

keit vom Lösungsmittel und der Struktur der „Propeller“-Verbindungen gebildet werden: Geringe bis gute Selektivitäten werden nach diesen Studien in polaren protischen Lösungsmitteln erhalten.^[13] Wir haben hier gezeigt, daß die beiden „Propeller“-Komplexionen **1** und **2** in einem Lösungsmittel niedriger Polarität hochselektiv homochirale Assoziate bilden. Untersucht werden zur Zeit die Art der supramolekularen Zusammenlagerung der Ionen^[14] und die geometrischen Parameter, die die hohe Diastereoselektivität begünstigen.

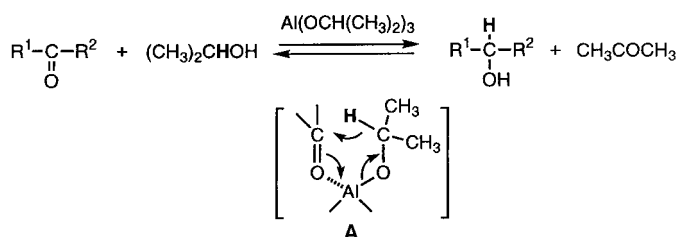
Eingegangen am 11. Februar 1998 [Z11466]

Stichwörter: Asymmetrische Verstärkung • Eisen • Ionenpaare • Koordinationschemie • Phosphor

Hocheffiziente, katalytische Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion mit einem zweikernigen Aluminium-Katalysator**

Takashi Ooi, Tomoya Miura und Keiji Maruoka*

Die nach ihren Entdeckern benannte Meerwein-Ponndorf-Verley(MPV)-Reduktion ist die chemoselektive Reduktion von Carbonylsubstraten mit Aluminiumalkoxiden, normalerweise $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$, als Katalysatoren und $i\text{PrOH}$ als Hydridquelle.^[1–3] Dabei wird ein reversibler Hydridtransfer von einem Alkoholat auf einen Carbonylacceptor über einen sechsgliedrigen Übergangszustand **A** eingeleitet, indem die Carbonylgruppe durch Koordination an ein Lewis-saures Aluminiumzentrum aktiviert wird (Schema 1).^[4] Aceton wird



Schema 1. MPV-Reduktion von Carbonylverbindungen mit $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ in $i\text{PrOH}$, die über den Übergangszustand **A** verläuft.

als flüchtiges Koppelprodukt gebildet, das leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden kann. Die Vorteile der MPV-Reduktion sind die Chemoselektivität, die milden und sicheren Reaktionsbedingungen sowie die einfache Durchführbarkeit sowohl im Labor als auch im größeren Maßstab.^[5]

Die MPV-Reduktion hat aber auch einige Nachteile: der im Überschuß benötigte Alkohol als Hydridquelle, geringe Reaktionsgeschwindigkeiten, die Bildung von Kondensationsprodukten und die notwendige Durchführung bei höheren Temperaturen, damit durch Entfernen des Acetons das Gleichgewicht auf die Seite des gebildeten Alkohols verschoben wird. Die wichtigsten Nebenreaktionen sind die Aldolkondensation und die Tschitschenko-Reaktion, die zu Carbonsäureestern führt, vor allem mit reaktiveren Aldehyden.^[6] Zahlreiche Modifizierungen der MPV-Reduktion wurden entwickelt, um diese Nachteile zu umgehen. Zu den kürzlich beschriebenen Verbesserungen der MPV-Reduktion gehören die Verwendung von katalytisch wirksamen Lanthanoid-Alkoxiden,^[7] Mikrowellenbestrahlung^[8] und die Zugabe von $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ zum $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$, um die Reduktion zu beschleunigen.^[9] Hier berichten wir über die extreme Beschleunigung der MPV-Reduktion von Carbonylsubstraten mit einem von uns entwickelten Aluminium-Katalysator, bei dem zwei

- [1] P. Pfeiffer, K. Quehl, *Chem. Ber.* **1931**, 64, 2667–2671.
- [2] a) S. Kirschner, N. Ahmad, C. Munir, R. J. Pollock, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 913–923; b) D. J. Owen, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 259–260; c) D. J. Owen, D. VanDerveer, G. B. Schuster, *ibid.* **1998**, 120, 1705–1717; d) B. Norden, F. Tjernerfeld, *FEBS Lett.* **1976**, 67, 368–370.
- [3] J. Lacour, C. Ginglinger, C. Grivet, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 660–662; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 608–609.
- [4] Typische Inversionsbarrieren von Tris(bisimin)eisen(II)-Komplexen liegen bei 20–28 kcal mol⁻¹: a) R. G. Wilkins, *Kinetics and Mechanism of Reactions of Transition Metal Complexes*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1991**; b) L. Seiden, F. Basolo, H. M. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3809–3813; c) F. M. Van Meter, H. M. Neumann, *ibid.* **1976**, 98, 1388–1394.
- [5] Die Salze $[\text{Bu}_3\text{NH}^+](\text{rac-1})$, $[\text{Bu}_3\text{NH}^+](\text{M-1})$ (83 % ee^[8]) oder (Cinchonidinium)(*P-1*) (100 % de^[3,8]) wurden verwendet.
- [6] TRISPHAT ist ein effizientes Phasentransferreagens für kationische Verbindungen: J. Lacour, A. Londez, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [7] Die Verbindungen (**2**)(**1**)₂ wurden durch ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR-, IR- und UV-Spektroskopie sowie CD, MS und Elementaranalysen vollständig charakterisiert.
- [8] TRISPHAT ist ein chirales NMR-Verschiebungsreagens für Tris(bisimin)ruthenium(II)-Komplexe: J. Lacour, C. Ginglinger, F. Favarger, S. Torche-Haldimann, *Chem. Commun.* **1997**, 2285–2286.
- [9] A. J. McCafferty, S. F. Mason, B. J. Norman, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 1428–1441.
- [10] A. Loupy, B. Tchoubar, *Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry*, 1. Aufl., VCH, Weinheim, **1992**.
- [11] a) R. Kuroda, S. F. Mason, C. D. Rodger, R. H. Seal, *Mol. Phys.* **1981**, 42, 33–50; b) R. Kuroda, P. Biscarini, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 3393–3397; c) R. Kuroda, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 4954–4959; d) J. Breu, P. Belser, H. Yersin, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1996**, 52, 858–861; e) J. Breu, A. J. Stoll, *ibid.* **1996**, 52, 1174–1177.
- [12] a) J. Breu, K. J. Range, *Monatsh. Chem.* **1994**, 125, 141–151; b) J. Breu, C. R. A. Catlow, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 4504–4510; c) H. Sato, A. Yamagishi, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10933–10940; d) A. Yamagishi, Y. Goto, M. Taniguchi, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 1827–1832.
- [13] a) A. G. Lappin, R. A. Marusak, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 109, 125–180; b) A. Tatehata, T. Mitani, *Chem. Commun.* **1996**, 1033–1034; c) C. L. Maupin, S. C. J. Meskers, H. P. J. M. Dekkers, J. P. Riehl, *ibid.* **1996**, 2457–2458; d) J. P. Bolender, D. H. Metcalf, F. S. Richardson, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 213, 131–138, zit. Lit.
- [14] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, 1. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**, S. 138–197.

[*] Prof. K. Maruoka, Dr. T. Ooi, T. Miura
Department of Chemistry, Graduate School of Science
Hokkaido University
Sapporo, 060–0810 (Japan)
Fax: (+81) 11-746-2557
E-mail: maruoka@sci.hokudai.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur unterstützt.

Aluminiumzentren über einen zweizähligen Liganden verbrückt sind.^[10]

Die MPV-Reduktion von Carbonylverbindungen verläuft normalerweise langsam. So liefert die Reduktion von Benzaldehyd in CH_2Cl_2 mit 1 Äquiv. $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ bei Raumtemperatur nach 1 h Benzylalkohol in 34 % Ausbeute.^[11] Wird die Reaktion statt dessen mit 1 Äquiv. $i\text{PrOH}$ und 10 Mol-% $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ durchgeführt, erhält man das Produkt nach 2 h in nur 10 % Ausbeute (Tabelle 1). Unter ähnlichen Reduktionsbedingungen waren Ketone (z.B. 4-Phenylcyclohexanon und 2-Undecanon) vollkommen unreaktiv, wobei ein Großteil der

mit 81 % Ausbeute. Diese bemerkenswerte Leistungsfähigkeit schreiben wir der doppelten elektrophilen Aktivierung der Carbonylgruppen durch die beiden Aluminiumzentren von **1** zu.^[12]

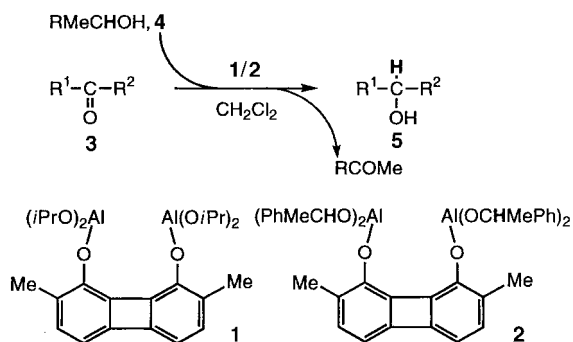
Weitere Beispiele sind in Tabelle 1 aufgeführt. Neben Aldehyden können sowohl cyclische als auch acyclische Ketone gleichgut reduziert werden. *sec*-Phenethylalkohol **4** ($\text{R} = \text{Ph}$) ist als Hydridquelle effektiver als $i\text{PrOH}$. Daher untersuchten wir die enantioselektive MPV-Reduktion von unsymmetrisch substituierten Ketonen mit chiralen Alkoholen in Gegenwart von **2** (Schema 3).^[13] So ergab die Umsetzung von Phenacylchlorid **6** mit enantiomerenreinem (*R*)-(+)-*sec*-Phenethylalkohol (1 Äquiv.) unter Einwirkung von **2**

Tabelle 1. Katalytische MPV-Reduktion von Carbonylverbindungen mit **1** oder **2**.

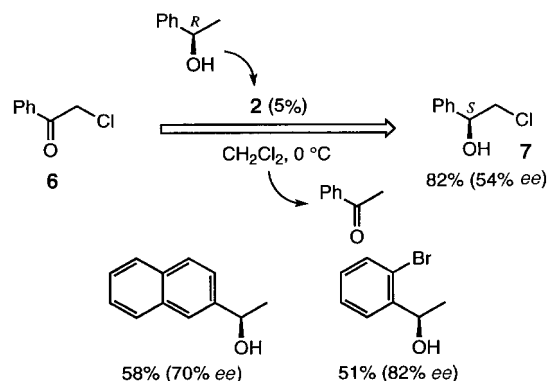
Substrat	Al-Reagens (Mol-%)	Hydridquelle (Äquiv.)	<i>t</i> [h]	Ausb. [%] ^[a]
PhCHO	$\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (100)	–	1	34
PhCHO	$\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (10)	$i\text{PrOH}$ (1)	2	10
PhCHO	1 (100)	–	(5 min)	99
PhCHO	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (1)	1	81
PhCHO	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (3)	1	96
$\text{PhCH}(\text{CH}_2)_4\text{C}=\text{O}$	$\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (100)	–	1	(Spuren)
$\text{PhCH}(\text{CH}_2)_4\text{C}=\text{O}$	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (1)	1	91
$\text{PhCH}(\text{CH}_2)_4\text{C}=\text{O}$	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (1)	2	99
$\text{PhC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$	$\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (100)	–	2	– ^[b]
$\text{PhC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (1)	2	75
$\text{PhC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (1)	10	89
$\text{PhC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$	2 (5)	PhMeCHOH (1)	2	99
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCH}_3$	$\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (100)	–	5	– ^[b]
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCH}_3$	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (3)	5	50
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCH}_3$	2 (5)	PhMeCHOH (1)	5	73
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCH}_3$	2 (5)	PhMeCHOH (3)	5	89
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCH}_3$	2 (5)	PhMeCHOH (6)	5	99
$\text{PhCH}=\text{CHCOCH}_3$	1 (5)	$i\text{PrOH}$ (1)	5	31 ^[c]
$\text{PhCH}=\text{CHCOCH}_3$	2 (5)	PhMeCHOH (6)	5	70 ^[c]

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Keine Reaktion. [c] Ausbeute am 1,2-Reduktions-Produkt.

Edukte zurückgewonnen werden konnte. Durch Behandlung von Benzaldehyd mit dem Katalysator **1** bei Raumtemperatur wurde Benzylalkohol hingegen sofort und fast quantitativ erhalten (Schema 2). **1** wurde dafür in situ aus 2,7-Dimethyl-1,8-biphenylendiol, Me_3Al (2 Äquiv.) und $i\text{PrOH}$ (4 Äquiv.) hergestellt. Sogar mit 5 Mol-% **1** verläuft die Reduktion bei Raumtemperatur gut, und man erhält Benzylalkohol nach 1 h



Schema 2. Katalytische MPV-Reduktion von Aldehyden und Ketonen mit **1** oder **2**.



Schema 3. Enantioselektive MPV-Reduktion mit chiralen sekundären Alkoholen als Hydridquelle.

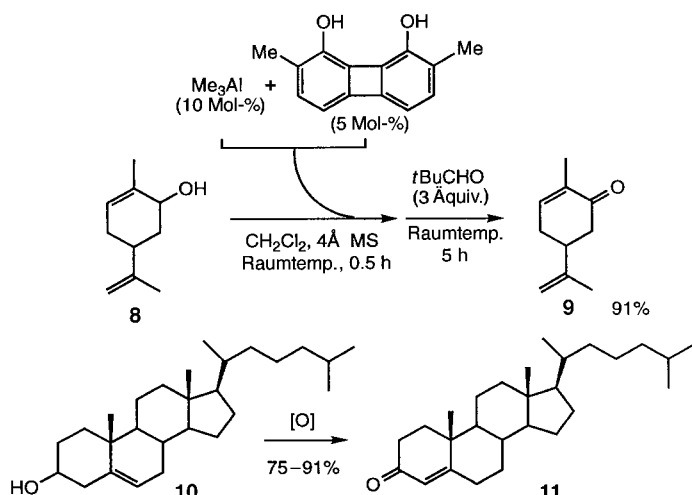
bei 0 °C nach 10 h (*S*)-(+)-2-Chlor-1-phenylethanol **7** mit moderater asymmetrischer Induktion (82 %, 54 % *ee*).^[14] Beim Wechsel von (*R*)-(+)-*sec*-Phenethylalkohol zu (*R*)-(+)- α -Methyl-2-naphthylmethanol und (*R*)-(+)-*sec*-*o*-Bromphenethylalkohol erhöhten sich die Enantiomerenüberschüsse von **7** nochmals auf 70 bzw. 82 % *ee*.^[14, 15]

Unsere Methode ist auch auf die Umkehrreaktion der MPV-Reduktion anwendbar, die Oppenauer-Oxidation;^[16, 17] durch Verwendung von **1** und **2** lässt sich diese stark beschleunigen. Das modifizierte Katalysatorsystem oxidiert effektiv eine Vielzahl sekundärer Alkohole zu den entsprechenden Ketonen. So erhielt man durch die aufeinanderfolgende Zugabe einer 1 M Hexan-Lösung von 10 Mol-% Me_3Al und Carveol **8** zu 5 Mol-% 2,7-Dimethyl-1,8-biphenylendiol in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur in Gegenwart von 4-Å-Molekularsieb und die anschließende Umsetzung mit 3 Äquiv. Pivalaldehyd bei Raumtemperatur nach 5 h Carvon **9** in 91 % Ausbeute. Unter ähnlichen Oxidationsbedingungen wurde Cholesterin **10**^[18] in 75 % Ausbeute in 4-Cholesten-3-on **11** überführt (91 % Ausbeute mit 5 Äquiv. $t\text{BuCHO}$, Schema 4).

Experimentelles

MPV-Reduktion von 4-Phenylcyclohexanon: 2,7-Dimethyl-1,8-biphenylendiol (10.7 mg, 0.05 mmol) wurde mit vorgetrocknetem, pulverisiertem 4-Å-Molekularsieb (ca. 60–70 mg) unter Argon in einem trockenen Zweihalskolben mit Magnetührstab vorgelegt. Frisch destilliertes CH_2Cl_2 (5 mL) wurde zugegeben. Die Suspension wurde vorsichtig entgast, und eine 1 M Lösung von Me_3Al (100 μL , 0.1 mmol) wurde bei Raumtemperatur

tropfenweise zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde *i*PrOH (92 μ L, 1.2 mmol) zugegeben, es wurde weitere 30 min gerührt. Das Gemisch



Schema 4. Katalytische Oppenauer-Oxidation von sekundären Alkoholen mit dem Aluminium-Katalysator/Pivalaldehyd-System.

wurde dann mit einer CH_2Cl_2 -Lösung von 4-Phenylcyclohexanon (174 mg, 1.0 mmol) umgesetzt, anschließend wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1N HCl beendet und das Gemisch mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung des zurückbleibenden Öls durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) erhielt man ein *cis/trans*-Gemisch von 4-Phenyl-1-cyclohexanol (159 mg, 0.91 mmol, 91 % Ausbeute; *cis:trans* = 23:77).

Eingegangen am 31. März 1998 [Z11667]

Stichwörter: Aluminium • Asymmetrische Synthesen • Homogene Katalyse • Oxidationen • Reduktionen

- [1] H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221.
- [2] a) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537; b) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 1871; c) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1927**, 41, 788.
- [3] W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138.
- [4] Übersichten: a) A. L. Wilds, *Org. React.* **1944**, 2, 178; b) R. M. Kellogg in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 88.
- [5] C. De Graauw, J. Peters, H. Van Bakkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007.
- [6] W. Tischtschenko, *Chem. Zentralbl.* **1906**, 77, 1309.
- [7] a) H. Kagan, J. Namy, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6573; b) J. Huskens, C. De Graauw, J. Peters, H. Van Bakkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 1007.
- [8] D. Barbry, S. Torch, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2959.
- [9] a) K. G. Akamanchi, N. R. Varalakshmy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3571; b) K. G. Akamanchi, N. R. Varalakshmy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5085; c) K. G. Akamanchi, N. R. Varalakshmy, B. A. Chaudhari, *Synlett* **1997**, 371.
- [10] a) T. Ooi, M. Takahashi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11307; b) T. Ooi, E. Tayama, M. Takahashi, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7403; c) T. Ooi, A. Saito, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [11] Bei Raumtemperatur fand die Reduktion von Benzaldehyd mit $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (1 Äquiv.) in 2-Propanol nicht statt.
- [12] Unser System zieht sicherlich einen Vorteil aus der geringeren Empfindlichkeit sowohl von Aceton als auch von Acetophenon gegenüber der MPV-Reduktion mit den Reduktionsprodukten als

Hydridquelle. So lieferte der Versuch der Reaktion von Aceton mit 4-Phenylcyclohexanol (1 Äquiv.) in Gegenwart von **1** (5 Mol-%) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur nach 1 h 4-Phenylcyclohexanon in nur 8 % Ausbeute.

- [13] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, DC, **1976**, S. 160. Evans et al. berichteten über die erste katalytische und hochenantioselektive MPV-Reduktion mit einem chiralen Sm-Komplex: D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagne, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9800.
- [14] Der Enantiomerenüberschuss von **7** wurde durch Vergleich der optischen Aktivität der Probe mit der von kommerziell erhältlichem **7** (98 % *ee*) bestimmt. Bei der Reaktion mit (*R*)-(+)-*sec*-o-Bromphenethylalkohol wurde der *ee*-Wert nach Umsetzung zum entsprechenden Styroloxid bestimmt (H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10515).
- [15] Leider war die asymmetrische MPV-Reduktion von Dialkylketonen in bezug auf Reaktivität und Selektivität unbefriedigend. So lieferte z. B. die Reaktion von 2-Undecanon unter ähnlichen Bedingungen mit (*R*)-(+)-*sec*-o-Bromphenethylalkohol 2-Undecanol mit 11 % Ausbeute und < 25 % *ee*.
- [16] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim.* **1937**, 56, 137.
- [17] Für eine Modifizierung siehe: K. G. Akamanchi, B. A. Chaudhari, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6925.
- [18] Kommerziell erhältliches Cholesterin wurde entsprechend Literaturangaben zusätzlich getrocknet: J. F. Eastham, R. Teranishi, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, 4, 192.

Asymmetrische Synthese von Bryostatin 2**

David A. Evans,* Percy H. Carter, Erick M. Carreira, André B. Charette, Joëlle A. Prunet und Mark Lautens

Pettit et al. isolierten und charakterisierten 1982 den biologisch aktiven marinen Makrocyclus Bryostatin **1**, der zur klinischen Behandlung verschiedener Krebsarten^[1] potentiell geeignet ist.^[2] Danach wurden siebzehn weitere Bryostatin-Derivate von Pettit et al. beschrieben, die sich wie **2** hauptsächlich in den Substituenten an C7 und C20 von **1** unterscheiden.^[3] Wegen der biologischen und medizinischen Bedeutung von Bryostatin **1** wurden große Anstrengungen unternommen, diese Verbindungen zu synthetisieren,^[4] was zur Totalsynthese von Bryostatin **7** (OAc an C7 und C20) führte.^[5] Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von Bryostatin **2** über den in Schema 1 gezeigten Syntheseweg.^[6]

Die dargestellte Retrosynthese enthält eine Retromakrolactonisierung, -olefinierung und -sulfonalkylierung, was zu den etwa gleich großen Fragmenten **A**–**C** führt (Schema 1, T1). Während jede der gezeigten Untereinheiten synthetisiert werden konnte, war die Kupplung mit dem Sulfon wegen unerwünschter Protonenübertragungen nicht mit den Methoxycarbonylmethylidenresten an C13 und C21 vereinbar.

[*] Prof. D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-1460
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert. Wir bedanken uns für das Bereitstellen von NMR-Spektrometern durch die National Science Foundation (NSF) (CHE 88-14019) und im Rahmen des NIH BRS Shared Instrumentation Grant Program (Nr. 1-S10-RR04870).