

## Das Reagenz · The Reagent

## Selectride – effektive Reagenzien zur diastereoselektiven Synthese

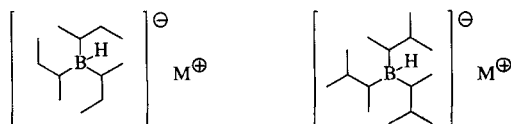
S. Wittmann und B. Schönecker

Jena, Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Friedrich-Schiller-Universität

Eingegangen am 13. Juni 1996

## Selectrides – Highly Efficient Reagents for Diastereoselective Synthesis

Bei den als Selectride bezeichneten Reagenzien handelt es sich um die Tri-*sec*-butylborhydride des Lithiums und Kaliums, L-Selectride (**1a**) [1] und K-Selectride (**1b**) [2], sowie um deren Trisiamylborhydride (Tris-[3-methyl-*sec*-butyl] borhydride), LS-Selectride (**1c**) [3] und KS-Selectride (**1d**) [4].

M = Li: L-Selectride (**1a**)M = Li: LS-Selectride (**1c**)M = K: K-Selectride (**1b**)M = K: KS-Selectride (**1d**)

Alle genannten Verbindungen sind kommerziell als Lösungen in THF erhältlich [5].

Diese sterisch stark gehinderten Verbindungen wurden Anfang der 70er Jahre vom Arbeitskreis um H. C. Brown als diastereoselektive Reduktionsmittel für cyclische und bicyclische Ketone eingeführt. 2-Alkylcyclohexanone werden mit **1a** oder **1b** schnell und quantitativ in über 99% und 4-Alkylcyclohexanone in 90–95% Reinheit zu den axialen Alkoholen reduziert [1, 2]. Die zusätzliche Methylgruppe in den Alkylresten der Trisiamylborhydride ergibt noch einmal eine Selektivitätserhöhung: **1c** reduziert auch die weitgehend ungehinderten 4-Alkylcyclohexanone zu mehr als 99% zum axialen Alkohol [3]. Auch aus Steroidketonen werden bevorzugt die axialen Alkohole erhalten. Während Verbindungen wie Disiamylboran oder 9-BBN zu über 90% zu den äquatorialen Alkoholen führen, werden mit **1a** und **1b** Selektivitäten in ähnlicher Höhe zugunsten der axialen Alkohole 5 $\alpha$ -Cholestan-3 $\alpha$ -ol bzw. 5 $\beta$ -Cholestan-3 $\beta$ -ol gefunden [6].

Nachfolgend sind einige neuere Anwendungen beispielhaft aufgeführt.

## 1. Stereoselektive Reduktion von 3- und 7-Ketosteroiden

Die Selectride sind wertvolle Reagenzien für die stereoselektive Reduktion von 3- bzw. 7-Ketosteroiden, wobei im Ge-

gensatz zur Mehrheit der komplexen Hydride die thermodynamisch instabilen axialen Alkohole bevorzugt gebildet werden. Die Bevorzugung des äquatorialen Angriffs ermöglicht die stereoselektive Reduktion von 5 $\alpha$ -Cholestan-3,7-dion (**2**) mit **1b** zu der entsprechenden diaxialen 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxy-Verbindung **3** in hoher Ausbeute [7].

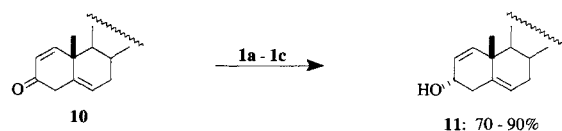
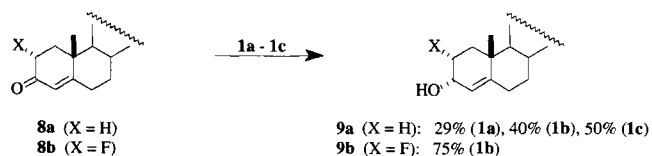
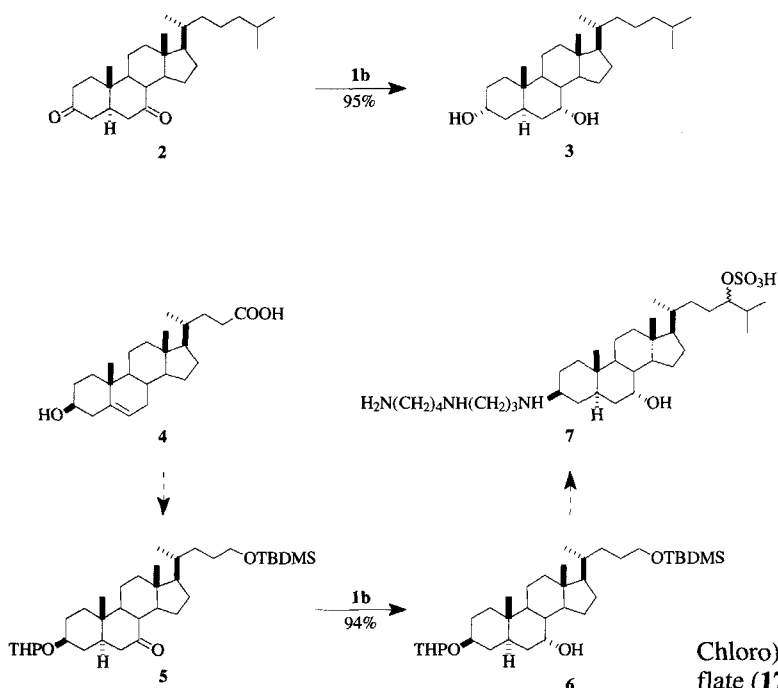
Da axiale 3-Alkohole häufig als Metabolite auftreten, wird dieser effektiven Synthesemethode nach wie vor große Beachtung geschenkt [8, 9]. Ähnliches kann man bezüglich der Reduktion der 7-Keto-Verbindungen sagen, wie u.a. die Verwendung von **1b** bei der Synthese des antiinfektiven Polyamins 24 $\zeta$ -Squalamin (**7**) aus 3 $\beta$ -Hydroxychole-5-ensäure (**4**) zeigt [10].

Untersuchungen des Einflusses nachbarständiger Substituenten (Methyl [11], Chlor [11], Brom [12]) auf die Reduktion eines 3-Ketons mit **1a** zeigen deren entscheidende Bedeutung für die Reaktionsrichtung. Die Anwesenheit eines 2 $\alpha$ -Substituenten fördert demnach die Bildung des axialen 3 $\alpha$ -Alkohols, während ein 2 $\beta$ -Substituent, selbst bei 2,2-Disubstitution, überwiegend zum äquatorialen 3 $\beta$ -Alkohol führt [11]. Zwar bleibt bei der Reduktion von 3-Ketosteroiden mit einer 4-Doppelbindung (**8a**) die sterisch abgeschirmte homonucleare Doppelbindung unbeeinflusst, doch muß eine deutliche Senkung des Anteils des entsprechenden 3 $\alpha$ -Alkohols (**9a**) festgestellt werden [13]. Auch hier führt jedoch die Einführung eines 2 $\alpha$ -Substituenten (**8b**, Fluor) zur Erhöhung des Anteils an 3 $\alpha$ -Alkohol [14].

Demgegenüber steht die Stereoselektivität der Umsetzung von 1,5-Dien-3-on-Verbindungen (**10**) mit **1a** der der Reduktion der A-Ring-gesättigten Verbindungen kaum nach. Bemerkenswert ist hier jedoch der Einfluß der unterschiedlich substituierten 17 $\beta$ -Seitenkette [15].

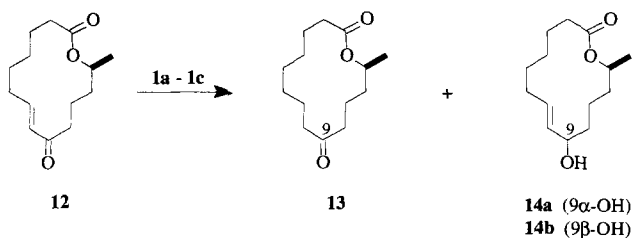
## 2. 1,4-Addition und reduktive Alkylierung

Ganem und Mitarb. fanden, daß die Selectride bei der Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen in Abhängigkeit von der sterischen Umgebung des konjugierten Systems entweder 1,2- oder 1,4-Additionsprodukte ergeben [16]. Untersuchungen an 14-gliedrigen Makroliden (**12**) zeigen die Kompliziertheit solcher Reduktionen. Während mit **1b** nahezu ausschließlich die



1,2-Additionsprodukte **14a** und **14b** zu finden sind, überwiegt bei **1a** das 1,4-Additionsprodukt **13**. **1c** dagegen ergibt zu 76% 1,2- und zu 10% 1,4-Addition [17].

Aus Dihydropyridonen (**15**) kann man durch Reduktion mit **1a** die entsprechenden Piperidinone (**16**) in hohen Ausbeuten erhalten [18, 19]. Durch Zusatz geeigneter Fänger wie N-(5-



|           | <b>13</b> : <b>14a,b</b> | <b>14a</b> : <b>14b</b> |
|-----------|--------------------------|-------------------------|
| <b>1b</b> | - : 93                   | 83 : 17                 |
| <b>1a</b> | 53 : 44                  | 86 : 14                 |
| <b>1c</b> | 10 : 76                  | 89 : 11                 |

Chloro)-2-pyridyl)triflimid) sind die entsprechenden Enoltriflate (**17**) erhältlich [20].

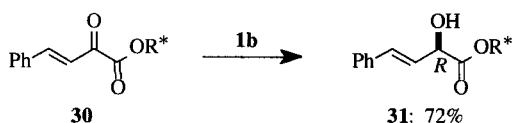
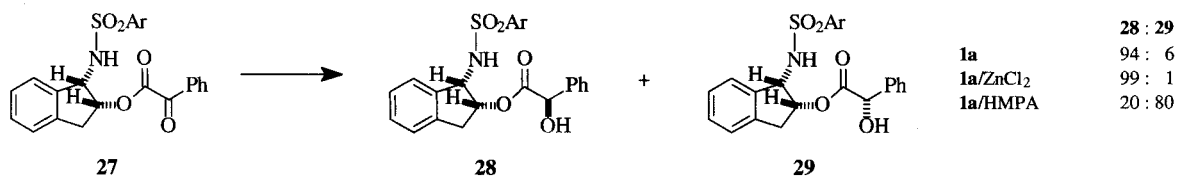
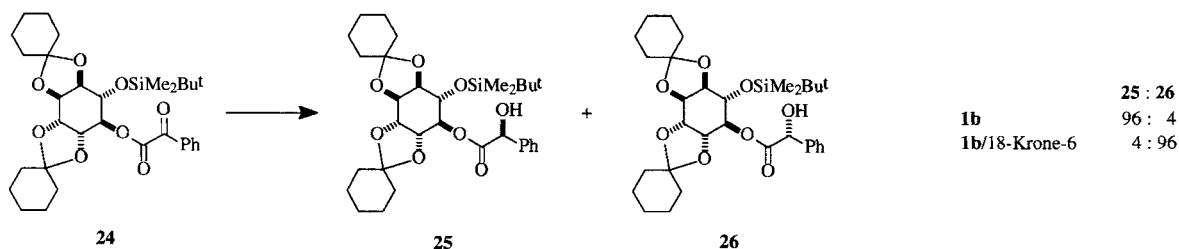
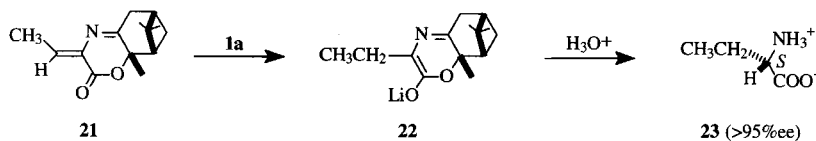
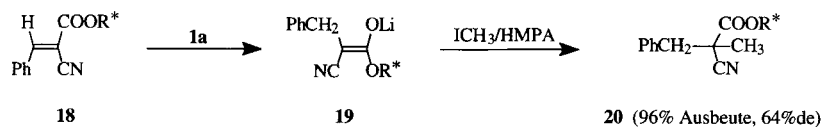
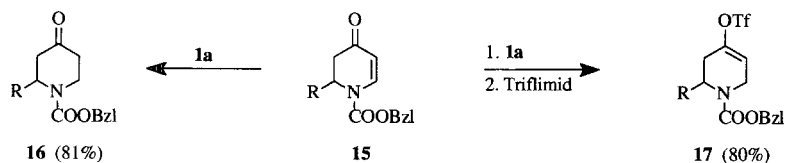
Chirale 2-Cyanozimtsäureester (**18**) ergeben mit **1a** gesättigte Enolate (**19**), die stereoselektiv zu  $\alpha$ -substituierten Phenylalaninvorstufen (**20**) alkyliert werden können. Die Zugabe von HMPA ist für das Erreichen hoher Stereoselektivitäten essentiell [21].

Die Reduktion der trisubstituierten Doppelbindung einer chiralen cyclischen  $\alpha,\beta$ -Didehydroaminosäure (**21**) mit **1a** verläuft mit hoher diastereofacialer Bevorzugung und ermöglicht nach Hydrolyse die Synthese von Aminosäuren (**23**) mit hohem Enantiomerenüberschuß [22].

### 3. Reduktion von $\alpha$ -Ketoestern

Die Synthese optisch aktiver, als chirale Bausteine in der Synthese biologisch aktiver Naturprodukte verwendbarer  $\alpha$ -Hydroxysäuren ist von großem Interesse. Die Eigenschaft der Selectride-Reagenzien, bei Reaktionstemperaturen unter  $0^\circ\text{C}$  Estergruppen nicht anzugreifen, eröffnet eine effiziente Methode zur Herstellung solcher  $\alpha$ -Hydroxysäuren durch diastereoselektive Reduktion chiraler  $\alpha$ -Ketoester mit **1a** oder **1b**. Als chirale Auxiliare dienen dabei Inositolderivate (**24**) [23, 24] oder *cis*-1-Arylsulfonamido-2-indanole (**27**) [25]. Während früher die Selectride als Reagenzien mit geringer koordinierender Wirkung galten [26, 27], zeigen diese Untersuchungen einen beträchtlichen Einfluß der Chelatisierungsfähigkeit der Metallionen mit der Carbonylgruppe des Esters, der sterische Effekte deutlich überwiegt. Durch Zusatz von  $\text{ZnCl}_2$  kann eine zusätzliche Steigerung der Diastereoselektivität des Reagens erreicht werden, komplexierende Substanzen (HMPA, 18-Krone-6) führen dagegen zur Umkehr der Stereoselektivität! Damit ist die Synthese beider Diastereomere unter Anwendung von nur einem Reagens möglich, ausschließlich durch Verwendung verschiedener Additive.

Die diastereoselektive Synthese des acyclischen,  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Hydroxyesters **31** wurde durch Reduktion der mit (-)-8-Phenylmenthol veresterten  $\alpha$ -Ketosäure **30** mit **1b** ausgeführt [28].



#### 4. Weitere Anwendungen

Die auch bei cyclischen Oximethern wie **32** bei der Reduktion mit Selectriden festzustellende Bevorzugung des äquatorialen Angriffs ermöglicht die diastereoselektive Bildung axialer Amine (**33**), nützlich u. a. bei der Synthese chiraler 2-Aminoalditole wie 2-Amino-2-deoxy-L-erythritol (**34**) als Precursor von Naturstoffen [29].

Die Reduktion der *N*-Diphenylphosphinylimine substituierter Cyclohexanone (**35**) mit **1a** ergibt mit hoher Diastereoselektivität die entsprechenden axialen *N*-Diphenylphosphinylamine (**36**), welche nach milder Entfernung der Schutzgruppe zu den freien Aminen führen. Diese Methode ist auch

auf entsprechende Cyclopentanone und bicyclische Ketone anwendbar [30].

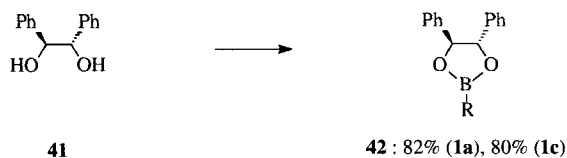
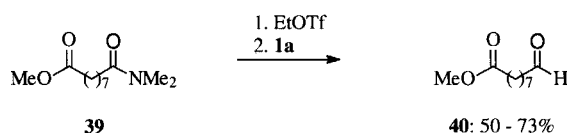
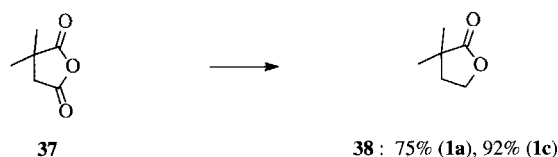
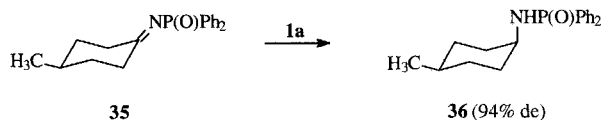
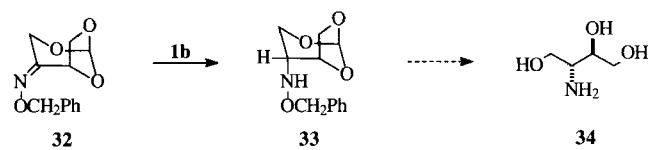
Selectride reduzieren cyclische Anhydride (**37**) in guten bis exzellenten Ausbeuten zu den entsprechenden Lactonen. Bei unsymmetrischen Anhydriden ist die Reduktion der weniger sterisch gehinderten Carbonylgruppe (**38**) bevorzugt, wobei die Regioselektivität von **1a** zu **1c** deutlich zunimmt [31].

Die Reaktion von tertiären Amiden (**39**) mit Triflaten und nachfolgend mit **1a** ( $-78^\circ\text{C}$ ) führt zu den entsprechenden Aldehyden (**40**). Methylester-, Cyano- oder Dioxolan-Gruppen erweisen sich unter den angewandten Bedingungen als inert [32].

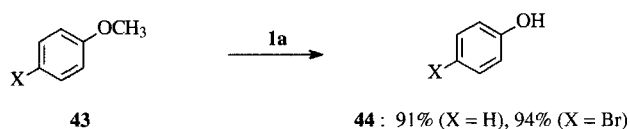
Cyclische Boronsäureester von 1,2-Diolen (**42**) können leicht und in hohen Ausbeuten aus den entsprechenden Glykolen (**41**) und Lithiumtrialkylborhydriden hergestellt werden [33].

Lösungen von **1a** in siedendem THF demethylieren effizient Methylphenylether (**43**). Bei Vorhandensein mehrerer Methoxy-Gruppen wird selektiv die am wenigsten sterisch gehinderte Gruppe gespalten. Diese Methode ermöglicht auch

die Etherspaltung von entsprechenden halogenierten Aromaten [34].



R = CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (1a), CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1c)



## Literatur

- [1] H. C. J. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 7159
- [2] S. Krishnamurthy, *Aldrichimica Acta* **7** (1974) 55
- [3] S. Krishnamurthy, H. C. J. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 3383
- [4] C. A. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Organomet. Chem.* **156** (1978) 111
- [5] Bestellnummern Aldrich: L-Selectride (1a): 17,849-7, K-Selectride (1b): 22,076-0, LS-Selectride (1c): 22,592-4, KS-Selectride (1d): 22,077-9
- [6] R. Contreras, L. Mendoza, *Steroids* **34** (1979) 121
- [7] D. M. Tal, G. D. Frisch, W. H. Elliott, *Tetrahedron* **40** (1984) 851
- [8] A. Y. Reeder, G. E. Joannou, *Steroids* **60** (1995) 796
- [9] T. Iida, S. Nishida, F. C. Chang, T. Niwa, J. Goto, T. Nambara, *Chem. Pharm. Bull.* **41** (1993) 763
- [10] A. D. Pechulis, F. H. Bellevue, C. L. Cioffi, S. G. Trapp, J. P. Fojtik, A. A. McKitty, W. A. Kinney, L. L. Frye, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 5121
- [11] J. F. Templeton, V. P. S. Kumar, R. K. Gupta, A. M. Friesen, *Steroids* **48** (1986) 339
- [12] B. Schönecker, M. Kötteritzsch, unveröffentlichte Ergebnisse
- [13] W. G. Dauben, J. W. Ashmore, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4487
- [14] G. Gondos, L. G. McGirr, C. R. Jablonski, W. Sneddeni, J. C. Orr, *Magy. Kem. Foly.* **95** (1989) 33, *Chem. Abstr.* **111** (1989) 174513
- [15] S. Wittmann, R. Krieg, R. Prousa, B. Schönecker, P. Droscher, *J. Prakt. Chem.* **338** (1996) 214
- [16] J. M. Fortunato, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 2194
- [17] T. H. Keller, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 6307
- [18] H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **101** (1989) 1041
- [19] H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 4444
- [20] D. L. Comins, Ali Deghani, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6299
- [21] C. Cativiela, M. D. Diaz de Villegas, J. A. Galvez, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **65** (1992) 1657
- [22] C. Cativiela, M. D. Diaz de Villegas, J. A. Galvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **3** (1992) 567
- [23] T. Akiyama, H. Nishimoto, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 1335
- [24] T. Akiyama, H. Nishimoto, T. Kuwata, S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **67** (1994) 180
- [25] A. K. Ghosh, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 6811
- [26] T. Takahashi, M. Miyazawa, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5139
- [27] M. Larcheveque, J. Lalande, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 83
- [28] H. Sugimura, K. Yoshida, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 4484
- [29] E. Dequecker, F. Compennolle, S. Toppet, G. Hoornaert, *Tetrahedron* **51** (1995) 5877
- [30] R. O. Hutchins, J. Adams, M. C. Rutledge, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 7396
- [31] S. Krishnamurthy, W. B. Vreeland, *Heterocycles* **18**(Spec. Issue) (1982) 265
- [32] S. C. Tsay, J. A. Robl, J. R. Hwu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 757
- [33] L. Garlaschelli, G. Mellerio, G. Vidari, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 597
- [34] G. Majetich, Y. Zhang, K. Wheless, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 8727

Korrespondenzanschrift:

Doz. Dr. B. Schönecker

Institut für Organische und Makromolekulare Chemie  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Humboldtstrasse 10

D-07743 Jena