sondern eher ein Fall für die Enzymforscher zu sein, da die Meinung vorherrschte, daß ein künstlicher Katalysator nie so effizient wie ein Enzym sein könnte, was sich im nachhinein als unwahr herausstellte.

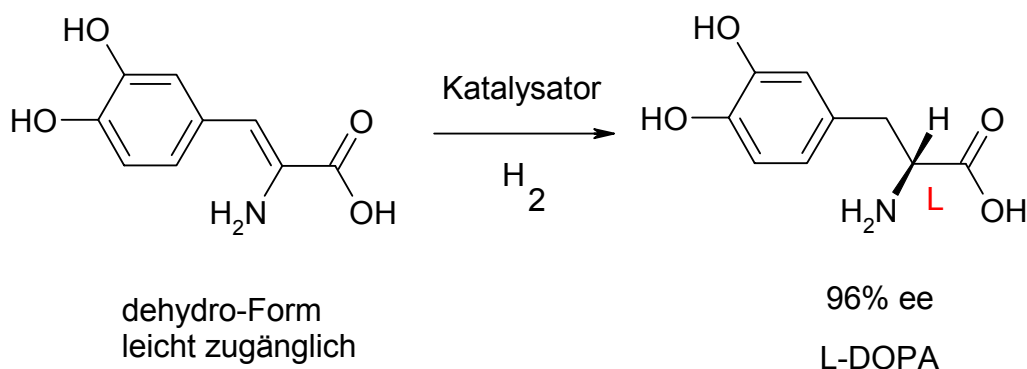
Doch um sein Ziel erreichen zu können, nämlich die Anwendung seines neuen Katalysators aus dem Labor in die Fabrikation zu bringen, bedurfte es dreier Voraussetzungen:

- 1.) Dem Prinzip „tour de force“ bzgl. der Stereochemie von Phosphor und Schwefel formuliert durch Mislow
- 2.) Dem Nachweis von Henri Kagan, daß C₂-symmetrische Diphosphin-Liganden den Monophosphin-Liganden überlegen und dabei gleichzeitig synthetisch leicht zugänglich sind
- 3.) Ein geeignetes Substrat zur Umsetzung

Die dritte Voraussetzung stellte nun schließlich den entscheidenden Grund für die schnelle Weiterentwicklung von Knowles Katalysator dar, da es mit ihm möglich war aus einer synthetisch leicht zugänglichen dehydro- α -Aminosäure eine chirale α -Aminosäure zu synthetisieren und dabei die Stereochemie zu kontrollieren.

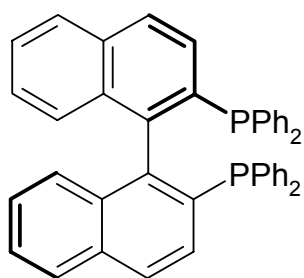


Damit gelang es ihm seinen Arbeitgeber, die ehemals eher zweitrangige Firma „Monsanto“, zum führenden Lieferanten von enantiomerenreinem L-DOPA zu machen, das zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit eingesetzt wird [B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952; W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106-112]. Somit war der Sprung von der Anwendung der enantioselektiven katalytischen Hydrierung im Labor hin zur Produktion geschafft.



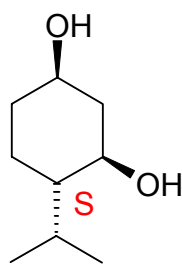
Außerdem zeigte diese Synthese zum ersten Mal, daß es möglich ist, mit konstruierten und künstlich hergestellten Katalysatoren eine Effizienz wie in biologischen Systemen zu erreichen. In weiteren Studien konnte schließlich der Mechanismus der enantioselektiven/asymmetrischen Hydrierung geklärt werden. Ebenso ergaben sich damit neue Erkenntnisse bzgl. der allgemeinen asymmetrischen Katalyse.

Während, auf Wilkinson's Erkenntnissen basierend, bisher immer angenommen wurde, daß die Hydrierung nur mit einem Rhodium-Katalysator möglich ist, gelang es Ryoji Noyori's Gruppe einen neuen und sehr effizienten chiralen Liganden für die asymmetrische Hydrierung zu synthetisieren, das BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) [A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932].



(R)-(+)-BINAP

Die Entwicklung dieses neuen Liganden führte nun zu einer Erweiterung des nutzbaren Spektrums an Rhodium-katalysierten Hydrierungs-Reaktionen, besonders der Isomerisierung von Enaminen, die einen entscheidenden Schritt in der großtechnischen Herstellung von L-Menthol nach Takasago darstellt [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].



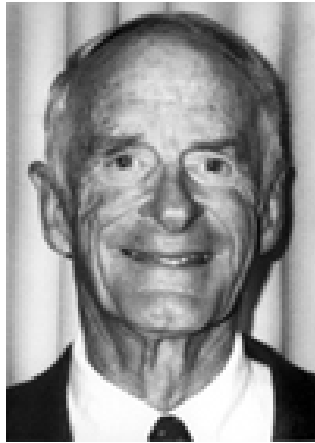
L-Menthol

Für die weitere Entwicklung der asymmetrischen, katalytischen Olefin-Hydrierung war allerdings ein anderer Aspekt des BINAP-Liganden von Bedeutung. Es gelang nämlich einigen japanischen Wissenschaftlern zu zeigen, daß BINAP auch mit Ruthenium als Katalysator für die Hydrierung von Dehydroaminosäuren genutzt werden kann [T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akutagawa; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 922-924]. Der entscheidende Durchbruch der Ruthenium-BINAP-Katalysatoren gelang Noyori, indem er zeigen konnte, daß die neuen Ruthenium-BINAP-Katalysatoren in der Lage waren neue Gruppen von Olefinen als Substrate für eine asymmetrische Hydrierung zugänglich zu machen, nämlich Allylalkohole, ungesättigte Carbonsäuren und andere Moleküle mit chelatisierenden Gruppen in Nachbarschaft zur C=C-Bindung. In den darauf folgenden Jahren 1986-1987 begann die Anwendung der neuen Ruthenium-BINAP-Katalysatoren mit den Substraten von Ölen aus Geranien für die Parfüm-Industrie, von α -Arylacrylaten als Substrat für entzündungshemmende Medikamente sowie von cyclischen Enaminen als Substrat für Alkaloide [R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119; T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5174-5176; H. Takaya et al.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596-1597].

Diese grundlegenden Entdeckungen und die Breite der Anwendbarkeit der asymmetrischen, katalytischen Hydrierung führten schließlich 2001 für Knowles und Noyori zu jeweils einem Viertel Nobelpreis in Chemie zusammen mit Sharpless, der für seine Forschung über chirale katalysierte Oxidations-Reaktionen einen halben Nobelpreis bekam.

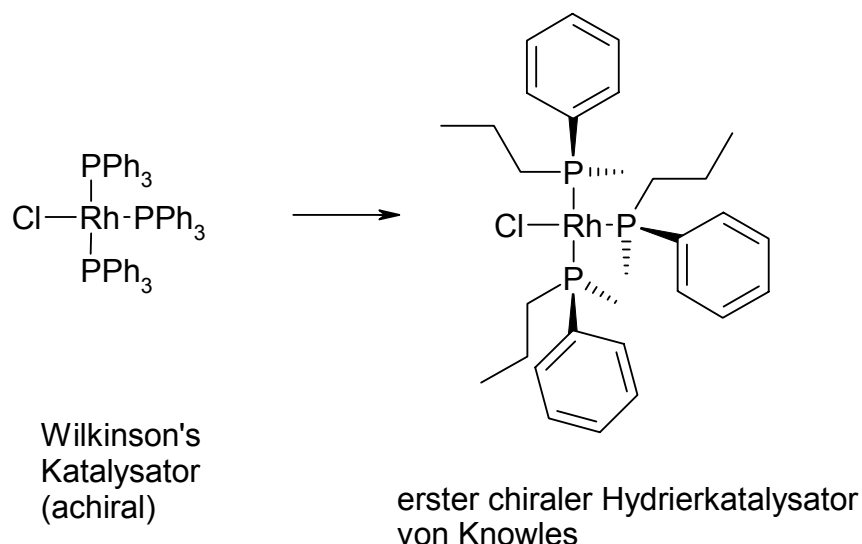
3. Nobelpreisarbeiten

3.1. Nobelpreisarbeit von William S. Knowles²

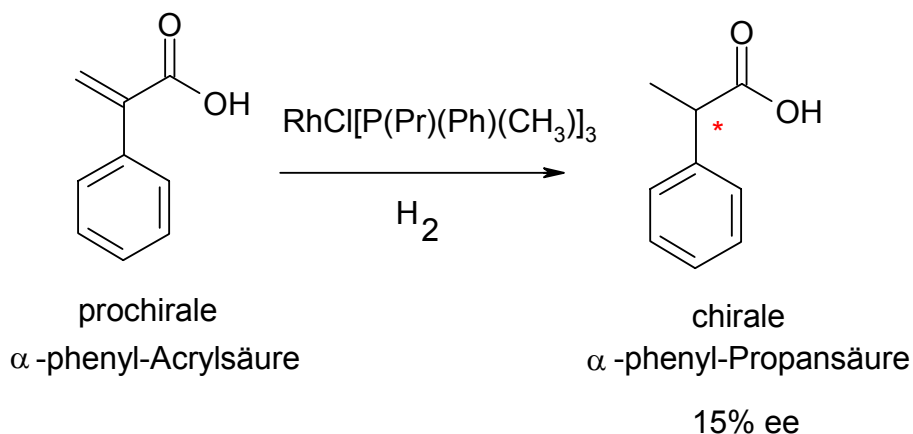


William S. Knowles
Nobelpreis für Chemie 2001

Die ersten Schritte zu einem enantioselektiven Hydrierkatalysator beruhen auf einer Modifikation von Wilkinson's Katalysator $\text{RhCl}[\text{PPh}_3]_3$ bei dem die 3 achiralen PPh_3 -Liganden durch jeweils einen chirale Liganden ersetzt wurden. Als chiraler Ligand diente $[\text{P}(\text{Pr})(\text{Ph})(\text{CH}_3)]$ dessen Chiralität durch das freie Elektronenpaar als vierten Substituenten erreicht wird. Durch Mislow und Horner konnte gezeigt werden, daß Phosphine, im Gegensatz zu ihren Stickstoff-Analoga, bei RT nicht zur Racemisierung durch eine pyramidale Inversion neigen, und selbst bei Temperaturen bis 115°C eine Halbwertszeit von einigen Stunden besitzen. Somit waren chirale Phosphin-Liganden ideal geeignet und es wurde $\text{RhCl}[\text{P}(\text{Pr})(\text{Ph})(\text{CH}_3)]_3$ als erster chiraler Hydrierkatalysator gewählt.



Mit diesem neuen chiralen Katalysator konnte Knowles bei einer Hydrierung von prochiraler α -phenyl-Acrylsäure zu chiraler α -phenyl-Propansäure einen enantiomeren Überschuss von 15% ee erzielen und damit zeigen, daß sich die Chiralität seines Katalysators bei der Hydrierung der C=C-Bindung auf das chirale Produkt auswirkt und dessen Stereochemie beeinflusst.



Durch die Weiterentwicklung der Liganden (siehe 4), und im besonderen der Entwicklung von DiPAMP (PAMP-Dimer) war es möglich, die Selektivität der Hydrierung und die Breite der einsetzbaren Edukte zu erhöhen, und somit eine breitere Produktpalette zugänglich zu machen, zu der unter anderem synthetisch leicht zugängliche dehydro-Aminosäuren als Edukte für die Synthese von Aminosäuren, sowie im allgemeinen Enamine, Enolester und Itaconsäure-Derivate gehören. Somit konnte Knowles zeigen, daß der Stickstoff der Aminosäure auch durch Sauerstoff oder eine CH_2 -Gruppe ersetzt werden kann.

Damit schien die Möglichkeit offen mit dem anfänglichen System der α -aryl-Acrylsäuren weiter zu arbeiten, um aus ihnen chirale α -aryl-Propansäuren zu machen, die einen praktischen Nutzen als nicht steroidale Medikamente gegen Arthritis haben. Doch ausgerechnet dieses System wies mit Ru-DiPAMP Probleme auf. Die Lösung dieses Problems gelang schließlich Noyori 1974 mit seinem BINAP.

3.2. Nobelpreisarbeit von R. Noyori³



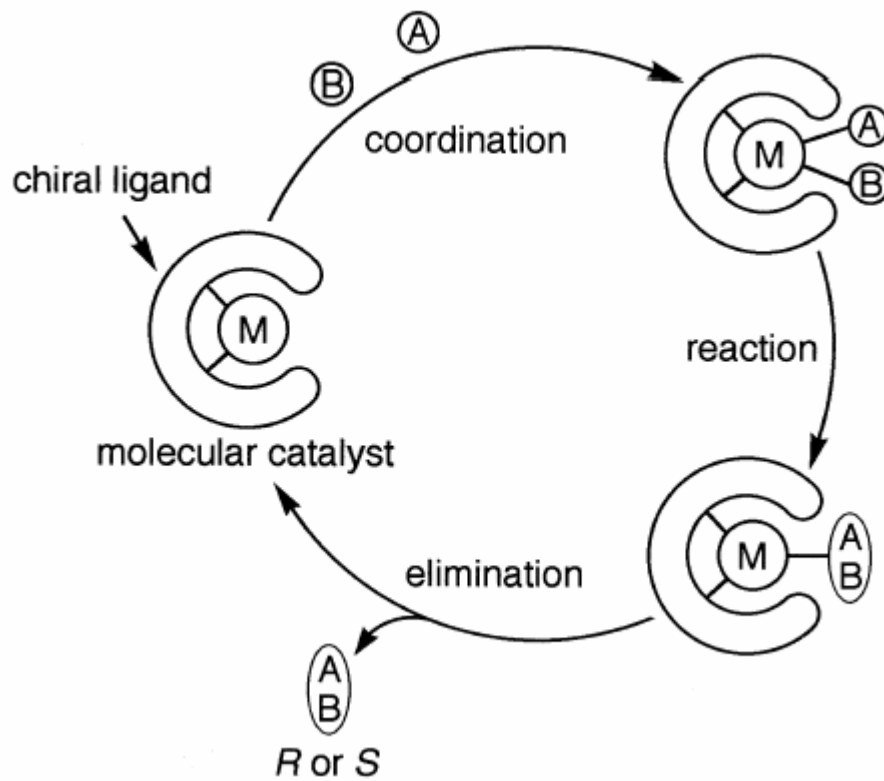
Ryoji Noyori

Nobelpreis für Chemie 2001

Für Noyori stellt die chirale Synthese, ebenso wie für Knowles, einen Eckpfeiler der Chemie dar. Als Voraussetzung für eine industriell anwendbare stereoselektive Synthese setzt Noyori voraus, daß sie einige Grundsätze erfüllt:

- Hohe Stereoselektivität
- Eine hohe Turn-Over-Zahl (TON)
- Eine hohe Turn-Over-Frequenz (TOF)
- Möglichst niedrige Kosten für den Katalysator
- Hohe Atomökonomie
- Einfache Handhabbarkeit
- Umweltverträglichkeit
- Geringer Energieverbrauch

Ein idealisierter Synthesekreislauf sollte demnach nach folgendem, generellen Schema ablaufen:



Dabei sollte eine kleine Menge des chiralen Katalysators die Edukte **A** und **B** mit hoher Geschwindigkeit und Stereoselektivität in das chirale Produkt **AB** umsetzen, wobei die absolute Konfiguration des Produkts beliebig steuerbar sein sollte.

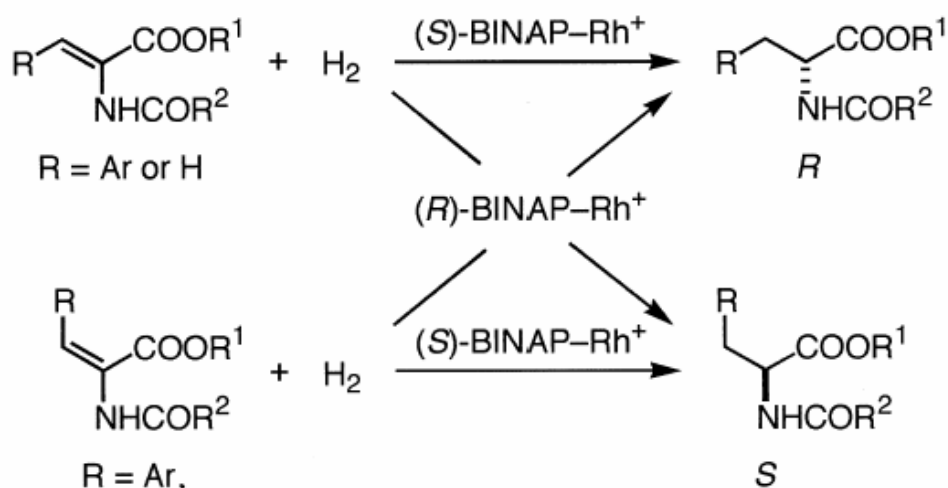
Um dieses Ziel zu erreichen, wandte sich nun Noyori der Gruppe chiraler Organometallkatalysatoren zu.

Der Weg von Noyori begann mit der Entdeckung, daß bei einer Reaktion von Styrol mit Diazoethyl-Acetat, unter Verwendung eines Cu(II)-Komplexes mit Schiff'scher Base als Liganden, sowohl bei den entstehenden trans-Produkten als auch bei den cis-Produkten ein enantiomerer Überschuß von 6%ee bzw. 10%ee zu finden war.

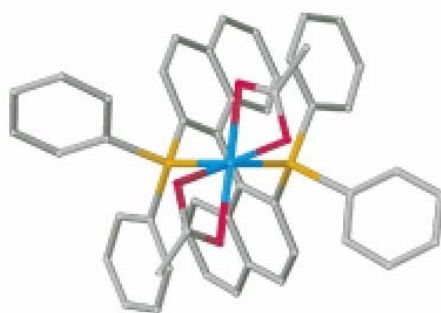
1974 begann Noyori mit der Hilfe seines Mitarbeiter H. Takaya mit seiner Arbeit an dem Molekül BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), welches er sich wegen dessen „Schönheit“ auserkoren hatte. Bei diesem Molekül handelt es sich um ein vollaromatisches diphosphin-System. Dieser Ligand übt sowohl einen starken sterischen als auch elektronischen Einfluß auf das Zentralmetall im Komplex aus. Ein weiterer Vorteil dieses Liganden besteht darin, daß er durch die Wahl der Substituenten an den aromatischen Ringen sehr gut an unterschiedliche Anforderungen angepaßt werden kann. Leider erwies sich die Synthese des BINAP-Liganden als unerwartet kompliziert. Erste Erfolge stellten sich 1976 mit 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl als Startkomponente ein (siehe 5.2a). Leider war es nicht möglich diesen direkten Weg zu reproduzieren, da das Zwischenprodukt zur Racemisierung neigt [A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1245]. 1978 gelang es schließlich eine neue Methode zu finden, bei der ein racemisches BINAP-Gemisch in einem dimethyl(1-phenylethyl)amin-Pd(II)-Cl Komplex gelöst wird [A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932] und man auf diese Weise das racemische BINAP weiterverwenden kann. Eine Weiterentwicklung der Synthesemethode führte zu der Methode racemisches BINAP-Dioxid in Kampfer-Sulfonsäure oder 2,3-*o*-dibenzol-Weinsäure zu lösen, um so optisch aktives BINAP zu erhalten (siehe 5.2b). Somit gab es nun eine Möglichkeit das BINAP zu synthetisieren, was allerdings nur ein kleiner Schritt auf das anvisierte Ziel war. 1980 konnte die Gruppe um Noyori schließlich ihre Arbeit über die stereoselektive Synthese von Aminosäure mit nahezu 100%ee zusammen mit einer Röntgenstrukturanalyse des kationischen BINAP-Rh-norbornadien-Komplexes publizieren [A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932; K. Toriumi, T. Ito, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1982**, *38*, 807]. Wie sich zeigte ist BINAP in der Lage eine Vielzahl von Übergangsmetallen zu komplexieren, da es konformationell flexibel ist. Mit diesem BINAP war es möglich eine Synthese für L-Menthol zu entwickeln, was schließlich Takasago gelang (siehe 8.2), und damit seine Firma Takasago International Co. mit 1500 Tonnen pro Jahr (2/3 der Weltproduktion an L-Menthol) zum führenden Unternehmen machte.



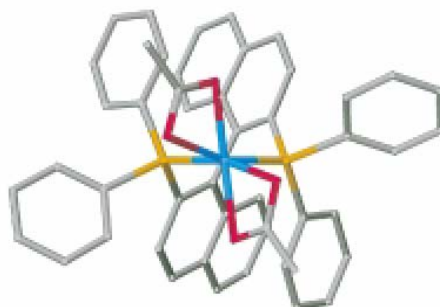
Da einige Zwischenprodukte ebenfalls für die Parfum-Industrie geeignet sind, und eines sogar auf dem Weg zur Synthese eines Wachstumshemmers für Gelbfieber-Moskitos genutzt werden kann, stellt BINAP einen sehr wichtigen Schritt in der Entwicklung und Anwendung der stereoselektiven Hydrierung von C=C-Bindungen dar. Einer der wichtigsten Gründe für den Durchbruch von BINAP lag bei Noyori, ebenso wie bei den Liganden von Knowles, in der Kombination mit Ru, statt wie üblich mit Rh, so daß sich neue Möglichkeiten ergaben. Noyori konnte zeigen, daß sich mit diesem neuen Liganden auch eine breite Zahl von Carboxylgruppen stereoselektiv hydrieren lassen, was die Anwendung erheblich erweitert. Doch dieser Anwendungsbereich soll hier nicht erwähnt werden. Wichtig war, daß Noyori zeigen konnten, daß sich sein BINAP auch für die dieselben Anwendungen wie Knowles CAMP (methylcyclohexyl-*o*-Anisylphosphin) und DiPAMP einsetzen läßt. Mit BINAP ist es möglich α -amino-Acrylsäuren oder deren Ester zu Aminosäuren zu hydrieren. Dabei ist die Wahl der Konfiguration im Produkt sowohl über die Wahl des Substrats, E- oder Z-Konfiguration, als auch durch das BINAP, nämlich S-BINAP oder R-BINAP, möglich.



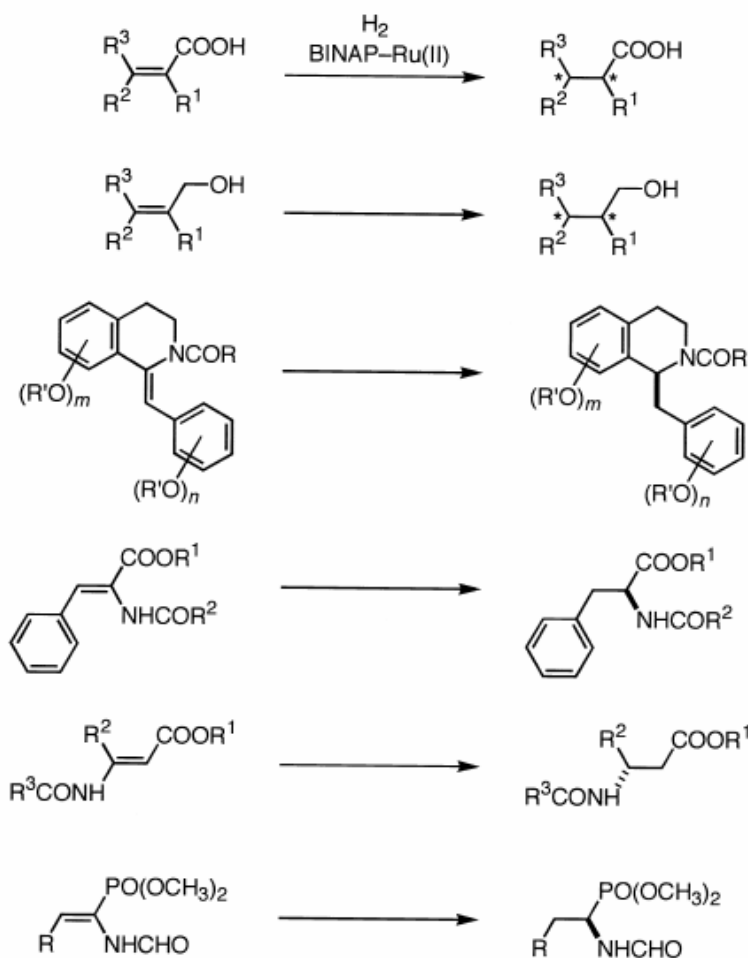
Leider erwies sich die Kombination von BINAP mit Rh als sehr kompliziert, so daß die Wahl der Substrate sehr eingeschränkt und die exakten Bedingungen sehr schwer einzustellen waren. Noyori's Verdienst besteht in der Kombination seines BINAP mit Ru(II) als Zentralmetall im Komplex und zwei weiteren Acetatliganden. Mit diesem Komplex gelang es schließlich Noyori eine breite Palette von funktionalisierten Olefinen mit guter Stereoselektivität für die stereoselektive Hydrierung zugänglich zu machen.



(R)-BINAP-Ru(II) diacetate



(S)-BINAP-Ru(II) diacetate



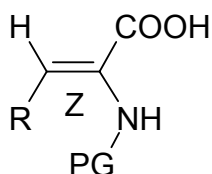
Es gelang Noyori schließlich auch den Mechanismus seines BINAP-Ru-Katalysators aufzuklären (siehe 7.1). Weiter konnte Noyori zeigen, daß BINAP-Ru bei β - γ ungesättigten Carbonsäuren in einem alkoholischen Medium funktioniert [T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3174] und bei Allyl- sowie homo-allyl-Alkoholen [H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596 and 4129]. Erst durch diese Entdeckung des BINAP-Ru(II)-Komplexes als Katalysator für die stereoselektive Hydrierung von Olefinen wurden die Synthese von Morphinum (siehe 8.3), Naproxen als Entzündungshemmer (siehe 8.4), Citronellal als Duftstoff (siehe 8.5), Dextromethorphan als antitussive wirkendes Medikament (siehe 8.3) und (3*R*,7*R*)-hexahydrofarnesol als Seitenkette von Vitamin E (siehe 8.6) möglich. Hinzu kommen noch viele weitere Synthesen beruhend auf der Hydrierung von Carboxylgruppen, die mit BINAP ebenfalls sehr gut stereoselektiv möglich sind, hier aber nicht behandelt werden sollen.

4. Chirale Liganden für die chiralen Hydrierkatalysatoren^{2; 3; 4}

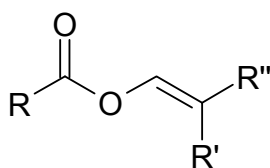
Der erste chirale Ligand, der sich für eine stereoselektive Hydrierung von Enaminen als geeignet erwies, wurde von Knowles entwickelt und war eine leichte Variation von Wilkinson's Katalysator. Wegen der konfigurationellen Stabilität der Phosphine erschien diese Klasse als geeignet für weitere Modifikationen der Substituenten am Phosphor. Die ersten Versuche bei der Hydrierung von Enaminen gingen dahin, die Substituenten am Phosphor sterisch anspruchsvoller zu gestalten und die Chiralität vom Phosphoratom in den Substituenten zu verlegen. Diese Vorgehensweise zeigte keinen Erfolg. Erst durch Erhöhung der Sterik der Phosphorsubstituenten, gekoppelt mit der Verschiebung des chiralen Zentrums auf den Phosphor, war es möglich eine gute Steigerung der Stereoselektivität zu bewirken, die ihre Spitze mit 58%ee im Liganden PAMP (methylphenyl-*o*-Anisylphosphin) erreichte. Eine weitere Selektivitätssteigerung gelang schließlich durch den Austausch der Phenylgruppe im PAMP gegen eine Cyclohexyl-Gruppe, was zum neuen Liganden CAMP mit einer exzellenten Selektivität von 88%ee führte, der seine Fähigkeiten bei der Monsanto-Synthese von L-DOPA in der Praxis beweisen konnte (siehe 8.1.2).

Die Überlegungen, daß für eine hohe Stereoselektivität die Chiralität am Phosphor sein muß, wurde allerdings im Nachhinein durch Professor Kagan mit seiner Entwicklung des Chelat-Liganden DIOP basierend auf der chiralen Weinsäure widerlegt, mit dem es möglich war eine Selektivität von 83%ee zu erreichen. Anhand dieser Erkenntnisse über den Effekt der chelatisierenden Eigenschaften chiraler-bisphosphin-Liganden, folgte durch Knowles die Weiterentwicklung seines PAMP-Liganden hin zum DiPAMP als Chelat-Liganden, in dem er die Vorzüge des Chelateffekts mit dem Vorzug der Chiralität am Phosphor kombinierte und so eine noch nie erreichte Selektivität von 95%ee erreichte. Damit konnte der bewährte, aber schwerer herzustellende, CAMP-Ligand in der Monsanto-Synthese von L-DOPA durch den effizienteren und leichter herzustellenden DiPAMP-Liganden ersetzt werden, der zudem auch noch kristallin und an Luft stabil ist. Zu diesen ganzen positiven Eigenschaften kommt für DiPAMP hinzu, daß die Produktkonfiguration nach der Hydrierung unabhängig von der Konfiguration der C=C-Bindung im Enamin als Edukt ist, d.h. ausschließlich durch den Katalysator gesteuert wird. Ein Nachteil stellt allerdings die Tatsache dar, daß DiPAMP bei der E-Konfiguration des Enamins einen deutlichen Rückgang in der Effektivität aufweist, so daß die Z-Konfiguration als Edukt zu bevorzugen ist. Bezogen auf die Enamine ergibt sich

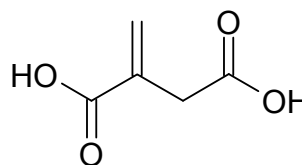
somit eine breite Palette an einsetzbaren Edukten. Diese Breite an einsetzbaren Enaminen macht DiPAMP auch ideal einsetzbar für die Synthese von Aminosäuren aus der synthetisch leicht zugänglichen dehydro-Form. Im allgemeinen toleriert DiPAMP fast alle beliebigen Reste R mit Ausnahme einer weiteren COOH-Gruppe, die den Katalysator, nach Knowels eigenen Worten, „verwirrt“.



Zudem ist es möglich, die Aminogruppe mit allen bekannten Amin-Schutzgruppen PG zu schützen, ohne die Effektivität und Selektivität der Hydrierung zu beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, daß die Anwendbarkeit nicht auf dehydro-Aminosäure beschränkt ist, sondern auch Enolester und Itaconsäure-Derivate beinhaltet.



Enolester



Itaconsäure

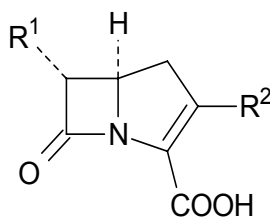
Diese Tatsache veränderte die Sichtweise auf die Voraussetzungen für die in Frage kommenden Edukte grundlegend. Die neue Annahme von Knowles besagte, daß jede Substanz als Edukt einsetzbar sein sollte, die neben der C=C-Bindung als Koordinationsstelle an das Zentralmetall des Katalysator eine zweite Koordinationsstelle in nicht allzu großer Distanz bereit stellt, so daß das Substrat einen Chelateffekt aufweist. Dieser Ru-DiPAMP-Katalysator sollte bis in die späten 90iger Jahre der führende Katalysator in der Hydrierung von Enaminen bleiben, bis schließlich Burck von der Firma DuPont einen verbesserten Rh-Bisphosphin-Komplex mit dem Liganden DuPHOS entwickelte, der in der Lage war eine Selektivität von 99%ee zu erreichen. Den größten Erfolg stellte schließlich Noyori's BINAP-Ligand dar, da er nicht nur ebenso gute Stereoselektivität aufweist, sondern zusätzlich noch sehr variabel in der Feinabstimmung ist, die mittels Variation der Substituenten an den aromatischen Ringen bewerkstelligt werden kann. Ebenso eignet er sich für verschiedene Übergangsmetalle (siehe 4.1).

4.1. BINAP und dessen Weiterentwicklung⁴

Die erste BINAP-Serie wurde 1986 synthetisiert (siehe 5.2.1). Leider hatte dieser Syntheseweg den Nachteil, daß der Syntheseschritt zum Dibromid, ausgehend vom racemischen Binaphthol, nur unter sehr drastischen Bedingungen möglich ist. Daher entwickelten Cai et al. von Merck eine neue Synthese basierend auf einer Ni-katalysierten Kupplung von leicht zugänglichem 2,2'-bis((trifluormethansulfonyl)oxy)-1-1'-binaphthyl mit Diphenylphosphin in Gegenwart von DABCO (Diazabicyclo[2,2,2]octan) (siehe 5.2.2) [D. Cai, J. F. Payack D. R. Bender D. L. Hughes T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180]. Gleichzeitig konnte Laneman et al. von Monsanto eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen R-Binaphthol und Chlordiphenylphosphin in Anwesenheit von Zink durchführen [D. J. Ager, M. B. East, A. Eisenstadt, S. A. Laneman, *Chem. Commun.* **1997**, 2359]. Bald zeigte sich, daß die Ni-katalysierte Kupplung aus 5.2.2 nicht nur für Diphenylphosphine, sondern allgemein für Diarylphosphine geeignet ist. Damit stellt diese Reaktion eine Grundlage zur Synthese verschiedenster di-aryl-BINAP's ausgehend vom R- oder S-Binaphthol dar (siehe 5.2.3). Durch die Entdeckung von Hayashi [Y. Uozumi, A. Tanahashi, S. Lee, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945] gelang es mittels einer Variation der Synthese der di-aryl-BINAP's auch die mono-phenyl-BINAP's zugänglich zu machen (siehe 5.2.4). Die Frage, ob die gefundenen Ergebnisse für Phenyl allgemein auf Aryl-Reste übertragbar ist, ist noch ungeklärt. Allerdings eignet sich Hayashis Synthese gleichfalls zur Herstellung von 2,2'-bis(diphenylphosphin)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl oder kurz H₈-BINAP (siehe 5.2.5) sowie dessen mono-Oxid H₈-BINAP(O) aus 2,2'-bis((trifluormethansulfonyl)oxy)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl [X. Zhang, K. Mashima, K. Koyano, N. Sayo, H. Komubayashi, S. Akutagawa, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7283; X. Zhang, K. Mashima, K. Koyano, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2309]. In aller neuester Zeit (2002) gesellten sich zu den BINAP's eine weitere Entwicklung, nämlich NAPHOS, bei dem die PPh₂-Gruppe mittels einer CH₂-Gruppe von dem Binaphthyl getrennt ist und Ph-*o*-NAPHOS als Vertreter von *o*-NAPHOS, einem NAPHOS mit einem zusätzlichen Substituenten in ortho-Stellung am Binaphthyl (siehe 4.1.3).

4.1.1. DM-BINAP⁴

Durch die große Varianz bei den BINAP's ist es möglich nahezu alle denkbaren stereoselektiven Hydrierungen, egal ob von C=C-Bindungen oder Carbonylen mit einem, für dieses Vorhaben optimierten, BINAP zu bewerkstelligen. Ein optimiertes BINAP stellt das DM-BINAP (2,2'-bis(3,5-dimethyl-diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) dar. Es erlaubt als DM-BINAP-Ru(II)-Komplex mit zusätzlichen Liganden eine nahezu quantitative Umsetzung von funktionalisierten und unfunktionalisierten, cyclischen und acyclischen Ketonen hin zu den entsprechenden sekundären Alkoholen [T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675; T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417; T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872; H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1703; 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; T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehara, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659; T. Ohkuma, M. Koizumi, M. Yoshida, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1749; T. Ohkuma, D. Ishii, H. Takeno, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6519]. Mit Hilfe des DM-BINAPs wurde schließlich eine Synthese für ein Schlüsselintermediat bei der Herstellung von Carbapenemen (β -Lactam-Antibiotika) entwickelt, mit einer Jahresproduktion im 100 Tonnen Maßstab. Ebenfalls wird DM-BINAP industriell zur Herstellung von Sanfetrinem, einem tricyclischen β -lactam-Antibiotikum eingesetzt [Y. T. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 460; D. Lednice, L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York, 1977 and 1980, Vol. 1 and 2; J.-P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095; C. Botteghi, S. Paganelli, A. Schinato, M. Marchetti, *Chirality* **1991**, *3*, 355] und hat die vorherige, klassische Synthese stark verbessert. Alle diese Synthesen sollen nicht weiter erläutert werden, da sie das Thema dieser Arbeit verlassen. Sie sollen nur zusätzlich die Wichtigkeit der BINAP's verdeutlichen.



Carbapenem-Grundstruktur

4.1.2. H₈-BINAP⁴

Der Einsatzbereich von H₈-BINAP sind ungesättigte Carbonsäuren, sowohl α,β -ungesättigte als auch β,γ -ungesättigte Carbonsäuren sowie 3-fach substituierte Acrylsäuren. Mit dieser Breite eröffnet H₈-BINAP sowohl neue Möglichkeiten in der Pharmazie bei der Synthese von Bausteinen zur Herstellung von nicht steroidalen Entzündungshemmern (NSAI) [Y. T. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 460; D. Lednice, L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York, 1977 and 1980, Vol. 1 and 2; J.-P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095; C. Botteghi, S. Paganelli, A. Schinato, M. Marchetti, *Chirality* **1991**, *3*, 355] als auch in der Materialwissenschaft bei der Synthese wichtiger Bausteine für ferroelektrische Flüssigkristalle (FLC's) [H. Nohira, S. Nakamura, M. Kamei, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, *180B*, 379; S. Nakamura, H. Nohira, *Mol Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, *185*, 199]. Obwohl schon das normale BINAP bei der Hydrierung von α,β - und β,γ -ungesättigten Carbonylverbindungen großen Erfolg zeigt, so ist H₈-BINAP noch effizienter [X. Zhang, T. Uemura, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, H. Takaya, *Synlett.* **1994**, 501; T.Uemura, X. Zhang, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, T. Ohta, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5510]. Als Beispiel für die Verwendung von α,β -ungesättigten Carbonsäuren seien die Herstellung von S-2-Methylbutansäure und deren Ester als Grundstoff für die Herstellung von Fruchtgeschmacksstoffen wie Apfel, Erdbeere und Grapefruit, sowie die Herstellung von S-Ibuprofen aus 2-(4-isobutylphenyl)propensäure als wichtigen Entzündungshemmer und wichtiges Schmerzmittel (siehe 8.7) genannt.

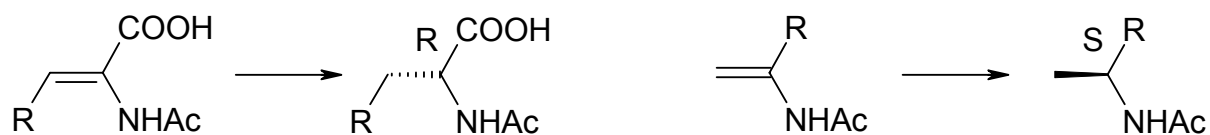
4.1.3. NAPHOS & Ph-*o*-NAPHOS als Vertreter von *o*-NAPHOS⁶

Bei NAPHOS & Ph-*o*-NAPHOS handelt es sich um zwei der neuesten Liganden für die chirale Hydrierung. Sie wurden erst Anfang 2002 entwickelt und an Substraten getestet. Es zeigte sich schnell, daß Ph-*o*-NAPHOS dem einfachen NAPHOS deutlich überlegen ist. Ebenso wurden Vergleiche mit BINAP(O) und *o*-BINAP(O)'s angestellt. Es zeigte sich, daß Ph-*o*-NAPHOS sehr gut zur chiralen Hydrierung von dehydro-Aminosäuren und gut für die Hydrierung von Enaminen geeignet ist.



<u>Katalysator</u>	<u>ee</u>	<u>Katalysator</u>	<u>ee</u>
BINAP(O)	73,2%	BINAP(O)	28,3%
Me- <i>o</i> -BINAP(O)	94,8%	Me- <i>o</i> -BINAP(O)	67,2%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	99,9%	Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	94,3%
Xylyl- <i>o</i> -BINAP(O)	95,4%	Xylyl- <i>o</i> -BINAP(O)	89,4%
Ph- <i>o</i> -Xylyl- BINAP(O)	93%	Ph- <i>o</i> -Xylyl- BINAP(O)	90,3%
NAPHOS	54%	NAPHOS	
Ph- <i>o</i> -NAPHOS	98,7%	Ph- <i>o</i> -NAPHOS	81,8%

Bei diesem Vergleich fällt überraschend das extrem gute Abschneiden von Ph-*o*-BINAP(O) auf, so daß die Autoren beschlossen haben einen detaillierteren Vergleich zwischen Ph-*o*-BINAP(O) und Ph-*o*-NAPHOS durchzuführen. Dabei wurden wieder dehydro-Aminosäuren und Enamine genommen, bei denen diesmal allerdings die Reste R variiert wurden.



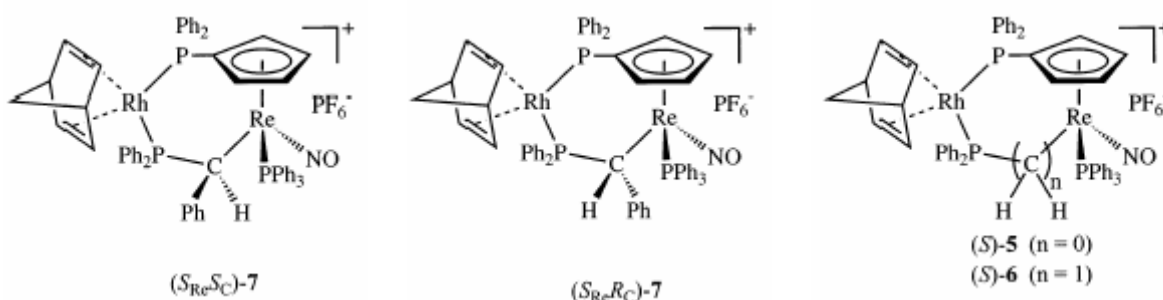
<u>Katalysator</u>	<u>R</u>	<u>ee</u>
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	93,4%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	87,2%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	92,6%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	81,5%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	2-Naphthyl	97,3%
Ph- <i>o</i> -NAPHOS	Ph	97,8%
Ph- <i>o</i> -NAPHOS	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	96,8%
Ph- <i>o</i> -NAPHOS	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	95,8%
Ph- <i>o</i> -NAPHOS	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	97,8%
Ph- <i>o</i> -NAPHOS	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	97,4%
Ph- <i>o</i> -NAPHOS	2-Naphthyl	93,4%

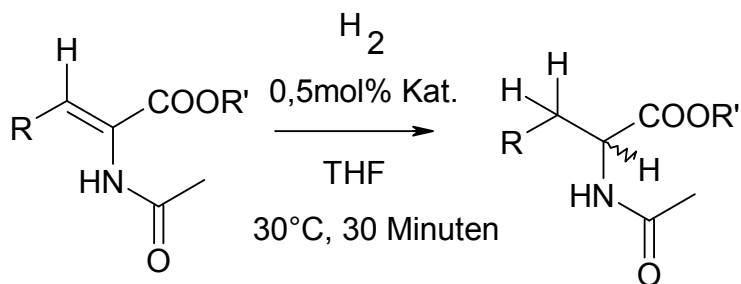
<u>Katalysator</u>	<u>R</u>	<u>ee</u>
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	95,7%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	96,3%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	<i>p</i> -PhC ₆ H ₄	94,2%
Ph- <i>o</i> -BINAP(O)	2-Naphthyl	94,1%

Diese positiven Ergebnisse mit in ortho-Position befindlichen Zweitsubstituenten am Biphenyl weisen darauf hin, daß es für eine gute enantioselektive Hydrierung wichtig ist die Konformation des Liganden so zu stabilisieren, das dieser möglich starr ist.

4.2. Diphosphine mit einem chiralen Rhenium-Zentrum im Rückrat⁵

In der neuesten Zeit (2002) wird eine weitere Gruppe von Diphosphinliganden, ausgehend von thermisch stabilen und robusten Ferrocen-Sandwichkomplexen erprobt. Statt des Eisens verwendet man allerdings Rhenium, und aus dem Sandwich-Komplex ist ein Halbsandwich-Komplex geworden. Das eine Phosphin fungiert als Substituent am übrig gebliebenen Cp-Ring, das andere Phosphin ist entweder über eine chirale CHPh-Gruppe mit Rhenium oder über eine, in der Länge variable, $[\text{CH}_2]_n$ -Gruppe verbunden. Auf der anderen Seite befinden sich beide Phosphine an einem Rhodium-Zentrum. Wie gezeigt werden konnte, eignen sich die Komplexe mit $n=0$ und $n=1$ gut für die Hydrierung von C=C-Bindungen [Kromm, K.; Zwick, B. D.; Meyer, O.; Hampel, F.; Gladysz, J. A., *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2015; Zwick, B. D.; Arif, A. M.; Patton, A. T.; Gladysz, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 910; *Angew. Chem.* **1987**, 99, 921]. Diese Komplexe mit zwei Übergangmetallzentren sind sowohl als S-Isomer (links) als auch als R-Isomer (mittig) zugänglich. Vom Komplex mit der $[\text{CH}_2]_n$ -Gruppe (rechts) wurde nur das S-Isomer untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß sich diese beiden Komplexe zur Hydrierung von geschützten dehydro-Aminosäuren eignen. Auffällig daran ist allerdings, daß das S-Isomer nur mit schlechter Enantioselectivität die S-Aminosäure liefert, wohingegen das R-Isomer des Katalysators in sehr guter Enantioselectivität die R-Aminosäure liefert. In Abhängigkeit der Substituenten an der Doppelbindung schwankt die Enantioselectivität beim R-Katalysator ein wenig, beim S-Katalysator allerdings erheblich. Die Gesamtausbeute an R- und S-Aminosäure ist dagegen bei beiden Isomeren nahezu gleich, ebenso die Turn-Over-Number (TON).

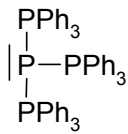




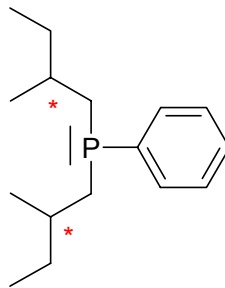
<u>Reste</u>	<u>Katalysator- Isomer</u>	<u>TON</u>	<u>Ausbeute</u>	<u>ee</u>	<u>Produkt- Isomer</u>
R=H; R'=H	S	170	85	37	S
R=Ph; R'=H	S	176	88	62	S
R=Ph; R'=CH ₃	S	182	91	31	S
R=H; R'=H	R	180	90	93	R
R=Ph; R'=H	R	176	88	94	R
R=Ph; R'=CH ₃	R	184	92	97	R

Somit stellt dieser Katalysator-Typ schon jetzt eine gute Alternative zu bisherigen Katalysatoren dar, wenn es darum geht nicht natürliche R-Aminosäuren herzustellen. Diese beiden Katalysatoren eignen sich auch zur Hydrosilylierung [Kromm, K.; Hampel, F.; Gladysz, J. A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4264]. Bis jetzt konnte weder der Mechanismus der Hydrosilylierung noch der der Hydrierung für diese Moleküle aufgeklärt werden.

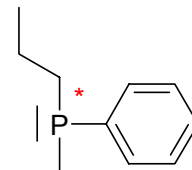
4.3. Übersicht über die Liganden



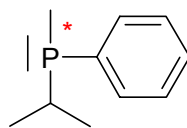
Wilkinson's
Katalysator
achiral
0%ee



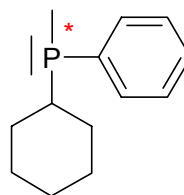
1%ee



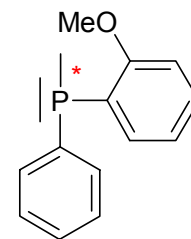
28%ee



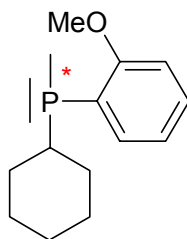
28%ee



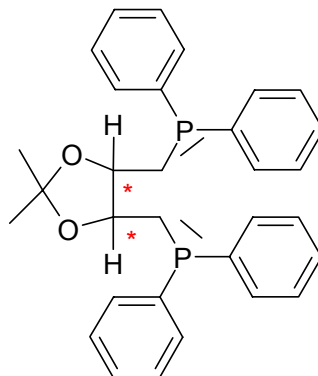
32%ee



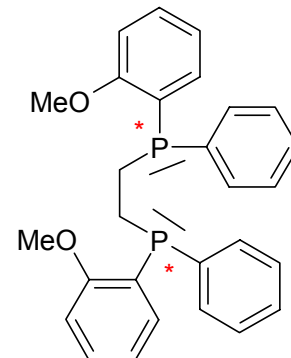
PAMP
58%ee



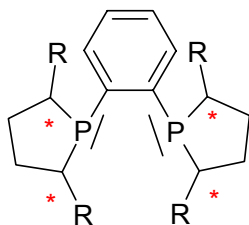
CAMP
88%ee



DIOP
83%ee

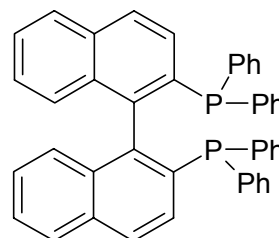


DiPAMP
95%ee

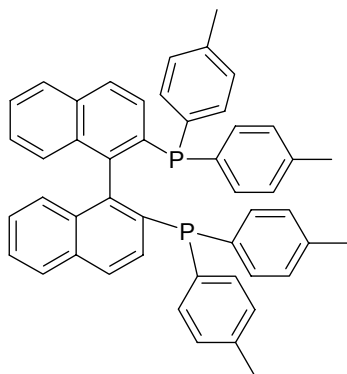


DuPHOS
99%ee

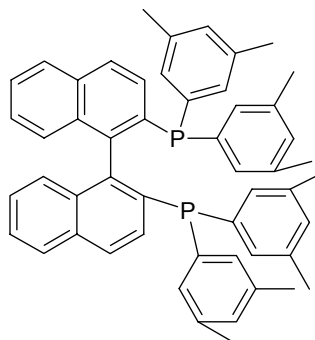
R=Me; Et



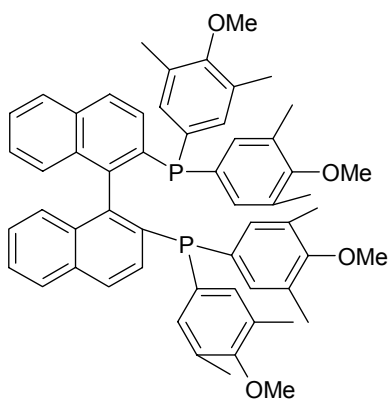
BINAP
99%ee



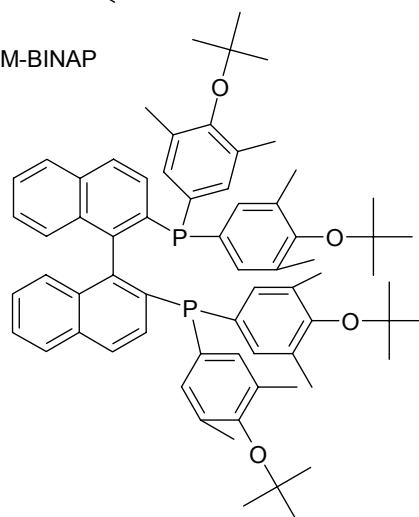
Tol-BINAP



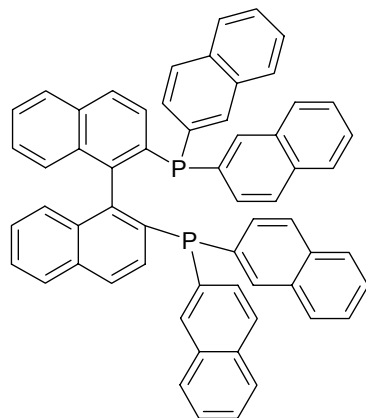
DM-BINAP



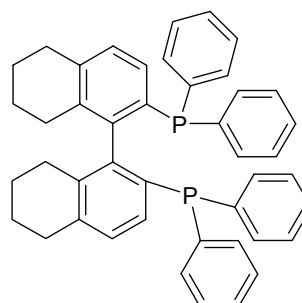
DMM-BINAP



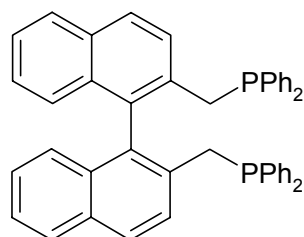
DMB-BINAP



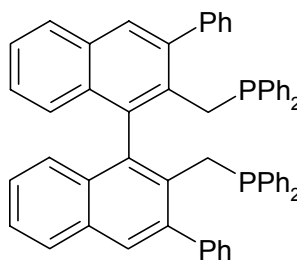
2-Nap-BINAP



H₈-BINAP



NAPHOS



Ph-o-NAPHOS

5. Synthese der chiralen Liganden

5.1. **Synthese von CAMP & DiPAMP²**

Die erste Synthese von CAMP basierte auf Phenyl-dichlorphosphin, das über Mislow's Methylester umgesetzt wurde. An diese Verbindung wurde erst am Schluß die *o*-anisyl-Gruppe angehängt. Leider, oder wie sich später herausstellte zum Glück, führte diese Vorgehensweise überwiegend zum falschen Isomer. In der geänderten Synthese, die einen größtenteils gemeinsamen Weg bei der Synthese von CAMP und DiPAMP beschreibt, wird Trimethylphosphit im ersten Reaktionsschritt gleich mit einem *o*-anisyl-Grignard zum ersten Zwischenprodukt I umgesetzt. Um auf dem monosubstituierten Produkt I stoppen zu können, ist es notwendig das Trimethylphosphit in einem starken Überschuß einzusetzen. Dieses erste Zwischenprodukt I wird nicht isoliert, sondern über das nächste, ebenfalls nicht isolierte Zwischenprodukt II hin zu Zwischenprodukt III, einer Phosphinsäure, umgesetzt, welche eine schöne kristalline Form aufweist. Im nächsten Reaktionsschritt wird die Phosphinsäure durch eine Derivatisierung hin zum Phosphinsäurechlorid für die Kupplung mit L-Menthol im Folgeschritt aktiviert. Dieser Kupplungsschritt führt nun zu einem Isomerengemisch von R- und S-Menthylester bei dem der gewünschte S-Menthylester als Zwischenprodukt VI mit 80% isoliert werden kann. Dieser S-Menthylester wird weiter verwendet und mit einem Benzol-Grignard zum Zwischenprodukt VII umgesetzt. Dieses isolierte Zwischenprodukt VII stellt nun den letzten gemeinsamen Schritt in der Synthese von CAMP und DiPAMP dar.

CAMP:

Ausgehend vom dem isolierten Zwischenprodukt VII wird dieses bei der weiteren Synthese von CAMP in Menthol gelöst und der Phenylrest mit einem Rh/C-Katalysator und H₂ zu einem Cyclohexylrest hydriert, wobei die Reaktion ständig kontrolliert werden muß, um die Hydrierung des anisyl-Restes zu verhindern. Diese Hydrierung liefert das letzte Zwischenprodukt VIII, welches isoliert wird. Der letzte Reaktionsschritt besteht in einer Reduktion mit Trichlorsilan und TEA (Tetraethylammonium-Salz), was zu einer Inversion am Phosphor-Zentrum führt. So erhält man so das gewünschte Produkt IX, das R-CAMP. Führt man den

Reduktionsschritt ohne TEA, nur mit dem Trichlorsilan durch, so erfolgt die Reduktion unter Retention am Phosphorzentrum und man erhält S-Camp. Diese Wahlmöglichkeit bei der Reduktion mit Trichlorsilan ermöglicht auch die Verwendung des isolierten R-Isomers V in einem separaten Schritt hin zum anderen Isomer des Zwischenprodukts VII.

DiPAMP:

Ausgehend vom dem isolierten Zwischenprodukt VII wird dieses bei der weiteren Synthese von DiPAMP in Menthol gelöst. Mittels Cu(II)-Katalyse und Li-diisopropylamid werden im nächsten Schritt 2 Moleküle VII zum Dimer X gekuppelt (eventuell vorhandenes CuCl hat keinen Einfluß auf die Stereochemie). Der letzte Reaktionsschritt hin zum gewünschten R,R-DiPAMP besteht wie beim CAMP in einer Reduktion mit Trichlorsilan, zu der Bu₃N gegeben wird, um die Bildung des meso-Produkts zu minimieren (empirisch gefunden).

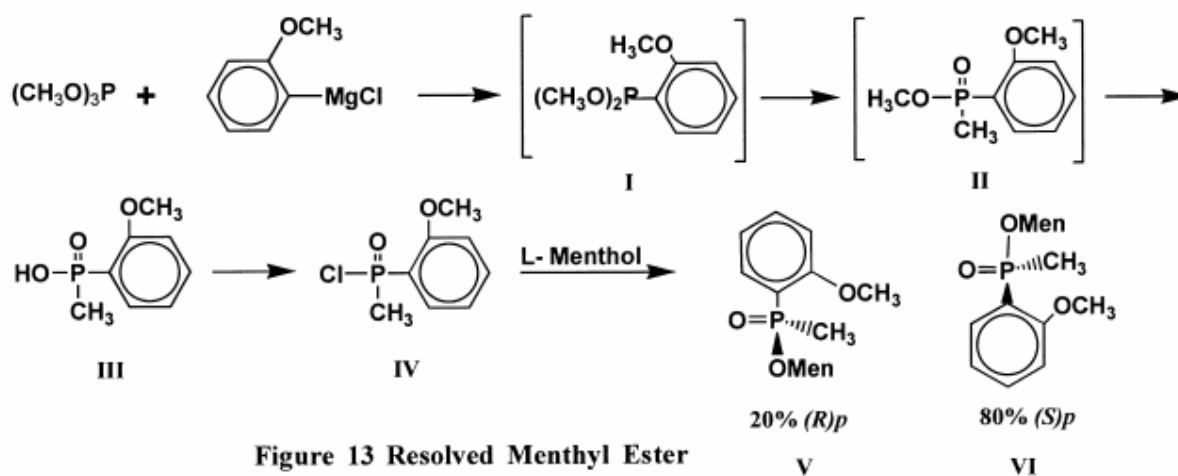
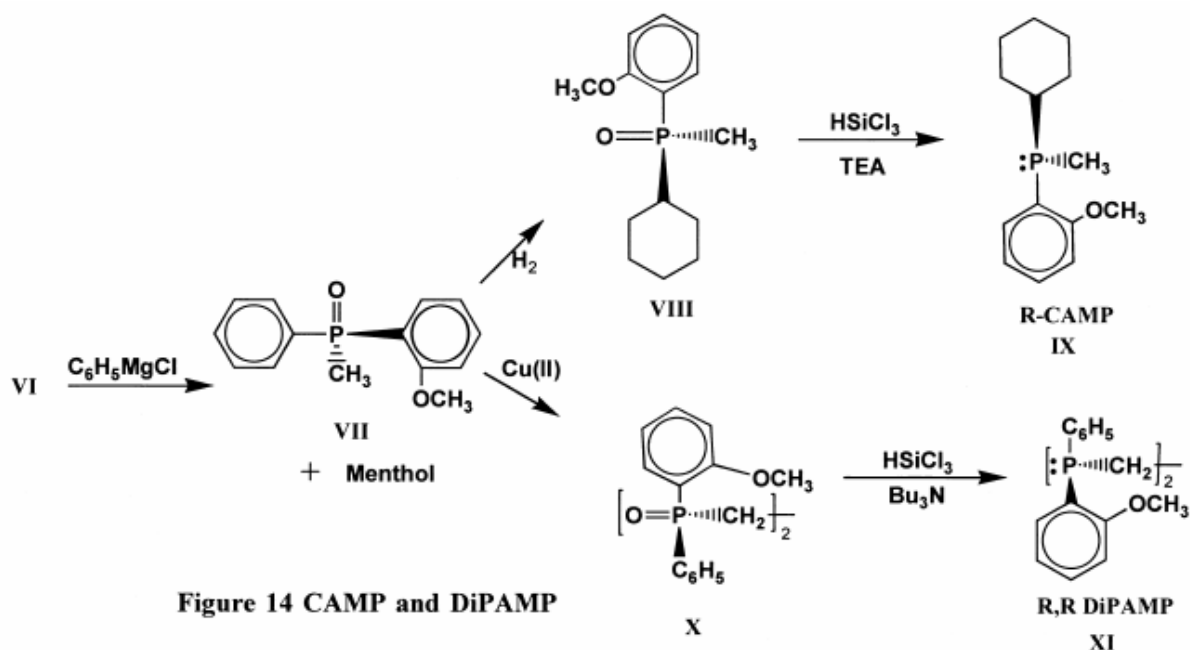


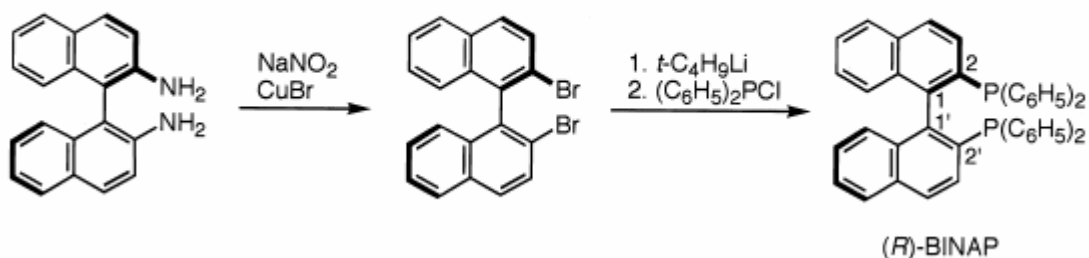
Figure 13 Resolved Menthyl Ester



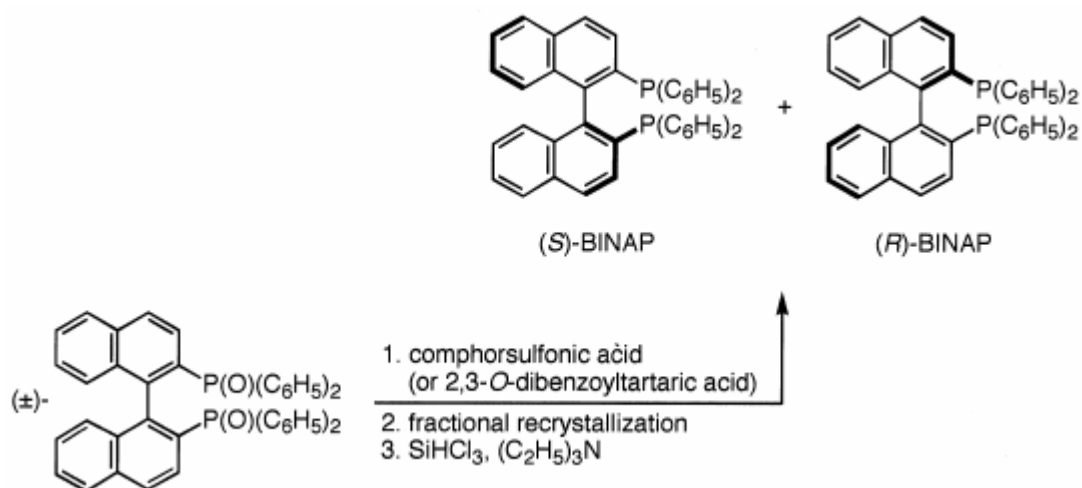
5.2. Synthese von BINAP und dessen Derivaten⁴

Der erste direkte Versuch zur Herstellung von BINAP aus optisch reinem 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl scheiterte, weil, wie sich später herausstellte, das chirale Intermediat zur Racemisierung neigt.

a) Irreproducible stereospecific synthesis

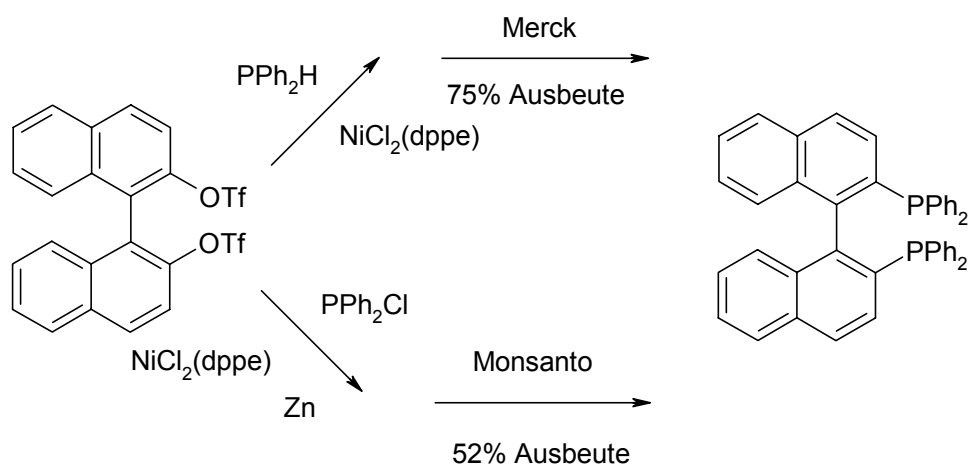


1978 war es schließlich möglich aus racemischem BINAP das gewünschte Isomer zu bekommen, indem man das Racemat im optisch aktiven dimethyl(1-phenylethyl)amine-Pd(II) chlorid-Komplex löst.



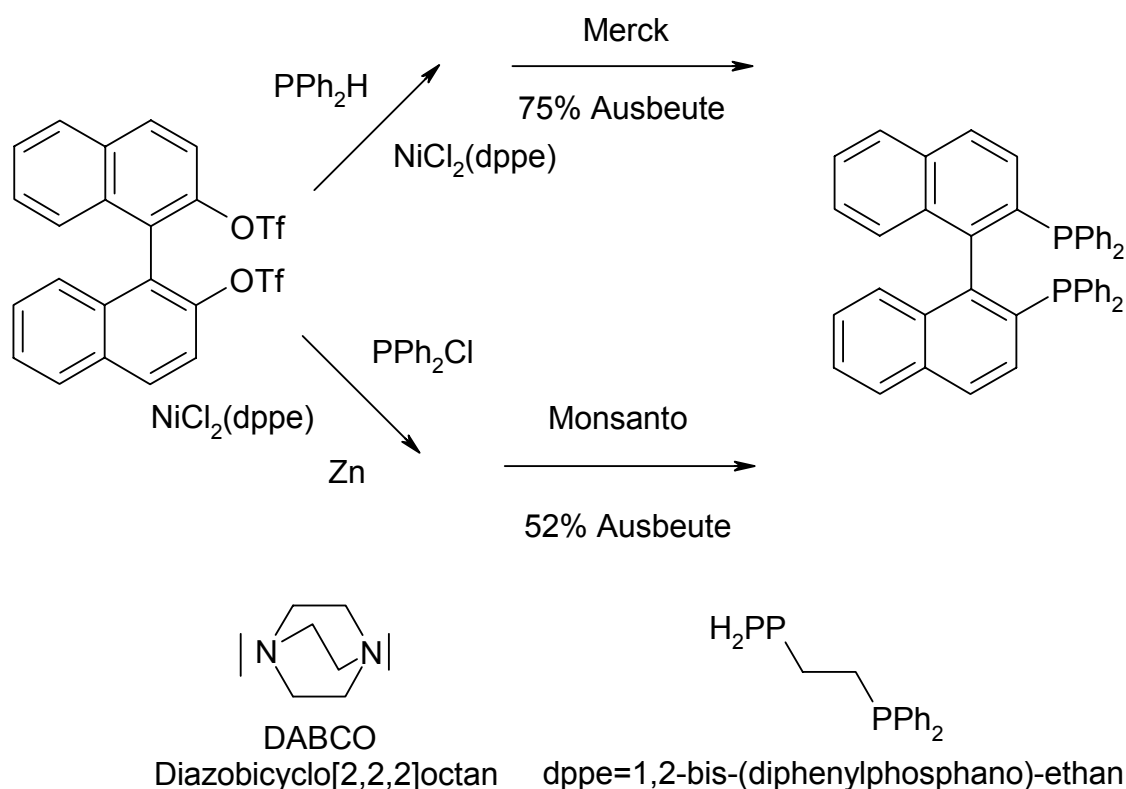
5.2.1. BINAP aus racemischen Binaphthol

Ein anderer Weg wurde 1986 ausgehend vom racemischen Binaphthol beschrieben. Dieses wird dabei mit Br_2 und PPh_3 bei 230°C zum racemischen Dibromid umgesetzt. In einem weiteren Schritt wird daraus ein Mg-Grignard gemacht, der schließlich mit Ph_2POCl zum racemischen BINAPO umgesetzt wird. Dieses racemische Gemisch wird je nach Bedarf in der entsprechenden (2R/2S, 3R/3S)-di-o-benzoyl-Weinsäure gelöst, fraktioniert kristallisiert, schließlich mit NaOH versetzt und man erhält das R/S-BINAPO. Im letzten Schritt wird mittels HSiCl_3 und Ph_2NMe_2 als Base der Phosphor dehydrogeniert.



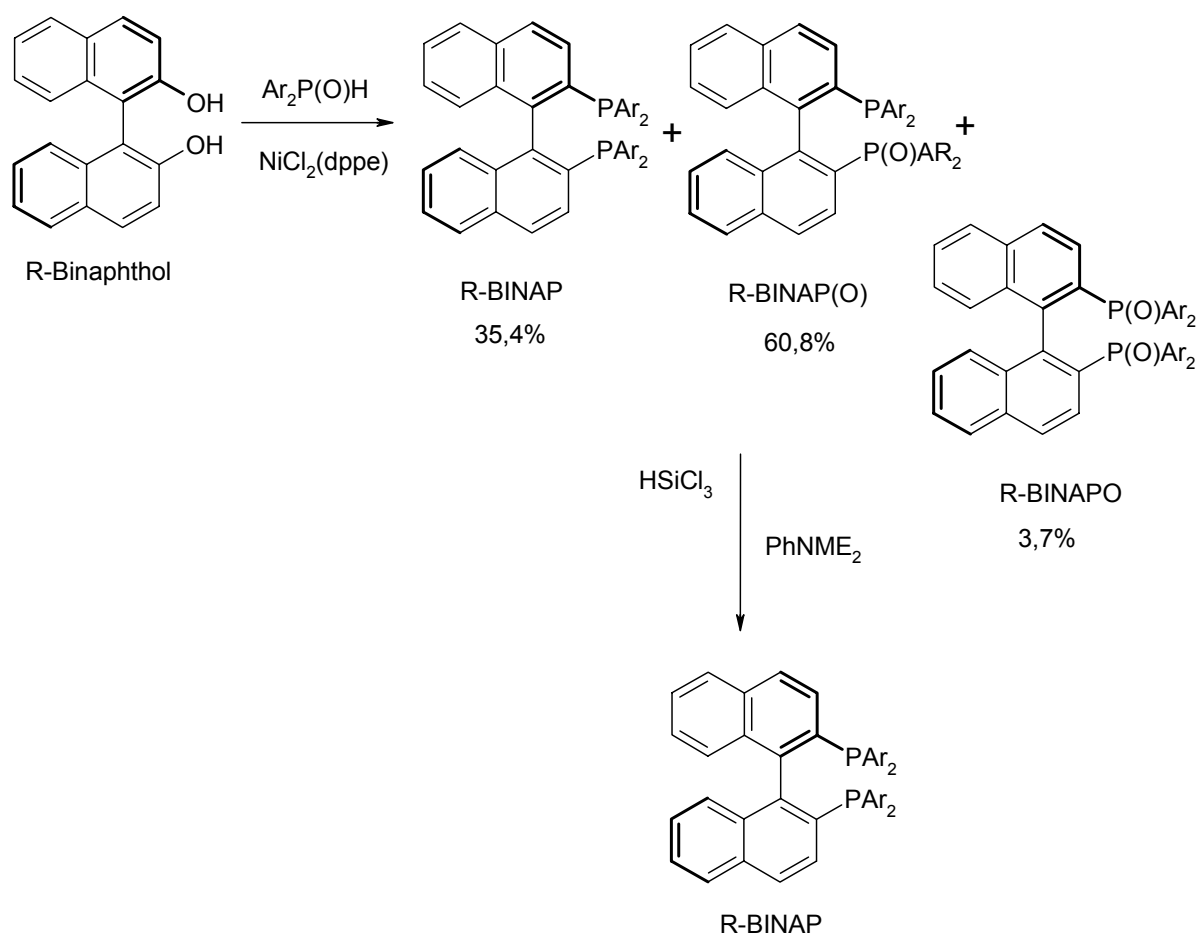
5.2.2. BINAP über Nickel katalysierter Kupplung von 2,2'-bis((trifluormethansulfonyl)oxy)-1,1'-binaphthyl mit Diphenylphosphin in Gegenwart von DABCO

Bei dieser Reaktion wird entweder R- oder S- Binaphthol verwendet, welches an beiden Sauerstoffen jeweils eine Triflatgruppe aufweist. Mit einem $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ -Katalysator ist es möglich die OTf-Gruppe in einer elektrophilen Substitution am Aromaten durch die PPh_2 -Gruppe des eingesetzten Diphenylphosphins zu substituieren, um so das gewünschte R- bzw. S-BINAP zu erhalten. Dabei existieren zwei ähnliche Wege, bei denen sich das Diphenylphosphin sowie der Katalysator geringfügig unterscheiden. Dies sind einmal die Synthese von Merck und ein anderes Mal die Synthese von Monsanto.



5.2.3. Synthese von verschiedenen di-aryl-R-BINAP's aus R-Binaphthol mittels der Nickel katalysierter Kupplung

Wie gezeigt ist die Methode der katalytischen Kupplung mittels Nickel eine extrem vielseitig anwendbare Methode, bei der nahezu beliebige Diaryl-Phosphine eingesetzt werden können. Damit ist es mit dieser Methode möglich eine breite Vielzahl an BINAP's synthetisch zugänglich zu machen. Das allgemeine Schema soll hier anhand von R-Binaphthol gezeigt werden.



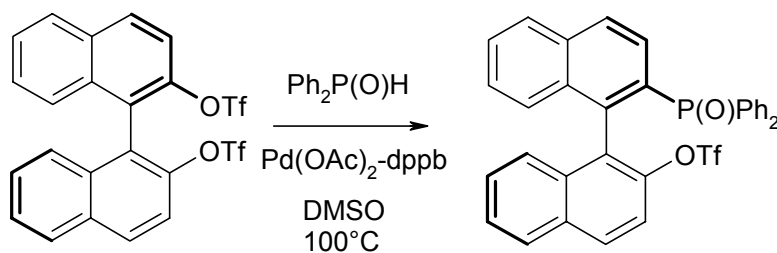
Der erste Reaktionsschritt hin zum Gemisch aus R-BINAP, R-BINAP(O) und R-BINAPO verläuft hierbei mit einer Gesamtausbeute aller 3 Zwischenstufen von zusammen 87%. Das Verhältnis der 3 Zwischenprodukte beträgt 35,4% : 60,8% : 4,7%. Alle 3 Zwischenprodukte können zusammen zum gewünschten Endprodukt weiterverarbeitet werden. Die Gesamtausbeute an dem gewünschten BINAP hängt von dem Aryl-Substituenten ab.

<u>Aryl</u>	<u>Produkt</u>	<u>Ausbeute</u>
C ₆ H ₅	R-BINAP	84%
4-CH ₃ C ₆ H ₄	R-Tol-BINAP	65%
3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	R-DM-BINAP	61%
4-MeO-3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₂	R-DMM-BINAP	71%
4-t-BuO-3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₂	R-DMB-BINAP	57%
2-Naphthyl	R-2-Nap-BINAP	61%

Wie leicht zu sehen ist, handelt es sich bei all diesen BINAP's immer um 2-fach arylierte BINAP's. Einfach arylierte BINAP's sind mit dieser Synthese nicht zugänglich.

5.2.4. Synthese von mono-phenyl-R-BINAP's aus 2,2'-bis((trifluormethansulfonyl)oxy)-1,1'-binaphthyl

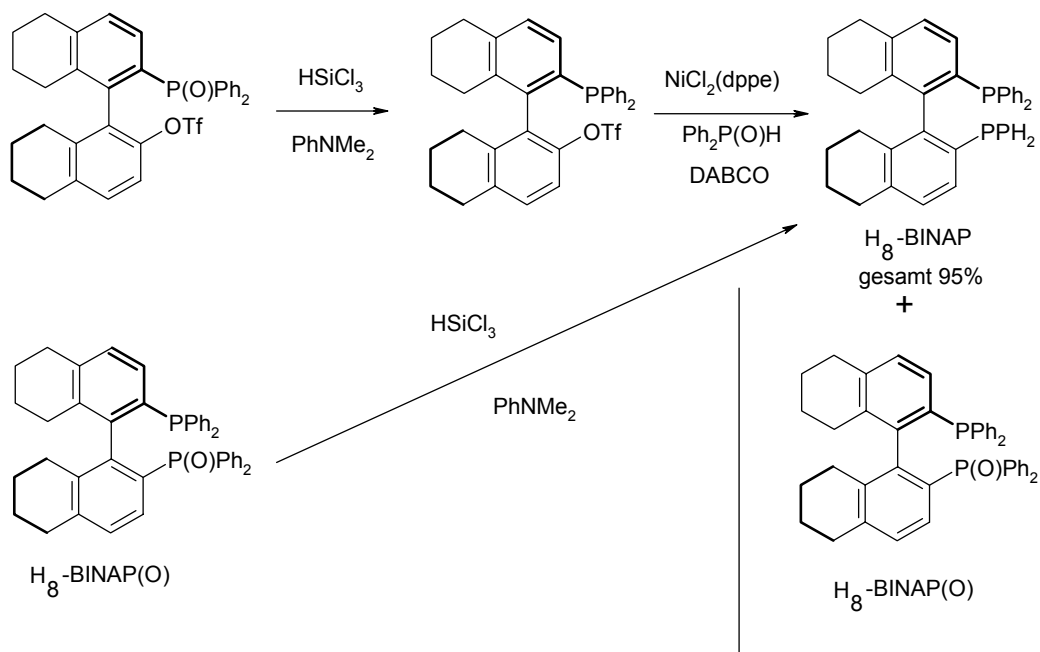
Um die Monophosphorelierung zu bewirken, ist es lediglich notwendig einige kleine Veränderung an der Methode der Di-Phosphorelierung vorzunehmen. Als Edukt dient bei dieser Kupplungsreaktion das 2,2'-bis((trifluormethansulfonyl)oxy)-1,1'-binaphthyl, als Kupplungsreagenz das Diphenylphosphinoxid. Der große Unterschied besteht im Katalysator für die Kupplungsreaktion. Es handelt sich dabei um Pd(OAc)₂ und 1,2-bis(diphenylphosphin)butan oder kurz dppb. Die Reaktion wird in DMSO bei 100°C durchgeführt und liefert mit 90% Ausbeute 2-(diphenylphosphin)-2'-(trifluormethansulfonyl)oxy)-1,1'-binaphthyl.



Inwieweit beliebige Arylreste einsetzbar sind, ist noch nicht bekannt.

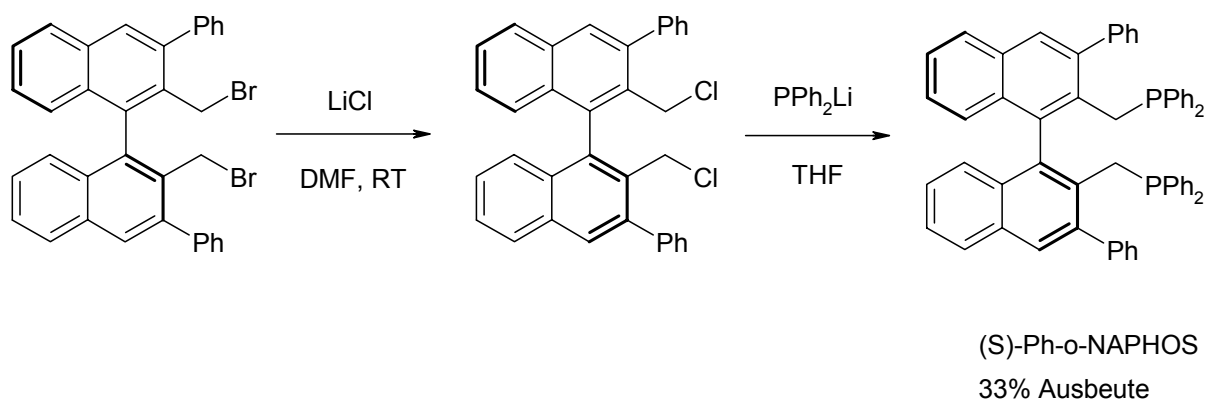
5.2.5. Synthese von H_8 -BINAP's

Die Synthese von H_8 -BINAP stellt eine Fortsetzung der Synthese der mono-phenyl-BINAP's, ausgehend von 2,2'-bis((trifluormethansulfonyl)oxy)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl dar, welches mit Diphenylphosphinoxid unter den Bedingungen aus 5.2.4 (nach Hayashi) umgesetzt wird und ebenfalls mit 90% Ausbeute das entsprechende mono-phenyl-Phosphin liefert. Da dieses allerdings nicht unter Nickelkatalyse mit einem weiteren Äquivalent an Diphenylphosphinoxid reagiert, wird es mit Trichlorsilan-N-N-dimethylanilin reduziert. Dieser Schritt gelingt mit 93% Ausbeute. In der nachfolgenden Nickel-katalysierten Kupplung mit dem Diphenylphosphinoxid entsteht ein Gemisch aus dem gewünschten H_8 -BINAP und dessen Monooxid H_8 -BINAP(O) mit einer Gesamtausbeute von 79%. Mittels Trichlorsilan-N-N-dimethylanilin erfolgt nun noch die Reduktion des H_8 -BINAP(O) ebenfalls zu H_8 -BINAP, so daß sich die Ausbeute an H_8 -BINAP in den beiden letzten Schritten auf 95% beläuft.



5.2.6. Synthese von Ph-*o*-NAPHOS

Die Synthese von Ph-*o*-NAPHOS erfolgt ausgehend vom (*S*)-3,3'-diphenyl-2,2-dibrommethyl-1,1'-binaphthyl. Dieses wird mit LiCl in DMF bei RT über eine S_N^2 -Reaktion umgesetzt und liefert mit 95% Ausbeute das (*S*)-3,3'-diphenyl-2,2-dichlormethyl-1,1'-binaphthyl. Diese wird wiederum über eine S_N^2 -Reaktion mit PPh₂Li in THF umgesetzt und liefert das gewünschte Produkt, welches nach der Aufreinigung als weißer Feststoff mit 33% Ausbeute zu isolieren ist.



5.3. Asymmetrische Deaktivierung eines racemischem BINAP-Ru(II)-Katalysators als Alternative zur enantioselektiven Synthese bzw. zur Trennung oder Umwandlung der Enantiomeren des Racemates⁸

Wie bei verschiedenen Synthesen von BINAP's gesehen, wird in diesen oft ein racemisches Katalysatorgemisch hergestellt, das dann über Reinigungs- oder Umwandlungsschritte zu einem enantiomerenreinen Katalysator aufgereinigt oder umgeformt wird, um so das gewünschte Enantiomer in der Produktreaktion herstellen zu können. Die Gruppe um Yusa Yukinori zeigt in ihrer Publikation eine neue Strategie auf. Die Herstellung des Katalysators erfolgt wie bisher, allerdings nur bis zum racemischen Katalysatorgemisch. Dieses kann nun direkt in der gewünschten Reaktion verwendet werden. Um die Produktkonfiguration dennoch kontrollieren zu können, verwenden die Autoren sowohl das Prinzip der asymmetrischen Aktivierung

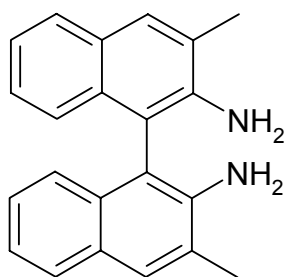
des Katalysators [Matsukawa, S.; Mikami, K. *Enantiomer* **1996**, *1*, 69-73; Mikami, K.; Matsukawa, S. *Nature* **1997**, *385*, 613-615; Ohkuma, T.; Doucet, H.; Pham, T.; Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086-1087; Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Ohkuma, T.; Pham, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 495-497] als auch das Prinzip der asymmetrischen Deaktivierung des Katalysators [Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Maddox, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1532-1534; Brown, J. M.; Maddox, P. J. *Chirality* **1991**, *3*, 345-354; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789-790]. Genauer gesagt geht es um chirale Deaktivierung oder auch chirale Vergiftung des Katalysators.

Damit ein racemisches Katalysatorgemisch selektiv nur ein Enantiomer in der Reaktion katalysiert und somit einen enantiomeren Überschuss erzeugen kann, darf nur ein Katalysator-Enantiomer mit den Edukten reagieren, das andere nicht. Um dies zu erreichen, bedarf es eines Moleküls, das in der Lage ist mit nur einer bestimmten enantiomeren Form des Katalysators zu reagieren, sich an diesen zu binden und ihn somit zu deaktivieren. Damit kann nur das nicht blockierte Enantiomer des Katalysators die Reaktion katalysieren und man erhält das gleiche Ergebnis wie beim Einsatz eines enantiomerenreinen Katalysators.

a) Selective Complexation

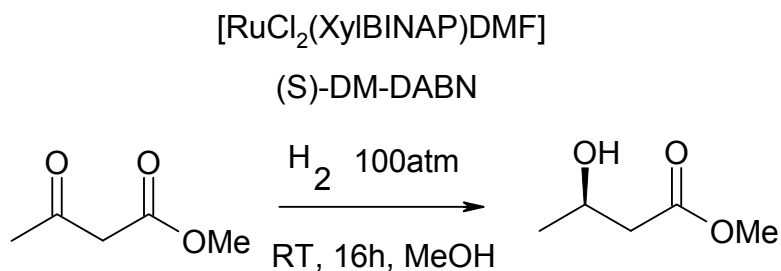


Diese chirale Komplexierung eines Katalysator-Enantiomers stellte lange Zeit ein großes Problem dar [Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789-790; Faller, J. W.; Parr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804-805; Faller, J. W.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7359-7362; Faller, J. W.; Liu Sams, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217-1218; Sablong, R.; Osborn, J. A.; Faller, J. W. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 65-70]. Schließlich gelang es den Autoren ein Molekül zu finden, das in der Lage ist BINAP-Ru(II)-Katalysatoren enantioselectiv zu inhibieren. Bei diesem Molekül handelt es sich um 3,3'-dimethyl-2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl oder kurz DM-DABN, das sowohl als S- als auch als R-Isomer zugänglich ist.



DM-DABN
chiraler Inhibitor

Erste Tests bei der Hydrierung von Carbonylen zeigen, daß auf diese Art deaktivierte Katalysatoren ebenso gut funktionieren wie enantiomerenreine eingesetzte Katalysatoren.



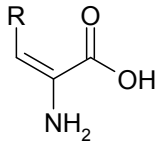
<u>Katalysator</u>	<u>Inhibitor</u>	<u>Ausbeute</u>	<u>ee</u>
racemisch	0,5 Äquivalente	quantitativ	99,3%
R	Kein	quantitativ	99,9%

Untersuchungen zur Olefin-Hydrierung stehen zum Zeitpunkt noch aus, aber es ist wahrscheinlich, daß diese ebenso gut verlaufen.

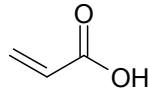
6. Geeignete Substrate für die stereoselektive Hydrierung⁴

6.1. Geeignete Substrate zur Hydrierung mit BINAP's⁴

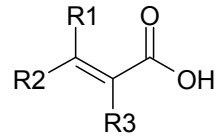
Hier sollen zur Vollständigkeit halber alle bisher gefundenen Substrate aufgelistet werden, die sich mit BINAP umsetzen lassen. Dazu werden auch Ketoverbindungen aufgeführt, bei denen der Carbonylkohlenstoff hydriert wird. Auf diese soll aber nicht näher eingegangen werden. Unterschiedlichsten Gruppen ist es gelungen eine breite Zahl von Substraten zu entdecken, die sich mit BINAP hydrieren lassen. Es handelt sich um α -amino-Acrylsäuren [W. D. Lubel, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *112*, 543], Enamine [R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117; M. Kitamura, Y. Hsiao, R. Noyori, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4829; M. Kitamura, Y. Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297], α,β -ungesättigte Carbonsäuren [T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174; T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189], allyl- und homo-allyl-Alkohole [H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S.-I. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596, 4129], Alkyliden-Lactone [T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 357], Alkenylether [T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 357], β -keto-Ester [R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856], β -hydroxy-Ketone [M. Kitamura, T. Ohkuma, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629] und β -amino-Ketone [M. Kitamura, T. Ohkuma, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629]. Hinzu kommen die in 4.1.1 und 4.1.2 erwähnte Substrate für DM-BINAP und H₈-BINAP.



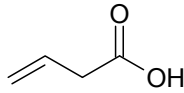
α -amino-Acrylsäuren



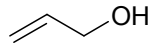
α,β -ungesättigte-Carbonsäuren



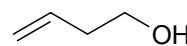
3-fach substituierte
Acrylsäuren



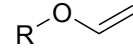
β,γ -ungesättigte-Carbonsäuren



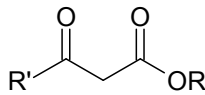
Allylalkohole



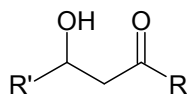
homo-Allylalkohole



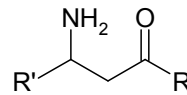
Alkenylether



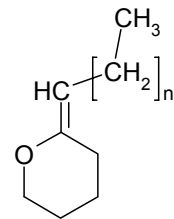
β -keto-Ester



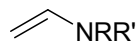
β -hydroxy-Ketone



β -amino-Ketone



Alkyliden-Lactone

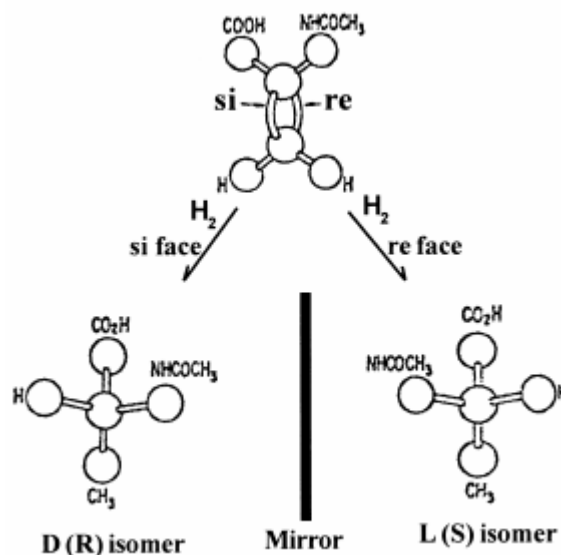


Enamine

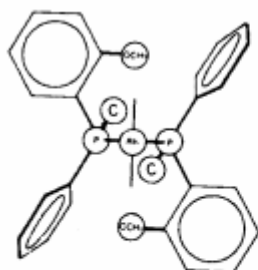
7. Mechanismus der stereoselektiven Hydrierung^{2; 3; 7}

Die Untersuchungen bzgl. des Mechanismus begannen mit einer Energieberechnung die überraschenderweise nur einen maximalen Energieunterschied zwischen den verschiedenen Katalysatoren von 2 kcal aufwies, was etwa der Rotationsbarriere in Ethan entspricht, also einen sehr geringen Wert darstellt. Dieser geringe Energieunterschied zeigt, daß die Unterschiede zwischen den Katalysatoren nur gering sind, daß diese feinen Unterschiede allerdings einen extremen Effekt aufweisen und so eine Bandbreite zwischen 15%ee und 90%ee ausmachen können.

Erste allgemeine Betrachtungen zeigen, daß bei einem typischen prochiralen Enamin ein Angriff von der Si-Seite zum R-Isomer führt und ein Angriff von der Re-Seite zum S-Isomer.



Nun stellt sich die Frage wie der Katalysator zwischen Re- und Si-Seite unterscheiden kann. Zu diesem Zweck wurde eine Röntgenstrukturanalyse des (R,R)-Rh-DiPAMP (liefert S-Aminosäuren) sowie des (R,R)-Rh-DIOP (liefert R-Aminosäuren) gemacht.

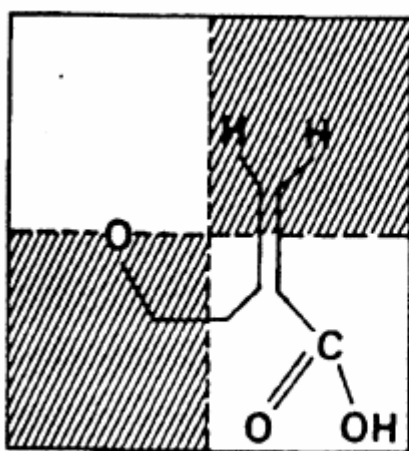


R,R-DiPAMP
S-Amino Acids

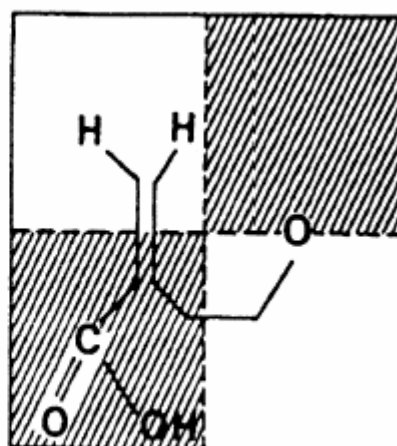


R,R Diop
R-Amino Acids

Die Betrachtung der Struktur erfolgt aus der Phosphor-Rhodium-Phosphor-Ebene. Betrachtet man zuerst das (R,R)-DIOP, so ist zu sehen, daß die jeweils benachbarten Phenylringe fast 90° zueinander verdreht sind, so daß von einem Phenyl die ganze Fläche, vom anderen nur die Kante sichtbar ist. Weiter zeigt sich, daß es sich bei dem Ring, dessen Fläche sichtbar ist, immer um den Ring nahe der Methyl-Gruppe am Phosphor handelt. Der Wechsel zum (R,R)-DiPAMP zeigt zusätzlich, daß es die diagonal gegenüberliegenden *o*-anisyl-Ringe sind, deren Fläche sichtbar ist, wohingegen von den Phenyl-Ringen nur die Kante zu sehen ist. Aus dieser Betrachtungsweise kann man spekulieren, daß das eintretende Substrat die sterisch weniger gehinderten flachen Seiten den Kanten vorzieht. Um diese Tatsache zu verdeutlichen, ist es sinnvoll eine andere Darstellung zu wählen (hier geschehen für (R,R)-DiPAMP), bei der man das Olefin in eine Ebene einzeichnet und bei der die sterisch gehinderten Bereiche des Katalysators, die durch die Kanten der Ringe bewirkt werden, als schraffierte Bereiche dargestellt werden.



re Face



si Face

Hierbei sind klar die Unterschiede zu erkennen, die zur Bevorzugung des Angriff von der Re-Seite führen, der zu einer S-Konfiguration führt, wobei der Angriff von der Si-Seite, der eine R-Konfiguration ergibt, benachteiligt ist.

Führt man die selbe Betrachtungsweise für (R,R)-DIOP durch, so muß man die schraffierten Flächen gegen die freien austauschen und erhält so eine Bevorzugung des Si-Angriffs, der dann unweigerlich die R-Konfiguration ergibt. Mit dieser Theorie war es der Gruppe um Knowles möglich das Ergebnis bei 5 Katalysatoren mit bekannter Röntgenstruktur genau vorherzusagen.

All diese guten Ansätze und die Theorie von Knowles sollten aber schließlich durch die Studien von Halpern [*Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chiral Catalysts, James D. Morrison, Editor, Academic Press, 1985, Chapter 2. *Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection* – Jack Halpern] widerlegt werden, dem es gelang einen Komplex aus Katalysator und Enamin zu isolieren und zu kristallisieren, so daß es möglich war von diesem Intermediat eine Röntgenstrukturanalyse zu machen. Zur Überraschung der Gruppe um Knowles zeigte diese Röntgenstruktur das Enamin genau an der sterisch gehinderten Position mit den Kanten der Ringe, dem Bereich der als gehinderter Quadrant schraffiert gekennzeichnet ist. Durch diese Arbeit von Halpern wird die Theorie von Knowles deutlich in Frage gestellt, allerdings ist es mit ihr möglich richtige Vorhersagen zu treffen. Damit mag die Grundlage für Knowles Theorie, basierend auf der Sterik, falsch sein, das daraus entwickelte Vorhersagemodell funktioniert allerdings. Das einzige, was wirklich sicher ist, ist die Tatsache, das für eine Hydrierung das Zentralmetall im entscheidenden Schritt sowohl von den zwei Chelat-Liganden, dem Substrat sowie dem H₂ koordiniert sein muß, so daß nur eine Oktaederstruktur dieses Komplexes in Frage kommt. In dieser Oktaederstruktur könnten dann die sterischen Betrachtung mittels gehinderter und ungehinderter Quadranten wieder eine Rolle spielen. Das Problem besteht allerdings darin, daß es bis jetzt noch keinen Beweis für oder gegen diese neue Theorie, basierend auf der Oktaederstruktur des Intermediat-Komplexes, gibt.

Alle diese Überlegungen versagen bei CAMP völlig, da es sich hierbei um einen Monoliganden handelt. Die einzige Argumentation, die CAMP mit der bisherigen Theorie in Einklang bringt, besteht darin, das dieser Monoligand bei der Hydrierung benachbarte Stellen das Zentralmetalls besetzt und so wie ein zweizähniger Ligand fungiert [*Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chiral Catalysts, James D. Morrison, Editor, Academic

Press, 1985, Chapter 2. *Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection* – Jack Halpern].

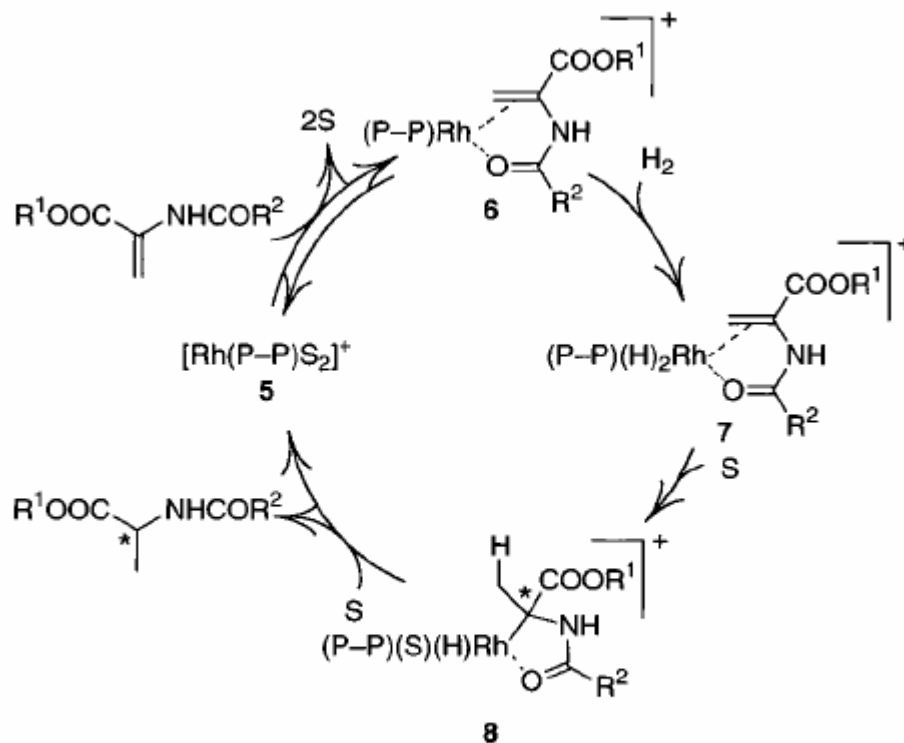
Auch wenn der endgültige Mechanismus, und damit die Gründe für die hohe Stereoselektivität noch nicht gänzlich geklärt sind, hat diese einzigartige Katalyse eine noch nie da gewesene Möglichkeit zur Untersuchung mechanistischer Details ermöglicht.

7.1. Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung von α -amino-Acrylsäureestern & deren Derivaten für Rh(I)- und Ru(II)-Katalysatoren⁷

7.1.1. Mechanismus von Rh(I)-Katalysatoren⁷

Zur Bestimmung des Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung wurden hier Versuche am $\text{Ru}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{-(S)-binap}$ -Katalysator vorgenommen. Es wurden detaillierte Untersuchungen mittels kinetischer Studien, über Deuteriummarkierungen, über Isotopeneffekte sowie über NMR und Röntgenstrukturanalyse vorgenommen. Dabei wurden Ru(II)-BINAP- und Rh(I)-BINAP-Katalysatoren miteinander verglichen. Als erstes wurden Rh(I)-Diphosphin-Katalysatoren untersucht, und es war möglich den Mechanismus anhand von N-acylierten Aminosäureestern aufzuklären. Bei der katalytisch aktiven Form des Katalysators handelt es sich um einen kationischen Rh(I)-Diphosphin-Komplex mit zwei Lösungsmittelmolekülen S: $[\text{Rh}(\text{I})\text{-Diphosphin-S}_2]^+$ (5). Im ersten Schritt verdrängt das Substrat, das als 2-zähniger Chelatligand fungiert, die beiden Lösungsmittelmoleküle S und man erhält einen kationischen Rh(I)-Diphosphin-Substrat-Komplex, bei dem einmal die Doppelbindung als Ligand fungiert und der Carbonylsauerstoff der N-acyl-Gruppe als zweiter (6). Der zweite Reaktionsschritt besteht in einer Addition von H_2 an den Rh(I)-Substrat-Komplex. Dadurch entsteht ein kationischer Rh(I)-Diphosphin-Substrat- H_2 -Komplex (7). Der dritte und entscheidende Schritt besteht in der Übertragung eines H's auf die olefinische Bindung, wobei der Diphosphinligand, gemäß der Betrachtungen aus Punkt 7, die Konfiguration bestimmt. Das

übertragene H, das jetzt am Rh(I)-Zentrum fehlt, wird durch ein Lösungsmittelmolekül S ersetzt und man erhält den kationischen Komplex (8). Der letzte Schritt im Katalysekreislauf besteht in einer Eliminierung des Substrats, zusammen mit dem zweiten H, wobei die freie Koordinationsstelle am Rh(I)-Zentrum wieder durch ein Lösemittelmolekül S ersetzt wird. Damit erhält man das gewünschte Produkt und der Katalysekreislauf beginnt von vorne.



S = solvent, substrate as monodentate ligand, product, etc.

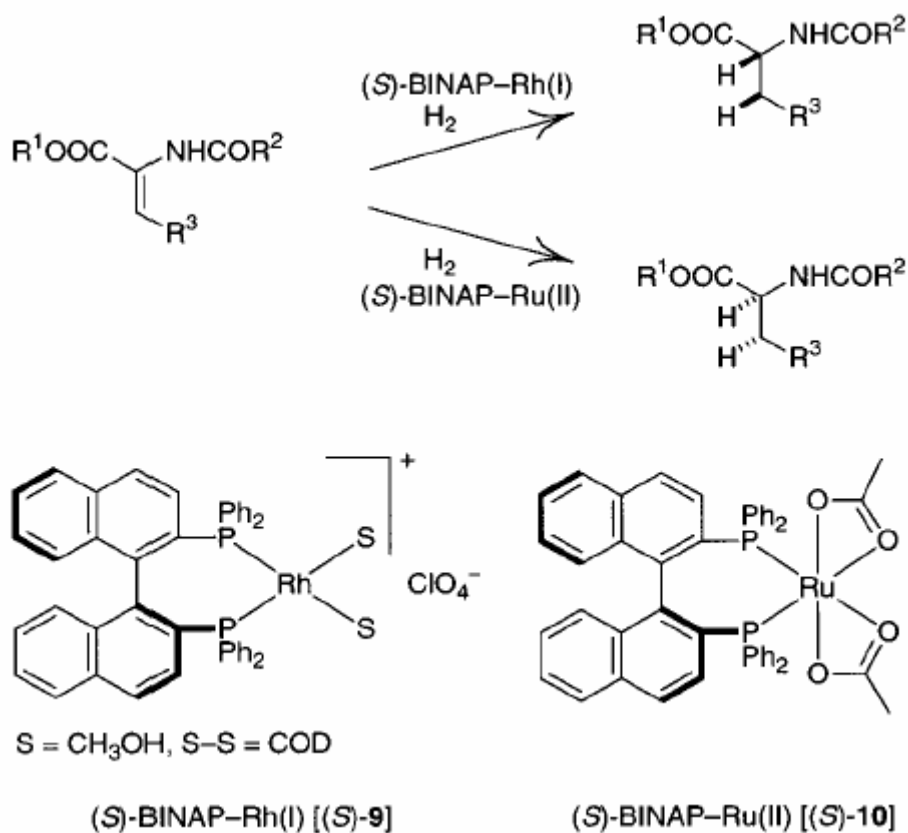
P-P = chiral diphosphine ligand

Interessant bei dieser Beobachtung erwies sich die Tatsache, daß die Addition der H's als cis-Addition verläuft. Dieses ist auf die cis-Anordnung der beiden H's im Komplex (7) zurückzuführen, sowie auf die Hydridübertragung hin zum Komplex 8, die unter Retention erfolgt. Ein weiterer bemerkenswerte Punkt bei dieser Reaktion wurde schon vorher von Bosnich und Knowles [Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262-6267; Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5491-5494; Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952] und später von Harlow sowie anderen [Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138;

Robin, F.; Mercier, F.; Ricard, L.; Mathey, F.; Spagnol, M. *Chem.-Eur. J.* **1997**, *3*, 1365-1369; Marinetti, A.; Kruger, V.; Buzin, F.-X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2947-2950; Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635-1636; Yamanoi, Y.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988-2989; Marinetti, A.; Jus, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8365-8368] beobachtet. Bei der allgemeinen Betrachtung der Enantioselektivität, die sich als Produkt der Gleichgewichtskonzentration des Stereoisomers und seiner relativen Reaktivität ergibt, konnte gezeigt werden, daß das geringer vorkommende Isomer von (6) eine höhere Reaktivität gegenüber dem H₂ zeigt als das stabilere Isomer von (6), und dieses überwiegt, so daß aus dem weniger stabilen Zustand von (6) das Hauptenantiomer von (7) gebildet wird. Daraus kann geschlossen werden, daß die Addition von H₂ an (6) reversibel verläuft und der Migrationsschritt von (7) nach (8) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, der die Turn-Over-Zahl festlegt [Landis, C. R.; Hilfenhaus, P.; Feldgus, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8741-8754].

Betrachtet man sich dagegen Ru(II)-Komplexe, besonders mit BINAP-Liganden, so ist dessen Einsatzbereich weiter als bei Rh(I)-Katalysatoren. Daher existieren verschiedene Mechanismen, von denen nur ein paar aufgeklärt sind [Ashby, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 589-594; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189-7192; Wiles, J. A.; Bergens, S. H.; Young, V. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2940-2941; Wiles, J. A.; Bergens, S. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2228-2240; Wiles, J. A.; Bergens, S. H. *Organometallics* **1999**, *18*, 3709-3714]. Auffällig am Vergleich von Rh(I)-Komplexen zu Ru(II)-Komplexen ist die Tatsache, daß die jeweiligen Komplexe mit dem selben Liganden (meist BINAP) ausgehend vom gleichen Edukt jeweils unterschiedliche Produktenantimere erzeugen. Dies konnte an *Z*- α -amino-Acrylsäuren und deren Estern gezeigt werden [Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934; Miyashita, A.; Takaya, H.; Souchi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245-1253; Kawano, H.; Ikariya, T.; Ishii, Y.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1571-1575; Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am.*

Chem. Soc. **1989**, *111*, 9134-9135; Lubell W. D.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 543-554].



Der S-BINAP-Rh(I)-Katalysator liefert in Ethanol das R-Produkt mit 93-100%ee, der S-BINAP-Ru(II)-Komplex das S-Produkt mit 92%ee. Hinzu kommt, daß der Rh(I)-Katalysator anfällig gegen verschiedene Reste R ist, die die Selektivität stark drücken können. Da sich so viele Unterschiede im Ergebnis zwischen Rh(I)- und Ru(II)-Katalysatoren zeigen, ist es naheliegend einen anderen Mechanismus für Ru(II)-Katalysatoren zu vermuten als für Rh(I)-Katalysatoren.

7.1.2. Mechanismus von Ru(II)-Katalysatoren⁷

Im Gegensatz zum Rh(I)-Katalysator sieht der Katalysekreislauf bei Ru(II)-Katalysatoren anders aus. Der entscheidende Unterschied besteht darin, daß man annimmt, daß der erste Schritt nicht in der Koordination des Substrats, sondern in dem Austausch eines der Liganden des Komplexes gegen ein Hydrid besteht. Dabei handelt es sich im allgemeinen um einen Ru(II)-Diphosphin-Komplex mit zwei zusätzlichen Acetatliganden (10). Im ersten Schritt greift sich der Komplex (10) ein Molekül H₂. Dies geschieht über einen η^2 -H₂-Komplex [Morris, R. H. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1907-1915; Jessop, P. G.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *92*, 155-284] aus dem über einen heterolytischen Mechanismus [Ashby, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 589-594; Giovannetti, J. S.; Kelly, C. M.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4040-4057; Brown, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 25-41; Brown, J. M.; Rose, M.; Knight, F. I.; Wienand, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 242-251; Chan, A. S. C.; Chen, C. C.; Yang, T. K.; Huang, J. H.; Lin, Y. C. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *234*, 95-100; Brown, J. M.; Evans, P. L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4905-4916; Bogdan, P. L.; Irwin, J. J.; Bosnich, B. *Organometallics* **1989**, *8*, 1450-1453], ein Hydrid auf das Ru(II) übertragen wird, wobei sich das übrig gebliebene H⁺ zusammen mit einem Acetat-Liganden als Essigsäure abspaltet. An diesem Monohydrid-Ru(II)-Diphosphin-Komplex (11) findet nun die Addition des Substrats statt. Der daraus entstehenden Komplex (12) weist nur eine kurze Lebensdauer auf und es erfolgt sehr schnell die Insertion des Olefins in die Ru-H-Bindung. Dies führt zum Komplex (13) mit seinem fünfgliedrigen Metallzyklus [Wiles, J. A.; Bergens, S. H.; Young, V. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2940-2941]. Diese Form der Cyclisierung wird als exo-Cyclisierung bezeichnet. Als Alternative existiert die endo-Cyclisierung, die hier zu einem sechsgliedrigen Metallzyklus führen würde. Es konnte gezeigt werden, daß hier der exo-Mechanismus sowohl kinetisch als auch thermodynamisch bevorzugt ist [Landis, C. R.; Hilfenhaus, P.; Feldgus, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8741-8754]. Findet die Reaktion in Methanol statt, so besteht der nächste Schritt darin, daß ein Methanolmolekül an den Komplex (13) koordiniert, sein alkoholisches H als H⁺ auf das Substrat überträgt, und dieses in Form einer Eliminierung abspaltet, so daß der Komplex (14) mit zwei unterschiedlichen Liganden entsteht. Dieser reagiert nun wieder

mit einem H₂-Molekül zum Monohydrid-Komplex, wobei Methanol abgespalten wird und der Katalysekreislauf von vorne beginnt [Ashby, M. T.; Halpern, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 589-594; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189-7192]. Im Fall, daß kein geeignetes Lösemittel verwendet wird, ist der Wasserstoff auch direkt in der Lage das Produkt zu eliminieren und den Monohydrid-Komplex zu bilden.

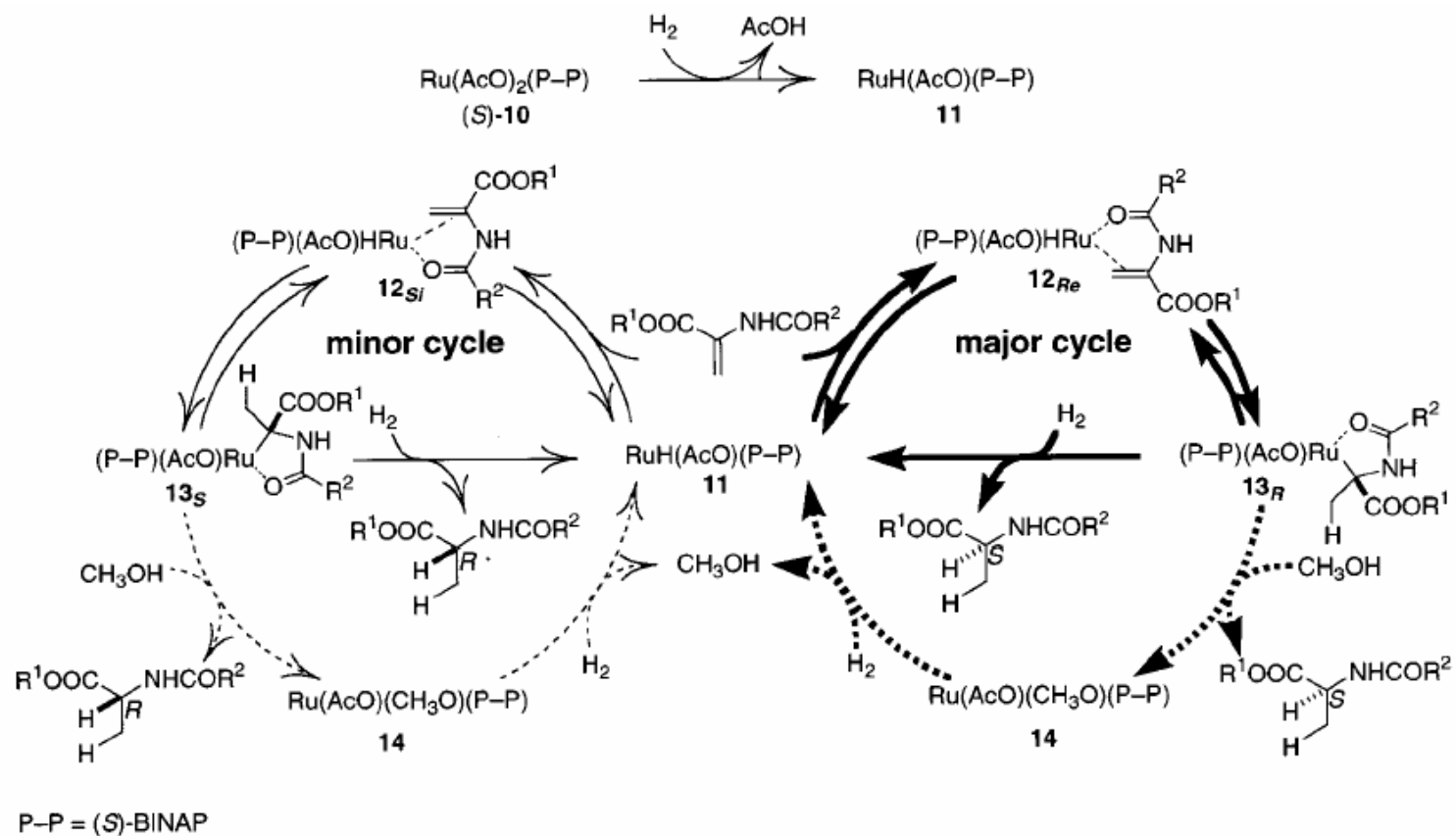


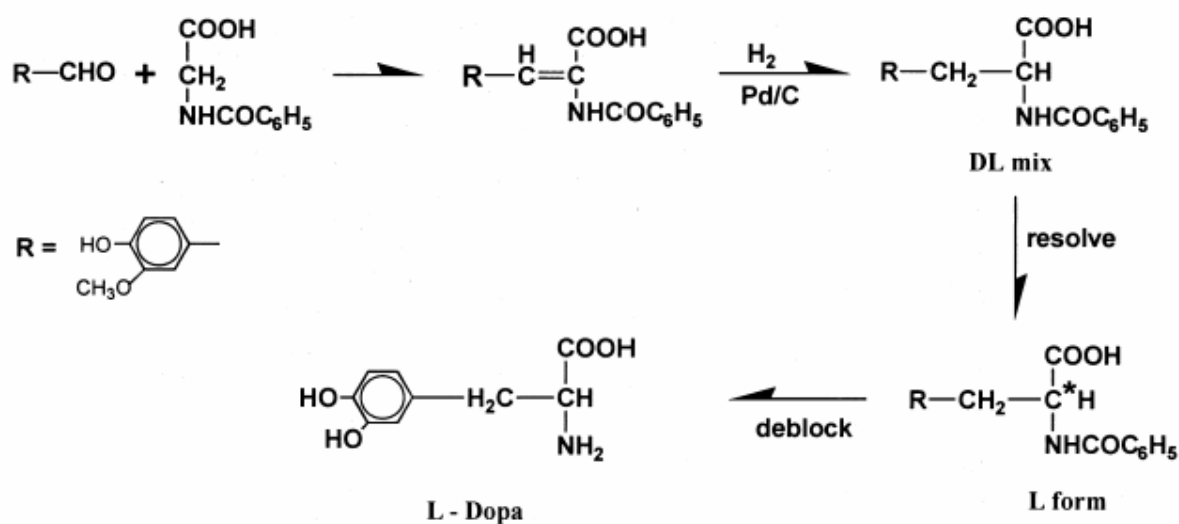
Figure 3. Mechanism of (S)-BINAP–Ru-catalyzed hydrogenation of α -(acylamino)acrylic esters in methanol. β -Substituents in the substrates are omitted for clarity.

8. Anwendungen der asymmetrischen, katalytischen Hydrierung von C=C-Bindungen

8.1. Synthese von L-DOPA als Medikament gegen die Parkinsonsche Krankheit

8.1.1. Alte Synthese von Hoffmann – LaRoche²

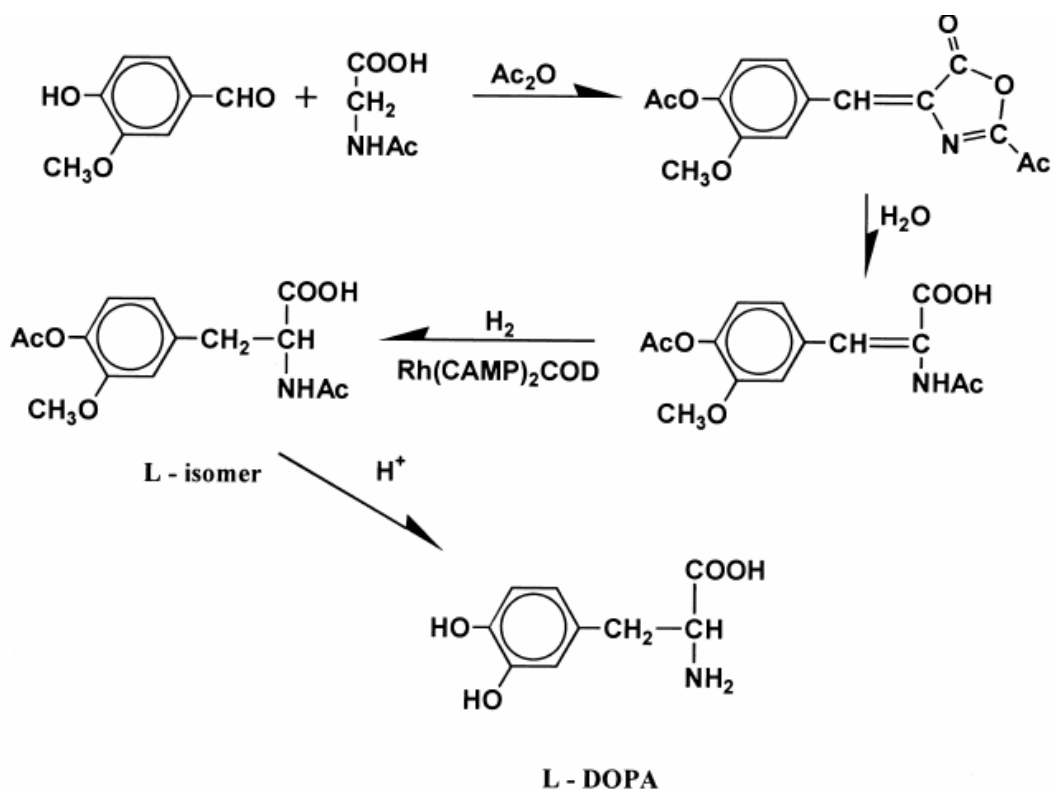
Als man erkannte, daß starken Dosen L-DOPA einen positiven Einfluß auf die Parkinsonsche Krankheit haben, war es als erstes die Firma Hoffmann – LaRoche, die eine Synthese für L-DOPA entwickelte. Der große Nachteil in dieser Synthese bestand dabei in der Tatsache, das Hoffmann – LaRoche nicht in der Lage war eine C=C-Bindung des Enamins stereoselektiv zu hydrieren, sondern immer nur das Racemat erhielt, welches erneut aufgelöst und getrennt werden mußte, um im nächsten Schritt zu L-DOPA zu werden. Dadurch ergab sich ein Verlust an Ausbeute von 50% durch die Racemattrennung.



Hoffman - LaRoche L-Dopa Process

8.1.2. Neue Synthese von Monsanto²

Mit der Entdeckung des chiralen Hydrierkatalysators $\text{Rh}[(\text{CAMP})_2\text{COD}]$ (siehe 4) gelang es der Firma Monsanto ein neues Verfahren basierend auf Vanillin als Rohstoff für die Synthese von L-DOPA zu entwickeln, bei dem der Hydrierungsschritt des Enamins nun stereoselektiv durchgeführt werden konnte, so daß das gewünschte L-Isomer mit einem hohen Überschuß von 90%ee entsteht. Dazu wurde als chiraler Ligand CAMP (methylcyclohexyl-*o*-anisylphosphin) und später DiPAMP verwendet.



Wichtig anzumerken ist, daß L-DOPA nur ein Beispiel von vielen für die Synthese von Aminosäuren ist. Einige wichtige Aminosäuren aus der Produktion von Monsanto sollen zum Überblick noch genannt werden:

L-Phenylalanin 96%ee

L-Tryptophan 93%ee

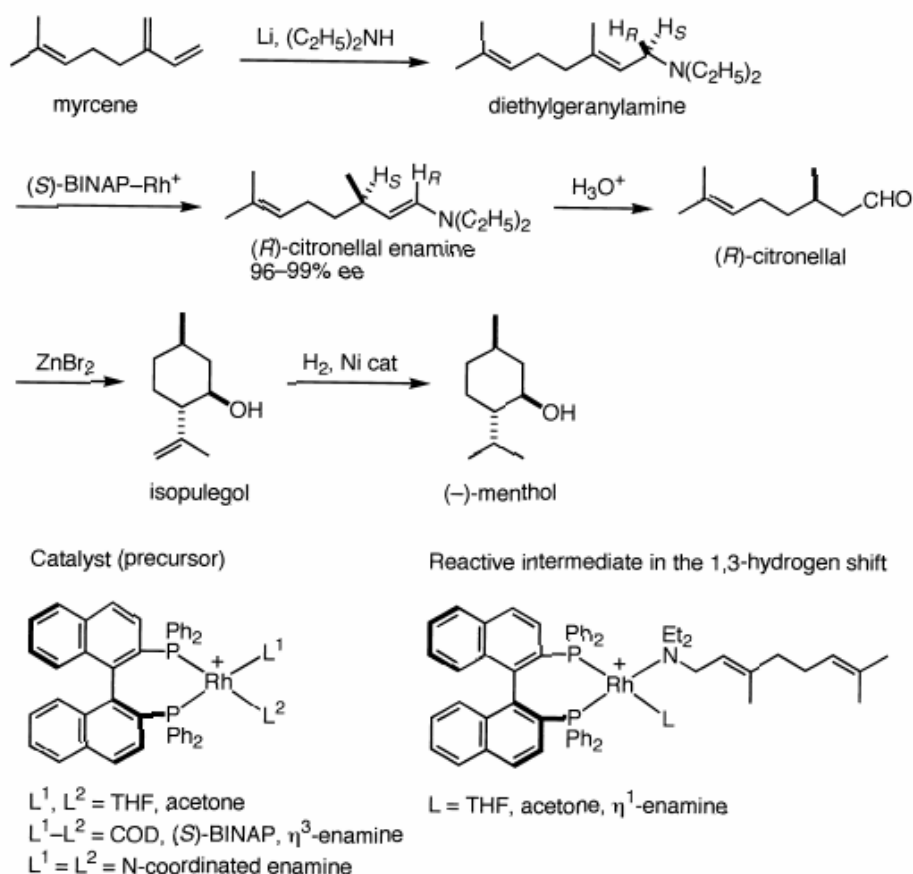
L-Alanin 90%ee

L-Lysin 85%ee

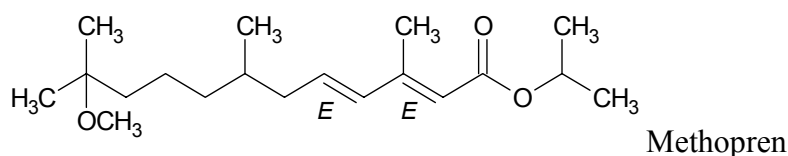
Zu diesen Produkten von Monsanto kommen noch etwa ein Dutzend nicht aromatische Aminosäuren der Firma Hoffmann – LaRoche, die mittels DiPAMP hergestellt werden.

8.2. Synthese von L-Menthol nach Takasago³

Die Synthese von L-Menthol durch Takasago ist eine großtechnisch sehr interessante Synthese. Mit ihr ist es möglich L-Menthol mit einer hohen Stereoselektivität von 96-99%ee herzustellen. Damit stellt diese Synthese eine gute Alternative zur Gewinnung aus Rosenöl dar, in dem nur ein Überschuss von 80%ee vorhanden ist. Da L-Menthol in vielen Erkältungspräparaten vorhanden ist, stellt es auch wirtschaftlich eine große Bedeutung dar. Der entscheidenden Schritt in dieser Synthese ist die stereoselektive Hydrierung des Diethylgeranylamins mittels des S-BINAP-Rh⁺-Katalysators (der sich durch Tests für diesen Fall als am effektivsten erwiesen hat) hin zum R-Citronellal-Enamin.



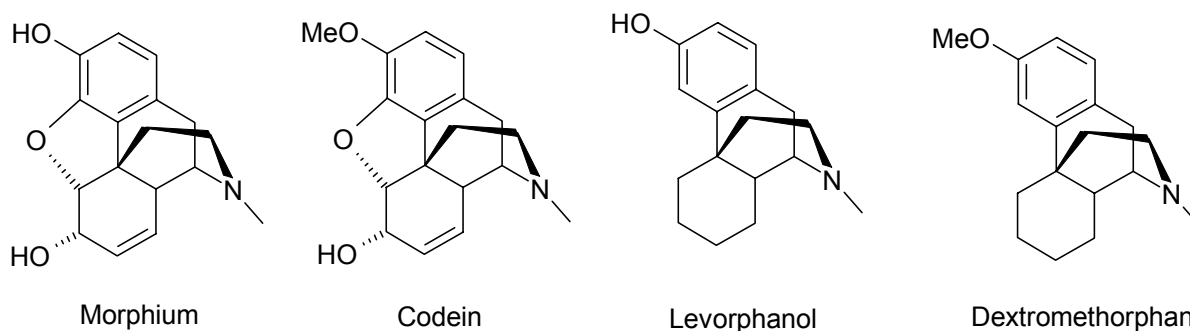
Mit dieser Synthese unter Verwendung des BINAP-Katalysators gelang es somit Takasago seine Firma Takasago International Co. aufzubauen, die mit 1500 Tonnen pro Jahr an R-Citronellal, von denen 1000 Tonnen zu L-Menthol weiter verarbeitet werden, einen Drittel des Weltbedarfs an L-Menthol deckt. Zusätzlich stellt (*R*)-7-Hydroxydihydrocitronellal, mit seinem Geruch nach Lilien einen wichtigen Grundstoff für die Parfum-Industrie dar. Der Mentholester von (*R*)-7-Hydroxydihydrocitronellal ist gleichzeitig ein Intermediat bei der Synthese von Methopren, einem Wachstumsregulator bei dem Gelbfiebermoskito [S. Akutagawa in *Organic Synthesis in Japan: Past, Present, and Future* (Eds.: R. Noyori, T. Hiraoka, K. Mori, S. Murahashi, T. Onoda, K. Suzuki, O. Yonemitsu), Tokyo Kagaku Dozin, Tokyo, **1992**, p. 75; S. Otsuka, K. Tani in *Asymmetric Synthesis Vol. 5* (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, chap 6].



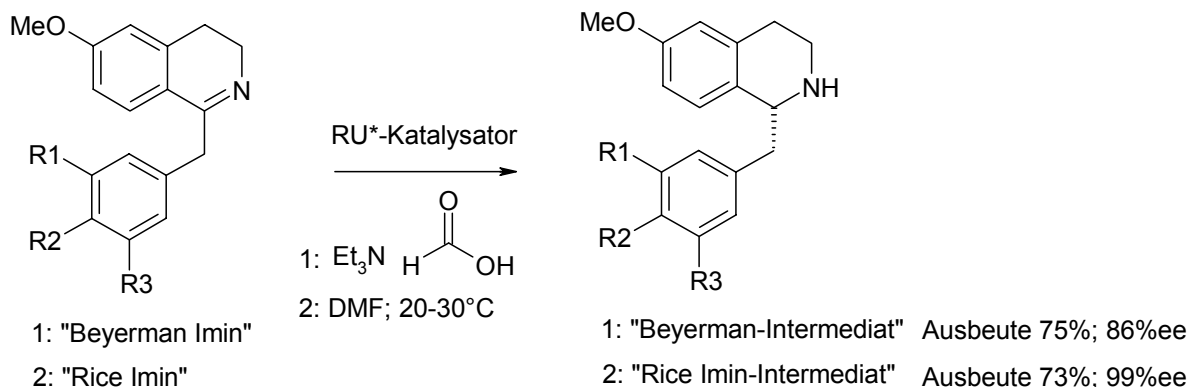
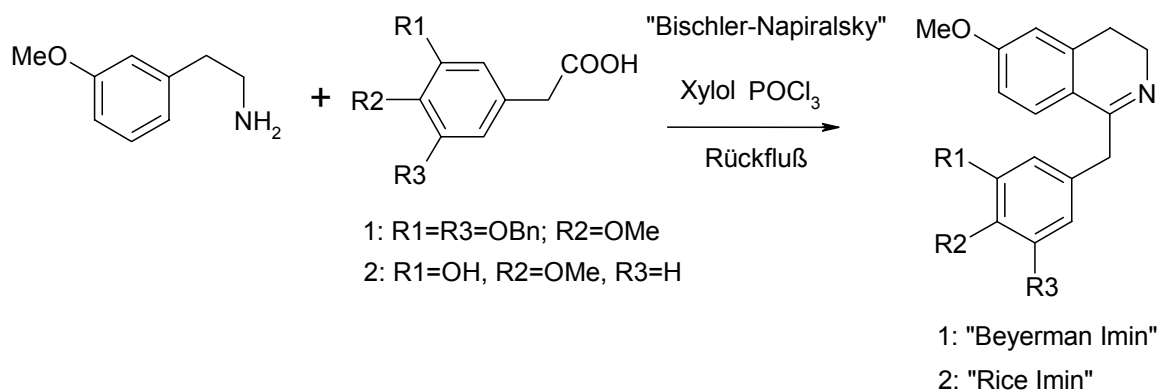
8.3. Synthese von Opiaten:

Morphium, Codein, Levorphanol & Dextromethorphan¹⁰

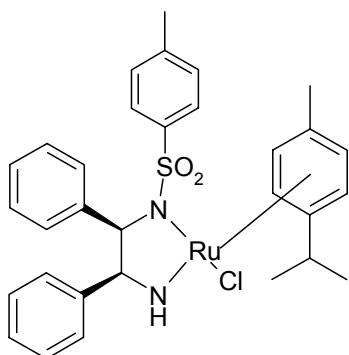
Bei diesen 4 Molekülen handelt es sich um die wichtigsten Vertreter der Gruppe der Morphin-Medikamente. Das (-)-Morphium stellt das natürliche Produkt dar, das (-)-Levorphanol sowie das (+)-Dextromethorphan stellen künstliche Vertreter diese Gruppe dar.



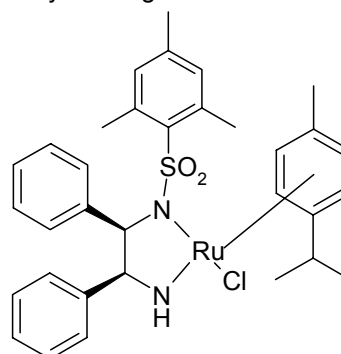
Ein wichtiger Schritt, bei dem gleich die Bedeutung der asymmetrischen Hydrierung zum Tragen kommt, ist die Synthese von Tetrahydroisochinolin als Zwischenprodukt. Diese findet ausgehend von der 3,5-dibenzoyloxy-4-methoxyphenyl-Essigsäure statt, die in einigen Vorreaktionen, die hier nicht dargelegt werden sollen, hergestellt werden muß. Der erste Schritt besteht in einer Bischler-Napiralsky-Reaktion der 3,5-dibenzoyloxy-4-methoxyphenyl-Essigsäure mit 3-Methoxyphenylethylamin in Gegenwart von POCl_3 . Diese Reaktion liefert je nach Substituenten entweder das „Beyerman Imin“ 1-(3,5-dibenzoyloxy-4-methoxybenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin oder das „Rice Imin“. Der nächste Schritt besteht in der asymmetrischen Hydrierung des Imins. Die Reaktionsbedingungen, sowie die Wahl des Katalysator-Komplexes hängen dabei von den Resten R1, R2 und R3 ab. Führt man die Hydrierung durch, so erhält man je nach den Resten, entweder das „Beyerman-Intermediat“ oder das „Rice-Intermediat“. Alles in allem ist das „Rice-Intermediat“ besser geeignet, da es sich leichter isolieren läßt.



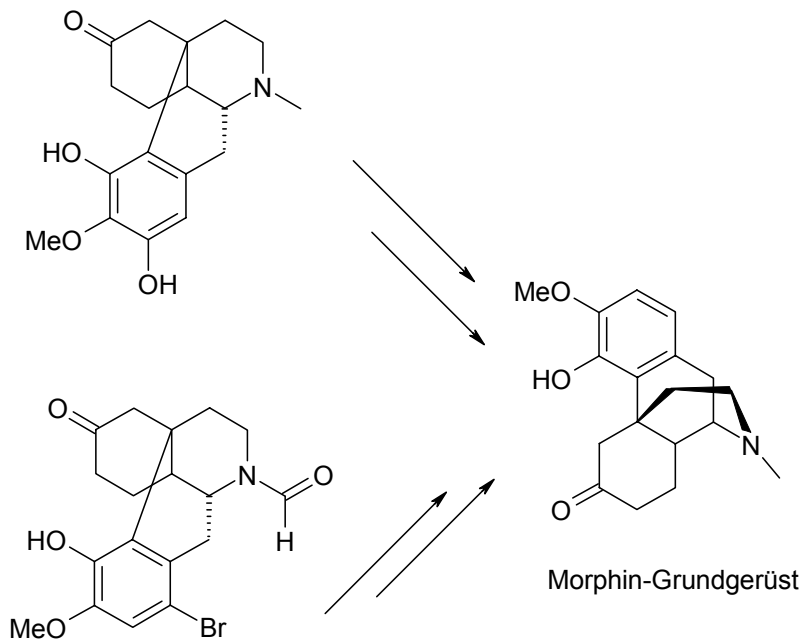
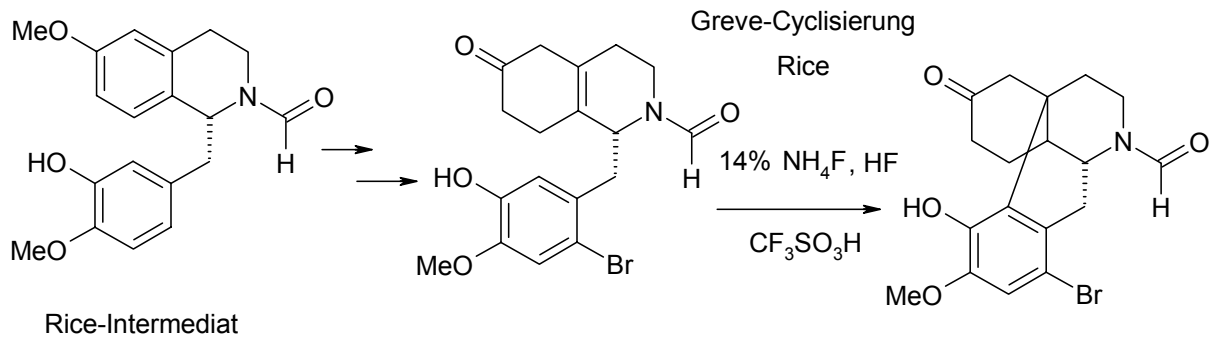
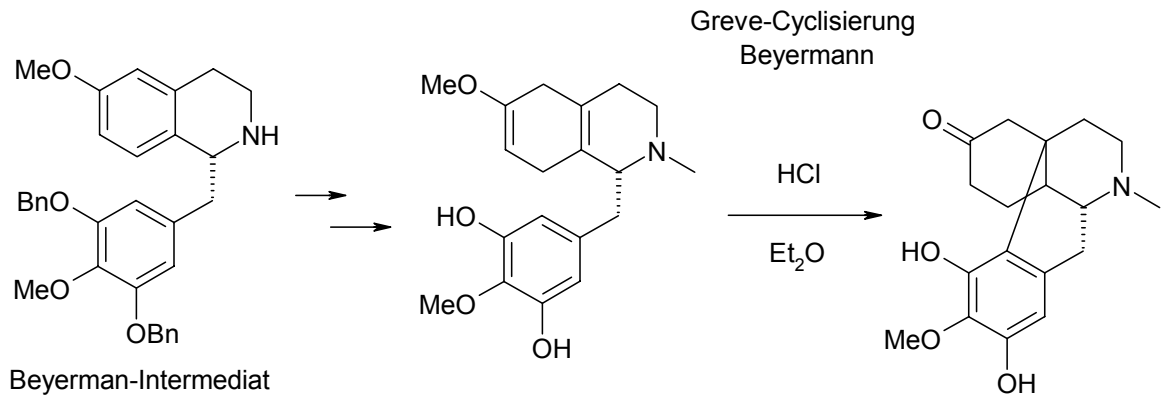
für die Hydrierung des "Beyerman-Imins"



für die Hydrierung des "Rice-Imins"



Trotzdem ist die weitere Synthese mit beiden Iminen möglich und soll auch gezeigt werden. Über mehrere Zwischenschritte werden in beiden Reaktionswegen unterschiedliche Intermediate generiert, die hier nicht gezeigt werden sollen. Interessant ist ein Cyclisierungsschritt den beide gemeinsam haben und den man als Greve-Cyclisation bezeichnet [R. Grewe, A. Mondon, *Chem. Ber.* **1948**, *81*, 279-286]. Nach einigen weiteren Aufarbeitungsschritten führen beide Wege zum Grundgerüst der Morphine.



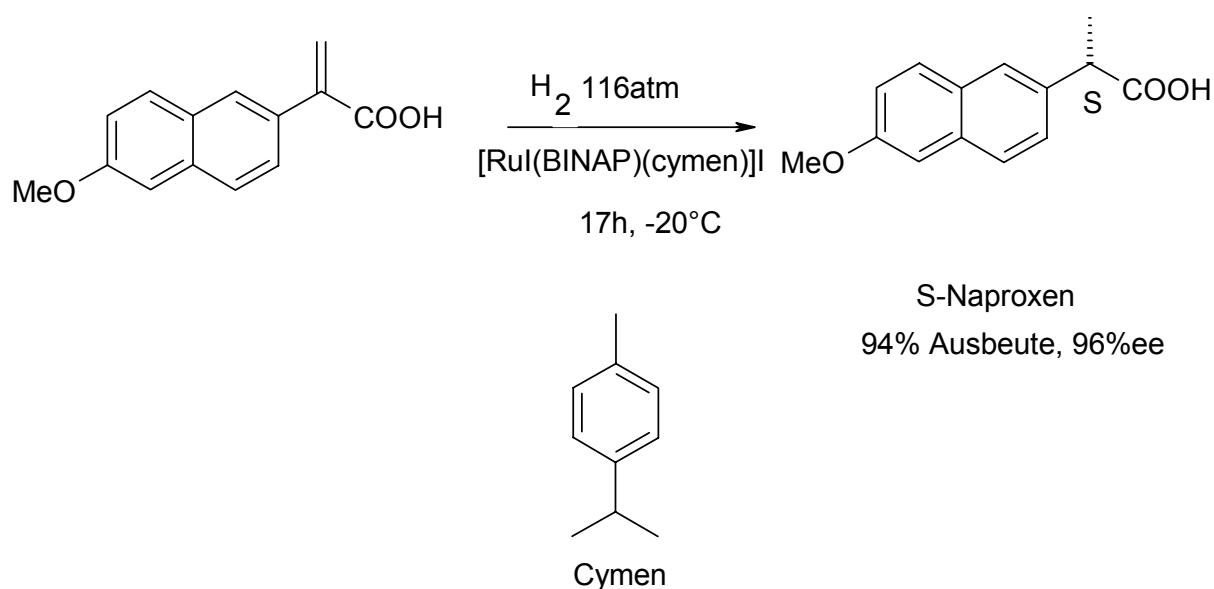
8.4. Synthese von S-Naproxen als entzündungshemmendes Medikament⁴

Der entscheidende Schritt bei der Synthese von S-Naproxen ist die Hydrierung von 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-Propensäure hin zum sich daraus ergeben S-Naproxen. Als Hydrierkatalysator fungiert S-[RuI(BINAP)(*p*-cymen)]I, der bei einem Wasserstoffdruck von 116 atm und einer Temperatur von -20°C über 17 Stunden mit einer Ausbeute von 94% und 96%ee das gewünschte S-Naproxen liefert. Das

Verhältnis Substrat : Katalysator sollte bei der Reaktion $200:1 \left[\frac{\text{mol}}{\text{mol}} \right]$ sein, das

Verhältnis des Lösemittels zum Substrat $263:1 \left[\frac{\text{ml}}{\text{g}} \right]$ [T. Matsumoto, T. Murayama, S.

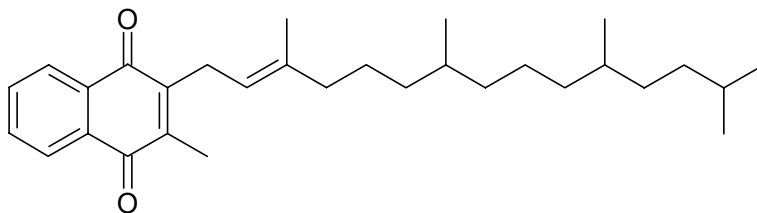
Matsubishi, T. Miura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5043].



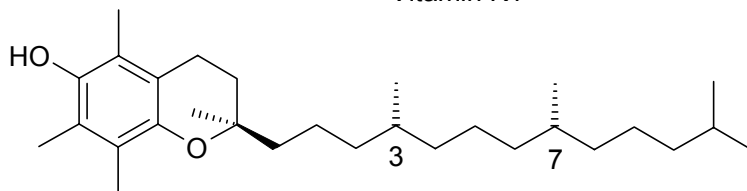
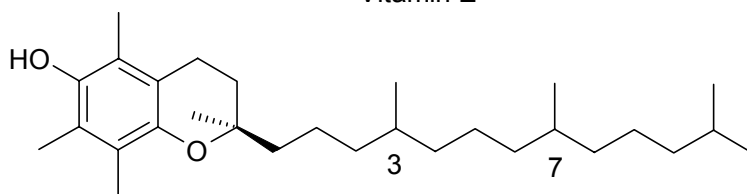
8.5. Synthese von Citronellal als Duftstoff⁹

Die Synthese von Citronellal ist dargelegt in der Synthese von L-Menthol (siehe 8.2), da Citronellal aus dem Diethylgeranylamin hergestellt wird, welches in der L-Mentholsynthese ebenfalls verwendet wird. Gleichzeitig stellt Citronellal ein Zwischenprodukt bei der L-Menthol-Synthese dar. Genau Reaktionsbedingungen sind nachzulesen in Literaturstelle 9.

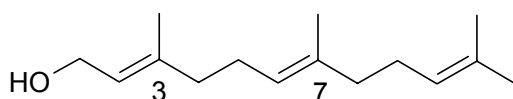
8.6. Synthese von (3*R*,7*R*)-hexahydrofarnesol als Seitenkette von Vitamin E und Teil von Vitamin K₁



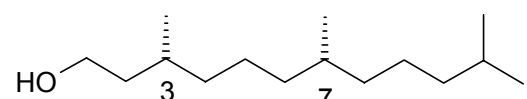
Vitamin K1

D- α -Tocopherol
Vitamin E

racemische Tocopherole



Farnesol

(3*R*,7*R*)-hexahydrofarnesol

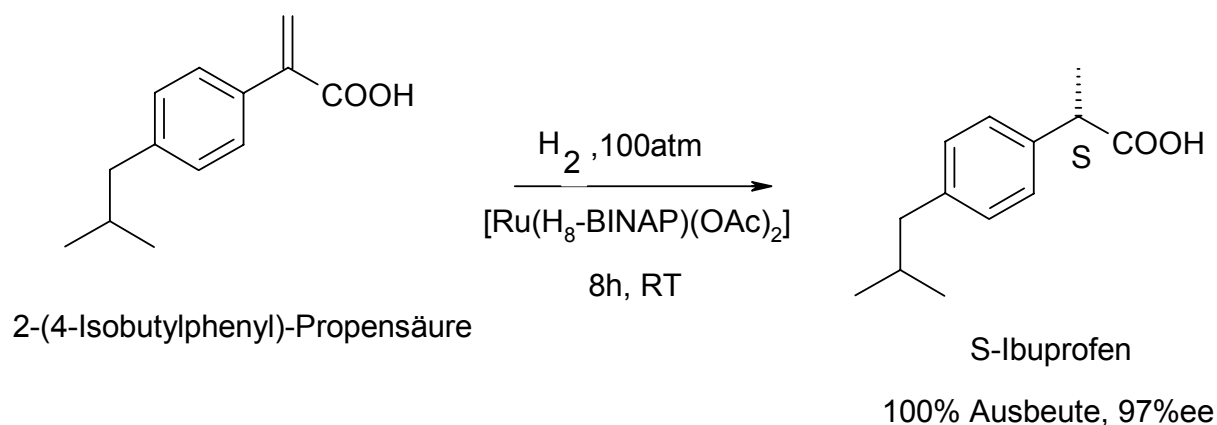
Vitamin E kommt in der Natur als D- α -Tocopherol vor. Da D- α -Tocopherol ein wichtiger Stoff in der Nahrungsmittelindustrie ist, wird er kommerziell im Maßstab von 2000 Tonnen pro Jahr aus Sojaöl destilliert. Noch größere Wichtigkeit weist die Totalsynthese von racemischen D/L- α -Tocopherol auf, welches in Futtermitteln verwendet wird und eine Jahresproduktion von 20000 Tonnen ausmacht [Netscher, T. In *Lipid Synthesis and Manufacture*; Gunstone, F., Ed.; Sheffield Academic Press: Sheffield, UK, **1999**; pp 250-267]. Wie deutlich zu sehen ist, besteht der Unterschied und damit das Problem in der Konfiguration der beiden Stereozentren 3 und 7 der hexahydrofarnesol-Seitenkette. Die Lösung ist mit den neuen asymmetrischen Hydrierkatalysatoren möglich, aber leider nicht gezeigt.

8.7. Synthese von S-Ibuprofen aus 2-(4-isobutylphenyl)-Propensäure⁴

Ein wichtiger Schritt zur Herstellung von S-Ibuprofen ist die stereoselektive Hydrierung von 2-(4-isobutylphenyl)-Propensäure, die dann direkt das gewünschte Produkt liefert. Als Hydrierkatalysator wird das (S)-[Ru(H₈-BINAP)(OAc)₂] eingesetzt, der bei einem Wasserstoffdruck von 100 atm und RT über 8 Stunden mit einer Ausbeute von 100% und einem ee von 97% das S-Isomer liefert. Das Verhältnis

Substrat : Katalysator sollte bei der Reaktion 200:1 $\left[\frac{\text{mol}}{\text{mol}} \right]$ sein, das Verhältnis des

Lösemittels zum Substrat 25:1 $\left[\frac{\text{ml}}{\text{g}} \right]$.



9. Schlußfolgerungen & Nachwort

Ich hoffe, daß es mir gelungen ist durch meine Auswahl der mittlerweile bekannten Katalysatoren in Kombination mit einem historischen Abriß, sowie der Wahl repräsentativer Anwendungen in industriellen Synthesen, den enormen wirtschaftlichen Wert und die Vielseitigkeit der asymmetrischen Hydrierung im allgemeinen und der asymmetrischen C=C-Bindungshydrierung im speziellen zu verdeutlichen. Das größte Problem stellte die Abgrenzung der C=C-Bindungshydrierung gegenüber der Hydrierung von Carbonylen oder C-Heteroatombindungen dar. Somit stellen die hier aufgeführten Beispiele nur einen kleinen Bereich der Möglichkeiten und Anwendungen dar. Auch ist die Vielfalt an Literatur zu diesem Themenbereich so groß, daß es nahezu unmöglich ist, und diese Arbeit sprengen würde, alles darzustellen. Daher sollte jeder, der genaueres über einen speziellen Aspekt der hier aufgeführten Beispiele wissen möchte, oder andere Anwendungen sucht, die hier nicht aufgeführt sind, auf meine angegebenen Literaturstellen, sowohl in der Literaturliste, als auch die direkt an besonderen Stellen eingefügten Literaturangaben, zurückgreifen. Bei den in der Literaturliste angegebenen Artikeln handelt es sich zu dem um Review-Artikel, die auf viele weitere Literaturstellen verweisen und daher ein guter Einstiegspunkt für weitere Nachforschungen sind.

10. Literaturliste

1

John M. Brown

Nobel Prizes in Chemistry 2001; Asymmetric Hydrogenation Recognised!

Adv. Synth. Catal. **2001**, *343*, 755-756

2

William S. Knowles

Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture)

<http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/knowles-lecture.htm>

3

Ryoji Noyori

Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture)

<http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/noyori-lecture.html>

4

Hidenori Kumobayashi, Takashi Miura, * Noboru Sayo, Takao Saito, Xiaoyong Zhang

Recent advances of BINAP chemistry in the industrial aspects

Synlett. **2001**, Spec. Issue, 1055-1064

5

Klemenz Kromm, Philip L. Osburn, and J. A. Gladysz*

Chelating Diphosphines That Contain a Rhenium Stereocenter in the Backbone: Applications in Rhodium-Catalyzed Enantioselective Ketone Hydrosilylations and Alkene Hydrogenations.

Organometallics **2002**, *21*, 4275-4280

6

Yong-Gui Zhou and Xumu Zhang*

Synthesis of novel BINOL-derived chiral bisphosphorus ligands and their application in catalytic asymmetric hydrogenation

Chem. Commun. **2002**, 1124-1125

7

Masato Kitamura,* Masaki Tsukamoto, Yuhki Bessho, Masahiro Yoshimura, Uwe Kobs, Michael Widhalm, and Ryoji Noyori*

Mechanism of Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)acrylic Esters Catalyzed by BINAP-Ruthenium(II) Diacetate

J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 6649-6667

8

Koichi Mikami,* Yukinori Yusa, and Toshinobu Korenaga

Asymmetric Deactivation of Racemic BINAP-Ru(II) Catalysts through Complete Enantiomer Discrimination by Dimethylbinaphthylamine: Highly Enantioselective Hydrogenation of Olefin and α -Keto Ester

Org. Lett., Vol. 4, No. 10, **2002**, 1643-1645

9

Christian Chapuis*, Michel Barthe, and Jean-Yves de Saint Laumer

Synthesis of Citronellal by Rh(I)-Catalysed Asymmetric Isomerization of N,N-Diethyl-Substituted Geranyl- and Nerylamines or Geraniol and Nerol in the Presence of Chiral Diphosphino Ligands, under Homogeneous and Supported Conditions)

Helvetica Chimica Acta Vol. 84 **2001**, 230-242

10

Gerrit J. Meuzelaar, Michiel C.A. van Vliet, Leendert Maat, and Roger A. Sheldon
Chemistry of Opium Alkaloids, Improvements in the Total Synthesis of Morphine

Eur. J. Org. Chem. **1999**, 2315-2321

- Anhang 1 —

Dokumentation der Suche

Research Topic task started on Mon Dec 9, 2002 at 12:43 PM

2 Research Topic candidates were identified in CAPLUS.

using the phrase "asymmetric hydrogenation"

Selected 2 of 2 candidate topics.

1070 references were found containing "**asymmetric hydrogenation**" as entered.

3294 references were found containing the concept "**asymmetric hydrogenation**".

Research Topic Refine started

449 references were found when refined using the phrase "**alkene**"

Publication Year Refine started

144 references were found when refined by Publication Year "**1998-**"

Full Text Availability Refine started

Refine by Full Text Availability via: ChemPort or In House

94 references were found when refined using the criterion "**ChemPort or In House**"

Document Type Refine started

9 references were found when refined by Document Type "**Review**"

Copyrights:

Copyright 2002 ACS for databases CAPLUS, CHEMCATS, MEDLINE and CHEMLIST

Copyright 2002 ACS (Some records contain information from GenBank (R) which is a registered trademark of the U.S. Department of Health and Human Services for the Genetic Sequence Data Bank. Some records contain property values tagged with IC from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.) for database REGISTRY

Copyright 2002 (Some records from 1974 to 1991 are derived from the ZIC/VINITI data file and provided by INFOCHEM and some records are produced using some INPI data from the period prior to 1986.) for database CASREACT

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture). Knowles, William S. St. Louis, MO, USA. *Angewandte Chemie, International Edition* (2002), 41(12), 1998-2007. CODEN: ACIEF5 ISSN: 1433-7851. Journal; General Review written in English. CAN 137:294530 AN 2002:501336 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Recent advances of BINAP chemistry in the industrial aspects. Kumobayashi, Hidenori; Miura, Takashi; Sayo, Noboru; Saito, Takao; Zhang, Xiaoyong. Central Research Laboratory, Takasago International Corporation, Kanagawa, Japan. *Synlett* (2001), (Spec. Issue), 1055-1064. CODEN: SYNLES ISSN: 0936-5214. Journal; General Review written in English. CAN 135:197127 AN 2001:462217 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenation via architectural and functional molecular engineering. Noyori, Ryoji; Koizumi, Masatoshi; Ishii, Dai; Ohkuma, Takeshi. Department of Chemistry and Research Center for Materials Science, Nagoya University, Nagoya, Japan. *Pure and Applied Chemistry* (2001), 73(2), 227-232. CODEN: PACHAS ISSN: 0033-4545. Journal; General Review written in English. CAN 135:137043 AN 2001:353019 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The use of supercritical fluids in synthetic organic chemistry. Oakes, R. Scott; Clifford, Anthony A.; Rayner, Christopher M. School of Chemistry, University of Leeds, Leeds, UK. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (2001), (9), 917-941. CODEN: JCSPCE ISSN: 1472-7781. Journal; General Review written in English. CAN 135:137042 AN 2001:314381 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The effect of internal hydroxy groups in chiral diphosphane rhodium(I) catalysts on the asymmetric hydrogenation of functionalized olefins. Borner, Armin. Institut für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e.V., Rostock, Germany. *European Journal of Inorganic Chemistry* (2001), (2), 327-337. CODEN: EJICFO ISSN: 1434-1948. Journal; General Review written in English. CAN 134:280346 AN 2001:88663 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Metal/overlayer and encaged carbonyl cluster catalysis. Sachtler, W. M. H.; Huang, Y.-Y. Center for Catalysis and Surface Science, Chemistry Department, V.N. Ipatieff Laboratory, Northwestern University, Evanston, IL, USA. *Applied Catalysis, A: General* (2000), 191(1,2), 35-44. CODEN: ACAGE4 ISSN: 0926-860X. Journal; General Review written in English. CAN 132:69814 AN 1999:790578 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Homogeneous Catalysis in Supercritical Fluids. Jessop, Philip G.; Ikariya, Takao; Noyori, Ryoji. Department of Chemistry, University of California, Davis, CA, USA. *Chemical Reviews* (Washington, D. C.) (1999), 99(2), 475-493. CODEN: CHREAY ISSN: 0009-2665. Journal; General Review written in English. CAN 130:182041 AN 1999:8636 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information**From 2H-phospholes to BIPNOR, a new efficient biphosphine for asymmetric catalysis.**

Mathey, Francois; Mercier, Francois; Robin, Frederic; Ricard, Louis. DCPH, URA 1499 CNRS, Laboratoire 'Heteroelements et Coordination', Ecole Polytechnique, Palaiseau, Fr. Journal of Organometallic Chemistry (1998), 557(1), 117-120. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 129:54397 AN 1998:267937 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information**Recent applications of α -phenylethylamine (α -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 1. Incorporation in chiral catalysts. Part 2. α -PEA and derivatives as resolving agents.**

Juaristi, Eusebio; Escalante, Jaime; Leon-Romo, Jose Luis; Reyes, Adelfo. Departamento Quimica, Centro Investigacion y de Estudios Avanzados del Instituto Politecnico Nacional, Mexico, Mex. Tetrahedron: Asymmetry (1998), 9(5), 715-740. CODEN: TASYE3 ISSN: 0957-4166. Journal; General Review written in English. CAN 128:308028 AN 1998:217979 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Research Topic task started on Mon Dec 9, 2002 at 12:43 PM

2 Research Topic candidates were identified in CAPLUS.

using the phrase "asymmetric hydrogenation"

Selected 2 of 2 candidate topics.

1070 references were found containing "**asymmetric hydrogenation**" as entered.

3294 references were found containing the concept "**asymmetric hydrogenation**".

Research Topic Refine started

449 references were found when refined using the phrase "**olefin**"

Publication Year Refine started

144 references were found when refined by Publication Year "**1998-**"

Full Text Availability Refine started

Refine by Full Text Availability via: ChemPort or In House

94 references were found when refined using the criterion "**ChemPort or In House**"

Document Type Refine started

9 references were found when refined by Document Type "**Review**"

Copyrights:

Copyright 2002 ACS for databases CAPLUS, CHEMCATS, MEDLINE and CHEMLIST

Copyright 2002 ACS (Some records contain information from GenBank (R) which is a registered trademark of the U.S. Department of Health and Human Services for the Genetic Sequence Data Bank. Some records contain property values tagged with IC from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.) for database REGISTRY

Copyright 2002 (Some records from 1974 to 1991 are derived from the ZIC/VINITI data file and provided by INFOCHEM and some records are produced using some INPI data from the period prior to 1986.) for database CASREACT

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture). Knowles, William S. St. Louis, MO, USA. *Angewandte Chemie, International Edition* (2002), 41(12), 1998-2007. CODEN: ACIEF5 ISSN: 1433-7851. Journal; General Review written in English. CAN 137:294530 AN 2002:501336 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Recent advances of BINAP chemistry in the industrial aspects. Kumobayashi, Hidenori; Miura, Takashi; Sayo, Noboru; Saito, Takao; Zhang, Xiaoyong. Central Research Laboratory, Takasago International Corporation, Kanagawa, Japan. *Synlett* (2001), (Spec. Issue), 1055-1064. CODEN: SYNLES ISSN: 0936-5214. Journal; General Review written in English. CAN 135:197127 AN 2001:462217 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenation via architectural and functional molecular engineering. Noyori, Ryoji; Koizumi, Masatoshi; Ishii, Dai; Ohkuma, Takeshi. Department of Chemistry and Research Center for Materials Science, Nagoya University, Nagoya, Japan. *Pure and Applied Chemistry* (2001), 73(2), 227-232. CODEN: PACHAS ISSN: 0033-4545. Journal; General Review written in English. CAN 135:137043 AN 2001:353019 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The use of supercritical fluids in synthetic organic chemistry. Oakes, R. Scott; Clifford, Anthony A.; Rayner, Christopher M. School of Chemistry, University of Leeds, Leeds, UK. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (2001), (9), 917-941. CODEN: JCSPCE ISSN: 1472-7781. Journal; General Review written in English. CAN 135:137042 AN 2001:314381 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The effect of internal hydroxy groups in chiral diphosphane rhodium(I) catalysts on the asymmetric hydrogenation of functionalized olefins. Borner, Armin. Institut für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e.V., Rostock, Germany. *European Journal of Inorganic Chemistry* (2001), (2), 327-337. CODEN: EJICFO ISSN: 1434-1948. Journal; General Review written in English. CAN 134:280346 AN 2001:88663 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Metal/overlayer and encaged carbonyl cluster catalysis. Sachtler, W. M. H.; Huang, Y.-Y. Center for Catalysis and Surface Science, Chemistry Department, V.N. Ipatieff Laboratory, Northwestern University, Evanston, IL, USA. *Applied Catalysis, A: General* (2000), 191(1,2), 35-44. CODEN: ACAGE4 ISSN: 0926-860X. Journal; General Review written in English. CAN 132:69814 AN 1999:790578 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Homogeneous Catalysis in Supercritical Fluids. Jessop, Philip G.; Ikariya, Takao; Noyori, Ryoji. Department of Chemistry, University of California, Davis, CA, USA. *Chemical Reviews* (Washington, D. C.) (1999), 99(2), 475-493. CODEN: CHREAY ISSN: 0009-2665. Journal; General Review written in English. CAN 130:182041 AN 1999:8636 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information**From 2H-phospholes to BIPNOR, a new efficient biphosphine for asymmetric catalysis.**

Mathey, Francois; Mercier, Francois; Robin, Frederic; Ricard, Louis. DCPH, URA 1499 CNRS, Laboratoire 'Heteroelements et Coordination', Ecole Polytechnique, Palaiseau, Fr. Journal of Organometallic Chemistry (1998), 557(1), 117-120. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 129:54397 AN 1998:267937 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information**Recent applications of α -phenylethylamine (α -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 1. Incorporation in chiral catalysts. Part 2. α -PEA and derivatives as resolving agents.**

Juaristi, Eusebio; Escalante, Jaime; Leon-Romo, Jose Luis; Reyes, Adelfo. Departamento Quimica, Centro Investigacion y de Estudios Avanzados del Instituto Politecnico Nacional, Mexico, Mex. Tetrahedron: Asymmetry (1998), 9(5), 715-740. CODEN: TASYE3 ISSN: 0957-4166. Journal; General Review written in English. CAN 128:308028 AN 1998:217979 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Research Topic task started on Mon Dec 9, 2002 at 12:52 PM

2 Research Topic candidates were identified in CAPLUS.

using the phrase "enantioselective hydrogenation"

Selected 2 of 2 candidate topics.

796 references were found containing "**enantioselective hydrogenation**" as entered.

1374 references were found containing the concept "**enantioselective hydrogenation**".

Research Topic Refine started

177 references were found when refined using the phrase "**alkene**"

Publication Year Refine started

94 references were found when refined by Publication Year "**1998-**"

Full Text Availability Refine started

Refine by Full Text Availability via: ChemPort or In House

67 references were found when refined using the criterion "**ChemPort or In House**"

Document Type Refine started

5 references were found when refined by Document Type "**Review**"

Copyrights:

Copyright 2002 ACS for databases CAPLUS, CHEMCATS, MEDLINE and CHEMLIST

Copyright 2002 ACS (Some records contain information from GenBank (R) which is a registered trademark of the U.S. Department of Health and Human Services for the Genetic Sequence Data Bank. Some records contain property values tagged with IC from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.) for database REGISTRY

Copyright 2002 (Some records from 1974 to 1991 are derived from the ZIC/VINITI data file and provided by INFOCHEM and some records are produced using some INPI data from the period prior to 1986.) for database CASREACT

Bibliographic Information

Outstanding Mechanistic Questions in Heterogeneous Catalysis. Zaera, Francisco. Department of Chemistry, University of California, Riverside, CA, USA. Journal of Physical Chemistry B (2002), 106(16), 4043-4052. CODEN: JPCBFK ISSN: 1089-5647. Journal; General Review written in English. CAN 136:252984 AN 2002:212230 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Catalytically active centers in porous oxides: design and performance of highly selective new catalysts. Thomas, John Meurig; Raja, Robert. Davy Faraday Research Laboratory, The Royal Institution of Great Britain, London, UK. Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2001), (8), 675-687. CODEN: CHCOFS ISSN: 1359-7345. Journal; General Review written in English. CAN 135:106889 AN 2001:295305 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Design, synthesis, and in situ characterization of new solid catalysts. Thomas, John Meurig. Davy-Faraday Res. Lab., R. Inst. Great Britain, London, UK. Angewandte Chemie, International Edition (1999), 38(24), 3589-3628. CODEN: ACIEF5 ISSN: 1433-7851. Journal; General Review written in English. CAN 132:41012 AN 2000:6512 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The aminophosphine-phosphinites and related ligands: synthesis, coordination chemistry and enantioselective catalysis. Agbossou, Francine; Carpentier, Jean-Francois; Hapiot, Frederic; Suisse, Isabelle; Mortreux, Andre. B.P. 108, Laboratoire de Catalyse Heterogene et Homogene associe au CNRS, USTL, Ecole Nationale Superieure de Chimie de Lille, Villeneuve d'Ascq, Fr. Coordination Chemistry Reviews (1998), 178-180(Pt. 2), 1615-1645. CODEN: CCHRAM ISSN: 0010-8545. Journal; General Review written in English. CAN 130:147749 AN 1998:780809 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Enantioselective ruthenium-mediated hydrogenation: developments and applications. Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre. Laboratoire de Synthese Selective Organique et Produits Naturels, Associe au CNRS (UMR 7573), Paris, Fr. Journal of Organometallic Chemistry (1998), 567(1-2), 163-172. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 129:343114 AN 1998:626721 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Research Topic task started on Mon Dec 9, 2002 at 12:52 PM

2 Research Topic candidates were identified in CAPLUS.

using the phrase "enantioselective hydrogenation"

Selected 2 of 2 candidate topics.

796 references were found containing "**enantioselective hydrogenation**" as entered.

1374 references were found containing the concept "**enantioselective hydrogenation**".

Research Topic Refine started

177 references were found when refined using the phrase "**olefin**"

Publication Year Refine started

94 references were found when refined by Publication Year "**1998-**"

Full Text Availability Refine started

Refine by Full Text Availability via: ChemPort or In House

67 references were found when refined using the criterion "**ChemPort or In House**"

Document Type Refine started

5 references were found when refined by Document Type "**Review**"

Copyrights:

Copyright 2002 ACS for databases CAPLUS, CHEMCATS, MEDLINE and CHEMLIST

Copyright 2002 ACS (Some records contain information from GenBank (R) which is a registered trademark of the U.S. Department of Health and Human Services for the Genetic Sequence Data Bank. Some records contain property values tagged with IC from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.) for database REGISTRY

Copyright 2002 (Some records from 1974 to 1991 are derived from the ZIC/VINITI data file and provided by INFOCHEM and some records are produced using some INPI data from the period prior to 1986.) for database CASREACT

Bibliographic Information

Outstanding Mechanistic Questions in Heterogeneous Catalysis. Zaera, Francisco. Department of Chemistry, University of California, Riverside, CA, USA. *Journal of Physical Chemistry B* (2002), 106(16), 4043-4052. CODEN: JPCBFK ISSN: 1089-5647. Journal; General Review written in English. CAN 136:252984 AN 2002:212230 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Catalytically active centers in porous oxides: design and performance of highly selective new catalysts. Thomas, John Meurig; Raja, Robert. Davy Faraday Research Laboratory, The Royal Institution of Great Britain, London, UK. *Chemical Communications* (Cambridge, United Kingdom) (2001), (8), 675-687. CODEN: CHCOFS ISSN: 1359-7345. Journal; General Review written in English. CAN 135:106889 AN 2001:295305 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Design, synthesis, and in situ characterization of new solid catalysts. Thomas, John Meurig. Davy-Faraday Res. Lab., R. Inst. Great Britain, London, UK. *Angewandte Chemie, International Edition* (1999), 38(24), 3589-3628. CODEN: ACIEF5 ISSN: 1433-7851. Journal; General Review written in English. CAN 132:41012 AN 2000:6512 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The aminophosphine-phosphinites and related ligands: synthesis, coordination chemistry and enantioselective catalysis. Agbossou, Francine; Carpentier, Jean-Francois; Hapiot, Frederic; Suisse, Isabelle; Mortreux, Andre. B.P. 108, Laboratoire de Catalyse Heterogene et Homogene associe au CNRS, USTL, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, Villeneuve d'Ascq, Fr. *Coordination Chemistry Reviews* (1998), 178-180(Pt. 2), 1615-1645. CODEN: CCHRAM ISSN: 0010-8545. Journal; General Review written in English. CAN 130:147749 AN 1998:780809 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Enantioselective ruthenium-mediated hydrogenation: developments and applications. Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre. Laboratoire de Synthèse Selective Organique et Produits Naturels, Associe au CNRS (UMR 7573), Paris, Fr. *Journal of Organometallic Chemistry* (1998), 567(1-2), 163-172. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 129:343114 AN 1998:626721 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Research Topic task started on Mon Dec 9, 2002 at 3:16 PM

2 Research Topic candidates were identified in CAPLUS.

using the phrase "stereoselective hydrogenation"

Selected 2 of 2 candidate topics.

933 references were found containing "**stereoselective hydrogenation**" as entered.

3283 references were found containing the concept "**stereoselective hydrogenation**".

Research Topic Refine started

413 references were found when refined using the phrase "**alkene**"

Publication Year Refine started

166 references were found when refined by Publication Year "**1998-**"

Full Text Availability Refine started

Refine by Full Text Availability via: ChemPort or In House

139 references were found when refined using the criterion "**ChemPort or In House**"

Document Type Refine started

9 references were found when refined by Document Type "**Review**"

Copyrights:

Copyright 2002 ACS for databases CAPLUS, CHEMCATS, MEDLINE and CHEMLIST

Copyright 2002 ACS (Some records contain information from GenBank (R) which is a registered trademark of the U.S. Department of Health and Human Services for the Genetic Sequence Data Bank. Some records contain property values tagged with IC from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.) for database REGISTRY

Copyright 2002 (Some records from 1974 to 1991 are derived from the ZIC/VINITI data file and provided by INFOCHEM and some records are produced using some INPI data from the period prior to 1986.) for database CASREACT

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture). Knowles, William S. St. Louis, MO, USA. *Angewandte Chemie, International Edition* (2002), 41(12), 1998-2007. CODEN: ACIEF5 ISSN: 1433-7851. Journal; General Review written in English. CAN 137:294530 AN 2002:501336 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Outstanding Mechanistic Questions in Heterogeneous Catalysis. Zaera, Francisco. Department of Chemistry, University of California, Riverside, CA, USA. *Journal of Physical Chemistry B* (2002), 106(16), 4043-4052. CODEN: JPCBFK ISSN: 1089-5647. Journal; General Review written in English. CAN 136:252984 AN 2002:212230 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Recent advances of BINAP chemistry in the industrial aspects. Kumobayashi, Hidenori; Miura, Takashi; Sayo, Noboru; Saito, Takao; Zhang, Xiaoyong. Central Research Laboratory, Takasago International Corporation, Kanagawa, Japan. *Synlett* (2001), (Spec. Issue), 1055-1064. CODEN: SYNLES ISSN: 0936-5214. Journal; General Review written in English. CAN 135:197127 AN 2001:462217 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenation via architectural and functional molecular engineering. Noyori, Ryoji; Koizumi, Masatoshi; Ishii, Dai; Ohkuma, Takeshi. Department of Chemistry and Research Center for Materials Science, Nagoya University, Nagoya, Japan. *Pure and Applied Chemistry* (2001), 73(2), 227-232. CODEN: PACHAS ISSN: 0033-4545. Journal; General Review written in English. CAN 135:137043 AN 2001:353019 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The effect of internal hydroxy groups in chiral diphosphane rhodium(I) catalysts on the asymmetric hydrogenation of functionalized olefins. Borner, Armin. Institut für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e.V., Rostock, Germany. *European Journal of Inorganic Chemistry* (2001), (2), 327-337. CODEN: EJICFO ISSN: 1434-1948. Journal; General Review written in English. CAN 134:280346 AN 2001:88663 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Forced exo-nido rhoda and ruthenacarboranes as catalyst precursors: a review. Teixidor, F.; Nunez, R.; Flores, M. A.; Demonceau, A.; Vinas, C. Institut de Ciencia de Materials, CSIC, Bellaterra, Spain. *Journal of Organometallic Chemistry* (2000), 614-615 48-56. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 134:216343 AN 2001:37468 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Engineering uniform active sites in inorganic solid catalysts. Thomas, J. M. Davy Faraday Research Laboratory, Royal Institution of Great Britain, London, UK. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (1999), 146(1-2), 77-85. CODEN: JMCCF2 ISSN: 1381-1169. Journal; General Review written in English. CAN 132:27191 AN 1999:760457 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Does trans addition occur after all? Smith, Gerald V. Department of Chemistry, Southern Illinois University, Carbondale, IL, USA. Journal of Catalysis (1999), 181(2), 302-304. CODEN: JCTLA5 ISSN: 0021-9517. Journal; General Review written in English. CAN 130:222839 AN 1999:94815 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Enantioselective ruthenium-mediated hydrogenation: developments and applications. Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre. Laboratoire de Synthèse Selective Organique et Produits Naturels, Associe au CNRS (UMR 7573), Paris, Fr. Journal of Organometallic Chemistry (1998), 567(1-2), 163-172. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 129:343114 AN 1998:626721 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Research Topic task started on Mon Dec 9, 2002 at 3:16 PM

2 Research Topic candidates were identified in CAPLUS.

using the phrase "stereoselective hydrogenation"

Selected 2 of 2 candidate topics.

933 references were found containing "**stereoselective hydrogenation**" as entered.

3283 references were found containing the concept "**stereoselective hydrogenation**".

Research Topic Refine started

413 references were found when refined using the phrase "**olefin**"

Publication Year Refine started

166 references were found when refined by Publication Year "**1998-**"

Full Text Availability Refine started

Refine by Full Text Availability via: ChemPort or In House

139 references were found when refined using the criterion "**ChemPort or In House**"

Document Type Refine started

9 references were found when refined by Document Type "**Review**"

Copyrights:

Copyright 2002 ACS for databases CAPLUS, CHEMCATS, MEDLINE and CHEMLIST

Copyright 2002 ACS (Some records contain information from GenBank (R) which is a registered trademark of the U.S. Department of Health and Human Services for the Genetic Sequence Data Bank. Some records contain property values tagged with IC from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.) for database REGISTRY

Copyright 2002 (Some records from 1974 to 1991 are derived from the ZIC/VINITI data file and provided by INFOCHEM and some records are produced using some INPI data from the period prior to 1986.) for database CASREACT

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture). Knowles, William S. St. Louis, MO, USA. *Angewandte Chemie, International Edition* (2002), 41(12), 1998-2007. CODEN: ACIEF5 ISSN: 1433-7851. Journal; General Review written in English. CAN 137:294530 AN 2002:501336 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Outstanding Mechanistic Questions in Heterogeneous Catalysis. Zaera, Francisco. Department of Chemistry, University of California, Riverside, CA, USA. *Journal of Physical Chemistry B* (2002), 106(16), 4043-4052. CODEN: JPCBFK ISSN: 1089-5647. Journal; General Review written in English. CAN 136:252984 AN 2002:212230 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Recent advances of BINAP chemistry in the industrial aspects. Kumobayashi, Hidenori; Miura, Takashi; Sayo, Noboru; Saito, Takao; Zhang, Xiaoyong. Central Research Laboratory, Takasago International Corporation, Kanagawa, Japan. *Synlett* (2001), (Spec. Issue), 1055-1064. CODEN: SYNLES ISSN: 0936-5214. Journal; General Review written in English. CAN 135:197127 AN 2001:462217 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Asymmetric hydrogenation via architectural and functional molecular engineering. Noyori, Ryoji; Koizumi, Masatoshi; Ishii, Dai; Ohkuma, Takeshi. Department of Chemistry and Research Center for Materials Science, Nagoya University, Nagoya, Japan. *Pure and Applied Chemistry* (2001), 73(2), 227-232. CODEN: PACHAS ISSN: 0033-4545. Journal; General Review written in English. CAN 135:137043 AN 2001:353019 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

The effect of internal hydroxy groups in chiral diphosphane rhodium(I) catalysts on the asymmetric hydrogenation of functionalized olefins. Borner, Armin. Institut für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e.V., Rostock, Germany. *European Journal of Inorganic Chemistry* (2001), (2), 327-337. CODEN: EJICFO ISSN: 1434-1948. Journal; General Review written in English. CAN 134:280346 AN 2001:88663 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Forced exo-nido rhoda and ruthenacarboranes as catalyst precursors: a review. Teixidor, F.; Nunez, R.; Flores, M. A.; Demonceau, A.; Vinas, C. Institut de Ciencia de Materials, CSIC, Bellaterra, Spain. *Journal of Organometallic Chemistry* (2000), 614-615 48-56. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 134:216343 AN 2001:37468 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Engineering uniform active sites in inorganic solid catalysts. Thomas, J. M. Davy Faraday Research Laboratory, Royal Institution of Great Britain, London, UK. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (1999), 146(1-2), 77-85. CODEN: JMCCF2 ISSN: 1381-1169. Journal; General Review written in English. CAN 132:27191 AN 1999:760457 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Does trans addition occur after all? Smith, Gerald V. Department of Chemistry, Southern Illinois University, Carbondale, IL, USA. Journal of Catalysis (1999), 181(2), 302-304. CODEN: JCTLA5 ISSN: 0021-9517. Journal; General Review written in English. CAN 130:222839 AN 1999:94815 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Bibliographic Information

Enantioselective ruthenium-mediated hydrogenation: developments and applications. Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre. Laboratoire de Synthèse Selective Organique et Produits Naturels, Associe au CNRS (UMR 7573), Paris, Fr. Journal of Organometallic Chemistry (1998), 567(1-2), 163-172. CODEN: JORCAI ISSN: 0022-328X. Journal; General Review written in English. CAN 129:343114 AN 1998:626721 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)