

Selektive Reduktion von Carbonsäurederivaten durch katalytische Hydrosilylierung

Daniele Addis, Shoubhik Das, Kathrin Junge und Matthias Beller*

Amide · Ester · Hydrosilylierungen · Reduktionen ·
Synthesemethoden

Im letzten Jahrzehnt wurde eine Reihe nützlicher katalytischer Reduktionen von Carbonsäurederivaten mit Hydrosilanen entwickelt. Mit der richtigen Kombination von Silan und Katalysator sind dabei Chemoselektivitäten möglich, die mit herkömmlichen metallorganischen Hydriden oder Hydrierungskatalysatoren nicht erreicht werden können. Zum Beispiel können Amide und Ester in der Gegenwart von Ketonen oder sogar Aldehyden selektiv reduziert werden. Wir glauben, dass katalytische Hydrosilylierungen künftig häufiger in komplexen organischen Synthesen eingesetzt werden, da die Syntheseprozeduren einfach auszuführen sind und die Reaktivität des Silans präzise abgestimmt werden kann. Bisher wurde das Synthesepotential dieser Prozesse eindeutig unterschätzt. Sie kommen sogar für industrielle Anwendungen in Frage, da preiswerte und leicht verfügbare Silane, wie z. B. Polymethylhydrosiloxan, auch in größerem Maßstab eingesetzt werden können.

1. Einleitung

Die katalytische Reduktion von Ketonen, Aldehyden, Iminen und Nitrilen zu Alkoholen und Aminen ist eine der grundlegendsten und am häufigsten genutzten Transformationen in der organischen Synthese.^[1] Im Allgemeinen wird in diesen Reaktionen Wasserstoff als schonendes und atomeffizientes Reduktionsmittel in Gegenwart eines Metallkomplexes verwendet, die in großer Zahl verfügbar sind. Auf der anderen Seite sind ähnliche Reaktionen von Estern, Säuren und Amiden nur wenig bekannt.^[2] Noch immer sind es Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid und andere stöchiometrische Reduktionsmittel, die in Reduktionen von Carbonsäurederivaten auf kleiner bis mittelgroßer Skala eingesetzt werden.^[3] Die zunehmende Forderung nach atomeffizienteren Methoden und einfacheren Aufarbeitungsprozeduren macht die Verwendung von stöchiometrischen Reagentien unattraktiv. Hinzu kommt, dass die Ver-

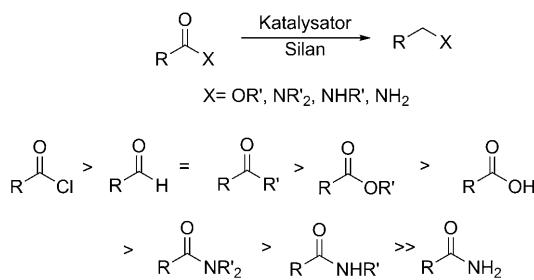
wendung von Katalysatoren ein präzises Einstellen der Aktivität ermöglicht, was zu verbesserten Chemo- und Regioselektivitäten in der Umwandlung von Carbonsäurederivaten zu Alkoholen, Ethern und Aminen führen könnte.

Es ist hinreichend bekannt, dass Hydrosilane leicht handhabbare und praktische Reduktionsmittel sind, die unter milden Bedingungen aktiviert werden können.^[4] Einerseits sind Hydrosilylierungen unter milden Reaktionsbedingungen ohne Hochdruckausrüstung sehr attraktiv, andererseits muss man die unterschiedliche Preise der Hydrosilane, die in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, berücksichtigen. Metallkatalysierte Hydrosilylierungen von Carbonylverbindungen sind seit über fünf Jahrzehnten bekannt, und auch übergangsmetallfreie Hydrosilylierungen in der Gegenwart von entweder einer Brønsted- oder Lewis-Säure^[5] als Promotor oder einer Lewis-Base^[6] als Aktivator sind etablierte Reaktionen zur Reduktion von Iminen und Carbonylverbindungen. Carbonsäurederivate wurden im Allgemeinen stets als inerte Substrate unter diesen Bedingungen betrachtet^[7] – dennoch konnte gezeigt werden, dass diese Verbindungen durch katalytische Hydrosilylierung leicht und hoch selektiv reduziert werden können. In diesem Kurzaufsatz beschreiben wir die Entwicklungen auf diesem Gebiet.

[*] Dr. D. Addis, S. Das, Dr. K. Junge, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-1281-51113
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de
Homepage: <http://www.catalysis.de>

2. Allgemeine Betrachtungen

Bezüglich ihrer Reaktivität an der Carbonylgruppe sind Carbonsäurederivate schwierigere Substrate als Ketone und Aldehyde (Schema 1). Ester und Amide sind die interessantesten Substrate für diese Art von Reaktion. Säurehalogenide und -anhydride sind in Hydrosilylierungsreaktionen reaktiver als Ester, die wiederum reaktiver sind als Amide. Eine be-



Schema 1. Allgemeine Reaktivitätsabfolge für die Hydrosilylierung verschiedener funktioneller Gruppen.

merkenswerte Ausnahme wurde von Nagashima und Mitarbeitern beschrieben, die tertiäre Amide in der Gegenwart von Estern und Ketonen selektiv reduzierten.^[24d] Unter den verschiedenen Klassen von Amiden werden tertiäre Amide leichter reduziert als sekundäre Amide, während primäre Amide zur Dehydratisierung unter Bildung von Nitrilen neigen.^[8] Carbonsäuren reagieren in unterschiedlicher Weise mit Hydrosilanen zu Silylestern.^[9]



Daniele Addis wurde 1980 in Alghero (Italien) geboren. Er studierte Chemie an den Universitäten in Sassari (Italien) und Zaragoza (Spanien). 2006 wechselte er in die Arbeitsgruppe von Matthias Beller am Leibniz-Institut für Katalyse (LIKAT), wo er über homogene Eisen-Katalyse forschte. Nach seiner Promotion 2010 arbeitete er mehrere Monate als Postdoc am LIKAT. Anfang 2011 schloss er sich als Postdoc der Gruppe von Prof. E. Drockenmuller an der Universität Lyon an.



Shoubhik Das studierte Chemie am Presidency College in Kalkutta (Bachelor 2004) und am IIT Kharagpur (Master 2006). Anschließend arbeitete er als Assistent bei Ranbaxy Pharmaceuticals und wechselte dann als Forschungchemiker zu GlaxoSmithKline in Stevenage (Großbritannien). Seit Ende 2008 ist er Doktorand in der Arbeitsgruppe von Matthias Beller am Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock. Er wurde 2006 mit dem UKIERI-Stipendium und 2010 mit dem European Young Chemist Award ausgezeichnet.

Ein Vorteil der Silane als Reduktionsmittel im Vergleich zu Wasserstoff und metallorganischen Hydriden besteht darin, dass ihre Reaktivität durch den Substituenten am Siliciumatom fein abgestimmt werden kann. Die allgemeine Reihenfolge der Reaktivität verschiedener Silane ist: PMHS < Et₂(MeO)SiH < (EtO)₃SiH < Ph₃SiH < Ph₂SiH₂ < PhSiH₃ (PMHS = Polymethylhydrosiloxan). Allerdings variieren der Preis und die Verfügbarkeit unterschiedlicher Silane beträchtlich. Während teure Silane wie PhSiH₃ eher nur für Laborsynthesen interessant sind, eignen sich PMHS und 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan (TMDS) auch für größere Ansätze im industriellen Maßstab. Die Preise typischer gebräuchlicher Silane (für Reaktionen im Labormaßstab) sind in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Tabelle 1: Kosten verschiedener Silane.

Eintrag	Hydrosilan	Preis [€ (mmol Silan) ⁻¹]
1	Me(EtO) ₂ SiH	0.22
2	TMSOSiMe ₂ H ^[a]	0.16
3	PhSiH ₃	0.72
4	Et ₂ MeSiH	0.10
5	Et ₃ SiH	0.15
6	(EtO) ₃ SiH	0.26
7	PMHS	0.01
8	Me ₂ SiHSiHMe ₂	16.9
9	Ph ₂ SiH ₂	0.38

[a] TMS = Trimethylsilyl.



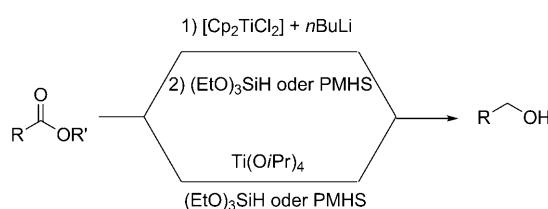
Kathrin Junge promovierte 1997 in Chemie an der Universität Rostock bei Prof. E. Popowski. Nach einem Postdoktorat bei Prof. U. Rosenthal schloss sie sich 2000 dem Arbeitskreis von Matthias Beller an. Seit 2008 leitet sie die Gruppe für homogene Redoxkatalyse am LIKAT. Sie entwickelte effiziente Hydrierungen von Ketoestern und anderen Carbonylverbindungen sowie chirale Liganden basierend auf der Binaphthophosphinstruktur. Ihr derzeitiges Forschungsinteresse gilt der Entwicklung von umweltschonenden Reaktionen mit preiswerten, unedlen Metallkatalysatoren.



Matthias Beller studierte Chemie in Göttingen und promovierte dort 1989 bei L.-F. Tietze. Anschließend verbrachte er ein Jahr bei K. B. Sharpless am MIT. Von 1991 bis 1995 leitete er die Abteilung „Homogene Katalyse“ bei der Hoechst AG in Frankfurt, bevor er an der TU München eine Professur für Anorganische Chemie antrat. 1998 wechselte er nach Rostock und übernahm dort die Leitung des Instituts für organische Katalyse (IfOK). Seit 2006 ist er Direktor des Leibniz-Instituts für Katalyse. Er ist außerdem Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Nachhaltige Chemie“ der GDCh.

3. Reduktion von Estern

Die erste übergangsmetallkatalysierte Hydrosilylierung von Estern wurde durch Tsurugi und Mitarbeiter bereits 1973 beschrieben.^[10] Es dauerte jedoch 20 Jahre, bevor diese Umwandlung breitere Anwendung zu finden begann. Anfang der 1990er Jahre begannen Buchwald und Mitarbeiter eine gründliche Untersuchung zur Verwendung von Titanocen- und Titanalkoxid-Katalysatoren.^[11] Mit beiden Systemen gelang es, eine Reihe von aliphatischen und aromatischen Estern in die entsprechenden Alkohole zu überführen. Der Titanocen-Katalysator wurde *in situ* durch die Behandlung von Dichlortitanocen mit *n*-Butyllithium bei niedriger Temperatur in Inertgasatmosphäre hergestellt, während der Titanalkoxid-Katalysator robuster und luftstabil war, aber längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen benötigte. Nachdem anfangs Triethoxysilan als Reduktionsmittel eingesetzt wurde, erwies sich das billige PMHS ebenfalls als wirksam (Schema 2).

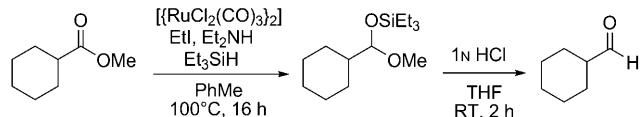


Schema 2. Reduktion von Estern mit Titan-Katalysatoren.

2005 berichteten Furukawa und Mitarbeiter über die Reduktion von Carbonsäurederivaten mit Hydrosilanen in Gegenwart von Rhodiumkomplexen wie $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]/4\text{PPh}_3$ ($\text{cod} = 1,5\text{-Cyclooctadien}$) und $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$.^[12] Carbonsäureester wurden mit Diphenylsilan bei Raumtemperatur in bis zu 99% Ausbeute zu Alkoholen reduziert. Zum Beispiel wurden Ethyldecanoat und Ethylphenylacetat in 98% und 92% Ausbeute zu Decanol und 2-Phenylethanol umgewandelt. Mimoun berichtete über ein preiswertes Katalysatorsystem auf der Basis von Zinkhydrid, das *in situ* aus PMHS hergestellt wurde, und das eine große Auswahl von Carbonylverbindungen reduzieren konnte.^[13] Typischerweise ergab die Hydrosilylierung von nichtfunktionalisierten Estern die entsprechenden Alkohole in 4 h bei 70°C in ausgezeichneten Ausbeuten. Leider zeigte dieses System keine hohe Chemospezifität in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen (mit Ausnahme von Doppelbindungen).

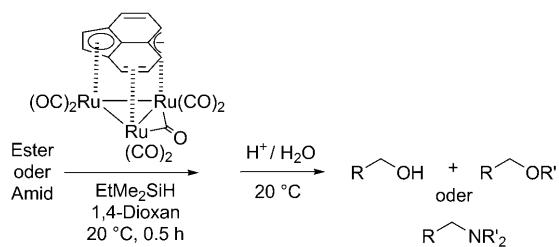
Ruthenium-Katalysatoren für die Hydrosilylierung von Estern wurden erstmals durch Igarashi und Fuchikami eingeführt. Sie verwendeten $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ oder $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$, um Ester in die entsprechenden Alkylsilylacetale zu reduzieren; Aufarbeitung im Sauren ergab dann die entsprechenden Aldehyde (Schema 3).^[14]

2002 stellten Nagashima und Mitarbeiter eine effiziente Reduktion von Carbonsäuren, Estern und Amiden mit Trialkylsilanen in Gegenwart eines spezifischen Triruthenium-carbonylclusters als Katalysator vor. Die Präaktivierung des Katalysators mit Trialkylsilanen beschleunigte die Reduktion



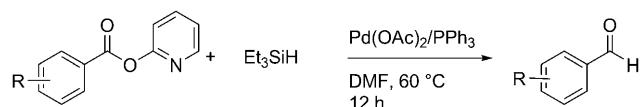
Schema 3. Ruthenium-katalysierte Reduktion eines Esters zu einem Aldehyd.

von Carbonsäuren und Carbonsäureamiden unter Bildung der entsprechenden Silylether bzw. Silylamine (Schema 4). Die Reduktion von Estern ergab ein Gemisch von Silyl- und Alkylethern, dessen Zusammensetzung durch die Wahl des Silans und des Lösungsmittels kontrolliert werden konnte.^[15]



Schema 4. Hydrosilylierung von Estern und Amiden nach Nagashima et al.

Nachfolgend zu der Entwicklung erfolgreicher Reaktionen mit Ruthenium-, Titan- und Rhodiumkomplexen wurden auch Palladium-Katalysatoren in der Hydrosilylierung von Estern getestet. Chatani und Mitarbeiter beschrieben eine Palladium-katalysierte Reduktion von 2-Pyridinylestern zu Aldehyden durch Hydrosilane. Interessanterweise wurden anderen Substituenten oder funktionelle Gruppen wie Fluor-, Methoxy-, Aldehyd-, Acetal- und Estergruppen unter diesen Bedingungen toleriert (Schema 5).^[16] Zu beachten ist, dass ohne Triphenylphosphan der entsprechende Silylether als Produkt entsteht.



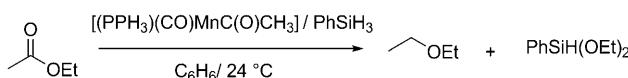
Schema 5. Palladium-katalysierte Reduktion von Pyridinylestern zu Aldehyden.

Die Hydrosilylierung von Estern wurde auch mit Lewis-Säure-Katalysatoren untersucht. Zum Beispiel berichteten Piers und Mitarbeiter über die Reduktion einfacher Ester mit Triphenylsilan in der Gegenwart einer katalytischen Menge von $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$.^[17]

In weiteren Studien nutzten Fernandes und Romão den Molybdänkomplex $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ zur Reduktion von aliphatischen und aromatischen Estern zu den entsprechenden Alkoholen.^[18] Die Ergebnisse zeigten das große Potenzial hochvalenter Oxo-Komplexe für Reduktionsreaktionen auf –

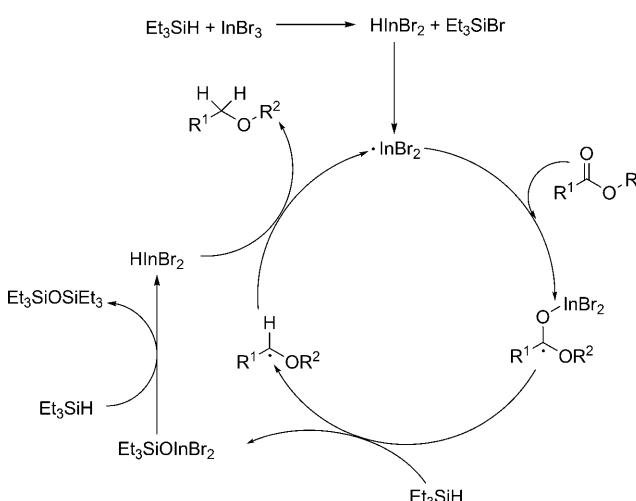
eine unerwartete Ergänzung zu ihrer bekannten Eigenschaft, Sauerstofftransfers auf Olefine, Phosphane und Sulfite zu katalysieren.

Während für die selektive Reduktion von Estern zu Alkoholen vielseitige Hydrosilylierungsreaktionen entwickelt wurden, ist die Reduktion von Estern zu Ethern nicht gut untersucht. Zu den klassischen Methoden für die Herstellung von Ethern gehören die Reaktion von Alkoxyanionen mit Alkylhalogeniden/-sulfonaten unter basischen Bedingungen (Williamson-Synthese) und die säurevermittelte Kondensation von Alkoholen. 1995 beschrieben Cutler und Mitarbeiter das erste Beispiel für die katalytische Reduktion eines Esters zu einem Ether. Im speziellen Fall katalysierten Mangan-acetylkomplexe die Hydrosilylierung von Estern mit Phenylsilan zur Bildung der Silylacetale und anschließend der Ether oder Alkoxy silane. Eine allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion wurde jedoch nicht aufgezeigt, da nur ein einzelner Ester sauber in den entsprechenden Ether umgewandelt wurde (Schema 6).^[19]



Schema 6. Mangan-katalysierte Reduktion eines Esters zu einem Ether.

In einer neueren Studie berichteten Sakai et al. über ein allgemeineres System für die Reduktion von Estern zu Ethern. Sie verwendeten Indiumbromid als Katalysator und Triethylsilan als Hydridquelle^[20] und konnten damit eine Reihe von aliphatischen Estern zu den entsprechenden Ethern reduzieren (die selektive Umwandlung von aromatischen Estern bleibt allerdings nach wie vor eine Herausforderung). Ein radikalischer Reduktionsmechanismus wurde vorgeschlagen (Schema 7). Wenn 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Radikal (TEMPO), ein Radikalfänger, dem Reaktionsgemisch bestehend aus Ester, InBr₃ und Et₃SiH



Schema 7. Mechanismus der Indium-katalysierten Reduktion von Estern zu Ethern.

zugesetzt wurde, blieb die gewünschte Reduktion vollständig unterdrückt, und der eingesetzte Ester wurde zurückerhalten. Der vorgeschlagene Reaktionsweg umfasst 1) eine Transmetallierung zwischen Et₃SiH und InBr₃ als einleitenden Schritt, 2) die Abstraktion eines Wasserstoffatoms von Et₃SiH durch das radikalische Intermediat und die Bildung des Etherprodukts sowie schließlich 3) die Rückbildung des Indiumradikals. Bei aromatischen Estern (R¹ = Ph) hindert demzufolge die Resonanzstabilisierung des erzeugten Benzylradikals die Wasserstoffabstraktion, was zur entsprechend tragen Reduktion des Benzoats führt.

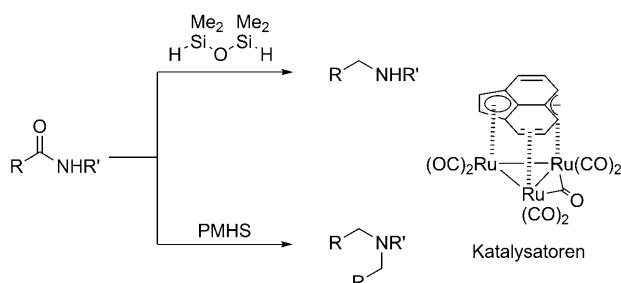
4. Reduktion von Amiden

In einer bahnbrechenden Studie auf diesem Gebiet zeigten Corriu et al. in den frühen 1980er Jahren, dass die Hydrosilylierung von *N,N*-Diethylphenylacetamid mit dem Wilkinson-Katalysator und 1,2-Bis(dimethylsilyl)benzol als Hydrosilan durch Desoxygenierung des Amids zu einem Enamin führte.^[21] Im letzten Jahrzehnt erfuhr die selektive Hydrosilylierung von Amiden zunehmende Aufmerksamkeit. In einer frühen Studie von 1998 beschrieben Ito und Mitarbeiter die Reduktion einer Reihe tertiärer Amide mit 2 Äquivalenten Diphenylsilan in Gegenwart von [RhH(CO)-(PPh₃)₃] bei Raumtemperatur, die die entsprechenden tertiären Amine in guten Ausbeuten lieferte.^[22] Der präparative Nutzen dieses Protokolls wurde durch die chemoselektive Reduktion von Amiden in der Gegenwart von Estern und Epoxiden demonstriert, die in konventionellen Reduktionen durch Metallhydride nicht reduziert werden können. Später zeigten Fuchikami und Igarashi, dass die Reaktion von Amiden mit Hydrosilanen durch verschiedene Übergangsmetallkomplexe in Gegenwart oder Abwesenheit von Halogeniden und Aminen als Cokatalysatoren katalysiert wird und die entsprechenden Amine in guten Ausbeuten ergibt.^[23]

Zentrale Entwicklungen in der katalytischen Hydrosilylierung von Carbonsäurederivaten kamen aus der Forschungsgruppe von Nagashima.^[15,24] Eine beachtliche Verbesserung ihres ersten Protokolls zur Hydrosilylierung tertiärer Amide war die Verwendung von preiswertem PMHS als Wasserstoffquelle. Nach Beendigung der Reaktion ließen sich die Amine durch Waschen des Polymerträgers mit Ether leicht abtrennen, während der Ruthenium-Katalysator am Harz gebunden blieb.^[24b] Im Verlauf dieser Studien wurde auch eine ähnliche Reduktion von Amiden mit PMHS in Gegenwart von „selbstverkapselten“ Metallspezies untersucht. Mit [H₂PtCl₆] und anderen Platinverbindungen, die für die katalytische Hydrosilylierung von Alkenen breite Anwendung finden, verlief die Reduktion der Amidgruppe selektiv – selbst in Gegenwart von Doppelbindungen bei relativ niedrigen Temperaturen (50–60 °C).^[24c]

2007 zeigten Nagashima und Mitarbeiter, dass mit einem Ruthenium-Katalysator in Kombination mit einer äquimolaren Menge von Triethylamin und PhMe₂SiH tertiäre Amide in Gegenwart von Ketonen oder Estern reduziert werden können.^[24d] Triethylamin hemmte die Reduktion der anderen funktionellen Gruppen. Interessant ist, dass in Konkurrenzexperimenten, in denen *N,N*-Dimethylhexanamid und 2-

Heptanon oder Methylhexanoat im Verhältnis 1:5 vorlagen, die selektive Hydrosilylierung des Amids beobachtet wurde. Im selben Jahr entwickelten Nagashima und Mitarbeiter auch zwei unterschiedliche Prozeduren für die Reduktion von sekundären Amiden, die deutlich schwierigere Substrate darstellen (Schema 8).^[24e] Sekundäre Amine konnten selektiv

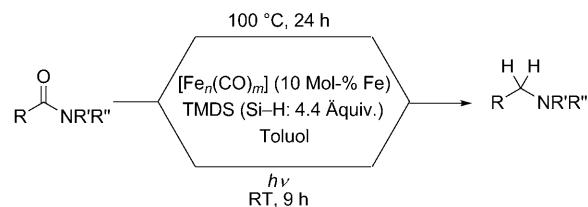


Schema 8. Hydrosilylierung von sekundären Amiden mit einem speziellen Rutheniumcluster.

gebildet werden, wenn eine höhere Konzentration des Katalysators und ein difunktionelles Hydrosilan wie 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan (TMDS) eingesetzt wurden. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches im Sauren lieferte die entsprechenden Ammoniumsalze, die nach Behandlung mit einer Base in hoher Reinheit als sekundäre Amine isoliert wurden. Zum Vergleich dazu wurden tertiäre Amine bereits mit hoher Selektivität gebildet, wenn eine niedrigere Konzentration des Rutheniumclusters (1 Mol-%) in Kombination mit PMHS als Reduktionsmittel verwendet wurde. Die Reduktion mit PMHS verkapstelt den Rutheniumkatalysator sowie organische Nebenprodukte im unlöslichen Siliconharz. Die Anwendung des Rutheniumclusters in der schwierigeren Hydrosilylierung von primären Amiden lieferte durch einen Dehydratisierungsmechanismus das entsprechende Nitrit als einziges Reaktionsprodukt.^[8a]

In einer neueren Studie setzten Nagashima und Mitarbeiter abermals Platin-Katalysatoren ein und erbrachten den Nachweis einer synergistischen Wirkung zweier Si-H-Gruppen in der Reduktion von Carboxamiden zu Aminen unter milden Bedingungen.^[24f] Die Geschwindigkeit der Reaktion hing vom Abstand zwischen den beiden Si-H-Gruppen ab. 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan und 1,2-Bis(dimethylsilyl)benzol erwiesen sich als effektive Reduktionsmittel. Bemerkenswerterweise verlief die Reduktion von Amiden in Gegenwart anderer empfindlicher funktioneller Gruppen wie NO_2 , CO_2R , CN , $\text{C}=\text{C}$, Cl und Br selektiv. Die Methode bietet damit einen verlässlichen Zugang zu funktionalisierten Aminderivaten. Die Platin-katalysierte Reduktion von Amiden mit PMHS kann ebenfalls unter milden Bedingungen ausgeführt werden und bietet außerdem den Vorteil, dass Platin- und Silicium-haltige Abfallprodukte als unlösliches Siliconharz automatisch entfernt werden.

Parallel zu unseren eigenen Studien^[25] fanden Nagashima und Mitarbeiter 2009, dass $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ und $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ nützliche Katalysatoren für die thermische und photounterstützte Reduktion von tertiären Amiden zu tertiären Aminen mit TMDS und PMHS als Reduktionsmittel sind (Schema 9).^[24g]



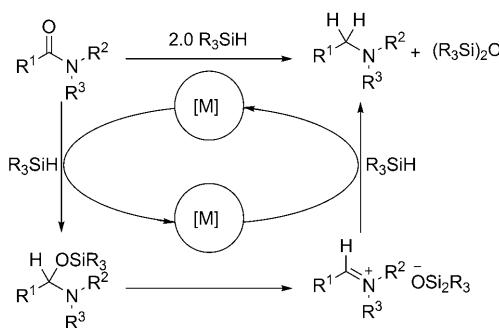
Schema 9. Thermische und photounterstützte Hydrosilylierung von tertiären Amiden mit Eisen-Katalysatoren.

Bedeutsam ist, dass die photounterstützte Reaktion bei Raumtemperatur stattfand. Zwar erfordern sowohl die thermische als auch die photounterstützte Reaktion größere Katalysatormengen als die entsprechenden Platin- und Ruthenium-katalysierten Umsetzungen, die Verwendung von preiswertem Eisen als Katalysatormetall ist aber dennoch von Vorteil.

Fernandes und Romão berichteten über die Verwendung eines einfachen Molybdän-Katalysators für die Hydrosilylierung von verschiedenen Amiden unter Rückfluss in Toluol mit Phenylsilan als Hydrosilylierungsreagens.^[26] Die Produktausbeuten waren bei tertiären Amiden gut bis ausgezeichnet und bei sekundären Amiden moderat. Eine andere einfache und praktische Prozedur für die direkte reduktive Umwandlung verschiedener tertiärer Amide in die entsprechenden tertiären Amine entwickelten Sakai et al. auf der Basis ihres $\text{InBr}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ -Reduktionssystems.^[27]

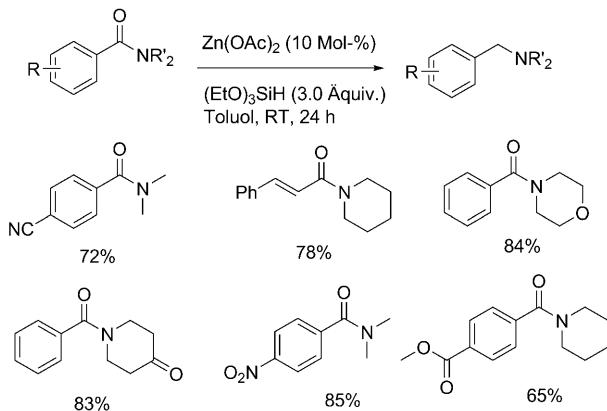
Im Zusammenhang mit unserem Interesse an biologisch relevanten Metallkatalysen^[28] begannen wir kürzlich, auch das katalytische Potenzial von Zink- und Eisen-Katalysatoren für die Hydrosilylierung von Amiden zu erforschen.^[29] Erfreulicherweise fanden wir, dass preiswerte und leicht verfügbare Eisencarbonylcluster wie $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ die selektive Reduktion von tertiären Amiden mit PMHS ermöglichen.^[25] Ein Mechanismus, der auf der Grundlage von Isotopenmarkierungsexperimenten vorgeschlagen wurde, ist in Schema 10 gezeigt. Das Verfahren ist mit diversen funktionellen Gruppen verträglich – Ester-, Halogen-, Olefin- und Alkoxygruppen bleiben unter den Reaktionsbedingungen stabil.

In weiteren Studien mit dem Ziel, mildere Reaktionsbedingungen für die Hydrosilylierung von Amiden zu finden, erwies sich ein System bestehend aus Zinkacetat und



Schema 10. Vorgeschlagener Mechanismus der Eisen-katalysierten Reduktion von tertiären Amiden.

$(\text{EtO})_3\text{SiH}$ als hoch aktiv in der Reduktion von tertiären Amiden bei Raumtemperatur.^[30] In diesem Fall wurde die Amidgruppe in der Gegenwart anderer funktioneller Gruppen selektiv reduziert. Ester-, Cyano-, Nitro- und Diazogruppen, C=C-Bindungen und sogar Ketone blieben während der Reaktion unberührt, sodass ausschließlich das entsprechende tertiäre Amin erhalten wurde (Schema 11).



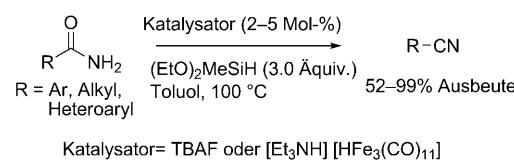
Schema 11. Zink-katalysierte Hydrosilylierung von tertiären Amiden. Substrate sind zusammen mit den Produktausbeuten gezeigt.

Man beachte, dass bei der Verwendung des Reduktionsmittels Triethoxysilan zur Reduktion eines Methylesters im 90-mmol-Maßstab ein luftentzündliches Gas gebildet wurde (wahrscheinlich SiH_4), das ein Feuer und eine Explosion auslöste.^[31] Während unserer Studien zur Reduktion von Amiden haben wir nie irgendwelche Sicherheitsprobleme beim Einsatz von Triethoxysilan erlebt, das im technischen Maßstab in der Silan- und Siliconindustrie für die Herstellung von organofunktionalisierten Kupplungsreagentien, LTV-Siliconkautschuk (LTV = low-temperature-vulcanizing) und Spezialmonomeren genutzt wird. In Anbetracht der vorherigen Sicherheitsprobleme bei Esterreduktionen empfehlen wir dennoch die Verwendung von Methyldiethoxysilan anstatt Triethoxysilan, wenn Amide in Ansätzen von mehreren Gramm reduziert werden sollen. Da Si-C- und Si-O-Si-Gruppierungen starke Bindungen haben, können Alkylhydrosilane (insbesondere Trialkylhydrosilane) ebenso wie PMHS kein SiH_4 bilden. Die auf diesen Hydrosilanen beruhenden Prozeduren sind wichtig. Zum Beispiel können Methyldiethoxysilan und andere Organosilane auch für die Reduktion von Amiden bei leicht erhöhter Temperatur (z. B. 60 °C) eingesetzt werden.

In jüngster Zeit erst haben wir uns mit der weiteren Entwicklung von Zink-katalysierten Reduktionen von Amiden beschäftigt. Entscheidend für den erfolgreichen Verlauf der Hydrosilylierung von sekundären Amiden war abermals die Verwendung eines Silans, das zwei Si-H-Gruppierungen trägt. Die Herstellung von sekundären Aminen war vollständig selektiv in der Gegenwart von Ester-, Nitro-, Nitril- und Ethergruppen sowie von C=C- und Azobindungen.^[32]

Neben den Eisen-Katalysatoren untersuchten wir auch die durch Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) katalysierte

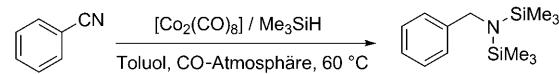
Hydrosilylierung von primären Amiden zu Aminen mit Methyldiethoxysilan $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$.^[38b,33] Mit Benzamid als Modellsubstrat wurde ausschließlich Benzonitril gebildet (Schema 12). Die allgemeine Anwendbarkeit der Methode und die Toleranz des beschriebenen Katalysatorsystems gegenüber funktionellen Gruppen wurde am Beispiel der Dehydratisierung von 18 aromatischen, heteroaromatischen und aliphatischen Amiden demonstriert.



Schema 12. Dehydratisierung von primären Amiden.

5. Reduktion von Nitrilen

Während übergangsmetallkatalysierte Hydrosilylierungen von Acetylenen in der Siliciumchemie gut etabliert sind, weiß man über die Hydrosilylierung von C-N-Dreifachbindungen nur wenig. Tatsächlich wurde lange angenommen, dass die Cyanogruppe unter den üblichen Hydrosilylierungsbedingungen inert ist. Anfang der 1980er Jahre berichteten Corriu et al., dass die Hydrosilylierung von Nitrilen mit dem Wilkinson-Katalysator und 1,2-Bis(dimethylsilyl)benzol als Hydrosilan ein Gemisch von *trans*-*N,N*-disilylierten Enaminen und *N,N*-disilylierten Aminen ergibt.^[21] Fast ein Jahrzehnt später berichteten Murai et al. über die Hydrosilylierung von Nitrilen in Gegenwart einer katalytischen Menge $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ bei 60 °C unter Bildung von *N,N*-Disilylaminen in guten Ausbeuten (Schema 13). Elektronenschie-



Schema 13. Hydrosilylierung von Benzonitril.

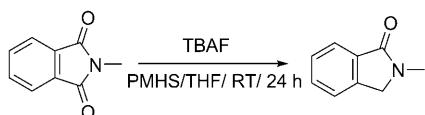
bende Gruppen in den aromatischen Nitrilen beschleunigten die Reaktion, während elektronenziehende Gruppen die Reaktionsgeschwindigkeit verringerten. Bei aliphatischen Nitrilen war eine höhere Reaktionstemperatur erforderlich (100 °C); wie im Fall der α,β -ungesättigten Nitrile wurden vier Produkte erhalten.^[34a] Später entwickelten Caporusso et al. eine neuartige Hydrosilylierung von Nitrilen mit Rhodiummetallpartikeln als Katalysator. Die Reaktion hat einen breiten Anwendungsbereich, sowohl in Bezug auf das Substrat als auch was die Verwendung unterschiedlicher Hydrosilane betrifft.^[34b]

Vor kurzem entdeckten Gutsulyak und Nikonorov eine elegante und effiziente Ruthenium-katalysierte Hydrosilylierung von Nitrilen, die eine bislang unerreichte Chemo-selektivität sowie eine sehr gute Verträglichkeit gegenüber funktionellen Gruppen zeigte. Der Katalysator ist luftstabil und kann leicht aus kommerziell erhältlichen Verbindungen

synthetisiert werden. Er ist darüber hinaus wiederverwendbar, was das System besonders attraktiv für den praktischen Gebrauch macht.^[34c]

6. Verschiedene Reduktionen

In jüngerer Zeit wurde auch die Hydrosilylierung von Imiden und Nitrogruppen untersucht. Solche Reaktionen bieten einen praktischen Zugang zu funktionalisierten Aminen. Zum Beispiel haben wir die erste Fluorid-katalysierte Reduktion von Imiden mit preiswertem PMHS entwickelt (Schema 14). Gute bis exzellente Produktausbeuten wurden



Schema 14. Hydrosilylierung eines Imids.

mit einer Vielzahl von aromatischen Imiden erzielt. Durch Kombinieren von Fluorid- und Eisen-katalysierten Hydrosilylierungsreaktionen ist auch die vollständige Reduktion von Phthalimiden zu Isoindolinen möglich.^[35]

Wir führten auch eine umfangreiche Studie zur selektiven Eisen-katalysierten Reduktion von Nitroarenen mit Organo-silanen durch. Das preiswerte katalytische System $\text{FeBr}_2/\text{PPh}_3$ reduzierte unter optimierten Reaktionsbedingungen (mit FeBr_2 , PPh_3 und PhSiH_3 (2.5 Äquiv.) in Toluol bei 110°C) eine Vielzahl von Nitro-substituierten Arenen und Hetero-arenen in guten bis exzellenten Ausbeuten. Andere reduzierbare funktionelle Gruppen wie Cyano-, Nitro-, Ester-, Ether- und Alkoholgruppen sowie C=C-Bindungen wurde unter diesen Bedingungen nicht angegriffen.^[36] Bei ihren Studien zur Eisen-katalysierten Reduktion von Amiden mit TMDS beobachteten Nagashima und Mitarbeiter die selektive katalytische Reduktion eines Nitrosubstituenten unter Bildung von Anilinen. Diese bevorzugte Reduktion in Gegenwart einer Amidgruppe ist bemerkenswert, da mit Platin- oder Ruthenium-Katalysatoren stattdessen die Amidgruppe reduziert wird.^[24g]

7. Zusammenfassung

Im letzten Jahrzehnt wurde eine Reihe interessanter katalytischer Reduktionen von Carbonsäurederivaten mit Hydrosilanen entwickelt. Einige der Prozeduren ermöglichen einen Grad an Chemoselektivität, wie er mit klassischen metallorganischen Hydriden nicht erreichbar ist. Zum Beispiel können Amide und Ester in Gegenwart von Ketonen bevorzugt reduziert werden! Wegen der einfachen Synthese- und der Möglichkeit, die Reaktivität des reduzierenden Systems fein abzustimmen, glauben wir, dass katalytischen Hydrosilylierungen künftig häufiger in komplexen organischen Synthesen angewendet werden. Bis jetzt wurde das Potenzial dieser Reaktionen eindeutig unter-

schätzt. Mit Blick auf industrielle Anwendungen müssen allerdings die Kosten des Silans berücksichtigt werden. In diesem Fall sollten bevorzugt preiswerte und leicht verfügbare Silane wie PMHS verwendet werden.

Unsere Forschungen auf diesem Gebiet wurden durch das Land Mecklenburg-Vorpommern, das BMBF und die DFG (Leibniz-Preis) unterstützt.

Eingegangen am 8. Januar 2011
Online veröffentlicht am 6. Juni 2011

- [1] a) P. G. Andersson, I. J. Munslow, *Modern Reduction Methods*, Wiley, New York, 2008; b) *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, 2007; c) *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Nishimura), Wiley-Interscience, New York, 2001; d) P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, 1979.
- [2] Katalytische Reduktionen von Estern und Amiden: a) H. T. Teunissen, C. J. Elsevier, *Chem. Commun.* **1997**, 667–668; b) J. Zhang, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. **2006***, **118**, 1131–1133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, **45**, 1113–1115; c) M. Ito, T. Ikariya, *Chem. Commun.* **2007**, 5134–5142; d) M. L. Clarke, M. B. Diaz-Valenzuela, A. M. Z. Slawin, *Organometallics* **2007**, **26**, 16–19; e) A. A. Núñez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2007**, 3154–3156; f) L. A. Saudan, C. M. Saudan, C. Debieux, P. Wyss, *Angew. Chem.* **2007**, **119**, 7617–7620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, **46**, 7473–7476.
- [3] a) J. Seydel-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, 1997; b) G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, **27**, 395–404.
- [4] a) I. Ojima in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Vol. 1* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, 1989; b) B. Marciniec, J. Gulinsky, W. Urbaniak, Z. W. Kornetka in *Comprehensive Handbook on Hydrosilylation* (Hrsg.: B. Marciniec), Pergamon, Oxford, 1992; c) V. B. Pukhnarevich, E. Lukevics, L. T. Kopylova, M. G. Voronkov in *Perspectives of Hydrosilylation* (Hrsg.: E. Lukevics), Institute of Organic Synthesis, Riga, 1992; d) M. A. Brook, *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley, New York, 2000; e) B. Marciniec, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, **249**, 2374–2390.
- [5] a) P. M. Doyle, T. C. West, J. S. Donnelly, C. C. McOske, *J. Organomet. Chem.* **1976**, **117**, 129–140; b) L. J. Fry, M. Orfano-pulo, G. M. Adlington, W. Silvermann, S. B. Silverman, *J. Org. Chem.* **1978**, **43**, 374–375; c) N. Asao, T. Ohishi, K. Sato, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, **123**, 6931–6932; d) N. Asao, T. Ohishi, K. Sato, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, **58**, 8195–8203.
- [6] a) C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, C. J. Young, *Chem. Rev.* **1993**, **93**, 1371–1448; b) *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Hrsg.: K. Akabika), Wiley-VCH, New York, 1999.
- [7] a) R. Calas, *Pure Appl. Chem.* **1966**, **13**, 61–80; b) I. Ojima, M. Kumagai, Y. Nagai, *J. Organomet. Chem.* **1976**, **111**, 43–60; c) I. Ojima, T. Kogure, M. Kumagai, *J. Org. Chem.* **1977**, **42**, 1671–1679; d) R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reyé, *Tetrahedron* **1983**, **39**, 999–1009.
- [8] a) S. Hanada, Y. Motoyama, H. Nagashima, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4097–4100; b) S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Org. Lett.* **2009**, **11**, 2461–2464.
- [9] M. Chauhan, B. P. S. Chauhan, P. Boudjouk, *Org. Lett.* **2000**, **2**, 1027–1029.

- [10] Y. Nagata, T. Dohmaru, J. Tsurugi, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 795–799.
- [11] a) S. C. Berk, K. A. Kreutzer, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5093–5095; b) S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751–3753; c) K. J. Barr, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4323–4326; d) M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884–7890; e) X. Verdaguer, M. C. Hansen, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8522–8528.
- [12] T. Ohta, M. Kamiya, M. Nobutomo, K. Kusui, I. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1856–1861.
- [13] H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2582–2589.
- [14] M. Igarashi, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2149–2151.
- [15] K. Matsubara, T. Iura, T. Maki, H. Nagashima, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985–4988.
- [16] J. Nakanishi, H. Tatamidani, Y. Fukumoto, N. Chatani, *Synlett* **2006**, 869–872.
- [17] a) D. J. Parks, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440–9441; b) D. J. Parks, J. M. Blackwell, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090–3098.
- [18] A. C. Fernandes, C. C. Romão, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *253*, 96–98.
- [19] Z. Mao, B. T. Gregg, A. R. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10139–10140.
- [20] N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920–5922.
- [21] R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, M. Pataud-Sat, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *228*, 301–308.
- [22] R. Kuwano, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1017–1020.
- [23] M. Igarashi, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1945–1947.
- [24] a) Y. Motoyama, C. Itonaga, T. Ishida, M. Takasaki, H. Nagashima, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 188–195; b) Y. Motoyama, K. Mitsui, T. Ishida, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150–13151; c) S. Hanada, Y. Motoyama, H. Nagashima, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6173–6177; d) H. Sasakuma, Y. Motoyama, H. Nagashima, *Chem. Commun.* **2007**, 4916–4918; e) S. Hanada, T. Ishida, Y. Motoyama, H. Nagashima, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7551–7559; f) S. Hanada, E. Tsutsumi, Y. Motoyama, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15032–15040; g) Y. Suzuki, H. Kawakami, T. Imaoka, Y. Motoyama, H. Nagashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9511–9514.
- [25] S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9675–9678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9507–9510.
- [26] A. C. Fernandes, C. C. Romão, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *272*, 60–63.
- [27] N. Sakai, K. Fuhji, T. Konakahara, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6873–6875.
- [28] a) L. Markó, J. Palagyi, *Transition Met. Chem.* **1983**, *8*, 207–209; b) K. Jothimony, S. Vancheesan, J. C. Kuriacose, *J. Mol. Catal.* **1985**, *32*, 11–16; c) K. Jothimony, S. Vancheesan, J. C. Kuriacose, *J. Mol. Catal.* **1989**, *52*, 301–304; d) C. Bianchini, E. Farnetti, M. Graziani, M. Peruzzini, A. Polo, *Organometallics* **1993**, *12*, 3753–3761; e) H. Mimoun, J. Y. De Saint Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158–6166; f) S. C. Bart, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13794–13807; g) S. C. Bart, E. J. Hawrelak, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Organometallics* **2005**, *24*, 5518–5527; h) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816–5817; i) T. Inagaki, Y. Yamada, L. Phong, A. Furuta, J. Ito, H. Nishiyama, *Synlett* **2009**, 253–256.
- [29] S. Das, S. Zhou, D. Addis, S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 979–984.
- [30] S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1770–1771.
- [31] a) S. L. Buchwald, *Chem. Eng. News* **1993**, *71*(13), 2; b) die mögliche Bildung von SiH_4 kann durch die Verwendung von Trialkylhydrosilanen oder PMHS vermieden werden.
- [32] S. Das, D. Addis, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, eingereicht.
- [33] S. Zhou, D. Addis, K. Junge, S. Das, M. Beller, *Chem. Commun.* **2009**, 4883–4885.
- [34] a) T. Murai, T. Sakane, S. Kato, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 449–453; b) A. M. Caporaso, N. Panziera, P. Pertici, E. Pitzalis, P. Salvadòri, G. Vitulli, G. Martra, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *137*, 275–285; c) D. V. Gutsulyak, G. I. Nikonorov, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7715–7718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7553–7556.
- [35] S. Das, D. Addis, L. R. Knöpke, U. Bentrup, K. Junge, A. Brückner, M. Beller, *Angew. Chem.* **2011**, eingereicht.
- [36] K. Junge, B. Wendt, N. Shaikh, M. Beller, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1769–1771.