

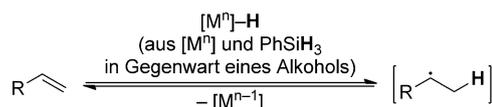
Faszinierende Chemie des Wasserstoffatomtransfers auf Alkene inspiriert durch Probleme in Totalsynthesen**

Antoine Simonneau und Martin Oestreich*

Alkene · Hydrosilane · Radikale · Übergangsmetalle · Wasserstoffatomtransfer

Reduktive Umsetzungen von Alkenen – Hydrierung, Hydrohalogenierung und Hydroborierung gehören vielleicht zu den repräsentativsten – erlauben dem Synthesechemiker den Aufbau von komplexen Molekülstrukturen aus Grundchemikalien. Während übergangsmetallkatalysierte Hydrierungen und Hydrofunktionalisierungen von Alkenen seit jeher florierende Forschungsfelder darstellen, werden radikalbasierte Versionen gemeinhin verkannt, vermutlich wegen der irrigen Annahme, Radikalzwischenstufen seien schwer kontrollierbar. Allerdings wurden in den vergangenen Jahren gleich mehrere Durchbrüche erzielt, und eine Reihe von katalytischen Wasserstofftransferreaktionen wurde entwickelt, die zur Überwindung großer synthetischer Herausforderungen beitragen.

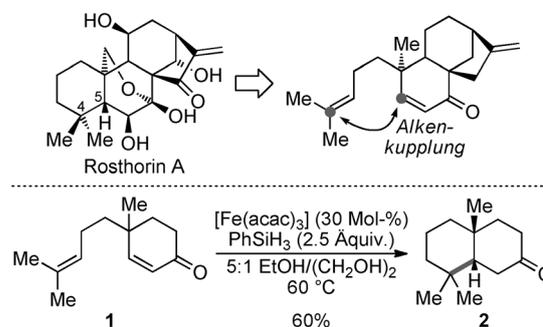
Die durch Wasserstoffatomtransfer (HAT) eingeleitete Synthesechemie von Alkenen geht historisch gesehen auf Reduktionen und Hydratisierungen unter Einsatz von Diwasserstoff oder Borhydriden im Zusammenspiel mit 3d-Übergangsmetallkatalysatoren zurück.^[1] Kurz danach traten Hydrosilane im Zusammenhang mit Mukaiyamas Pionierarbeiten^[2] zu Hydrofunktionalisierungen als praktische und mildere alternative Hydridquellen hervor. In Abhängigkeit vom Radikalakzeptor wurden zahlreiche Reaktionsvorschriften mit Hydrosilanen unter Verwendung von Mangan-, Eisen- und Cobaltkatalysatoren ausgearbeitet, um Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen aufzubauen sowie Alkene zu hydrieren.^[3] Das gemeinsame mechanistische Merkmal dieser Methoden ist die Beteiligung von offenschaligen Systemen: Ein reversibler HAT vom Übergangsmetallhydrid auf eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung erzeugt ein kohlenstoffzentriertes Radikal (Schema 1).^[4] Die Anwendung des über drei Jahrzehnte gesammelten Wissens findet nun einen Höhepunkt in der Entwicklung neuer katalytischer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfungsreaktionen sowie Alkenhydrierungen und -isomerisierungen, die die etablierten Methoden schlichtweg



Schema 1. Reversibler HAT von 3d-Übergangsmetallhydriden auf Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen.

übertrumpfen. Diese bemerkenswerte Weiterentwicklung wurde von Problemen bei Totalsynthesen von Naturstoffen angetrieben.

Die retrosynthetische Analyse des Diterpenoids Rosthorin A weckte das Interesse von Baran und Mitarbeitern, eine reduktive Alkenkupplung für den Aufbau des C4-C5-Motivs dieser Zielstruktur zu entwerfen (Schema 2, oben). Nach ei-



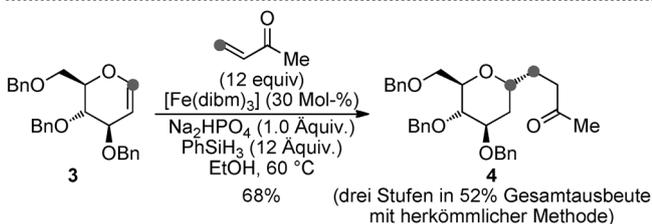
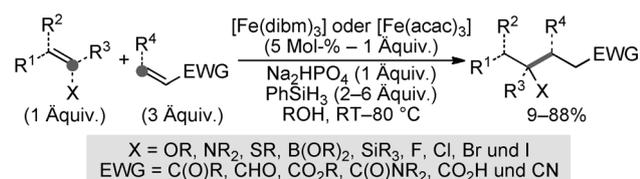
Schema 2. Retrosynthetische Analyse von Rosthorin A (oben) als Ideengeber für die Entwicklung einer Methode zur Alkenkupplung (unten). acac = Acetylacetonat.

nem kurzen Screening von HAT-Reaktionsbedingungen waren diese Autoren in der Lage, mit substöchiometrischen Mengen an günstigem $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ und einem Überschuss an PhSiH_3 die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **1** zum *cis*-Decalin **2** in guter Ausbeute zu cyclisieren (Schema 2, unten).^[5] Obwohl die *cis*-Konfiguration der Ringverknüpfung in **2** nicht die gewünschte war, bewog die Effizienz und Praktikabilität dieser Reaktion die Autoren zur Untersuchung weiterer intramolekularer Alkenkupplungen. Die Reaktion war verblüffenderweise in sterisch noch anspruchsvolleren Umgebungen erfolgreich, und vicinale, vollständig kohlenstoffsubstituierte quartäre Zentren waren zugänglich.

[*] Dr. A. Simonneau, Prof. Dr. M. Oestreich
Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 115, 10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: martin.oestreich@tu-berlin.de
Homepage: <http://www.organometallics.tu-berlin.de>

[**] A.S. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Postdoktorandenstipendium (2014–2015) und M.O. der Einstein-Stiftung (Berlin) für eine Stiftungsprofessur.

Die Arbeitsgruppe Baran untersuchte ebenfalls eine intermolekulare Version mit verschiedenen Komponenten, um die Allgemeingültigkeit der Methode auszuloten. So werden beispielsweise geschützte Alkohole, Amine oder Heterocyclen im Donoralken toleriert, und Acrylamide oder Acrylnitrile fungieren gleichermaßen als Radikalakzeptoren. Ein erheblicher Entwicklungsschub bei diesen reduktiven Alkenkupplungen wurde jüngst erzielt, als es derselben Arbeitsgruppe gelang, heteroatomsubstituierte Alkene in diese Chemie einzubringen.^[6] Im Ergebnis können nun funktionalisierte quartäre Zentren, die vormals nicht zugänglich waren oder nur durch langwierige Umwandlungen funktioneller Gruppen aufgebaut werden konnten, mit einem einzigen Syntheseschritt gebildet werden. Die „angeborene“ Reaktivität von Enothern, Enolthioethern, Enamiden sowie Vinylboronaten, -silanen oder -halogeniden wird überkompensiert, da der HAT ein nukleophiles Radikal am heteroatomtragenden Kohlenstoffatom, eine normalerweise elektrophile Position, freisetzt. Die Reaktionen wurden mit einer breitgefächerten Zusammenstellung an elektronenarmen Alkenakzeptoren durchgeführt. Als Katalysator kam entweder das zuvor eingesetzte $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ oder der optimierte Komplex $[\text{Fe}(\text{dibm})_3]$ zusammen mit PhSiH_3 und einer schwachen Base zum Einsatz (Schema 3, oben). Um das Potenzial dieses

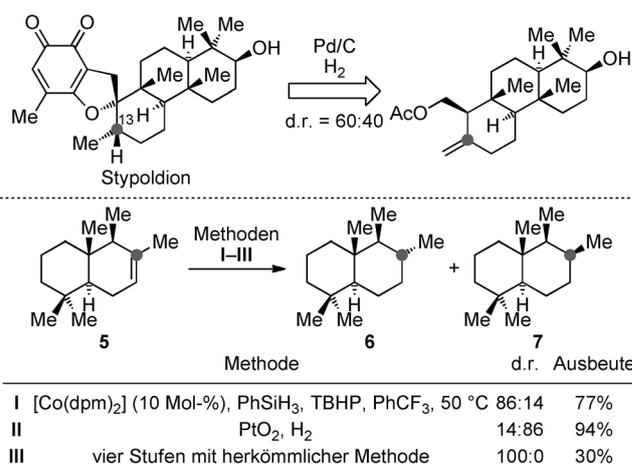


Schema 3. Intermolekulare reduktive Alkenkupplung von heteroatomsubstituierten Alkenen (oben) und deren Anwendung in einer einstufigen Modifizierung eines Kohlenhydrats (unten). dibm = Diisobutylmethan. EWG = elektronenziehende Gruppe.

Verfahrens zu veranschaulichen und mit althergebrachten Methoden zu vergleichen, wählten Baran und Mitarbeiter die einstufige Synthese der C-glycosidischen Verbindung **4** aus dem Enoether **3**, die normalerweise drei schwierige Stufen erfordert (Schema 3, unten).

Die Arbeitsgruppe Shenvi nutzte ebenfalls den katalytischen HAT bei ihrem Design einer chemoselektiven Alkenhydrierung mit thermodynamischer Kontrolle.^[7] Hydrierungen zum thermodynamischen Produkt gelten als besonders anspruchsvoll, wenn sterische Zwänge das kinetische Produkt begünstigen. Das wird gemeinhin durch Reduktionen mit gelösten Metallen überwunden. Diese Methoden bergen jedoch den Nachteil mäßiger Kompatibilität mit funktionellen Gruppen. Als konkretes Beispiel für dieses Problem diente

den Autoren die unselektive Reduktion einer *exo*-Methylengruppe zum Aufbau des Stereozentrums an C13 von Stypoldion (Schema 4, oben).^[8] HAT-Reaktionsvorschriften mit Mangan- oder Cobaltkatalysatoren erlaubten es dann Shenvi

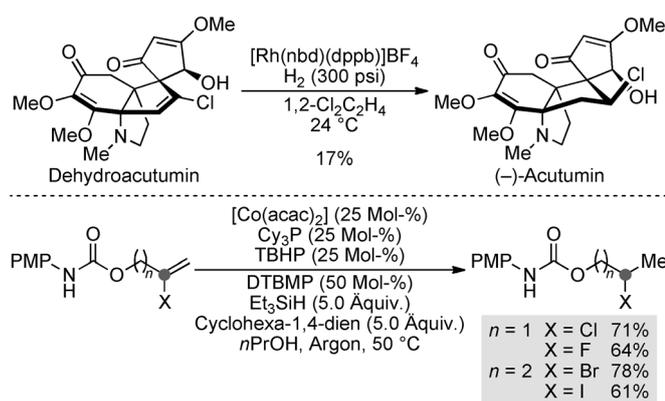


Schema 4. Unselektive herkömmliche Hydrierung auf dem Weg zu Stypoldion (oben) und eine thermodynamisch kontrollierte HAT-Hydrierung im Vergleich mit anderen Methoden (unten). dpm = Dipivaloylmethan, TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

und Mitarbeitern, damit Selektivitäten in der Größenordnung von Reduktionen mit gelösten Metallen zu erzielen. Das Leistungsvermögen ihrer Methode wird durch die Reduktion des Sesquiterpenoids **5** zu Driman **6** wunderbar aufgezeigt. Die cobaltkatalysierte HAT-Arbeitsvorschrift liefert **6** selektiv, während Adams' Katalysator hingegen das kinetische Produkt **7** erzeugt, womit ein weiteres Mal eine herkömmliche mehrstufige Route umgangen wird (Schema 4, unten). Es muss nochmal betont werden, dass diese Hydrierung im Vergleich zu Reduktionen mit gelösten Metallen ein erheblich breiteres Substratspektrum aufweist. Zu den beeindruckendsten Beispielen zählen die Umsetzungen von Vinylhalogeniden zu Halogenalkanen ohne Dehalogenierung.

Kurz nach Shenvis Publikation berichteten Herzon und Mitarbeiter über ihre detaillierte Untersuchung zur Reduktion von Vinylhalogeniden.^[9] Gewillt, eine Alternative zur wenig ergebnisreichen, abschließenden Hydrierung in der Totalsynthese von (–)-Acutummin zu finden (Schema 5, oben),^[10] stellten diese Autoren eine durch $[\text{Co}(\text{acac})_2]$ katalysierte HAT-Hydrierung vor. Deren sorgfältige Optimierung offenbarte den günstigen Einfluss gleich mehrerer Additive (C_3P , DTBMP und TBHP) sowie des Diwasserstoffdonors Cyclohexa-1,4-dien. Herzon und Mitarbeiter waren damit in der Lage, Vinylfluoride, -chloride, -bromide und -iodide höchst effizient zu reduzieren (Schema 5, unten). Selbst 1,1-Dihalogenalkene gingen die Hydrierung ein, wenngleich mit stöchiometrischen Mengen an $[\text{Co}(\text{acac})_2]$ (nicht gezeigt).

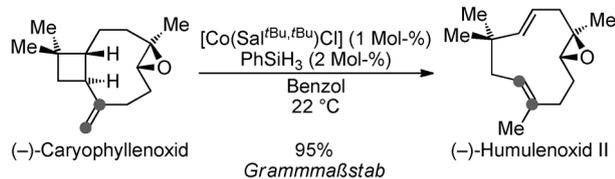
Das im Zuge der Entwicklung dieser Hydrierungen erworbene Wissen führte die Arbeitsgruppe Shenvi zur Anwendung des HAT-Konzepts auf Alkentranspositionen.^[11] Ein Wechsel zum Cobalt-Salen-Komplex $[\text{Co}(\text{Sal}^{\text{tBu},\text{tBu}})\text{Cl}]$ als Katalysator und der Einsatz katalytischer oder substochio-



Schema 5. Wenig ergiebige Hydrierung des Vinylchlorids in Dehydroacutumin (oben) und ein verlässliches HAT-Hydrierverfahren für Vinylhalogenide (unten). PMP = *para*-Methoxyphenyl, DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin.

metrischer Mengen an $PhSiH_3$ ermöglichte die Durchführung von Alkenisomerisierungen und Diencycloisomerisierungen. Solche Reaktionen können wegen schwacher Lewis-Basizität und des Rückbindungsvermögens von Alkenen in der Tat nur schwer durch carbophile Lewis-Säuren eingeleitet werden. Als Anschauungsbeispiel stellten Shenvi und Mitarbeiter das teure Duft- und Aromamolekül (-)-Humulenoxid II ausgehend von billigem, handelsüblichem (-)-Caryophyllenoxid in hoher Ausbeute in einer einzigen Stufe über eine „radikalische retro-En-Reaktion“ her (Schema 6).

Es ist nahezu sicher, dass HAT-induzierte Umsetzungen von Alkenen von der Synthesegemeinde aufgegriffen werden. Ihre einfache Durchführbarkeit (luftstabile Reagentien und



Schema 6. Eine katalytische HAT-Alkentransposition zur Herstellung von (-)-Humulenoxid II im Grammaßstab.

Katalysatoren, die Möglichkeit offener Reaktionsgefäße, milde Reaktionstemperaturen und kurze Reaktionszeiten), niedrigen Kosten (günstige Reagentien und Katalysatoren) und ihr breites Substratspektrum machen diese Reaktionen auch aus redoxökonomischer Sicht höchst attraktiv. Die obige Auswahl an Reaktionen zeigt wie dieses Handwerkszeug bei der Überwindung synthetischer Herausforderungen hilft. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen, gerade mit Blick auf die Erzeugung des Übergangsmetallhydrids, wird zu einem rationalen Design von reaktiveren und robusteren Katalysatoren führen.

Eingegangen am 20. Januar 2015

Online veröffentlicht am 20. Februar 2015

- [1] Hydrierungen: a) R. L. Sweany, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8335–8337 (mit H_2); b) S.-K. Chung, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1014–1016 (mit $NaBH_4$). Hydratisierungen: c) I. Tabushi, N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6456–6458; d) T. Okamoto, S. Oka, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1589–1594 (beide mit $NaBH_4$).
- [2] Ausgangspunkt einer Reihe von richtungweisenden Publikationen: S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 569–572.
- [3] Führende Zusammenfassungen: a) U. Jahn in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 320 (Hrsg.: M. R. Heinrich, A. Gansäuer), Springer, Heidelberg, **2012**, S. 121–190; b) U. Jahn in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 320 (Hrsg.: M. R. Heinrich, A. Gansäuer), Springer, Heidelberg, **2012**, S. 191–322.
- [4] Maßgebliche Zusammenfassung zum Mechanismus von HAT-Reaktionen von Übergangsmetallhydriden: D. C. Eisenberg, J. R. Norton, *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 55–66.
- [5] J. C. Lo, Y. Yabe, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304–1307.
- [6] J. C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P. S. Baran, *Nature* **2014**, *516*, 343–348.
- [7] K. Iwasaki, K. K. Wan, A. Oppedisano, S. W. M. Crossley, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1300–1303.
- [8] J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.
- [9] S. M. King, X. Ma, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6884–6887.
- [10] S. M. King, N. A. Calandra, S. B. Herzon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3642–3645; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3730–3733.
- [11] S. W. M. Crossley, F. Barabé, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16788–16791.