

## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Cobalt-katalysierte enantioselektive Hydrierung von dreifach substituierten carbocyclischen Olefinen

*Zugang zu chiralen cyclischen Amiden*

Chakraborty, S.; Konieczny, K.; de Zwart, F.J.; Bobylev, E.O.; Baráth, E.; Tin, S.; Müller, B.H.; Reek, J.N.H.; de Bruin, B.; de Vries, J.G.

**DOI**

[10.1002/ange.202301329](https://doi.org/10.1002/ange.202301329)

**Publication date**

2023

**Document Version**

Final published version

**Published in**

Angewandte Chemie

**License**

CC BY-NC-ND

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Chakraborty, S., Konieczny, K., de Zwart, F. J., Bobylev, E. O., Baráth, E., Tin, S., Müller, B. H., Reek, J. N. H., de Bruin, B., & de Vries, J. G. (2023). Cobalt-katalysierte enantioselektive Hydrierung von dreifach substituierten carbocyclischen Olefinen: Zugang zu chiralen cyclischen Amiden. *Angewandte Chemie*, 135(26), Article e202301329. <https://doi.org/10.1002/ange.202301329>

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

*UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (<https://dare.uva.nl>)*

## Asymmetrische Katalyse

**Cobalt-katalysierte enantioselektive Hydrierung von dreifach substituierten carbocyclischen Olefinen: Zugang zu chiralen cyclischen Amiden**

Soumyadeep Chakraborty, Katharina Konieczny, Felix J. de Zwart, Eduard O. Bobylev, Eszter Baráth, Sergey Tin, Bernd H. Müller, Joost N. H. Reek, Bas de Bruin, und Johannes G. de Vries\*

In memoriam Professor Paul C. J. Kamer

**Abstract:** Die enantioselektive Hydrierung von cyclischen Enamiden wurde mit einem Cobalt-Bisphosphin-Katalysator erreicht. Die Reduktion verschiedenster dreifach substituierter carbocyclischer Enamide zu den entsprechenden gesättigten Amiden erfolgte mit hoher Aktivität und ausgezeichneter Enantioselektivität (bis zu 99 %) unter Verwendung des Systems  $\text{CoCl}_2/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$ . Die Methode lässt sich auf die Synthese chiraler Amine durch eine basische Hydrolyse der Hydrierungsprodukte ausweiten. Erste mechanistische Untersuchungen deuten auf die Anwesenheit einer high-spin Cobalt(II)-Spezie im katalytischen Zyklus hin. Wir postulieren die Hydrierung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung über einen Sigma-Bindungs-Metathese-Weg.

**Einleitung**

Die enantioselektive Hydrierung hat sich als eine der atomökonomischsten Strategien für die Synthese von enantioreinen gesättigten Motiven aus ihren prochiralen Ausgangsstoffen erwiesen.<sup>[1]</sup> Viele wichtige Arzneimittel und Agrochemikalien werden in großem Maßstab durch asym-

metrische Hydrierung hergestellt.<sup>[2]</sup> Das katalytische Leistungsvermögen wird stark durch das Vorhandensein von koordinierenden Gruppen im Substrat und die Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat, die die Chiralitätsübertragung auf das Produkt steuern, beeinflusst. Enantioreine carbocyclische Motive wie chirale cyclische Alkane, Amine, Amide, Ether, Ester usw. sind häufig in wichtigen Arzneimitteln und zahlreichen bioaktiven Molekülen zu finden.<sup>[3]</sup>

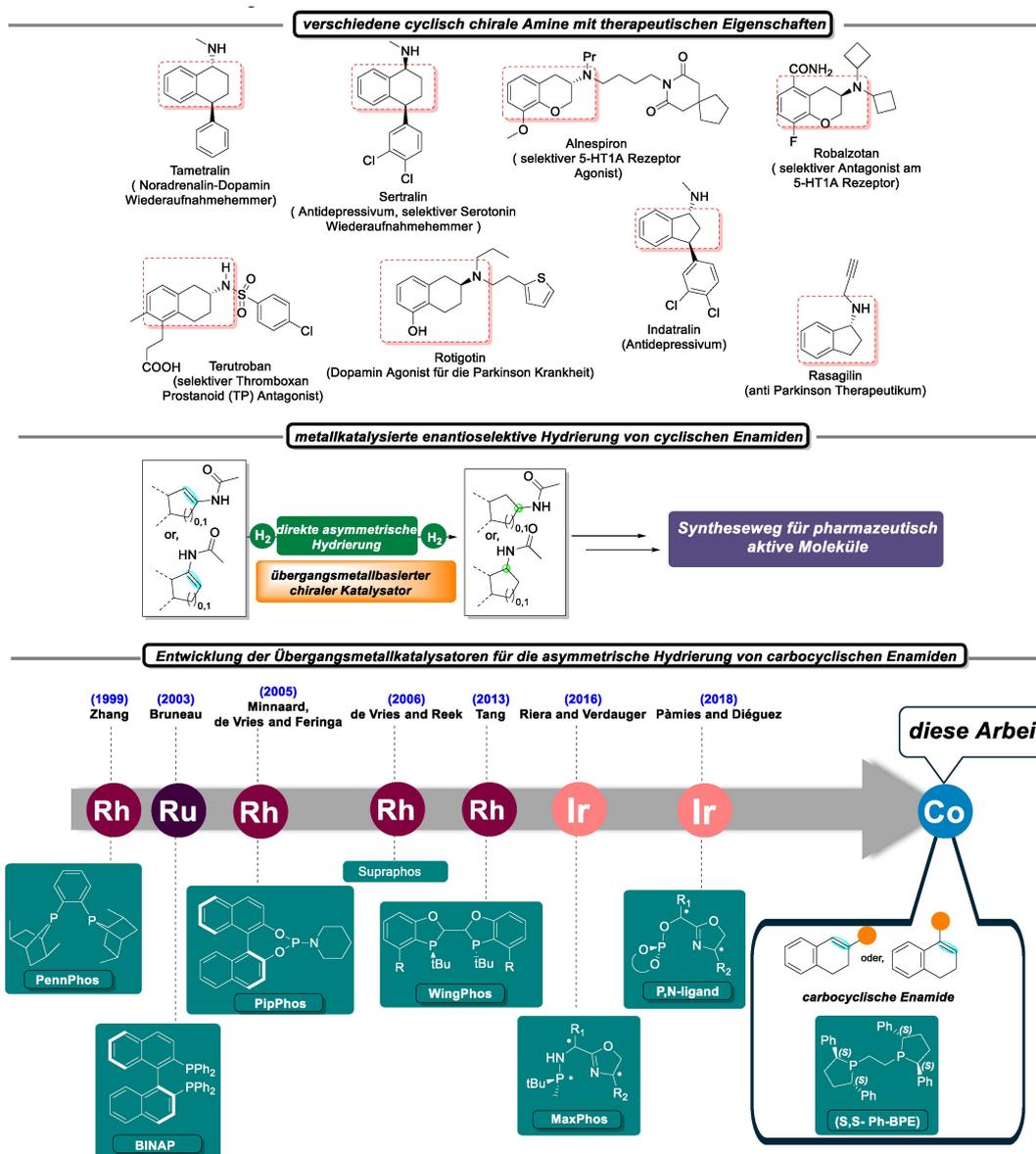
Unter den verschiedenen Synthesemethoden zur Herstellung solcher Moleküle ist die enantioselektive Hydrierung der cyclischen Substrate mit den entsprechenden ungesättigten Doppelbindungen (C=C, C=N, C=O) eine der wichtigsten und umweltfreundlichsten Strategien. Die katalytische Aktivität und die Stereoselektivität werden stark von den in der Reaktion verwendeten Liganden beeinflusst. Chirale Phosphine haben bei der asymmetrischen Hydrierung von funktionalisierten und minimal funktionalisierten cyclischen Alkenen bisher die besten Ergebnisse erzielt.<sup>[3]</sup> Gemischte P,N-Donor-Liganden, die von der Gruppe von Pfaltz,<sup>[2b]</sup> der Gruppe von Andersson<sup>[2g]</sup> und der Gruppe von Diéguez<sup>[4]</sup> entwickelt wurden, waren ebenfalls erfolgreich und lieferten hohe Enantioselektivitäten für eine Reihe von Olefinen.<sup>[5]</sup>

Die Induktion der Enantioselektivität in der asymmetrischen Hydrierung einiger prochiraler Olefine, wie z. B. der cyclischen trisubstituierten Alkene mit Amidfunktionen, ist nach wie vor eine herausfordernde Aufgabe, insbesondere bei den  $\beta$ -Derivaten (d. h. den 2-substituierten Derivaten). Die Umsetzung dieser Klasse von Olefinen ist sehr reizvoll, da ihre entsprechenden chiralen Aminderivate wie *Tametrin* (Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer),<sup>[6]</sup> *Sertralin* (Antidepressivum, selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer),<sup>[7]</sup> *Alnespiron* (selektiver 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Vollagonist),<sup>[8]</sup> *Terutroban* (selektiver Thromboxan-Prostanoid (TP)-Antagonist),<sup>[9]</sup> *Rotigotin* (Dopamin-Agonist zur Behandlung der Parkinson-Krankheit),<sup>[10]</sup> *Rasagilin* (Therapeutikum gegen die Parkinson-Krankheit),<sup>[11]</sup> *Indatralin* (Antidepressivum)<sup>[12]</sup> therapeutische Eigenschaften besitzen (Abbildung 1, oben). Die Synthese chiraler Amide beruht häufig auf dem Einsatz von Übergangsmetallkatalysatoren (Abbildung 1, Mitte). Nur sehr wenige Katalysato-

[\*] S. Chakraborty, K. Konieczny, Dr. E. Baráth, Dr. S. Tin, Dr. B. H. Müller, Prof. Dr. J. G. de Vries  
Leibniz Institut für Katalyse e.V. (LIKAT)  
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)  
E-mail: Johannes.deVries@catalysis.de

F. J. de Zwart, Dr. E. O. Bobylev, Prof. Dr. J. N. H. Reek, Prof. Dr. B. de Bruin  
Van't Hoff Institute for Molecular Sciences (HIMS)  
Science Park 904, 1098 XH Amsterdam (Niederlande)

© 2023 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.



**Abbildung 1.** Ausgewählte Beispiele von Arzneimitteln, die ein cyclisches chirales Amin-Gerüst enthalten (oben); Schematische Darstellung der Synthese von chiralen Amiden durch asymmetrische Hydrierung (Mitte); Stand der Technik von chiralen Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von zyklischen Enamiden (unten).

ren sind bekannt, die bei der Reduktion dieser besonderen Klasse hervorragende Wirkungsgrade erzielen. So wurde z. B. N-(3,4-Dihydronaphthalin-2-yl)-Acetamid mit Ru-BINAP als Katalysator hydriert, wobei 90–95 % *ee* erzielt wurde.<sup>[13]</sup> Zhang und Mitarbeiter berichteten über Rh/PennPhos als Katalysator für die asymmetrische Hydrierung von cyclischen Enamiden, wobei im Falle mehrerer  $\alpha$ -Enamide ausgezeichnete Enantioselektivitäten von bis zu 99 % und im Falle von  $\beta$ -Derivaten bis zu 71 % *ee* beobachtet wurden.<sup>[14]</sup> Dieselbe Gruppe beobachtete später ähnliche Selektivitäten in der Reaktion mit  $\alpha$ -Enamiden durch Rh/o-Ph-hexa-MeO-BIPHEP Katalysatoren.<sup>[15]</sup> Minnaard, de Vries, Feringa und Mitarbeiter verwendeten ein Rh/Phosphoramidit-Katalysatorsystem, mit dem eine Enantioselektivität von bis zu 94 % *ee* erreicht wurde.<sup>[16]</sup> Reek, de Vries und Mitar-

beiter erzielten ebenfalls 94 % *ee* mit einem supramolekularen Rh-Katalysator.<sup>[17]</sup> Riera, Verdager und Mitarbeiter setzten den MaxPHOS-Liganden für die Ir-katalysierte asymmetrische Hydrierung mehrerer cyclischer Enamide ein, wobei 99 % *ee* bei einem relativ niedrigen Wasserstoffpartialdruck ( $H_2$ ) erreicht wurden.<sup>[18]</sup> Pàmies, Diéguez und Mitarbeiter setzten ihre P,N-(Phosphit-Oxazolin)-Liganden für die Ir- und Rh-katalysierte Hydrierung verschiedener Olefinklassen mit exzellenten Enantioselektivitäten ein.<sup>[19]</sup> Die Verwendung eines neuartigen C2-symmetrischen P-chirogenen Bisphosphins WingPhos, entwickelt von Tang und Mitarbeitern, führte ebenfalls zu ausgezeichneten *ee*-Werten.<sup>[20]</sup>

Die meisten dieser Systeme, mit ihrer bemerkenswerten Aktivität und Robustheit beruhen jedoch auf der Verwen-

ding von Edelmetallen wie Rhodium, Ruthenium und Iridium (wie in Abbildung 1 unten beschrieben). Die hohen Kosten und stark schwankenden Preise der späten Übergangsmetalle haben Forschende veranlasst, über Alternativen nachzudenken.

Der Ersatz von Edelmetallen durch häufiger vorkommende Übergangsmetalle der vierten Periode ist in den letzten Jahrzehnten zu einem prosperierenden Forschungsgebiet geworden.<sup>[21]</sup> 3d-Metalle besitzen im Vergleich zu ihren 4d- oder 5d-Analoga aufgrund der geringeren d-Orbitalspaltung andere chemische Eigenschaften. Dies führt häufig dazu, dass andere Mechanismen zum Tragen kommen und auch andere Deaktivierungswege als bei Edelmetallkatalysatoren eingeschlagen werden. Insbesondere bei der asymmetrischen Hydrierung können 3d-Metalle Vorteile bieten, wie z. B. neuartige Reaktivität, veränderte Selektivität, andere Mechanismen oder geringere Katalysatorkosten. Chemiker sind daher gefragt eine neue Strategie für den Wechsel von Edelmetallen zu den Übergangsmetallen der vierten Periode auszuarbeiten.

Obwohl Cobaltkatalysatoren häufig in homogenen Hydrierungsreaktionen eingesetzt wurden,<sup>[22]</sup> wurden seit der Pionierarbeit von Yoshimura im Jahr 1973 zur enantioselektiven Olefinhydrierung durch den Bis(dimethylglyoximato)cobalt(II)-chinin-Komplex<sup>[23]</sup> keine großen Fortschritte in der Forschung gemacht. Erst 40 Jahre später entdeckten Chirik und Mitarbeiter durch High-Throughput-Screening, dass Bis(imino)pyridin-Co<sup>I</sup> und Bisphosphin-Co<sup>II</sup>-Zn ausreichend aktiv für die Hydrierung von sowohl unfunktionierten als auch funktionalisierten Olefinen sind und ausgezeichnete Enantioselektivitäten liefern.<sup>[24]</sup> Speziell in den letzten sieben Jahren hat sich die enantioselektive Hydrierung von C=C-Bindungen mit Übergangsmetallen der vierten Periode (wie Cobalt und Nickel) zu einem aktiven Forschungsgebiet entwickelt.<sup>[25,26]</sup> In Anlehnung an unser langjähriges Interesse an Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen Hydrierungen berichten wir hier über die

Cobalt-katalysierte enantioselektive Hydrierung von carbocyclischen Enamiden. Durch den Einsatz von CoCl<sub>2</sub> in Kombination mit einem kommerziell erhältlichen chiralen Bisphosphin als Liganden konnten ausgezeichnete Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt werden. Die Hydrolyse der resultierenden chiralen Amide führte zu den cyclischen chiralen Aminen mit hoher optischer Reinheit, die für die Herstellung aktiver Arzneimittel von großem Interesse sind. Zusätzliche Experimente, einschließlich der Elektronenspinresonanz (ESR) und der Massenspektrometrie, wurden durchgeführt, um den mechanistischen Zyklus aufzuzeigen.

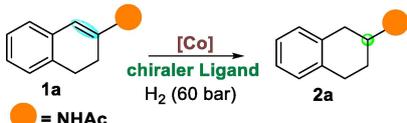
## Ergebnisse und Diskussion

### Reaktionsentwicklung, Optimierung, Anwendungsbreite

Erste Reaktionen der Hydrierung von N-(3,4-Dihydronaphthalin-2-yl)acetamid (**1a**) wurden unter Verwendung verschiedener Cobaltvorstufen in Kombination mit dem luftstabilen P-chiralen Bisphosphinliganden (*R,R*)-QuinoxP\* (**L1**) und (*S,S*)-Ph-BPE (**L5**) durchgeführt (Tabelle 1).

Cobalttetrafluoroborathexahydrat [Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O] erwies sich bei der Hydrierung von **1a** unter Verwendung von (*R,R*)-QuinoxP\* (**L1**) als Ligand inaktiv (Tabelle 1, Eintrag 1), wohingegen unter Verwendung von (*S,S*)-Ph-BPE (**L5**) als Ligand eine >99%ige Umsetzung und moderate Enantioselektivität (*e.r.* 71:29) erzielt wurde (Eintrag 2, Tabelle 1). Cobalt-Acetylacetonat [Co(acac)<sub>2</sub>] und Dicobalt-Octacarbonyl [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>] erwiesen sich bei dieser Reaktion unter Verwendung von (*R,R*)-QuinoxP\* (**L1**) und (*S,S*)-Ph-BPE (**L5**) in MeOH als völlig inert (Tabelle 1, Einträge 5–8). [Co(stearat)<sub>2</sub>]/(*S,S*)-Ph-BPE (**L5**) war in MeOH aktiv und lieferte eine mäßige Enantioselektivität (*e.r.* 72:28) mit vollständigem Umsatz, obwohl [Co(stearat)<sub>2</sub>]/(*R,R*)-QuinoxP\* (**L1**) die Reaktion nicht katalysierte. Wasserfreies Cobalt(II)-chlorid mit (*S,S*)-Ph-BPE ermöglichte eine voll-

**Tabelle 1:** Evaluierung verschiedener Co-Vorstufen in der asymmetrischen Hydrierung des Enamid **1a** unter Verwendung von BPE und QuinoxP\* als chirale Liganden.<sup>[a]</sup>



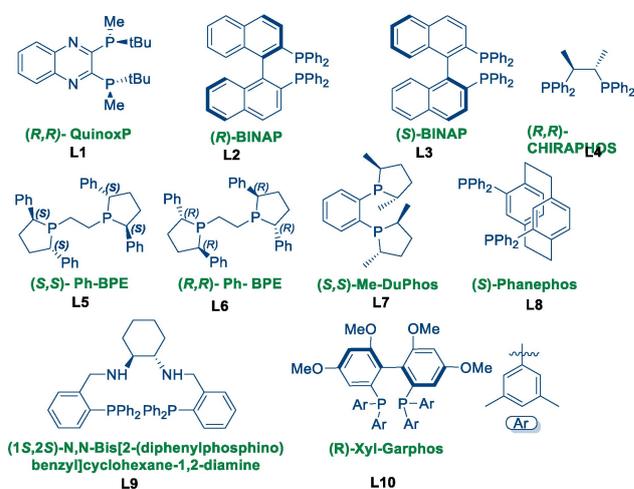
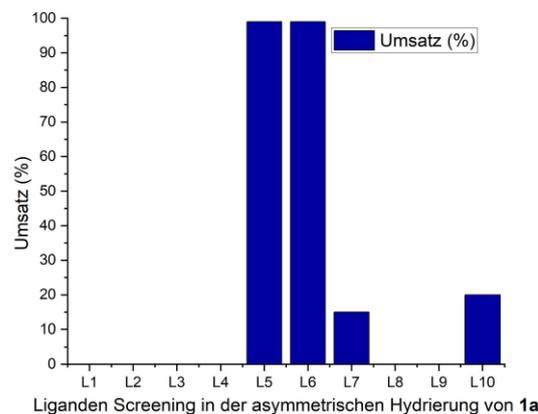
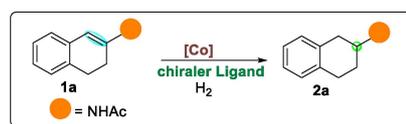
Nr.	[Co]	Ligand	Umsatz <b>1a</b> [%]	Enantiomerenverhältnis ( <i>e.r.</i> )
1	Co(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	( <i>R,R</i> )-QuinoxP*	–	–
2	CoCl <sub>2</sub>	( <i>S,S</i> )-BPE	> 99	71 : 29
3	CoCl <sub>2</sub>	( <i>R,R</i> )-QuinoxP*	–	–
4	CoCl <sub>2</sub>	( <i>S,S</i> )-BPE	> 99	94 : 6
5	Co(acac) <sub>2</sub>	( <i>R,R</i> )-QuinoxP*	–	–
6	Co(acac) <sub>2</sub>	( <i>S,S</i> )-BPE	–	–
7	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	( <i>R,R</i> )-QuinoxP*	–	–
8	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	( <i>S,S</i> )-BPE	–	–
9	Co(stearate) <sub>2</sub>	( <i>R,R</i> )-QuinoxP*	–	–
10	Co(stearate) <sub>2</sub>	( <i>S,S</i> )-BPE	> 99	72 : 28

[a] Reaktionsbedingungen: [Co] (5 mol%), Ligand (5 mol%), MeOH, H<sub>2</sub> (60 bar), Temperatur = 60 °C, Reaktionszeit = 16 h. Umsatzbestimmung durch GC mit internem Standard (Dodecan), GC-MS und NMR Analyse. Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses durch chirale HPLC (siehe Hintergrundinformationen für die HPLC Methode).

ständige Umsetzung des Edukts in das gewünschte Produkt mit einem vielversprechendem *ee* von 88 %.

Der Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktivität und Enantioselektivität wurde ebenfalls gründlich untersucht. Aufgrund der hohen Aktivität von  $\text{CoCl}_2/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$  in polaren protischen Medien wurden mehrere Alkohole untersucht (Tabelle S1, Hintergrundinformationen).  $[\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$  (**L5**) lieferte in Isopropanol (*i*-PrOH) und Trifluorethanol (TFE) nicht das gewünschte Produkt, während in *tert*-Butanol (*t*-BuOH) eine vollständige Umsetzung mit bis zu 88 % *ee* erzielt wurde.  $[\text{Co}(\text{acac})_2]/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$  (**L5**) führte ebenfalls zu keiner Reaktion in verschiedenen alkoholischen Lösungsmitteln (Tabelle S1, Hintergrundinformationen). Überraschenderweise erwies sich  $\text{CoCl}_2/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$  (**L5**) nur in Methanol (MeOH) als aktiv, während die Verwendung anderer protischer Lösungsmittel zu schleppenden Reaktionen führte. Andererseits war  $[\text{Co}(\text{stearat})_2]/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$  (**L5**) in den meisten der untersuchten Lösungsmittel recht aktiv. Eine vollständige Umsetzung wurde in Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH) und Isopropanol (*i*-PrOH) mit Enantioselektivitäten von bis zu 78 % erreicht (Hintergrundinformationen, Tabelle S1). Ein ausgezeichneter *ee*-Wert (bis zu 90 %) wurde in *tert*-Butanol (*t*-BuOH) und Trifluorethanol (TFE) auf Kosten einer <50 %igen Umwandlung des Ausgangs-Enamids beobachtet (Tabelle S1, siehe Hintergrundinformationen). Die Wirkung des Liganden bei der asymmetrischen Hydrierung wurde auch unter Verwendung verschiedener zweizähliger Phosphine untersucht (Abbildung 2). Axial chirales (*R*)- oder (*S*)-BINAP (**L2** und **L3**) katalysierte die Reaktion mit  $\text{CoCl}_2$  als Metallvorstufe in Methanol aber nicht. Der Katalysator auf Basis von (*R,R*)-Chiraphos (**L4**) erwies sich ebenfalls als inaktiv. Die Verwendung von (*S,S*)-Me-DuPhos (**L7**) und (*R*)-Xyl-Garphos (**L10**) führte zu sehr geringen Umsätzen des cyclischen Enamids **1a**. Die Komplexe auf Basis von (*S*)-Phanephos (**L8**) und **L9** katalysierten die Hydrierung von **1a** ebenfalls nicht. Die Reaktivität des  $\text{CoCl}_2/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$ -Katalysatorsystems nahm bei nahezu gleichbleibender Enantioselektivität mit bis zu 90 % ab, sobald die Temperatur unter 60 °C gesenkt wurde. Die Hydrierung von **1a** lieferte nur <5 % Umsatz bei 30 °C und 60 bar  $\text{H}_2$ -Druck (Abbildung S54, siehe Hintergrundinformationen). Auch andere Katalysatoren auf der Basis von Edelmetallen und Übergangsmetallen der vierten Periode wurden für die asymmetrische Hydrierung von **1a** unter Verwendung von (*S,S*)-Ph-BPE als Ligand getestet (Hintergrundinformationen, Tabelle S2). Typische Iridium-Vorstufen für die Olefin-Hydrierung wie  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  führte zu geringerer Aktivität (<30 % Umsatz) bei mäßiger Enantioselektivität von bis zu 40 %, während die Verwendung von  $[\text{Ir}(\text{COD})]\text{BARf}$  kein Umsatz zeigte. Hingegen beobachteten wir bezüglich  $\text{Rh}(\text{COD})\text{BF}_4/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$ -Komplex vollen Umsatz von **1a** in das entsprechende Amid, wenn auch mit fast verschwundener Enantioselektivität (Hintergrundinformationen, Tabelle S2).

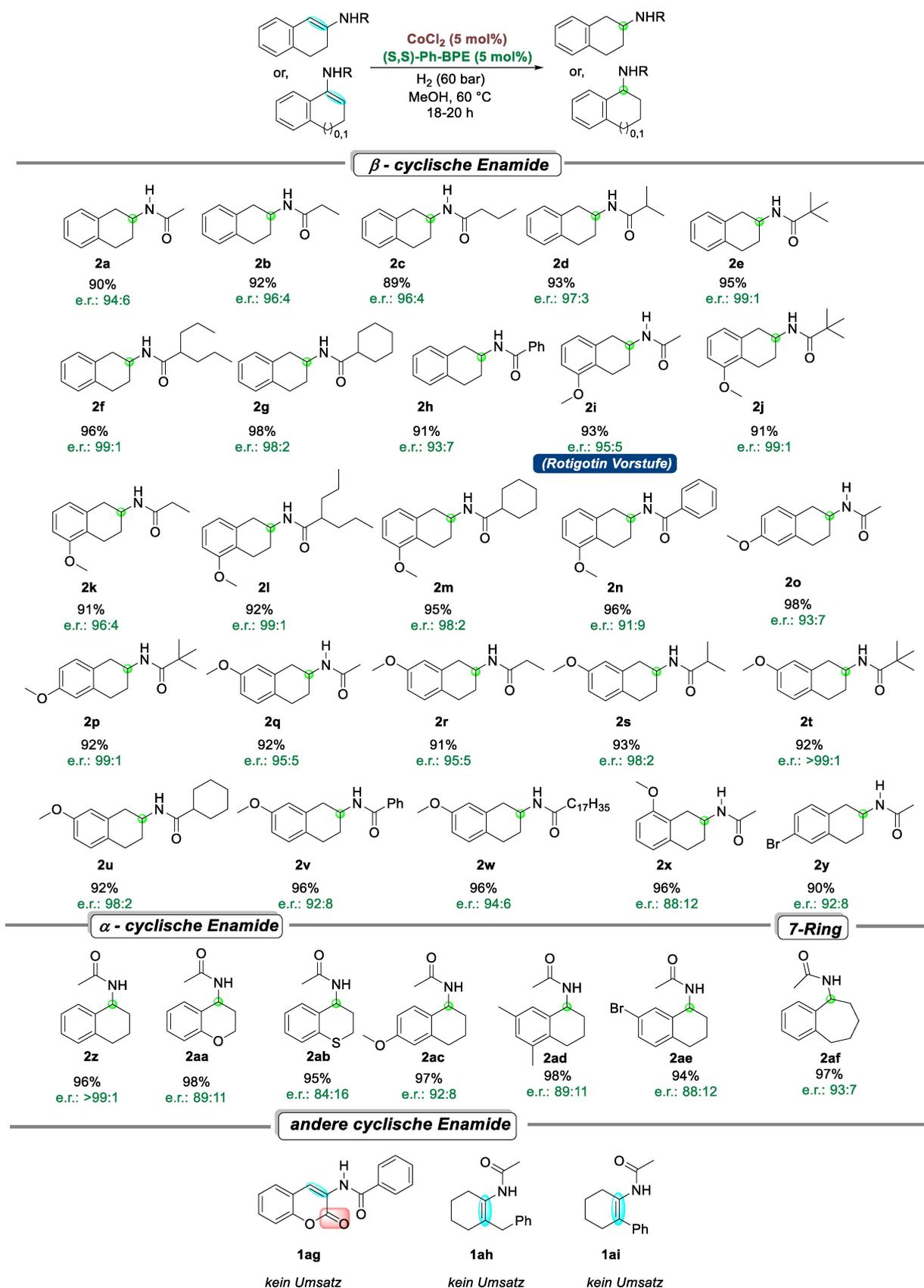
Verschiedene Nickelhalogenide wie  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{NiBr}_2$ ,  $\text{NiI}_2$  führten zu keiner Umsetzung in MeOH bei 60 °C (Hintergrundinformationen, Tabelle S2). Auch Eisen- und Manganhalogenide ( $\text{FeBr}_2$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{MnCl}_2$  und  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ ) erwiesen



**Abbildung 2.** Screening verschiedener Phosphinliganden in der asymmetrischen Hydrierung von **1a**, Reaktionsbedingungen:  $[\text{Co}]$  (5 mol %), Ligand (5 mol %), MeOH,  $\text{H}_2$  (60 bar), Temperatur = 60 °C, Reaktionszeit = 16 h, Umsatzbestimmung durch GC- und NMR-Analyse.

sich bei der Hydrierung von Enamiden unter den Standardbedingungen als nahezu inaktiv (Hintergrundinformationen, Tabelle S2).

Angesichts der überlegenen Leistung des  $\text{CoCl}_2/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$ -Katalysators in MeOH wurde dieses System gewählt, um die Möglichkeiten der asymmetrischen Hydrierung von trisubstituierten cyclischen Enamiden zu untersuchen. So wurden cyclische  $\beta$ -Enamide mit Substituenten am Benzolring und verschiedenen Amidfunktionalitäten, wie in Schema 1 gezeigt, unter den optimierten Bedingungen mit  $\text{CoCl}_2/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE}$  hydriert. Das Modellsubstrat **1a** (Schema 1) wurde mit 88 % *ee* und 90 % isolierter Ausbeute in das Amid **2** überführt. Bei Variation der Alkylgruppen am Amid von Methyl (**1a**) zu Ethyl (**1b**), *n*-Pr (**1c**), *i*-Pr (**1d**), *tert*-Butyl (**1e**), *n*-Pr (**1f**), Cyclohexyl (**1g**), Phenyl (**1h**) konnten wir beobachten, dass die Hydrierung mit noch höherer Enantioselektivität und nahezu quantitativen Ausbeuten abläuft. Die Verwendung von sterisch anspruchsvol-



**Scheme 1.** Substratevaluierung unter Benutzung des Co/BPE Katalysators. Reaktionsbedingungen: [CoCl<sub>2</sub>] (5 mol%), (S,S)-Ph-BPE (5 mol%), MeOH, H<sub>2</sub> (60 bar), Temperatur = 60 °C, Reaktionszeit = 18–20 h. Umsatzbestimmung durch GC mit internem Standard (Dodecan), GC-MS- und NMR-Analyse. Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses durch chirale HPLC (siehe Hintergrundinformationen für die HPLC Methode).

len Alkylgruppen in der Amidfunktionalität wie *tert*-Butyl (**1e**) und di *n*-Pr (**1f**) führte zu der höchsten Enantioselektivität von bis zu 98 %. Trotz der sterischen Herausforderung wurden die Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. Nachfolgend wurde die Wirkung zusätzlicher Substituenten am aromatischen Ring auf die Hydrierungsergebnisse untersucht. Das Vorhandensein eines Methoxysubstituenten wurde vom Katalysator gut toleriert und hatte keine nachteiligen Auswirkungen auf die Ausbeute oder Enantioselektivität. 90 %iger Enantiomerenüberschuss zeigte sich bei der Hydrierung von **1i** (5-OMe) zu **2i**, einem potenziellen Vorläufer für die Synthese von Rotigotin (Abbildung 1, oben). Eine weitere Steigerung des *ee*-Werts konnte durch Erhöhung der Sterik der Amidgruppe in den 5-OMe-Enamiden erzielt werden.

So wurden beispielsweise die Enamide **2j** (*tert*-Butyl), **2k** (Ethyl), **2l** (di *n*-Pr) und **2m** (Cyclohexyl) mit Enantioselektivitäten von bis zu 98 % nahezu quantitativ hydriert. Das Benzamid wurde zu **2n** umgesetzt (82 % *ee*). Andere Regioisomere von **1i**, etwa **1o** (6-OMe), **1q** (7-OMe) und **1x** (8-OMe) wurden mit ähnlicher Enantioselektivität (bis zu 91 %) erhalten. Ein analoger Trend zeigte sich auch bei anderen Methoxyderivaten wie **2p** (6-OMe, *tert*-Butyl), **2r** (7-OMe, Ethyl), **2s** (7-OMe, *i*-Pr), **2t** (7-OMe, *tert*-Butyl), **2u** (7-OMe, Cyclohexyl), **2v** (7-OMe, Phenyl), bei denen bis zu >99 % *ee* erzielt wurde. Das Enamid **2w** mit langer Alkylkette, abgeleitet vom entsprechenden Stearinsäurederivat, wurde ebenfalls mit ausgezeichneter Ausbeute und 88 % *ee* umgesetzt. Ein  $\beta$ -zyklisches Enamid mit Brom (Br) als elektronenziehende Gruppe an Position 6 des aromatischen Rings wurde in ausgezeichneter Ausbeute und mit 84 % *ee* hydriert. Zusätzliche Untersuchungen zur Hydrierung von  $\alpha$ -Enamiden wie **1z** (aus  $\alpha$ -Tetralon), **1aa** (aus 4-Chromanon), **1ab** (aus Thiochroman-4-on), **1ac** (6-OMe), **1ad** (5,7-Dimethyl) und **1ae** (7-Brom) unter den gleichen katalytischen Bedingungen zeigten ausgezeichneten Ausbeute und Enantioselektivitäten von bis zu 99 %. Das siebengliedrige Enamid **1af** (aus 1-Benzosuberone) wurde ebenfalls mit 86 % *ee* und 97 % Ausbeute umgesetzt.

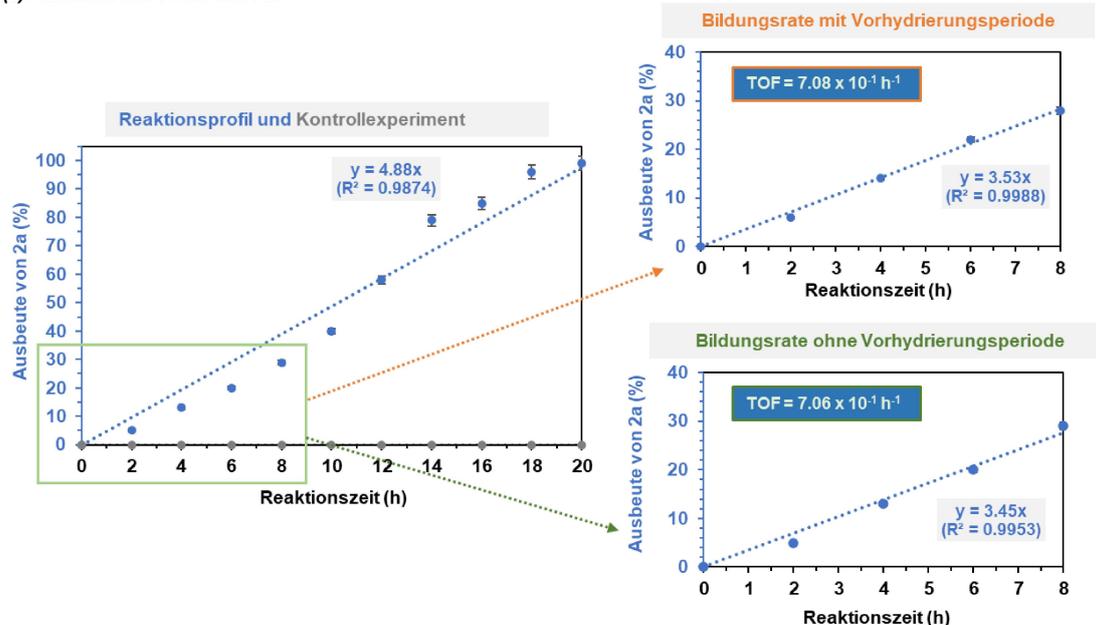
Das ähnliche trisubstituierte zyklische Enamid (3-Benzoylaminocumarine), welches eine zusätzliche Oxo-Funktionalität in der 2-Position trägt (Substrat **1ag**), konnte jedoch unter den optimierten Reaktionsbedingungen nicht hydriert werden. Die Umsetzung von tetrasubstituierten Olefinen auf Cyclohexanbasis wurde ebenso mit dem Co/BPE-Katalysator untersucht, dabei gelang es nicht die Enamide (Schema 1: N-(2-Benzylcyclohex-1-en-1-yl)acetamid, **1ah** und N-(3,4,5,6-Tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)acetamid, **1ai**), die zu der anspruchvollsten Klasse von Substraten bei der asymmetrischen Hydrierung von Olefinen gehören, umzuwandeln. Diese Ergebnisse deuten indirekt darauf hin, dass die spezifische Art der Substrat-Koordination oder Substrat-Bindung im aktiven Katalysator ebenfalls ein wichtiger Faktor bei der Cobalt-katalysierten asymmetrischen Hydrierung ist.<sup>[27]</sup>

## Mechanistische Untersuchungen

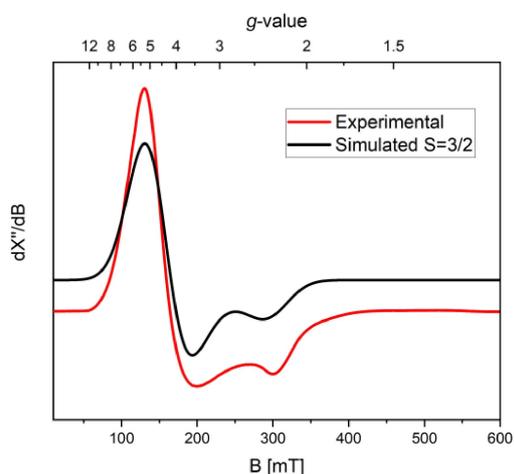
Während die Mechanismen von Rh- und Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierungen umfassend untersucht wurden, ist die Untersuchung des Mechanismus der cobaltkatalysierten Hydrierung viel anspruchsvoller, da dessen Oxidationsstufe(n) bei Hydrierungsreaktionen unbestimmt sind. Ein weiterer Faktor, der die Cobaltkatalyse noch unklar erscheinen lässt, ist der Spin-Zustand des Metalls. Sowohl hohe ( $S=3/2$ ) als auch niedrige Spinzustände ( $S=1/2$ ) von  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Spezies werden während der Katalyse identifiziert, was mechanistische in situ Untersuchungen erschwert. Darüber hinaus besteht bei der Co-katalysierten stereoselektiven Hydrierung immer ein Wettbewerb zwischen *Redox*- und *Nicht-Redox*-Wegen, und der Mechanismus kann leicht durch die Art des Liganden, des Lösungsmittels und vor allem durch die Art des Substrats beeinflusst werden.

So haben Hopmann, Chirik und Mitarbeiter vor kurzem über den Mechanismus der  $\text{Co}^{\text{P}^{\text{h}}}\text{BPE}$ - und  $\text{Co}^{\text{I}^{\text{Pr}}}\text{DuPhos}$ -katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Dehydroamino-säureamiden und -estern sowie von Dehydro-Letiracetam (DHL) berichtet.<sup>[28]</sup> Dabei haben sie vier verschiedene Mechanismen untersucht, darunter einen direkten  $\text{Co}^0/\text{Co}^{\text{II}}$ -Redoxweg, einen Metatheseweg, einen  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Nicht-Redoxmechanismus und einen Metallacyclusweg. Der Mechanismus variierte je nach Substrat, daher ist die Verfolgung einer Strategie, die auf einer Kombination von Experimenten beruht, um einen Einblick in den Mechanismus zu erhalten, erstrebenswert. Unsere Untersuchungen begannen mit der Aufzeichnung des Reaktionszeitprofils für eine Reihe von Hydrierungen. Ein Kontrolleexperiment wurde durchgeführt, um die Hydrierungsaktivität der [Co]-Vorstufe durch mögliche Bildung von Nanopartikeln in Abwesenheit eines Liganden zu überprüfen. Bei der Verwendung von 5 Mol-%  $\text{CoCl}_2$  wurde keine Olefinhydrierung beobachtet (Abbildung 3a), was indirekt den homogenen Charakter der Hydrierungsreaktion belegt. Es wird ein linearer Verlauf ( $R^2=0.9953$ ) der Reaktion mit einer Umsatzfrequenz von  $7.06 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$  in den ersten 8 Stunden beobachtet (Abbildung 3a). Ein ähnliches kinetisches Profil (Hintergrundinformationen, Abbildung S83) erhielten wir mit dem vorgebildeten (*S,S*-Ph-BPE) $\text{CoCl}_2$ -Katalysator mit einer Umsatzfrequenz von  $7.90 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$  und einem Enantiomerenverhältnis von 94:6 (Hintergrundinformationen, Abbildung S84). Um auszuschließen, dass Nanopartikel als aktiver Katalysator fungieren, wurde ein substöchiometrisches Phosphin-Additions-Experiment durchgeführt, das bereits erfolgreich in *3d*-Metall-Hydrierungsreaktionen Einsatz fand.<sup>[29]</sup> Die Hydrierung von **1a** verläuft auch nach Zugabe von  $\text{PMe}_3$  (0.15 Äquivalente in Bezug auf Co) weiter, und es wurde keine vollständige Hemmung festgestellt (Hintergrundinformationen, Abbildung S87). Dies schließt die Möglichkeit einer Katalyse durch Nanopartikel aus. Des Weiteren wurde ein Vor-Hydrierungsexperiment (Hintergrundinformationen, Abbildung S65) mit dem Katalysator durchgeführt, um jegliche Abweichung von der Reaktionsgeschwindigkeit während der Anfangsphase der Hydrierung zu überprüfen. Es stellte sich heraus, dass beide Reaktionsprofile für die Reaktion mit Vorhydrierung im

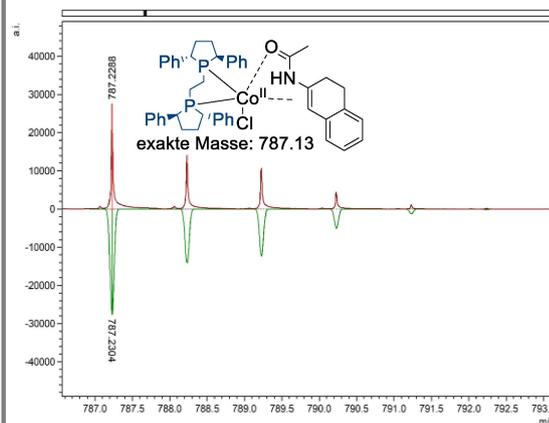
## (a) Reaktions-Zeit-Profil und TOF



## (b) EPR



## (c) Masse



**Abbildung 3.** a) Reaktion-Zeit-Profil und TOF im anfänglichen System (bis 6 h) für die Hydrierung von **1a** unter Standardbedingungen (Konzentrationsannahme von  $(^{\text{Ph}}\text{BPE})\text{-CoCl}_2$  als [cat]); Umsatz wird als Ausbeute angenommen, da kein Nebenprodukt während der Optimierung aufgetreten ist; die Fehlerkalkulation wurde auf der Basis der wiederholten Experimente durchgeführt und befindet sich innerhalb von  $\pm 2.5\%$ ; die graue Linie repräsentiert den Hydrierungsversuch ohne Ligand (nur 5 mol% [Co]) b) ESR-Spektrum der katalytischen Bedingungen nach 6 h (siehe Hintergrundinformationen); c) Massenspektrum des katalytischen Systems vor der Hydrierung (siehe Hintergrundinformationen).

gleichen Zeiträumen (8 h) vergleichbar sind (Umsatzhäufigkeit von  $7.08 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$  (vgl.  $7.06 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$ )), wobei tatsächlich aber keine schnelle Hydrierung stattfindet. Dieses Ergebnis spricht gegen die Bildung von Cobalt-Hydrid (Co–H) vor der Substratzugabe. Die Variation der Substratkonzentration (Hintergrundinformationen, Abbildung S90) zeigt, dass die Hydrierung bei hohen Substratkonzentrationen langsamer verläuft, was auf eine Substrathemmung schließen lässt und damit die wahrscheinlichste Erklärung für die leicht sinusförmige Form der Geschwindigkeitskurve darstellt. Darüber hinaus haben wir geprüft, ob die Geschwindigkeit der Olefinhydrierung durch die Anwesenheit des Produkts beeinflusst wird (durch Produkthemmung oder Beschleunigung). Aus diesem Grund wurden Hydrierungs-

experimente durchgeführt, bei denen 10 und 20 Äquivalente des Produkts (**2a**) zugegeben wurden. Im Fall von 10 Äquivalenten Produktzusatz in Bezug auf den Katalysator wurde selbst nach 16 Stunden Reaktionszeit nur ein Umsatz von  $< 40\%$  beobachtet, während unter Standardbedingungen ein Umsatz von  $> 85\%$  erzielt wurde. Das Reaktionszeitprofil mit 20 Äquivalenten von **2a** unter den katalytischen Standardbedingungen, und nach 16 Stunden Reaktionszeit, zeigte ein Umsatz von 19% (Hintergrundinformationen, Abbildung S85) bei einer langsamen Umschlaghäufigkeit von  $2.0 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$  und gleichem Enantiomerenverhältnis von 94:6. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die katalytische Aktivität durch die Koordinierung des Produkts (höchstwahrscheinlich durch die Amidfunktionalität) mit

dem aktiven Katalysator gehemmt wird, was auch die Vorstellung unterstützt, dass die Substratbindung zunächst über die Amidbindung erfolgt. Dieses Experiment schließt die Möglichkeit der Autokatalyse aus. Um mehr Einblick in den mechanistischen Weg der Olefinhydrierung zu erhalten, wurde eine Reihe von Experimenten mit Hilfe von Isotopenmarkierung, ESR-Messungen und Massenspektrometrie durchgeführt. Es konnte kein deuteriertes Produkt nachgewiesen werden, nachdem das Lösungsmittel MeOH durch  $\text{CH}_3\text{OD}$  oder  $\text{CD}_3\text{OD}$  ausgetauscht wurde, und zwar sowohl mit  $\beta$ -Enamiden als auch mit  $\alpha$ -Enamiden, wie in Abbildung 4a–d beschrieben. Dies deutet darauf hin, dass die Protonierung eines Co-Alkyl-Zwischenprodukts nicht am katalytischen Zyklus beteiligt ist. Unter Verwendung von  $\text{D}_2$  führte die Hydrierung von **1o**, **1z** und **1aa** zu dem entsprechenden bis-deutierten Produkt mit >99% Umsatz und >98% Deuteriumeinbau (Abbildung 4e–g) (siehe Hintergrundinformationen für den NMR-Vergleich und Massenmessungen, Abbildung S66–S74). Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Hydrierung von cyclischem Enamid (sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Isomere) ein isomerisierungsfreier (Imid-Enamid-Tautomerisierung), asymmetrischer Direkthydrierungsprozess (ADH) mit molekularem Wasserstoff ( $\text{H}_2$ ) ist. Anschließend führten wir mehrere ESR-Experimente durch, die die katalytischen Bedingungen mit **1a** als Modellssubstrat nachahmten, um einen Einblick in die katalytisch aktive Spezies (abgekürzt als **cs**, siehe vorgeschlagener Mechanismus) zu erhalten. Zunächst führten wir eine ESR-Messung an einem Gemisch durch, bei dem  $\text{CoCl}_2$ , BPE und Substrat in MeOH gelöst und auf  $60^\circ\text{C}$  erhitzt wurden. Die ESR-Spektren (Hintergrundinformationen, Abbildung S75) zeigen das Vorhandensein von  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Spezies mit hohem Spin ( $S=3/2$ ). Daraufhin führten wir eine Hochdruck-ESR-Mes-

sung mit 10 bar  $\text{H}_2$  durch (Druckgrenze des Röhrchens: 13 bar), bei der ein ähnliches Signal beobachtet wurde (entspricht  $\text{Co}^{\text{II}}$ ,  $S=3/2$ , (Hintergrundinformationen, Abbildung S76 and S77)). Im folgenden Experiment wurde die Probe unter den üblichen katalytischen Bedingungen in einem Hochdruckautoklaven hergestellt und dann nach 6 Stunden einer ESR-Messung unterzogen ( $\approx 20\%$ ige Umwandlung des Ausgangsmaterials **1a** und damit Bestätigung der Bildung des aktiven Katalysators im Reaktionsgemisch) um die beteiligten Spezies zu identifizieren. Das Fehlen von  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Spezies mit niedrigem Spin ( $S=1/2$ ) oder nullwertigen  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Spezies ( $S=1/2$ ) deutet stark darauf hin, dass  $\text{Co}^{\text{II}}$  als aktives Metallzentrum an der Hydrierungsaktivität der zyklischen Enamide beteiligt ist (Hintergrundinformationen, Abbildung S78). Wir nehmen an, dass nach der Bildung des Cobaltmonohydrids **cs1** eine Insertion des Alkens stattfindet. Anschließend bildet sich der Wasserstoffkomplex **cs2**, der einen Sigma-Bindungs-Metatheseweg durch einen redoxneutralen katalytischen Zyklus durchläuft (Schema 2). In diesem Zusammenhang haben Hopmann und Mitarbeiter kürzlich einen nicht-redoxen Reaktionsweg für Co/Bisphosphin-katalysierte selektive allylische und homoallylische Alkohol-Hydrierungen vorgeschlagen.<sup>[27]</sup> Ein ähnlicher Mechanismus wurde auch für die Co-katalysierte asymmetrische Hydrierung ungesättigter Carbonsäuren von Zhang und Mitarbeitern angeführt.<sup>[26c]</sup> Um diese Beobachtung weiter zu untermauern, wurde ein zusätzliches Experiment mit Triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) durchgeführt. Die Abstraktion des Chlorids aus der Co-Vorstufe unter reduktiven Bedingungen in Gegenwart einer zusätzlichen Base wird vereinfacht erwartet. Möglicherweise kann sich dadurch eine  $\text{Co}^0$ -Spezies bilden, die eine oxidative Addition von Wasserstoff durchlaufen kann. Dieser Idee folgend haben wir die ESR-

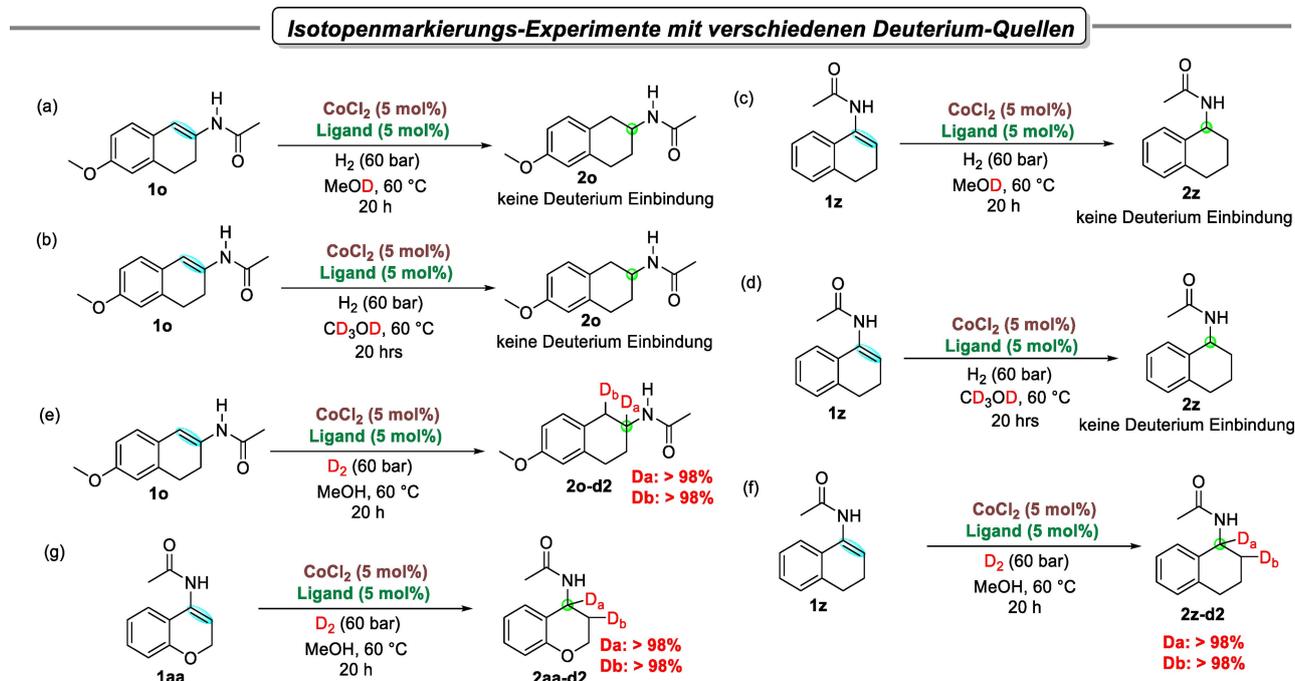
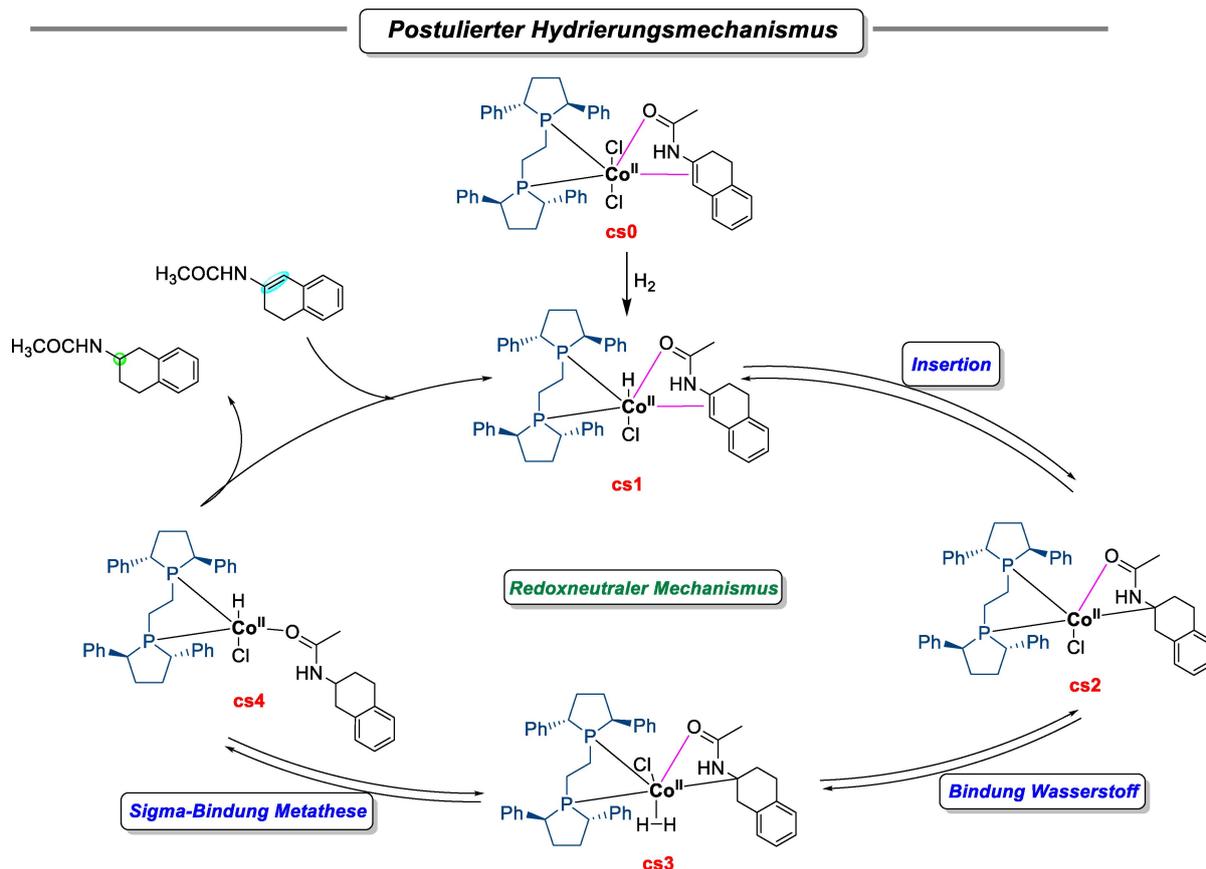


Abbildung 4. Isotopenmarkierungs-Experimente unter Standardbedingungen.

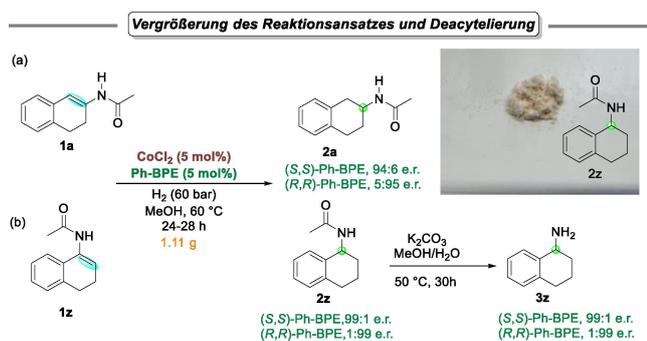


**Schema 2.** Plausibler Mechanismus für die Co-katalysierte asymmetrische Hydrierung von carbocyclischen Enamiden anhand des Modells substrats **1a**.

Spektren des Reaktionsgemischs mit  $\text{Et}_3\text{N}$  gemessen, die in der Tat das Vorhandensein einer  $\text{Co}^0$ -Spezies ( $S=1/2$ ) zeigt (Hintergrundinformationen, Abbildung S79). Die katalytische Aktivität war jedoch nicht vergleichbar, da mit **1a** als Modells substrat bei 60 bar  $\text{H}_2$ -Druck in MeOH ein Umsatz von mehr als 60 % erzielt wurde, wobei die Enantioselektivität abnahm (40 % *ee*). Die verringerte Aktivität und Selektivität des Cobaltkatalysators deutet darauf hin, dass ein anderer Mechanismus (Hintergrundinformationen, Abbildung S82) für die Induktion der Enantioselektivität im Vergleich zu unseren katalytischen Standardbedingungen vorliegt. Weiterhin wurden mehrere massenspektrometrische Messungen mit der Modells substanz **1a** unter den optimierten katalytischen Bedingungen durchgeführt, um die eventuell am katalytischen Cyclus beteiligten Spezies zu identifizieren. Nach 2 Stunden Reaktion ohne Zugabe von Wasserstoff wurde die Probe massenspektrometrisch analysiert. Es konnten zwei Spezies identifiziert werden, die möglicherweise am katalytischen Cyclus beteiligt sind: (a)  $m/z$  600.13, bei dem es sich um ligandengebundenes Cobaltchlorid handelt; (b)  $m/z$  787.23, bei dem es sich um liganden- und substratgebundenes Cobaltchlorid handelt.

Auf der Grundlage unserer experimentellen Ergebnisse, der ESR- und Massenversuche und der Literaturangaben<sup>[26b,c,27]</sup> schlagen wir den folgenden Mechanismus für die Co/Bisphosphin-katalysierte asymmetrische Hydrierung von

Enamiden über einen redoxneutralen katalytischen Cyclus vor (Schema 2). Im ersten Schritt reagiert der Katalysator-Substrat-Komplex **cs0** mit Wasserstoff, um den Monohydrid-Komplex **cs1** zu bilden. Dies könnte durch die Reaktion von Wasserstoff mit dem kationischen Monochlor-Komplex und den anschließenden Verlust eines Protons geschehen. Die Bindung der Amidgruppe trägt vermutlich zur Stabilität dieses intermediären kationischen Komplexes bei. Alternativ könnte diese Umwandlung auch über eine direkte Metathese von **cs0** mit Wasserstoff erfolgen.<sup>[30]</sup> Anschließend führt die Insertion des Alkens zum Cobalt-Alkyl-Komplex **cs2**. Dieser reagiert mit Wasserstoff zu **cs3**. Die Sigma-Bindungs metathese von **cs3** führt zur Bildung des Monohydridkomplexes **cs4**, an den das Produkt über die Amidbindung gebunden bleibt. Der Austausch von Produkt gegen Substrat zur Bildung von **cs1** schließt den katalytischen Cyclus ab. Es ist nicht klar, in welchem Stadium des katalytischen Cyclus die Substrathemmung auftritt. Mögliche Punkte sind **cs1**, wo die Bindung eines zweiten Substratmoleküls über sein Amidsauerstoffatom die Alkenbindung des ersten Substratmoleküls verdrängen könnte, sowie **cs2**, bei dem ein zusätzliches Substratmolekül über seine Amidbindung binden und damit die Wasserstoffbindung hemmen könnte. Für die Produkthemmung gibt es noch mehr Möglichkeiten. Am offensichtlichsten ist dies bei **cs4**, wo das Produkt dissoziieren und das Substrat entweder über einen



**Schema 3.** Vergrößerung des Reaktionsansatzes der asymmetrischen Hydrierung von Enamiden und der Hydrolyse zu den entsprechenden Aminen.

dissoziativen oder einen assoziativen Mechanismus binden muss. Aber auch bei **cs1** und **cs2** ist eine ähnliche Hemmung durch Bindung über den Amidsauerstoff möglich.

### Vergrößerung des Reaktionsansatzes und Anwendung

Die Hydrierung von **1a** und **1z** wurde im Gramm-Maßstab (6.0 mmol) mit hoher Ausbeute und einem hohen Grad an Enantioselectivität durchgeführt (Einzelheiten siehe Hintergrundinformationen). Die Verbindungen **2a** und **2z** wurden in beiden enantiomeren Formen (*R* und *S*) unter Verwendung des *S,S*- und *R,R*-Ph-BPE-Liganden synthetisiert (Schema 3a und b). Dieses Syntheseprotokoll wurde auch auf die Synthese der chiralen primären Amine aus ihren entsprechenden chiralen Amiden ausgedehnt. 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-amin **3z** wurde unter vollständiger Beibehaltung der Konfiguration in beiden enantiomeren Formen durch Hydrolyse des Amids **2z** unter basischen Bedingungen synthetisiert (Schema 3b).

### Zusammenfassung

Zusammenfassend entwickelten wir eine hocheffiziente Co-katalysierte enantioselective Hydrierung von trisubstituierten carbocyclischen Enamiden, die im Hinblick auf die Induktion der Enantioselectivität eine anspruchsvolle Klasse von Substraten darstellen. Mit Co-*Ph*BPE als Hydrierungskatalysator für eine Reihe von cyclischen Enamiden, die von den entsprechenden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tetralonen abgeleitet sind, wurden hervorragende Enantioselectivitäten (bis zu >99%) und Ausbeuten erzielt. Experimentelle Beweise auf der Grundlage von Massenspektrometrie, ESR und Isotopenmarkierung deuten auf die mögliche Beteiligung einer high-spin  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Spezie am katalytischen Zyklus hin, und wir nehmen an, dass die Hydrierung über einen Sigma-Bindungs-Metatheseweg zur Bildung der chiralen Amide erfolgt. Diese Methode, die auf der Verwendung eines handelsüblichen chiralen Bisphosphin-Liganden (Ph-BPE) für die Darstellung chiraler Amide aus ihren endocyclischen prochiralen Enamiden über die asymmetrische Hydrierungs-

strategie beruht, erweitert die Möglichkeiten für den Einsatz häufig vorkommender Übergangsmetalle in der asymmetrischen Katalyse.

### Danksagung

Wir danken Prof. Dr. Paul C. J. Kamer für seinen Beitrag in der Anfangsphase dieser Forschung. Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung (Projektnummer 411421782). Den analytischen Einrichtungen des LIKAT sprechen wir unsere Anerkennung aus. Wir danken auch Prof. Dr. Matthias Beller für seine wertvollen Anregungen. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

**Stichwörter:** Chirale Phosphine • Cobalt • Enamid • Homogene Katalyse • Hydrierung

- [1] J. G. de Vries, C. J. Elsevier, *Handbook of homogeneous hydrogenation*, Weinheim, Wiley-VCH, 2007.
- [2] a) A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267–1277; b) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411; c) D. J. Ager, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340–3380; d) J. J. Verendel, O. Pàmies, M. Diéguez, P. G. Andersson, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2130–2169; e) S. Kraft, K. Ryan, R. B. Kargbo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11630–11641; f) C. Margarita, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1346–1356; g) L. Massaro, J. Zheng, C. Margarita, P. G. Andersson, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2504–2522; h) H. Wang, J. Wen, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 7530–7567.
- [3] Z. Zhang, N. A. Butt, W. Zhang, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769–14827.
- [4] J. Margalef, M. Biosca, P. de la Cruz Sánchez, J. Faiges, O. Pàmies, M. Diéguez, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *446*, 214120.
- [5] A. J. Burke, H.-J. Federsel, G. J. Hermann, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 1898–1924.
- [6] R. Sarges, B. K. Koe, A. Weissman, J. P. Schaefer, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1974**, *191*, 393–402.
- [7] K. A. Yonkers, S. G. Kornstein, R. Gueorguieva, B. Merry, K. Van Steenburgh, M. Altemus, *JAMA Psychiatry* **2015**, *72*, 1037–1044.
- [8] G. Griebel, R. Misslin, M. Pawlowski, B. Guardiola Lemaître, G. Guillaumet, J. Bizot-Espiard, *NeuroReport* **1992**, *3*, 84–86.

- [9] M. G. Hennerici, M. L. Bots, I. Ford, S. Laurent, P. J. Touboul, *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2010**, *24*, 175–180.
- [10] J. J. Chen, D. M. Swope, K. Dashtipour, K. E. Lyons, *Pharmacotherapy* **2009**, *29*, 1452–1467.
- [11] D. A. Gallagher, A. Schrag, *CNS Drugs* **2008**, *22*, 563–586.
- [12] R. B. Rothman, J. S. Partilla, M. H. Baumann, C. M. Dersch, F. I. Carroll, K. C. Rice, *Synapse* **2000**, *35*, 222–227.
- [13] a) J. L. Renaud, P. Dupau, A. E. Hay, M. Guingouain, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 230–238; b) C. Pautigny, C. Debout, P. Vayron, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1382–1388.
- [14] Z. Zhang, G. Zhu, Q. Jiang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1774–1775.
- [15] W. Tang, Y. Chi, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1695–1698.
- [16] H. Bernsmann, M. van den Berg, R. Hoen, A. J. Minnaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943–951.
- [17] X.-B. Jiang, L. Lefort, P. E. Goudriaan, A. H. M. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, J. G. de Vries, J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223–1227.
- [18] E. Salomó, S. Orgue, A. Riera, X. Verdaguier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7988–7992.
- [19] a) M. Magre, O. Pàmies, M. Diéguez, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5186–5190; b) M. Biosca, M. Magre, O. Pàmies, M. Diéguez, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10316–10320.
- [20] G. Liu, X. Liu, Z. Cai, G. Jiao, G. Xu, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4235–4238.
- [21] R. M. Bullock, J. G. Chen, L. Gagliardi, P. J. Chirik, O. K. Farha, C. H. Hendon, C. W. Jones, J. A. Keith, J. Klosin, S. D. Minter, R. H. Morris, A. T. Radosevich, T. B. Rauchfuss, N. A. Strotman, A. Vojvodic, T. R. Ward, J. Y. Yang, Y. Surendranath, *Science* **2020**, *369*, eabc3183.
- [22] W. Ai, R. Zhong, X. Liu, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2876–2953.
- [23] T. Seiji, O. Yoshiaki, Y. Juji, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 265–266.
- [24] M. R. Friedfeld, M. Shevlin, J. M. Hoyt, S. W. Krska, M. T. Tudge, P. J. Chirik, *Science* **2013**, *342*, 1076–1080.
- [25] J. Wen, F. Wang, X. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3211–3237.
- [26] a) Y. Hu, Z. Zhang, Y. Liu, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 16989–16993; b) X. Du, Y. Xiao, Y. Yang, Y. N. Duan, F. Li, Q. Hu, L. W. Chung, G. Q. Chen, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11384–11390; c) X. Du, Y. Xiao, J.-M. Huang, Y. Zhang, Y.-N. Duan, H. Wang, C. Shi, G.-Q. Chen, X. Zhang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3239; d) Y. Hu, Z. Zhang, J. Zhang, Y. Liu, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15767–15771.
- [27] G. R. Morello, H. Zhong, P. J. Chirik, K. H. Hopmann, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4977–4982.
- [28] a) L. N. Mendelsohn, L. Pavlovic, H. Zhong, M. R. Friedfeld, M. Shevlin, K. H. Hopmann, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15764–15778; b) L. Pavlovic, L. N. Mendelsohn, H. Zhong, P. J. Chirik, K. H. Hopmann, *Organometallics* **2022**, *41*, 1872–1882.
- [29] a) D. Gärtner, S. Sandl, A. Jacobi von Wangelin, *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 3502–3514; b) P. Puylaert, A. Dell'Acqua, F. El Ouahabi, A. Spannenberg, T. Roisnel, L. Lefort, S. Hinze, S. Tin, J. G. de Vries, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 61–64.
- [30] T. J. Korstanje, J. Ivar van der Vlugt, C. J. Elsevier, B. de Bruin, *Science* **2015**, *350*, 298–302.

Manuskript erhalten: 26. Januar 2023

Akzeptierte Fassung online: 27. Februar 2023

Endgültige Fassung online: 13. April 2023