

## Stereoselektive Alkylierungen

## Neue katalytische Methoden in der stereoselektiven Friedel-Crafts-Alkylierung\*\*

Marco Bandini,\* Alfonso Melloni und Achille Umani-Ronchi\*

## Stichwörter:

Alkylierungen · Aromatische Substitutionen · Asymmetrische Katalyse · Lewis-Säuren · Syntheseplanung

**M**ehr als 125 Jahren nach ihrer Entdeckung zählt die Friedel-Crafts-Alkylierung zu den am besten untersuchten und am häufigsten eingesetzten Reaktionen der organischen Synthese. Worin liegt das Geheimnis dieses erstaunlichen Erfolgs? Vermutlich trägt die Vielseitigkeit dieser Reaktion dazu bei, dass sie auch heute noch entscheidenden Anteil hat an der Synthese immer komplexerer Verbindungen. Es dauerte allerdings mehr als ein Jahrhundert, bis asymmetrische katalytische Varianten für die Umsetzung einer großen Bandbreite aromatischer Substrate und Alkylierungsmittel entwickelt wurden. Hier berichten wir über neueste Entwicklungen und Anwendungen katalytischer stereoselektiver Alkylierungen aromatischer Substrate sowie über die Synthesen einer großen Auswahl enantiomerenangereicherter, hoch funktionalisierter Verbindungen.

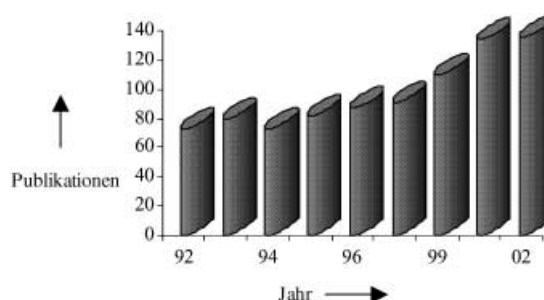
## 1. Einführung

Die Friedel-Crafts(F-C)-Reaktion ist eine der ältesten organischen Transformationen, die Lewis-Säuren als Promotoren einsetzt. Seit den Pionierarbeiten von Charles Friedel und James M. Crafts<sup>[1]</sup> hat sie sich zu einer der wirkungsvollsten C-C-Verknüpfungsmethoden der organischen Synthese entwickelt.<sup>[2]</sup> Das ursprüngliche Verfahren (mit stöchiometrischen Mengen einer Lewis-Säure) wurde später durch mildere und umweltfreundlichere Methoden verbessert.<sup>[3]</sup> Es ist eindrucksvoll, wie viele katalytische Verfahren zur Alkylierung und Acylierung von Arenen und Heteroarenen in den letzten 10 Jahren beschrieben wurden (Abbildung 1).<sup>[4]</sup>

Mitte der 80er Jahre wurde über die ersten asymmetrischen Additionen aromatischer C-H-Bindungen an Carbo-

nylverbindungen berichtet.<sup>[5]</sup> Die Bedeutung für den Aufbau von Stereozentren an benzylicchen Kohlenstoffatomen veranlasste seitdem verschiedene Arbeitsgruppen, neue stereoselektive katalytische Strategien zu entwickeln.<sup>[6]</sup> Dieser Aufsatz gibt eine Übersicht über die neuesten asymmetrischen elektrophilen Alkylierungen von Arenen mit Metallkatalysatoren

oder organischen Katalysatoren. Dabei erschien uns die Einteilung der F-C-Alkylierungen in drei Kategorien zweckmäßig: Ringöffnung von Epoxiden durch Arene (Schema 1 a), enantioselective 1,2-Additionen von aromatischen Systemen an Carbonylgruppen (Schema 1 b) und 1,4-konjugierte Additionen von aromatischen Systemen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen (Schema 1 c).



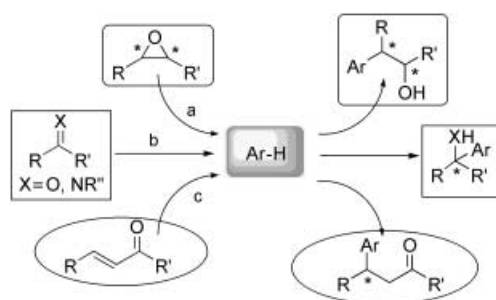
**Abbildung 1.** Zunahme der Zahl von Veröffentlichungen zu katalytischen Friedel-Crafts-Verfahren seit 1991.

## 2. Katalytische stereoselektive Ringöffnung von Epoxiden durch Arene

Die Ringöffnung von Epoxiden durch Arene in Gegenwart von Lewis-Säuren, Basen oder sauren Festkörpern ist als

[\*] Dr. M. Bandini, A. Melloni, Prof. Dr. A. Umani-Ronchi  
Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“, Università di Bologna  
Via Selmi, 2, 40126 Bologna (Italien)  
Fax: (+39) 051-209-9456  
E-mail: marco.bandini@ciam.unibo.it  
umani@ciam.unibo.it

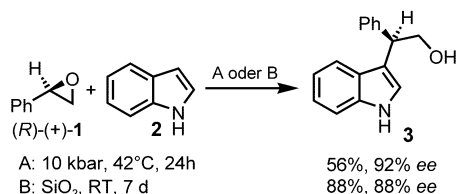
[\*\*] Wir danken „Progetti FIRB“, Consorzio C.I.N.M.P.I.S. (Bari), M.U.R.S.T. (Rom), „Progetto Stereoselezione in Chimica Organica. Metodologie ed Applicazioni“ und der Universität Bologna (Fonds für ausgewählte Forschungsvorhaben) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.



**Schema 1.** Beispiele für asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierungen von Arenen.

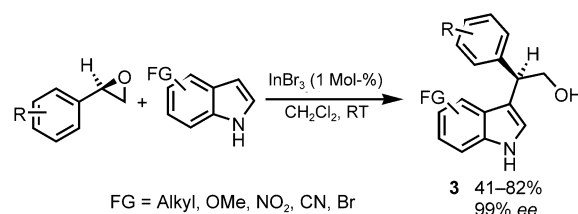
effizienter Schritt bei der Synthese hoch funktionalisierter Verbindungen gut etabliert.<sup>[7]</sup> Wegen der leichten Verfügbarkeit enantiomerenangereicherter *cis*- und *trans*-Epoxide aus verschiedenen stereoselektiven Epoxidierungen ist dieser Weg außerdem attraktiv für die Synthese optisch aktiver Arene. Die Hauptnachteile dieser Strategie sind das Auftreten von Mehrfachalkylierungen und die häufig mangelhafte Regioselektivität. Nur wenige Reaktionen mit enantiomerenangereicherten Epoxiden wurden beschrieben: Besonders hervorzuheben ist die regio- und stereoselektive Alkylierung von Indol (**2**) mit (*R*)-(+)-Styroxid (**1**) von Kotsuki et al. bei hohen Drücken oder mit Kieselgel als Katalysator (Schema 2).<sup>[8]</sup> Beide Methoden ergeben befriedigende Ausbeuten an **3**, ausgehend von enantiomerenreinem Epoxid wurde jedoch eine partielle Racemisierung beobachtet (Hochdruck: 92 % *ee*; SiO<sub>2</sub>: 88 % *ee*).

Die Reaktivität von Oxiranen gegenüber Nucleophilen kann durch Lewis-Säuren gefördert und gesteuert werden. Will man die Bildung von carbokationischen Zwischenstufen



**Schema 2.** Stereoselektive Ringöffnung von (*R*)-(+)-Styroxid (**1**) unter Hochdruck (A) oder mit Kieselgel als Katalysator (B).

verhindern, muss man außerdem die elektronischen Eigenschaften der Lewis-Säure berücksichtigen. Vielversprechende Promotoren für stereoselektive Alkylierungen von Arenen durch die Ringöffnung von enantiomerenreinen Epoxiden sind Indium(III)-Salze, die sich durch milde Lewis-Acidität und relativ geringe Oxophilie auszeichnen.<sup>[9]</sup> Wir berichteten über die hoch stereoselektive Alkylierung von funktionalisierten Indolen mit enantiomerenreinen Arylepxiden in Gegenwart von wasserfreiem InBr<sub>3</sub> (1 Mol-%).<sup>[10]</sup> Die Reaktion verläuft ausschließlich über eine regio- und stereoselektive S<sub>N</sub>2-artige Substitution an der benzylichen Position des Epoxids. Eine Reihe von β-3-Indolylalkoholen **3** kann so in hohen Ausbeuten und mit 99 % *ee* isoliert werden (Schema 3).



**Schema 3.** Regio- und stereoselektive Ringöffnung von optisch aktiven Epoxiden mit InBr<sub>3</sub> als Katalysator.

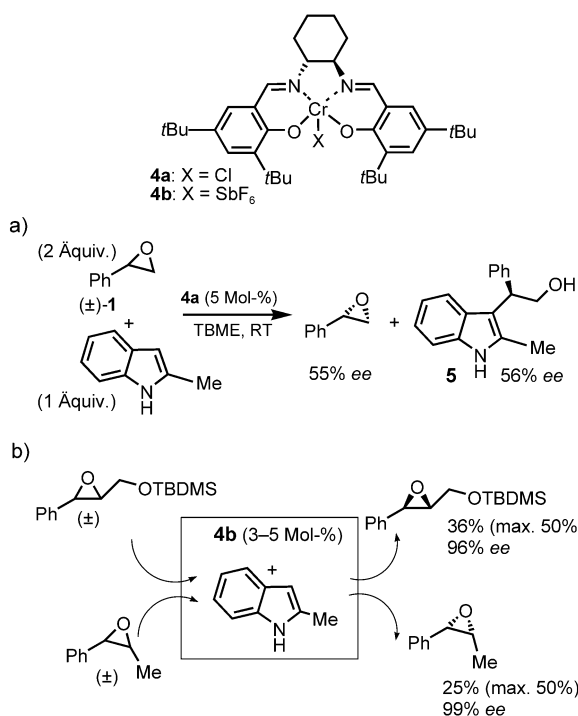
Aufbauend auf dieser Ringöffnung von enantiomerenreinen Epoxiden haben wir kürzlich die erste katalytische Racematspaltung von internen Aryloxiranen mithilfe einer C-C-Verknüpfung entwickelt. Dabei reagiert 2-Methylindol glatt und regioselektiv mit (±)-Styroxid (**1**) in Gegenwart von 5 Mol-% des kommerziellen [Cr(salen)Cl]-Komplexes **4a** (salen = *N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin). Dabei erhält man sowohl das nicht umgesetzte Styroxid, als auch das Indolyl-Derivat **5** mit mäßigen Enantiomerenüberschüssen (55 bzw. 56 % *ee*, Schema 4a).<sup>[11]</sup> Durch sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen kann man funktionalisierte interne *cis*- und *trans*-Epoxide in enantiomerenreiner Form (bis zu 99 % *ee*) mit moderaten Ausbeuten isolieren (Schema 4b). [Cr(salen)Cl] (**4a**) eignet sich auch als Katalysator für die Desymmetrisierung von *meso*-Stilbenoxid durch Reaktion mit unterschiedlich substi-



Marco Bandini wurde 1973 in Faenza (Italien) geboren. Er erhielt 1997 den BSc (Laurea) an der Universität Bologna. 1999 forschte er in der Arbeitsgruppe von Prof. M. R. Gagné an der North Carolina University, Chapel Hill. Er promovierte 2000 unter der Anleitung von Prof. A. Umani-Ronchi und war anschließend Privatdozent an der Universität Bologna. 2002 wurde er mit dem G.I.C.O.-Junior-Preis der Italienischen Chemischen Gesellschaft ausgezeichnet. Sein Forschungsgebiet ist die asymmetrische homogene Katalyse mit Organometallkatalysatoren.



Alfonso Melloni, 1973 in Padova (Italien) geboren, erlangte 1999 den BSc in Chemie an der Universität Bologna. 2000 trat er in die Arbeitsgruppe von Prof. P. Bravo (Polytechnikum Mailand) ein, wo er an der Totalsynthese von fluorierten Pheromonen arbeitete. Zurzeit ist er Doktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. A. Umani-Ronchi. Dort untersucht er enantioselektive Synthesen mit chiralen Organometallkatalysatoren.



**Schema 4.** Kinetische Racematspaltung von *cis*- und *trans*-Epoxiden, katalysiert durch [Cr(salen)X]-Komplexe. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TBME = *tert*-Butylmethylether.

tuerten Indol-Derivaten, die in ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu den gewünschten  $\beta$ -Indolylalkoholen **5'** führt (bis zu 98% Ausbeute, bis zu 98% ee; Schema 5).



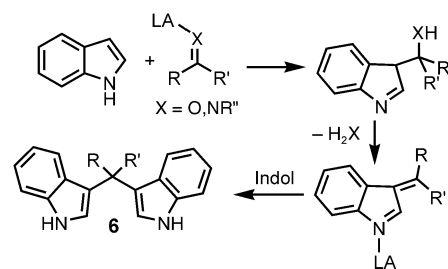
**Schema 5.** Enantioselective Desymmetrisierung von *meso*-Stilbenoxid, katalysiert durch [Cr(salen)X]-Komplexe.



Achille Umani-Ronchi graduierte 1960 in Chemie an der Universität Rom. Zwischen 1961 und 1969 war er zuerst Assistent am Polytechnikum Mailand und später Dozent an der Universität von Bari. Als Postdoc verbrachte er ein Jahr (1964–65) an der ETH Zürich (Prof. D. Arigoni) und sechs Monate an der Universität Cambridge (Prof. J. Lewis). Seit 1980 ist er Professor für Organische Chemie an der Universität Bologna. Für seine Beiträge zur organischen Synthese erhielt er 2002 den Preis der Italienischen Chemischen Gesellschaft.

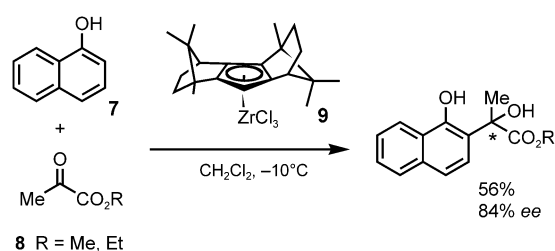
### 3. Katalytische asymmetrische Addition von Arenen an C=O- und C=NR-Gruppen

Die Addition elektronenreicher aromatischer Verbindungen an Aldehyde, Ketone und Imine führt zu vielseitig funktionalisierten Verbindungen.<sup>[12]</sup> Wegen der intrinsischen Instabilität vieler Aminomethyl- und Hydroxymethylarene treten jedoch gewöhnlich sowohl bei homogenen als auch bei heterogenen Katalysen Mehrfachsubstitutionen auf, die zu Diarylalkanen wie **6** führen (Schema 6).<sup>[13]</sup> Nach der ersten,



**Schema 6.** Bisindolyl-Verbindungen **6** als Nebenprodukte Lewis-Säure(LA)-vermittelter Additionen von Indolen an Carbonylverbindungen.

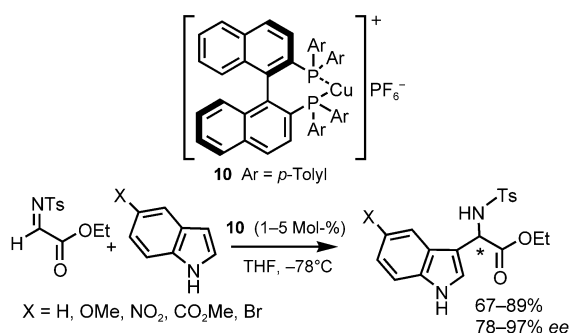
durch den chiralen Zirconocenkomplex **9** vermittelten, katalytischen Addition von 1-Naphthol (**7**) an Pyruvatester (**8**, Schema 7),<sup>[5b]</sup> erzielten Johannsen<sup>[14a]</sup> sowie Mikami und



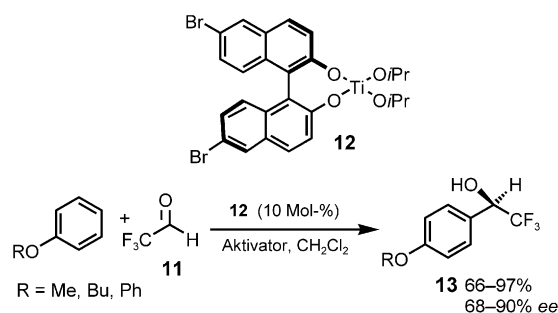
**Schema 7.** Der chirale Zirconocenkomplex **9** katalysiert die Addition von 1-Naphthol (**7**) an Pyruvatester (**8**).

Mitarbeiter<sup>[14b]</sup> unabhängig voneinander beträchtliche Fortschritte auf diesem Gebiet. Sie beschrieben die Synthese von Heteroaryl-substituierten *N*-Tosyl- $\alpha$ -aminosäuren mit dem Lectka-Katalysator (Tol-binap/CuPF<sub>6</sub>, **10**; Schema 8) und die Herstellung von Organofluorverbindungen durch die Addition elektronenreicher Arene an Fluoral (2,2,2-Trifluorethanal, **11**) in Gegenwart eines chiralen Binol-Titan-Komplexes (**12**, Schema 9). In diesem Beispiel steigerte der Zusatz von Biphenolen als Aktivatoren die Wirksamkeit des chiralen, Lewis-sauren Titan-Katalysators erheblich (asymmetrische Aktivierung).<sup>[15]</sup>

Die Auswahl an enantiomerenangereicherten  $\alpha$ -Heteroaryl- $\alpha$ -aminosäuren, die ausgehend von verschiedensten Benzol- und Furan-Derivaten zugänglich sind, ließ sich durch Reaktionen mit dem Katalysatorsystem **10** und den  $\alpha$ -Iminestern **14** als Elektrophilen deutlich vergrößern.<sup>[16]</sup> In

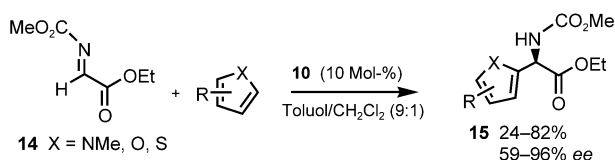


**Schema 8.** Enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit dem (Tol-binap)-Cu<sup>I</sup>-Komplex **10** als Katalysator. Tol-binap = Bis[2,2'-(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-naphthyl], Ts = *p*-Toluolsulfonyl.



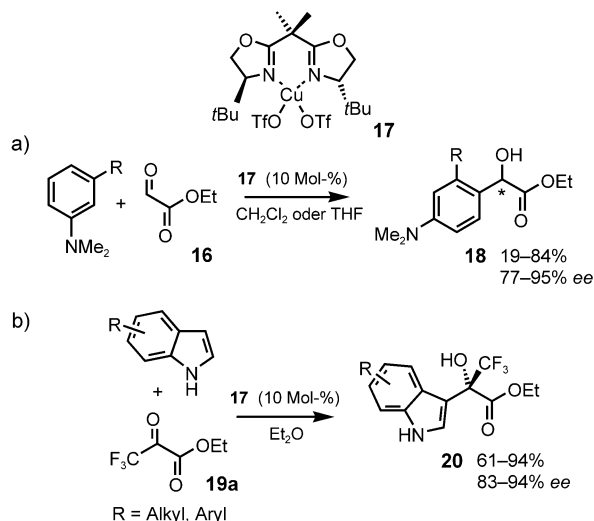
**Schema 9.** Verwendung des Binol-Titan-Katalysators **12** bei der asymmetrischen Addition von elektronreichen Arenen an Fluoral (**11**). binol = 1,1'-Bi-2-naphthol.

dieser Studie wurden einige N-Schutzgruppen verglichen; die höchsten Ausbeuten und *ee*-Werte lieferte eine leicht entfernbare *N*-Carbamatgruppe (Schema 10).



**Schema 10.** Enantioselektive Addition von elektronreichen Arenen an Imine mit dem Katalysator **10**.

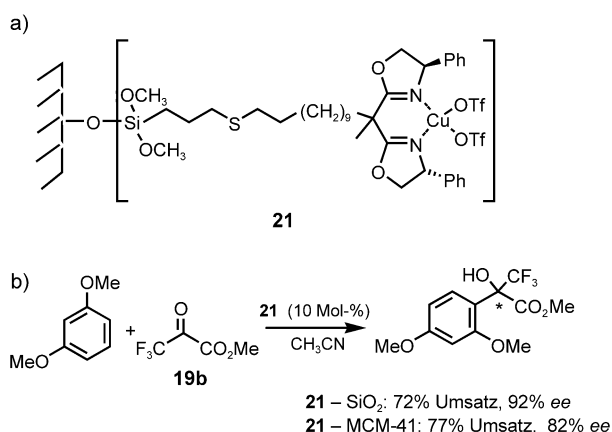
Jørgensen und Mitarbeiter demonstrierten die Vielseitigkeit von katalytischen F-C-Alkylierungen durch die Reaktionen von Arenen mit Ethylglyoxyal (**16**, Schema 11 a) und Ethyl-3,3,3-trifluorpyruvat (**19a**, Schema 11 b). Als Produkte erhielten sie Mandelsäureester **18**<sup>[17a]</sup> bzw. heteroaromatische Trifluormethyl-substituierte Ester **20**.<sup>[17b]</sup> Hohe Stereoselektivitäten wurden bei diesen katalytischen Umsetzungen mit dem kationischen (*t*Bu-box)-Kupfer(II)-triflat-Komplex **17** (box = Bisoxazolin) und chelatisierenden Substraten erzielt. Die Anwendungsbreite des katalytischen Systems zeigt sich darin, dass Amine, Anisol-Derivate und Heteroarene unter diesen Bedingungen hoch enantioselektive F-C-Reaktionen eingehen. Weniger reaktive substituierte Furane benötigten



**Schema 11.** Stereoselektive Synthesen von substituierten Mandelsäureestern sowie Heteroaryl- und Trifluormethyl-substituierten Estern durch F-C-Alkylierungen mit dem Box-Cu<sup>II</sup>-Komplex **17** als Katalysator.

jedoch höhere Katalysatorkonzentrationen (40 Mol-%) für befriedigende Ausbeuten.<sup>[18]</sup>

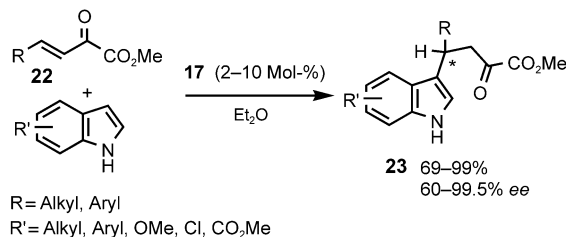
Kürzlich beschrieben Corma et al. das erste Beispiel für eine heterogenkatalysierte asymmetrische F-C-Alkylierung. Sie untersuchten die Reaktion von 1,3-Dimethoxybenzol mit Methyl-3,3,3-trifluorpyruvat (**19b**) in Gegenwart eines chiralen (Ph-box)-Kupfer(II)-Komplexes, der kovalent an Kieselgel oder mesoporöses MCM-41 gebunden ist (**21**, Schema 12).<sup>[19]</sup> Die immobilisierten Katalysatoren lieferten die gleichen Stereoselektivitäten (72–77% Ausbeute, 82–92% *ee*) wie homogene Verfahren (86% *ee*),<sup>[17a]</sup> der heterogene Katalysator konnte jedoch einfach durch Filtration zurückgewonnen werden. Die Wiederverwendbarkeit des chiralen Katalysators **21**-MCM-41 wurde bestätigt: Eine Reaktion mit zurückgewonnenem Katalysator verlief mit gleicher Enantioselektivität (84% *ee*) bei nur etwas schlechterem Umsatz (73%).



**Schema 12.** Auf festen Trägermaterialien (SiO<sub>2</sub>, MCM-41) verankerte, chirale Kupferkatalysatoren als Vermittler der asymmetrischen Alkylierung von 1,3-Dimethoxybenzol.

#### 4. Katalytische asymmetrische Michael-Additionen von Arenen an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen

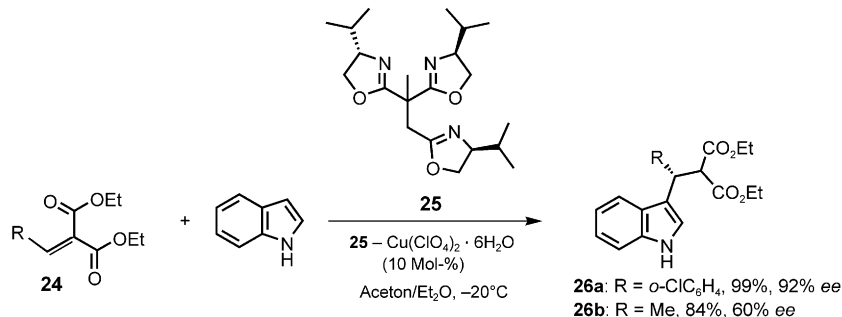
Auch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen eignen sich als Substrate für F-C-Alkylierungen, und zahlreiche säurekatalysierte Michael-Additionen von Arenen sind beschrieben worden.<sup>[20]</sup> Trotzdem wurden nur wenige stereoselektive Varianten untersucht. Jørgensen et al. beschrieben das erste Beispiel einer hoch enantioselektiven katalytischen 1,4-Addition von elektronenreichen Arenen an  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester **22** in Gegenwart des chiralen box-Kupfer(II)-Komplexes **17** (Schema 13).<sup>[21]</sup> Später bestätigten Zhou und



**Schema 13.** Enantioselective konjugierte Addition von Indol-Derivaten an  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester in Gegenwart des kationischen (tBu-box)-Kupfer(II)-Komplexes **17**.

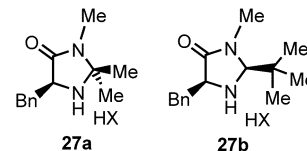
Tang die Leistungsfähigkeit eines Katalysators aus Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O und dem pseudo-C<sub>3</sub>-symmetrischen Trisoxazolin **25** bei der enantioselectiven Addition von Indol an Arylidenmalonate **24** (R = Ar) bei –20°C in Gegenwart sowie unter Ausschluss von Wasser (Schema 14).<sup>[22]</sup> Ein aromatischer Substituent an der C-C-Doppelbindung ist dabei entscheidend für die hohe Enantioselectivität. So wurde das Produkt **26b** aus der F-C-Reaktion mit methylsubstituiertem **24** nur mit 60% ee isoliert. Ein Vergleich mit den Ergebnissen, die Jørgensen und Mitarbeiter bei analogen Reaktionen mit dem klassischen zweizähligen, C<sub>2</sub>-symmetrischen (tBu-box)-Liganden erhielten (maximal 69%),<sup>[23]</sup> zeigt den Einfluss des Seitenarms im dreizähligen Liganden **25**.

Strategien, in denen mithilfe chiraler kationischer Lewis-Säuren chelatierende Substrate mit hohen Stereoselektivitäten umgesetzt werden, sind wohlbekannt; das Substrat-

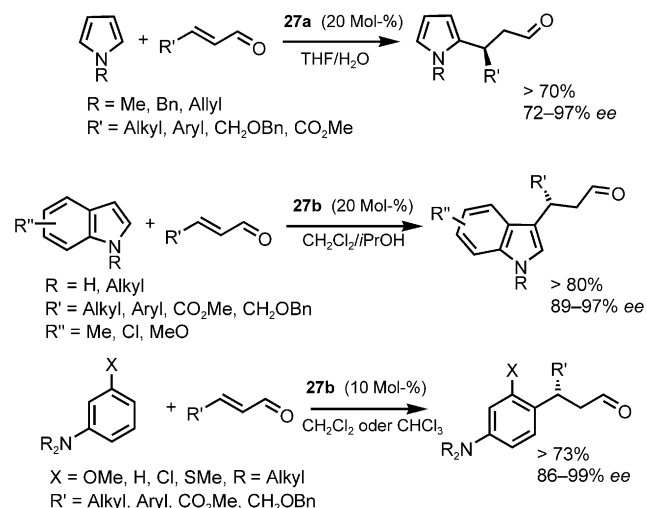


**Schema 14.** Komplexe der neuen chiralen Trisoxazolin-Liganden **25** katalysieren die Michael-Addition von Indol an Alkyliden- und Arylidenmalonate **24**. Der zusätzliche Seitenarm beeinflusst die Reaktivität.

spektrum dieser Reaktionen ist jedoch erheblich eingeschränkt. Über Michael-Additionen von Arenen an nicht chelatierende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen berichteten zuerst MacMillan und Mitarbeiter,<sup>[24]</sup> später dann unsere Forschungsgruppe.<sup>[25]</sup> In ihrer eleganten Strategie verwendeten MacMillan und Mitarbeiter die von L-Phenylalanin abgeleiteten, chiralen (Benzylimidazolidinon-HX)-



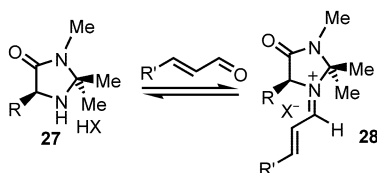
Salze **27a,b** als organische Katalysatoren für die 1,4-Addition von Pyrrol-, Indol- und Anilin-Derivaten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde (Schema 15). Die reversible Bildung von chiralen



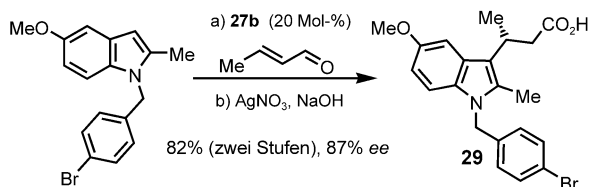
**Schema 15.** Beispiele für enantioselective Friedel-Crafts-Michael-Additionen von Pyrrolen, Indolen und Anilinen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde mit metallfreien organischen Katalysatoren.

Iminium-Zwischenstufen (**28**, Schema 16) führt zur Erniedrigung der LUMO-Energie und wirkt dadurch aktivierend.

Sowohl Reaktivität als auch Stereoselektivität der F-C-Reaktionen können auf diese Weise gesteuert werden. Diese neue metallfreie Variante der katalytischen stereoselektiven Alkylierung von elektronenreichen Arenen erwies sich als allgemein anwendbar. Eine Mehrfachalkylierung, wie sie als hauptsächliche Nebenreaktion bei metallkatalysierten Additionen von Arenen an Aldehyde auftritt, wurde nicht beobachtet. Die stereoselektive 1,4-Addition von Indolen an Crotonaldehyd in Gegenwart von **27b** dient als Beispiel für eine gelungene Anwendung dieser Strategie: die Synthese des Indolylbuttersäure-Derivats **29**, eines COX-2-Inhibitors, in guter Ausbeute und Enantiomerenreinheit (Schema 17).

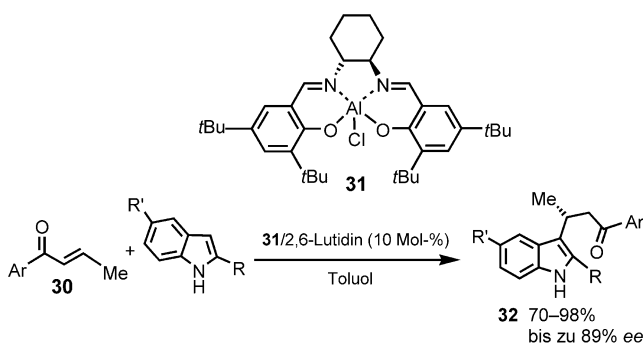


**Schema 16.** Die Aktivierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden durch Bildung der chiralen Iminiumsalse **28** mit niedrigeren LUMO-Energien.



**Schema 17.** Friedel-Crafts-Alkylierung mit organischen Katalysatoren bei der Synthese des COX-2-Inhibitors **29**.

Die beschriebene Methode scheitert bei der stereoselektiven Addition von Arenen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone, da diese weniger reaktiv sind als die entsprechenden Aldehyde. Kürzlich gelang uns die erste enantioselektive Addition von Indolen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Arylketone (bis zu 89% ee, Schema 18) mit dem chiralen [Al(salen)Cl]-Komplex **31** in



**Schema 18.** Enantioselektive Michael-Addition von Indol-Derivaten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Arylketone mit einem [Al(salen)Cl]/2,6-Lutidin-Komplex als Katalysator.

Gegenwart von 2,6-Lutidin als Katalysator. Die Ergebnisse dieser Experimente deuten darauf hin, dass eine neue katalytische Spezies, die durch Koordination desamins an den Aluminiumkomplex entsteht, am enantiodiskriminierenden Schritt der F-C-Alkylierung beteiligt ist.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben gezeigt, dass die Entwicklung neuer stereoselektiver Alkylierungen von Arenen in den letzten Jahren ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfahren hat. Diese Strategien überwinden die Nachteile früherer Friedel-Crafts-Alkylierungen – die mangelnde Regio- und Chemoselektivität – und bieten einen einfachen Zugang zu vielen enantiomeren-

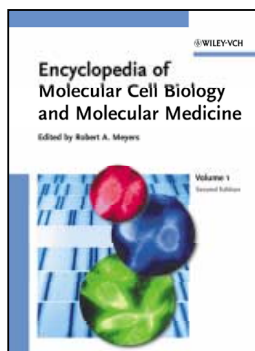
angereicherten, hoch funktionalisierten Verbindungen als wertvollen Synthesebausteinen in der organischen Synthese.<sup>[26]</sup> Diese Verfahren werden ständig weiterentwickelt. Die Erweiterung der Anwendungsbreite der katalytischen stereoselektiven Methoden auf weniger reaktive aromatische Verbindungen ist nur eine von vielen reizvollen Aufgaben, die eine der ältesten Reaktionen der modernen organischen Synthese den Forschern heute noch stellt.

Eingegangen am 10. Juli 2003 [M1679]

- [1] a) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1392; b) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1450.
- [2] a) G. A. Olah in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Wiley, New York, **1963**; b) G. A. Olah in *Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley, New York, **1973**.
- [3] a) T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6997–7005; b) S. Gmouh, H. Yang, M. Vaultier, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2219–2222.
- [4] Recherche in SciFinder Scholar (ACS), CAPLUS und MEDLINE Datenbank.
- [5] a) F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5018–5022; b) G. Erker, A. A. H. van der Zeijden, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 562–565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 512–514.
- [6] Neuere Übersicht zu asymmetrischen F-C-Reaktionen: Y. Wang, K. Ding, L. Dai, *Chemtracts* **2001**, 14, 610–615.
- [7] Typische Beispiele für Lewis-Säure-katalysierte F-C-Alkylierungen: a) S. K. Taylor, S. A. May, E. S. Stansby, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2075–2080; b) R. Reddy, J. B. Jaquith, V. R. Neelagiri, S. Saleh-Hanna, T. Durst, *Org. Lett.* **2002**, 4, 695–697; c) S. Nagumo, I. Miyoshi, H. Akita, N. Kawahara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2223–2226.
- [8] H. Kotsuki, K. Hayashida, T. Shimanouchi, H. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 984–990.
- [9] a) B. C. Ranu, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347–2356; b) K. K. Chauhan, C. G. Frost, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3015–3019.
- [10] M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5386–5389.
- [11] M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 86–89; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 84–87.
- [12] G. A. Olah, R. Khrisnamurti, G. K. Surya Prakash, *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 3, 1. Ausg., Pergamon, New York, **1991**, S. 293–339.
- [13] Homogene Katalyse: a) J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, Ch. V. S. R. Murthy, G. Mahesh Kumar, Ch. Madan, *Synthesis* **2001**, 783–787; b) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443–1445; heterogene Katalyse: C. Ramesh, J. Banerjee, R. Pal, B. Das, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 557–559.
- [14] a) M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233–2234; b) A. Ishii, V. A. Soloshonok, K. Mikami, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1597–1599.
- [15] K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, 385, 613–615.
- [16] a) S. Saaby, X. Fang, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4280–4282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4114–4116; b) S. Saaby, P. Bayón, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4352–4361.
- [17] a) N. Gathergood, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12517–12522; b) W. Zhuang, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1009–1013.

- [18] Vor kurzem wurde über eine interessante stereoselektive Tandem-Oxa-Michael-Addition/Friedel-Crafts-Alkylierung zur Synthese funktionalisierter Chromane berichtet: H. L. van Lingen, W. Zhuang, T. Hansen, F. P. J. T. Rutjes, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1953–1958.
- [19] A. Corma, H. García, A. Moussaïf, M. J. Sabater, R. Zniber, A. Redouane, *Chem. Commun.* **2002**, 1058–1059.
- [20] Siehe zum Beispiel: a) P. E. Harrington, M. A. Kerr, *Synlett* **1996**, 1047–1048; b) K. Manabe, N. Aoyama, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 174–176; c) M. Bandini, P. G. Cozzi, M. Giacomini, P. Melchiorre, S. Selva, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3700–3704; d) M. Bandini, P. Melchiorre, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Synthesis* **2002**, 1110–1114; e) M. Bandini, M. Fagioli, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Synthesis* **2003**, 397–402; f) N. Srivastava, B. K. Banik, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109–2114.
- [21] K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 164–167; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160–163.
- [22] J. Zhou, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030–9031.
- [23] W. Zhuang, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 347–348.
- [24] a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371; b) J. A. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895.
- [25] M. Bandini, M. Fagioli, P. Melchiorre, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5846–5849.
- [26] Einige enantiomerenreine  $\beta$ -Indolylester und  $\beta$ -Indolylaldehyde sind bereits kommerziell erhältlich: [www.materia-inc.com](http://www.materia-inc.com).

## The Nucleus of Knowledge



ROBERT A. MEYERS, *Ramtech Ltd., Tarzana, CA, USA (ed.)*  
**Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine**  
 16 Volume Set

"This series is a classic..." -  
 Molecular Medicine Today/Trends in  
 Molecular Medicine

### The insight of 10 Nobel laureates

The second edition of the bestselling "Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine" provides a one-stop working library of the molecular basis of life, disease diagnosis and therapy with a new focus on the cell level.

It was designed in collaboration with a founding board of 10 Nobel laureates. The encyclopedia is published in 16 volumes containing approximately 425 articles. Each article presents an in-depth treatment accompanied by a key word list with definitions and an extensive bipartite bibliography of primary and secondary papers.



<http://meyers-emcbmm.de>

2005. Approx. 10,000 pages.  
 Hardcover.  
 ISBN 3-527-30542-4  
 Prepublication price  
 approx. € 4144.-  
 valid until March 31, 2004  
 thereafter approx. € 4944.-

Publication dates:  
 volumes 1-5 Jan 2004  
 volumes 6-10 Aug 2004  
 volumes 11-16 May 2005

Register now for the free  
**WILEY-VCH Newsletter!**  
[www.wiley-vch.de/home/pas](http://www.wiley-vch.de/home/pas)

WILEY-VCH • P.O. Box 11 11 61 • D-69451 Weinheim,  
 Germany • Fax: +49 (0) 62 01 - 60 61 84  
 e-mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de) • [www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)

 **WILEY-VCH**

57503052 kn