

N-Acylhydrazone – vielseitige Elektrophile für die Synthese von Stickstoffverbindungen

Masaharu Sugiura und Shū Kobayashi*

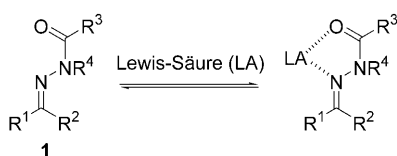
Stichwörter:

Allylierungen · Cyanierungen · Cycloadditionen · Mannich-Reaktion · N-Acylhydrazone

Bei der Anwendung von N-Acylhydrazonen als Elektrophilen in Reaktionen mit Nucleophilen wurden in jüngster Zeit wichtige Fortschritte erzielt. N-Acylhydrazone, die sich auf einfache Weise herstellen und aufbewahren lassen, agieren in diesen Reaktionen als stabile Iminäquivalente. Die Hydrazidprodukte sind nützliche, oft chirale Bausteine, die durch N-N-Bindungsspaltung zu wertvollen Stickstoffverbindungen umgesetzt werden können. Eine bedeutende Anwendung finden N-Acyl-Gruppen außerdem als Template zur stereochemischen Steuerung metallkatalysierter Reaktionen. Dieser Kurzaufsatz fasst jüngste Ergebnisse aus der Chemie der N-Acylhydrazone zusammen und betrachtet aktuelle Entwicklungen.

1. Einleitung

Die zur Klasse der Azomethinverbindungen gehörenden N-Acylhydrazone (**1**; Schema 1) sind durch Kondensation von Aldehyden oder Ketonen mit Acylhydrazinen^[1] in Ge-



Schema 1. Chelateffekt der N-Acylhydrazone auf Metallkatalysatoren.

genwart eines Säurekatalysators leicht zugänglich. Sie sind oftmals kristallin, können durch einfache Umkristallisation gereinigt werden und wurden deshalb zur Identifizierung und Reinigung von Carbonylverbindungen genutzt.^[2] Auf ihre Verwendung als Elektrophile in der Synthese von Stickstoffverbindungen wurde man jedoch erst in jüngerer Zeit aufmerksam. N-Acylhydrazone erwiesen sich hierbei als lager-

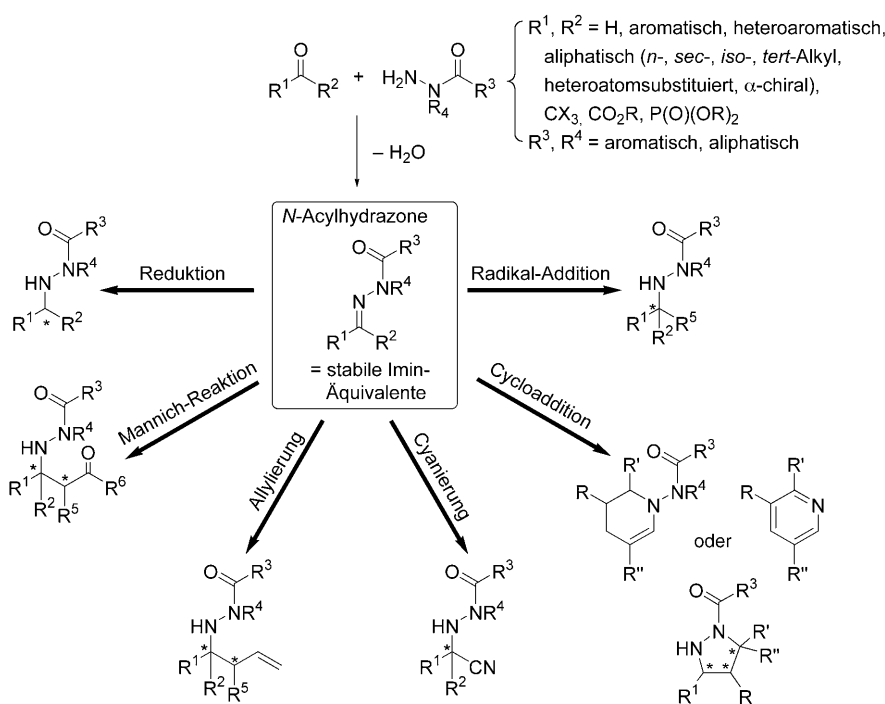
bare, stabile Iminäquivalente, die mit diversen Nucleophilen reagieren können. Eine Vielfalt von N-Acylhydrazonen ist ausgehend von enolisierbaren, sterisch anspruchsvollen (α - oder β -substituierten) oder chiralen α -substituierten Aldehyden oder Ketonen zugänglich (Schema 2). Selbst wässrige Lösungen von Aldehyden oder Ketonen, z. B. von Glyceraldehyd und Chloral, können verwendet werden. Zur Steuerung der Reaktivität und Selektivität lassen sich außerdem zusätzliche N-Acyl-Gruppen ($-\text{COR}^3$) installieren. Die N-Acylhydrazonestruktur ist ein geeignetes Template zur Chelatierung von Lewis-Säuren, die den Iminkohlenstoff für nucleophile Angriffe aktivieren (Schema 1). Dieser Kurzaufsatz fasst die neuesten Entwicklungen in der Chemie der N-Acylhydrazone als Elektrophile zusammen (Schema 2).

2. Reduktionen

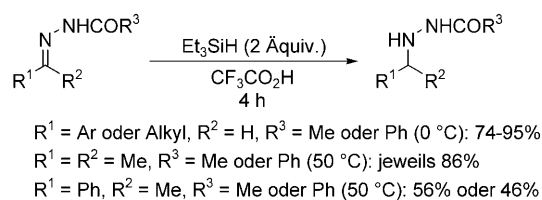
Zur Reduktion von N-Acylhydrazonen zu N'-Alkyl-N-acylhydrazinen wurden katalytische Hydrierungen angewendet^[3] oder reduzierende Metall-,^[4] Bor-,^[5] Silicium-^[6] und Zinnreagentien^[7] eingesetzt. So reduziert beispielsweise Triethylsilan von Aldehyden oder Ketonen abgeleitete N-Acylhydrazone in Trifluoressigsäure (Schema 3).^[6] Während von Aldehyden abgeleitete N-Acylhydrazone bei 0 °C bereitwillig reduziert werden, erfordern Ketonderivate höhere Temperaturen.

Kürzlich berichteten Friestad et al., dass von Ketonen und einem chiralen N-Aminooxazolidinon abgeleitete N-Acyl-

[*] Dr. M. Sugiura, Prof. S. Kobayashi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
Fax: (+81) 3-5684-0634
E-mail: skobayas@mol.f.u-tokyo.ac.jp



Schema 2. Bildung und Reaktionen von N-Acylhydrazonen.

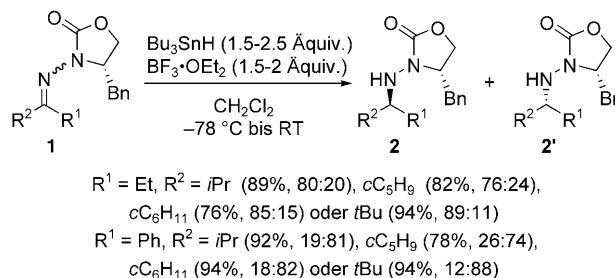


Schema 3. Reduktion von N-Acylhydrazonen durch Triethylsilan.

hydrazone durch Tributylzinnhydrid in Gegenwart von Bortrifluoridetherat diastereoselektiv reduziert werden, während die Verwendung von Triethylsilan als Reduktionsmittel nur zur Rückgewinnung der Ausgangsmaterialien führt (Schema 4).^[7] Die Diastereoisomerenverhältnisse der Produkte entsprechen dabei den *E/Z*-Verhältnissen von Verbindung **1**. Zur Erklärung der Produktkonfigurationen wurde ein chelatisierungsfreies Modell für den Übergangszustand vorge-

schlagen, demzufolge sich der N-Acyl-Sauerstoff in *anti*-Stellung zur BF₃-Gruppe am Iminstickstoff befindet (Abbildung 1).

Burk et al. berichteten 1992 in einer richtungsweisenden Arbeit über die katalytische asymmetrische Hydrierung von N-Acylhydrazonen (Schema 5).^[3] Basierend auf dem Konzept der Substratchelatisierung in der hochenantioselektiven Hydrierung von Enamiden oder Enolacetaten verwendeten die Autoren Hydrazone mit N-Acyl-Gruppen als Zweitdonoren. Die besten Ergebnisse wurden mit kationischen Rhodium-DuPhos-Komplexen als Katalysatoren, einem Alkohol als Lösungsmittel, konjugiert elektronenschiebenden N-Acyl-Gruppen ($R^3 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4 > 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4 > \text{Ph} > 2\text{-Furyl} > 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4 > \text{Me} > 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) und elektronenziehenden R^1 -Resten erhalten ($R^1 = p\text{-XC}_6\text{H}_4$, $X = \text{NO}_2 \approx \text{CO}_2\text{Et} > \text{Br} > \text{H} > \text{SiMe}_3 > \text{OMe}$; $R^2 = \text{Me}$). Die guten Elektronendonoreigenschaften der N-Acyl-Gruppen und die starke π -Rückbindung vom Metall zu den elektronenarmen



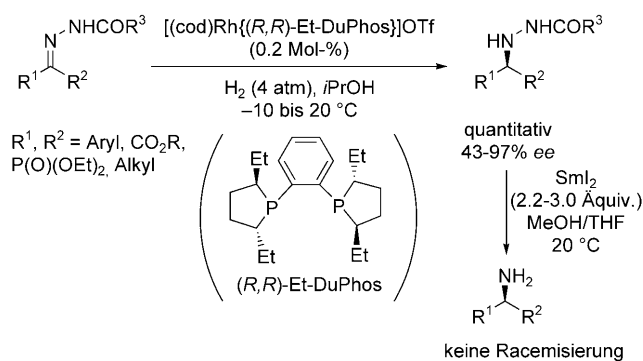
Schema 4. Diastereoselektive Reduktion von N-Acylhydrazonen durch Tributylzinnhydrid. Die Ausbeuten und Diastereoisomerenverhältnisse (2/2') sind in Klammern angegeben. Bn = Benzyl.



Masaharu Sugiura, geboren 1970 in Tokio, promovierte 1997 am Tokyo Institute of Technology bei Professor Takeshi Nakai. Nach Postdoc-Aufenthalten am Sagami Chemical Research Center (Dr. Shiro Tera-shima) und an der Florida State University (Professor Marie E. Krafft) schloss er sich im Jahre 2000 als JST-Postdoc der Arbeitsgruppe von Professor Kobayashi an. 2004 wurde er Assistant Professor und 2005 Lecturer an der Graduate School of Pharmaceutical Sciences der Universität Tokio. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von Synthesemethoden und Katalysatoren.



Shū Kobayashi, geboren 1959 in Tokio, promovierte 1988 bei Professor T. Mukaiyama an der Universität Tokio. Nach elf Jahren an der Science University of Tokyo wechselte er 1998 an die Graduate School of Pharmaceutical Sciences der Universität Tokio. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von Synthesemethoden und Katalysatoren, organischen Reaktionen in Wasser, Festphasensynthesen, Totalsynthesen und der Organometallchemie. Er wurde unter anderem mit dem Springer Award in Organometallic Chemistry (1997), dem IBM Science Award (2001) und dem Organic Reactions Lecturer Award (2002) ausgezeichnet.



Schema 5. Asymmetrische katalytische Hydrierung von *N*-Acylhydrazonen.

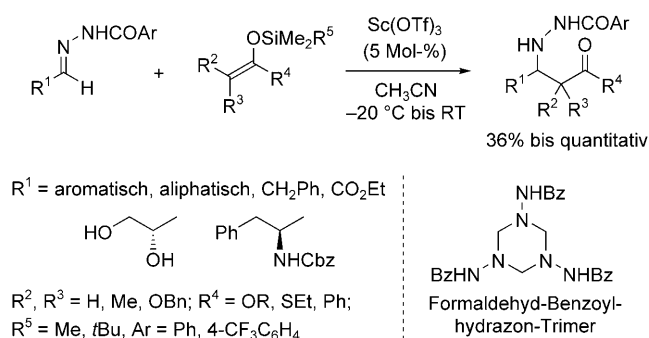
C=N-Bindungen reduzieren die konformative Beweglichkeit der Substrate im Übergangszustand, was eine Voraussetzung für hohe Enantioselektivitäten ist. Bemerkenswerterweise verlaufen die Hydrierungen hoch chemoselektiv, sodass in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen (Ketone, Aldehyde, Ester, Nitrile, Imine, Halogene, Nitrogruppen, Alkene, Alkine) ausschließlich die C=N-Bindungen der Hydrazone reduziert werden. Sogar das vom Chalkon abgeleitete *N*-Benzoylhydrazone reagierte vollständig chemoselektiv zum entsprechenden homoallylischen Hydrazid, wenn auch mit niedriger Enantioselektivität. Die hohe Chemoselektivität kann auf zwei Effekte zurückgeführt werden: 1) Chelatisierung des Katalysators durch das Substrat unter Beteiligung der *N*-Acyl-Gruppe; 2) Produkthemmung durch das *N*-Acylhydrazin (Schema 5). Bezüglich des zweiten Effekts wurde festgestellt, dass der Rh-DuPhos-Katalysator zwar in der Reduktion von Aldehyden, Alkenen und Alkinen aktiv ist, die Gegenwart eines *N*-Acylhydrazins die Reduktion dieser funktionellen Gruppen aber hemmt. Weiter ist zu beachten, dass der Katalysekreislauf nur deshalb in Gang kommt, weil das *N*-Acylhydrazone stärker an den Katalysator koordiniert als das Produkt, *N*-Acylhydrazin.

Burk et al. entwickelten außerdem eine Methode zur N-N-Bindungsspaltung der *N*-Acylhydrazine. Deren Umsetzung mit Samarium(II)-iodid (2.2–3.0 Äquiv.) bei 20 °C in MeOH/THF führte glatt und ohne Verlust der Enantiomerenreinheit zu primären Aminen.

3. Mannich-Reaktionen

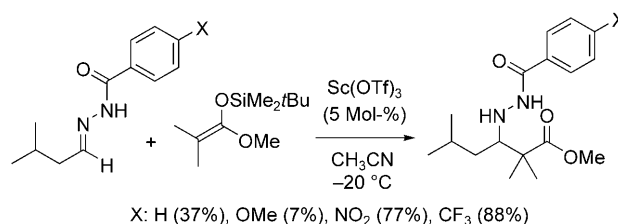
Mannich-Reaktionen gehören zu den nützlichsten Methoden zur Herstellung von β -Aminocarbonylverbindungen. Speziell in den letzten zwei Jahrzehnten wurden bedeutsame Entwicklungen hervorgebracht, darunter asymmetrische katalytische Mannich-Reaktionen mit vorab erzeugten Iminen oder Enolaten.^[8]

Unsere Arbeitsgruppe entdeckte 1998, dass katalytische Mengen einer Lewis-Säure wie $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ *N*-Acylhydrazone für Reaktionen mit Siliciumenolaten aktivieren (Schema 6).^[9] Eine Vielfalt von *N*-Acylhydrazonen (aus aromatischen, aliphatischen, α,β -ungesättigten, α -Oxy- und α -Azaaldehyden sowie Glyoxylat und Formaldehyd) und Siliciumenolaten (Ester-, Thioester- und Ketonderivate) wur-



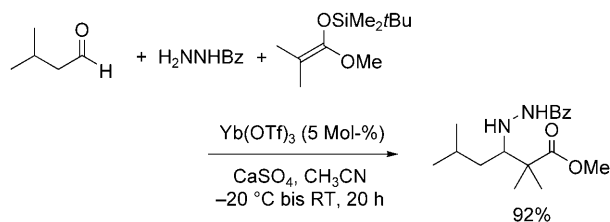
Schema 6. Lewis-Säure-katalysierte Mannich-Reaktionen mit *N*-Acylhydrazonen. Cbz = Benzyloxycarbonyl, Bz = Benzoyl.

den auf einfache Weise in hohen Ausbeuten zu β -*N'*-Acylhydrazincarbonylverbindungen umgesetzt. Im Unterschied zu $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ waren typische Lewis-Säuren wie Titan- und Zinntetrachlorid oder Bortrifluorid nicht wirksam. Der Effekt von *N*-Acyl-Gruppen auf die Reaktivität wurde anhand der $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -katalysierten Reaktion der von Isovaleraldehyd abgeleiteten *N*-Aroylhydrazone mit einem Silylketenacetal untersucht (Schema 7). Unter den getesteten



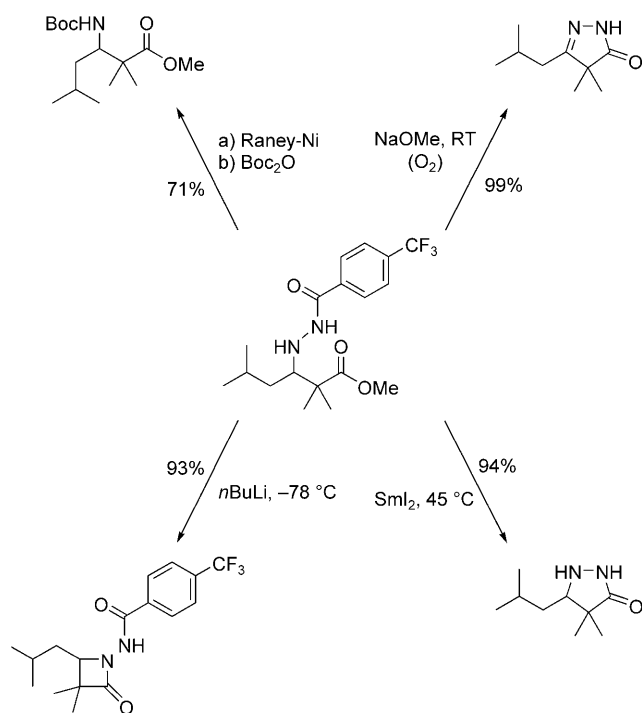
Schema 7. Effekt der *N*-Acyl-Gruppen bei Lewis-Säure-katalysierten Mannich-Reaktionen.

para-substituierten Benzoylgruppen waren solche mit elektronenziehenden Substituenten wie CF₃ am reaktivsten. Eine Dreikomponentenreaktion von Isovaleraldehyd mit Benzhydrazid und dem in Schema 7 verwendeten Silylketenacetal verlief in Gegenwart von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und CaSO_4 ebenfalls glatt und mit guten Ausbeuten (Schema 8).



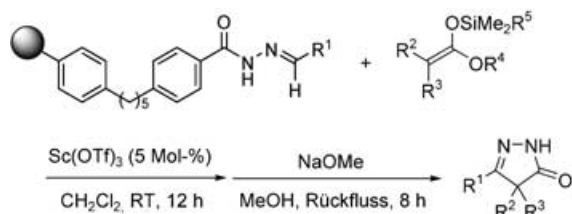
Schema 8. Dreikomponenten-Mannich-Reaktion.

Die durch Mannich-Reaktionen erzeugten β -*N'*-Acylhydrazincarbonylverbindungen konnten weiter umgesetzt werden (Schema 9). Die reduktive N-N-Bindungsspaltung mit Raney-Nickel in einer Wasserstoffatmosphäre lieferte β -Aminoester, während Reaktionen mit *n*-Butyllithium, Natri-



Scheme 9. Umsetzungen der durch Mannich-Reaktionen erzeugten β -N'-Acylhydrazincarbonylverbindungen.

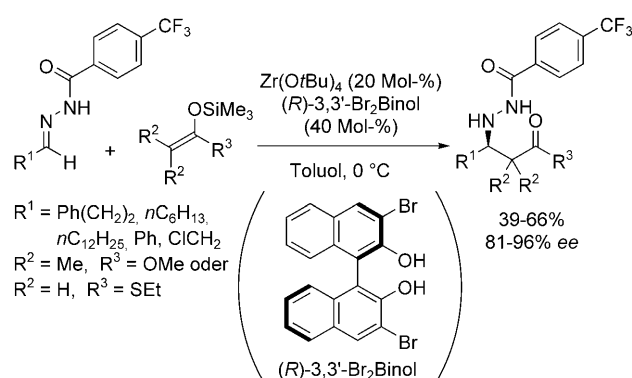
ummethoxid oder Samarium(II)-iodid zu β -Lactamen, Pyrazolonen bzw. Pyrazolidinonen führten. Polymergebundene N-Acylhydrazone reagierten ebenfalls mit Silylketenacetalen in Gegenwart von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ und lieferten nach Behandlung mit Natriummethoxid verschiedene Pyrazolone (Schema 10).^[9c]



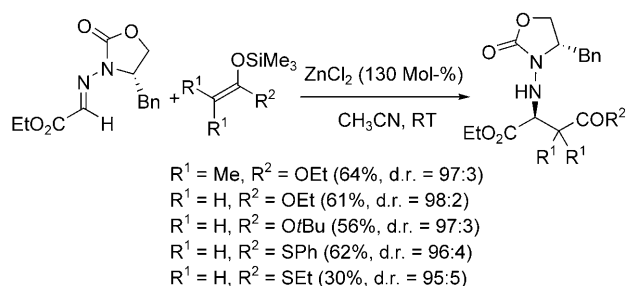
Scheme 10. Pyrazolonsynthese am Polymerträger.

Katalytische asymmetrische Mannich-Reaktionen von N-Acylhydrazonen gelangen in Gegenwart eines chiralen Zirconiumkatalysators aus Zirconium(IV)-*tert*-butoxid und (R)-3,3'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol (Schema 11).^[10] 4-Trifluormethylbenzoylhydrazone reagierten mit Siliciumenolaten in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu den Additionsprodukten. Diese wurden ohne Verlust der Enantiomerenreinheit weiter zu β -Aminosäureestern, β -Lactamen oder Pyrazolidinonen umgesetzt.

Mannich-Reaktionen von Acylhydrazonen, die von einem chiralen N-Aminoazolidinon abgeleitet waren, mit Silylketenacetalen in Gegenwart von Zink(II)-chlorid (130 Mol-%) verlaufen mit hoher diastereofacialer Selektivität (Sche-



Scheme 11. Asymmetrische katalytische Mannich-Reaktion.



Scheme 12. Diastereoselektive Mannich-Reaktion.

ma 12).^[11] Eine katalytische Menge von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ war in einigen Fällen ebenfalls wirksam. In manchen Fällen wurde jedoch zu einem gewissen Grad eine Addition des Nucleophils an die Estergruppe beobachtet. Die diastereofaciale Selektivität kann durch die selektive Chelatisierung von Zn^{II} zwischen dem Iminstickstoff und dem N-Acyl-Sauerstoff erklärt werden. Das Nucleophil greift dann von der *Si*-Seite an, da die *Re*-Seite durch die Benzylgruppe blockiert ist (Abbildung 2).

In wässriger Lösung gelangen katalytische asymmetrische Mannich-Reaktionen erstmals mit N-Acylhydrazonestern, wobei man von der Wassertoleranz der N-Acylhydrazine profitierte (Schema 13).^[12] Es wurde entdeckt, dass ein Komplex aus Zink(II)-fluorid und einem chiralen 1,2-Phenylethylendiamin die Reaktionen der Hydrazonester mit Siliciumenolaten wirksam katalysiert und die Mannich-Additionsprodukte mit hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten liefert. Die Reaktionen verliefen glatt in Wasser als alleinigem Lösungsmittel (meist in Gegenwart des kationischen Tensids Cetyltrimethylammoniumbromid, CTAB). Beide Diastereoisomere konnten mit hohen Selektivitäten erhalten werden, wenn die jeweiligen Konfigurationsisomere der Siliciumenolate gewählt wurden. Es ist festzuhalten, dass die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel ein Schlüssel zur Erzielung hoher Ausbeuten und Selektivitäten ist.

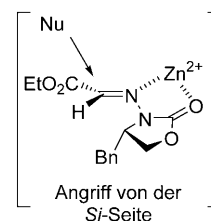
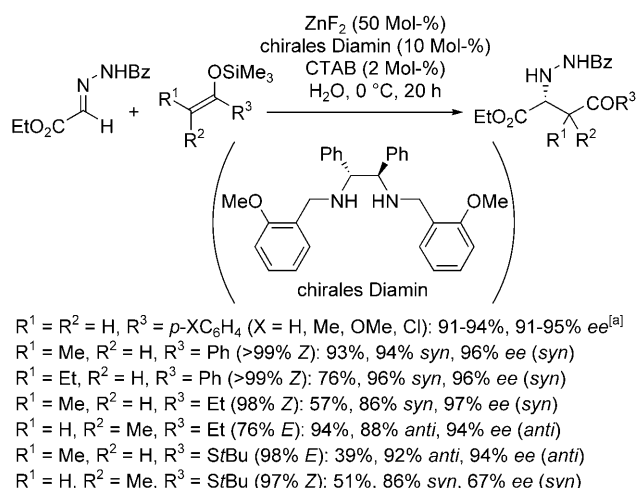


Abbildung 2. Vorge-schlagener Übergangszustand bei der diastereofacialen Mannich-Reaktion nach Schema 12.

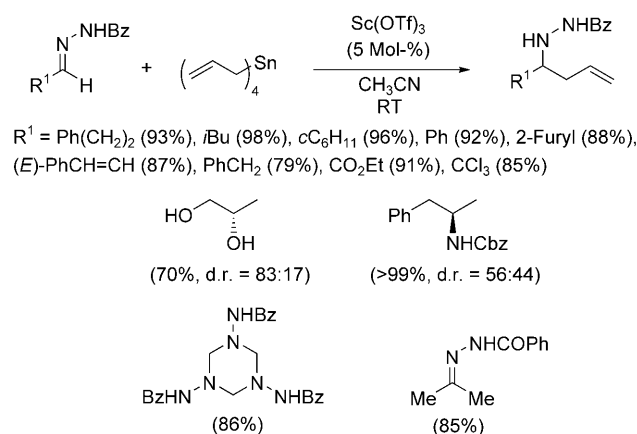


Schema 13. Katalytische enantioselektive Mannich-Reaktion in wässriger Lösung. [a] Ohne Zusatz von CTAB.

4. Allylierungen

Die Addition von Allylmetallverbindungen an Azomethine führt zu synthetisch wertvollen Homoallylaminen.^[13] Allerdings sind die stereoselektiven Allylierungen von Azomethinen bislang weit weniger gut erforscht als die Allylierungen von Carbonylverbindungen.

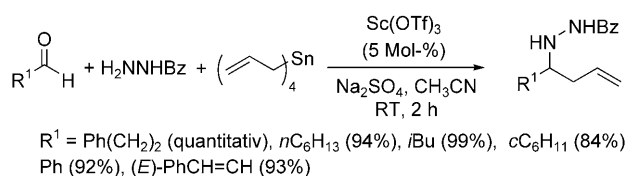
Verschiedenartige *N*-Acylhydrazone konnten mit Tetraallylzinn in Gegenwart eines Lewis-Säure-Katalysators allyliert werden (Schema 14).^[9b,14] Die Reaktion toleriert viele funktionelle Gruppen, und die homoallylischen Hydrazide



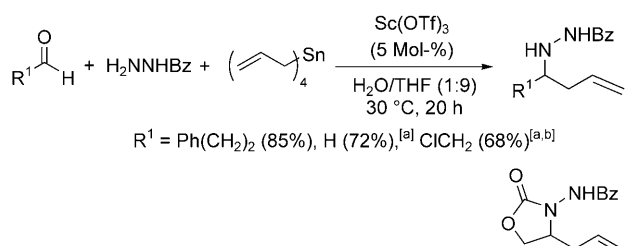
Schema 14. Lewis-Säure-katalysierte Allylierung von *N*-Acylhydrazonen.

wurden in hohen Ausbeuten erhalten. Zudem ließen sich in situ erzeugte *N*-Acylhydrazone ohne Isolierung umsetzen (Schema 15). In einer Folgestudie wurde entdeckt, dass die Dreikomponentenreaktion von Aldehyden, *N*-Acylhydrazinen und Tetraallylzinn auch in wässrigem Medium gelingt (Schema 16).^[14b]

Die stereospezifische Allylierung von *N*-Acylhydrazonen mit Allyltrichlorsilanen als Allylierungsmittel gelang, wenn *N,N*-Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel eingesetzt

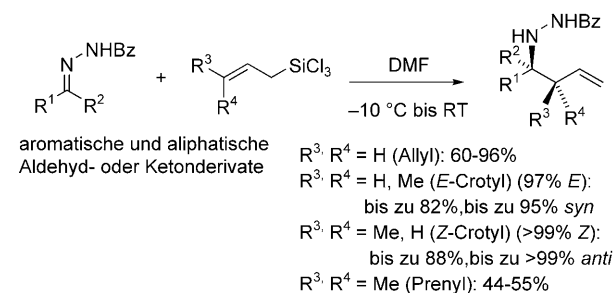


Schema 15. Dreikomponentenallylierung mit In-situ-Bildung von *N*-Acylhydrazonen.



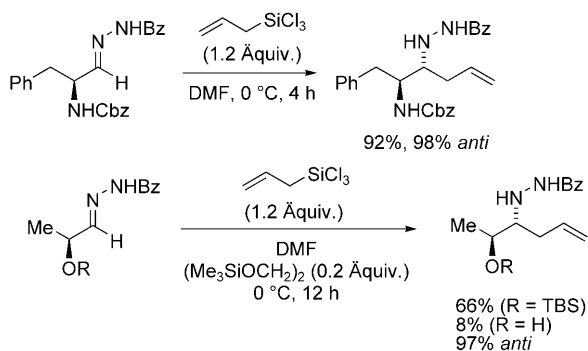
Schema 16. Allylierungen in wässrigem Medium. [a] Es wurde eine kommerzielle wässrige Lösung des Aldehyds verwendet. [b] Das abgeleitete Oxazolidin-2-on wurde mit einer Ausbeute von 75 % erhalten, wenn eine wässrige gesättigte NaHCO₃-Lösung eingesetzt wurde.

wurde (Schema 17).^[15] Ausgehend von (*E*)-Crotyltrichlorsilanen wurden *syn*-crotylierte Produkte mit hohen Diastereoselektivitäten erhalten, während (*Z*)-Crotyltrichlorsilane stereoselektiv *anti*-crotylierte Produkte lieferten. Es wird angenommen, dass Dimethylformamid an das Allyltrichlorsilan koordiniert und eine hypervalente Siliciumspezies bildet, die das *N*-Acylhydrazone über einen sechsgliedrigen sesselähnlichen Übergangszustand nucleophil angreifen kann. Wir haben solche Lewis-Base-Katalysatoren als neutral koordinierende Organokatalysatoren (NCOs) definiert. Es wäre anzumerken, dass auch sterisch anspruchsvolle, von Ketonen abgeleitete *N*-Acylhydrazone eine hoch diastereoselektive Crotylierung eingehen.^[15c]

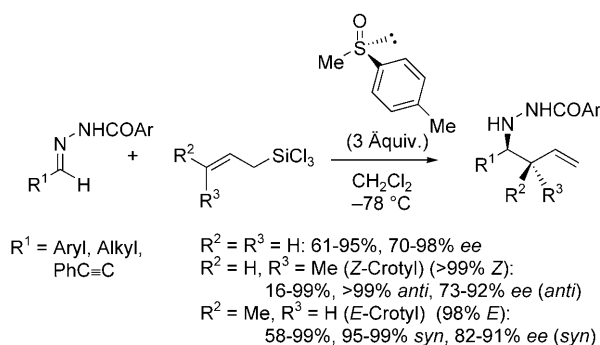


Schema 17. Stereoselektive Allylierung von *N*-Acylhydrazonen mit Allyltrichlorsilanen in DMF.

Reaktionen von α -chiralen *N*-Acylhydrazonen mit Allyltrichlorsilan in DMF verliefen mit hohen Diastereoselektivitäten (Schema 18). Die beobachtete *anti*-Selektivität wurde mithilfe des Felkin-Anh-Modells erklärt.^[15b] Eine Suche nach weiteren wirksamen NCOs ergab, dass stöchiometrische Mengen eines Sulfoxids die Reaktion beschleunigen (Schema 19).^[16] Bedeutsamerweise war dies die erste enantioselek-



Scheme 18. Diastereofaciale selektive Allylierung von chiralen *N*-Acylhydrazonen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

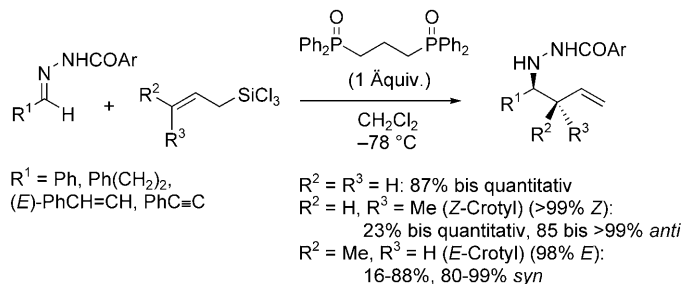


Scheme 19. Enantioselective Allylierung mit einem chiralen Sulfoxid.

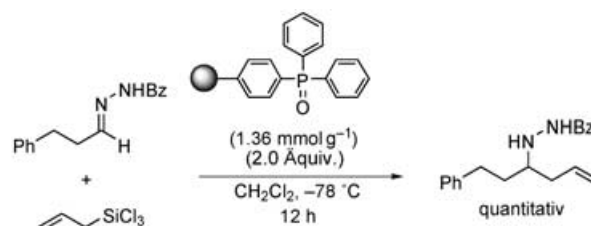
tive Allylierung unter Verwendung eines einfachen optisch aktiven Sulfoxids, (*R*)-Methyl-*p*-toluylsulfoxid. Hohe Stereoselektivitäten wurden nicht nur bei der Allylierung, sondern auch bei der Crotylierung beobachtet.

In Optimierungsversuchen, die dazu dienten, die Menge an benötigtem NCO zu reduzieren, wurde ein zweizähniges propylengebundenes Bis(phosphin)dioxid als gut wirksamer Katalysator entdeckt (Schema 20),^[17] mit dem auch weniger reaktive aromatische *N*-Acylhydrazone glatt umgesetzt wurden. Des Weiteren wurde ein polymerfixiertes Phosphinioxid als regenerierbarer NCO entwickelt (Schema 21). Dieses Katalysatorsystem zeigte eine höhere Aktivität als ein polymerfixiertes Formamid, das in der Allylierung von Aldehyden mit Allyltrichlorsilan wirksam war.

Unterdessen gelang die hochstereoselektive asymmetrische Allylierung eines Hydrazinesters unter Verwendung von



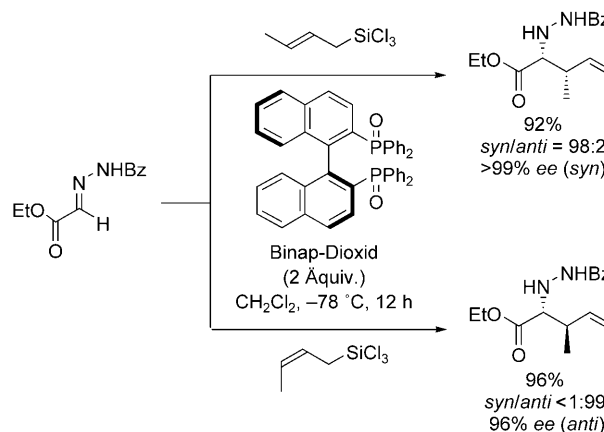
Scheme 20. Ein Bis(phosphin)dioxid als NCO für Allylierungen.



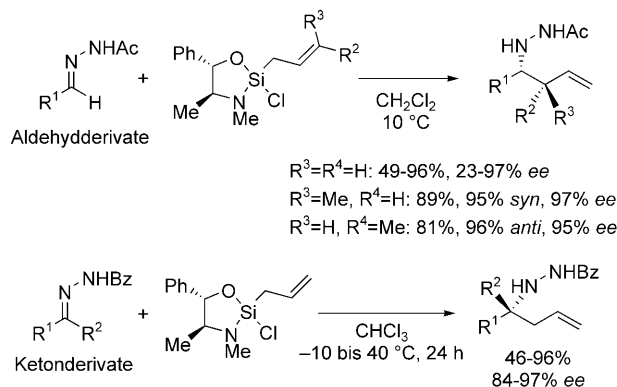
Scheme 21. Ein polymerfixiertes Phosphinioxid als NCO für Allylierungen.

(*S*)-Binap-Dioxid als chiraalem NCO (Schema 22).^[17b] Die Leistungsfähigkeit dieses Systems wurde mit der hoch enantio- und diastereoselektiven Synthese von α - und β -chiralen Aminosäuren wie D-Alloisoleucin belegt.

Leighton und Mitarbeiter berichteten über verwandte Reaktionen unter Verwendung chiraler, von Ephedrin abgeleiteter Allylchlorosilane (Schema 23).^[18] Sogar sterisch anspruchsvolle, von Ketonen abgeleitete *N*-Acylhydrazone wurden hoch enantioselectiv allyliert. Das am Silicium gebundene Chloratom ist für die Reaktivität des Allylsilans entscheidend, und *N*-methyliertes *N*-Acylhydrazone wurde nicht umgesetzt. Beides lässt darauf schließen, dass die Reaktion über die Bildung einer kovalenten Si-O-Bindung



Scheme 22. Enantioselective Allylierung eines *N*-Acylhydrazonesters mit Binap-Dioxid.



Scheme 23. Enantioselective Allylierung mit einem chiralen Allylsilan.

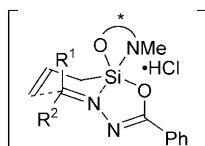
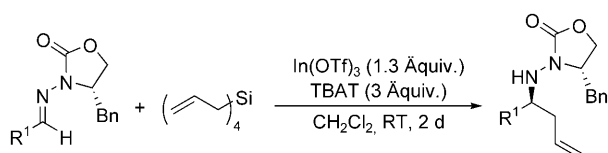


Abbildung 3. Vorge-schlagener Übergangszustand für die Allylierung nach Schema 23.

zwischen dem Silan und dem Acylsauerstoff des *N*-Acylhydrazons unter Freisetzung von Chlorwasserstoff verläuft (Abbildung 3).

Friestad et al. berichteten, dass von einem chiralen *N*-Aminooxazolidinon abgeleitete *N*-Acylhydrazone in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge von Indiumtriflat und Tetra-butylammoniumtriphenyldifluorosilicat (TBAT) diastereoselektiv mit Allylsilanen reagieren (Schema 24).^[19] Unter den getesteten Allylsilanen erwiesen sich Allyltrimethylsilan, Allyl(diisopropylamino)dimethylsilan und Tetraallylsilan (in steigender Reaktivitätsfolge) als effektive Allylierungsreagentien, wogegen Triphenyl- und Trimethoxy-

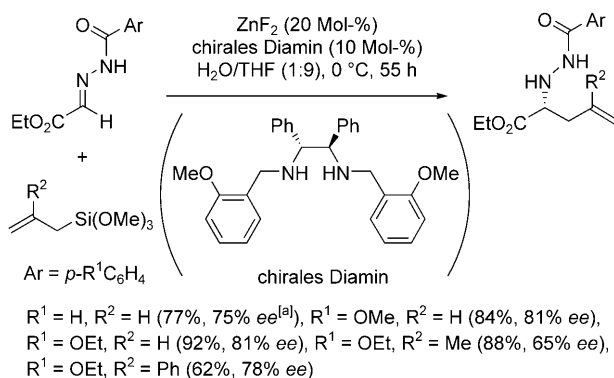


$R^1 = \text{Ph}$ (78%, d.r. = >99:1), $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (94%, d.r. = 98:2), $m\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (71%, d.r. = >99:1), 2-Naphthyl (82%, d.r. = 98:2), 2-Furyl (58%, d.r. = 96:4), (*E*)-PhCH=CH (60%, d.r. = 95:5), Et (51%, d.r. = 82:18)

Schema 24. Diastereoselektive Allylierung mit Allylsilanen.

xyallylsilan sowie chlorierte Allylsilane unwirksam waren. Es wurde angenommen, dass die Reaktion über die Addition eines hypervalenten Silicats an das mit der Lewis-Säure komplexierte Hydrazon verläuft.

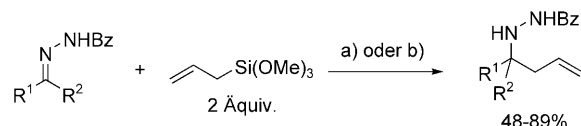
Die ersten katalytischen asymmetrischen Allylierungen von *N*-Acylhydrazonen in wässrigem Medium gelangen unter Verwendung von Allyltrimethoxysilanen als Allylierungsmitteln und Zink(II)-fluorid in Kombination mit einem chiralen 1,2-Phenylethylendiaminderivat als Katalysator (Schema 25).^[20] Die Kombination $\text{Zn}(\text{OH})\text{F}$ /chirales Diamin war katalytisch inaktiv, nach Zusatz von $(\text{EtO})_3\text{SiF}$ wurden jedoch ähnliche Ausbeuten und Selektivitäten wie zuvor mit dem System ZnF_2 /chirales Diamin erhalten. Dies lässt darauf schließen, dass ZnF_2 aus $\text{Zn}(\text{OH})\text{F}$ und dem als Nebenprodukt entstehenden Fluorsilan regeneriert wird, was zum



Schema 25. Katalytische enantioselektive Allylierung in wässrigem Medium. [a] 90 h.

katalytischen Turnover des Fluorid-Ions führt. Die Methoxygruppen des chiralen Diaminliganden sind entscheidend für hohe Ausbeuten und Selektivitäten. Eine Ausbeuteverbesserung wurde des Weiteren mit 4-Alkoxybenzoylhydrazonen als Substraten erzielt. Bedeutsamerweise war die Verwendung von Wasser entscheidend für das Gelingen der Reaktionen.

Vor kurzem berichteten ebenfalls Friestad et al., dass *N*-Acylhydrazone mit Allyltrimethoxysilanen unter zwei verschiedenen Reaktionsbedingungen reagieren (Schema 26).^[21]



$R^1 = \text{Ph}, n\text{C}_5\text{H}_{11}, (E)\text{-PhCH=CH}, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_4, R^2 = \text{H};$
 $R^1 = R^2 = \text{Me}; R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$
a) CuCl , TBAT, dppe (jeweils 20 Mol-%), $t\text{BuOH}$ (2 Äquiv.),
DMF, 80 °C, 1–2 h
b) TBAT (20 Mol-%), $t\text{BuOH}$ (2 Äquiv.), DMF, RT, 17–72 h

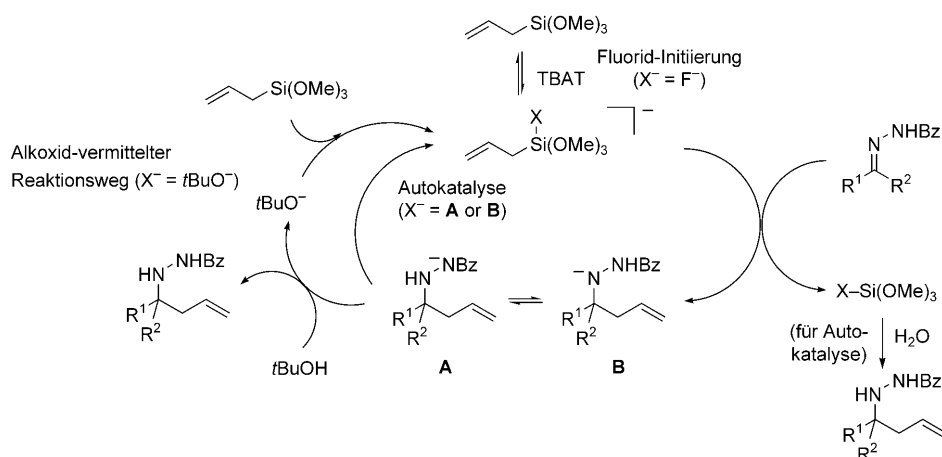
Schema 26. Katalytische Allylierung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen; dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan.

Im ersten Fall werden CuCl , TBAT und ein Phosphorligand in Gegenwart von $t\text{BuOH}$ als Protonenquelle verwendet; die Bedingungen sind eng verwandt mit denen, die Shibasaki et al. beschrieben hatten.^[22] Im zweiten Fall wird eine katalytische Menge TBAT und zwei Äquivalente $t\text{BuOH}$ eingesetzt. Kontrollexperimente stützen die Hypothese, dass diese Reaktionen unter den angegebenen Bedingungen über zwei unterschiedliche Mechanismen verlaufen. Für den ersten Fall wurde die Beteiligung eines kupferhaltigen Allylnucleophils vorgeschlagen, im zweiten Fall sind vermutlich autokatalytische oder alkoxidkatalysierte Mechanismen beteiligt (Schema 27).

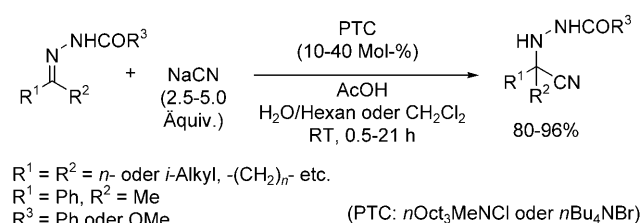
5. Cyanierungen

Die Hydrocyanierung von *N*-Acylhydrazonen bietet einen praktischen Zugang zu α -Hydrazinsäuren und verwandten chiralen Bausteinen.^[23] 1990 wurde über die effiziente Addition von in situ erzeugtem Cyanwasserstoff an *N*-Acyl- oder *N*-Tosylhydrazone in einem Zweiphasensystem in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators berichtet (Schema 28).^[24] Unlängst konnte gezeigt werden, dass die Lewis-Säure Hafnium(IV)-triflat die Addition von Trimethylsilylcyanid an funktionalisierte *N*-Acylhydrazone in Acetonitril katalysiert (Schema 29).^[9b]

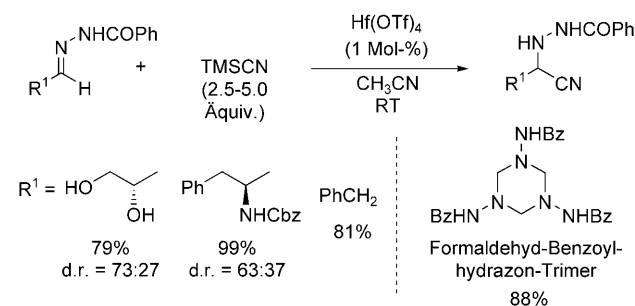
Jacobsen et al. berichteten über die erste asymmetrische katalytische Hydrocyanierung von *N*-Acylhydrazonen (Schema 30).^[25] Als Katalysator diente ein EuCl_3 -Pybox-Komplex, und trotz der langen Reaktionszeiten wurden hohe Enantioselectivitäten erreicht. Die besten Ergebnisse wurden mit aromatischen Hydrazonen mit elektronenreichen Substituenten erzielt, während elektronenarme Substrate sehr geringe Reaktivitäten zeigten. Dies weist darauf hin, dass die Kom-



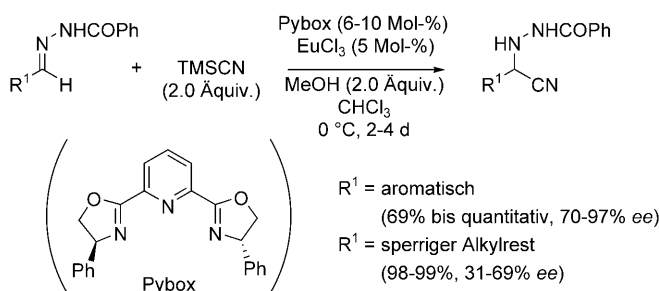
Scheme 27. Vorgeschlagener Mechanismus der Allylierung nach Schema 26b.



Scheme 28. Hydrocyanierungen in einem Zweiphasensystem in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (PTC).



Scheme 29. Lewis-Säure-katalysierte Cyanierungen.

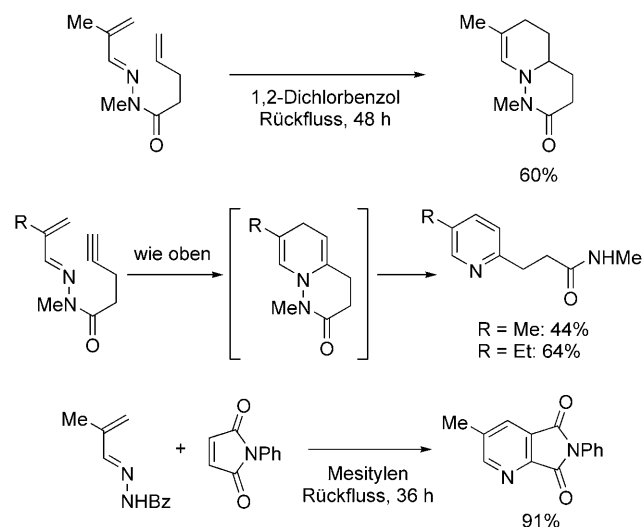


Scheme 30. Asymmetrische Lewis-Säure-katalysierte Hydrocyanierungen.

plexierung des Hydrazons an den Lewis-Säure-Katalysator geschwindigkeitsbestimmend ist.

6. Cycloadditionen

N-Acylhydrazone wurden als Azadiene in Aza-Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt (Schema 31).^[26] Von Methacrolein oder Ethylacrolein abgeleitete Hydrazone reagierten in

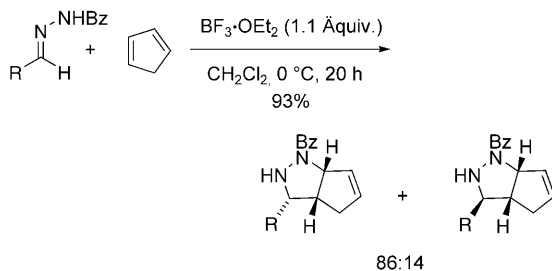


Scheme 31. Aza-Diels-Alder-Reaktionen mit N-Acylhydrazonen.

intra- und intermolekularen [4+2]-Cycloadditionen bei hohen Temperaturen (> 140 °C) zu Pyridopyridazinen oder Pyridinen. Die Pyridine entstanden durch Eliminierung von Carbamoylgruppen (gefolgt von Luftoxidation im Fall der Reaktionen mit N-Phenylmaleimid). Die Reaktion von Phenylhydrazone mit N-Phenylmaleimid war beträchtlich schneller als die von N-Acyl- oder N-Tosylhydrazonen.

Zwischenzeitlich wurde bekannt, dass diese Hydrazone auch als 1,3-dipolare Substrate in [3+2]-Cycloadditionen mit

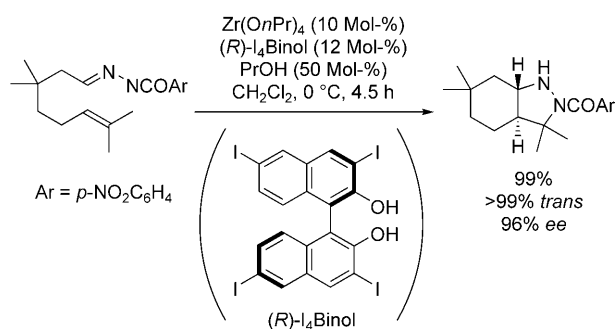
Olefinen reagieren. Hesse berichtete 1971 erstmals, dass Dreikomponentenreaktionen von *N*-Phenyl- oder *N*-Acetylhydrazinen, Aldehyden und Olefinen in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge Schwefelsäure Pyrazoline in guten Ausbeuten liefern.^[27] Als die aktiven Spezies wurden protonierte Hydrazone vorgeschlagen. Seitdem wurde über mehrere Beispiele für [3+2]-Cycloadditionen von *N*-Acylhydrazonen und Alkenen unter thermischen Bedingungen berichtet.^[28] Wir haben kürzlich entdeckt, dass auch Lewis-Säuren diese Umsetzung beschleunigen (Schema 32).^[29] Von 3-Phe-



Schema 32. Lewis-Säure-katalysierte [3+2]-Cycloaddition.

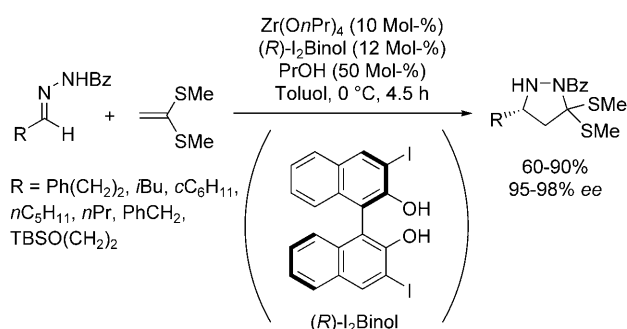
nylpropanal, Benzaldehyd und Ethylglyoxylat abgeleitete *N*-Benzoylhydrazone reagierten mit konjugierten Dienen in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder einer katalytischen Menge $\text{Zr}(\text{OTf})_4$ oder $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ zu den entsprechenden Pyrazolidinderivaten.

Asymmetrische Cycloadditionen dieses Typs wurden ebenfalls in unserer Arbeitsgruppe entwickelt. In Gegenwart von $\text{Zr}(\text{OPr})_4$ und einem iodierten Binol-Derivat (in jeweils katalytischen Mengen) verliefen sowohl intra- als auch intermolekulare [3+2]-Cycloadditionen glatt und lieferten Pyrazolidine in hohen Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten (Beispielreaktionen in Schemata 33 und 34).^[30] In



Schema 33. Asymmetrische katalytische intramolekulare [3+2]-Cycloaddition.

der intermolekularen Reaktion (Schema 34) konnten Vinyl-ether wie Propylvinylether als Substrate eingesetzt werden. Die Enantiomerenüberschüsse der Haupt- und Nebendiastereoisomere waren in diesen Fällen unterschiedlich, obwohl im Reaktionsverlauf keine Epimerisierung zwischen den Diastereoisomeren stattfand. Würde die Reaktion über einen schrittweisen Mechanismus verlaufen, müsste die Enantiose-



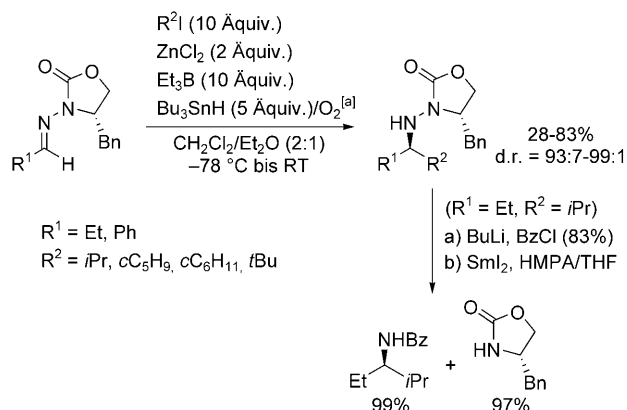
Schema 34. Asymmetrische katalytische intermolekulare [3+2]-Cycloaddition.

lektivität der beiden Diastereoisomere gleich sein, was im Umkehrschluss bedeutet, dass die Reaktion einem konzertierten Mechanismus folgt.

7. Radikalische Addition

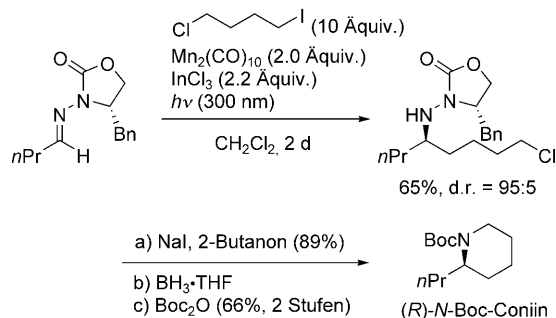
Wegen der geringeren Elektronendichte der $\text{C}=\text{N}$ -Bindungen sind Hydrazone bessere Radikalacceptoren als Imine.^[31] Außerdem könnten Dreielektronen- π -Bindungs-Wechselwirkungen einen Übergangszustand stabilisieren, der zu einem Aminylradikal-Addukt führen würde.

Friestad et al. berichteten, dass chirale *N*-Acylhydrazone mit sekundären und tertiären Alkylradikalen in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge Zinkchlorid als Aktivator und Tributylstannan als Radikalvermittler diastereoselektiv reagieren (Schema 35).^[32] Die Addukte wurden mit hohen



Schema 35. Diastereoselektive Addition primärer und tertiärer Alkylradikale an *N*-Acylhydrazone; HMPA = Hexamethylphosphoramid. [a] Zugabe über eine Spritzenpumpe.

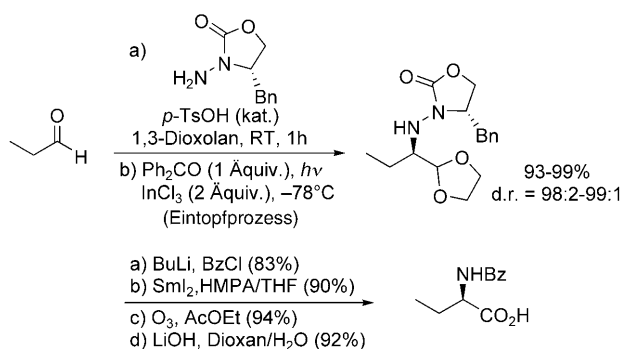
Diastereoselektivitäten erhalten und konnten durch Behandlung mit BuLi /Benzoylchlorid und SmI_2 ohne Epimerisierung in optisch aktive Benzamide überführt werden. Es wurde außerdem entdeckt, dass primäre Alkylradikale mit chiralen *N*-Acylhydrazonen reagieren, wenn InCl_3 als Lewis-Säure in Kombination mit $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ als Radikalvermittler unter Bestrahlung eingesetzt wurde (Schema 36).^[33] In diesen Reaktionen wurden ähnlich hohe diastereofaciale Selektivitäten



Scheme 36. Diastereoselektive Addition eines primären Alkylradikals an ein *N*-Acylhydrazone.

wie beim vorhergehenden System beobachtet. Die photolytische Mn-Mn-Homolyse erleichtert die Bildung von primären Alkylradikalen, sodass auf die Verwendung von toxischen Zinnreagentien verzichtet werden kann. Die Reaktion der radikalischen Spezies $[\text{Mn}(\text{CO})_5]$ mit primären Halogeniden war effizienter als die Reaktionen mit sekundären und tertiären Halogeniden.

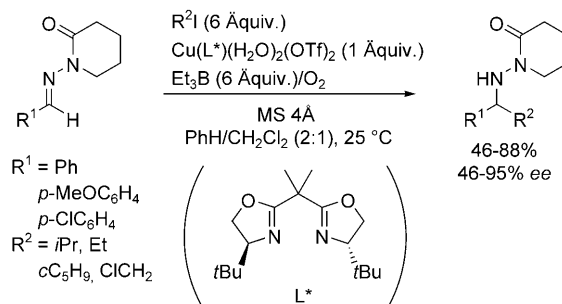
Kürzlich entdeckten Alonso et al., dass α -oxygenierte Kohlenstoffradikale, die aus Methanol, 2-Propanol oder 1,3-Dioxolan durch Bestrahlung in Gegenwart von Benzophenon zugänglich sind, mit den von Friestad eingesetzten chiralen Hydrazonen reagieren (Schema 37).^[34] Erneut war InCl_3 ein



Scheme 37. Diastereoselektive Addition eines 1,3-Dioxolanylradikals.

wirksames Reagens für die Steuerung der diastereofacialen Selektivität; außerdem hing die Selektivität stark von der Aldehydquelle für die Bildung der Hydrazone ab. Die Hydrazonebildung und die radikalische Addition konnten in einem Eintopfprozess durchgeführt werden, und in einem Fall wurde das Produkt in ein α -Aminosäurederivat überführt.

Friestad et al. beschrieben auch enantioselektive radikalische Additionen (Schema 38).^[35] Während anfängliche Versuche mit prochiralen, von Oxazolidinon abgeleiteten *N*-Acylhydrazonen unzureichende Enantioselektivitäten ergaben, wurden mit Valerolactamderivaten drastisch verbesserte Selektivitäten beobachtet. Die weitere Optimierung von Lewis-Säuren und chiralen Liganden führte zu einem katalytischen System aus $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und einem chiralen, von *tert*-Leucinol abgeleiteten Bis(oxazolin)liganden, das in weniger polarem Medium ($\text{Benzol}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) hohe Enantioselektivität



Scheme 38. Enantioselektive Addition von Alkylradikalen an *N*-Acylhydrazone.

ten erzielte. Bedeutsamerweise wurde mit 10 Mol-% Katalysator ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = i\text{Pr}$) das Produkt in 74 % Ausbeute und mit 46 % *ee* erhalten, wohingegen mit 100 Mol-% Katalysator eine leicht geringere Ausbeute (66 %) und ein viel höherer Enantiomerenüberschuss (95 %) beobachtet wurde.

8. Umsetzung der Produkte

Ausgehend von *N*-Acylhydrazinen sind synthetisch wertvolle Stickstoffverbindungen mit N-N-Bindung zugänglich. Durch Spaltung der N-N-Bindung können *N*-Acylhydrazine wie *N*-Carbamoyl- β -lactame, Pyrazolidinone, Pyrazolone und Pyrazolidine (siehe Schemata 9, 10, 31–34),^[9,10,27–30] in weitere interessante Derivate überführt werden. Bekannte Methoden für diese Umsetzung sind die Hydrogenolyse (unter Verwendung von Palladium, Platin oder Raney-Nickel), die Reduktion mit gelösten Metallen und die Hydroborierung.^[36] Ein Verfahren, das seit einiger Zeit auf ein besonderes Interesse stößt, ist die reduktive Spaltung mit SmI_2 .^[3,9d,10,11,12a,14a,15,18b,19,20,30a,32,34] Zudem berichteten Friestad et al. über eine signifikante Verbesserung der Samarium(II)-iodid-vermittelten N-N-Bindungsspaltung durch *N'*-Benzoylierung oder *N'*-Trifluoracetylierung von *N*-Acylhydrazinen.^[37] Benzoylgruppen verringern vermutlich das Reduktionspotential der N-N-Bindung, während die Chelatisierung von SmI_2 zwischen dem Amid-sauerstoff und einem Fluoratom der Trifluoracetylgruppe offenbar die Reduktion beschleunigt (Abbildung 4).

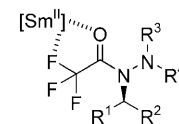
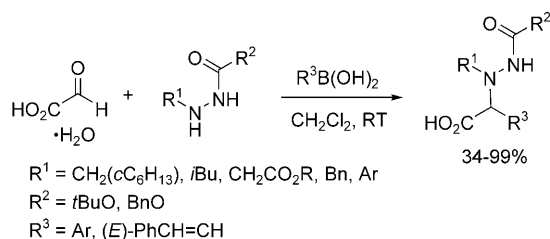


Abbildung 4. Vor-geschlagener Übergangszustand, der die Beschleunigung der SmI_2 -vermittelten N-N-Bindungsspaltung durch die Trifluoracetylgruppe erklärt.

9. Sonstige Reaktionen

Ebenfalls beschrieben wurden die Addition eines Ethyl-Grignard-Reagens an ein *N*-Formylhydrazone^[38] und Friedel-Crafts-Reaktionen von *N*-Acylhydrazoniumionen.^[39] Weiter wurde gefunden, dass Petasis-Dreikomponentenreaktionen von Glyoxalsäure, *N*-(Alkoxy-carbonyl)hydrazinen und Aryl- oder Styrylboronsäuren effiziente Methoden zur Synthese von α -Hydrazincarbonsäuren sind (Schema 39).^[40] Interessanterweise ergab die Reaktion eines unsubstituierten Hydrazons ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = t\text{BuO}$) mit $p\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$ eine komplexe Mischung, wogegen die Reaktion des vorab gebil-



Schema 39. Dreikomponentenreaktion von Glyoxalsäure, Hydraziden und Boronsäuren.

deten *N*-Acylhydrazons $\text{BocNHN}=\text{CHCO}_2\text{H}$ das Addukt in 71 % Ausbeute ergab. An anderen Reaktionen mit substituierten Hydrazonen ($\text{R}^1 \neq \text{H}$) können *N*-Acylhydrazone nicht teilnehmen, während *N*-Acylhydrazoniumionen dazu vermutlich in der Lage sind.

10. Zusammenfassung und Ausblick

N-Acylhydrazone sind synthetisch wertvolle elektrophile Iminäquivalente, die leicht zugänglich und stabil sind und mit ihren *N*-Acyl-Gruppen, die als Template für Metallkatalysatoren fungieren, eine stereochemische Kontrolle ermöglichen. Die aus *N*-Acylhydrazonen erhaltenen Hydrazidprodukte gelten als vielseitige chirale Bausteine, die durch N-N-Bindungsspaltung in wichtige Stickstoffverbindungen überführt werden können. Für die Zukunft ist zu erwarten, dass weitere stereoselektive Reaktionen entwickelt werden, so dass die Verwendung von *N*-Acylhydrazonen als Iminäquivalente auch für die chemische und pharmazeutische Industrie interessant werden dürfte.^[41]


Eingegangen am 24. Februar 2005

Online veröffentlicht am 1. August 2005

Übersetzt von Dr. Uwe Schneider, Tokio

- [1] Eine kürzlich erschienene Übersicht zur Chemie der *N*-Acylhydrazine: E. Licandro, D. Perdicchia, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 665.
- [2] *The Chemistry of Amides* (Hrsg.: S. Patai, J. Zabicky), Wiley, New York, **1970**, S. 515–600, zit. Lit.
- [3] a) M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266; b) M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399.
- [4] F. E. Henoch, C. R. Hauser, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 157.
- [5] a) F. E. Condon, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3615; b) R. Calabretta, C. Gallina, C. Giordano, *Synthesis* **1991**, 536; c) N. I. Ghali, D. L. Venton, S. C. Hung, G. C. Breton, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5413; d) Y. Kikugawa, M. Kawase, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 49.
- [6] P.-L. Wu, S. Y. Peng, J. Magrath, *Synthesis* **1995**, 435.
- [7] J. Qin, G. K. Friestad, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6393.
- [8] a) E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 893; b) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.
- [9] a) S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett* **1998**, 1019; b) K. Manabe, H. Oyamada, K. Sugita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8054; c) S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, O. Okitsu, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1019; d) O. Okitsu, H. Oyamada, T. Furuta, S. Kobayashi, *Heterocycles* **2000**, *52*, 1143.
- [10] S. Kobayashi, Y. Hasegawa, H. Ishitani, *Chem. Lett.* **1998**, 1131.
- [11] M. F. Jacobsen, L. Ionita, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4792.
- [12] a) S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640; b) T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7768.
- [13] Übersichten zur Addition von Allylmetallverbindungen an C=O- und C=N-Bindungen: a) Y. Yamamoto, N. Asano, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207; b) S. E. Denmark, N. G. Almstead in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 10; c) C. O. Puentes, V. Kouznetsov, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 595; d) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895; e) E. F. Kleinman, R. A. Volkmann in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, S. 975–1006.
- [14] a) S. Kobayashi, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett* **1999**, 138; b) S. Kobayashi, H. Hamada, K. Manabe, *Synlett* **2001**, 1140.
- [15] a) S. Kobayashi, R. Hirabayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6942; b) R. Hirabayashi, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9493; c) C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5359; eine Übersicht zum Thema: d) S. Kobayashi, M. Sugiura, C. Ogawa, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1023.
- [16] S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610.
- [17] a) C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 446; b) C. Ogawa, H. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491.
- [18] a) R. Berger, P. M. A. Rabbat, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9596; b) R. Berger, K. Duff, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5686.
- [19] G. K. Friestad, H. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4491.
- [20] T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4057; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927.
- [21] H. Ding, G. K. Friestad, *Synthesis* **2004**, 2216.
- [22] S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536.
- [23] a) R. L. Munier, G. C. R. Bompeix, *Acad. Sci. Ser.* **1985**, *300*, 203; b) L. M. Brand, A. E. Harper, *Biochemistry* **1976**, *15*, 1814; c) S. Tanase, B. M. Guirard, E. E. Snell, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 6738; d) R.-H. Yamada, Y. Wakabayashi, A. Iwashima, T. Hasegawa, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *831*, 82.
- [24] T. Chiba, M. Okimoto, *Synthesis* **1990**, 209.
- [25] J. M. Keith, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153.
- [26] a) S. J. Alcock, T. L. Gilchrist, F. D. King, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 125; b) S. J. Alcock, T. L. Gilchrist, S. J. Shuttleworth, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10053.
- [27] K.-D. Hesse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 743, 50.
- [28] a) M. A. Badawy, S. A. El-Bahaie, A. M. Kadry, Y. A. Ibrahim, *Heterocycles* **1988**, *27*, 7; b) V. V. Khau, M. J. Martinelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4323.
- [29] S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3351.
- [30] a) S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13678; b) Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279.
- [31] Eine Übersicht hierzu: G. K. Friestad, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461.
- [32] G. K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329.
- [33] a) G. K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922; b) G. K. Friestad, J.-C. Marié, A. M. Deveau, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3249.

- [34] M. Fernández, R. Alonso, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2461.
 [35] G. K. Friestad, Y. Shen, E. L. Ruggles, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5061.
 [36] Siehe Lit. [2] und Literaturverweise in Lit. [37].
 [37] H. Ding, G. K. Friestad, *Org. Lett.* **2004**, 6, 637.
 [38] A. K. Saksena, V. M. Girijavallabhan, H. Wang, R. G. Lovey, F. Guenter, I. Mergelsberg, M. S. Puar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8249.
 [39] a) F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, H. H. Mooiweer, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6975; b) F. P. J. T. Rutjes, N. M. Teerhuis, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8605; c) F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, F. O. H. Pirrung, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10027; d) N. M. Teerhuis, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 159; e) N. M. Teerhuis, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 155; f) H. Suzuki, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6114; g) A. Fogain-Ninkam, A. Daïch, B. Decroix, P. Netchitaïlo, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4273.
 [40] D. E. Portlock, D. Naskar, L. West, M. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6845.
 [41] Eine aktuelle Übersicht zu chiralen N-Acylhydrazonen: G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157.



WILEY InterScience®
 DISCOVER SOMETHING GREAT

Access some of the finest full text journals, reference works, books, and databases from around the globe. It's just what you need to make some important discoveries of your own.

- ▶ ABOUT US
- ▶ VIEW DEMO
- ▶ CONTACT US
- ▶ HELP

Access your saved titles, articles, queries and alerts in My Profile.

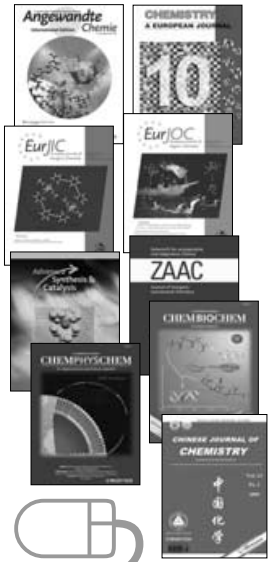
USER NAME: PASSWORD:

☐ Remember Me

[Register Now](#) | [Athens Login](#)
[Forgot My Password](#)

Manage your access easily with "MY PROFILE"

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.




Easy Access


- Save Titles, Articles & Queries for quick access
- Set up roaming access to access content outside of your institutions network
- Get free online sample copies
- Get free online trial subscriptions
- View a complete list of your subscriptions and accessible products

Enhanced Tools

- Receive E-Mail Alerts when new content is available
- Purchase Article Select Tokens online
- Purchase individual articles online with Pay-Per-View



www.interscience.wiley.com



WILEY InterScience®
 DISCOVER SOMETHING GREAT