

Vom Schleifen eines „Rohdiamanten“: die „Cu-H“-Katalyse mit Silanen

Sebastian Rendler und Martin Oestreich*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Carbonylverbindungen · Konjugierte Reduktionen · Kupfer · Silicium

Professor Gerhard Erker
zum 60. Geburtstag gewidmet

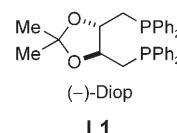
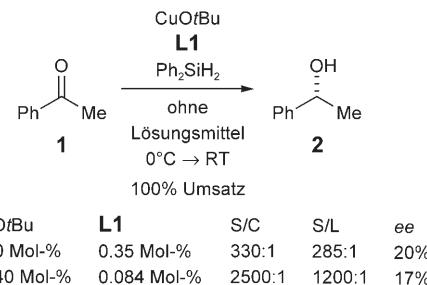
Die Bedeutung einer neuen chemischen Reaktion wird zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung oftmals unterbewertet. Die Gründe dafür sind vielschichtig, aber nicht zuletzt bestimmt der „chemische Zeitgeist“ darüber, wie die Fachwelt sie wahrnehmen wird. So wurde die enantioselektive Reduktion von Carbonylgruppen durch kupferkatalysierte Hydrosilylierung gewiss von anderen asymmetrischen Hydrierverfahren in den Schatten gestellt, und obwohl eine wegweisende Arbeit schon früh ihr beträchtliches Leistungsvermögen angedeutet hatte, blieb sie mehr als ein Jahrzehnt unbeachtet. Mechanistische Einblicke und neue chirale Liganden führten dann zu kupferkatalysierten 1,2- und 1,4-Reduktionen von Carbonylverbindungen mit ausgezeichneter Stereoinduktion bei hohen Substrat-Katalysator- und Substrat-Ligand-Verhältnissen. Das Blatt wendet sich zugunsten kostengünstiger Kupferkatalysatoren in asymmetrischen Hydridtransferreaktionen!

Das vergangene Jahrzehnt brachte wesentliche Fortschritte im Bereich katalytischer asymmetrischer 1,4-Additionen von Kohlenstoffnucleophilen an α,β -ungesättigte Aczeptoren, wodurch die zahllosen asymmetrischen 1,2-Additionen sinnvoll ergänzt wurden.^[1] Kupfer(I)-Katalysatoren erwiesen sich für konjugierte C-C-Kupplungen als besonders geeignet.^[1a] Daher verwundert es, dass – trotz der „Ähnlichkeit“ von Carbanion und Hydrid – die Kupfer(I)-katalysierte Hydridübertragung, also die 1,4- und auch 1,2-Reduktion von (α,β -ungesättigten) Carbonylverbindungen, nur wenig ausgearbeitet war.^[2] Anfängliche Rückschläge bei der katalytischen Erzeugung von Kupfer(I)-Hydriden zeichnen vermutlich für dieses Versäumnis verantwortlich. Die inhärente Attraktivität einer solchen Methode – Kupfer als Katalysator und idealerweise Diwasserstoff (H-H) oder Silane (X₃Si-H) als stöchiometrisches Reduktionsmittel – löste gleichwohl

lebhafte Forschungsaktivitäten aus, die zu katalytischen enantioselektiven C-H-Verknüpfungen führten.^[2-4]

Vor fast einem Vierteljahrhundert beschrieben Brunner und Miehling erstmals die Kupfer(I)-katalysierte Reduktion von Acetophenon (**1**) mit Diphenylsilan als Reduktionsmittel

(**1**→**2**, Schema 1).^[5] Diese Katalysator-Reagens-Kombination ähnelt schon den später ausgearbeiteten, hochgradig enantioselektiven Verfahren. Wegen der damals eingeschränkten Verfügbarkeit unterschiedlicher chiraler Liganden waren die Enantiomerenüberschüsse im Vergleich zu heutigen Reaktionen gering; CuOtBu als Prækatalysator zusammen mit ei-

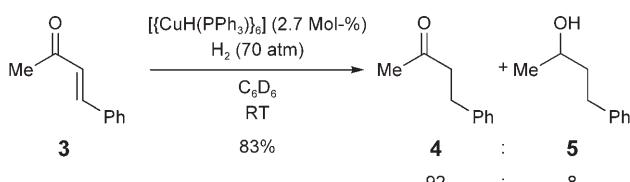


Schema 1. Der „ungeschliffene Diamant“: Die erste „Cu-H“-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung eines Ketons nach Brunner (1984).

[*] Dipl.-Chem. S. Rendler, Prof. Dr. M. Oestreich
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36501
E-Mail: martin.oestreich@uni-muenster.de
Homepage: http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/oestreich/oe_welcome.html

nem zweizähnigen Phosphanliganden gilt aber immer noch als die ideale Kombination. Substrat-Katalysator- (S/C) und Substrat-Ligand-Verhältnisse (S/L) von 2500:1 bzw. 1200:1 lassen das zukünftige schlagkräftige Katalysatorsystem bereits erahnen. Dass aber nur Katalysator-Ligand-Verhältnisse (C/L) von 1:1 bis 1:2.1 untersucht wurden,^[5] deutet die nur vage Vorstellung vom aktiven Katalysator an.

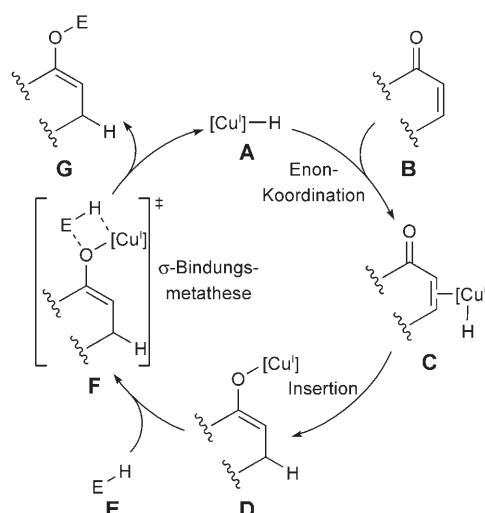
Während in der oben genannten Arbeit nicht über die Beschaffenheit der katalytisch aktiven Spezies spekuliert wurde,^[5] enthüllt die analoge Anwendung des phosphoranstabilisierten hexameren Kupferhydrids $[[\text{CuH}(\text{PPh}_3)_6]]$ die naheliegende Beteiligung von „Cu-H“. Dieser seit langem bekannte,^[6a] wohldefinierte Komplex ist nach mehreren Reaktionsvorschriften zugänglich,^[6] aber weil es Stryker und Mitarbeiter waren, die sein Potenzial für die Synthesechemie erschlossen,^[7] wird er gewöhnlich als „Stryker-Reagens“ bezeichnet. Mit stöchiometrischen Mengen dieses Reagenzes gelangen konjugierte Reduktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, Aldehyde inbegriffen.^[7a,b,d,f] Die Chemoselektivität war in Gegenwart katalytischer Mengen an $[[\text{CuH}(\text{PPh}_3)_6]]$ unter hohem Wasserstoffdruck weniger ausgeprägt (**3** → **4/5**, Schema 2).^[7c] Das Ziel, ein allgemein



Schema 2. Chemospezifität in einer „Cu-H“-katalysierten konjugierten Reduktion nach Stryker (1989).

anwendbares Katalyseverfahren zu finden, wurde allerdings nicht erreicht; stattdessen gingen aus diesen Studien chemoselektive 1,2-Reduktionen unter Bildung von Allylalkoholen sowie vollständige Reduktionen hervor.^[7a,c,g,h]

Der Mechanismus dieser 1,4-Reduktionen (Schema 3) hält zahlreiche Ansatzpunkte für Verbesserungen des katalytischen Umsatzes bereit. Das phosphanstabilisierte Kupferhydrid **A** koordiniert an die C-C-Doppelbindung des Substrates **B** (**A** → **C**), gefolgt von der Hydridübertragung auf den β-Kohlenstoff (**C** → **D**). Das daraus gebildete Kupfer-



Schema 3. Vorschlag für den Katalysezyklus der Kupfer(I)-katalysierten konjugierten Reduktion ($E = H_2SiX_2$, SnX_2 , oder RX_2)

enolat **D** geht dann mit Diwasserstoff (**E**, E = H) eine heterolytische σ -Bindungsметathese ein (**D** → **F**), die das Produkt **G** freisetzt (**F** → **G**) und katalytisch aktives **A** regeneriert (**F** → **A**)

A. Das von Stryker eingeführte Katalysatorsystem hat einen entscheidenden Schwachpunkt: Die Aktivierung von Wasserstoff zur σ -Bindungsmetathese in **F** (Schema 3) ist selbst bei hohen Drücken langsam, sodass eine Überreduktion des neu gebildeten Tautomers von **G** eintreten kann. Experimentell wird dies durch die Bildung von **5** neben **4** belegt (Schema 2). Durch den Ersatz von Wasserstoff (**E**, $E = H$) durch Silane (**E**, $E = SiX_3$ mit $X = Alkyl, Aryl, Alkoxy$ oder H) ließe sich diese Folgereaktion durch die Stabilisierung des Enols **G** in Form seines Silylethers vollständig vermeiden. Dass der heterolytische Si-H-Bindungsbruch unter ansonsten identischen Bedingungen deutlich schneller ablaufen wird, deuteten schon die Ergebnisse von Brunner an (Schema 1), und die Arbeitsgruppen von Mori^[8a,c] und Hosomi^[8b] belegten nahezu gleichzeitig die Effektivität von Kupfer-Silan-Kombinationen in konjugierten Reduktionen. Die Studie von Mori und Mitarbeitern zeigte auch die Möglichkeit einer Katalyse auf. Lipshutz wendete das Stryker-Reagens dann erfolgreich in katalytischen 1,4-Reduktionen mit $PhSiH_3$ so-



Sebastian Rendler wurde 1979 in Oberkirch geboren und studierte Chemie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (1999–2004). Sein Diplom wurde mit dem Steinhofer-Preis ausgezeichnet (2005). Derzeit beschäftigt er sich als Stipendiat des Fonds der Chemischen Industrie im Rahmen seiner Doktorarbeit unter Anleitung von Martin Oestreich mit siliciumstereogenen Silanen in der asymmetrischen Katalyse (2005–2007). Mechanistische Untersuchungen führten ihn kürzlich für einige Monate in die Arbeitsgruppe von Guy C. Lloyd-Jones an der University of Bristol (2005).

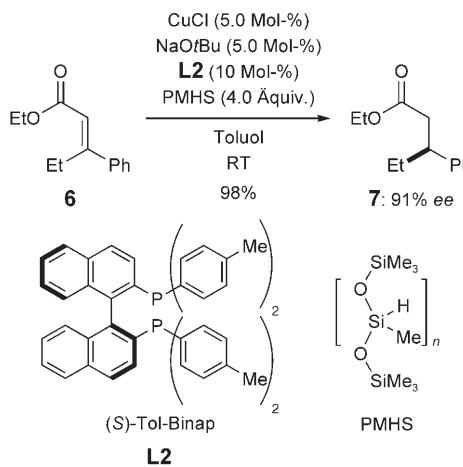


A black and white portrait of a man with dark, wavy hair and a well-groomed beard. He is looking slightly to his left with a faint smile. He is wearing a dark suit jacket over a light-colored shirt and a striped tie. The background is dark and out of focus.

Martin Oestreich wurde 1971 in Pforzheim geboren. Er promovierte in der Arbeitsgruppe von Dieter Hoppe an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (1999). Nach einem Postdoktorat bei Larry E. Overman an der University of California at Irvine (1999–2001) habilitierte er sich an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (2001–2005). Bevor er als Professor für organische Chemie nach Münster zurückkehrte, war er Gastprofessor an der Cardiff University in Wales (2005–2006). Er wurde 2006 für seine Untersuchungen zur siliciumorganischen Chemie mit dem ORCHEM-Preis der Gesellschaft Deutscher Chemiker ausgezeichnet.

wie Bu_3SnH an (**E**, $\text{E} = \text{SiX}_3$ bzw. SnX_3);^[9a] letzteres wurde schon vor Silan-Hydridquellen als geeignetes Reduktionsmittel identifiziert.^[9b]

Diese Erkenntnisse legten den Grundstein für die enantioselektive Kupfer(I)-katalysierte 1,4-Reduktion. In der ersten einer ganzen Reihe von Arbeiten^[10] konnten Buchwald et al. zeigen, dass ein aus CuCl , NaOtBu und Binap-Derivat **L2** in situ erzeugter Katalysator zur asymmetrischen konjugierten Reduktion von acyclischen α,β -ungesättigten Estern befähigt ist (**6**–**7**, Schema 4).^[10a] Diese Vorgehensweise hat

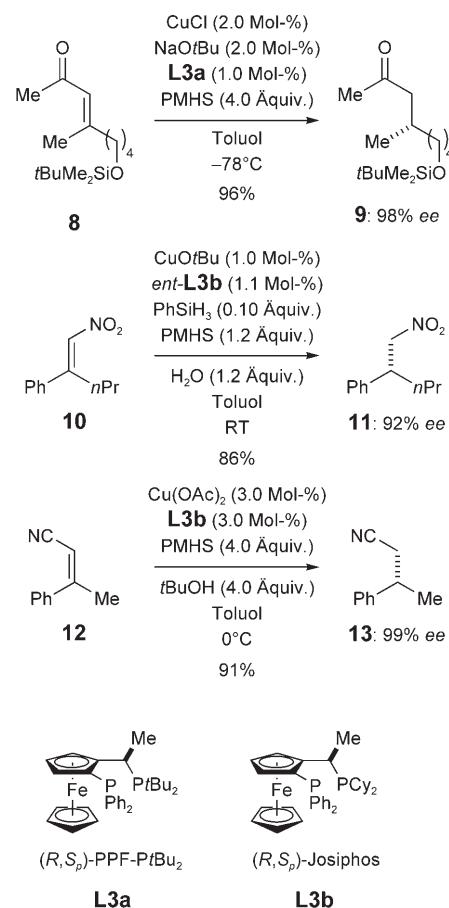


Schema 4. Asymmetrische konjugierte Reduktion nach Buchwald (1999).

mehrere Vorzüge: Vermeidung des extrem luft- und feuchtigkeitsempfindlichen CuOtBu , einfaches Screening von Phosphanliganden sowie Polymethylhydrosiloxan (PMHS) als leicht handhabbare und kostengünstige Hydridquelle.

Beiträge des Arbeitskreises von Buchwald erweiterten die Substratpalette um Cycloalkenone,^[10b] α,β -ungesättigte Lactone und Lactame^[10c] sowie β -Aza-heterocyclische und α,β -ungesättigte Ester.^[10d] Bemerkenswerterweise machte der Einsatz von Kupfer(II)- anstelle von Kupfer(I)-Salzen als Präkatalysatoren ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[10c] oder $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[10d]) keinen Unterschied.

Die Enantiomerenüberschüsse bewegten sich gewöhnlich zwischen 80 % und 90 %, was natürlich Raum für weitere Verbesserungen bot. In breit angelegten Versuchsreihen mit neuen Ligandstrukturen entdeckten die Arbeitsgruppen von Lipshutz^[11] und Carreira^[12] unabhängig voneinander, dass sich die Josiphos-artigen Liganden **L3** besonders gut für konjugierte Reduktionen von acyclischen Systemen eignen (Schema 5).^[11a,12a] Der Erfolg dieser Umsetzungen hing von der Kupferquelle ab: $\text{CuCl}/\text{NaOtBu}$ ergab bei der Umsetzung von acyclischen Enonen **8** zu **9** ausgezeichnete Enantioselektivitäten,^[11a] während die Bedeutung von CuOtBu für die enantioselektive Reduktion des Nitroalkens **10** betont wurde (**10**–**11**, Schema 5). Daneben wurden die zuvor genannten^[11b,c] und zusätzliche^[11d] Substratklassen mit Josiphos- und Segphos-Liganden erprobt, was die optischen Reinheiten nochmals verbesserte.^[11b-d] Yun und Mitarbeiter stellten eine verwandte asymmetrische Variante der Reduktion von α,β -ungesättigten Nitrilen vor (**12**–**13**, Schema 5).^[13]

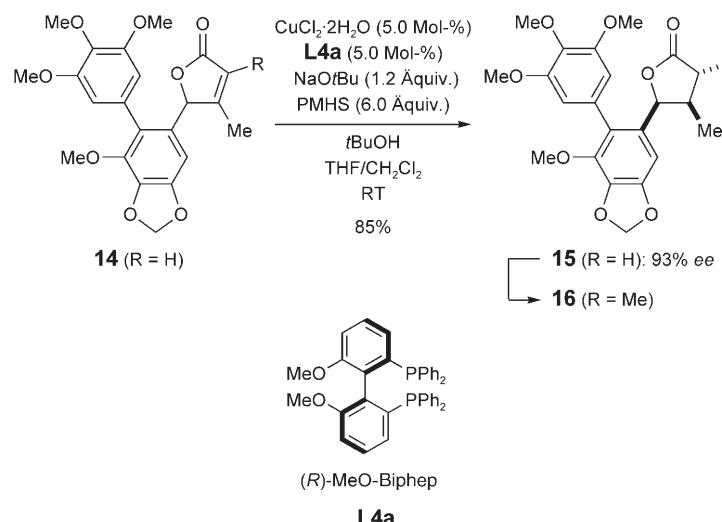


Schema 5. Konjugierte Reduktionen nach Lipshutz und Carreira (2003) und Yun (2006).

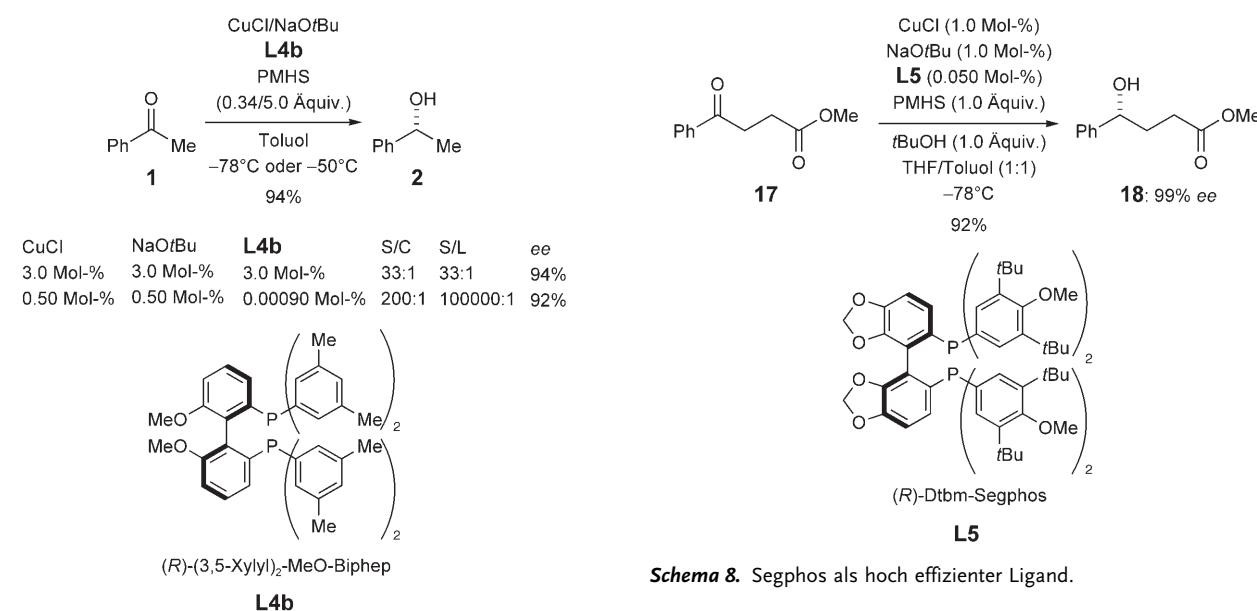
Eine Anwendung in der Synthese von Eupomatilon-3 (**16**) setzte jüngst das Leistungsvermögen Kupfer(I)-katalysierter konjugierter Reduktionen in Szene.^[14] Enantiomerenangereichertes **15** wurde in einer dynamischen kinetischen Racematspaltung des Lactons **14** mit dem MeO-Biphep-Ligand **L4a** zugänglich gemacht (**14**–**15**, Schema 6). Der stöchiometrische Zusatz von NaOtBu war in diesem Fall für die Racemisierung von **14** am oxygenierten Kohlenstoffatom vonnöten.

Lipshutz und Mitarbeiter betrachteten die verwandte Hydrosilylierung von gesättigten Carbonylverbindungen aufs Neue.^[5] In ihrer ersten Veröffentlichung berichteten sie über eine deutlich schnellere Reaktion, wenn ein zweizähniges Phosphan katalytischen Mengen des Stryker-Reagenzes zugesetzt wurde.^[15a] Da die Beschleunigung durch den Liganden eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche asymmetrische Katalyse ist, konnten Lipshutz et al.^[15b] und, davon unabhängig, Riant et al.^[16] schon kurz darauf enantioselektive Kupfer(I)-katalysierte 1,2-Reduktionen verwirklichen (**1**–**2**, Schema 7). Ein herausragendes Merkmal der Arbeit von Lipshutz ist das sehr hohe Substrat-Ligand-Verhältnis ($S/L > 100\,000:1$) bei nur wenig verminderter Enantioinduktion.^[15d] Die Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung ähneln den von Buchwald ausgearbeiteten (Schema 4).^[10]

Die frühen Untersuchungen wurden mit dem MeO-Biphep-Liganden **L4b** durchgeführt.^[17] Dies war bereits ein



Schema 6. Dynamische kinetische Reduktion eines ungesättigten Lactons (2005).

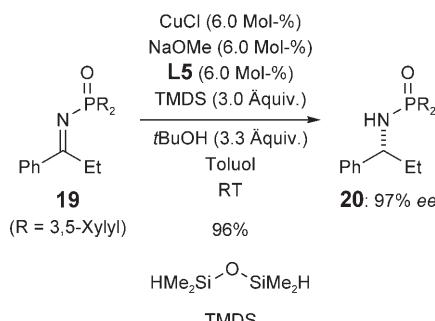


Schema 7. Katalytische asymmetrische Reduktion eines Ketons nach Lipshutz (2001).

guter Ausgangspunkt, doch das Screening der zunehmenden Fülle an chiralen Liganden identifizierte später Segphos-Liganden – vor allem **L5** – als die beste Wahl (Schema 8 und Schema 9).^[15c-f] Mit diesem Ligand wurden Heteroaryl-^[15c] ebenso wie Arylketone^[15d] und mitunter weiter funktionalisierte Substrate mit ausgezeichneter Chemoselektivität reduziert (**17**→**18**, Schema 8).^[15f] Die Methode wurde später durch Lipshutz und Shimizu um die analoge Reduktion von Ketimininen erweitert (**19**→**20**, Schema 9).^[15e]

Die bislang vorgestellten Reaktionen bauen ein einziges neues Stereozentrum im Zuge der C-H-Verknüpfung auf. Eine genauere Betrachtung des Katalyzyklus der konjugierten Reduktion (Schema 3) zeigt aber, dass auch Tandemprozesse möglich sein könnten. Etliche Arbeitsgruppen

Schema 8. Segphos als hoch effizienter Ligand.



Schema 9. Asymmetrische Reduktion von substituierten Ketimininen (2004).

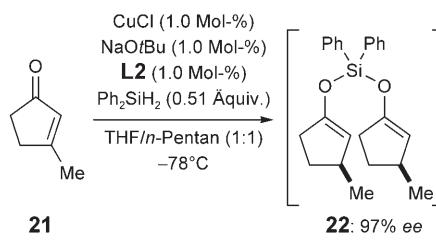
entwarfen Tandemreaktionen, die die Enolat-Zwischenstufe **G** für eine weitere Bindungsknüpfung nutzen. Eine solche Eintopfreaktion kann als Umpolungskatalyse bezeichnet

werden, denn der Katalysezyklus beginnt mit einem a^3 -Synthon (**B**, elektrophil), das dann in ein d^2 -Synthon (**G**, nukleophil) überführt wird. Enantioselektive konjugierte Reduktionen mit nachfolgenden diastereoselektiven Enolat-Umwandlungen führen zu Produkten mit mindestens zwei benachbarten Stereozentren. – Genau so eine Tandemsequenz hatten schon Stryker et al. als unerwünschte Nebenreaktion an Substraten mit C-Y-Bindungen beobachtet ($Y = Br, I$ oder OTs).^[7]

Der gezielte Entwurf von Tandemreaktionen wurde von Chiu und Mitarbeitern in Angriff genommen.^[18a] Methodische Weiterentwicklungen dieser Arbeitsgruppe brachten durch das Stryker-Reagens vermittelte^[18a-c] oder katalysierte^[18d] Reaktionsfolgen aus konjugierter Reduktion und intramolekularer Aldolreaktion oder konjugierter Reduktion und Henry-Reaktion^[18e] hervor.^[18,19] Lipshutz et al. hatten zuvor gezeigt, dass die Kupfer(I)-katalysierte Reduktion mit einer anschließenden intermolekularen Aldolreaktion kombiniert werden kann.^[20a] Des Weiteren verwendeten sie Borane oder Boronsäureester (**E**, $X = Et$ oder Pinakol) als Hydridquelle; das intermediäre Borenolat (**G**, $E = BX_2$) reagiert bekanntermaßen glatt und hoch diastereoselektiv mit Aldehyden.^[20b] Trotz der Verwendung von Pinakolboran in katalytischen asymmetrischen 1,4-Reduktionen war bis zu diesem Zeitpunkt noch keine asymmetrische Tandemreaktion auf dieser Basis beschrieben worden!^[20b]

Diese Lücke schlossen Buchwald und Yun mit einer Eintopfsequenz. Als Folgeschritt kommt hier eine fluoridbeschleunigte α -Alkylierung des intermediären Silylenolethers **22** hinzu. Die *trans*- α,β -disubstituierten Cyclopentanone wurden in guten Ausbeuten, Diastereomerenverhältnissen und Enantioselektivitäten isoliert.^[21a] Ein Tandemprozess, in dem auf die konjugierte Reduktion (**21** → **22**) eine diastereoselektive Palladium(0)-katalysierte α -Arylierung folgt (**22** → **23**), ist in Schema 10 abgebildet.^[21b]

Kürzlich berichteten Lam und Joensuu über eine erste vielversprechende asymmetrische Tandemsequenz aus Reduktion und intramolekularer Aldolreaktion (Schema 11).^[22] Die Reduktion des α,β -ungesättigten Esters **24** wurde mit einem luftstabilen Kupfer(II)-Salz und unterschiedlichen axial-chiralen Biarylphosphanen ausgeführt, unter anderem mit dem MeO-Biphep-Ligand **L4b**. Eine zusätzliche Aktivierung des intermediären Silylenethers für die Aldolcyclisierung war nicht notwendig, und **25** fiel diastereomerenrein an.^[22a]



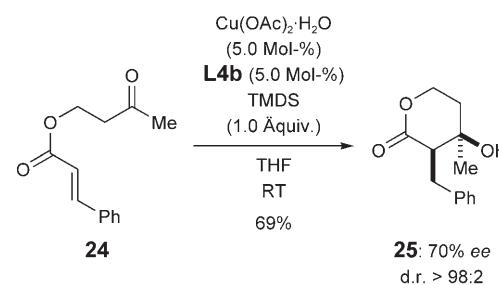
Schema 10. Tandemreaktion aus konjugierter Reduktion und Arylierung (2004).

Erwähnenswerte Tandemreaktionen aus Reduktion und intermolekularer Aldolreaktion wurden auch von den Arbeitsgruppen von Riant^[23] sowie Shibasaki und Kanai^[24] beschrieben. Beide untersuchten die konjugierte Reduktion von Acrylsäuremethylester (**26**) – bei der kein stereogenes Zentrum aufgebaut wird – und die nachfolgende Reaktion mit Arylketonen. Riant und Mitarbeiter fanden heraus, dass Komplexe aus dem Taniaphos-Liganden **L7** und Kupferfluorid in allen Punkten (Ausbeute, Diastereo- und Enantioselektivität) überlegen sind (**26** → **27**, Schema 12). Die bemerkenswerte optische Reinheit sowie das Diastereomerenverhältnis sprechen eindeutig für die Aldolreaktion eines Kupferenolats und nicht eines Silylenolethers.^[23]

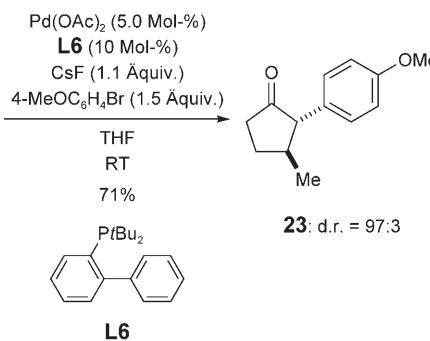
Zeitgleich mit diesen Syntheseprojekten versuchte man, allgemein anwendbare Katalysator/Ligand/Hydridquelle-Systeme zu entwickeln. Teilerfolge wurden schon in den obigen Abschnitten vorgestellt:

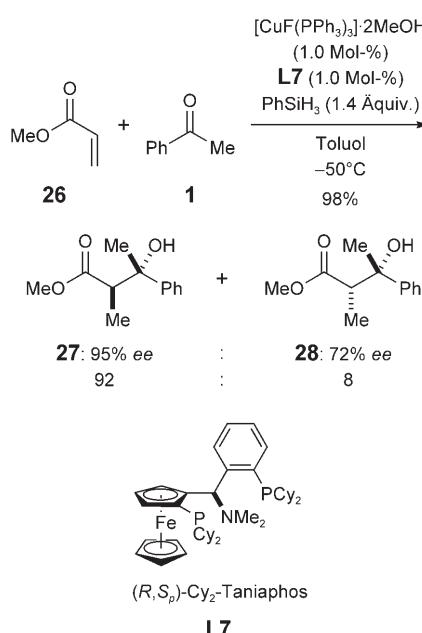
- Ersatz von Diwasserstoff durch Silane oder Polymethylhydrosiloxan (PMHS),^[5,6d,8–18,20–26]
- Verwendung von luftstabilen Kupfer(II)-Salzen,^[6e,10c,d,12b,13,14,16,17,22,25a,b]
- Variieren der Base,^[25b]
- Verwendung der von Buchwald und Sadighi^[25c] eingeführten Kupferkomplexe mit N-heterocyclischen Carbenliganden,^[13b,25d–f]
- Erhitzen mit Mikrowellen.^[25g]

Man sollte intuitiv annehmen, dass Kupferhydride ziemlich empfindlich sind, doch Lipshutz und Frieman widerlegten diese Vermutung. Die Komplexe von Kupfer(I)-Hydriden mit Segphos (**L5**) sind unerwartet stabil und sogar in Lösung unter einer Schutzgasatmosphäre lagerfähig.^[26a] Als Ergänzung



Schema 11. Intramolekulare Tandemsequenz aus Reduktion und Aldolreaktion (2005).

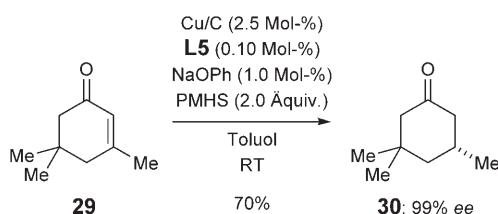




Schema 12. Enantioselektiver Tandemprozess aus Reduktion und Aldolreaktion nach Riant (2006).

zung zu diesem „Cu-H in der Flasche“ für die homogene Katalyse, präsentierte Lipshutz et al. kürzlich einen Heterogenkatalysator für eine Reihe von asymmetrischen Reduktionen.^[26b] Kupfer(II) immobilisiert auf Aktivkohle („Kupfer in Aktivkohle“) wurde als Präkatalysator mit einer geringen Menge an **L5** kombiniert (**29** → **30**, Schema 13).

Wegen der latenten Instabilität nicht komplexierter Kupferhydridspezies bleibt die optische Reinheit von **30** trotz



Schema 13. Heterogene asymmetrische Reduktion mit zurückgewinnbarem „Kupfer in Aktivkohle“ nach Lipshutz (2006).

Katalysator-Ligand-Verhältnissen über 1 völlig unbeeinflusst.^[15b,d] Folglich kann das Substrat-Ligand-Verhältnis das Substrat-Katalysator-Verhältnis um mehrere Zehnerpotenzen übersteigen – das ist ein Schlüsselcharakteristikum dieser Katalysen! Eingehende Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sich um eine heterogene Katalyse handelt und nicht um eine homogene Katalyse; die Reaktion ist somit nicht auf in die Lösung ausgewaschene „Cu-H“ zurückzuführen.

Die Übertragung der Kupferkatalyse von C-C- auf C-H-Verknüpfungen wurde in einer Vielzahl eindrucksvoller Beispiele verwirklicht. Grundlegende Fortschritte wurden auf dem Gebiet der „Cu-H“-Katalyse mit Silanen als stöchiometrischen Hydridquellen erzielt.^[27] Damit gelang nicht nur

die Perfektionierung der richtungsweisenden Hydrosilylierung von Brunner (bezüglich Enantioselektivität und Umsatzzahl), sondern es konnten auch asymmetrische konjugierte Reduktionen und verwandte Tandemreaktionen für den Einsatz in Synthesen entwickelt werden. Die Fortschritte bei der Katalysatorherstellung und -handhabung machen diese Methoden sicherlich zu reizvollen Alternativen für die Synthese von komplexen Zielstrukturen und Feinchemikalien. Letzterer Bereich wird von den Substrat-Katalysator- und den bemerkenswerten Substrat-Ligand-Verhältnissen profitieren (100 000:1 und mehr), die mit einem vergleichsweise billigen späten Übergangsmetall erzielt werden.

Abschließend muss man sich fragen, wie die „Cu-H“-Katalyse in der Hydrosilylierung einzuordnen ist. Beim Vergleich zu anderen Übergangsmetallkatalysierten, vor allem Rhodium(I)-katalysierten, Hydrosilylierungen von Carbonyl- und Iminogruppen^[3] stechen vor allem die höheren Substrat-Ligand-Verhältnisse hervor. Nachdem sie über Jahre unterschätzt wurden, zählen enantioselektive Kupfer(I)-katalysierte Reduktionen heute zu den nützlichen und breit anwendbaren C-H-Verknüpfungsreaktionen. Nach weiteren Verbesserungen werden sie es vielleicht schon bald mit asymmetrischen Hydrierungen aufnehmen können.^[28]

M.O. dankt der Aventis Foundation (Karl-Winnacker-Stipendium, 2006–2008) und S.R. dem Fonds der Chemischen Industrie (Chemiefondsstipendium, 2005–2007) für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 5. Juli 2006

Online veröffentlicht am 30. Oktober 2006

- [1] a) Kupfer(I)-katalysierte konjugierte Addition: B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 224–258; b) Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition: K. Yoshida, T. Hayashi in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 55–77.
- [2] Kupfer(I)-vermittelte 1,2- und 1,4-Reduktionen: B. H. Lipshutz in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 167–187.
- [3] Asymmetrische Hydrosilylierung von Ketonen und Ketiminen:
a) O. Riant, N. Mostefai, J. Courmarcel, *Synthesis* **2004**, 2943–2958; b) H. Nishiyama in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 267–288; c) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis—Supplement 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2004**, S. 55–71.
- [4] Konjugierte Reduktionen und reduktive Aldolreaktionen: P. Chiu, *Synthesis* **2004**, 2210–2215.
- [5] H. Brunner, W. Miehling, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 275, C17–C21.
- [6] a) Synthese aus $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_4]$ und H_2 : M. Y. Churchill, S. A. Bezman, J. A. Osborn, J. Wormald, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1818–1825; b) Synthese ausgehend von CuOrBu und H_2 : G. V. Goeden, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7354–7355; c) Synthese ausgehend von CuCl und H_2 : D. M. Bestrensky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749–3752; d) Synthese ausgehend von CuCl und PhMe_2SiH : P. Chiu, Z. Li, K. C. M. Fung, *Tetrahedron Lett.* **2003**,

- 44, 455–457; e) Synthese ausgehend von Cu(OAc)₂ und H₂: D. Lee, J. Yun, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2037–2039.
- [7] a) Zusammenfassung: J. M. Stryker, W. S. Mahoney, J. F. Daeuble, D. M. Bestrensky in *Catalysis of Organic Reactions* (Hrsg.: W. E. Pascoe), Dekker, New York, **1992**, S. 29–44; b) W. S. Mahoney, D. M. Bestrensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 291–293; c) W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8818–8823; d) D. M. Bestrensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5677–5680; e) J. F. Daeuble, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2397–2400; f) T. M. Koenig, J. F. Daeuble, D. M. Bestrensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3237–3240; g) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Bestrensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2153–2166; h) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2789–2798.
- [8] a) A. Mori, A. Fujita, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1997**, 2159–2160; b) H. Ito, K. Arimoto, K. Miura, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8887–8890; c) A. Mori, A. Fujita, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4573–4582.
- [9] a) B. H. Lipshutz, J. Keith, P. Papa, R. Vivian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4627–4630; b) B. H. Lipshutz, C. S. Ung, S. Sengupta, *Synlett* **1989**, 64–66.
- [10] a) α,β -ungesättigte acyclische Ester: D. H. Apella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9743–9744; b) α,β -ungesättigte cyclische Ketone: Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6797–6798; c) α,β -ungesättigte Lactone und Lactame: G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11253–11258; d) β -Aza-heterocyclische α,β -ungesättigte Säurederivate: M. P. Rainka, Y. Aye, S. L. Buchwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5281–5283.
- [11] a) α,β -ungesättigte acyclische Enone: B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4937–4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4789–4792; b) α,β -ungesättigte Ester und Lactone: B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8352–8353; c) α,β -ungesättigte cyclische Ketone: B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, T. B. Petersen, P. P. Papa, A. A. Lover, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1273–1275; d) β -silylierte α,β -ungesättigte acyclische Ester: B. H. Lipshutz, N. Tanaka, B. R. Taft, C.-T. Lee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1963–1966.
- [12] a) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4941–4943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4793–4795; b) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4575–4577.
- [13] a) Nichtasymmetrische Variante mit Kupfer(I)-Bisphosphphan-Komplexen: D. Kim, B.-M. Park, J. Yun, *Chem. Commun.* **2005**, 1755–1757; b) nichtasymmetrische Variante mit Kupfer(II)-NHC-Komplexen: J. Yun, D. Kim, H. Yun, *Chem. Commun.* **2005**, 5181–5183; c) asymmetrische Reduktion: D. Lee, D. Kim, J. Yun, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2851–2853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2785–2787.
- [14] M. P. Rainka, J. E. Milne, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6333–6336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6177–6180.
- [15] a) B. H. Lipshutz, W. Chrisman, K. Noson, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 367–371; b) Arylketon: B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12917–12918; c) Heteroarylketon: B. H. Lipshutz, A. Lower, K. Noson, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4045–4048; d) B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8779–8789; e) Arylimine: B. H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2278–2280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2228–2230; f) B. H. Lipshutz, A. Lower, R. J. Kucejko, K. Noson, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2969–2972.
- [16] Eine frühe Arbeit zur Verwendung von Binap: a) S. Sirol, J. Courmarcel, N. Mostefai, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4111–4113; b) J. Courmarcel, N. Mostefai, S. Sirol, S. Choppin, O. Riant, *Isr. J. Chem.* **2001**, 41, 231–240; c) eine verbesserte Reaktionsvorschrift wurde kürzlich veröffentlicht: J. T. Issenhuth, S. Dagorne, S. Bellemin-Laponnaz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1991–1994.
- [17] Anwendung eines verwandten Bipyridin-Bisphosphan-Liganzen: J. Wu, J.-X. Ji, A. S. C. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 3570–3575.
- [18] a) P. Chiu, B. Chen, K. F. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9229–9232; b) P. Chiu, C. P. Szeto, Z. Geng, K. F. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4091–4093; c) P. Chiu, C.-P. Szeto, Z. Geng, K.-F. Cheng, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1901–1903; d) P. Chiu, S. K. Leung, *Chem. Commun.* **2004**, 2308–2309; e) W. K. Chung, P. Chiu, *Synlett* **2005**, 55–58; f) L. T. Leung, S. K. Leung, P. Chiu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5249–5252.
- [19] T. M. Kamenecka, L. E. Overman, S. K. Ly Sakata, *Org. Lett.* **2002**, 4, 79–82.
- [20] a) B. H. Lipshutz, W. Chrisman, K. Noson, P. Papa, J. A. Sclafani, R. W. Vivian, J. M. Keith, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2779–2788; b) B. H. Lipshutz, P. Papa, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4762–4764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4580–4582.
- [21] a) J. Yun, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1129–1131; b) J. Chae, J. Yun, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4809–4812.
- [22] a) H. W. Lam, P. M. Joensuu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4225–4228; b) H. W. Lam, G. J. Murray, J. D. Firth, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5743–5746.
- [23] J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1314–1319; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292–1297.
- [24] D. Zhao, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1403–1407.
- [25] a) D. Lee, J. Yun, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5415–5417; b) B. H. Lipshutz, C. C. Caires, P. Kuipers, W. Chrisman, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3085–3088; c) V. Jurkauskas, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2417–2420; d) H. Kauer, F. Kauer Zinn, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2004**, 23, 1157–1160; e) S. Diez-Gonzalez, H. Kauer, F. Kauer Zinn, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4784–4796; f) S. Diez-Gonzalez, N. M. Scott, S. P. Nolan, *Organometallics* **2006**, 25, 2355–2358; g) B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, J. B. Unger, D. M. Nihan, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 606–614.
- [26] a) B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6503–6506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6345–6348; b) B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, A. E. Tomaso, Jr., *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1281–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1259–1264.
- [27] Die mechanistisch verwandte Kupfer(I)-katalysierte dehydrierende Si-O-Kupplung von Silanen (σ -Bindungsmetathese, Schema 3) sorgte ebenfalls für Aufsehen: a) C. Lorenz, U. Schubert, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1267–1269; b) D. R. Schmidt, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1190–1191; c) S. Rendler, G. Auer, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7793–7797; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7620–7624; d) S. Rendler, G. Auer, M. Keller, M. Oestreich, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1171–1182.
- [28] a) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 199–246; b) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis—Supplement 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2004**, S. 1–41.