JOM 23579

Asymmetrische Katalysen

LXXXII *. Enantioselektive Hydrierung von 4-Oxoisophoron

Henri Brunner und Konrad Fisch

Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, W-8400 Regensburg (Deutschland)

(Eingegangen den 22. Januar 1993)

Abstract

Enantioselective hydrogenation of 4-oxoisophorone **1**, catalysed by BINAP-Ru^{II} complexes, gives the corresponding saturated diketone **2** in 80% chemical yield and 50% enantiomeric excess. By repeated crystallisation from petroleum ether/dichloromethane 4/1 the diketone **2** is obtained optically pure in 25% total yield. The monoalcohol **3** is formed as a byproduct of the hydrogenation. The formation of **3** can be suppressed by using the monomethyl-enol ether **4** as a substrate. Catalytic hydrogenation of **4** in methanol gives exclusively the dimethylketal **5**, which upon acidic hydrolysis is transformed into the diketone **2** in 50% ee.

Zusammenfassung

Durch enantioselektive Hydrierung von 4-Oxoisophoron **1** mit BINAP-Ru^{II}-Katalysatoren erhält man das entsprechende gesättigte Diketon **2** in 80% chemischer Ausbeute und 50% Enantiomerenüberschuß. Durch fraktionierende Kristallisation aus Petrolether/Methylenchlorid 4/1 kann das Diketon **2** optisch rein in 25% Gesamtausbeute erhalten werden. Als Nebenprodukt der Hydrierung fällt der gesättigte Monoalkohol **3** an. Die Bildung von **3** kann unterdrückt werden, wenn als Substrat der Monomethyl-enolether **4** eingesetzt wird. Die katalytische Hydrierung von **4** in Methanol ergibt quantitativ das Dimethylketal **5**, das durch saure Hydrolyse in das Diketon **2** mit einem Enantiomerenüberschuß von 50% ee überführt wird.

1. Einleitung

Natürliche 3-Hydroxy-Carotinoide sind optisch aktiv [2,3]. Zeaxanthin (Schema 1) als typischer Vertreter dieser Stoffklasse ist die dominierende Farbstoffkomponente des gelben Maises. Dieses natürliche Pigment besitzt, unabhängig von seiner Herkunft praktisch ausnahmslos die absolute Konfiguration (3*R*,3*R'*) [4,5]. Dieselbe absolute Konfiguration findet sich auch bei Cryptoxanthin sowie vielen weiteren Hydroxy-Carotinoiden [2,4].

Ein Zugang zu einer optisch reinen Zeaxanthinvorstufe mit der gewünschten Konfiguration ist in der Literatur beschrieben [6]. Durch fermentative Reduktion von 4-Oxoisophoron (2,2,6-Trimethylcyclohex-2-en-1,4-dion) **1** mit Hefe gelangt man zum enantiomerenreinen Zwischenprodukt (6*R*)-2,2,6-Trimethylcyclohexan-1,4-dion **2** und von hier aus durch diastereoselektive chemische Reduktion zur chiralen Schlüsselverbindung (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon **3** mit der gewünschten absoluten Konfiguration an C4 (Schema 2).

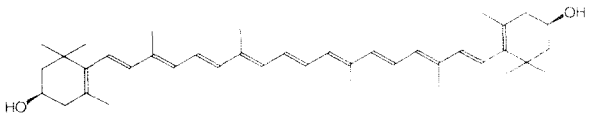
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die aufwendige fermentative Reduktion von **1** zu **2** zu umgehen und durch ein effektives chemisches Verfahren zu ersetzen. Dazu bietet sich eine enantioselektive, katalytische Hydrierung an, die sich im Gegensatz zur Fermentation durch eine einfachere Durchführung auszeichnet und einen potentiellen Zugang zu beiden Enantiomeren bietet. Die Strategie einer direkten enantioselektiven Hydrierung von **1** zu (4*R*,6*R*)-**3** erwies sich aufgrund der hohen Selektivitätsanforderungen der Reaktion letztendlich als nicht praktikabel. Da

Correspondence to: Prof. Dr. H. Brunner.

* LXXXI. Mitteilung siehe Ref. 1.

0022-328X/93/$6.00

© 1993 – Elsevier Sequoia S.A. All rights reserved



Zeaxanthin

Schema 1.

die weitere Reduktion von **2** zu **3** auf chemischem Wege aber möglich ist [6], reduziert sich die Problematik auf die Darstellung von optisch reinem **2**.

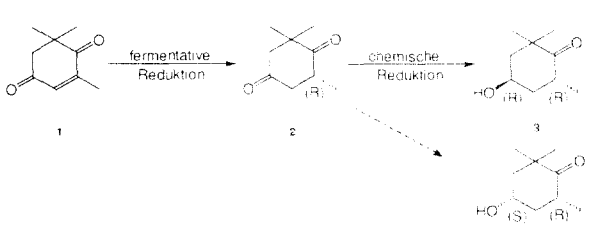
2. Rh-katalysierte Hydrierung von 4-Oxoisophoron

α,β-Ungesättigte Carbonylverbindungen mit endocyclischen C=C-Doppelbindungen erwiesen sich generell als schlechte Substrate für die enantioselektive Hydrierung. So konnten bei der katalytischen Hydrierung alkylsubstituierter Cyclohexenone mit Co- [7], Pd- [8] und Ru-Katalysatoren [9,10] maximale optische Induktionen von 62% ee erreicht werden. Die transoide Anordnung der C=C- und C=O-Doppelbindung dieser Substrate bedingt eine nur mäßige Stereodifferenzierung.

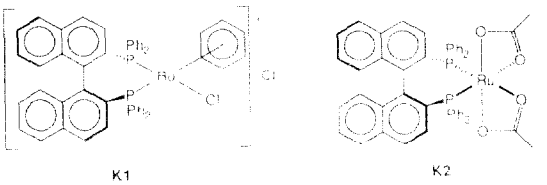
Bei der enantioselektiven Homogenhydrierung von Oxoisophoron **1** mit Standardkatalysatoren, erzeugt aus $[Rh(cod)Cl]_2$, (cod = 1,5-Cyclooctadien) und chiralen Diphosphinen, entsteht mit hoher Chemoselektivität das gesättigte Diketon **2** als Reaktionsprodukt. Die Hydrierungen wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck in methanolischer Lösung durchgeführt; als Cokatalysatoren kamen verschiedene optisch aktive Chelatphosphine zum Einsatz. Bei einem Katalysator/Substrat-Verhältnis von 1/400 erzielten die Cokatalysatoren DIOP [11], BPPM [12] und BINAP [13,14] mit 10%–15% ee die besten optischen Induktionen. Dieses enttäuschende Ergebnis in der Rh-Katalysator-Serie machte eine Untersuchung der bekannten Ru-Katalysator-Systeme notwendig.

3. Ru-katalysierte Hydrierung von 4-Oxoisophoron

4-Oxoisophoron **1** kann mit dem leicht zugänglichen Ruthenium-Katalysator [(Benzol)RuCl(BINAP)]Cl, **K1**



Schema 2.



K1 K2

Schema 3.

(Schema 3), hergestellt durch thermische Umsetzung von $[(Benzol)RuCl_2]_2$ mit (*S*)- bzw. (*R*)-BINAP in DMF [15], enantioselektiv zu Verbindung **2** hydriert werden. Die Hydrierreaktion benötigt eine Schwellentemperatur von 80°C bei einem Druck von 50 bar H_2, um nach 24 Std Reaktionszeit einen Umsatzgrad von 80%–90% zu gewährleisten. Nur die siebenringbildenden Chelatphosphine DIOP, BPPM und BINAP ergeben aktive Katalysatoren. Ru-Komplexe mit fünfringbildenden Cokatalysatoren erwiesen sich als katalytisch inaktiv.

Ru-Katalysatoren besitzen im allgemeinen eine stärkere Tendenz, Carbonyl-Funktionen zu hydrieren als Rh-Katalysatoren. Im Gegensatz zur Rh-katalysierten Hydrierung von **1** muß mit Ru-Katalysatoren daher neben der Bildung des gesättigten Diketons **2** mit Folgehydrierungen unter Bildung von gesättigten Alkoholen gerechnet werden.

Führt man die Reaktion im Standardsolvens Methanol durch, entstehen erwartungsgemäß etwa zu gleichen Teilen das gewünschte gesättigte Diketon **2** und das Isomerengemisch des gesättigten Alkohols **3**. Durch Lösungsmittelvariation läßt sich die Chemoselektivität der Hydrierung zugunsten von **2** erhöhen. In THF ist die Chemoselektivität am höchsten. Der Anteil von **2** am Produktgemisch erreicht nach rechtzeitigem Abbruch der Hydrierung Werte von 85%. Das durch Kristallisation isolierte Produkt besitzt einen Enantiomerenüberschuß von 50% ee. Durch zweimalige Umkristallisation des Rohproduktes aus einer Solvensmischung Petrolether/Dichlormethan 4/1 läßt sich die optische Reinheit von **2** auf mindestens 98% ee steigern. Die effektive Ausbeute an optisch reinem **2** beträgt 20%–25%.

Als Katalysator für die Hydrierung von **1** kam neben dem Komplex $[(C_6H_6)RuCl(BINAP)]Cl$, **K1** [15] auch $Ru(BINAP)(OAc)_2$, **K2** [16,17] zum Einsatz (Schema 3), der aus $[(Benzol)Ru(OAc)_2]$ durch Substitution des Aren-Liganden gegen das optisch aktive Chelat-Phosphin in DMF erzeugt wird. Es zeigte sich, daß die Wahl des Prokatalysators die Selektivität der Hydrierung nicht entscheidend beeinflußt. Da der Chloro-Komplex **K1** einfacher zu synthetisieren ist als der entsprechende Acetato-Komplex **K2** und außerdem in Lösung eine erhöhte Stabilität aufweist, wurde zur

Testung der Hydrierung vorwiegend der Chloro-Komplex **K1** verwendet.

Das günstigste Katalysator/Substrat-Verhältnis beträgt 1/2000. Bei deutlich niedrigeren und auch bei höheren Katalysator-Konzentrationen sinkt die Enantioselektivität. Mit (*S*)-BINAP als Cokatalysator wird bevorzugt das (*R*)-Enantiomer von **2** gebildet, mit (*R*)-BINAP entsteht demzufolge die (*S*)-Form von **2** im Überschuß. Im Gegensatz zur fermentativen Reduktion von **1** sind hier also beide enantiomeren Formen von **2** in gleicher Weise zugänglich.

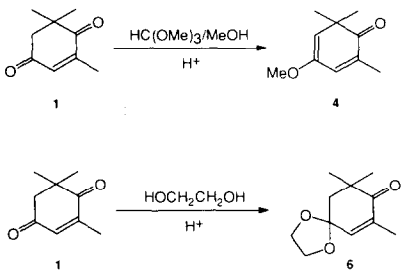
4. Derivatisierung des Substrats

Mit dem Ziel, sowohl die Chemo- als auch die Enantioselektivität der Hydrierung von **1** zu verbessern, wurden einfach zugängliche Derivate von 4-Oxoisophoron auf ihre Eignung als Substrate untersucht. Um die Ketofunktion an C4 zu schützen und gleichzeitig eine dirigierende Gruppe einzuführen, wurde **1** mit verschiedenen O-Nukleophilen umgesetzt.

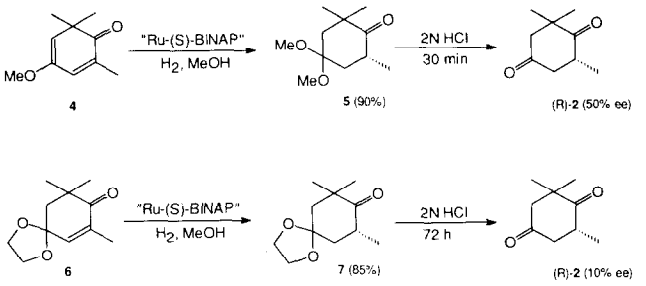
Mit Methanol und Orthoameisensäuretrimethylester reagiert **1** in Gegenwart katalytischer Mengen Salzsäure schnell und quantitativ zum 4-Methyl-enolether 4-Methoxy-2,2,6-trimethyl-3,5-cyclohexadienon **4** (Schema 4).

Diese neue Verbindung erwies sich als äußerst reaktives Substrat für die Ru-katalysierte Hydrierung. So führt die Hydrierung von **4** in Methanol bereits bei 60°C und 50 bar H_2-Druck innerhalb von 12 Std zur vollständigen Reduktion der C=C-Doppelbindung. Als Produkt wird das Ketal 4,4-Dimethoxy-2,2,6-trimethyl-cyclohexanon **5** isoliert. **5** kann leicht durch saure Hydrolyse in **2** überführt werden (Schema 5). Der Enantiomerenüberschuß des so hergestellten Diketons **2** beträgt 50% ee. Optisch reines **2** kann daraus wie bereits erwähnt durch fraktionierende Kristallisation gewonnen werden.

Es ist möglich, die Ketofunktion an C4 in **1** auch als 1,3-Dioxolan zu schützen [18]. Dazu wird **1** mit einem Moläquivalent Ethylenglykol säurekatalysiert in das Monoketal **6** überführt. Das Reaktionswasser wird mit



Schema 4.



Schema 5.

Benzol durch azeotrope Destillation am Wasserabscheider entfernt. Die Ausbeute an **6** beträgt maximal 85%. Längere Reaktionszeiten führen zur verstärkten Bildung des isomeren C1-Monoketals und des C1–C4-Diketals. Die Anwesenheit dieser Nebenprodukte macht eine fraktionierende Destillation des Produkts erforderlich. Ketal **6** wird im Vergleich zu **4** weitaus schwerer hydriert. Die Hydrierung wird bei 90°C und 50 bar H_2-Druck in Methanol durchgeführt. Nach 24 Std ist die Reaktion beendet. Das gesättigte, optisch aktive Monoketal **7** erwies sich als erwartet hydrolysestabil. Während der erforderlichen dreitägigen Behandlung mit verdünnter Salzsäure tritt teilweise Racemisierung ein. Das Hydrolyseprodukt **2** besitzt einen Enantiomerenüberschuß von nur 10% ee.

5. Experimenteller Teil

Alle präparativen Arbeiten, die in Zusammenhang mit der Darstellung der Hydrier-Katalysatoren und den enantioselektiven Hydrierungen stehen, wurden unter Schutzgas (N_2) in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Die Hydriersubstrate 4-Oxoisophoron **1** und der Methyl-enolether **4** wurden vor der Hydrierung bei 100°C im Ölpumpenvakuum kugelrohrdestilliert und unter N_2-Atmosphäre aufbewahrt. Die Hydrierkatalysatoren wurden stets unmittelbar vor den Hydrierungen hergestellt.

5.1. Enantioselektive Hydrierung von 1

Zur Herstellung des Hydrierkatalysators **K1** werden 8 mg $[(C_6H_6)RuCl_2]_2$ (32 μmol Ru) und 22 mg (*S*)-BINAP (0.035 mmol) [17] in ein Schlenkrohr überführt und unter N_2-Atmosphäre gesetzt. Anschließend wird 1 ml DMF zugegeben und die braune Suspension 10 min lang unter Rühren auf 100°C erhitzt, wobei eine orangerote Lösung entsteht. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der feste Rückstand in 10 ml THF gelöst.

Bei Zugabe von 10 ml (10 g, 65.8 mmol) 4-Oxoisophoron **1** (Katalysator/Substrat = 1/2000) verfärbt sich die Lösung dunkelbraun. Diese wird unter

Luftausschluß in einen 100-ml-Laborautoklaven mit Glaseinsatz und Magnetrührstab überführt. Nach dreimaligem Spülen der geschlossenen Apparatur mit je 30 bar Wasserstoff werden 50–60 bar H_2 aufgepreßt. Der Autoklav wird im Ölbad auf 80°C gebracht und der Ansatz magnetisch gerührt. Nach 1 Std wird der korrigierte Arbeitsdruck notiert, nach 3–4 Std Induktionsperiode setzt die Hydrierung, erkennbar am abnehmenden H_2-Druck ein. Ist nach einer Hydrierzeit von 15–18 Std die theoretische Menge Wasserstoffs (*ca.* 20 bar) aufgenommen, wird auf Raumtemperatur abgekühlt und entspannt. Die gelbe Lösung wird vom Solvens befreit und die chemische Ausbeute an **2** ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Der gallertige bis feste Rückstand wird zur Reinigung aus heißem Petrolether umkristallisiert, wobei nur eine geringe optische Anreicherung im Kristallisat eintritt. Der Enantiomerenüberschuß wird polarimetrisch bestimmt.

5.2. Darstellung des Methyl-enolethers **4**

Eine Mischung aus 10 ml (10 g, 65.8 mmol) 4-Oxoisophoron **1**, 18 ml Orthoameisensäuretrimethylester, 10 ml Methanol und 1 Tropfen konz. Salzsäure wird am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung färbt sich zunächst rotviolett und nach 30 Min braun. Nach Abziehen des Solvens bleibt ein hellbraunes Öl zurück, das durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum bei 100°C gereinigt und unter Luft- und Lichtausschluß aufbewahrt wird. Ausbeute: 10.4 g (95% bez. auf **1**). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.20$ (s, 6H, 2 CH_3–C2), 1.90 (s, 3H, CH_3–C6), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 5.03 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, CH–C5), 6.70 (m, 1H, CH–C3).

5.3. Enantioselektive Hydrierung von **4**

Der laut Vorschrift hergestellte Hydrierkatalysator **K1** wird in 10 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe von 10 ml Substrat wird die Lösung homogen. Die Hydrierung des Methyl-enolethers **4** wird bei einer Temperatur von 60°C und einem H_2-Druck von 40–50 bar durchgeführt. Auch hier findet man eine Induktionsperiode, die aber im Regelfall 30 Min nicht überschreitet. Nach 6–8 Std ist die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Um vollständigen Umsatz zu gewährleisten, wird die Reaktion erst nach 12 Std abgebrochen. Das Reaktionsprodukt **5** erweist sich aufgrund seines ^{1}H-NMR-Spektrums als chemisch rein. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.97$ (d, 3H, $J = 8$ Hz, CH_3–C6), 1.13, 1.30 (2s, 6H, CH_3–C2), 1.51, 1.75 (s, 2 H, CH_2–C3), 2.1–2.5 (m, 2H, CH_2–C3), 2.5–3.1 (m, 1H, CH–C6). Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -42.1°$ ($c = 1$, Methanol).

Zur Hydrolyse werden 2 ml des Ketals **5** in 10 ml 2 N Salzsäure emulgiert und kräftig gerührt. Nach wenigen Minuten scheidet sich das Diketon **2** als farbloser Feststoff ab. Zur Vervollständigung der Hydrolyse wird noch 10 Min gerührt. Dann wird Ether zugesetzt, die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der gallertartige bis feste Rückstand wird aus heißem Petrolether umkristallisiert.

5.4. Gewinnung von optisch reinem Diketon **2**

Die gallertartigen bis festen Petroletherkristallisate der direkten (ausgehend von **1**) bzw. indirekten (Enolether **4**, 1,3-Dioxolan **7**) Hydrierung werden in 40 ml Petrolether/Ether 4/1 warm gelöst und 1 Std bei −20°C der Kristallisation überlassen. Es scheiden sich 6–7 g nadelförmige Kristalle ab, die Verbindung **2** laut ^{1}H-NMR-Spektrum [6] in chemisch reiner Form enthalten. Die Kristalle werden abgesaugt und vakuumgetrocknet. Der Enantiomerenüberschuß wird polarimetrisch bestimmt. Bei 10 verschiedenen Ansätzen wurden Werte im Bereich von 50%–60% ee gefunden. Zur Steigerung der optischen Ausbeute wird das erhaltene Enantiomerengemisch von **2** im Minimum (*ca.* 40 ml) Petrolether/Dichlormethan 4/1 bei Raumtemperatur gelöst und bei −20°C erneut kristallisiert. Es scheiden sich 3–4 g des Diketons **2** mit 75%–80% ee als lange, farblose Nadeln ab. Durch Wiederholung dieser Prozedur gelangt man zu 2.0–2.5 g (20%–25% absolute Ausbeute) von optisch reinem (6*R*)-**2**, $[\alpha]_D^{20} = -270°$ ($c = 1$, MeOH, Lit.: −270° [6]), Schmp. 90–91°C (Lit.: 91–92°C [6]). Für das Gelingen der gewünschten optischen Anreicherung mithilfe fraktionierender Kristallisation ist eine Kaltsättigung der Lösung und die Durchführung der Kristallisation bei tiefen Temperaturen von Vorteil.

Dank

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit. Insbesondere danken wir der BASF AG, Ludwigshafen für die Überlassung von 4-Oxoisophoron und BINAP.

Literatur

1 H. Brunner, J. Fürst und J. Ziegler, *J. Organomet. Chem.*, im Druck.
2 L. Bartlett, W. Klyne, W.P. Mose, P.M. Scopes, G. Galasko, A.K. Mallams, B.C.L. Weedon, J. Szabolcs und G. Toth, *J. Chem. Soc. C*, (1969) 2527.
3 A.J. Aasen, S. Liaaen-Jensen und G. Borch, *Acta Chem. Scand.*, *26* (1972) 404.
4 T.E. de Ville, M.B. Hursthouse, S.W. Russell und B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1969) 1311.
5 J.R. Hlubucek, J. Hora, S.W. Russell, T.P. Toube und B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1974) 848.
6 H.G.W. Leuenberger, W. Boguth, E. Widmer und R. Zell, *Helv. Chim. Acta*, *59* (1976) 1832.

7 P. Le Maux, V. Massonneaux und G. Simonneaux, *J. Organomet. Chem., 284* (1985) 101.
8 A. Tungler, T. Mathe, J. Petro und R. Tarnai, *J. Mol. Catal., 61* (1990) 259.
9 V. Massonneaux, P. Le Maux und G. Simonneaux, *Tetrahedron Lett., 27* (1986) 5497.
10 V. Massonneaux, P. Le Maux und G. Simonneaux, *J. Organomet. Chem., 327* (1987) 269.
11 T.-P. Dang und H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc., 94* (1972) 6429.
12 K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc., 98* (1976) 8265.
13 H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa und R. Noyori, *J. Org. Chem., 51* (1986) 629.
14 A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi und R. Noyori, *Tetrahedron 40*, (1984) 1245.
15 M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma und R. Noyori, *Tetrahedron Lett., 32* (1991) 4163.
16 R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta und H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc., 108* (1986) 7117.
17 T. Ohta, H. Takaya und R. Noyori, *Inorg. Chem., 27* (1988) 566.
18 E. Widmer, M. Soukup, R. Zell, E. Broger, B. Lohri, R. Marbet und T. Lukac, *Helv. Chim. Acta, 65* (1982) 944.