

Katalytische Carbonyladdition durch Transferhydrierung: weg von vorab gebildeten Organometallreagentien**

John F. Bower, In Su Kim, Ryan L. Patman und Michael J. Krische*

Allylierungen · C-C-Kupplungen · Propargylierungen ·
Transferhydrierungen · Vinylierungen

Die klassischen Verfahren der Carbonylallylierung, -propargylierung und -vinylierung setzen auf die Verwendung von vorab gebildeten Allylmetall-, Allenylmetall- bzw. Vinylmetallreagentien, was die Bildung stöchiometrischer Mengen an metallischen Nebenprodukten bedingt. Durch transferhydrierende C-C-Kupplung gelingt es jedoch, Carbonyladditionen auch ohne stöchiometrische Organometallreagentien oder metallische Reduktionsmittel auszuführen, wobei von einem Aldehyd oder Alkohol ausgegangen wird. In diesem Kurzaufsatze geben wir einen Überblick über Transferhydrierungsmethoden für die Carbonyladdition. Es handelt sich nebenbei um die ersten katalytischen Methoden, die eine direkte C-H-Funktionalisierung von Alkoholen ermöglichen.

Carbonylallylierung – Einleitung

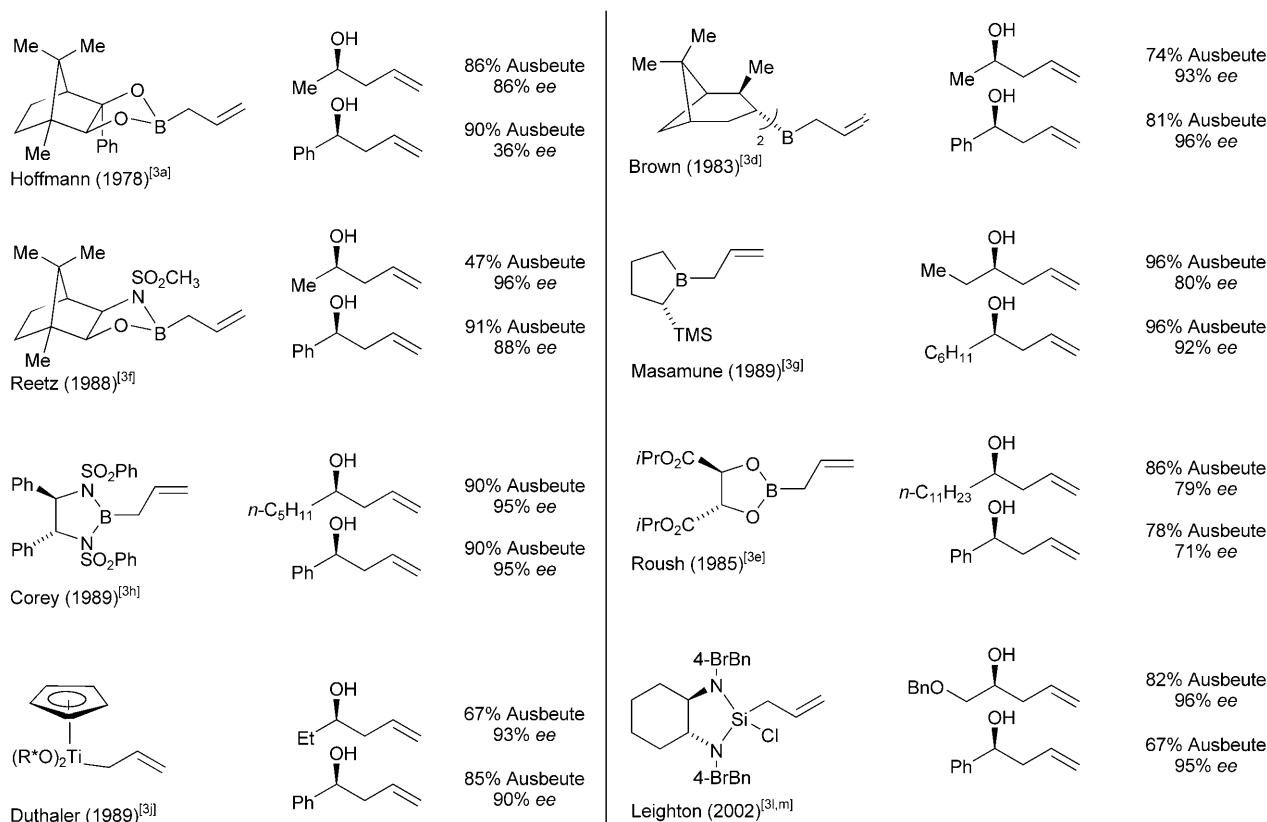
Die enantioselektive Carbonylallylierung zählt zu den am häufigsten verwendeten Methoden in der organischen Synthese.^[1] Mikhailov und Bubnov (1964) sowie Hosomi und Sakurai (1976) haben in wegweisenden Arbeiten die ersten Carbonylallylierungen beschrieben, wobei isolierbare Allylborreagentien bzw. Allylsilane eingesetzt wurden.^[2] Darauf folgend entwarf Hoffmann (1978) das erste chirale Allylmetallreagens, ein vom Campher abgeleitetes Allylboran.^[3a,b] Diese Untersuchungen gaben den Anstoß zur Entwicklung von zahlreichen Methoden für die asymmetrische Carbonylallylierung auf der Grundlage chiraler Allylmetallreagentien, z. B. durch die Arbeitsgruppen um Kumada (1982),^[3c] Brown

(1983),^[3d] Roush (1985),^[3e] Reetz (1988),^[3f] Masamune (1989),^[3g] Corey (1989),^[3h] Seebach (1987),^[3i] Duthaler (1989),^[3j] Panek (1991),^[3k] Leighton (2002)^[3l,m] und Soderquist (2005)^[3n] (Schema 1). Dank dieser Arbeiten ist man heute in der Lage, nahezu jede Substratklasse in hohenantioselektiven Carbonyl- und Iminallylierungen umzusetzen. Allerdings erfordert die Präparation von chiralen Allylmetallreagentien einen erheblichen Aufwand, und der nötige Einsatz stöchiometrischer Reagensmengen sowie die daraus folgende Bildung stöchiometrischer Nebenproduktmengen schränken den Nutzen solcher Reagentien zusätzlich ein.

Natürlich gab es bald Versuche, verbesserte Methoden aufzufinden. Nach wegweisenden Arbeiten von Yamamoto (1991)^[4a] beschrieben Umani-Ronchi und Keck (1993) hochgradig enantioselektive, durch chirale Lewis-Säuren katalysierte Carbonylallylierungen.^[4b,c] In eleganten Untersuchungen zeigte Denmark (1994), dass auch katalytische Mengen einer chiralen Lewis-Base enantioselektive Carbonylallylierungen vermitteln.^[4d,e] Diese Methoden sind außerordentlich effizient, bedürfen jedoch der Verwendung vorab gebildeter Allylmetallreagentien. So führt die Verwendung von Allylstannanen bei der Umani-Ronchi-Keck-Allylierung zur stöchiometrischen Bildung von Zinn-Nebenprodukten. Ferner werden solche Allylmetallreagentien gewöhnlich aus Organomagnesium- oder Organolithiumverbindungen präpariert, die wiederum aus entsprechenden Allylhalogeniden hergestellt werden. Das bedeutet, dass das Kohlenstoffatom des Allyldonors vor der C-C-Kupplung dreimal „stöchiometrisch“ aktiviert wird. Natürlich steigen durch diese Voraktivierung die Kosten, und es fallen recht große Mengen an Abfallprodukten an (Schema 2).

[*] Dr. J. F. Bower, Dr. I. S. Kim, R. L. Patman, Prof. M. J. Krische
University of Texas in Austin, Department of Chemistry and Biochemistry, 1 University Station, A5300, Austin, TX 78712-1167
(USA)
Fax: (+1) 512-471-8696
E-Mail: mkrische@mail.utexas.edu

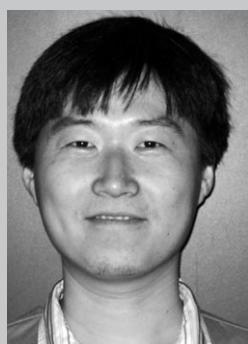
[**] Wir danken Merck, Umicore, der Robert A. Welch Foundation, ACS-GCI Pharmaceutical Roundtable, der Korea Research Foundation (KRF-2007-356-E00037) und NIH-NIGMS (RO1-GM069445) für die Unterstützung unserer Arbeiten. Weiterer Dank geht an Dr. Oliver Briel (Umicore) für Iridium- und Rutheniumsalze, an Prof. Xumu Zhang für (R)-C3-TunePhos sowie an Dr. Ian Davies, Dr. Kevin Campos und Dr. Scott Shultz (Merck) für (–)-tmbtp.



Schema 1. Chirale Allylmetallreagentien für asymmetrische Carbonylallylierungen.



Ryan L. Patman wurde 1982 in Elk City, Oklahoma, geboren. Er studierte Chemie an der Oklahoma State University, wo er 2006 unter der Anleitung von Professor Richard A. Bunce seinen B.S.-Grad erwarb. Zurzeit ist er Doktorand in der Arbeitsgruppe von Professor Michael J. Krische an der University of Texas in Austin.



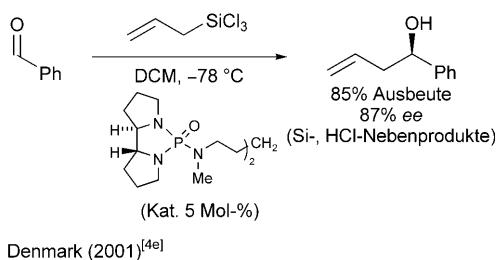
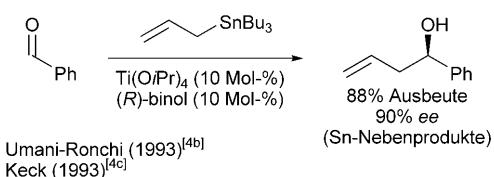
In Su Kim wurde 1975 in Gapyeong, Südkorea, geboren. Er studierte Chemie am College of Pharmacy der Sungkyunkwan University (B.S. 2001, M.S. 2003) und promovierte 2006 an gleicher Stelle bei Professor Young Hoon Jung. Nach einer Postdoc-Stelle im Rahmen des koreanischen BK21-Programms schloss er sich 2007 der Arbeitsgruppe von Professor Michael J. Krische an der University of Texas in Austin an.



John F. Bower wurde 1980 in Chester, England, geboren. Er studierte Chemie an der University of Bristol (M.Sc. 2003 bei Prof. Guy C. Lloyd-Jones) und promovierte 2007 an gleicher Stelle unter der Anleitung von Professor Timothy Gallagher. Seit Mai 2007 ist er Postdoc in der Arbeitsgruppe von Professor Michael J. Krische an der University of Texas in Austin.



Michael J. Krische wurde 1966 in Burlingame, Kalifornien, geboren. Er studierte Chemie an der University of California in Berkeley (B.S. 1989 bei Prof. Henry Rapoport) und promovierte 1996 an der Stanford University bei Professor Barry Trost. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Jean-Marie Lehn an der Université Louis Pasteur wurde er 1999 zum Assistant Professor at the University of Texas in Austin ernannt. 2004 wurde er Full Professor, und 2007 erhielt er den Robert A. Welch-Lehrstuhl. Zu seinen Auszeichnungen gehören der *Tetrahedron Young Investigator Award* (2009), der *Novartis Lecture-ship Award* (2008), der *Elias J. Corey Award* (2007) und der *Dreyfus Teacher Scholar Award* (2003).



Schema 2. Katalytische enantioselektive Carbonylallylierungen mit chiralen Lewis-Säuren und Lewis-Basen. binol = 1,1-Binaphthol, DCM = Dichlormethan.

Ein anderer Ansatz für Carbonylallylierungen ist die Reduktion von Metallo- π -allylen, die von Allylalkoholen, Allylcarboxylaten oder Allylhalogeniden abgeleitet sind. Hierbei sind stöchiometrische Mengen an metallischen Reduktionsmitteln wie SmI_2 , SnCl_2 oder Et_2Zn für den katalytischen Umsatz erforderlich.^[5-8] Schließlich kann eine Carbonylallylierung ohne Nebenprodukte über Carbonyl-En-Prozesse realisiert werden, wobei jedoch enantioselektive Varianten dieser Prozesse auf hochgradig aktivierte Elektrophile beschränkt sind.^[9,10]

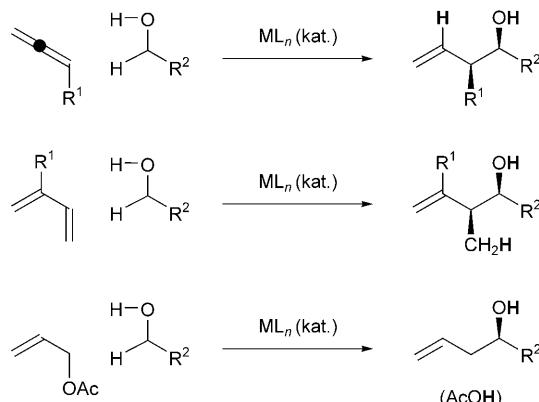
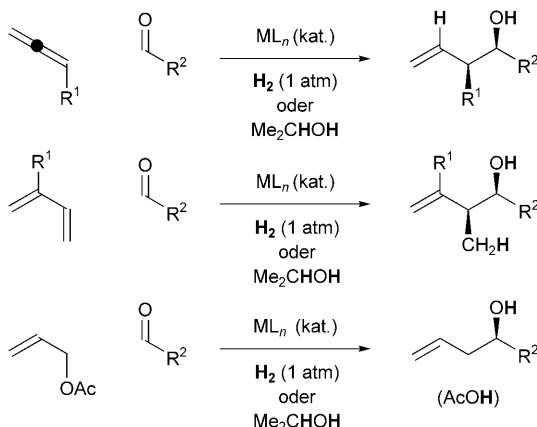
Wir haben gefunden, dass diverse π -ungesättigte Reaktanten unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung an reduktiven C-C-Kupplungen teilnehmen.^[11] Solche ungesättigten Verbindungen fungieren als latente Carbanionen und vermitteln regio- und stereoselektive Carbonyl- und Iminvinylierungen, Aldol- und Mannich-Kupplungen sowie Acylsubstitutionen.^[12] Hydrierende Carbonylallylierungen, bei denen Allene, Diene und Allylacetate als Allyldonoren dienen, sind leicht vorstellbar. Erweitert wird dieses Konzept durch die C-C-verknüpfende Transferhydrierung, bei der

Wasserstoffatome eines Alkoholreagens, typischerweise Isopropylalkohol, die reduktive C-C-Kupplung vermitteln. Von größter Bedeutung ist, dass ein Alkohol gleichermaßen als Wasserstoffdonor und als Vorstufe des Carbonyl-Elektrophils fungieren kann. Auf diesem Wege kann die Carbonyladdition direkt von der Alkoholstufe aus erreicht werden, ohne vorab gebildete metallorganische Reagentien oder metallische Reduktionsmittel einsetzen zu müssen (Schema 3).^[13,14]

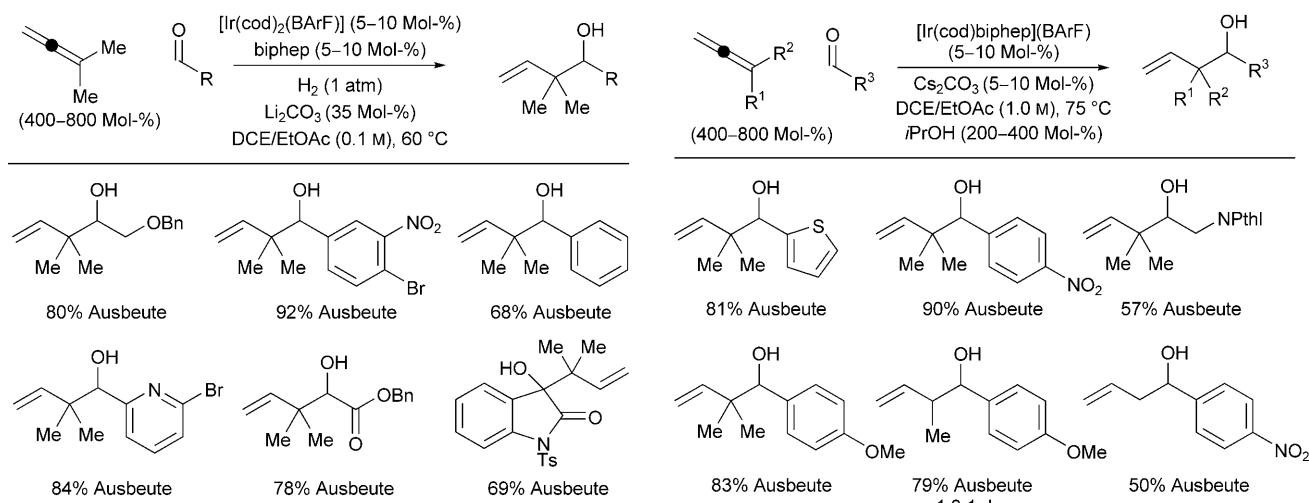
Hydrierende Carbonylallylierung mit Allenen als Allyldonoren

Der präparative Nutzen hydrierender Carbonylallylierungen wurde in Studien zur reduktiven Kupplung von Allenen an Aldehyde und aktivierte Ketone mit Wasserstoff als terminalem Reduktionsmittel nachgewiesen. Im speziellen Fall lieferte die Iridium-katalysierte Hydrierung von kommerziell verfügbarem 1,1-Dimethylallen in Gegenwart von Carbonyl-Elektrophilen Produkte einer inversen Prenylierung als einzelne Regioisomere mit guter bis sehr guter Ausbeute (Schema 4).^[15] Funktionelle Gruppen, die gewöhnlich als „wasserstoffabil“ betrachtet werden, z.B. Arylhalogenide, Benzylether und Nitroarene, bleiben unter den Bedingungen der hydrierenden Kupplung intakt. Ein kationischer Iridiumkomplex in Verbindung mit Li_2CO_3 als basisches Additiv verhindert die Überreduktion des olefinischen Produkts. Bemerkenswerterweise werden alle Atome jedes Reaktanten, einschließlich Wasserstoff, in das Produkt eingebaut, sodass die stöchiometrische Bildung von Nebenprodukten verhindert wird.

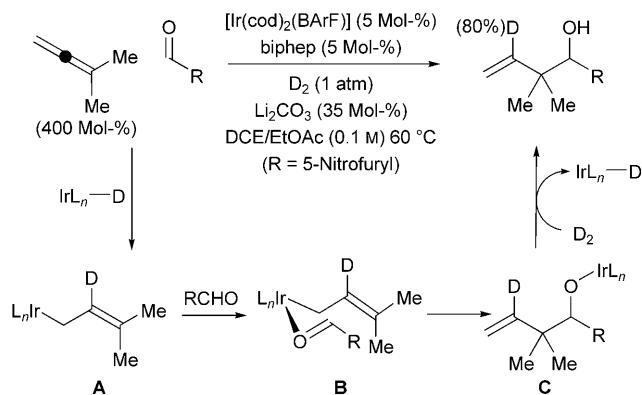
Die hydrierende Kupplung von 1,1-Dimethylallen an 5-Nitro-2-furancarboxaldehyd in einer Deuteriumatmosphäre ergibt das Produkt einer inversen Prenylierung, das laut ^2H -NMR-Spektroskopie Deuterium ausschließlich an der internen Vinylposition enthält (80 % ^2H). Dieses Ergebnis ist im Einklang mit einem katalytischen Mechanismus, der eine basenvermittelte heterolytische Wasserstoffaktivierung unter Bildung eines Iridiummonohydrids umfasst, gefolgt von einer Allenhydrometallierung, bei der die primäre σ -Allylspesies **A** gebildet wird (Schema 5). Die Allyladdition an das Carbonyl-Elektrophil über eine geschlossene sechsgliedrige Übergangsstruktur **B** ergibt das Iridiumalkoxid **C**, das durch Hy-



Schema 3. Konzept der hydrierenden und transferhydrierenden Carbonylallylierung.



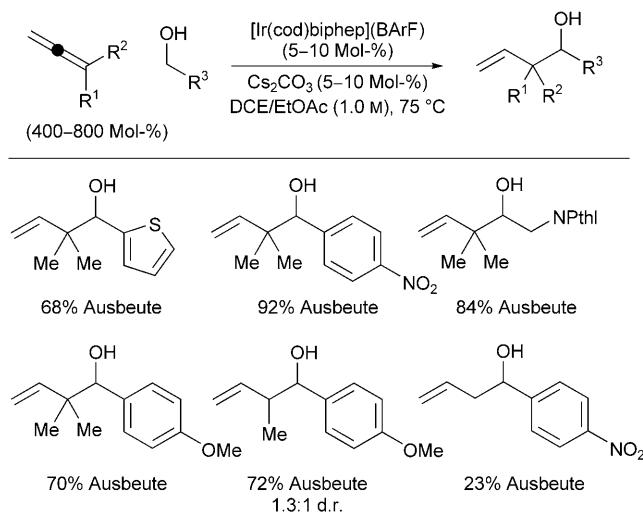
Schema 4. Iridium-katalysierte hydrierende Kupplung von 1,1-Dimethylallen an Carbonylverbindungen. cod = Cyclooctadien; BArF = B-(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄⁻; biphep = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-biphenyl; DCE = Dichlorehthan.



Schema 5. Iridium-katalysierte hydrierende Kupplung von 1,1-Dimethylallen an Aldehyde unter Deuteriumatmosphäre.

drogenolyse des Alkoholprodukts und ein Iridiummonohydrid freisetzt, wodurch der Kreislauf geschlossen wird. Es ist wahrscheinlich, dass das Deuterium nicht vollständig einge- baut wird, weil eine β -Hydrid-Eliminierung des tertiären σ -Allylhaptomers von **A** unter Bildung von Isopren stattfindet. Anhand der Ergebnisse der Isotopenmarkierung können alternative Wege unter Beteiligung einer oxidativen Allen-Aldehyd-Kupplung nicht ausgeschlossen werden.

Die Allylierung mit gasförmigem, unsubstituiertem Allen ging mit einer Überreduktion des Kupplungsprodukts einher. Es wurde überlegt, dass die Verwendung eines Alkohols als Reduktionsmittel anstelle von elementarem Wasserstoff eine besser kontrollierbare Einführung des Wasserstoffs in das katalytische System ermöglichen sollte. Wurde unter praktisch gleichen Bedingungen wie zuvor elementarer Wasserstoff einfach durch Isopropylalkohol ersetzt, fand tatsächlich eine reduktive Allen-Aldehyd-Kupplung statt, die die Produkte der inversen Prenylierung in guter bis hervorragender Ausbeute und ohne nachweisbare Überreduktion liefert. In gleicher Weise wurden auch entsprechende Allylierungs- und Crotylierungsprodukte erhalten (Schema 6, oben).^[16]

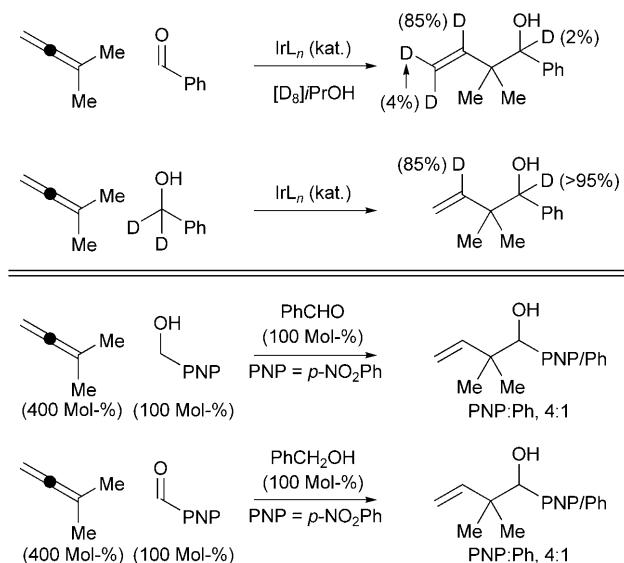


Schema 6. Iridium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von Allenen an Aldehyde und Alkohole.

Es wurde gemutmaßt, dass eine direkte C-Allylierung von Alkoholen durch transferhydrierende C-C-Kupplungen erreicht werden könnte, indem ein alkoholischer Reaktant gleichermaßen als Wasserstoffdonor und Aldehydvorstufe fungiert. Tatsächlich wurde gefunden, dass Alkohole in Gegenwart eines kationischen Iridiumpräkatalysators und eines basischen Additivs direkt an 1,1-Dimethylallen kuppeln. Die Reaktion lieferte den gleichen Satz von Produkten wie bei der vorigen Umsetzung der Aldehyde in guter bis hervorragender Ausbeute.^[16] Die Reaktion ist weitgehend tolerant hinsichtlich der Elektronenstruktur des Alkohols, sodass die direkte C-H-Funktionalisierung von Benzyl- und sogar aliphatischen Alkoholen möglich ist. Die Carbonylallylierung und -crotylierung mit gasförmigem Allen bzw. Methylallen verläuft ohne Überreduktion des Olefinprodukts. Im Falle der Allylierung wird die geringere Effizienz auf eine Verunreinigung des kommerziell erhältlichen Allengases mit Propin zurückgeführt (Schema 6, unten).

Wird 1,1-Dimethylallen unter Standardbedingungen in Gegenwart von [D₈]Isopropylalkohol als Reduktionsmittel mit Benzaldehyd umgesetzt, beobachtet man einen Deuteri-

umtransfer zur Vinylposition (85 % ^2H) des resultierenden Addukts. Verwendet man in gleicher Weise $[\text{D}_2]\text{Benzylalkohol}$, so resultiert ein Transfer des benzylischen Deuterids zur inneren Vinylposition des Produkts (85 % ^2H) (Schema 7, unten).

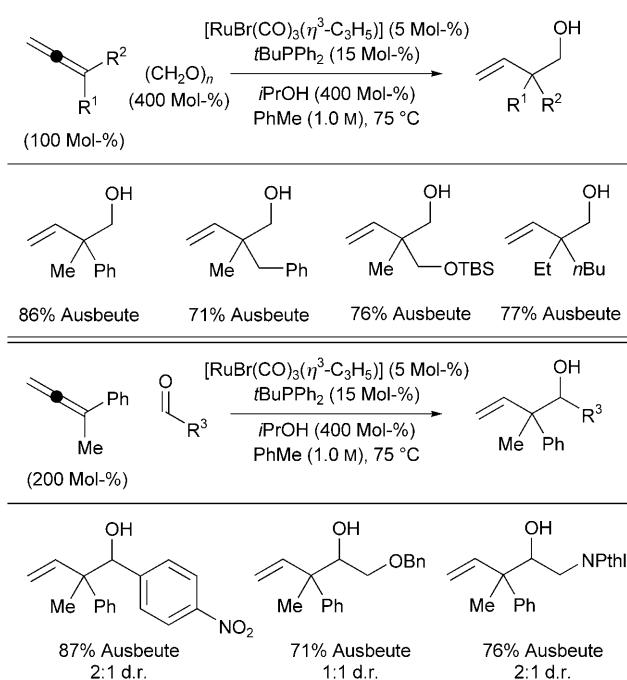


Schema 7. Oben: Isotopenmarkierungsexperimente bei Iridium-katalysierten transferhydrierenden Kupplungen von 1,1-Dimethylallen. Unten: Kreuzexperimente liefern den Nachweis für ein schnelles Redoxgleichgewicht vor der C-C-Kupplung.

oben). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit einem Hydrometallierungsmechanismus. Katalytische Mechanismen unter Beteiligung einer oxidativen Allen-Aldehyd-Kupplung können jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Kreuzexperimente, bei denen 1,1-Dimethylallen unter Standardkupplungsbedingungen mit äquimolaren Mengen an *p*-Nitrobenzylalkohol und Benzaldehyd versetzt wird, führen zur Bildung der *p*-Nitrophenyl- bzw. Phenyladdukte im Verhältnis 4:1. In einem ähnlichen Experiment, bei dem 1,1-Dimethylallen unter Standardkupplungsbedingungen mit äquimolaren Mengen an *p*-Nitrobenzaldehyd und Benzylalkohol versetzt wurde, fand man dieselbe Produktverteilung. Diese Ergebnisse belegen, dass vor der C-C-Kupplung eine schnelle und reversible Alkoholdehydrierung unter Bildung des nicht-metallgebundenen Aldehyds stattfindet (Schema 7, unten). In vorhergehenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass ein chiraler Iridiumkomplex mit (*R*)-C3-TunePhos als Ligand die Kupplung von 1,1-Dimethylallen an *p*-Nitrobenzylalkohol mit 55 % Ausbeute und 76 % *ee* vermittelt.^[17] Ein Absinken des Enantiomerenüberschusses wird unter den Kupplungsbedingungen nicht beobachtet, was darauf hindeutet, dass das Produkt der Carbonylallylierung, ein sekundärer Alkohol, keinem Redoxgleichgewicht unterworfen ist.

Die rutheniumkatalysierte Transferhydrierung ist eine der leistungsfähigsten Methoden für die Reduktion von Carbonylverbindungen.^[18] Überraschenderweise sind Ruthenium-katalysierte reduktive C-C-Bindungsbildungen höchst selten.^[19–21] Unter den Bedingungen der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung mit Isopropylalkohol als terminalem Reduktionsmittel gehen 1,1-disubstituierte Allene eine re-

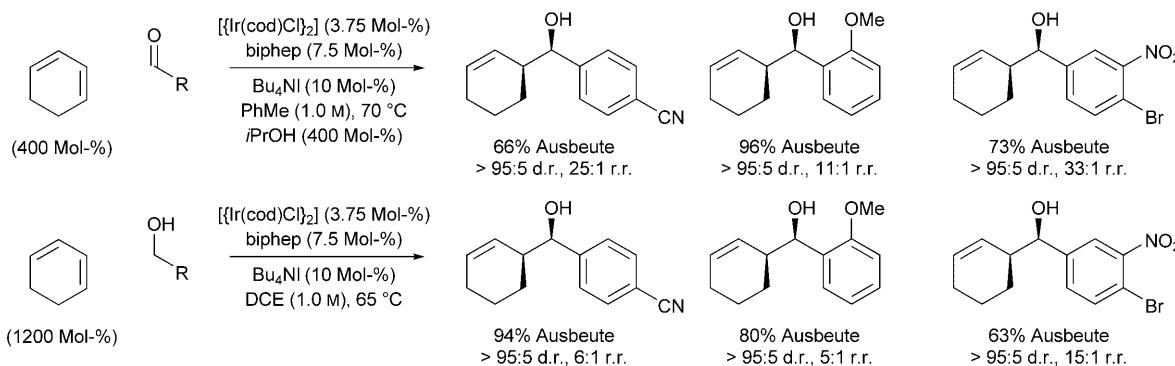
duktive Kupplung mit Paraformaldehyd und höheren Aldehyden ein.^[22] Die Kupplung verläuft mit verzweigter Regioselektivität unter Bildung von Homoallylalkoholen, die quartäre Kohlenstoffzentren enthalten (Schema 8). Die Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von Allenen und Alkohol ist zurzeit Gegenstand von Untersuchungen.



Schema 8. Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von Allenen an Paraformaldehyd und höhere Aldehyde. Pthl = Phthaloyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Hydrierende Carbonylallylierung mit 1,3-Dienen als Allyldonoren

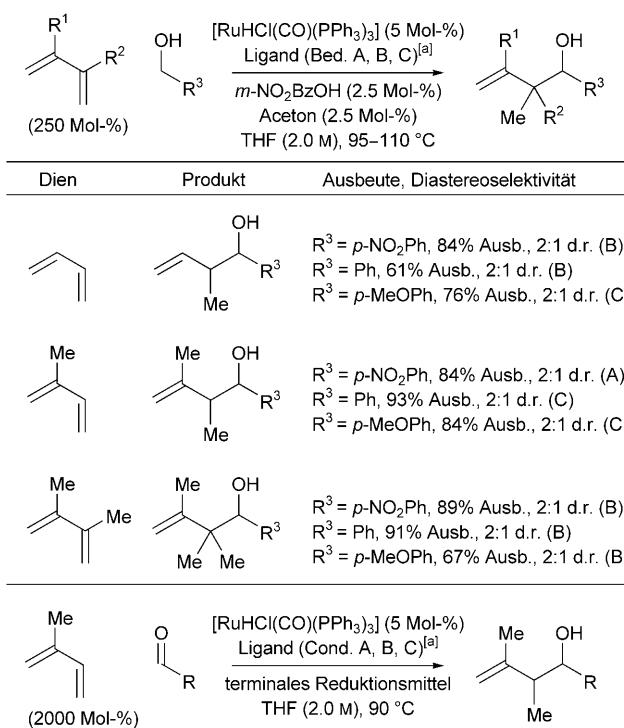
Eine andere Methode zur Erzeugung von Allylmetallspezies ist die Hydrometallierung von konjugierten Dienen. Unter den Bedingungen der Iridium-katalysierten hydrierenden Kupplung mit Isopropylalkohol als terminalem Reduktionsmittel kuppelt 1,3-Cyclohexadien an diverse Arylaldehyde, wobei Produkte der Carbonylcyclohexenylierung in guten bis hervorragenden Ausbeuten bei einem hohen Grad an Diastereokontrolle entstehen.^[23] Unter nahezu gleichen Bedingungen, jedoch in Abwesenheit von Isopropylalkohol, kuppelt 1,3-Cyclohexadien direkt an Benzylalkohole, wobei dieselben Produkte der Carbonylcyclohexenylierung gebildet werden. Somit gelingt die Carbonyladdition ebenso leicht von der Alkohol- wie von der Aldehydstufe aus. In allen Fällen werden regioisomere 1,5-olefinische Addukte als geringfügige Nebenprodukte gebildet. Deuteriummarkierungsexperimente untermauern einen katalytischen Mechanismus, demzufolge durch Alkoholdehydrierung ein Iridiumhydrid erzeugt wird, das anschließend durch Dienhydrometallierung ein Allylmetallnucleophil bildet. Andere Reaktionswege unter Beteiligung einer oxidativen Dien-Aldehyd-Kupplung können anhand der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden (Schema 9).



Schema 9. Iridium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von 1,3-Cyclohexadien an Aldehyde und Alkohole.

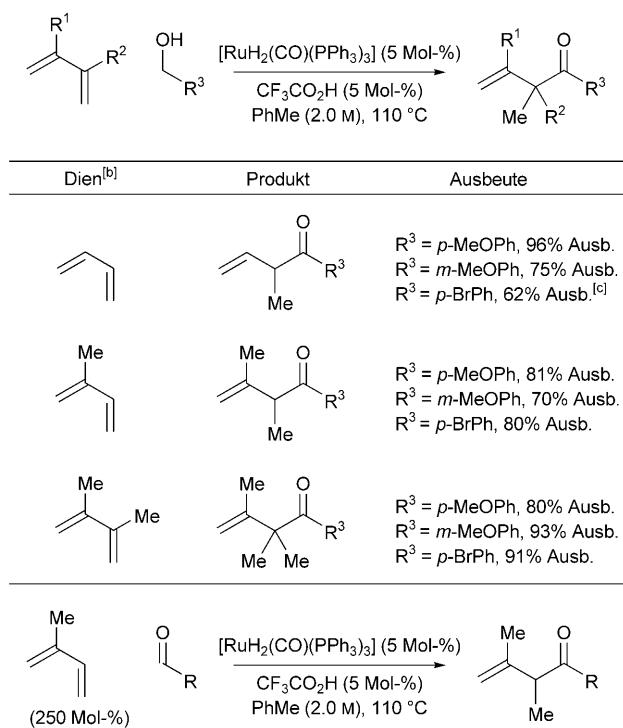
Unter den Bedingungen der Transferhydrierung mit $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ als Präkatalysator kuppeln die acyclischen konjugierten Diene Butadien, Isopren und 2,3-Dimethylbutadien mit Benzylalkoholen, wobei die Produkte der Carbonylcrotylierung, Carbonylisoprenylierung bzw. der inversen Carbonyl-2-methylprenylierung entstehen.^[24a] Bei diesen Reaktionen ist die Gegenwart eines sauren Cokatalysators (*m*-NO₂BzOH) erforderlich, da ansonsten nur Spuren des Produkts beobachtet werden. Ferner wurde festgestellt, dass Zusätze von Aceton und exogenen Phosphan-

liganden die Effizienz der Reaktion erhöhen. In allen Fällen wird eine effiziente Kupplung beobachtet, wenn nur 250 Mol-% des Dien eingesetzt werden (Schema 10, links). Dieses Katalysesystem der ersten Generation vermittelt auch die Kupplung an einfache, nicht-aktivierte aliphatische Alkohole, wie durch die Kupplung von Isopren an 1-Nanol mit 65% Ausbeute gezeigt wurde (Schema 11). Ähnliche Dien-Aldehyd-Kupplungen laufen effizient ab, wenn entweder Isopropylalkohol oder Ameisensäure als terminale Reduktionsmittel verwendet werden (Schema 10, links). Die in diesen Pro-

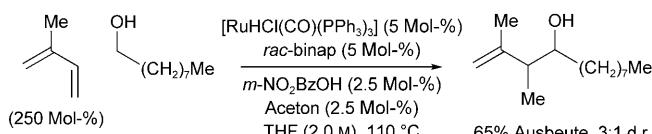


terminales Reduktionsmittel: HCO_2H (200 Mol-%) oder $i\text{PrOH}$ (400 Mol-%)
 $\text{R} = p\text{-NO}_2\text{Ph}$, 89% Ausb., 2:1 d.r. (A, $i\text{PrOH}$); 84% Ausb., 2:1 d.r. (A, HCO_2H)
 $\text{R} = \text{Ph}$, 64% Ausb., 2:1 d.r. (C, $i\text{PrOH}$); 82% Ausb., 2:1 d.r. (C, HCO_2H)
 $\text{R} = p\text{-MeOPh}$, 68% Ausb., 2:1 d.r. (C, $i\text{PrOH}$); 68% Ausb., 2:1 d.r. (C, HCO_2H)

Schema 10. Links: Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von acyclischen Dienen an Alkohole und Aldehyde unter Bildung von Homoallylalkoholen. [a] Bedingungen A: kein zusätzlicher Ligand; Bedingungen B: $(p\text{-MeOPh})_3\text{P}$ (15 Mol-%) als Ligand; Bedingungen C: *rac*-binap (5 Mol-%) als Ligand. Rechts: Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von acyclischen Dienen an Alkohole und Aldehyde unter Bildung von β,γ -ungesättigten Ketonen. [b] Butadien (800 Mol-%), Isopren (250 Mol-%), 2,3-Dimethylbutadien (300 Mol-%). [c] Das Reaktionsprodukt war mit ungefähr 10% des α,β -ungesättigten Ketons verunreinigt.



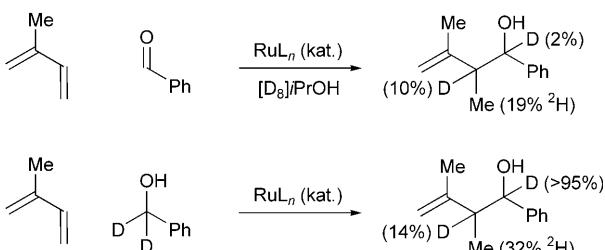
$\text{R} = p\text{-NO}_2\text{Ph}$, 92% Ausb.
 $\text{R} = \text{Ph}$, 98% Ausb.
 $\text{R} = p\text{-MeOPh}$, 96% Ausb.



Schema 11. Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von Isopren an einen nicht-aktivierten aliphatischen Alkohol.

zessen beobachtete verzweigte Regioselektivität ist komplementär zur linearen Regioselektivität, wie sie in den verwandten Ni-katalysierten reduktiven Dien-Aldehyd-Kupplungen vorliegt.^[26,27] Transferhydrierende Dien-Alkohol- oder Dien-Aldehyd-Kupplungen unter Verwendung des stärker koordinativ ungesättigten Rutheniumkatalysators $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ ^[28] führen zu einer weiteren Oxidation des anfänglich gebildeten Homoallylalkohols unter Bildung von β,γ -ungesättigten Ketonen (Schema 10, rechts).^[24b,25] Somit sind alle Oxidationsstufen des Substrats (Alkohol oder Aldehyd) und des Produkts (Homoallylalkohol oder β,γ -ungesättigtes Keton) zugänglich (Schema 10).

Die Kupplung von Isopren an $[\text{D}_2]\text{Benzylalkohol}$ resultiert im Transfer eines benzylischen Deuterids zum Allylmethyl (19 % ^2H) und Allylmethin (32 % ^2H). Diese Ergebnisse lassen auf eine reversible Hydrometallierung des weniger substituierten Olefins unter Bildung der sekundären σ -Allyl-spezies schließen. Die Isomerisierung zum stabileren primären σ -Allylhaptomer findet vor der Carbonyladdition statt, die unter Allylinversion über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft und, nach Protonolyse, zum Produkt der Carbonylallylierung führt. In gleicher Weise wird bei Aldehydkupplungen mit $[\text{D}_8]\text{Isopropylalkohol}$ als terminalem Reduktionsmittel Deuteriuminsertion am Allylmethyl (19 % ^2H) und am Allylmethin (10 % ^2H) beobachtet (Schema 12).



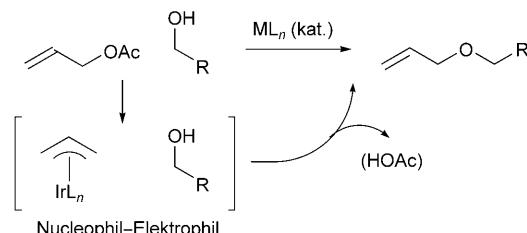
Schema 12. Isotopenmarkierungsexperimente bei Ruthenium-katalysierten transferhydrierenden Kupplungen von Isopren.

Hydrierende Carbonylallylierung mit Allylacetat als Allyldonor

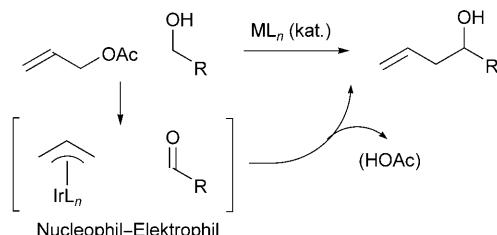
Die üblichen Methoden der Carbonylallylierung, die auf Allylalkohole, Allylcarboxylate oder Allylhalogenide als Allyldonoren zurückgreifen, erfordern für den katalytischen Umsatz stöchiometrische Mengen an metallischen Reduktionsmitteln wie SmI_2 , SnCl_2 oder Et_2Zn .^[5-8] Die Tatsache, dass die Alkoholdehydrierung unter den oben beschriebenen Bedingungen der transferhydrierenden Kupplung bereitwillig abläuft, lässt die Vermutung zu, dass eine katalytische Allyl-

acetat-vermittelte Carbonylallylierung mit „Opferalkoholen“ als terminalen Reduktionsmitteln realisierbar ist. Man kann sich auch hier vorstellen, dass ein Alkohol gleichermaßen als Reduktionsmittel und als Aldehydvorstufe dient, sodass die katalytische Carbonylallylierung von der Alkoholstufe aus möglich wäre. Der Ausgang derartiger Umwandlungen erwies sich als ungewiss; so gab es Berichte über Alkohol-Allylacetat-Kupplungen, die unter Rutheniumkatalyse zur Bildung von Enonen führten,^[29] während in anderen Fällen gefunden wurde, dass Allylacetate mit Alkoholen in Gegenwart von Iridiumkatalysatoren zu *O*-Allylierungsprodukten reagieren (Schema 13).^[30]

O-Allylierung durch konventionelle allylische Substitution:



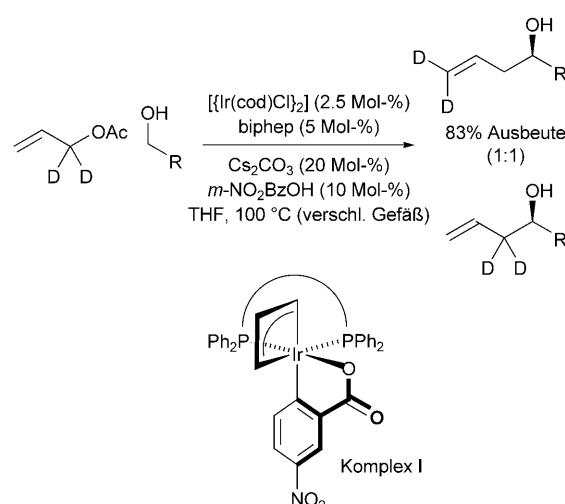
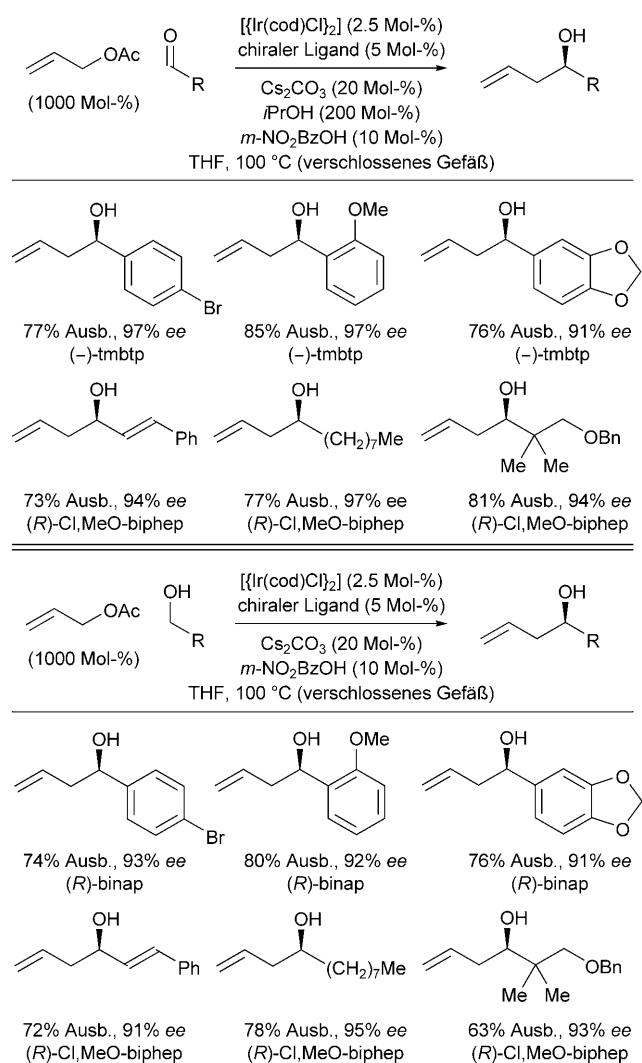
C-Allylierung durch transferhydrierende Kupplung:



Schema 13. Unterschiedliche Reaktivitäten bei der metallkatalysierten Kupplung von Allylacetaten an Alkohole.

In Gegenwart eines Iridiumkomplexes, der aus $[[\text{IrCl}(\text{cod})_2]]$ und $(-)\text{-tmbtp}$ oder $(R)\text{-Cl,MeO-biphep}$ erzeugt wird, kuppelt Allylacetat reduktiv an Arylaldehyde, Enale und aliphatische Aldehyde, wobei *C*-Allylierungsprodukte mit einem sehr hohen Grad an asymmetrischer Induktion entstehen (Schema 14, oben).^[31] Isopropylalkohol fungiert als terminales Reduktionsmittel. Das *O*-Allylierungsprodukt wird bestenfalls in Spuren beobachtet ($\leq 5\%$). Bemerkenswerterweise ist der gleiche Satz von Carbonylallylierungsprodukten aus den entsprechenden Alkoholen zugänglich. Bei Verwendung von chiralen Iridiumkatalysatoren mit *(R)*-binap oder *(R)*-Cl,MeO-biphep als Liganden wird ein hoher Grad an asymmetrischer Induktion erzielt (Schema 14, unten). Somit wird ausgehend von der Aldehyd- oder der Alkoholstufe ohne Allylmetallreagentien eine hochgradig enantioselektive katalytische Carbonylallylierung erzielt.

In Experimenten, die der Aufklärung des Katalysemechanismus dienten, wurde das *ortho*-cyclometallierte $\text{C}_6\text{O}_2\text{Bz}$ -Benzooat **I** als katalytisch relevante Spezies nachgewiesen. Das binap-Derivat von **I** wurde durch Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die Ergebnisse von Isotopenmar-



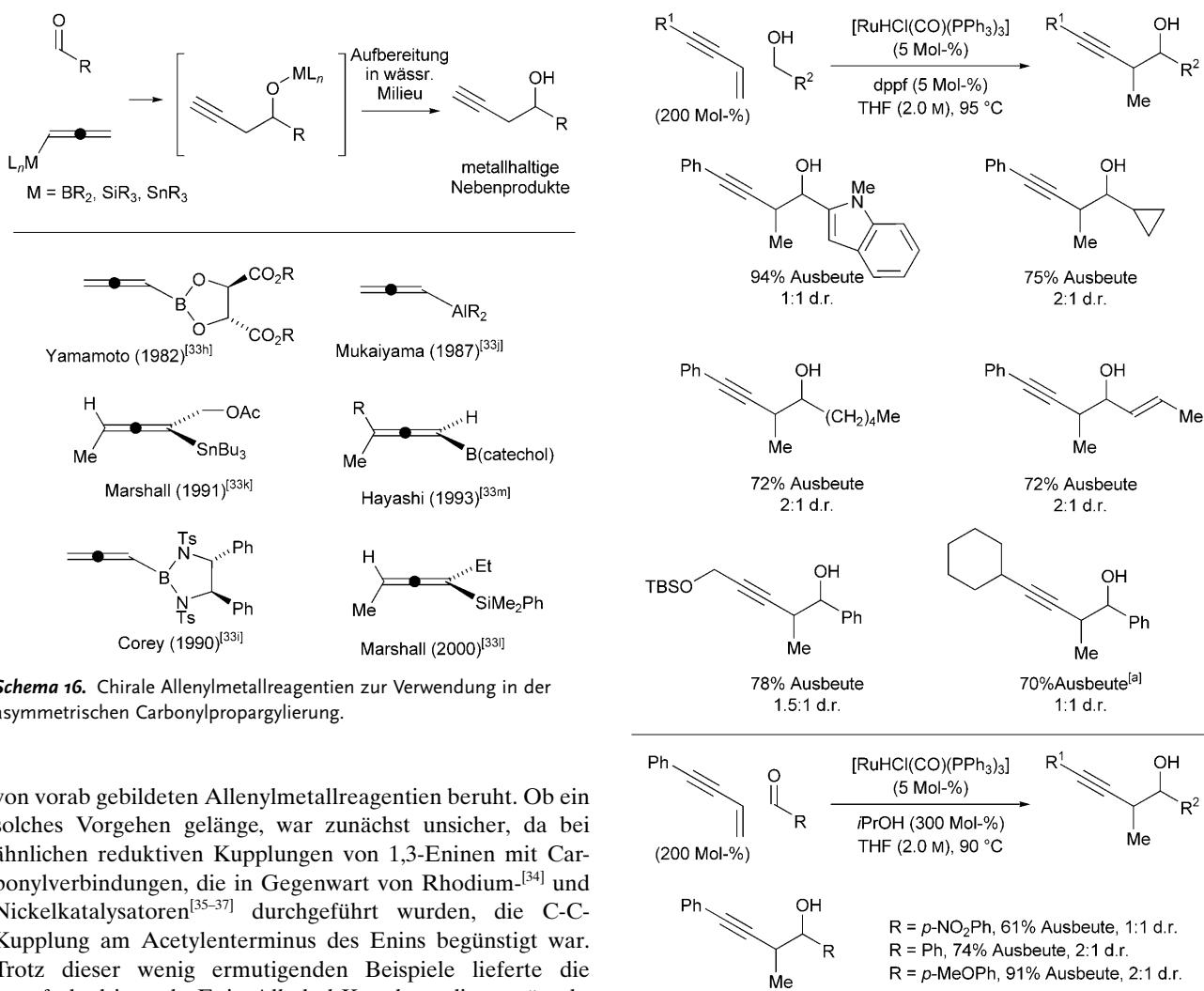
thoden für die diastereo- und enantioselektive Carbonylpropargylierung investiert.^[32] Prévost et al. fanden bereits 1950, dass Allen-Grignard-Reagentien an Carbonyladditionen teilnehmen, wobei Gemische von β-Acetylen- und α-Allencarbinolen entstehen; hierfür wurde der Begriff „Propargylumlagerung“ geprägt.^[33a,b] Eine stereokontrollierte Variante wurde 1969 von Chodkiewicz aufgezeigt,^[33c] und 1973 berichteten Lequam und Guillerm,^[33d] dass mit vorab gebildeten Allenstannanen unter Einsatz von Chloral eine Carbonylpropargylierung möglich ist. Des Weiteren zeigte Mukaiyama (1981), dass Stannane, die in situ aus Propargyl-iodiden und Zinnchlorid erzeugt werden, bei der Reaktion mit Aldehyden Gemische von β-Acetylen- und α-Allencarbinolen liefern.^[33e] Ähnliche Propargylierungen unter Verwendung von Allenylborreagentien wurden zuerst von Favre und Gaudemar (1966) beschrieben.^[33f] Danheiser (1980) berichtete als erster über Propargylierungen unter Verwendung von Allenylsiliciumreagentien.^[33g]

Die ersten asymmetrischen Propargylierungsmethoden beruhten auf chiralen Allenylmetallreagentien. Yamamoto (1982)^[33h] und Corey (1990)^[33i] konnten z. B. zeigen, dass Allenylborreagentien mit chiralen Liganden an einer asymmetrischen Carbonylpropargylierung teilnehmen, wobei ein beträchtlicher Grad an Enantioselektivität erreicht wird. Ebenso gehen Allenylstannane mit chiralen Liganden asymmetrische Carbonylpropargylierungen ein, wie erstmals von Mukaiyama (1987) berichtet wurde.^[33j] Axial-chirale Allenylstannane, Allenylsilane und Allenylborreagentien propargylieren Aldehyde enantiospezifisch, wie Marshall (1991, 2001)^[33k,l] bzw. Hayashi (1993)^[33m] fanden (Schema 16). Schließlich beschrieben Keck (1994)^[33n] und Denmark (2001)^[33p] asymmetrische Aldehydpropargylierungen mit Allenylmetallreagentien in Gegenwart von katalytischen Mengen chiraler Lewis-Säuren oder Lewis-Basen.

Wir haben über einen anderen Ansatz für die Carbonylpropargylierung nachgedacht, der auf einer C-C-verknüpfenden Transferhydrierung mit konjugierten Eninen anstelle

Hydrierende Carbonylpropargylierung mit 1,3-Eninen als Propargyldonoren

Ebenso wie bei den Carbonylallylierungen wurden enorme Anstrengungen in die Entwicklung von effizienten Me-

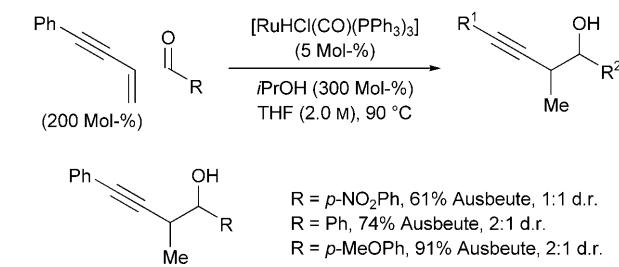


Schema 16. Chirale Allenylmetallreagentien zur Verwendung in der asymmetrischen Carbonylpropargylierung.

von vorab gebildeten Allenylmetallreagentien beruht. Ob ein solches Vorgehen gelänge, war zunächst unsicher, da bei ähnlichen reduktiven Kupplungen von 1,3-Eninen mit Carbonylverbindungen, die in Gegenwart von Rhodium-^[34] und Nickelkatalysatoren^[35-37] durchgeführt wurden, die C-C-Kupplung am Acetylterminus des Enins begünstigt war. Trotz dieser wenig ermutigenden Beispiele lieferte die transferhydrierende Enin-Alkohol-Kupplung die gewünschten Produkte der Carbonylpropargylierung als einzelne Regioisomere, wenn ein *in situ* aus $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ und dppf (1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) erzeugter Katalysator eingesetzt wurde.^[38] Iridiumkomplexe katalysieren diesen Prozess auch, die Rutheniumkatalysatoren erwiesen sich aber als effektiver.

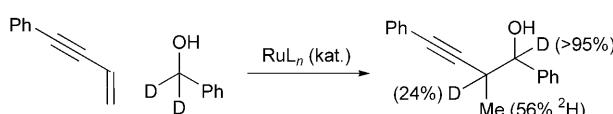
Dieses katalytische System der ersten Generation für die Enin-vermittelte Propargylierung ist auf Benzylalkohole, Allylalkohole und nicht-aktiviert aliphatische Alkohole anwendbar. 1,3-Enine mit Aryl-, Heteroaryl-, Alkyl- und Heteroalkylgruppen am Alkinterminus werden toleriert. In allen Fällen werden die Produkte in guten bis hervorragenden Ausbeuten und mit vollständiger Regioselektivität gebildet (Schema 17, oben). Unter ähnlichen Transferhydrierungsbedingungen mit Isopropylalkohol als terminalem Reduktionsmittel kann die Carbonylpropargylierung ausgehend von der Aldehydstufe mit guten bis hervorragenden Ausbeuten durchgeführt werden (Schema 17, unten). Damit gelingt die Carbonylpropargylierung in Abwesenheit vorab gebildeter Allenylmetallreagentien ausgehend von der Alkohol- oder Aldehydstufe.

Die Ruthenium-katalysierte Eninkupplung an $[\text{D}_2]\text{Benzylalkohol}$ resultiert im Transfer eines benzylischen Deuterids zum Allylmethyl (56 % ^2H) und Allylmethin (24 % ^2H). Das



Schema 17. Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von 1,3-Eninen an Alkohole und Aldehyde. [a] $m\text{-NO}_2\text{BzOH}$ (5 Mol-%) als Additiv.

zweite Deuterid bleibt vollständig am Benzylmethin des Kupplungsprodukts erhalten (Schema 18). Die Befunde sind in Einklang mit einem Mechanismus bestehend aus einer Alkoholdehydrierung unter Bildung eines Rutheniumhydrids mit anschließender reversibler Enin-Hydrometallierung unter Bildung eines Allenylrutheniumintermediats. Das hierbei gebildete Nucleophil-Elektronen-Paar aus dem Aldehyd und dem Allenylmetall greift in die Carbonyladdition ein und erzeugt unter Propargylumlagerung das Produkt der Carbonylpropargylierung. Die Entwicklung von stereokontrollierten Enin-vermittelten Propargylierungen ist somit ein loh-



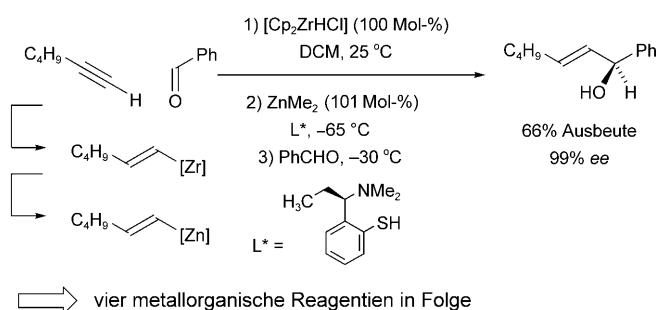
Schema 18. Isotopenmarkierung bei der Ruthenium-katalysierten trans-ferhydrierenden Kupplung eines 1,3-Enins.

nendes Ziel laufender Forschungen, zumal Enine recht zahlreich zugänglich sind.

Hydrierende Carbonylvinylierung mit Alkinen als Vinyldonoren

Der große préparative Nutzen von Allylalkoholen hatte zur Folge, dass etliche Methoden für die Herstellung dieser Verbindungen entwickelt worden sind. Unter den vorhandenen Methoden gilt die Carbonylvinylierung als besonders effizient. Nach wegweisenden Untersuchungen von Oguni (1984) und Noyori (1986)^[39] entwickelten Oppolzer (1992) und Wipf (1994)^[40-42] die enantioselektive katalytische Addition von Vinylzinkreagentien an Aldehyde. Die Erzeugung des Vinylzinkreagens beruht auf einer Alkinhydroborierung oder Hydrozirconierung mit anschließender Transmetallierung am Zink unter Verwendung von $ZnMe_2$. Dieser Ansatz erfordert die aufeinanderfolgende Verwendung von vier stöchiometrischen metallorganischen Reagentien, um das Alkin in Form eines Vinylcarbanionäquivalents zu aktivieren. Dies wiederum hat zur Folge, dass molare Äquivalente mehrerer metallhaltiger Nebenprodukte anfallen (Schema 19).

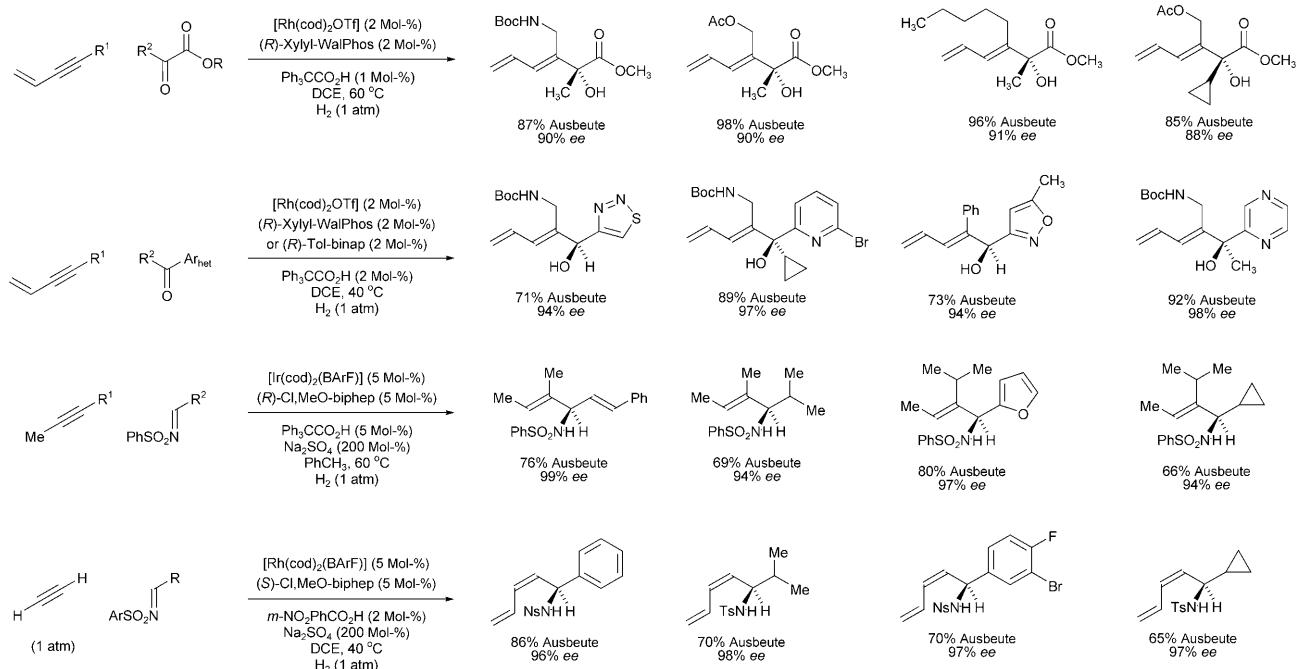
Mit der direkten reduktiven Alkin-Carbonyl-Kupplung wird die mehrfache Verwendung von stöchiometrischen metallorganischen Reagentien umgangen. Wie die Arbeitsgruppen um Ojima (1994), Crowe (1995) und Montgomery (1997) berichteten, wurde dieses Reaktivitätsmuster erstmals in Form der Rhodium-, Titan- bzw. Nickel-katalysierten Cyclisierungen von Acetylenaldehyden beobachtet.^[43-45] Auf diese ersten Arbeiten hin folgten bald intermolekulare Varianten der Nickel-katalysierten reduktiven Alkin-Carbonyl-Kupplungen.^[37,46] Während nun stöchiometrische metallorganische Reagentien vermieden werden, sind andererseits terminale Reduktionsmittel wie Hydrosilane, Hydrostannane,



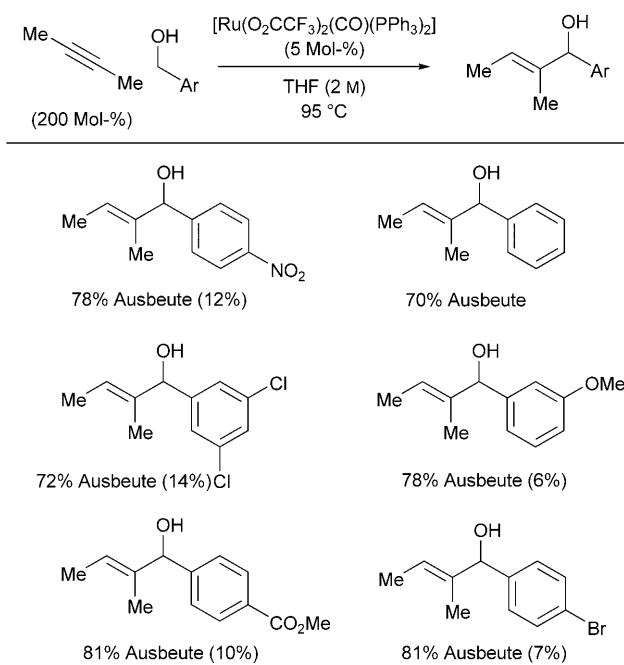
Schema 19. Carbonylvinylierung mittels stöchiometrischer Alkinhydro-metallierung.

ne, Organozinkreagentien, Organoborreagentien oder $CrCl_2$ nötig, die zu molaren Äquivalenten von Nebenprodukten führen. Unter den Bedingungen der Rhodium- und Iridium-katalysierten Hydrierung ist es dagegen möglich, reduktive Alkin-Carbonyl- und Imin-Carbonyl-Kupplungen mit hoher Regio- und Stereoselektivität ohne Bildung von Nebenprodukten durchzuführen (Schema 20).^[11,12a-c,34]

Indem Alkohole gleichermaßen als Aldehydvorstufe und als Wasserstoffquelle genutzt werden, sollte es möglich sein, die direkte Carbonylvinylierung in Abwesenheit jeglicher stöchiometrischer Reduktionsmittel und ohne Nebenprodukte zu realisieren. Vor diesem Hintergrund wurde die transferhydrierende Alkin-Alkohol-Kupplung unter den Bedingungen der Rutheniumkatalyse untersucht. In einer ersten Serie von Experimenten wurde gefunden, dass $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ die Alkin-Alkohol-Kupplung katalysiert und die gewünschten Allylalkohole bildet. Dies stellt eine direkte C-H-Vinylierung des Alkohols dar (Schema 21). Somit werden einfache, nicht-konjugierte Alkine in



Schema 20. Beispiele für die Rhodium- und Iridium-katalysierte hydrierende Kupplung von Alkinen an Carbonylverbindungen und Iminen.



Schema 21. Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Kupplung von Alkinen an Alkohole. Ausbeute der isolierten Enon-Nebenprodukte sind in Klammern angegeben.

einer Carbonyladdition, die unter milden Bedingungen von der Alkoholstufe ausgeht, als Vinylanionäquivalente aktiviert. Die Ruthenium-katalysierte transferhydrierende Alkin-Aldehyd-Kupplung ist Gegenstand derzeitiger Forschungen.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Durch die hydrierende und transferhydrierende C-C-Kupplung können nicht-stabilisierte Carbanionäquivalente aus ungesättigten Verbindungen generiert werden, wodurch die Carbonylallylierung, -propargylierung und -vinylierung ausgehend von der Aldehyd- oder Alkoholstufe in Abwesenheit von vorab gebildeten Organometallreagentien oder metallischen Reduktionsmitteln möglich ist. Die in diesem Kurzaufsatz dargelegten Kupplungen von Alkoholen mit ungesättigten Verbindungen bilden eine Methode für die direkte C-H-Funktionalisierung von Alkoholen ohne Nebenprodukte, wodurch sich zahlreiche Wege für weitere Forschungen eröffnen. Zum Beispiel könnte die transferhydrierende Ethylen-Alkohol-Kupplung die Verwendung von Diethylzink, einer selbstentzündlichen Flüssigkeit, in der Carbonylethylierung überflüssig machen. Die Kupplung von Ethylen an Bioethanol wäre eine effiziente Methode zur Herstellung von Biobutanol. Mit der Kupplung von Aminen an ungesättigte Verbindungen wäre die Iminaddition ausgehend von der Aminstufe möglich, was einen Zugang zu pharmazeutischen Verbindungen bieten würde. Diese und viele andere Herausforderungen bleiben bestehen. So wie die klassische Carbanionenchemie ein weites Feld ist, so groß ist

auch das Potenzial zur Erzeugung von Carbanionäquivalenten mittels Hydrierung und Transferhydrierung.

Eingegangen am 19. Juni 2008
Online veröffentlicht am 28. November 2008
Übersetzt von Katrin Harder, Birkenstein

- [1] Übersichten über enantioselektive Carbonylallylierungen:
a) P. V. Ramachandran, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23–35;
b) J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4880–4887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732–4739; c) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2793; d) C.-M. Yu, J. Youn, H.-K. Jung, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 463–472; e) I. Marek, G. Sklute, *Chem. Commun.* **2007**, 1683–1691; f) D. G. Hall, *Synlett* **2007**, 1644–1655.
- [2] a) B. M. Mikhailov, Y. N. Bubnov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1964**, 1874–1876; b) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295–1298; c) H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1–22.
- [3] Chirale Allylmetallreagentien: a) T. Herold, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 822–823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 768–769; b) R. W. Hoffmann, T. Herold, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 375–383; c) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4963–4965; d) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093; e) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186–8190; f) M. Reetz, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1607–1614; g) R. P. Short, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892–1894; h) E. J. Corey, C.-M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495–5496; i) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954–974; j) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488–490; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494–495; k) J. S. Panek, M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6594–6600; l) J. W. A. Kinnaird, P. Y. Ng, K. Kubota, X. Wang, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920–7921; m) B. M. Hackman, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375–4377; n) C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044–8049.
- [4] Katalytische asymmetrische Carbonylallylierungen mit Allylmetallreagentien: a) K. Furuta, M. Mouri, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 561–562; b) A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001–7002; c) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467–8468; d) S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163; e) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488–9489.
- [5] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Carbonylallylierung durch Umpolung von π -Allylen: a) Y. Tamaru in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: E. I. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York, **2002**, S. 1917–1943; b) Y. Tamaru in *Perspectives in Organopalladium Chemistry for the XXI Century* (Hrsg.: J. Tsuji), Elsevier, Amsterdam, **1999**, S. 215–231; c) T. Kondo, T.-a. Mitsudo, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1163–1179.
- [6] Ausgewählte Beispiele für Reaktionen mit nucleophilen π -Allylen: Palladium: a) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1195–1196; b) J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurosu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577–2586; c) M. Kimura, Y. Ogawa, M. Shimizu, M. Sueishi, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6903–6906; d) M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3514–3517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3392–3395; e) G. Zanoni, S. Gladiali, A. Marchetti, P. Piccinini, I. Tredici, G. Vidari, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 864–867; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 846–849; Rhodium: f) Y. Masuyama, Y.

- Kaneko, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8969–8971; Ruthenium: g) Y. Tsuji, T. Mukai, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *369*, C51–C53; h) T. Kondo, H. Ono, N. Satake, T.-a. Mitsudo, Y. Watanabe, *Organometallics* **1995**, *14*, 1945–1953.
- [7] Ausgewählte Beispiele für Carbonylallylierungen durch katalytische Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung: a) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533–2534; b) M. Bandini, P. G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Polyhedron* **2000**, *19*, 537–539; c) H. A. McManus, P. G. Cozzi, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 551–558; d) G. C. Hargaden, H. Müller-Bunz, P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *4235*–4243; e) G. C. Hargaden, T. P. O'sullivan, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 562–566.
- [8] Ein neuerer Übersichtsartikel zur katalytischen Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung: G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407–2424.
- [9] Übersichten über Carbonyl-En-Reaktionen: a) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021–1050; b) D. J. Berrisford, C. Bolm, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1862–1864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1717–1719; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335.
- [10] Nickel-katalysierte Carbonyl-En-Reaktionen: a) C.-Y. Ho, S.-S. Ng, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5362–5363; b) S.-S. Ng, C.-Y. Ho, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11513–11528.
- [11] Übersichten über wasserstoffvermittelte C-C-Kupplungen: a) H.-Y. Jang, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 653–661; b) M.-Y. Ngai, J.-R. Kong, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1063–1072; c) H. Iida, M. J. Krische, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 77–104; d) E. Skucas, M.-Y. Ngai, V. Komanduri, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1394–1401; e) F. Shibahara, M. J. Krische, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1102–1107.
- [12] Neuere Beispiele: C=X-Vinylierung: a) E. Skucas, J. R. Kong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7242–7243; b) A. Barchuk, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8432–8433; c) M.-Y. Ngai, A. Barchuk, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12644–12645; Aldol- und Mannich-Addition: d) C.-K. Jung, S. A. Garner, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 519–522; e) C.-K. Jung, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17051–17056; f) S. A. Garner, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5843–5846; g) C. Bee, H. Iida, S. B. Han, A. Hassan, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2746–2747; Acylsubstitution: h) Y.-T. Hong, A. Barchuk, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7039–7042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6885–6888.
- [13] Übersichten über verwandte Wasserstoffautotransferprozesse, die zur formalen Substitution des Hydroxyteils anstatt einer Carbonyladdition führen: a) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2410–2416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358–2364; b) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575.
- [14] Prozesse, die zur direkten katalytischen Funktionalisierung von Carbinol-C-H-Bindungen führen, sind höchst selten. Ein vereinzelter Bericht findet sich bei: L. Shi, Y.-Q. Tu, M. Wang, F.-M. Zhang, C.-A. Fan, Y.-M. Zhao, W. J. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10836–10837.
- [15] E. Skucas, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12678–12679.
- [16] J. F. Bower, E. Skucas, R. L. Patman, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15134–15135.
- [17] J. F. Bower, F. Shibahara, M. J. Krische, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] Ausgewählte Übersichten zur Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung: a) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051–1069; b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102; c) R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931–7944; d) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40–75; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73; e) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; f) R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15–32; g) K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6780–6785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6622–6627; h) R. Noyori, *Chem. Commun.* **2005**, 1807–1811; i) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236; j) T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300–1308.
- [19] Ruthenium-katalysierte Alkenhydroformylierung: P. Kalck, Y. Peres, J. Jenck, *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, *32*, 121–146.
- [20] Ruthenium-katalysierte reduktive C-C-Bindungsbildungen, die über die Stufe der Alkenhydroformylierung hinausgehen: C.-M. Yu, S. Lee, Y.-T. Hong, S.-K. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6557–6561. Siehe auch Lit. [6g,h].
- [21] Ausgewählte Übersichten zur Ruthenium-katalysierten C-C-Kupplung: a) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067–2096; b) T. Kondo, T.-a. Mitsudo, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1163–1179; c) S. Derien, F. Monnier, P. H. Dixneuf, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *11*, 1–44.
- [22] M.-Y. Ngai, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2705–2708.
- [23] J. F. Bower, R. L. Patman, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1033–1035. Eine verwandte Rhodium-katalysierte reduktive Cyclohexadien-Aldehyd-Kupplung mit elementarem Wasserstoff als terminalem Reduktionsmittel wurde beschrieben: H.-Y. Jang, R. R. Huddleston, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4208–4211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4074–4077.
- [24] a) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6338–6339; b) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14120–14122.
- [25] Eine verwandte Ruthenium-katalysierte Hydroacylierung von 1,3-Dienen mit Aldehyden als Acyldonoren: T. Kondo, N. Hiraiishi, Y. Morisaki, K. Wada, Y. Watanabe, T.-a. Mitsudo, *Organometallics* **1998**, *17*, 2131–2134.
- [26] Intermolekulare Nickel-katalysierte reduktive Dien-Aldehyd-Kupplungen: a) M. Kimura, A. Ezoe, K. Shibata, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4033–4034; b) M. Takimoto, Y. Hiraga, Y. Sato, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4543–4546; c) M. Kimura, H. Fujimatsu, A. Ezoe, K. Shibata, M. Shimizu, S. Matsumoto, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 410–413; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 397–400; d) M. Kimura, K. Shibata, Y. Koudahashi, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6789–6793; e) M. Kimura, A. Ezoe, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3712–3714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3600–3602; f) T.-P. Loh, H.-Y. Song, Y. Zhou, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2715–2717; g) Y. Sato, R. Sawaki, N. Saito, M. Mori, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 656–662; h) L. Bareille, P. Le Gendre, C. Moïse, *Chem. Commun.* **2005**, 775–777; i) M. Kimura, A. Ezoe, M. Mori, K. Iwata, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8559–8568; j) Y. Yang, S.-F. Zhu, H.-F. Duan, C.-Y. Zhou, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2248–2249; k) Y. Sato, Y. Hinata, R. Seki, Y. Oonishi, N. Saito, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5597–5599.
- [27] Übersicht zur Nickel-katalysierten reduktiven Dien-Aldehyd-Kupplung: a) Y. Tamaru, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 215–231; b) S.-i. Ikeda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5276–5278; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5120–5122; c) J. Montgomery, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3980–3998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890–3908; d) *Modern Organometallic Chemistry* (Hrsg.: Y. Tamaru), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; e) M. Kimura, Y. Tamaru, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 173–207.
- [28] A. Dobson, S. D. Robinson, M. F. Uttley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1975**, 370–377.
- [29] T. Kondo, T. Mukai, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 487–489.

- [30] a) F. Lopez, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426–3427; b) H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3474–3477; c) C. Shu, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4898–4901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794–4797; d) J. P. Roberts, C. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2679–2682; e) S. Ueno, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1954–1957; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1928–1931.
- [31] a) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340–6341; b) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899.
- [32] Übersichten zur Carbonylpropargylierung mit Allenylmetallreagentien: a) J.-L. Moreau in *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1980**, S. 363–413; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31–48; c) B. W. Gung, *Org. React.* **2004**, *64*, 1–113; d) J. A. Marshall, B. W. Gung, M. L. Grachan in *Modern Allene Chemistry* (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 493–592; e) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153–8166.
- [33] Bahnbrechende Arbeiten zur Carbonylpropargylierung: a) C. Prévost, M. Gaudemar, J. Honigberg, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1950**, *230*, 1186–1188; b) J. H. Wotiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1639–1642; c) M. Karila, M. L. Capmau, W. Chodkiewicz, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1969**, *269*, 342–345; d) M. Lequan, G. Guillerm, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 153–164; e) T. Mukaiyama, T. Harada, *Chem. Lett.* **1981**, 621–624; f) E. Favre, M. Gaudemar, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1966**, *263*, 1543–1545; g) R. L. Danheiser, D. J. Carini, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3925–3927; h) R. Haruta, M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667–7669; i) E. J. Corey, C.-M. Yu, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878–879; j) N. Minowa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3697–3704; k) J. A. Marshall, X.-J. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3211–3213; l) J. A. Marshall, K. Maxson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 630–633; m) Y. Matsumoto, M. Naito, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1468–1469; n) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, X. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8323–8324; o) S. E. Denmark, T. Wynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199–6200.
- [34] Rhodium-katalysierte reduktive Kupplungen von 1,3-Enin an Carbonylverbindungen und Imine: a) H.-Y. Jang, R. R. Huddleston, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4664–4668; b) J.-R. Kong, C.-W. Cho, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11269–11276; c) J.-R. Kong, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 718–719; d) V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448–16449; e) Y.-T. Hong, C.-W. Cho, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3745–3748.
- [35] Nickel-katalysierte reduktive Kupplungen von 1,3-Enin an Carbonylverbindungen: a) K. M. Miller, T. Luanphaisarnnont, C. Molinaro, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4130–4131; b) K. M. Miller, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3077–3080; c) K. M. Miller, E. A. Colby, K. S. Woodin, T. F. Jamison, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1533–1536.
- [36] Wegweisende Arbeiten zur Nickel-katalysierten reduktiven Alkin-Carbonyl-Kupplung finden sich in Lit. [45a].
- [37] Übersichten zur Nickel-katalysierten reduktiven Alkin-Carbonyl-Kupplung: a) J. Montgomery, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3980–3998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890–3908; b) J. Montgomery, G. J. Sormunen, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 1–23; c) R. M. Moslin, K. Miller-Moslin, T. F. Jamison, *Chem. Commun.* **2007**, 4441–4449.
- [38] R. L. Patman, V. M. Williams, J. F. Bower, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5298–5301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5220–5223.
- [39] a) N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823–2824; b) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072.
- [40] Enantioselektive katalytische Addition von Vinylzinkreagentien an Aldehyde: a) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170–173; b) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593–1594; c) K. Soai, K. Takahashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1257–1258; d) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197–5200; e) W. Oppolzer, R. N. Radinov, J. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607–2610; f) P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454–6455; g) W. Oppolzer, R. N. Radinov, E. El-Sayed, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766–4770; h) S. Dahmen, S. Bräse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119–4122; i) Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225–12231; j) J.-X. Ji, L.-Q. Qiu, C. W. Yip, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589–1590; k) A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10677–10683; l) D.-H. Ko, S.-W. Kang, K. H. Kim, Y. Chung, D.-C. Ha, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 35–36; m) C. M. Sprout, M. L. Richmond, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6666–6673; n) S.-J. Jeon, Y. K. Chen, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1729–1732; o) F. Lauterwasser, J. Gall, S. Höfener, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2068–2074; p) S.-J. Jeon, E. L. Fisher, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9618–9619; q) L. Salvi, S.-J. Jeon, E. L. Fisher, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16119–16125.
- [41] Übersichten zur katalytischen enantioselektiven Aldehydvinyllierung mit Organozinkreagentien: a) P. Wipf, C. Kendall, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1778–1784; b) P. Wipf, R. L. Nunes, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1269–1279.
- [42] Katalytische enantioselektive Ketonvinyllierung mit Organozinkreagentien: a) H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538–6539; b) H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355–8361; c) S.-J. Jeon, H. Li, C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448–455.
- [43] I. Ojima, M. Tzamarioudaki, C.-Y. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3643–3644.
- [44] a) W. E. Crowe, M. J. Rachita, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6787–6788; b) eine verwandte Studie: N. M. Kableau, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6785–6786.
- [45] Intramolekulare Nickel-katalysierte reduktive Alkin-Carbonyl-Kupplung: a) E. Oblinger, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9065–9066; b) X.-Q. Tang, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6098–6099; c) X.-Q. Tang, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6950–6954; d) B. Knapp-Reed, G. M. Mahandru, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13156–13157.
- [46] Intermolekulare Nickel-katalysierte reduktive Alkin-Carbonyl-Kupplung: a) W.-S. Huang, J. Chan, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4221–4223; b) K. M. Miller, W.-S. Huang, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3442–3443; c) K. Takai, S. Sakamoto, T. Isshiki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 653–655; d) G. M. Mahandru, G. Liu, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3698–3699.
- [47] R. L. Patman, M. R. Chaulagain, V. M. Williams, M. J. Krische, Manuskript in Vorbereitung.