

# Katalytische enantioselektive C-H-Funktionalisierung von Alkoholen durch redoxgesteuerte Addition an die Carbonylgruppe: Wasserstoff-Ausleihe und Kohlenstoff-Rückgabe

John M. Ketcham, Inji Shin, T. Patrick Montgomery und Michael J. Krische\*

Enantioselektive Katalyse · Iridium · Polyketide ·  
Ruthenium · Transferhydrierung

Die Verwendung von Alkoholen und ungesättigten Reaktanten zur redoxvermittelten Bildung von Nucleophil-Elektrophil-Paaren stellt einen breiten, neuartigen Ansatz in der Chemie der Carbonyl-Addition dar. Mit dieser Vorgehensweise lassen sich diskrete Redoxmanipulationen, die oftmals für die Erzeugung von Carbonyl-Elektrophilen und vormetallierten Kohlenstoff-zentrierten Nucleophilen benötigt werden, vermeiden. Die Methode begründet eine neue Klasse von enantioselektiven C-C-Kupplungen, die durch Iridium- oder Rutheniumkomplexe katalysiert werden.

## 1. Einführung

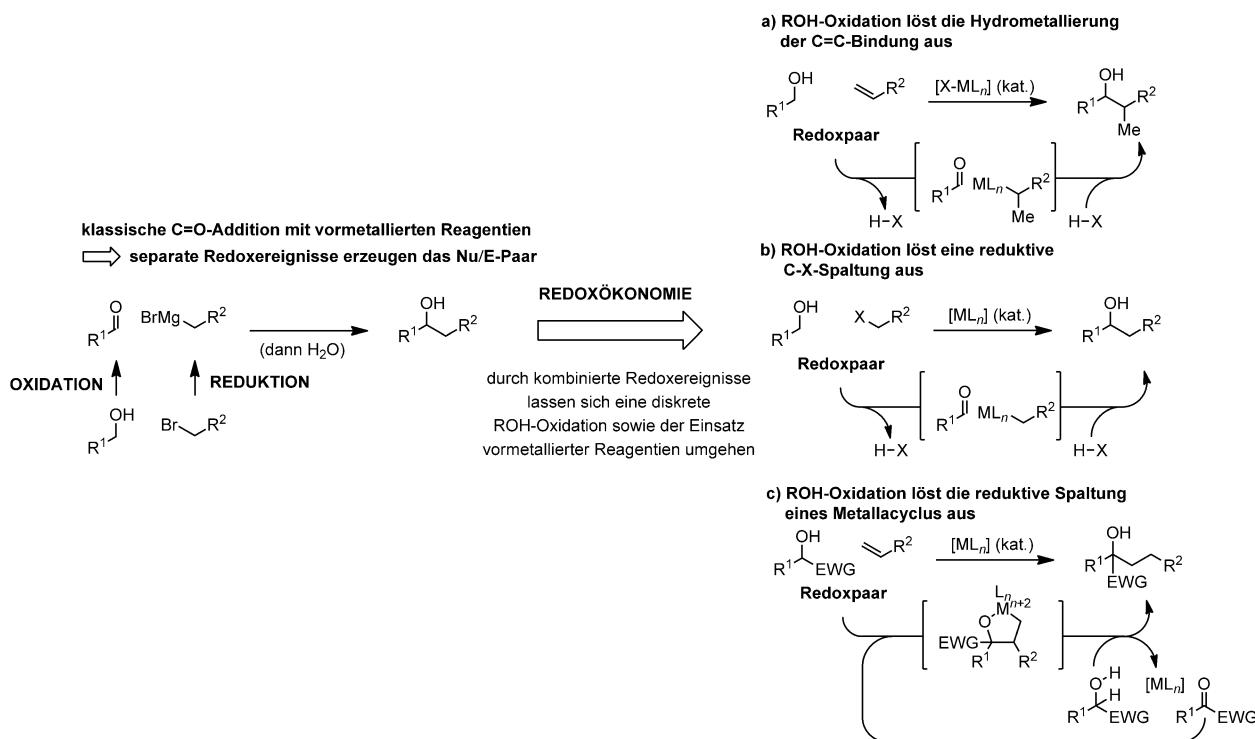
Da organische Moleküle als aus Kohlenstoff und Wasserstoff aufgebaute Verbindungen definiert sind, bilden stereoselektive, atomeffiziente Methoden zum Gerüstaufbau (Addition, Eliminierung oder Umverteilung von Wasserstoff ohne dass diskrete Oxidationsstufen eingestellt werden; nicht-konstruktive Umwandlungen von funktionellen Gruppen) einen natürlichen Endpunkt der Evolution von Syntheseverfahren.<sup>[1]</sup> Diese Auffassung von Syntheseeffizienz beinhaltet stillschweigend die Bedeutung kombinierter Redoxereignisse („Redoxökonomie“),<sup>[2]</sup> von Chemo-, Regio- und Stereoselektivität,<sup>[3]</sup> einer schutzgruppenfreien Synthese<sup>[4]</sup> sowie einer Minimierung der Voraktivierung, die als Grad der Separation zwischen Reagens und Ausgangsstoff definiert ist.<sup>[5]</sup> Umwandlungen und Strategien, die diese Idealvorstellungen einhalten, sind inhärent verfahrensrelevant.<sup>[6]</sup>

Die Anwendung dieser Konzepte auf die Chemie der Addition an die Carbonylgruppe offenbart eine signifikante Perspektive für innovative Entwicklungen. In klassischen Additionen an Carbonylgruppen werden vormetallierte C-Nucleophile und Carbonylverbindungen typischerweise über

separate Redoxreaktionen gebildet: Eine diskrete Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden wird oft genutzt, um Carbonyl-Elektrophile zu erzeugen, während diskrete Reduktionen als Zugang zu metallorganischen Nucleophilen dienen. Indem man das intrinsische Reduktionsvermögen von Alkoholen ausnutzt, können redoxvermittelte Additionen an Carbonylgruppen entwickelt werden, bei denen der Wasserstofftausch zwischen dem Alkohol und dem ungesättigten Reaktanten auf dem Weg zu den Produkten einer formalen C-H-Funktionalisierung über die Addition an die Carbonylgruppe kurzlebige Nucleophil-Elektrophil-Paare erzeugt.<sup>[7]</sup> Bisher wurden drei hauptsächliche Mechanismen der C-C-Kupplung unter Alkoholoxidation nachgewiesen: A) Hydrometallierung der C=C- $\pi$ -Bindung, B) reduktive Spaltung der C-X-Bindung und C) Transferhydrogenolyse von Oxametallacyclen (Abbildung 1).

Basierend auf den vorstehend genannten Mechanismen gibt dieser Kurzaufsatz einen Überblick über katalytische enantioselektive Verfahren zur C-C-Kupplung durch C-H-Funktionalisierung von Alkoholen. Ähnliche redoxvermittelte C-H-Funktionalisierungen von Alkoholen, die nicht asymmetrisch erfolgen, werden an anderer Stelle behandelt.<sup>[7]</sup> Für die meisten hier beschriebenen C-C-Kupplungen von Alkoholen wurden auch entsprechende reduktive Kupplungen von Aldehyden beschrieben,<sup>[7]</sup> die wir aber nicht behandeln wollen. Dehydrierende C-C-Kupplungen, die in einer formalen Alkoholsubstitution resultieren – so genannte Borrowing-Hydrogen- oder Wasserstoffautotransferprozesse –, radikalvermittelte C-C-Kupplungen von Alkoholen und Verfahren mit stöchiometrischen Oxidationsmitteln werden ebenfalls nicht erörtert.<sup>[8,9]</sup>

[\*] J. M. Ketcham, I. Shin, T. P. Montgomery, Prof. M. J. Krische  
University of Texas at Austin  
Department of Chemistry and Biochemistry  
1 University Station – A5300, Austin, TX 78712-1167 (USA)  
E-Mail: mkrische@mail.utexas.edu



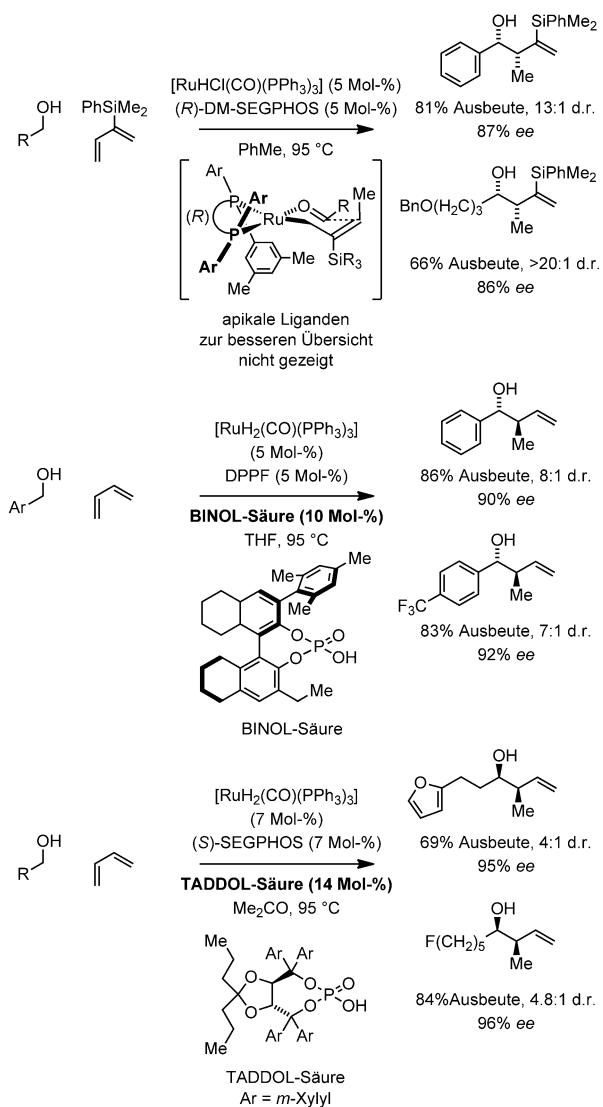
**Abbildung 1.** Redoxökonomie bei der Addition an die Carbonylgruppe: drei allgemeine Mechanismen, die für die redoxvermittelte C-H-Funktionalisierung von Alkoholen nachgewiesen wurden.

## 2. Hydrometallierungen

2007 haben wir in einer Serie von Experimenten die ersten katalytischen C-C-Kupplungen von primären Alkoholen basierend auf der Bildung von Nucleophil-Elektrophil-Paaren aus Redoxpaaren von Reaktanten vollzogen.<sup>[10a]</sup> Es wurden Iridium-<sup>[10]</sup> und Rutheniumkatalysatoren<sup>[11]</sup> eingesetzt, und die Umwandlungen liefen so ab, dass die Dehydrierung des Alkohols die Hydrometallierung eines  $\pi$ -ungesättigten Reagens auslöst. Als Reagentien wurden Allene,<sup>[10a,d,11d]</sup> Diene,<sup>[10b,c,11a,e]</sup> Enine<sup>[11b]</sup> und Alkine<sup>[11c]</sup> verwendet. Durch die Dehydrierung bildet sich ein Reaktionspaar aus einem Aldehyd und einer metallorganischen Verbindung, das eine Addition an die Carbonylgruppe eingeht (Abbildung 1, Mechanismus A). Auf der Grundlage dieses Reaktivitätsmusters wurde eine Reihe von katalytischen enantioselektiven Hydrohydroxyalkylierungen von Dienen entwickelt (Schema 1).<sup>[12]</sup> Unter Verwendung des im Schema gezeigten 2-Silylsubstituierten Butadiens, das aus Chloropren hergestellt wurde, und von chiralen (R)-DM-SEGPHOS-Rutheniumkatalysatoren wird die *syn*-diastereoselektive und enantioselektive C-C-Kupplung über geometrisch definierte  $\sigma$ -Allylruthenium-Zwischenstufen erreicht.<sup>[12a]</sup> Die direkte Verwendung von Butadien selbst, einem in großen Mengen anfallenden Produkt beim Cracken von Erdöl, wäre ideal. Bei Verwendung eines chiralen Rutheniumkatalysators mit dem gezeigten, von H<sub>8</sub>-BINOL abgeleiteten Phosphat-Gegenion, das durch die Säure-Base-Reaktion von [RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] mit der chiralen Phosphorsäure in Gegenwart von DPPF gebildet wird, erfolgt die Hydrohydroxyalkylierung von Bu-

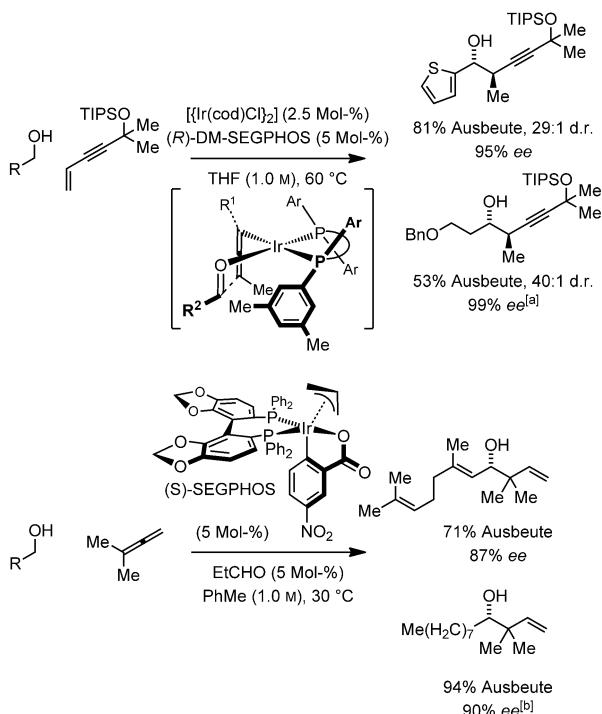
tadien mit primären Benzylalkoholen mit guten *anti*-Diastereoselektivitäten und Enantioselektivitäten.<sup>[12b]</sup> Bemerkenswerterweise resultiert eine umgekehrte Diastereoselektivität, wenn ein Rutheniumkatalysator eingesetzt wird, der *in situ* aus [RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], (S)-SEGPHOS und der gezeigten, von TADDOL abgeleiteten Phosphorsäure erzeugt wurde.<sup>[12c]</sup> Es scheint, dass durch das basischere, von TADDOL abgeleitete Phosphat-Gegenion die kinetische Selektivität bei der Hydrometallierung des *s-cis*-Konformers von Butadien unter Bildung des (*Z*)- $\sigma$ -Crotylruthenium-Haptomers erhalten bleibt, indem das Ausmaß der koordinativen Ungesättigtheit abgeschwächt wird, die ansonsten die Isomerisierung zum (*E*)- $\sigma$ -Crotylruthenium-Haptomer beschleunigt. Mit derartigen Hydrohydroxyalkylierungen von Dienen wird die Bildung von stöchiometrischen Nebenprodukten umgangen, und sie können als von der Alkohol-Oxidationsstufe ausgehende Carbonylcrotylierungen aufgefasst werden.

Auch Iridiumkomplexe katalysieren enantioselektive C-C-Kupplungen, wobei Wasserstoff von Alkoholen auf  $\pi$ -ungesättigte Reaktanten übertragen und so die Bildung von Nucleophil-Elektrophil-Paaren eingeleitet wird (Schema 2).<sup>[13]</sup> Die Einwirkung von Alkoholen auf 1,3-Enine in Gegenwart eines (R)-SEGPHOS- oder (R)-DM-SEGPHOS-modifizierten Iridiumkatalysators führt zu Allenyliridium-Aldehyd-Paaren, die sich unter Bildung von enantiomerenangereicherten Produkten der Carbonyl-*anti*-( $\alpha$ -Methyl)propargylierung verbinden.<sup>[13c]</sup> Bei diesen Umwandlungen erfolgt ein präziser Chiralitätstransfer vom Phosphanliganden zur Allenyliridium-Zwischenstufe (axiale  $\rightarrow$  axiale Chiralität) und zum Reaktionsprodukt (axiale Chiralität  $\rightarrow$



**Schema 1.** Rutheniumkatalysierte Hydrohydroxyalkylierung von Dienen: von der Alkohol-Oxidationsstufe ausgehende diastereo- und enantioselektive Carbonylcrotylierung.<sup>[a]</sup> [a] Die Ausbeuten beziehen sich auf die mittels Kieselgelchromatographie isolierten Verbindungen. (R)-DM-SEGPHOS = [(R)-(+)-5,5'-Bis(di[3,5-xylyl]phosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol]; DPPF = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen; (S)-SEGPHOS = (S)-(-)-5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol.

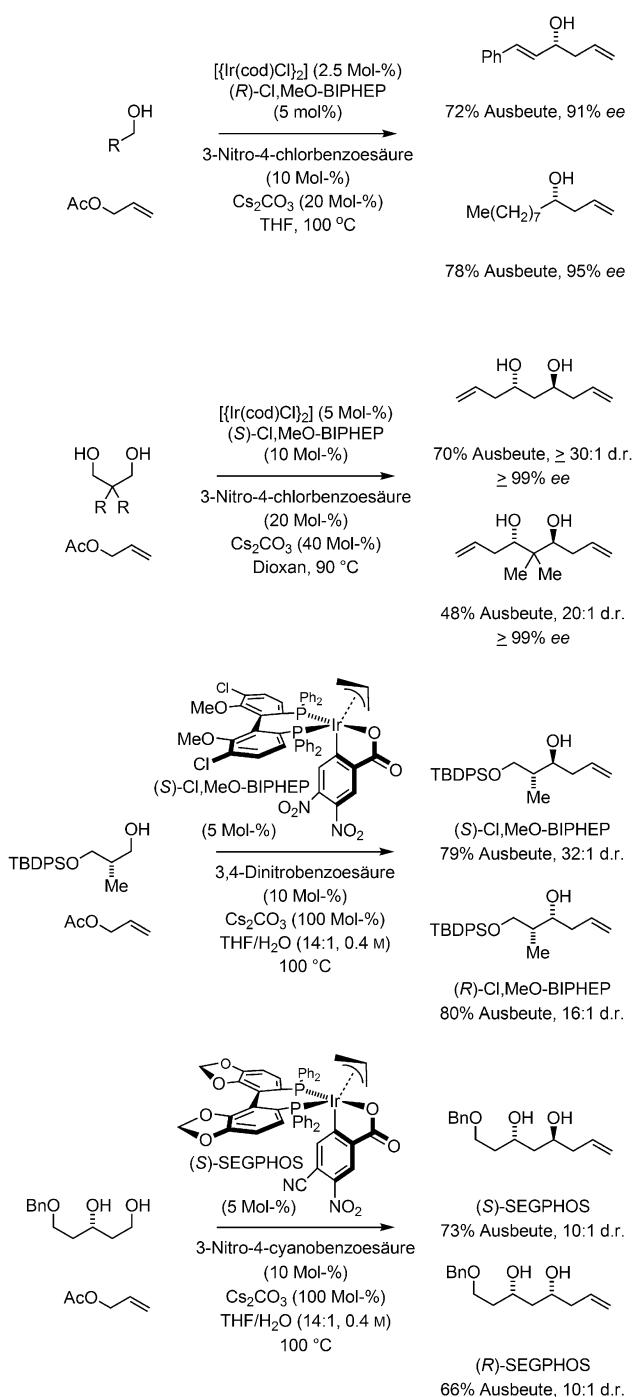
Punktchiralität). Unter Verwendung des gezeigten *ortho*-cyclometallierten Iridium-*C,O*-benzoat-Komplexes, der aus  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , (S)-SEGPHOS, Allylacetat und 3-Nitrobenzoësäure gebildet wird,<sup>[14]</sup> verbinden sich Alkohole und 1,1-Dimethylallen über *n*-Prenyliridium-Zwischenstufen zu *tert*-Prenylierungsprodukten. Hierbei ist die beobachtete enantiofaciale Selektivität entgegengesetzt der Selektivität, die bei ähnlichen Allylierungen und Crotylierungen festgestellt wurde, die durch *ortho*-cyclometallierte Iridium-*C,O*-benzoate in Kombination mit Allylacetat oder  $\alpha$ -Methylallylacetat katalysiert werden.<sup>[13b]</sup>



**Schema 2.** Iridiumkatalysierte Hydrohydroxyalkylierung eines 1,3-Enins bzw. Allens: von der Alkohol-Oxidationsstufe ausgehende enantioselektive Carbonylpropargylierung bzw. Carbonyl-*tert*-Prenylierung.<sup>[a]</sup> [a] Wie in Schema 1 angegeben. [b] (R)-SEGPHOS wurde als Ligand verwendet, PhCF<sub>3</sub> wurde als Lösungsmittel eingesetzt. [c] 50 °C.

### 3. Reduktive Spaltung der C-X-Bindung

Ein wichtiger Schritt hin zu dem langfristigen Ziel einer Grignard-Addition an Carbonylgruppen, bei der die Alkoholoxidation eine reduktive Spaltung der C-X-Bindung (X = Halogenid oder Pseudoalogenid) bewirkt und auf diese Weise Paare aus Carbonylverbindung und metallorganischer Verbindung bildet, war die Entwicklung von redoxvermittelten C-C-Kupplungen primärer Alkohole mit Allylacetat (Schema 3).<sup>[15]</sup> In den ersten Studien wurde der *ortho*-cyclo-metallierte Iridium-*C,O*-benzoat-Katalysator eingesetzt, der *in situ* aus  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , einem chiralen Phosphanliganden, Allylacetat und 3-Nitrobenzoësäure erzeugt wurde. Aliphatische Alkohole, Allyl- und Benzylalkohole wurden in die entsprechenden Homoallylalkohole mit durchweg hohen Enantioselektivitäten überführt.<sup>[15a-c]</sup> Ganz wesentlich ist, dass durch den direkten Einsatz von Alkoholen als Reaktionspartner für die C-C-Kupplung Verfahren der Carbonylallylierung zugängig gemacht werden, die mit herkömmlichen Allylmetallreagentien nicht realisierbar sind.<sup>[16]</sup> So bietet die zweifache enantioselektive Allylierung von 1,3-Diolen Zugang zu *C<sub>2</sub>*-symmetrischen Addukten, die auf anderen Wegen sehr aufwendig hergestellt werden müssen.<sup>[15d]</sup> Die Reaktionsprodukte werden als einzelne Enantiomere isoliert, da das Nebenenantiomeren des Monoaddukts in das *meso*-Stereoisomeren umgewandelt wird.<sup>[17]</sup> Die beobachtete höhere Aktivität von Iridiumkomplexen, die mittels herkömmlicher Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt wurden, ermöglichte er-



**Schema 3.** Iridiumkatalysierte C-C-Kupplung von primären Alkoholen mit Allylacetat: von der Alkohol-Oxidationsstufe ausgehende enantioselektive Carbonylallylierung.<sup>[a]</sup> [a] Wie in Schema 1 angegeben.

weitere Anwendungen, z. B. in der diastereoselektiven C-H-Allylierung von chiralen  $\beta$ -stereogenen Alkoholen.<sup>[15e]</sup> Mit diesem Verfahren wird die separate Bildung von konfigurationslabilen chiralen  $\alpha$ -stereogenen Aldehyden umgangen, die oftmals nicht ohne Beeinträchtigung der Enantiomerenreinheit aufbewahrt oder der Kieselgelchromatographie unterzogen werden können.<sup>[18]</sup> Bemerkenswert ist, dass auf-

grund einer kinetischen Bevorzugung der Dehydrierung von primären Alkoholen der gezeigte chromatographisch gereinigte Iridiumkomplex die regioselektive C-H-Allylierung von Polyolen katalysiert,<sup>[15f]</sup> was Schutzgruppenoperationen überflüssig macht und gesonderte Redoxbehandlungen von Alkoholen zu Aldehyden vermeidet.

Bei den durch *ortho*-cyclometallierte Iridium-*C,O*-benzoat-Komplexe katalysierten C-H-Funktionalisierungen von Alkoholen bestätigen die experimentellen Befunde den vorgeschlagenen allgemeinen Katalysemechanismus (Abbildung 2). Die Dehydrierung des Alkohols führt zur Bildung eines Aldehyds und eines Iridium(III)-hydrids, das deprotoniert wird, wodurch sich ein anionisches Iridium(I)-*C,O*-benzoat bildet. Die elektrolytische Dissoziation von Allylacetat liefert ein  $\pi$ -Allyl, das über das  $\sigma$ -Allyl an den Aldehyd addiert, und es bildet sich das homoallylische Iridiumalkoholat. Dessen Protonolyse durch den primären Alkohol schließt den Katalyzyklus. Mechanistische Studien bestätigen, dass elektronenziehende Gruppen in 4-Position der Benzoateinheit die Lewis-Acidität am Iridium erhöhen, wodurch die Geschwindigkeitsbestimmende Addition an die Carbonylgruppe gegenüber konkurrierenden Prozessen beschleunigt wird. Beispielsweise bleibt in der Reaktion von primären Alkoholen mit  $\alpha$ -Methylallylacetat unter Bildung von Produkten der C-H-Crotylierung (Schema 4)<sup>[19a,b]</sup> die kinetische Selektivität der Bildung der (*E*)- $\sigma$ -Crotyliridium-Zwischenstufe erhalten (stereospezifische Bildung des *anti*-Diastereomers), wenn die Geschwindigkeit der Addition an die Carbonylgruppe im Vergleich zur Isomerisierung der  $\sigma$ -Crotyliridium-Zwischenstufe zum (*Z*)-Isomer (stereospezifische Bildung des *syn*-Diastereomers) erhöht wird. Einkristall-Röntgenbeugungsanalysen ergaben längere *C*-Ir-, *O*-Ir- und *P*-Ir-Bindungen in den elektronenärmeren *C,O*-Benzooat-Komplexen, was auf erhöhte Lewis-Aciditäten hinweist.<sup>[15c]</sup> Diese feinen Effekte wurden ausgenutzt, um eine zweifache C-H-Crotylierung von 2-Methyl-1,3-propandiol unter Bildung des gezeigten pseudo-*C<sub>2</sub>*-symmetrischen Polypropionat-Stereoquintetts zu entwickeln.<sup>[19c]</sup> Aufgrund des oben erwähnten Verstärkungseffekts<sup>[17]</sup> liefert die zweifache Crotylierung von 2-Methyl-1,3-propandiol sehr selektiv ein einzelnes aus 16 möglichen Stereoisomeren (Schema 4).

Was den Anwendungsbereich betrifft, katalysieren die cyclometallierten Iridium-C,O-benzoat-Komplexe die C-C-Kupplung von primären Benzyl- und Allylalkoholen sowie aliphatischen Alkoholen mit einer vielfältigen Auswahl an  $\pi$ -Allyl-Vorstufen. So sind Reaktionen von  $\alpha$ -substituierten Allylcarboxylaten mit monosubstituierten Alkengruppen besonders leicht durchführbar, wie die *anti*-diastereoselektive und enantioselektive  $\alpha$ -(Hydroxymethyl)allylierung,<sup>[20a]</sup>  $\alpha$ -(Trimethylsilyl)allylierung<sup>[20b]</sup> und  $\alpha$ -(Trifluormethyl)allylierung<sup>[20c]</sup> von primären Alkoholen veranschaulicht (Schema 5). Bei allylischen Pronucleophilen, die einen höheren Grad der Alkensubstitution aufweisen (Schema 6),<sup>[21]</sup> verhindert die verringerte Stabilität des Alken- $\pi$ -Komplexes<sup>[22]</sup> die elektrolytische Dissoziation der allylischen Abgangsgruppe zur Bildung der nucleophilen  $\pi$ -Allyliridium-Zwischenstufe. Bei katalytischen enantioselektiven C-H-Methallylierungen von Alkoholen<sup>[21a]</sup> wird die kürzere Lebensdauer des stärker substituierten Alken- $\pi$ -Komplexes durch die Verwendung

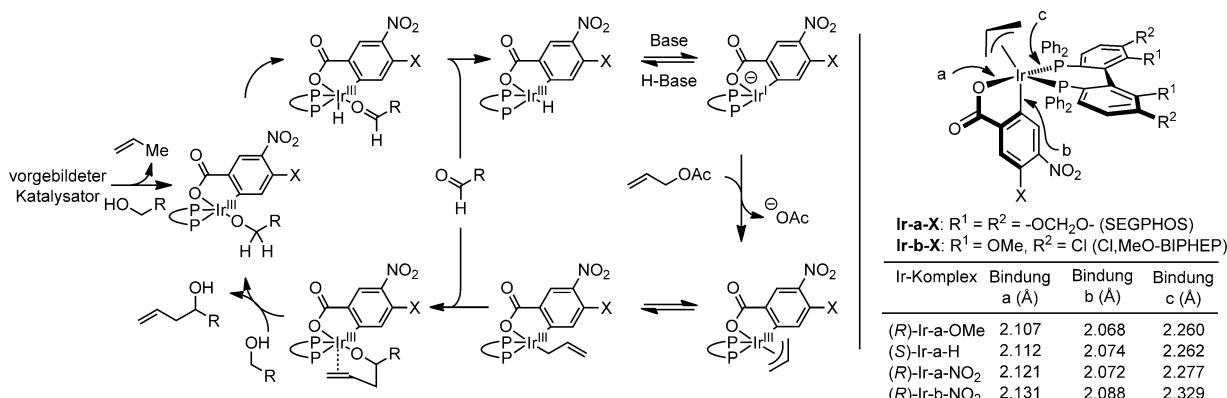
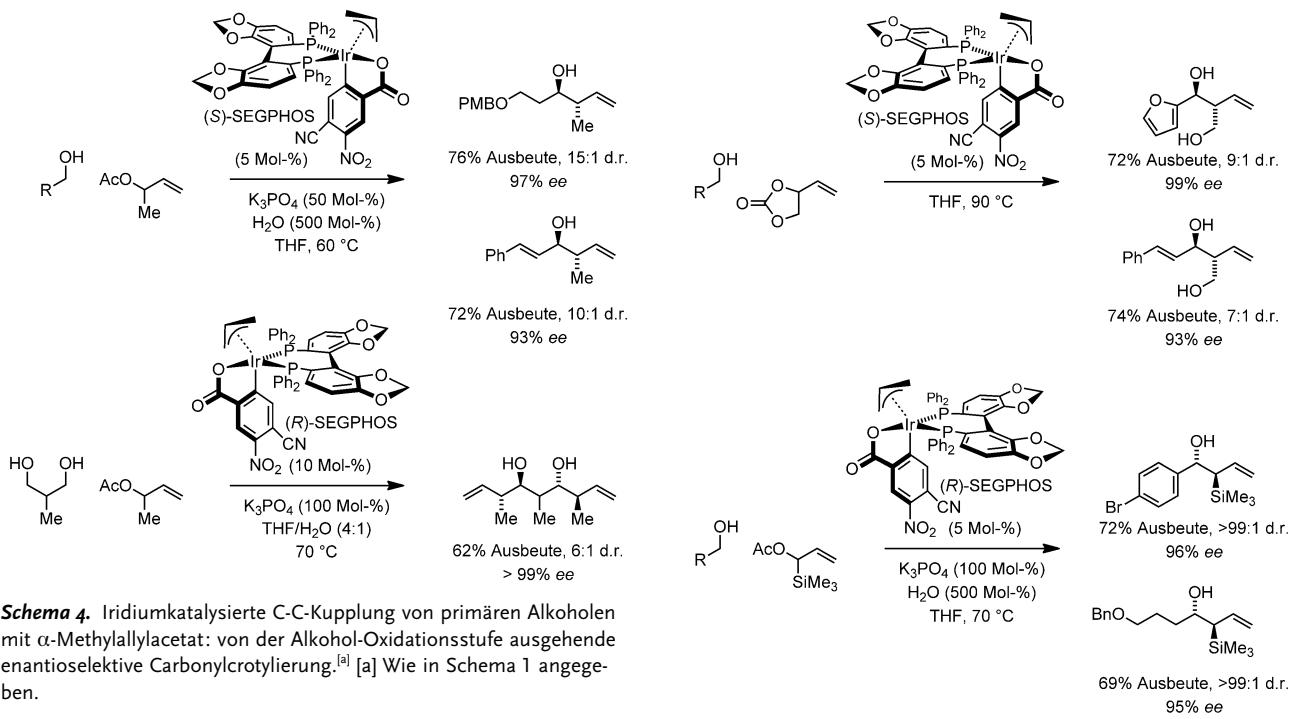
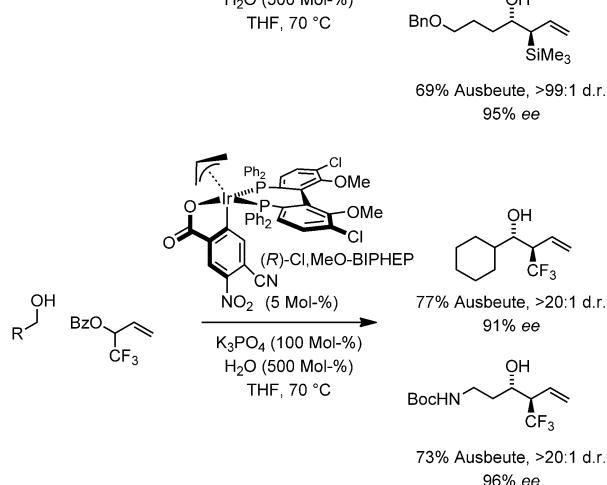


Abbildung 2. Allgemeiner Katalysemechanismus und ausgewählte Bindungslängen einer Reihe von  $\pi$ -Allyliridium-C,O-benzoat-Komplexen, erhalten durch Einkristall-Röntgenbeugungsanalyse.



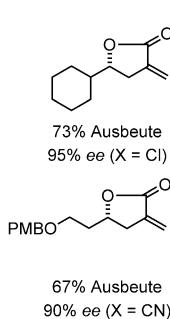
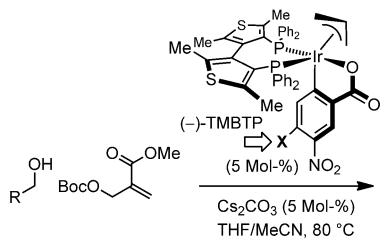
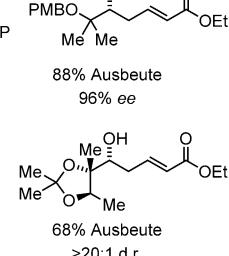
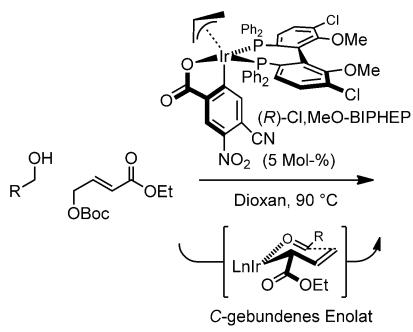
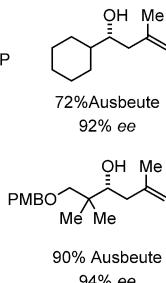
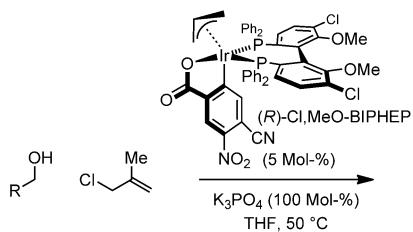
Schema 4. Iridiumkatalysierte C-C-Kupplung von primären Alkoholen mit  $\alpha$ -Methylallylacetat: von der Alkohol-Oxidationsstufe ausgehende enantioselektive Carbonylcrotylierung.<sup>[a]</sup> [a] Wie in Schema 1 angegeben.

einer reaktiveren Chlorid-Abgangsgruppe kompensiert. Die sterische Destabilisierung des Alken- $\pi$ -Komplexes, die von einem höheren Grad der Alkensubstitution herrihrt, kann durch die Einführung von LUMO-senkenden Substituenten, die die  $\pi$ -Rückbindung verstärken, aufgehoben werden.<sup>[23]</sup> Bei dem gezeigten  $\gamma$ -Acetoxycrotonat<sup>[21b]</sup> ermöglicht die erhöhte  $\pi$ -Acidität des Allyldonors die C-H-Funktionalisierung von primären Alkoholen unter Bildung vinyloger Aldolprodukte. Hier deutet die lineare Regioselektivität infolge der erhöhten sterischen Anforderung des unbeständigen Aldehyds auf ein dem Curtin-Hammett-Prinzip folgendes Szenario hin, insofern die Addition an die Carbonylgruppe ausgehend von einem Gleichgewichtsgemisch aus primären und sekundären  $\sigma$ -Allyl-Haptomeren selektiv erfolgt. In ähnlicher Weise geht die C-H-Allylierung von primären Alkoholen mit der Lactonisierung einher, und es werden 5-substituierte  $\alpha$ -exo-Methylen- $\gamma$ -butyrolactone gebildet<sup>[21c]</sup> – ein Strukturmo-



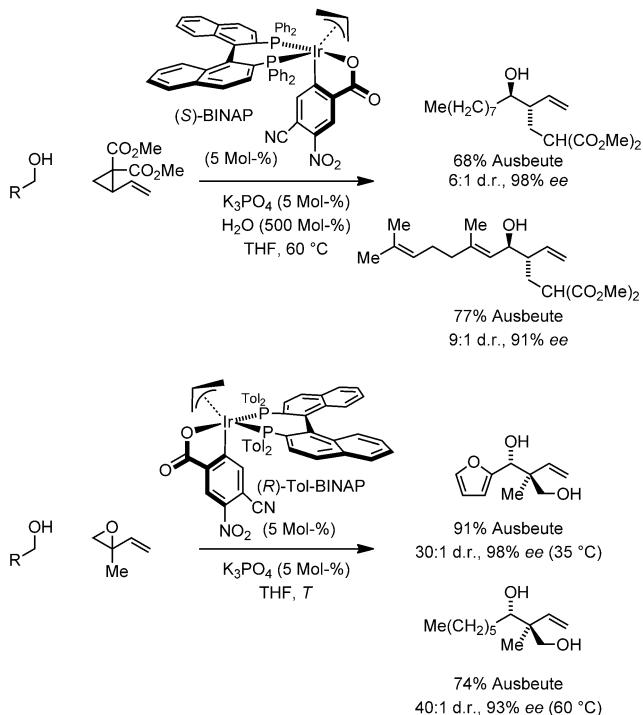
Schema 5. Iridiumkatalysierte C-C-Kupplung von primären Alkoholen mit  $\alpha$ -substituierten Allyldonoren.<sup>[a]</sup> [a] Wie in Schema 1 angegeben.

tiv, das in etwa 10 % der mehr als 30000 bekannten Naturstoffe enthalten ist.<sup>[24]</sup>



**Schema 6.** Iridiumkatalysierte C-C-Kupplung von primären Alkoholen mit Allyldonoren, die Alkensubstitution aufweisen.<sup>[a]</sup> [a] Wie in Schema 1 angegeben.

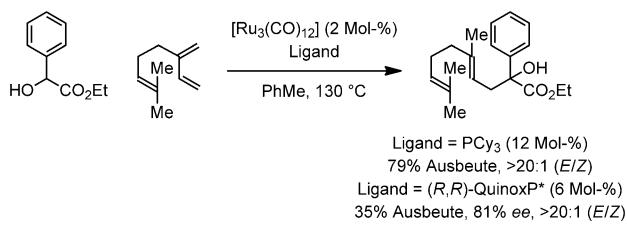
Die gespannte C-C-Bindung, die in dem angegebenen Donor-Akzeptor-Vinylcyclopropan ersichtlich ist, unterliegt der Ionenbildung, wodurch auf dem Weg zu Produkten der formalen C-H-Funktionalisierung von Alkoholen Aldehyd-Allyliridium-Paare gebildet werden.<sup>[25a]</sup> Auf analoge Weise liefern primäre Alkohole und Isoprenoxid Aldehyd-Allyliridium-Paare, die sich unter Bildung von Produkten der *tert*-(Hydroxyl)prenylierung verbinden<sup>[25b]</sup> – einem Strukturmotiv, das in über 2000 terpenoiden Naturstoffen vorgefunden wird. Hier erfolgt die Addition an die Carbonylgruppe gemäß dem Curtin-Hammett-Prinzip vorwiegend über ein einziges geometrisches Isomer der unbeständigen Allyliridium-Zwischenstufe, wodurch die diastereo- und enantioselektive Bildung eines vollständig kohlenstoffsubstituierten quartären Zentrums ermöglicht wird (Schema 7).



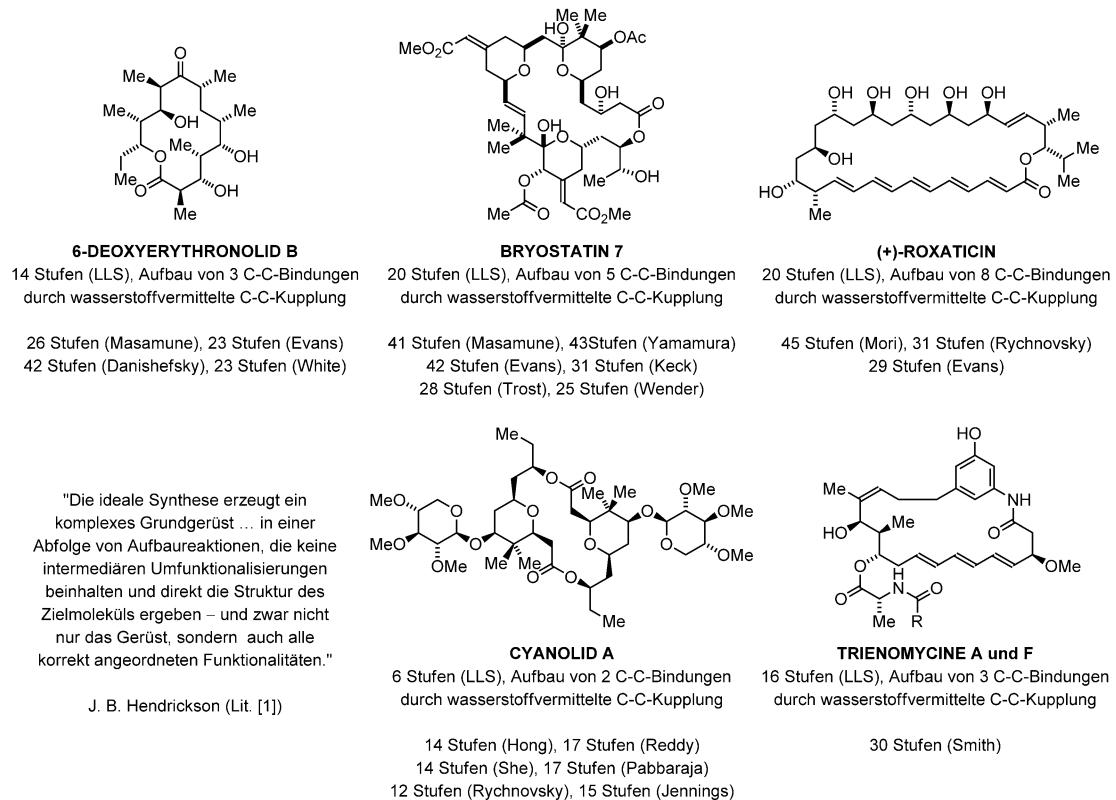
**Schema 7.** Iridiumkatalysierte C-C-Kupplung von primären Alkoholen mit Vinylcyclopropanen und Vinylepoxiden.<sup>[a]</sup> [a] Wie in Schema 1 angegeben.

#### 4. Hydrogenolyse von Metallacyclen

Ein dritter allgemeiner Mechanismus der C-C-Kupplung von Alkoholen beinhaltet die Transferhydrogenolyse von Oxametallacyclen. Dieser Weg wurde vor kurzem in Verbindung mit Versuchen aufgedeckt, sekundäre Alkohole als Reaktionspartner für die C-C-Kupplung zu nutzen.<sup>[26]</sup> Es wurde gefunden, dass Ruthenium(0)-Katalysatoren, die *in situ* aus  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$  und bestimmten Phosphanliganden gebildet werden, die C-C-Kupplung von  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen<sup>[26]</sup> oder 1,2-Diolen<sup>[26d,f,g]</sup> mit konjugierten Dienen,<sup>[26a,b,d,e]</sup> terminalen Alkenen,<sup>[26c]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern<sup>[26f]</sup> oder Alkinen<sup>[26g]</sup> fördern. Asymmetrische Varianten dieser Verfahren werden gegenwärtig entwickelt, und erfolgversprechende Enantioselektivitäten wurden beobachtet (Schema 8).



**Schema 8.** Ruthenium(0)-katalysierte C-C-Kupplung von sekundären Alkoholen.<sup>[a]</sup> [a] Wie in Schema 1 angegeben.



**Abbildung 3.** Die katalytische C-C-Kupplung von Alkoholen ermöglicht eine Vereinfachung organischer Synthesen, wie am Beispiel der Totalsynthesen von Polyketid-Naturstoffen illustriert wird (Lit. [28]).

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Die direkte Verwendung von Alkoholen als Reaktionspartner für die C-C-Kupplung in der redoxvermittelten Carbonyl-Addition ermöglicht eine vereinfachte Syntheseführung, da separate Redoxreaktionen vermieden werden, die andernfalls erforderlich sind, um Carbonyl-Elektrophile und vormetallierte C-Nucleophile zu erzeugen. Zudem bewirkt die Chemoselektivität dieser Methode, dass polyfunktionelle Moleküle ohne Schutzgruppen regioselektiv reagieren, was vereinfachte Retrosynthesen erlaubt. Wie in der Totalsynthese der Polyketid-Naturstoffe (+)-Roxaticin,<sup>[27a]</sup> Bryostatin 7,<sup>[27b]</sup> Cyanolid A,<sup>[27c]</sup> Trienomycin A und F<sup>[27d]</sup> und 6-Desoxyerythronolid B<sup>[27e]</sup> demonstriert wurde, zeichnen sich solche C-H-Funktionalisierungen von Alkoholen durch eine deutlich gesteigerte Effizienz aus und ermöglichen die kürzesten bisher beschriebenen Synthesen dieser Naturstoffe (Abbildung 3).<sup>[27–29]</sup> Allgemein lässt sich erwarten, dass das hier beschriebene Prinzip der Kombination von Redoxereignissen auch auf andere Verfahren übertragen werden kann, die klassischerweise ein oder mehrere stöchiometrische metallorganische Reagentien einsetzen und nun unter Verwendung von Redoxpaaren als Reaktanten katalytisch durchgeführt werden könnten.

Wir danken der Robert A. Welch Foundation (F-0038) und dem NIH-NIGMS (RO1-GM069445) für finanzielle Unter-

stützung sowie Dr. Taichiro Touge (Takasago) für die großzügige Spende von SEGPHOS-Liganden.

Eingegangen am 31. März 2014  
Online veröffentlicht am 23. Juli 2014  
Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] „Die ideale Synthese erzeugt ein komplexes Grundgerüst ... in einer Abfolge von Aufbaureaktionen, die keine intermediären Umfunktionalisierungen beinhalten und direkt die Struktur des Zielmoleküls ergeben – und zwar nicht nur das Gerüst, sondern auch alle korrekt angeordneten Funktionalitäten.“ J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784–5800.
- [2] Übersicht zur Redoxökonomie: N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854–2867.
- [3] Ausgewählte Übersichten über Selektivität und Effizienz in der chemischen Synthese: a) B. M. Trost, *Science* **1983**, 219, 245–250; b) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010–3021.
- [4] Ausgewählte Übersichten zur schutzgruppenfreien Synthese: a) R. W. Hoffmann, *Synthesis* **2006**, 3531–3541; b) I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 193–205; c) E. Roulland, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1260–1262; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1226–1227.
- [5] Voraktivierung in der organischen Synthese: S. B. Han, I. S. Kim, M. J. Krische, *Chem. Commun.* **2009**, 7278–7287.
- [6] Ausgewählte Übersichten, die verfahrensrelevante Aspekte beschreiben: a) M. Butters, D. Catterick, A. Craig, A. Curzons, D. Dale, A. Gillmore, S. P. Green, I. Marziano, J.-P. Sherlock, W.

White, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002–3027; b) J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347; c) C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825–1864; d) P. J. Dunn, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1452–1461.

[7] Ausgewählte Übersichten über Hydrierungen und Transferhydrierungen unter C-C-Kupplung: a) J. F. Bower, I. S. Kim, R. L. Patman, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 36–48; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 34–46; b) R. L. Patman, J. F. Bower, I. S. Kim, M. J. Krische, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 95–104; c) J. F. Bower, M. J. Krische, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *43*, 107–138; d) A. Hassan, M. J. Krische, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1236–1242; e) J. Moran, M. J. Krische, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1729–1739.

[8] Übersicht über radikalvermittelte C-C-Kupplungen von Alkoholen: S.-Y. Zhang, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1937–1949.

[9] Ausgewählte Übersichten über Borrowing-Hydrogen- und Wasserstoffautotransferprozesse: 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; c) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753–762; d) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703; e) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641; f) Y. Obora, Y. Ishii, *Synlett* **2011**, 30–51.

[10] Iridiumkatalysierte redoxvermittelte C-C-Kupplungen von Alkoholen, die über Mechanismen der Hydrometallierung unter Bildung von racemischen Produkten ablaufen: a) J. F. Bower, E. Skucas, R. L. Patman, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15134–15135; b) J. F. Bower, R. L. Patman, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1033–1035; c) J. R. Zbieg, T. Fukuzumi, M. J. Krische, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2416–2420; d) J. Moran, A. Preetz, R. A. Mesch, M. J. Krische, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 287–290.

[11] Rutheniumkatalysierte redoxvermittelte C-C-Kupplungen von Alkoholen, die über Mechanismen der Hydrometallierung unter Bildung von racemischen Produkten ablaufen: a) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6338–6339; b) 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; c) R. L. Patman, M. R. Chaulagain, V. M. Williams, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2066–2067; d) J. R. Zbieg, E. L. McInturff, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2514–2516; e) H. Han, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2844–2846; f) J. R. Zbieg, E. L. McInturff, J. C. Leung, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1141–1144.

[12] Rutheniumkatalysierte redoxvermittelte enantioselektive C-C-Kupplungen von Alkoholen, die über Mechanismen der Hydrometallierung ablaufen: a) J. R. Zbieg, J. Moran, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10582–10586; b) J. R. Zbieg, E. Yamaguchi, E. L. McInturff, M. J. Krische, *Science* **2012**, *336*, 324–327; c) E. L. McInturff, E. Yamaguchi, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20628–20631.

[13] Iridiumkatalysierte redoxvermittelte enantioselektive C-C-Kupplungen von Alkoholen, die über Mechanismen der Hydrometallierung ablaufen: a) S. B. Han, I. S. Kim, H. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6916–6917; b) Revision der absoluten Konfiguration: S. B. Han, I. S. Kim, H. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12517–12517; c) L. M. Geary, S. K. Woo, J. C. Leung, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3026–3030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2972–2976.

[14] In dieser Studie wurde der *ortho*-cyclometallierte Iridium-C,O-benzoat-Komplex durch Ausfällung isoliert. Nachfolgend wurde festgestellt, dass solche Komplexe durch herkömmliche Flash-Kieselgelchromatographie zugänglich sind. Gewöhnlich sind die chromatographisch gereinigten Komplexe besser, da sie bei niedrigerer Temperatur wirken und eine höhere Diastereo- und Enantioselektivität begünstigen.

[15] Iridiumkatalysierte redoxvermittelte enantioselektive C-C-Kupplungen von Alkoholen mit Allylacetat, die über die reduktive Spaltung der C-X-Bindung ablaufen: 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; c) A. Hassan, Y. Lu, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3112–3115; d) Y. Lu, I. S. Kim, A. Hassan, D. J. Del Valle, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5118–5121; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5018–5021; e) D. C. Schmitt, A.-M. R. Dechert-Schmitt, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6302–6305; f) A.-M. R. Dechert-Schmitt, D. C. Schmitt, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3277–3280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3195–3198.

[16] Ausgewählte Übersichten zur enantioselektiven Carbonyllierung: a) P. V. Ramachandran, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23–35; b) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2794; c) C.-M. Yu, J. Youn, H.-K. Jung, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 463–472; d) I. Marek, G. Sklute, *Chem. Commun.* **2007**, 1683–1691; e) D. G. Hall, *Synlett* **2007**, 1644–1655; f) H. La-chance, D. G. Hall, *Org. React.* **2008**, *73*, 1–544; g) M. Yus, J. C. Gonzalez-Gomez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774–7854.

[17] a) T. Kogure, E. L. Eliel, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 576–578; b) M. M. Midland, J. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1143–1144.

[18] Versuche zur Reinigung des Roche-Aldehyds [ROCH<sub>2</sub>CH(Me)CHO] mittels Kieselgelchromatographie führen zu 5–7 % Racemisierung: W. R. Roush, A. D. Palkowitz, K. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348–6359.

[19] Iridiumkatalysierte redoxvermittelte enantioselektive C-C-Kupplungen von Alkoholen mit  $\alpha$ -Methylallylacetat, die über die reduktive Spaltung der C-X-Bindung ablaufen: a) I. S. Kim, S. B. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514–2520; b) X. Gao, I. A. Townsend, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2350–2354; c) X. Gao, H. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12795–12800.

[20] Iridiumkatalysierte redoxvermittelte enantioselektive C-C-Kupplungen von Alkoholen mit anderen  $\alpha$ -substituierten Allylacetaten, die über die reduktive Spaltung der C-X-Bindung ablaufen: a) Y. J. Zhang, J. H. Yang, S. H. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4562–4563; b) S. B. Han, X. Gao, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9153–9156; c) X. Gao, Y. J. Zhang, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4259–4261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4173–4175.

[21] Iridiumkatalysierte redoxvermittelte enantioselektive C-C-Kupplungen von Alkoholen mit allylischen Pronucleophilen, die dissubstituierte Alkengruppen enthalten: a) A. Hassan, I. A. Townsend, M. J. Krische, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10028–10030; b) A. Hassan, J. R. Zbieg, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3555–3558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3493–3496; c) T. P. Montgomery, A. Hassan, B. Y. Park, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11100–11103.

[22] a) R. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4621–4626; b) A. C. Jesse, E. H. P. Cordfunke, W. Ouweijtjes, *Thermochim. Acta* **1979**, *30*, 293–302.

[23] a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71–C79; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947; c) M. J. S. Dewar, G. P. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 783–791; d) S. S. Stahl, J. L. Thorman, N. de Silva, I. A. Guzei, R. W. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12–13; e) B. V. Popp, J. L. Thorman, C. M. Morales, C. R. Landis, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14832–14842.

[24] Ausgewählte Übersichten zur Synthese und biologischen Aktivität von  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ -butyrolactonen: a) R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9590–

9615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426–9451; b) A. Albrecht, L. Albrecht, T. Janecki, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747–2766.

[25] Iridiumkatalysierte redoxvermittelte enantioselektive C–C-Kupplungen von Alkoholen mit Vinylcyclopropanen und Vinyl-epoxiden: a) J. Moran, A. G. Smith, R. M. Carris, J. S. Johnson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618–18621; b) J. Feng, V. J. Garza, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8911–8914.

[26] Ruthenium(0)-katalysierte Hydrohydroxyalkylierung von sekundären Alkoholen: a) J. C. Leung, L. M. Geary, T.-Y. Chen, J. R. Zbieg, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15700–15703; b) T.-Y. Chen, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2994–2997; c) E. Yamaguchi, J. Mowat, T. Luong, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8586–8589; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8428–8431; d) L. M. Geary, B. W. Glasspoole, M. M. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3796–3799; e) B. Y. Park, T. P. Montgomery, V. J. Garza, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16320–16323; f) E. L. McInturff, J. Mowat, A. R. Waldeck, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17230–17235; g) E. L. McInturff, K. D. Nguyen, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3296–3299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3232–3235.

[27] a) Roxaticin: S. B. Han, A. Hassan, I. S. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15559–15561; b) Bryostatin 7: Y. Lu, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876–13879; c) Cyanolid A: A. R. Waldeck, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4566–4569; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4470–4473; d) Trienomycin A und F: D. J. Del Valle, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10986–10989; e) 6-Desoxyerythronolid A: X. Gao, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4223–4226.

[28] Übersicht: A.-M. R. Dechert-Schmitt, D. C. Schmitt, X. Gao, T. Itoh, M. J. Krische, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 504–513.

[29] Anwendung unserer C–C-Kupplungen von Alkoholen durch andere Arbeitsgruppen in der Synthese: a) Goniothalamin: P. Harsh, G. A. O'Doherty, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5051–5055; b) Atorvastatin: P. Sawant, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9738–9744; c) P. Sawant, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6576–6585; d) Fluvastatin: A. Kim, I. S. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3748–3751; e) Pederin, Psymberin: S. Wan, F. Wu, J. C. Rech, M. E. Green, R. Balachandran, W. S. Horne, B. W. Day, P. E. Floreancig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16668–16679; f) Neopeltolid: Z. Yang, B. Zhang, G. Zhao, J. Yang, X. Xie, X. She, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5916–5919; g) S. Raghavan, P. K. Samanta, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2346–2349; h) Psymberin (Irciniastatin A): Y. Feng, X. Jiang, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17083–17093; i) Cryptophycin-Analoga: K. L. Bolduc, S. D. Larsen, D. H. Sherman, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6414–6416; j) Rhizopodin: M. Dieckmann, S. Rudolph, S. Dreisigacker, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10782–10788; k) M. Kretschmer, D. Menche, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 382–385; l) M. Kretschmer, M. Dieckmann, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, J. Troendlin, D. Menche, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15993–16018; m) Leupyrrin A<sub>1</sub>: T. Debnar, T. Wang, D. Menche, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2774–2777; n) *trans*-Aerangislacon: A. Kim, S. Sharma, J. H. Kwak, I. S. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 75–78; o) Pelorusid A: S. Raghavan, V. V. Kumar, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4835–4844; p) Asperencyclid A: J. J. P. Sejberg, L. D. Smith, R. J. Leatherbarrow, A. J. Beavil, A. C. Spivey, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4970–4972; Mandelalid A (mutmaßliche Struktur): q) J. Willwacher, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4301–4305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4217–4221.