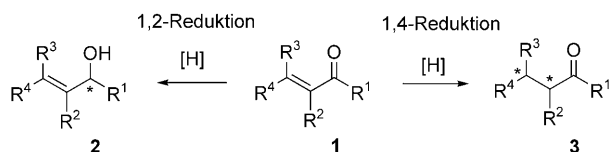


Die enantioselektive CuH-katalysierte 1,2-Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen

Andrei V. Malkov*

Asymmetrische Katalyse · Carbonylverbindungen · Kupfer · Regioselektivität · Silane

Die Reduktion α,β -ungesättigter Ketone kann grundsätzlich verschiedene Produkte ergeben: Abgesehen von nützlichen chiralen Allylalkoholen (durch 1,2-Reduktion) und gesättigten Ketonen (durch 1,4-Reduktion) können gesättigte Alkohole (durch 1,4- und anschließende 1,2-Reduktion) und unter bestimmten Voraussetzungen dann auch Alkene und Alkane erhalten werden. Daher hat man über die Jahre hin Methoden entwickelt, um die Regio- und Chemoselektivität praktischer Umwandlungen zu steuern. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf selektiven 1,2- und 1,4-Reduktionen (Schema 1).^[1]



Schema 1. Regioselektivität in der Reduktion von ungesättigten Ketonen.

Vorausgesetzt die Substrate verfügen über ein geeignetes Substitutionsmuster, können mit beiden in Schema 1 gezeigten Reaktionen neue Stereozentren eingeführt werden. Um heutigen Ansprüchen zu genügen, muss in solchen Fällen neben der Regioselektivität auch eine ausgeprägte Enantioselectivität erreicht werden, und das bevorzugt durch ein katalytisches Verfahren. Entsprechend wurden einige hoch effiziente Katalysatorsysteme für die 1,2-Reduktion (Schema 1, $1 \rightarrow 2$)^[2] oder die konjugierte Reduktion ($1 \rightarrow 3$)^[3] von α,β -ungesättigten Ketonen vorgestellt. Besonders wertvoll sind aber Methoden, die sowohl 1,2- als auch 1,4-Reduktionen vermitteln können, wobei die Regioselektivität gezielt durch Verändern der elektronischen und sterischen Eigen-

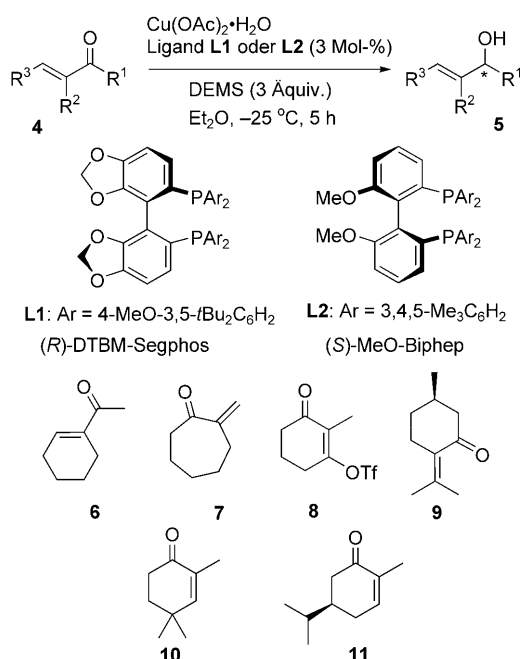
schaften des Katalysators oder des Substrats (oder beider) gesteuert werden kann.

Eine solche Methode nutzt die Lewis-Base-katalysierte Reduktion ungesättigter Ketone mit Trichlorsilan:^[4] Starke Lewis-Basen wie Hexamethylphosphoramid (HMPA) oder Triphenylphosphinoxid begünstigen die 1,4-Reduktion, wohingegen die schwächere Lewis-Base *N,N*-Dimethylformamid (DMF) die 1,2-Hydridaddition bewirkt. Mit dem chiralen Phosphinoxid Binapo als Katalysator gelingt die konjugierte Reduktion mit Enantioselectivitäten bis 97% *ee*; das Verfahren wurde außerdem zu einer reduktiven Aldolreaktion ausgebaut.^[4] Zwar wurden bei der asymmetrischen Reduktion einfacher Ketone und der 1,2-Reduktion konjugierter Imine gewisse Erfolge erzielt,^[5] eine entsprechende asymmetrische 1,2-Reduktion von konjugierten Ketonen stand aber noch aus.

Unter den asymmetrischen Reduktionsmethoden gebührt der Hydrosilylierung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Doppelbindungen mit chiralen CuH-Komplexen wegen ihrer herausragenden Ergebnisse mit vielfältigen Substratklassen eine Sonderstellung. Durch einen chiralen Ligand koordiniertes Kupferhydrid ergab nutzbare Enantioselectivitäten bei der konjugierten Reduktion verschiedener Michael-Akzeptoren und bei der 1,2-Reduktion prochiraler Ketone und Ketimine.^[6] Im Fall von ungesättigten Ketonen begünstigt die Koordination des Cu-Zentrums an die C-C-Doppelbindung eine 1,4-Addition, was zur Entwicklung hoch effizienter enantioselectiver Protokolle genutzt wurde.^[7] Während frühere Beobachtungen anzeigten, dass diese natürliche 1,4-Regioselektivität der CuH-Systeme in eine 1,2-Selektivität umgeschaltet werden kann, indem man die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Liganden verändert,^[8] entzog sich eine asymmetrische Variante dieses Prozesses der Entdeckung.

Diese Lücke in der Gesamtheit der enantio- und regioselectiven Verfahren ist nun durch eine Veröffentlichung der Gruppe um Lipshutz^[9] über die asymmetrische 1,2-Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen unter CuH-Katalyse geschlossen worden (Schema 2). Die wichtigsten Merkmale der neuen Methode sind folgende: Eine allgemeine Voraussetzung für die 1,2-Selektivität ist eine α -Substitution des Ketonsubstrats 4. Enantioselectivitäten in Höhe von 90% *ee* wurden mit den chiralen Liganden **L1** und **L2** erhalten. Diethoxymethylsilan (DEMS) erwies sich als das beste stöchiometrische Reduktionsmittel und ergab die höchsten

[*] Prof. Dr. A. V. Malkov
Department of Chemistry, Loughborough University
Leicestershire, LE11 3TU (Großbritannien)
Fax: (+44) 1509-22-3925
E-Mail: a.malkov@lboro.ac.uk
Homepage:
<http://www.lboro.ac.uk/departments/cm/staff/Malkov.html>



Schema 2. Enantioselektive 1,2-Reduktion von ungesättigten Ketonen.

Enantioselektivitäten. Bezüglich der Reaktionsbedingungen wurde eine Umsetzung bei -25°C in Diethylether als optimal ermittelt.

α -Methylcinnamyl-Derivate (**4**, $\text{R}^3 = \text{Aryl}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ oder Et) reagierten ausnahmslos in hohen Ausbeuten (93–97%) und mit guten Enantioselektivitäten (62–95% *ee*) zu den Allylalkoholen. Homologe mit einer Ethyl- oder *n*-Pentyl-anstelle der α -Methyl-Gruppe verhielten sich ebenso, während Substrate mit α -Phenyl- und α -Brom-Substituenten etwas niedrigere Selektivitäten ergaben (76–77% *ee*). Bei der Reduktion der cyclischen Substrate **6–10** zeigten die Regio- und Enantioselektivitäten dasselbe Muster.

Einige wichtige Beobachtungen verdienen Erwähnung. Die entscheidende Bedeutung der α -Substitution des Ketonsubstrats zeigte sich auch bei der Reduktion des exocyclischen Enons **7**: Selbst ohne jegliche sterische Behinderung in β -Stellung wird ausschließlich die Carbonylfunktion reduziert. Unter milden Bedingungen gelang die glatte 1,2-Reduktion des Ketons **8** mit einer zusätzlichen Vinyltriflat-Funktion; härtere Reduktionsmittel führten zu einer beträchtlichen Zersetzung dieses Substrats. Die Stereoselektivität bei der Reduktion von (*R*)-Pulegon (**9**) ließ sich durch den chiralen Ligand vorgeben: Der CuH-Komplex mit (R_{ax})-**L1** lieferte das *cis*-Isomer, der Katalysator mit (S_{ax})-**L1** entsprechend das weniger übliche *trans*-Produkt.

Diesen Resultaten zufolge ist für eine regioselektive asymmetrische 1,2-Reduktion von ungesättigten Ketonen unter Katalyse durch chirale CuH-Komplexe eine α -Substitution des Substrats unerlässlich. Diese ist allerdings noch keine ausreichende Voraussetzung: Mit *o*-Bis(diphenylphosphanyl)benzol als Ligand wurde für das α -Methylcinnamyl-Substrat **4** ($\text{R}^3 = \text{Ph}$; R^1 , $\text{R}^2 = \text{Me}$) vorwiegend eine konjugierte Reduktion beobachtet. Und während das (R_{ax})-**L1**/

CuH-System ausschließlich zur 1,2-Reduktion von **10** führte, reduzierte der Komplex $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]$ das ähnliche Keton **11** mit 1,4-Selektivität.^[7b] Sicherlich kommt den Liganden und ihren elektronischen und sterischen Eigenschaften dabei eine wichtige Rolle zu. Weitere mechanistische und theoretische Untersuchungen sollten helfen, die Ursachen für diesen erstaunlichen Wechsel der Regioselektivität zu erkennen.

Die von Lipshutz und Mitarbeitern entwickelte Methode hat zwei Konsequenzen. Erstens zeigt sie, dass es zumindest für eine große Substratklasse möglich ist, die natürliche 1,4-Reaktion von CuH-Komplexen bei Umsetzungen mit konjugierten Ketonen zugunsten der normalerweise benachteiligten 1,2-Reaktion zurückzudrängen, indem Katalysatorsysteme mit passenden elektronischen und sterischen Eigenschaften gewählt werden; worauf genau dieser Effekt beruht, ist zurzeit allerdings noch unklar. Zweitens öffnet die neue Methode einen praktischen Zugang zu nichtracemischen Allylalkoholen, die als stereochemisch definierte Synthesebausteine begehrt sind.

Eingegangen am 29. Juli 2010

Online veröffentlicht am 21. Oktober 2010

- [1] M. Hudlicky, *Reductions in Organic Synthesis*, Ellis Horwood Ltd, Chichester, **1984**, S. 119–122.
- [2] Eine Übersicht zur CBS-Reduktion (katalysiert durch chirale Oxazaborolidine): a) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012; Re-katalysierte 1,2-Reduktionen: b) K. A. Nolin, R. W. Ahn, Y. Kobayashi, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9555–9562.
- [3] Y. Kanazawa, Y. Tsuchiya, K. Kobayashi, T. Shiomi, J.-i. Itoh, M. Kikuchi, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 63–71.
- [4] M. Sugiura, N. Sato, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Commun.* **2008**, 4309–4311.
- [5] 1,2-Reduktion von Ketonen: a) A. V. Malkov, A. J. P. Stewart-Liddon, P. Ramírez-López, L. Bendová, D. Haigh, P. Kočovský, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1460–1463; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1432–1435; b) Y. Matsumura, K. Ogura, Y. Kouchi, F. Iwasaki, O. Onomura, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3789–3792; c) L. Zhou, Z. Wang, S. Wei, J. Sun, *Chem. Commun.* **2007**, 2977; 1,2-Reduktion von ungesättigten Ketaminen: d) A. V. Malkov, K. Vranková, S. Stončius, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5839–5849.
- [6] Übersichten: a) S. Rendler, M. Oestereich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 504–510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498–504; b) C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916–2927; c) B. H. Lipshutz, *Synlett* **2009**, 509–524.
- [7] a) Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797–6798; b) B. H. Lipshutz, P. Papa, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4762–4764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4580–4582; c) B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4937–4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789–4792.
- [8] a) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153–2166; b) siehe auch: K. Junge, B. Wendt, D. Addis, S. Zhou, S. Das, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 68–73.
- [9] R. Moser, Ž. V. Bošković, C. S. Crowe, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7852–7853.