

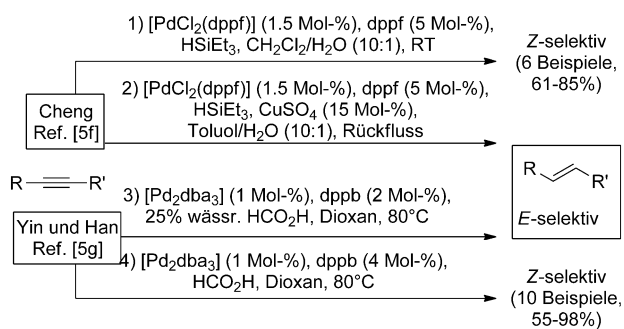
Katalytische stereoselektive Semihydrierung von Alkinen zu *E*-Alkenen**

*Iacovos N. Michaelides und Darren J. Dixon**

Alkine · Katalyse · *E*-Alkene ·
Semihydrierung · Stereoselektivität

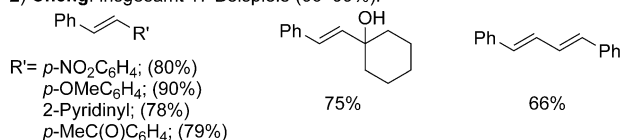
Der Aufbau einer Alkin-Funktionalität als Synthesestufe zu Z-konfigurierten C-C-Doppelbindungen durch syn-selektive Semihydrierung ist ein übliches Verfahren in der organischen Synthese.^[1] Es gibt viele schonende, mit funktionellen Gruppen verträgliche und katalytische (homogen- und heterogen-katalytische) und nichtkatalytische Verfahren mit hohen Ausbeuten,^[2] wobei die Durchführung nach Lindlar^[2c] die gängigste Wahl ist. Die entsprechende direkte Reduktion der Alkin-Funktionalität zum E-konfigurierten Alken bleibt hingegen eine große Herausforderung, insbesondere in späten Stadien der Synthese. Das Lehrbuchbeispiel einer Birch-Reduktion mit NH₃ oder Aminen und nichtkatalytischen Metallen^[3] liefert zwar gute E-Selektivitäten, doch die fehlende Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen, zurückzuführen auf die aggressiven Reaktionsbedingungen, stellt eine wesentliche Einschränkung dar. Zwar konnten mit Chromreagentien in überstöchiometrischen Mengen einige Verbesserungen bei der E-selektiven Hydrierung erreicht werden,^[4] allerdings stellt der Einsatz nichtkatalytischer toxischer Reagentien keine optimale Lösung dar. In diesem Highlight betrachten wir einige signifikante Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Entwicklung einer E-selektiven, katalytischen, verträglichen Semihydrierung von Alkinen mittels Übergangsmetallkatalyse erzielt wurden.

Besonderes Augenmerk wurde auf die selektive katalytische Transferhydrierung von Alkinen^[5] unter Verwendung von Wasser^[5e,f,i] oder organischen Wasserstoffdonoren wie Alkoholen,^[5d] Carbonsäuren^[5a,b,g,i] und Aminen gelegt.^[5h] Diese Verfahren sind relativ schonend, sicher (Vermeidung einer potenziell gefährlichen Druckwasserstoffatmosphäre) und in einigen Fällen umweltschonend. Neue Weiterentwicklungen haben sogar stereokomplementäre Verfahren geliefert, die durch nur geringe Modifizierungen der Syntheseverfahren sowohl *Z*- als auch *E*-Selektivität bieten (Schema 1). In einer der am weitesten entwickelten Verfahrens-

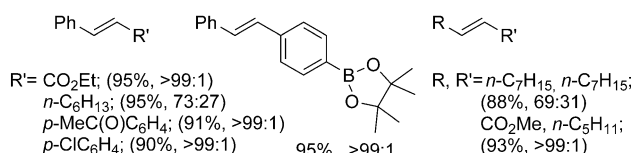


Beispiele für *E*-selektive Reaktionen

2) **Cheng**: insgesamt 17 Beispiele (66–99%):



3) Yin und Han: insgesamt 10 Beispiele (83–95%)



Schema 1. Katalytische stereokomplementäre Transferhydrierungen von Alkinen. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

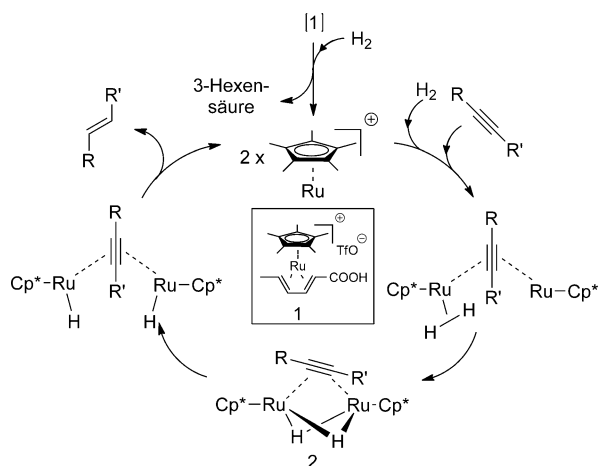
weisen demonstrierten Cheng und Mitarbeiter^[5f] eine wirksame palladiumkatalysierte Reduktion von Mono- und Diarylalkinen unter Verwendung von HSiEt_3 und H_2O als Wasserstoffdonoren. In ihrer *E*-selektiven Reaktion isomerisierte das naszierende *Z*-Alken durch Zugabe von katalytisch wirkendem CuSO_4 zum stabileren *E*-Alken. In einer anderen Studie zeigten Yin und Han^[5g] wie durch Austausch der Ameisensäure als Wasserstoffdonor gegen 25-proz. wässrige Ameisensäurelösung in einer palladiumkatalysierten Reaktion ein Wechsel von der *Z*- zur *E*-Selektivität erreicht werden kann, wiederum durch eine *Z*→*E*-Isomerisierung in situ. Obwohl derartige Transferhydrierungsverfahren meistens hervorragende *E*-Selektivitäten und Ausbeuten liefern, limitiert ihre Abhängigkeit von einer *Z*→*E*-Isomerisierung die Substratbreite auf interne konjugierte Alkine. Die

[*] I. N. Michaelides, Prof. Dr. D. J. Dixon
Chemistry Research Laboratory, Department of Chemistry
University of Oxford
12 Mansfield Road, Oxford, OX1 3TA (UK)
E-Mail: darren.dixon@chem.ox.ac.uk

[**] Wir danken dem EPSRC (Leadership Fellowship an D.J.D. und Stipendium an I.N.M.) und Syngenta (Stipendium an I.N.M.) für die finanzielle Unterstützung.

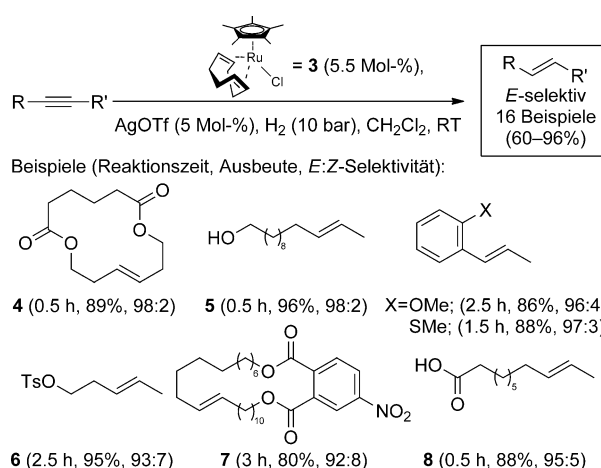
schwierigeren nichtkonjugierten internen Alkine ergaben eine niedrige Stereoselektivität. Beispielsweise lieferte Hexadec-8-in eine *E/Z*-Selektivität von 69:31, wenn auch mit einer Ausbeute von 88 %.

In einer weiteren Studie beschrieben Bargon und Mitarbeiter NMR-Messungen der direkten *E*-selektiven Semihydrierung von Alkinen mit H₂ (1 bar) und dem einkernigen Rutheniumkatalysator **1** in MeOD bei 25 °C.^[6] Eine Reihe von nichtkonjugierten Alkinen, die Hydroxy-, Carbonyl-, Acetal- und endständige Alkin-Funktionalitäten trugen, konnte reduziert werden (es wurden nur interne Alkine reduziert). Noch wichtiger ist, dass in diesen in situ durchgeführten NMR-Experimenten (mit *para*-Wasserstoff-induzierter Polarisation) die Möglichkeit der *Z*→*E*-Isomerie ausgeschlossen und somit eine beispiellose Aktivität des untersuchten einkernigen Katalysators für die direkte *E*-Hydrierung nachgewiesen wurde. Neben dem Beweis, dass die beiden abgegebenen Wasserstoffatome von demselben H₂-Molekül stammten, erklärten die Autoren die direkte Umwandlung mit einem alkinverbrückten zweikernigen Diwasserstoff-Ruthenium-Komplex **2** als Zwischenstufe des Katalysezyklus (Schema 2).^[7,8]



Schema 2. Zweikerniger Mechanismus für die Cp*Ru-katalysierte *E*-selektive Reduktion nach Bargon et al. Cp* = Pentamethylcyclopentadienyl.

Auf der Suche nach einem allgemeinen und direkten Verfahren für *E*-selektive Umwandlungen entwickelten Fürstner und Mitarbeiter ein katalytisches Verfahren, welches das „beste beider Welten“ vereinigt.^[9] Das Verfahren gewährt die in Birch-Reduktionen beobachteten *E*-Selektivitäten und bietet außerdem eine Substratbreite, die frühere Verfahren signifikant übertrifft. Aufbauend auf Studien von Trost und Mitarbeitern zur rutheniumkatalysierten *trans*-Silylierung von Dreifachbindungen^[10] und unter Berücksichtigung der Isolobalbeziehung zwischen H und R₃Si erprobten die Autoren die Anwendung der Rutheniumkatalyse in der *trans*-Hydrierung von Alkinen. In Optimierungsversuchen an einem Modellsubstrat wurde entdeckt, dass der kommerzielle Katalysator [Cp*Ru(cod)Cl] (**3**; cod = Cyclooctadien) in CH₂Cl₂ mit H₂ (10 bar) bei Umgebungstemperatur das Alken



Schema 3. *trans*-Hydrierung nach Fürstner et al. mit hoher Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen (die Ausbeute ist eine Kombination von *E/Z*-Stereoisomeren und dem Alkan (5–15 %, bestimmt mittels GC-Analyse)). Tf = Trifluormethansulfonyl.

4 in einer Ausbeute von 89 % mit hervorragender *E/Z*-Selektivität (98:2) bildet (Schema 3). Die Zugabe von AgOTf zum Reaktionsgemisch führte zu einer Reaktionsbeschleunigung unter Beibehaltung der *E*-Selektivität. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Bargon wurde gezeigt, dass die *E*-Selektivität im Hydrierungsschritt durch den Katalysator gesteuert wird und nicht die Folge einer anschließenden *Z*→*E*-Isomerisierung ist.

Mit diesem erfolgversprechenden, hochwirksamen katalytischen System gingen die Autoren daran, den Schwachpunkt der *E*-selektiven Semihydrierung, nämlich die mangelnde Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen, zu untersuchen. Die meisten Reaktionen waren in weniger als 4 h abgeschlossen und ergaben dabei hervorragende Ausbeuten und Selektivitäten, womit demonstriert wurde, dass die Methode eine Reihe von funktionellen Gruppen toleriert (Schema 3). Schwierige nichtkonjugierte Alkine konnten mit beeindruckender *E*-Selektivität reduziert werden (**4–8**), ebenso wie auch einige empfindliche Substrate, darunter solche mit eliminierungsanfälligen Funktionalitäten (**6**) und reduzierbaren Nitrogruppen (**7**). Endständige Alkene wurden toleriert, allerdings waren weder endständige Alkine noch konjugierte Alkine mit 1,3-Dien- oder 1,3-Enin-Struktureinheit reaktive Substrate; der vermutliche Grund hierfür ist die wirksame Komplexbildung an eine aktive Rutheniumspezies, die den Katalysezyklus unterbricht.

Abgesehen von der Notwendigkeit von Hochdruckbedingungen (zur Reaktionsbeschleunigung) und der mitunter signifikanten Bildung von Alkanen und/oder isomeren Alkenen als Nebenprodukte (> 15 %) verkörpert dieses Verfahren die erste direkte, effiziente, selektive und mit funktionellen Gruppen weitgehend verträgliche Semihydrierung von Alkinen zu *E*-Alkenen. Die Studie stützt die Ergebnisse von Bargon et al. und demonstriert zudem das Potenzial einkerniger Katalysatoren für diese Umwandlung. Mit Blick auf die Substratbreite ist dieser Katalysatortyp jenen mehrkernigen Metallkatalysatoren überlegen, deren Einsatz vormals als eine Voraussetzung für die erfolgreiche Über-

tragung zweier Wasserstoffatome an gegenüberliegende Seiten einer Dreifachbindung angenommen wurde.^[7]

Nachdem nun ein wichtiger Meilenstein bei der *E*-selektiven Semihydrierung von Alkinen erreicht wurde, werden weitere Einblicke in den Reaktionsmechanismus zwangsläufig zu Entwicklungen und Verbesserungen führen. Anwendungen der Methode zur Modifizierung komplexer polyfunktioneller Moleküle in späten Synthesestadien sowie in der Totalsynthese werden wahrscheinlich folgen und den Nutzen dieser neuen Verfahrensweise für die Synthese bekräftigen.

Eingegangen am 9. Oktober 2012

Online veröffentlicht am 17. Dezember 2012

-
- [1] Übersichtsartikel: A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307.
- [2] a) A. M. Kluwer, C. J. Elsevier in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Bd. 1 (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 375; b) H.-U. Blaser, A. Schnyder, H. Steiner, F. Rössler, P. Baumeister in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Bd. 7, 2. Aufl. (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, F. Schüth, J. Weitkamp), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 3284; c) H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, 46, 89.
- [3] D. J. Pasto in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 471.
- [4] a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4358; b) A. B. Smith III, P. A. Levenberg, J. Z. Suits, *Synthesis* **1986**, 184.
- [5] Ausgewählte Beispiele für neuere *Z*-selektive Semihydrierungen: a) P. Hauwert, G. Maestri, J. W. Sprengers, M. Catellani, C. J. Elsevier, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3223; b) C. Belger, N. M. Neisius, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12214; c) J. Li, R. Hua, T. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2966; ausgewählte Beispiele für *E*-selektive Semihydrierungen: d) K. Tani, A. Iseki, T. Yamagata, *Chem. Commun.* **1999**, 1821; e) E. Shirakawa, H. Otsuka, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2005**, 5885; f) F. Luo, C. Pan, W. Wang, Z. Ye, J. Cheng, *Tetrahedron* **2010**, 66, 1399; g) R. Shen, T. Chen, Y. Zhao, R. Qiu, Y. Zhou, S. Yin, X. Wang, M. Goto, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17037; h) A. Reyes-Sánchez, F. Cañavera-Buevas, R. Barrios-Francisco, O. L. Cifuentes-Vaca, M. Flores-Alamo, J. J. García, *Organometallics* **2011**, 30, 3340; i) J. Li, R. Hua, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8462.
- [6] Die Effizienz der Reaktion kann nicht beurteilt werden, da keine Ausbeuten der isolierten Produkte angegeben wurden: D. Schleyer, H. G. Niessen, J. Bargon, *New J. Chem.* **2001**, 25, 423.
- [7] Die Arbeit von Bargon steht in engem Zusammenhang mit ähnlichen Beobachtungen an einem kurzlebigen zweikernigen Rhodiumkatalysator, der für die gleiche Umwandlung eingesetzt wurde: R. R. Burch, A. J. Shusterman, E. L. Muetterties, R. G. Teller, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3546.
- [8] Bei phenylsubstituierten Alkinen wurde mit steigender Temperatur (Bereich: 10–50 °C) die konkurrierende Bildung von *Z*-Alkenen festgestellt; als Ursache wurde ein Wechsel hin zu einem einkernigen Mechanismus vorgeschlagen.
- [9] K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 373; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 355.
- [10] Ein indirekter Zugang zu *E*-Alkenen (konjugierte Ester und Ketone, isolierte Ketone, Propargylalkohole, primäre Alkylchloride und eine säureempfindliche Acetalgruppe enthaltend) wurde durch die folgende Desilylierung erreicht: a) B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7922; b) für ein Beispiel in der Totalsynthese siehe: K. Lehr, R. Mariz, L. Le-seurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11575; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11373; c) ein verwandtes, eisenkatalysiertes Verfahren: C. Belger, B. Plietker, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5419.
-