

Ausbalancieren von C=C-Funktionalisierung und C=O-Reduktion in der Cu-H-Katalyse

Jens Mohr und Martin Oestreich*

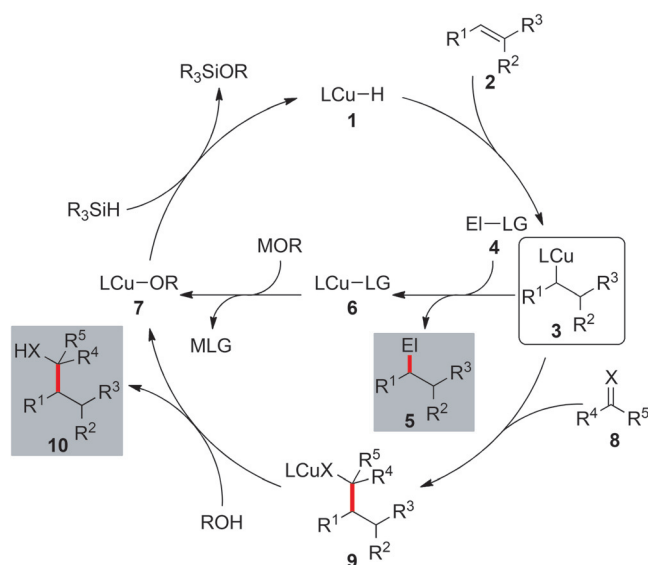
Asymmetrische Katalyse · Hydrosilane · Kupferhydrid ·
Kupferkatalyse · Reduktionen

Kupfer(I)-Hydride erlangten Bekanntheit als milde Reagentien für die Reduktion polarisierter Doppelbindungen, beispielsweise Carbonylgruppen. Die Kombination eines Kupfersalzes mit einer stöchiometrischen Menge einer Hydridquelle, typischerweise Hydrosilane oder Diwasserstoff, ermöglichte die Entwicklung zahlreicher Methoden mit katalytischen Mengen an Cu-H.^[1] Diese Cu-H-katalysierten Reaktionen wurden jüngst über die genannten Reduktionen hinaus erweitert. Die Gruppen um Hirano und Miura^[2] sowie Buchwald^[3] entdeckten unabhängig voneinander, dass in situ gebildete Kupfer(I)-Hydride **1** auch an nichtaktivierte Alkene **2** addieren können (Schema 1). Ein Abfangen der hydrocuprierten Zwischenstufe **3** mit einem Elektrophil bietet die Möglichkeit einer nachgeschalteten Funktionalisierung un-

gesättigter Substrate **2**.^[4] Eine elektrophile Substitution mit El-LG **4** erzeugt entweder eine C–Het- oder eine C–C-Bindung unter Bildung des funktionalisierten **5** und des Kupfersalzes **6**. Wenn die Abgangsgruppe nicht sauerstoffbasiert ist, wird **6** durch Salzmetathese mit einem Metallalkoholat in das Kupferalkoholat **7** überführt. Aus diesem wird durch σ -Bindungsmetathese mit einem Hydrosilan wieder das Kupfer(I)-Hydrid **1** gebildet.^[5] Alternativ kann eine Funktionalisierung durch Addition des Kupferintermediats **3** an ein C=X-Elektrophil **8**, aus der das Addukt **9** hervorgeht, erfolgen. Protonierung von **9** mit einem Alkohol setzt **10** unter gleichzeitiger Bildung des Kupferalkoholats **7** frei.

In den letzten Monaten wurden mehrere C=C-Funktionalisierungsmethoden vorgestellt, bei denen entweder das Ausgangsmaterial oder das Zielmolekül die reaktive C=O-Einheit trägt. Damit die Konkurrenzsituation mit der etablierten (konjugierten) C=O-Reduktion zugunsten des Alkenreaktionspartners ausfällt, bedurfte es einer ausgeklügelten Reaktionsführung. Sorgfältige Optimierung und wohlüberlegte Wahl des Liganden am Kupfer ermöglichte in der Tat die Vereinigung von C=C-Funktionalisierung (Schema 1) und C=O-Reduktion. Außerdem wurde ein Katalysatorsystem identifiziert, welches die konventionelle C=O-Chemie gar vollständig ausschaltet.

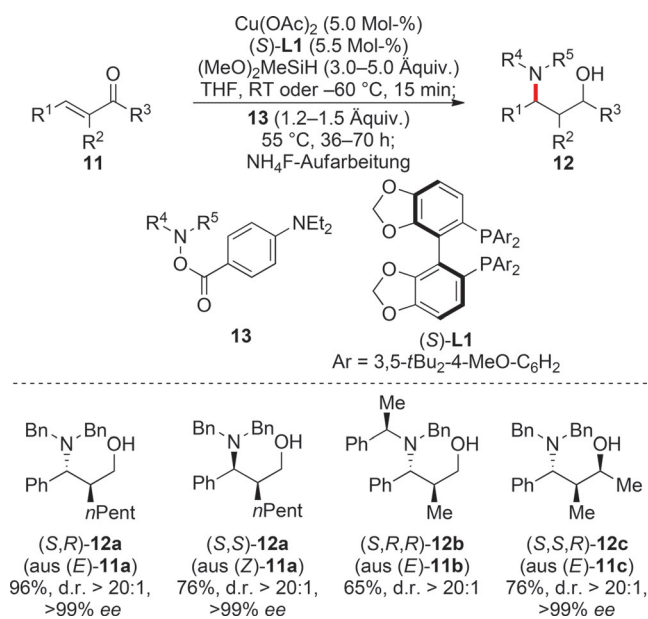
Die Gruppe um Buchwald entwickelte kürzlich eine Reduktions-Hydroaminierungs-Sequenz von Enonen und Enalen **11** zur Synthese von γ -Aminoalkoholen **12** (Schema 2).^[6] Die 1,2-Reduktion setzt sich gegen die in der Regel bevorzugte Cu-H-katalysierte 1,4-Reduktion der α,β -ungesättigten Akzeptoren **11** durch,^[7] weshalb die C=C-Bindung weiterhin für die nachfolgende Cu-H-katalysierte Hydroaminierung mit elektrophilen Aminierungsreagentien **13** zur Verfügung steht. Die Chemoselektivität der einleitenden Reduktion und die Stereoselektivität der Aminierung werden vom selben Bisphosphanliganden (*S*)-**L1** kontrolliert. Die Absolutkonfiguration des stickstofftragenden Kohlenstoffatoms im γ -Aminoalkohol **12a** war von der Doppelbindungsgeometrie des Enals **11a** abhängig [(*E*)-**11a** \rightarrow (*S,R*)-**12a** und (*Z*)-**11a** \rightarrow (*S,S*)-**12a**]. Die Stereoselektivität wurde durch den Einsatz eines chiralen Aminierungsreagenzes nicht negativ beeinflusst, was (*S,R,R*)-**12b** mit drei stereogenen Zentren ergab. Wenn Enone als Substrate eingesetzt wurden, verläuft der Aufbau eines zusätzlichen Stereozentrums im 1,2-Reduktionsschritt ebenfalls hoch stereoselektiv, wodurch Aminoalkohole wie (*S,S,R*)-**12c** mit drei aufeinanderfolgen-



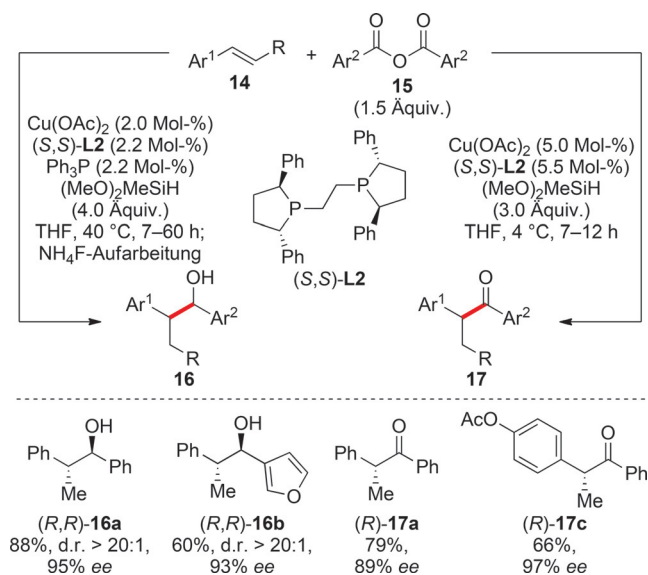
Schema 1. Cu-H-katalysierte Funktionalisierung von Alkenen. LG = Abgangsgruppe, El = Elektrophil, X = Heteroatom (N oder O).

[*] Dr. J. Mohr, Prof. Dr. M. Oestreich
Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 115, 10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: martin.oestreich@tu-berlin.de
Homepage: <http://www.organometallics.tu-berlin.de>

Die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors ist unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606701> zu finden.



Scheme 2. 1,2-Reductions-Hydroaminierungs-Sequenz von Enalen und Enonen.



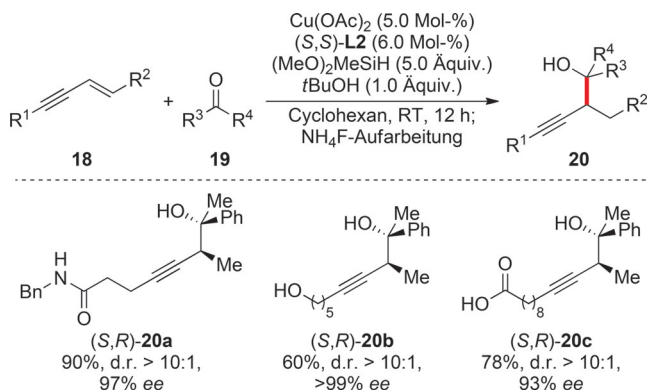
Scheme 3. Hydroacylierung von Alkenen, gefolgt von optionaler Reduktion.

den stereogenen Zentren entlang der Kohlenstoffkette erhalten werden.

Die Gruppe um Buchwald untersuchte außerdem die Cu-H-katalysierte Hydroacylierung arylsubstituierter Alkene **14** (Schema 3).^[8] Anhydride **15** stellten sich als zweckdienliche Acylierungsreagentien heraus, und eine nachgeschaltete 1,2-Reduktion führte zu chiralen Alkoholen **16**. Ein einziger chiraler Bisphosphanligand, **(S,S)-L2**, zeichnet für die Stereodiskriminierung im Funktionalisierungs- und gleichermaßen Reduktionsschritt verantwortlich, was zu den enantiomerenangereicherten Alkoholen **(R,R)-16a** und **(R,R)-16b** führt. Die Autoren fanden, dass die 1,2-Reduktion langsamer

als die Hydroacylierung abläuft und bei niedrigeren Temperaturen (4 °C statt 40 °C) gar nicht auftritt. Auf diese Weise wurden α -chirale Ketone wie **(R)-17a** und **(R)-17c** zugänglich.

Die Gruppen um Liu und Buchwald erreichten sogar die Addition nukleophiler C=C/Cu-H-Addukte, die aus Eninen **18** gebildet wurden, an Ketone **19**, um Homopropargylalkohole **20** mit zwei benachbarten Stereozentren zu erhalten (Schema 4).^[9] DFT-Rechnungen hatten darauf hingedeutet,



Scheme 4. Addition eninabgeleiteter Nukleophile an Ketone.

dass eine Ketonhydrocuprierung, d. h. eine 1,2-Reduktion, bei richtiger Wahl des Bisphosphanliganden gegen die Eninhydrocuprierung verliert. In Übereinstimmung mit den berechneten Daten zeigten experimentelle Ergebnisse, dass Reaktionen mit dem Liganden **(R)-L1** ähnliche Mengen des Homopropargylalkohols **20** und des aus der Ketonreduktion hervorgehenden Alkohols erzeugen. Dagegen war mit dem Liganden **(S,S)-L2** die Hydrocuprierung von **18** der bevorzugte Reaktionsweg, was in der stereoselektiven Bildung der neuen C-C-Bindung in **20** in hohen Ausbeuten resultierte. Die Methode weist exzellente Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf, was durch eine Amidgruppe in **(S,R)-20a**, eine freie Hydroxygruppe in **(S,R)-20b** und eine Carbonsäuregruppe in **(S,R)-20c** im Eninkupplungspartner exemplarisch veranschaulicht wurde.

Die jüngsten Entwicklungen in der Cu-H-katalysierten Alkenfunktionalisierung zeigen auf, dass die konventionelle C=O-Reduktion nicht zwangsläufig einen konkurrierenden und dadurch unerwünschten Reaktionsweg darstellt. Die Abfolge der Bindungsknüpfungen kann durch sorgfältige Optimierung des Katalysatorsystems und der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden. Durch Kombination von Cu-H-katalysierter Reduktion und Funktionalisierung können chirale Moleküle mit mehreren Stereozentren rasch aufgebaut werden und, falls erforderlich, lässt sich die Reduktion polarisierter Doppelbindungen sogar vollständig unterdrücken.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12148–12149
Angew. Chem. **2016**, 128, 12330–12332

[1] Übersichtsartikel: a) C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2916–2927; b) S. Rendler, M. Oestreich,

- Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498–504; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 504–510.
- [2] a) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830–10834; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11030–11034; b) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1498–1501.
- [3] S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15746–15749.
- [4] Übersichtsartikel zu Cu-H-katalysierten C=C- und C≡C-Funktionalisierungen: a) Z. Sorádová, R. Šebesta, *ChemCatChem* **2016**, *8*, DOI: 10.1002/cctc.201600252; b) M. T. Pirnot, Y.-M. Wang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48–57; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 48–57; c) T. Fujihara, K. Semba, J. Te-
rao, Y. Tsuji, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1699–1709.
- [5] Neben Metallalkoholaten können auch Metallphenolate die Umsetzung von Kupfersalzen zu Kupfer(I)-Hydriden **1** ermöglichen. B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, A. E. Tomaso, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1259–1264; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1281–1286.
- [6] S.-L. Shi, Z. L. Wong, S. L. Buchwald, *Nature* **2016**, *532*, 353–356.
- [7] R. Moser, Ž. V. Bošković, C. S. Crowe, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7852–7853.
- [8] J. S. Bandar, E. Ascic, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5821–5824.
- [9] Y. Yang, I. B. Perry, G. Lu, P. Liu, S. L. Buchwald, *Science* **2016**, *353*, 144–150.

Eingegangen am 11. Juli 2016

Online veröffentlicht am 4. August 2016