

**Organokatalyse****Eine metallfreie Transferhydrierung:  
organokatalytische konjugierte Reduktion von  
 $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden\*\***

*Jung Woon Yang, Maria T. Hechavarria Fonseca und  
Benjamin List\**

Hydrierungen von ungesättigten Verbindungen, z.B. Carbonylverbindungen, Iminen und Olefinen, sind bedeutsame Reaktionen, sowohl für lebende Organismen als auch in der industriellen chemischen Produktion. Während bei chemischen Hydrierungen Metallkatalysatoren oder stöchiometrische Mengen von Metallhydriden benötigt werden, verwendet die Natur typischerweise organische Cofaktoren wie Nicotinamidadenindinucleotid (NADH) in Kombination mit metallhaltigen Enzymen. Die metallfreie katalytische Hydrierung von Olefinen war sowohl in der Natur als auch in der chemischen Synthese bisher unbekannt.<sup>[1]</sup> Hier berichten wir über eine effiziente, äußerst chemoselektive und metallfreie katalytische Transferhydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.

Die Hydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen ist eine nützliche, aber auch herausfordernde Umwandlung, da sowohl 1,2- als auch konjugierte Reduktionen bereitwillig stattfinden, sodass die Selektivität oft niedrig ist. Katalytische Hydrierungen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden sind daher zwar möglich, aber meist von geringer Chemoselektivität, und zusätzliche funktionelle Gruppen wie Benzylxy-, Nitro- und Nitrilgruppen werden nicht toleriert.<sup>[2]</sup> Zwar konnten alternative konjugierte Reduktionen mit verschiedenen Substratklassen realisiert werden,<sup>[3]</sup> eine milde, allgemein anwendbare, hoch chemoselektive und katalytische Methode für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde wurde bisher aber nicht beschrieben. Die bis dato bekannten konjugierten Reduktionen von Aldehyden sind entweder nicht katalytisch und benötigen eine stöchiometrische Menge einer (Organometall)-Hydridquelle,<sup>[4]</sup> müssen bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden<sup>[5]</sup> oder zeigen nur eine mäßige Selektivität.<sup>[6]</sup> Eine milde, katalytische und chemoselektive Variante wäre entsprechend wünschenswert.

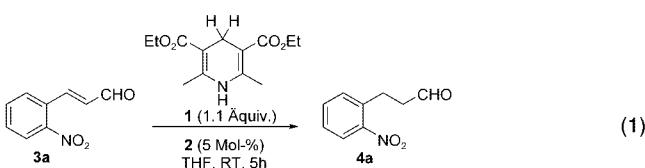
Kürzlich wurde über die Iminiumkatalyse als eine leistungsfähige Methode für die asymmetrische Katalyse von Cycloadditionen und konjugierten Additionen an Enale und Enone berichtet.<sup>[7]</sup> Wir folgerten, dass eine solche Katalysestrategie für die konjugierte Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen anwendbar sein könnte, wenn ein

[\*] Dr. J. W. Yang, Dr. M. T. Hechavarria Fonseca, Prof. Dr. B. List  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208-306-2999  
E-mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Degussa AG mit einer Chemikalien-Spende unterstützt. Für technische Assistenz danken wir Dr. Nicola Vignola und den analytischen Abteilungen des Max Planck-Institutes für Kohlenforschung.

passender Hydrid-Donor gefunden würde.<sup>[8]</sup> Ein solcher Prozess wäre dann die erste metallfreie Transferhydrierung.

Wir fanden, dass verschiedene Ammoniumsalze (5 Mol-%) die konjugierte Reduktion von *o*-Nitrozimtaldehyd (**3a**) zum entsprechenden gesättigten Analogen **4a** bereitwillig katalysieren, wenn ein Hantzsch-Ester **1** (1.1 Äquiv.) bei Raumtemperatur zugegeben wird [Gl. (1), Tabelle 1]. Ohne

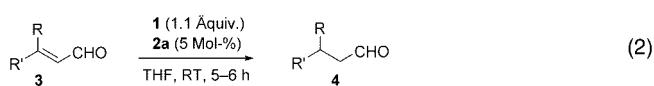


**Tabelle 1:** Getestete Katalysatoren für die iminiumkatalytische konjugierte Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.

Eintrag	Katalysator <b>2</b>	Ausbeute [%]
1	Bn <sub>2</sub> <sup>+</sup> .Bn <sub>2</sub> <sup>-</sup> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> <b>2a</b>	94
2	( <i>N</i> <sub>2</sub> <sup>+</sup> O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) Cl <sup>-</sup> <b>2b</b>	65
3	( <i>C</i> <sub>5</sub> H <sub>11</sub> <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> <b>2c</b>	81
4	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> <b>2d</b>	92
5	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> <b>2e</b>	90
6	( <i>N</i> <sub>2</sub> <sup>+</sup> N <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) Cl <sup>-</sup> <b>2f</b>	35

Katalysator wurde in 48 Stunden bei Raumtemperatur keine Reduktion beobachtet. Untersucht wurden cyclische und acyclische Ammoniumsalze, wobei die höchste Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute mit Dibenzylammoniumtrifluoroacetat (**2a**) erhalten wurde. Interessanterweise war dieser Katalysator bereits zuvor von Corey et al. als ein effizienter Katalysator für die intramolekulare Aldolreaktion von Aldehyden eingeführt worden.<sup>[9]</sup> Unter unseren Reaktionsbedingungen wurde allerdings keine Aldolisierung beobachtet. Außer dem Katalysator **2a** können das entsprechende Pyrrolidinium- (**2c**), Morpholinium- (**2d**) und Piperidiniumsalz (**2e**) sowie das Weinreb-Salz **2b** als Katalysatoren verwendet werden.<sup>[10]</sup> **2b** wurde bereits in der Iminiumkatalyse von Diels-Alder-Reaktionen erfolgreich eingesetzt.<sup>[11]</sup>

Nach Auffinden eines wirksamen und chemoselektiven Iminiumkatalysators für die konjugierte Reduktion des Enals **3a** untersuchten wir die Anwendungsbreite dieses neuen Prozesses mit einer Vielzahl von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden. Sowohl aromatische als auch aliphatische Substrate wurden in sehr guten Ausbeuten reduziert [Gl. (2), Tabelle 2]. Mit  $\beta$ -mono- und  $\beta,\beta$ -disubstituierten Enalen verläuft die Reaktion erfolgreich, Enale mit zusätzlichem Substituenten in der  $\alpha$ -Position konnten bisher nicht eingesetzt werden. Außer der Carbonylgruppe wird eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert, die gegen Standard-Hydrierbedingungen reduktionsempfindlich sind, darunter Nitro-, Nitril-, Benzyl-



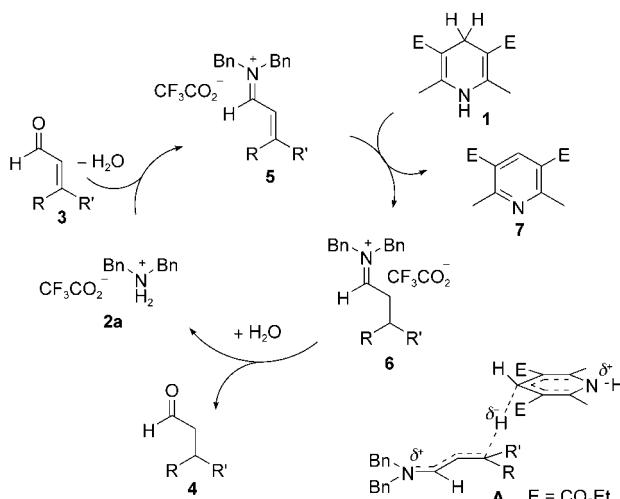
**Tabelle 2:** Organokatalytische konjugierte Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.

Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	<b>3a</b>	<b>4a</b>	94
2	<b>3b</b>	<b>4b</b>	96
3	<b>3c</b>	<b>4c</b>	93
4	<b>3d</b>	<b>4d</b>	81 <sup>[b]</sup>
5	<b>3e</b>	<b>4e</b>	92
6	<b>3f</b>	<b>4f</b>	92
7	<b>3g</b>	<b>4g</b>	92 <sup>[c]</sup>
8	<b>3h</b>	<b>4h</b>	90
9	<b>3i</b>	<b>4i</b>	94
10	<b>3j</b>	<b>4j</b>	90 <sup>[b,c]</sup>
11	<b>3k</b>	<b>4k</b>	86 <sup>[b,c]</sup>
12	<b>3l</b>	<b>4l</b>	92

[a] Isoliertes Produkt. [b] 15 h Reaktionszeit. [c] Gaschromatographisch ermittelt.

oxy- und Alkenylgruppen. Dass diese unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht beeinträchtigt werden, bestätigt die bemerkenswerte Chemoselektivität der Reaktion.

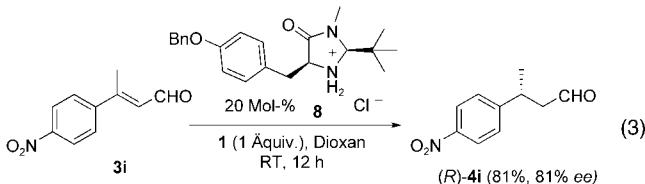
Bezüglich des Mechanismus vermuten wir, dass die Reaktion nach dem in Schema 1 gezeigten Iminiumkatalysezyklus abläuft. Demnach beginnt der Prozess mit der reversiblen Bildung eines Iminium-Ions **5** (wodurch die LUMO-Energie des Substrates wirksam herabgesetzt wird), an die sich ein konjugierter Hydrid- und Proton-Transfer vom Dihydropyridin **1** anschließt. In diesem Schritt wird das Pyridin **7** zusammen mit dem Iminium-Ion **6** erzeugt. Hydrolyse liefert



**Schema 1.** Vorgeschlagener Mechanismus der Iminiumkatalyse.

gesättigten Aldehyd **4** und Katalysator **2a**. Wir schlagen vor, dass der Hydrid-Transfer über den Übergangszustand **A** verläuft.

Eine asymmetrische Variante dieser Reaktion wird gegenwärtig von uns entwickelt. So konnten wir bereits Aldehyd **3i** mit Dihydropyridin **1** in Gegenwart des Katalysators **8** zum gesättigten Aldehyd (*R*)-**4i** in guten Ausbeuten und mit 81% ee umsetzen [Gl. (3)].



Die hier beschriebene iminiumkatalytische konjugierte Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden ist die erste metallfreie katalytische Transferhydrierung. Die Reaktion ist äußerst effizient und chemoselektiv, benötigt nur relativ geringe Katalysatormengen und toleriert funktionelle Gruppen, die unter Standard-Hydrierbedingungen und in anderen konjugierten Reduktionen empfindlich sind. Aktuelle Untersuchungen in unserem Labor konzentrieren sich auf: a) Erweiterung des Anwendungsbereichs der Reaktion auf Ketone und  $\alpha$ -substituierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde, b) Verbesserung der Atomökonomie, möglicherweise durch In-situ-Regenerierung des Cofaktors,<sup>[12]</sup> c) Integration der Reaktion in Tandemsequenzen unter Nutzung des vermuteten Enamin-Intermediats<sup>[13]</sup> und d) Entwicklung einer effizienten katalytisch-asymmetrischen Variante.

## Experimentelles

Allgemeines Syntheseprotokoll zur Transferhydrierung am Beispiel von **4a**: Eine Lösung von *o*-Nitrozimtaldehyd (**3a**, 88.6 mg, 0.5 mmol) und Katalysator **2a** (7.8 mg, 0.025 mmol, 5 Mol-%) in wasserfreiem THF (2 mL) wurde mit Dihydropyridin **1** (140 mg, 0.55 mmol,

1.1 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur 5 h unter Argon gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, 30% Diethylether/n-Hexan). Es wurden 84 mg (94%) **4a** in Form eines farblosen Öls erhalten. Alle Aldehyde **3** und **4** sind kommerziell erhältlich oder wurden bereits früher beschrieben, die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein.

Eingegangen am 28. August 2004  
Online veröffentlicht am 12. November 2004

**Stichwörter:** Chemoselektivität · Hantzsch-Dihydropyridin · Iminiumsalze · Organokatalyse · Transferhydrierungen

- [1] Mechanistische Studien zur basenkatalysierten und übergangsmetallfreien Hydrierung von Ketonen: a) A. Berkessel, T. J. S. Schubert, T. N. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8693–8698; b) J. H. Teles, S. Brode, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1345–1346; c) E. J. Lyon, S. Shima, G. Buurman, S. Chowdhuri, A. Batschauer, K. Steinbach, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 195–204.
- [2] Siehe z. B.: a) V. V. Grushin, H. Alper, *Organometallics* **1991**, *10*, 831–833; b) J. M. Grosselin, C. Mercier, G. Allmang, F. Grass, *Organometallics* **1991**, *10*, 2126–2133; c) M. Sommovigo, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 59–62, zit. Lit.
- [3] Beispiele: a) U. Leutenegger, A. Madin, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 61–62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 60–61; b) M. Misun, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 961–972; c) D. S. Hays, M. Scholl, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6751–6752; d) D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473–9474; e) Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797–6798; f) G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253–11258; g) B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4937–4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789–4792; h) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4941–4943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793–4795.
- [4] a) E. Keinan, N. Greenspon, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7314–7325; b) D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677–5680; c) S. Saito, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2928–2929; d) H.-Y. Lee, M. An, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2775–2778.
- [5] a) B. E. Norcross, P. E. Klinedinst, Jr., F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 797–802; b) K. Nakamura, M. Fujii, A. Ohno, S. Oka, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3983–3986; c) S. Torch, G. Cordonnier, D. Barbry, J. J. Vandendeyne, *Molecules* **2002**, *7*, 528–533.
- [6] T. Suwa, I. Shibata, A. Baba, *Organometallics* **1999**, *18*, 3965–3967.
- [7] Siehe z. B.: a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194, zit. Lit.; c) B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686.
- [8] Zu konjugierten Reduktionen von vorab gebildeten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Iminium-Ionen mit Hantzsch-Estern siehe: a) T. Makino, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Chem. Ind.* **1977**, 277–278; b) N. Baba, T. Makino, J. Oda, Y. Inouye, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 387–392.
- [9] a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031–8034; siehe auch: b) A. Takahashi, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1893–1896; c) W. R. Roush, D. A. Barda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8785–8788.
- [10] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.

- [11] J. L. Cavill, J. L. Peters, N. C. O. Tomkinson, *Chem. Commun.* **2003**, 728–729.
- [12] Ein Beispiel eines enzymatischen Prozesses, bei dem der NADH-Cofaktor *in situ* regeneriert wird: M. R. Kula, C. Wandrey, *Methods Enzymol.* **1987**, 136, 9–21.
- [13] Elegante katalytische C-C-Kupplungen durch Auffangen eines Intermediats der Hydrierung, siehe: H.-Y. Jang, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 653–661.