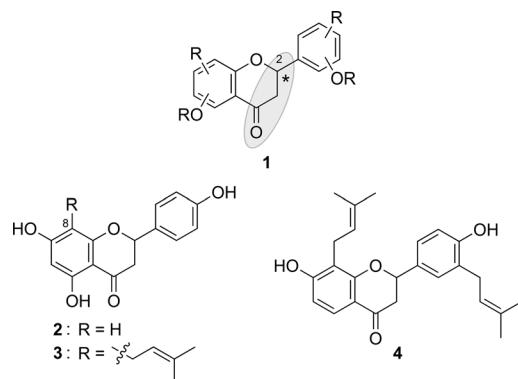


Ein praktischer Zugang zu hoch enantiomerenreinen Flavanonen durch katalytische asymmetrische Transferhydrierung

Marie-Kristin Lemke, Pia Schwab, Petra Fischer, Sandra Tischer, Morris Witt, Laurence Noehringer, Victor Rogachev, Anne Jäger, Olga Kataeva, Roland Fröhlich und Peter Metz*

Dr. habil. Helmuth Tietz zum 65. Geburtstag gewidmet

Flavonoide bilden den größten Anteil der in höheren Pflanzen vorkommenden Sekundärmetaboliten. Eine Untergruppe dieser Naturstoffe, die Flavanone (**1**), zeichnet sich durch vielfältige nützliche Bioaktivitäten wie fungizide, antibakterielle und antivirale Wirkungen aus (Schema 1).^[1] Insbesondere prenylierte Derivate zeigen ausgeprägte physiologische

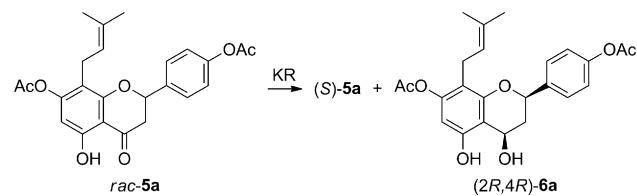


Schema 1. Grundstruktur der Flavanone (**1**) sowie von Naringenin (**2**), 8-Prenylnaringenin (**3**) und Glabrol (**4**).

Aktivitäten.^[2] Das natürlich vorkommende (2S)-Enantiomer von 8-Prenylnaringenin (**3**), auch als Sophoraflavanon B bekannt,^[3] ist das stärkste derzeit bekannte Phytoestrogen^[4,5] und hat darüber hinaus noch weitere interessante biologische Eigenschaften.^[6] Auch das weniger oxygenierte prenylierte Flavanon Glabrol (**4**) zeigt eine Reihe interessanter biologischer Effekte. Unter anderem^[7] inhibiert der Süßholz-In-

haltsstoff (*S*)-**4** das Krebs-Target Isoprenylcystein-carboxyl-methyltransferase^[8a] und weist eine starke Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium smegmatis* auf.^[8b]

Zwar können viele Flavanone aus Pflanzen isoliert werden, jedoch sind so allein die natürlich vorkommenden Enantiomere und das oftmals nur mit geringer Effizienz verfügbar. Die enantioselektive Synthese von Flavanonen ist in den letzten Jahren verstärkt untersucht worden,^[9,10] doch sind zusätzliche Studien, die einen praktischen Zugang zu hoch enantiomerenreinen Flavanonen ermöglichen, weiterhin höchst wünschenswert. Hier berichten wir über solch ein Verfahren,^[11] mit dem beide Enantiomere rasch und effizient über eine nicht-enzymatische kinetische Racematspaltung^[12] leicht erhältlicher racemischer Flavanonderivate herstellbar sind. Ausgangspunkt für die Entwicklung dieses Verfahrens war die Entdeckung, dass das in nur drei Stufen aus Naringenin (**2**) abgeleitete racemische β-chirale Keton *rac*-**5a**^[4] unter geeigneten Bedingungen einer überraschend^[13] selektiven asymmetrischen Transferhydrierung^[14] zu (*S*)-**5a** und (2*R*,4*R*)-**6a** unterzogen werden kann (Schema 2).



Schema 2. Kinetische Racematspaltung (KR) von *rac*-7,4'-O,O-Diacetyl-8-prenylnaringenin (*rac*-**5a**) durch asymmetrische Reduktion.

Zunächst wurde die kinetische Racematspaltung von *rac*-**5a** unter Nutzung einer Reihe chiraler Metall-Diamin-Komplexe (**I–IV**; Schema 3)^[15] in einer Mischung aus Ameisensäure und Triethylamin untersucht (Tabelle 1). Die chiralen Komplexe (**I–IV**) wurden jeweils *in situ* aus einer geeigneten Metallvorstufe und dem monotosyierten Diamin-Liganden generiert und unter den Reaktionsbedingungen der Transferhydrierung in das katalytisch aktive Metallhydrid überführt. Nur der Rhodium(III)-Komplex **III**^[15b–f] lieferte sehr gute Ausbeuten sowie exzellente Enantiomerenüberschüsse für beide Produkte. Bei Einsatz des (*R,R*)-Diamin-Liganden wurde bereits mit 0.5 Mol-% **III** hoch selektiv das (*R*)-Enantiomer transferhydriert, und man erhielt ein flashchromatographisch leicht trennbares Gemisch aus dem nicht

[*] Dr. M.-K. Lemke, Dr. P. Schwab, Dr. P. Fischer, Dr. S. Tischer, Dipl.-Chem. M. Witt, M. Sc. L. Noehringer, Dr. V. Rogachev, Dipl.-Lebensmittelchem. A. Jäger,^[+] Dr. O. Kataeva,^[†] Prof. Dr. P. Metz Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie Organische Chemie I, Technische Universität Dresden Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)

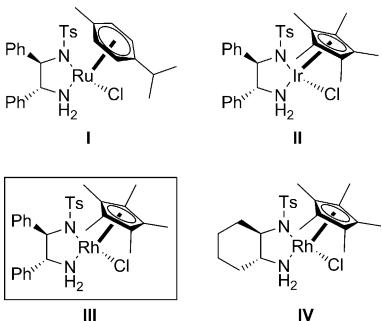
E-Mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de
Homepage: <http://www.chm.tu-dresden.de/oc1/>

Dr. V. Rogachev
Tomsk Polytechnic University, Tomsk (Russland)

Dr. R. Fröhlich^[+]
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Deutschland)

[+] Kristallstrukturanalyse.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201306500> zu finden.



Schema 3. Chirale Metall-Diamin-Komplexe **I–IV**. Ts = Tosyl = *p*-Toluolsulfonyl.

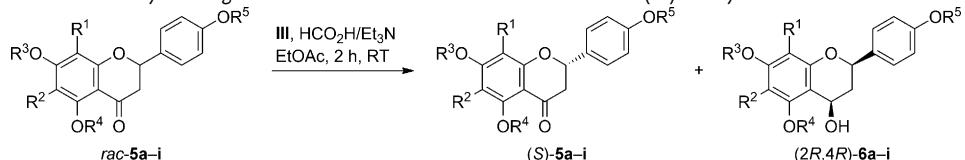
Tabelle 1: Asymmetrische Reduktion von *rac*-**5a** zum Keton (*S*)-**5a** und Alkohol (*2R,4R*)-**6a** (siehe Schema 2).^[a,b]

| Kat. | [Mol-%] | (<i>S</i>)- 5a | (<i>2R,4R</i>)- 6a |
|------|------------------|-------------------------|------------------------------|
| I | 2 ^[c] | 56%, 64% ee | — ^[d] |
| I | 5 ^[e] | Spuren ^[f] | 73%, 7% ee |
| II | 2 | 72%, 15% ee | 13%, — ^[f] |
| II | 5 | 82%, 16% ee | 18%, — ^[f] |
| III | 0.5 | 50%, 97% ee | 45%, ≥ 99% ee |
| III | 2 | 43%, ≥ 99% ee | 41%, ≥ 95% ee ^[g] |
| IV | 2 | 89%, 14% ee | — ^[d] |
| IV | 5 ^[h] | 49%, 70% ee | 48%, 79% ee |

[a] HCO₂H/Et₃N, EtOAc, 2 h, RT. [b] Enantiomerüberschuss (ee) mithilfe von HPLC an chiraler Phase bestimmt. [c] 10 h. [d] Nicht isoliert. [e] 14 h. [f] ee-Wert nicht bestimmt. [g] Nach Oxidation zu (*R*)-**5a** mithilfe von Drehwertmessung bestimmt. [h] 19 h.

umgesetzten Keton (*S*)-**5a**^[16] und dem Alkohol (*2R,4R*)-**6a**. Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 2 Mol-% **III** ergab (*S*)-**5a** sogar mit ≥ 99% ee. Unter analogen Bedingungen zeigte der Ruthenium(II)-Komplex **I**^[15a,d,e] nur eine geringe Enantioselektivität, und der Iridium(III)-Komplex **II**^[15b–e] war viel weniger reaktiv als **III**. Auch ein Übergang vom Rhodium(III)-Katalysator **III** zu **IV**^[15b] hatte eine Veränderung von Reaktivität und Selektivität zur Folge.

Tabelle 2: Asymmetrische Transferhydrierung der Flavanonderivate *rac*-**5** mit dem Rhodium(III)-Katalysator **III**.

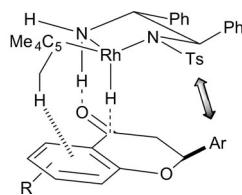


| <i>rac</i> - 5 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | [Mol-%] (<i>R,R</i>)- III | (<i>S</i>)- 5 Ausb. [%] ^[a] | ee [%] ^[b] | (<i>2R,4R</i>)- 6 Ausb. [%] ^[a] | ee [%] ^[b] |
|-----------------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|
| a | Prenyl | H | Ac | H | Ac | 0.5 | 50 | 97 | 45 | ≥ 99 |
| b | H | H | Ac | H | Ac | 0.1 | 47 | 95 | 45 | ≥ 99 |
| c | Prenyl | H | Ac | Ac | Ac | 1 | 44 | ≥ 99 | — | — |
| d | Prenyl | H | Ac | MOM | Ac | 2 | 41 | ≥ 99 | 44 | ≥ 99 |
| e | H | H | Ac | MOM | Ac | 2 | 42 | 97 | 47 | 98 |
| f | H | 1,1-Dimethylallyl | Ac | H | Ac | 2 | 48 | ≥ 99 | 47 | ≥ 95 ^[c] |
| g ^[e] | H | Prenyl | Ac | H | Ac | 0.2 | 47 | 99 | 50 | — ^[d] |
| h ^[e] | H | H | Me | Me | Me | 10 | 48 | 98 | 48 | ≥ 99 |
| i | Me | H | Me | Me | Me | 10 | 48 | 99 | 47 | ≥ 95 ^[c] |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Mit HPLC an chiraler Phase bestimmt. [c] Nach Oxidation zu (*R*)-**5** mithilfe von Drehwertmessung bestimmt. [d] Nicht bestimmt. [e] Bei 0 °C, 20 h Reaktionszeit. Prenyl = 3-Methyl-2-but enyl, MOM = Methoxymethyl.

Mit dem Rhodium(III)-Katalysator **III** lässt sich eine Vielzahl von Flavanonderivaten (*rac*-**5a–i**) einer effizienten kinetischen Racematspaltung unterziehen (Tabelle 2). Sowohl die Ketone (*S*)-**5** als auch die Alkohole (*2R,4R*)-**6** wurden in guten Ausbeuten mit exzellenten Enantiomerüberschüssen isoliert. Außer Acylgruppen werden auch Ether und Acetale gut toleriert, während Silylether unter diesen Konditionen partiell gespalten werden. Eine Umsatzkontrolle ist nicht erforderlich, da die Reaktion nach Transferhydrierung eines Enantiomers vollständig stoppt. Während 2 Mol-% **III** in aller Regel ausreichend sind, um nahezu enantiomerreine Produkte zu erhalten, können in Abhängigkeit vom Substrat teilweise deutlich geringere Katalysatorbeladungen verwendet werden. So lieferte die Racematspaltung von *rac*-**5g**^[17] mit nur 0.2 Mol-% **III** das Flavanonderivat (*S*)-**5g** mit 99% ee, und für die Herstellung von (*S*)-**5b**^[18] mit 95% ee konnte die Beladung sogar auf 0.1 Mol-% **III** abgesenkt werden. Allein für die hoch enantioselektive Synthese des entzündungshemmend^[19a] und molluskizid^[19b] wirkenden Naringenintrimethylethers (*S*)-**5h** sowie des Methylethers (*S*)-**5i** war eine höhere Katalysatorbeladung notwendig.

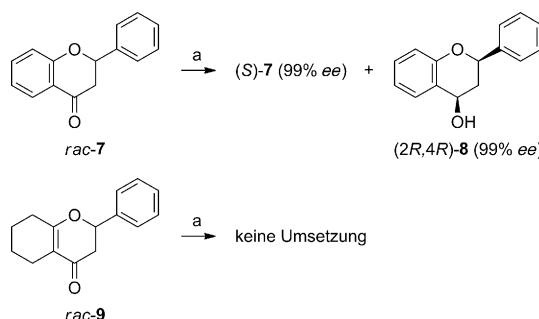
NOESY-Messungen der resultierenden Alkohole **6** zeigten, dass ausschließlich die *cis*-Diastereomere gebildet wurden, was auch durch Kristallstrukturanalysen der Verbindungen (*2R,4R*)-**6f**, (*2R,4R*)-**6h** und (*2R,4R*)-**6i** bestätigt wurde.^[16] Die absolute Konfiguration der acetylierten Flavonone (*S*)-**5a,b,c,f** wurde durch Desacylierung zu (*S*)-8-Pre nynaringenin ((*S*)-**3**), (*S*)-Naringenin ((*S*)-**2**) bzw. (*S*)-6-(1,1-Dimethylallyl)naringenin bestimmt, während die absolute Konfiguration von (*S*)-**5i** durch die Kristallstrukturanalyse von (*2R,4R*)-**6i** mithilfe anomaler Röntgenbeugung ermittelt wurde.^[16] Für die Flavanonderivate (*S*)-**5d,e,g,h** wurde die Absolutkonfiguration in Analogie zu den fünf oben erwähnten Einträgen sowie durch Anwendung des Übergangszustandmodells in Schema 4 zugeordnet. Dieses Modell basiert auf den attraktiven CH-π-Wechselwirkungen zwischen den Methylgruppen des Pentamethylcyclopentadienyl(Cp*)-Liganden und dem aromatischen Teil des Substratkets sowie



Schema 4. Ungünstige $Ts \leftrightarrow Ar$ -Wechselwirkung im Übergangszustand der asymmetrischen Transferhydrierung des unreaktiven (*S*)-Flavanon-Enantiomers mit der katalytisch aktiven Spezies aus **III**.

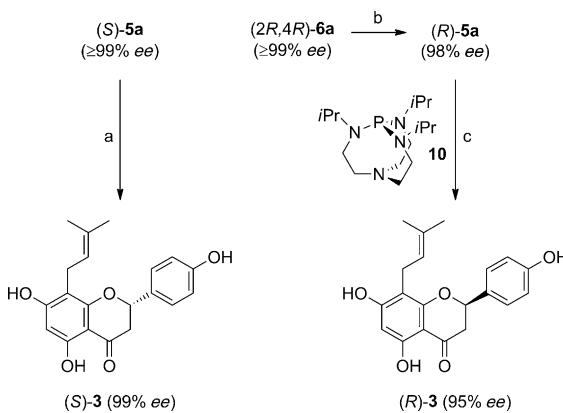
auf dem gleichzeitigen Transfer des Rhodiumhydrids und des *syn*-ständigen NH-Protons auf die Carbonylgruppe.^[20] Solch eine in Schema 4 für das unreaktive (*S*)-Flavanon-Enantiomer skizzierte Geometrie führt zu einer destabilisierenden Wechselwirkung zwischen der Tosylgruppe des Rhodium-Komplexes und dem aromatischen Substituenten an C-2 des Flavanons, die im Übergangszustand der asymmetrischen Transferhydrierung des reaktiven (*R*)-Enantiomers nicht auftritt.

Das in Schema 4 gezeigte Modell impliziert, dass auch weniger substituierte Flavanone eine hoch enantioselektive Reduktion eingehen sollten. In der Tat reagierte auch das einfache Flavanon **rac-7** mit perfekter Unterscheidung der beiden Enantiomere zum Keton (*S*)-**7**^[21] und dem Alkohol (*2R,4R*)-**8**^[22] in nahezu enantiomerenreiner Form (Schema 5). Demgegenüber zeigte **rac-9**^[23] ohne Arylketonrest keine Umsetzung.



Schema 5. Asymmetrische Transferhydrierung der Substrate **rac-7** und **rac-9**. a) 1 Mol-% **III**, HCO_2H/Et_3N , CH_2Cl_2 , 24 h, RT, 47% (*S*)-**7**, 43% (*2R,4R*)-**8**.

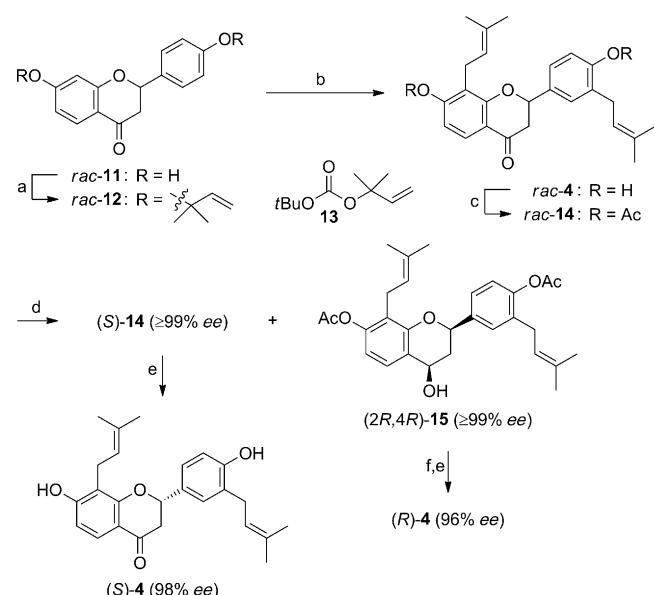
Schema 6 illustriert die Anwendung der hoch enantioselektiven asymmetrischen Transferhydrierung von **rac-5a** mit dem Rhodium(III)-Komplex **III** zur Synthese von (*S*)- und (*R*)-8-Prenylnaringenin (**3**). Eine Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid^[10h,22] überführte den Alkohol (*2R,4R*)-**6a** glatt in das Flavanonderivat (*R*)-**5a**. Auch eine Oxidation mit Tetrapropylammoniumperruthenat und *N*-Methylmorpholin-N-oxid^[24] ergab (*R*)-**5a** ohne Racemisierung, jedoch war die Ausbeute etwas geringer (64%). Die Desacetylierung des Diacetats (*S*)-**5a** zum Flavanon (*S*)-8-Prenylnaringenin ((*S*)-**3**) mit Kaliumcarbonat in Methanol^[4] bewirkte eine signifikante Racemisierung. Erfreulicherweise gelang diese Transformation durch Umesterung mit Butanol in Gegenwart katalytischer Mengen einer Lipase aus *Pseudomonas* sp.



Schema 6. Enantioselektive Synthese von (*S*)- und (*R*)-8-Prenylnaringenin (**3**). a) Lipase aus *Pseudomonas* sp., THF, $BuOH$, RT, 96%; b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 74%; c) 5 Mol-% **10**, $MeOH$, $40^\circ C$, 64%.

(Roche) bei Raumtemperatur ohne stereochemische Erosion in hoher Ausbeute. Alternativ konnte eine Umesterung mit Methanol, katalysiert durch die Verkade-Base **10**^[25] (10 Mol-%), bei $40^\circ C$ durchgeführt werden, wonach (*S*)-**3** in 89% Ausbeute mit 92% *ee* isoliert wurde. Diese nicht-enzymatische Deblockierung wurde für das Diacetat (*R*)-**5a** weiter optimiert und führte mit nur minimaler Racemisierung zu (*R*)-8-Prenylnaringenin ((*R*)-**3**).

Unser Zugang zu (*S*)- und (*R*)-Glabrol (**4**) ist in Schema 7 gezeigt. Racemisches **4**^[26] wurde aus kommerziell erhältlichem Liquiritigenin (**rac-11**)^[27] durch doppelte Isoprenyl-



Schema 7. Enantioselektive Synthese von (*S*)- und (*R*)-Glabrol (**4**). a) **13**, 1 Mol-% $[Pd(PPh_3)_4]$, THF , $0^\circ C \rightarrow RT$, 100%; b) 5 Mol-% $Eu(fod)_3$, Toluol, 2 h, $100^\circ C$, Mikrowelle (300 W), 81% oder 5 Mol-% $Eu(fod)_3$, Toluol, 24 h, $100^\circ C$, 67%; c) Ac_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow RT$, 97%; d) 1 Mol-% **III**, HCO_2H/Et_3N , CH_2Cl_2 , 24 h, RT, 46% (*S*)-**14** ($\geq 99\% ee$), 44% (*2R,4R*)-**15** ($\geq 99\% ee$); e) $NaBO_3 \cdot 4H_2O$, $MeOH$, RT, 47% (*S*)-**4**, 57% (*R*)-**4**; f) 15 Mol-% TPAP, NMO , MS (4 Å), CH_2Cl_2 , RT, 98%. $fod = 6,6,7,7,8,8$ -Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandionat, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, $NMO = N$ -Methylmorpholin-N-oxid, $MS =$ Molekularsieb.

etherbildung mit dem Carbonat **13**^[28] mit nachfolgender, hoch regioselektiver Europium(III)-katalysierter^[4,29] zweifacher Claisen-Umlagerung vorzugsweise unter Mikrowellenbestrahlung hergestellt. Die Bildung des Diacetats **rac-14** bereitete die entscheidende asymmetrische Transferhydrierung vor, die unter Nutzung des Katalysators **III** mit exzellenter Enantioselektivität verlief. Eine weitere alternative Deblokierungsmethode mit minimaler Racemisierung war der Einsatz von Natriumperborat^[30] in Methanol, wodurch (*S*)-**14** in den Naturstoff (*S*)-Glabrol ((*S*)-**4**)^[7a,31] umgewandelt wurde, während das nicht-natürliche Enantiomer (*R*)-**4** aus (*2R,4R*)-**15** nach Oxidation und Desacetylierung erhalten wurde.

Zusammenfassend lassen sich nahezu enantiomerenreine Flavanone, insbesondere prenylierte Vertreter, über eine kinetische Racematspaltung der β-chiralen Ketone mit dem Rhodium(III)-Komplex **III** in einem Gemisch aus Ameisensäure und Triethylamin in hohen Ausbeuten erhalten. So gelang erstmals eine praktische enantioselektive Herstellung der bioaktiven Flavanone 8-Prenylnaringenin (**3**) und Glabrol (**4**), die nunmehr leicht für weitere Bioassays bereitgestellt werden können.

Eingegangen am 25. Juli 2013
Online veröffentlicht am 11. September 2013

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Flavonoide · Glabrol · Kinetische Racematspaltung · Naturstoffe

- [1] a) T. Iwashina, *Biol. Sci. Space* **2003**, *17*, 24–44; b) G. Brahmachari, *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 1337–1354; c) S. Prasad, K. Phromnoi, V. R. Yadav, M. M. Chaturvedi, B. B. Aggarwal, *Planta Med.* **2010**, *76*, 1044–1063; d) N. C. Veitch, R. J. Grayer, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1626–1695; e) R. J. Williams, J. P. E. Spencer, *Free Radical Biol. Med.* **2012**, *52*, 35–45; f) S.-L. Hwang, P.-H. Shih, G.-C. Yen, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 877–885; g) A. Chanet, D. Milenkovic, C. Manach, A. Mazur, C. Morand, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 8809–8822; h) P. Truchado, J.-A. Giménez-Bastida, M. Larrosa, I. Castro-Ibáñez, J. C. Espín, F. A. Tomás-Barberán, M. T. García-Conesa, A. Allende, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 8885–8894.
- [2] a) D. Barron, R. K. Ibrahim, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 921–982; b) J. F. Stevens, J. E. Page, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1317–1330; c) B. Botta, A. Vitali, P. Menendez, D. Misiti, G. Delle Monache, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 713–739; d) K. Yazaki, K. Sasaki, Y. Tsurumaru, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1739–1745.
- [3] a) M. Komatsu, I. Yokoe, Y. Shirataki, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3863–3870; b) Y. Shirataki, I. Yokoe, M. Noguchi, T. Tomimori, M. Komatsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2220–2225; c) H. Yamamoto, M. Senda, K. Inoue, *Phytochemistry* **2000**, *54*, 649–655.
- [4] S. Gester, P. Metz, O. Zierau, G. Vollmer, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1015–1018.
- [5] a) O. Zierau, S. Gester, P. Schwab, P. Metz, S. Kolba, M. Wulf, G. Vollmer, *Planta Med.* **2002**, *68*, 449–451, zit. Lit.; b) P. Diel, R. B. Thomae, A. Caldarelli, O. Zierau, S. Kolba, S. Schmidt, P. Schwab, P. Metz, G. Vollmer, *Planta Med.* **2004**, *70*, 39–44.
- [6] a) M. A. Versiani, T. Diyabalane, R. Ratnayake, C. J. Henrich, S. E. Bates, J. B. McMahon, K. R. Gustafson, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 262–266; b) L. P. Hemachandra, P. Madhubhani, R. Chandrasena, P. Esala, S.-N. Chen, M. Main, D. C. Lankin, R. A. Scism, B. M. Dietz, G. F. Pauli, G. R. J. Thatcher, J. L. Bolton, *Cancer Prev. Res.* **2012**, *5*, 73–81; c) zur signifikanten Antikrebsaktivität des 7-O-Pentylderivats: M. Anioł, A. Świderska, M. Stompor, A. K. Żołnierczyk, *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 4230–4238.
- [7] Hypnotische Aktivität: a) S. Cho, J.-H. Park, A. N. Pae, D. Han, D. Kim, N.-C. Cho, K. T. No, H. Yang, M. Yoon, C. Lee, M. Shimizu, N.-I. Baek, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3493–3501; antiatherosklerotische Aktivität: b) J. H. Choi, M.-C. Rho, S. W. Lee, O. E. Kwon, H. R. Park, J. Y. Kang, S. H. Lee, H. S. Lee, K. H. Bae, Y. K. Kim, *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *110*, 563–566; Anti-Diabetes- und Anti-Adipositas-Aktivität: c) M. Kuroda, Y. Mimaki, S. Honda, H. Tanaka, S. Yokota, T. Mae, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 962–970; d) J. H. Choi, J. N. Choi, S. Y. Lee, S. J. Lee, K. Kim, Y. K. Kim, *Arch. Pharmacal Res.* **2010**, *33*, 237–242.
- [8] a) M. S. Buchanan, A. R. Carroll, G. A. Fechner, A. Boyle, M. Simpson, R. Addepalli, V. M. Avery, P. I. Forster, G. P. Guymer, T. Cheung, H. Chen, R. J. Quinn, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1886–1889; b) L. A. Mitscher, Y. H. Park, D. Clark, J. L. Beal, *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 259–269.
- [9] Übersicht: A. E. Nibbs, K. A. Scheidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 449–462.
- [10] a) D. Zhao, B. Beiring, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8612–8616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8454–8458; b) J. C. Holder, A. N. Marziale, M. Gatti, B. Mao, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 74–77; c) L. Hintermann, C. Dittmer, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5573–5584; d) S. Zhou, Y. Zhou, Y. Xing, N. Wang, L. Cao, *Chirality* **2011**, *23*, 504–506; e) J. Chen, J. Liao, *Chin. J. Synth. Chem.* **2010**, *18*, 529–532; f) M. Kawasaki, Y. Asano, K. Katayama, A. Inoue, C. Hiraoka, H. Kakuda, A. Tanaka, M. Goto, N. Toyooka, T. Kometani, *J. Mol. Catal. B* **2008**, *54*, 93–102; g) Y.-T. Fang, C.-N. Lin, H.-T. Wu, Y.-J. Lee, *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 817–822; h) S. Ramadas, G. L. D. Krupadanam, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3381–3391; i) T. Todoroki, A. Saito, A. Tanaka, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 1772–1774; j) J. A. N. Augustyn, B. C. B. Beuzidenhoudt, D. Ferreira, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2651–2660; k) H. Takahashi, S. Li, Y. Harigaya, M. Onda, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1877–1881; l) H. Takahashi, Y. Kubota, H. Miyazaki, M. Onda, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4852–4857.
- [11] P. Metz, P. Schwab, P. Fischer, M.-K. Lemke, S. Tischer, DE 11 2007 001 531 B4, **2012**.
- [12] a) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040–4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001; b) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613–1666.
- [13] Nicht-enzymatische kinetische Racematspaltungen durch Reduktion β-chiraler Ketone wurden nur selten beobachtet: a) T. Ohkuma, H. Ikehara, T. Ikariya, R. Noyori, *Synlett* **1997**, 467–468; b) C. Fehr, J. Galindo, O. Etter, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1953–1957.
- [14] a) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236; b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 97–102; c) T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300–1308.
- [15] a) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285–288; b) K. Murata, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186–2187; c) K. Mashima, T. Abe, K. Tani, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1199–1200; d) T. Hamada, T. Torii, K. Izawa, R. Noyori, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4373–4376; e) T. Hamada, T. Torii, K. Izawa, T. Ikariya, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7411–7417; f) A. J. Blacker, S. B. Duckett, J. Grace, R. N. Perutz, A. C. Whitwood, *Organometallics* **2009**, *28*, 1435–1446.
- [16] CCDC 897545 ((*S*)-**5a**), CCDC 897125 ((*2R,4R*)-**6f**), CCDC 897217 ((*2R,4R*)-**6h**), und CCDC 897218 ((*2R,4R*)-**6i**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge

- Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [17] S. Tischer, P. Metz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 147–151.
[18] R. Hänsel, D. Heise, *Arch. Pharm.* **1959**, *292*, 398–411.
[19] a) O. Yodsaoe, J. Sonprasit, C. Karalai, C. Ponglimanont, S. Tewtrakul, S. Chantrapromma, *Phytochemistry* **2012**, *76*, 83–91; b) H. Zhang, H.-H. Xu, Z.-J. Song, L.-Y. Chen, H.-J. Wen, *Fitoterapia* **2012**, *83*, 1081–1086.
[20] a) R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931–7944; b) M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2900–2903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818–2821; c) R. Soni, J.-M. Collinson, G. C. Clarkson, M. Wills, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4304–4307.
[21] T. Korenaga, K. Hayashi, Y. Akaki, R. Maenishi, T. Sakai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2022–2025.
[22] T. Izumi, T. Hino, A. Kasahara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 1265–1267.
[23] J. Pérez Sestelo, M. del Mar Real, L. A. Sarandeses, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1395–1402.
[24] a) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627; b) W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13–19.
[25] P. Ilankumaran, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3086–3089.
[26] S. A. Khan, M. Krishnamurti, *Indian J. Chem. Sect. B* **1983**, *22*, 1061–1062.
[27] M. Deodhar, D. S. C. Black, N. Kumar, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5227–5235.
[28] O. Chantarasriwong, W. C. Cho, A. Batova, W. Chavasiri, C. Moore, A. L. Rheingold, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4886–4894.
[29] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 815–816.
[30] B. P. Bandgar, L. S. Uppalla, V. S. Sadavarte, S. V. Patil, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1273–1276.
[31] W.-L. Lo, F.-R. Chang, T.-J. Hsieh, Y.-C. Wu, *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, *49*, 421–426.