

# Organokatalytische Hydridübertragungen: ein neues Konzept für asymmetrische Hydrierungen

Hans Adolfsson\*

### Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Enantioselektivität · Organokatalyse · Reduktionen · Wasserstofftransfer

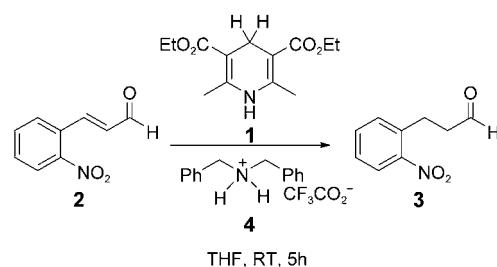
Die asymmetrische Hydrierung von ungesättigten organischen Verbindungen wie Olefinen, Carbonylverbindungen und Iminen entwickelt sich gegenwärtig zu einer Standardmethode in Forschungslabors und industriellen Anwendungen.<sup>[1,2]</sup> In Anbetracht der zahlreichen biologisch aktiven Verbindungen mit wasserstoffsubstituierten stereogenen Zentren überrascht es nicht, dass auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse die Entwicklung effizienter enantioselektiver Reduktionsmethoden im Mittelpunkt steht. In den 1960er Jahren entdeckten Knowles und Mitarbeiter, dass chirale Rhodiumkomplexe, die sich vom Wilkinson-Katalysator ableiten, die homogenkatalysierte Hydrierung ungesättigter Carbonsäuren mit einem leichten Enantiomerenüberschuss bewirken. Diesen frühen Forschungen folgte eine intensive Suche nach immer wirksameren und selektiveren Katalysatoren,<sup>[3]</sup> und wir verfügen heute über eine Fülle verschiedener Methoden zur enantioselektiven Reduktion ungesättigter organischer Verbindungen.

Bisher beruhten alle Methoden zur Reduktion von organischen Verbindungen auf Metallkatalysatoren mit stereodiskriminierenden chiralen Liganden. Zur enantioselektiven Reduktion olefinischer Doppelbindungen in Enaminen und ungesättigten Carbonsäuren mit

molekularem Wasserstoff wurden Rhodium(I)- und Ruthenium(II)-Komplexe mit chiralen Diphospholanliganden als hoch wirksame Katalysatoren eingeführt.<sup>[1,4]</sup> Unlängst gelang die enantioselektive Reduktion nichtfunktionalisierter Olefine mithilfe von Iridiumkomplexen mit chiralen P,N-Liganden.<sup>[5,6]</sup> Die asymmetrische Reduktion von Ketonen und Iminen wird gewöhnlich mit molekularem Wasserstoff und chiralen Ruthenium(II)-Katalysatoren durchgeführt.<sup>[4]</sup> Eine milde Alternative dazu bieten Reduktionen unter Wasserstofftransferbedingungen.<sup>[7]</sup> Metallkatalysierte Wasserstoffübertragungen mit Isopropylalkohol oder Ameisensäure als Wasserstoffquelle sind während des letzten Jahrzehnts umfassend untersucht worden.<sup>[8]</sup> Insbesondere zur Reduktion von Ketonen wurden hoch enantioselektive Verfahren eingeführt, in denen Katalysatoren aus Ruthenium(II)-Aren-Vorstufen und vicinalen Aminoalcoholen, Diaminen oder Pseudodipeptiden verwendet werden.<sup>[8–10]</sup>

Den oben beschriebenen Systemen ist gemeinsam, dass das Hauptzentrum der Reaktivität auf einem (Übergangs-)Metallhydrid oder -dihydrid lokalisiert ist. Demgegenüber wurde kürzlich entdeckt, dass einfache Ammoniumsalze sekundärer Amine in Gegenwart eines Dihydropyridins als Hydriddonor die chemoselektive Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden katalysieren können.<sup>[11]</sup> In biologischen Systemen verlaufen Reduktionen über Kaskadenreaktionen, die Metalloenzyme und organische Hydridreduktionscofaktoren wie Nicotinamidadenindinucleotid

(NADH) oder Flavinadenindinucleotid (FADH<sub>2</sub>) einbeziehen. In Analogie zu Reduktionen in natürlichen Systemen stellten List und Mitarbeiter vor kurzem fest, dass der Hantzsch-Ester **1** bei der Hydridübertragung auf das aus 2-Nitrozimtaldehyd **2** und einer katalytischen Menge Dibenzylammoniumtrifluoracetat **4** gebildete Iminium-Ion die Wir-



**Schema 1.** Organokatalytische chemoselektive Reduktion von Enal **2**.

kungsweise von NADH gut nachahmt (Schema 1).<sup>[11]</sup> Die Reaktion lieferte hoch chemoselektiv den gesättigten Aldehyd **3** in guter Ausbeute (94%). Eine Reihe von Experimenten zeigte, dass verschiedene Ammoniumsalze sekundärer Amine, einschließlich Pyrrolidin und Piperidin, diese Umwandlung wirksam katalysieren. Das Screening verschiedener Enalsubstrate unter Verwendung von Katalysator **4** und der NADH-imitierenden Verbindung **1** bewies, dass eine Mono- oder Disubstitution mit einer großen Auswahl an Aryl- oder Alkylgruppen an der  $\beta$ -Position toleriert wird und die entsprechenden gesättigten Aldehyde in guten Ausbeuten entstehen; Enale mit einem zusätzlichen Substituenten in der  $\alpha$ -Position wurden un-

[\*] Dr. H. Adolfsson

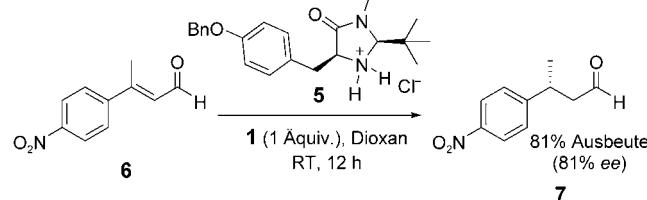
Department of Organic Chemistry  
Stockholm University  
The Arrhenius Laboratory  
10691 Stockholm (Schweden)  
Fax: (+46) 8-154-908  
E-mail: hansa@organ.su.se

ter diesen Bedingungen jedoch nicht reduziert.

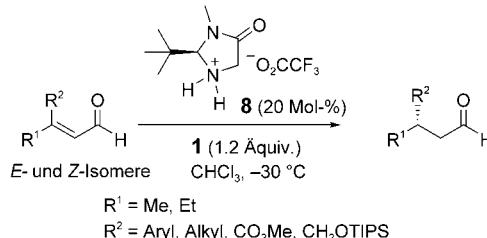
Die Erfolge mit Ammoniumsalzen cyclischer sekundärer Amine als Katalysatoren ließen vermuten, dass chirale cyclische Amine wie der allgemein verwendete Organokatalysator **5**<sup>[12]</sup> die Reaktion gleichfalls katalysieren würden und möglicherweise im Hydridübertragungsschritt Asymmetrie induzieren könnten. So erhielten List und Mitarbeiter bei der Reduktion von Enal **6** mit einer substöchiometrischen Menge des Hydrochlorids **5** als Katalysator das Produkt **7** in 81% Ausbeute mit 81% Enantiomerenüberschuss (Schema 2).<sup>[11]</sup> Mit dieser ersten enantioselektiven metallfreien Transferhydrierung einer olefinischen Doppelbindung wurde die Palette organokatalytischer asymmetrischer Reaktionen um eine weitere Farbe bereichert.<sup>[13,14]</sup>

In weiteren Beiträgen zu Iminium-katalysierten asymmetrischen Hydridübertragungen auf Olefine berichteten die Arbeitsgruppen von MacMillan und List fast gleichzeitig, dass  $\beta,\beta$ -disubstituierte Aldehyde in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneter Enantioselektivität reduziert werden können.<sup>[15,16]</sup> Beide Arbeitsgruppen verwendeten Katalysatoren mit dem gleichen Imidazolidinon-Grundgerüst, die sich nur in den Ringsubstituenten unterschieden. MacMillan und Mitarbeiter erzielten hervorragende Enantiomerenüberschüsse mit dem Ammoniumtriflatsalz **8** in Chloroform bei  $-30^{\circ}\text{C}$ .<sup>[15]</sup> Unter diesen Bedingungen wurden verschiedene trisubstituierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde in hohen Ausbeuten (74–95%) und mit Enantioselektivitäten bis zu 97% ee reduziert (Schema 3). Interessanterweise bildete sich, unabhängig davon ob ein *E*- oder ein *Z*-Olefin als Substrat eingesetzt wurde, jeweils das *S*-Enantiomer als Produkt. Dieser Befund steht in direktem Widerspruch zu vielen metallkatalysierten Hydrierungen, in denen die Konfiguration des Olefins im Allgemeinen das Ergebnis der Reaktion bestimmt. Die beobachtete Stereokonvergenz ist vermutlich die Folge einer schnellen katalysatorvermittelten *E/Z*-Isomerisierung, die noch vor der selektiven Reduktion des *E*-Olefins abläuft.

List und Mitarbeiter verwendeten das Trichloracetatsalz eines Derivats von **5** (10 Mol-%) als Katalysator zur



**Schema 2.** Durch das Ammoniumsalz **5** katalysierte enantioselektive Reduktion von Enal **6**.  
Bn = Benzyl.



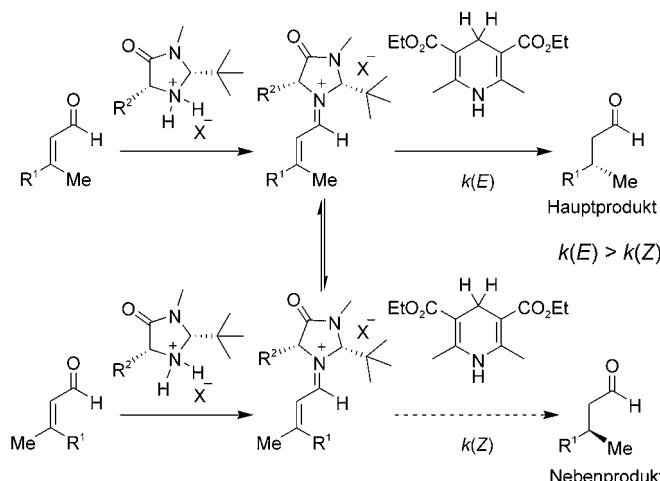
**Schema 3.** Organokatalytische enantioselektive Transferhydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.  
TIPS = Triisopropylsilyl.

Reduktion verschiedener  $\beta,\beta$ -Arylmethylenale.<sup>[16]</sup> Mit einer modifizierten Version von **1** in leichtem Überschuss (1.02 Äquivalente) wurden in Dioxan bei  $13^{\circ}\text{C}$  die gesättigten Aldehyde in hohen Ausbeuten (77–90%) und mit Enantioselektivitäten bis zu 96% ee erhalten. Im Einklang mit den Ergebnissen von MacMillan und Mitarbeitern beobachtete Lists Arbeitsgruppe eine ähnliche Enantiokonvergenz, wenn Mischungen von *E*- und *Z*-Substraten eingesetzt wurden. Praktisch gesehen könnten deshalb aus Wittig-Reaktionen oder

Olefinmetathesen erhaltene *E/Z*-Isomerengemische ohne vorherige Isomerentrennung direkt reduziert werden. Die Reaktion verläuft vermutlich nach dem in Schema 4 dargestellten Mechanismus.

Zunächst reagieren der Imidazolidinon-Katalysator und das Enal zum Iminium-Ion. Je nach Ausgangsolenin werden *E*- oder *Z*-konfigurierte Ionen gebildet. Die bei dieser Reaktion beobachtete ausgezeichnete Stereokonvergenz wird durch eine schnelle gegenseitige Umwandlung der beiden Iminium-Ionen vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Hydridtransfer durch das Dihydropyridin erklärt. Das Hydrid-Ion wird dann selektiv von der sterisch weniger gehinderten Seite auf das *E*-konfigurierte Olefin übertragen, wobei das *S*-Isomer des Produkts entsteht.

List und MacMillan und Mitarbeiter haben auf dem Gebiet der Reduktionschemie ein neues Feld eröffnet, indem sie nachwiesen, dass asymmetrische Transferhydrierungen an ungesättigten



**Schema 4.** Vorgeschlagener Mechanismus für die organokatalytische enantioselektive Transferhydrierung von *E/Z*-Olefinen.

Aldehyden auch mit rein organischen Katalysatoren durchgeführt werden können. Im gegenwärtigen Stadium ist die Reaktion auf Aldehydsubstrate beschränkt, aber es ist zu erwarten, dass der Anwendungsbereich auch auf ungesättigte Ketone erweitert wird. Außerdem könnte eine Verringerung der Katalysatormengen diese Reduktionsmethode noch attraktiver machen. Ihre Einfachheit und die hohen Enantioselektivitäten sollten diese Reaktion jedoch zu einer Standardmethode für chemoselektive asymmetrische Reduktionen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden machen.

Online veröffentlicht am 2. Mai 2005

- 
- [1] H. U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103–151.
  - [2] R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356–5362.
  - [3] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
  - [4] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
  - [5] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3047–3050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897–2899.
  - [6] K. Källström, C. Hedberg, P. Brandt, A. Bayer, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14308–14309.
  - [7] G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051–1069.
  - [8] M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045–2061.
  - [9] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102.
  - [10] A. Bøgevig, I. M. Pastor, H. Adolfsson, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 294–302.
  - [11] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6829–6832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662.
  - [12] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
  - [13] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
  - [14] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
  - [15] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
  - [16] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110–112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108–110.



## Saved Search Alerts – Quick and Easy

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.

### Saved Search Alerts:

You are notified by e-mail whenever content is published online that matches one of your saved searches—complete with direct links to the new material.

To set a Saved Search alert: Run a search on Wiley InterScience, then click

[Save Search](#) on the results page

The screenshot shows a search results page for "prions in Article Titles and disease in All Fields, in all subjects product type Journals". There are 638 results. The results list includes a single entry: "Fibrillar prion peptide (106–126) and scrapie prion protein bumper phagocytosis in microglia". The "Save Search" and "Edit Search" buttons are highlighted with a red box.

Once you have saved the query, login to "My Profile" and go to **SAVED SEARCHES**. Click [+ Activate Alert](#) to start getting e-mail results for that query.