

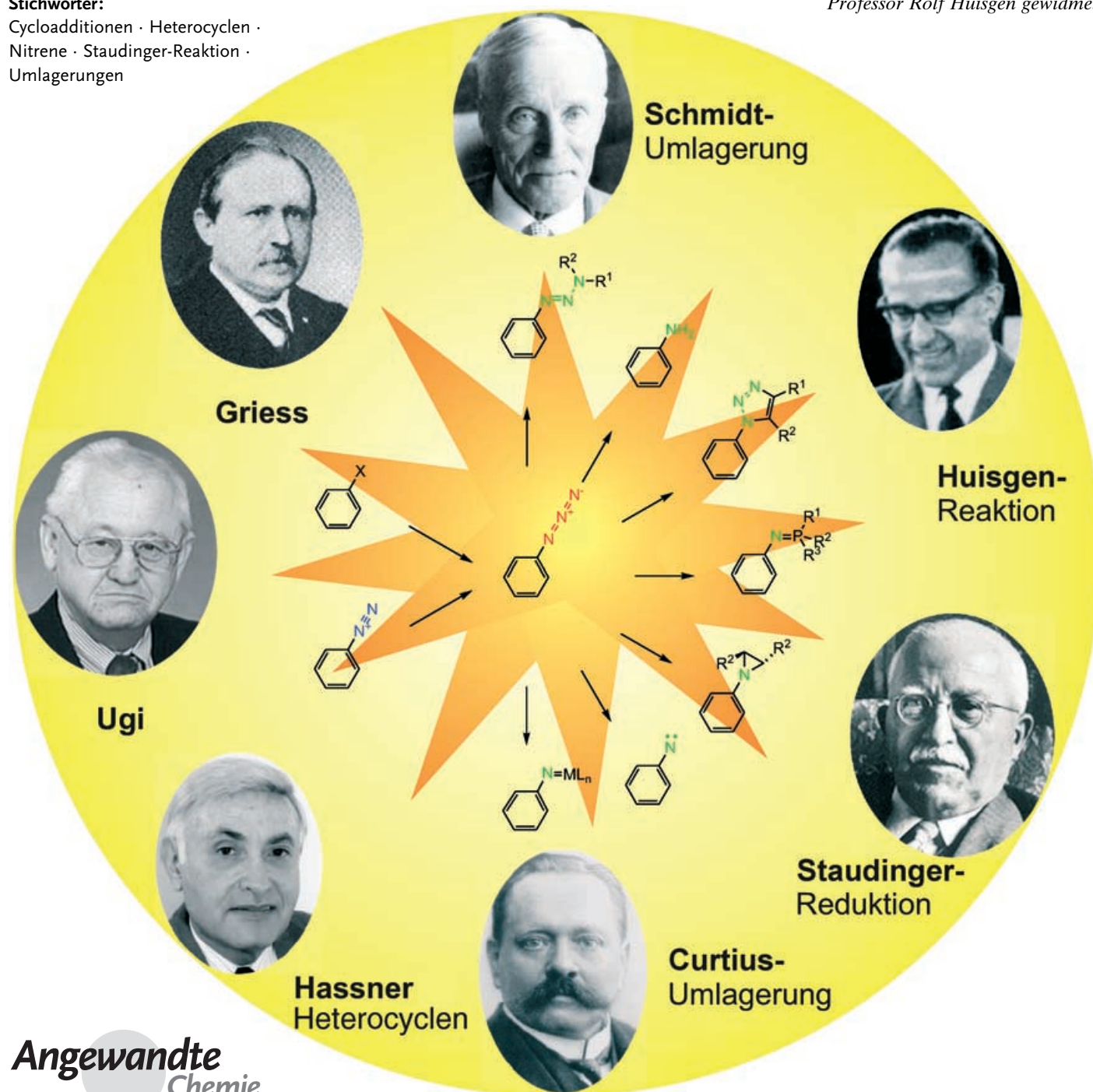
Organische Azide – explodierende Vielfalt bei einer einzigartigen Substanzklasse

Stefan Bräse,* Carmen Gil, Kerstin Knepper und Viktor Zimmermann

Stichwörter:

Cycloadditionen · Heterocyclen ·
Nitrene · Staudinger-Reaktion ·
Umlagerungen

Professor Rolf Huisgen gewidmet



Seit der Entdeckung der organischen Azide vor über einhundertvierzig Jahren durch Peter Griess wurde eine Reihe von Synthesen für diese energiereichen Moleküle entwickelt. In letzter Zeit haben sich völlig neue Perspektiven durch Anwendungen in der Peptidchemie, der kombinatorischen Chemie und der Heterocyclensynthese ergeben. Auf dem interdisziplinären Gebiet zwischen Chemie, Biologie, Medizin und Materialwissenschaften nehmen organische Azide inzwischen einen wichtigen Raum ein. In diesem Aufsatz werden die Grundzüge der Azid-Chemie dargelegt und aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet beleuchtet. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Cycloadditionen (Huisgen-Reaktion), Aza-Ylidchemie und der Synthese von Heterocyclen. Weitere Reaktionen wie die Aza-Wittig-Reaktion, Sundberg-Umlagerung, Staudinger-Ligation, Boyer- und Boyer-Aubé-Umlagerung, Curtius-Umlagerung, Schmidt-Umlagerung sowie die Hemetsberger-Umlagerung zeugen von der Vielfältigkeit moderner Azid-Chemie.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	5321
2. Physikochemische Eigenschaften organischer Azide	5321
3. Synthese von organischen Aziden	5323
4. Reaktionen organischer Azide	5334
5. Azide in der Anwendung	5360
6. Zusammenfassung und Ausblick	5361

1. Einführung

Seit der Synthese des ersten organischen Azides, Phenylazid, durch Peter Griess im Jahre 1864 genießen organische Azide als energiereiche und vielseitig einsetzbare Reagentien großes Interesse.^[1,2] Ende des neunzehnten Jahrhunderts synthetisierte Curtius die Stickstoffwasserstoffsäure und entdeckte die Umlagerung von Acylaziden zu den entsprechenden Isocyanaten (Curtius-Umlagerung).^[3] Einen großen Aufschwung erfuhren die organischen Azide in den 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts^[4,5] mit neuen Anwendungen in der Chemie der Acyl-, Aryl- und Alkylazide. Die Azido-Gruppe fand industrielle Verwendung bei der Synthese von Heterocyclen wie Triazolen und Tetrazolen, bei Treibmitteln und als funktionelle Gruppe in Medikamenten. So spielen Azidonucleoside^[6] eine wichtige Rolle bei der AIDS-Therapie.

Wie die Stickstoffwasserstoffsäure sind auch die meisten anderen Azide explosiv und zerfallen bereits bei Zufuhr geringer Energiemengen, z. B. durch einen Schlag sowie Druck- oder Temperaturerhöhung, unter Stickstoffentwicklung. Schwermetallazide finden z. B. Verwendung als Initialzündler in der Sprengstofftechnik. Natriumazid wird unter anderem in Airbags eingesetzt. Auch die organischen Azide, besonders das Methylazid, zersetzen sich oft explosionsartig.

Organische Azide sind, trotz ihrer Explosivität, wertvolle Reagentien für die organische Synthese.^[7,8] So lassen sie sich in Cycloadditionen, der Synthese von Anilin-Derivaten und N-Alkyl-substituierten Anilin-Derivaten^[9] und als Vorstufen für Nitrene einsetzen. In diesem Aufsatz^[1], der sich nicht als vollständiger Überblick versteht,^[10] werden die Grundzüge der Chemie der organischen Azide vorgestellt und deren vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der modernen Synthesechemie präsentiert. Nicht behandelt werden in diesem Zusammenhang anorganische Azide, reine Hauptgruppenazide (wie $\text{Te}(\text{N}_3)_2$ ^[11]) sowie rein strukturelle Aspekte.

Nach einem Abschnitt über die Eigenschaften der organischen Azide werden zunächst ihre Synthese und anschließend ihre Anwendung vorgestellt.

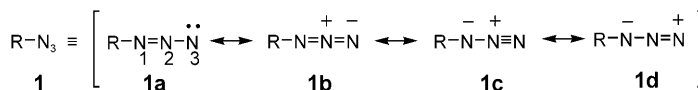
2. Physikochemische Eigenschaften organischer Azide

Die Strukturbestimmung von Aziden geht auf das ursprüngliche Postulat einer cyclischen Struktur in Form von 1H-Triazirinen von Curtius und Hantzsch zurück,^[312,13] das jedoch rasch zugunsten der Struktur mit linearer Anordnung revidiert wurde.

Die Vielfalt der Azid-Chemie resultiert aus den physikochemischen Eigenschaften der organischen Azide. Einige dieser Eigenschaften können durch eine Betrachtung der polaren mesomeren Strukturen^[1] erklärt werden. Aromatische Azide sind durch die Konjugation mit dem aroma-



1-Phenyl-1H-triazirin



[*] Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie
Universität Karlsruhe (TH)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 0721-608-8581
E-mail: braese@ioc.uka.de

Dr. C. Gil, Dr. K. Knepper, Dipl.-Chem. V. Zimmermann
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)

tischen System stabilisiert. Die dipolaren Strukturen vom Typ **1c,d** (von Pauling postuliert^[14]) erklären auch zwanglos die leichte Zersetzung zu den entsprechenden Nitrenen und zu Distickstoff (siehe Abschnitt 4.2) sowie die Reaktivität als 1,3-Dipol. Anhand der mesomeren Struktur **1d** kann die Regioselektivität der Reaktion mit Elektrophilen (Angriff von N¹) und Nucleophilen (Angriff an N³) verdeutlicht werden.

Der Winkel R-N¹-N²N³ wurde zu ca. 115.2° berechnet, RN¹-N²-N³ zu ca. 172.5° (Methylazid, R = CH₃^[15]). Für Methylazid liegen die Abstände zwischen den Atomen bei $d(\text{R}-\text{N}^1) = 1.472$, $d(\text{N}^1-\text{N}^2) = 1.244$ und $d(\text{N}^2-\text{N}^3) = 1.162$ Å; bei aromatischen Aziden ist eine leichte Verringerung des N²-N³-Abstandes zu beobachten (Beispiel für die Molekülstruktur eines aromatischen Azids siehe Abbildung 1). Damit liegt also eine nahezu lineare Azid-Struktur mit einer sp²-Hybridisierung von N¹ vor; die Bindungsordnung beträgt ca. 2.5 zwischen N³ und N² und ca. 1.5 zwischen N² und N¹.

Die polaren Grenzstrukturen **1b,c** erklären die starke IR-Absorption bei 2114 cm⁻¹ (für Phenylazid),^[17] die UV-Absorption (287 und 216 nm für Alkylazide), das schwache Dipolmoment (1.44 D für Phenylazid) sowie die Acidität aliphatischer Azide (siehe z.B. Schema 12).^[18] Das Azid-Ion wird als Pseudohalogenid^[19] angesehen, dementsprechend verhalten sich organische Azide in einigen Punkten ähnlich wie organische Halogen-Verbindungen. So sind die Hammett-Parameter für Arene mit Azido-Gruppen in *meta*- und *para*-Position (0.35 und 0.10) vergleichbar mit denen für Fluor-substituierte Arene. Bei aromatischen Substitutionen wirkt eine Azido-Gruppe als *ortho*- und *para*-dirigierender Substituent.

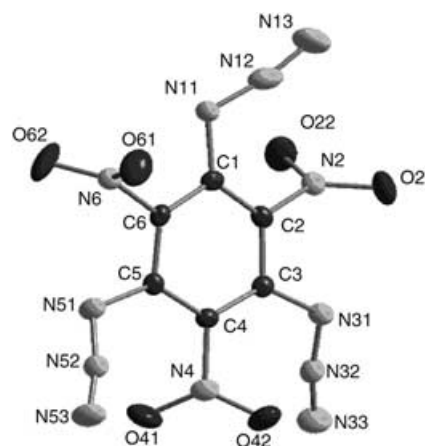


Abbildung 1. ORTEP-Zeichnung von 1,3,5-Triazido-2,4,6-trinitrobenzol mit den thermalen Ellipsoiden der C-, N- und O-Atome mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.^[16b]

Während ionische Azide wie Natriumazid relativ stabil sind (siehe Kasten), gehören kovalent gebundene Azide, wie sie sich auch bei den Schwermetallaziden finden, zu den thermisch zersetzlichen und zum Teil explosiven Verbindungsklassen. Für organische Azide gilt die Regel, dass zum Erhalt handhabbarer, nichtexplosiver Verbindungen die Zahl der Stickstoffatome die der Kohlenstoffatome nicht übersteigen und der Quotient $(N_{\text{C-Atome}} + N_{\text{O-Atome}})/(N_{\text{N-Atome}})$ größer als drei sein sollte (Smith^[20]). Zu den synthetisierten potenziell explosiven Verbindungen gehören Hexakis(azidomethyl)benzol (**2**),^[16] Triazidotrinitrobenzol (**3**),^[21] Azidotetrazol



Stefan Bräse wurde 1967 in Kiel geboren. Sein Studium und die anschließende Dissertation bei Armin de Meijere absolvierte er an den Universitäten in Göttingen, Marseille und Bangor (Wales). Nach Forschungsaufenthalten im schwedischen Uppsala und in La Jolla/San Diego habilitierte er sich 2001 an der RWTH Aachen bei Dieter Enders. Nach einer Gastprofessur in Madison/USA nahm er 2002 den Ruf an die Universität Karlsruhe (TH) an, an der er seit 2003 lehrt und forscht. Seine Interessen reichen von der asymmetrischen Katalyse über die Naturoffsynthese und die kombinatorische Chemie bis hin zur medizinischen Chemie.



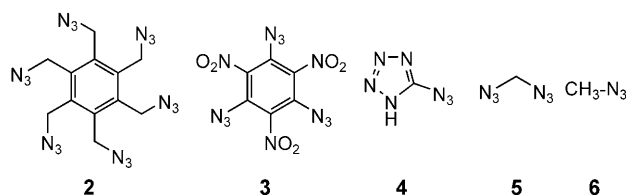
Viktor Zimmermann studierte Chemie an den Universitäten Nowosibirsk, Göttingen und Aachen. Sein Diplom legte er im Jahr 2002 an der RWTH Aachen ab. Seitdem arbeitet er an seiner Promotion an der Universität Bonn im Arbeitskreis von Stefan Bräse. Sein Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet der trägergestützten kombinatorischen Synthese von Benzotriazolen und Aziden.



Carmen Gil wurde 1972 in Talavera de la Reina (Spanien) geboren und studierte an der Universidad Complutense de Madrid. Sie promovierte 2001 bei Ana Martínez am Institut für medizinische Chemie. Nach einem Postdoktoranden-Aufenthalt als Marie-Curie-Stipendiatin an der Universität Bonn bei Stefan Bräse ging sie wieder an das Institut für medizinische Chemie in Madrid. Sie beschäftigt sich dort mit der Anwendung der kombinatorischen Chemie bei der Synthese bioaktiver Moleküle.



Kerstin Knepper, 1976 in Dortmund geboren, studierte Chemie an der Universität Dortmund, wo sie 2001 ihr Diplom in der Arbeitsgruppe von Norbert Krause erhielt. Sie promovierte 2004 bei Stefan Bräse an der Universität Bonn. Zurzeit ist sie Postdoktorandin bei N. Winssinger in Strasbourg (ULP). Ihre Forschungsinteressen umfassen die Festphasensynthese von benzanellierten Heterocyclen, metallorganische Chemie und die kombinatorische Synthese von Naturstoffanaloga.



(4; 88 % Stickstoff!)^[22] und Azidomethan (6). Diazidomethan (5) entsteht aus Natriumazid und Dichlormethan.^[23] Verschiedene niedermolekulare Azide, die sich in der Praxis als unempfindlich erwiesen haben, können sich dennoch unter nicht geklärten Umständen zersetzen, sodass besondere Vorsicht geboten ist.

Sicherheit im Umgang mit Natriumazid und anderen Aziden

Natriumazid ist giftig (LD_{50} oral (Ratte) = 27 mg kg⁻¹) und kann über die Haut resorbiert werden. Es zersetzt sich beim Erhitzen auf über 275 °C explosionsartig (darauf basiert seine Verwendung in Airbags).

Natriumazid reagiert heftig mit CS₂, Brom, Salpetersäure, Dimethylsulfat und einer Reihe von Schwermetallen, unter anderem mit Kupfer und Blei. Bei der Reaktion mit Wasser oder Brønsted-Säuren wird die hochgiftige und explosive Stickstoffwasserstoffsäure freigesetzt. Es wurde berichtet, dass Natriumazid und polymergebundene Azidreagentien mit CH₂Cl₂ und CHCl₃ explosives Di- bzw. Triazidomethan bilden.^[23a]

Die bei Druck oder Erschütterung hochexplosiven Schwermetallazide entstehen, wenn NaN₃-haltige Lösungen oder HN₃-haltige Dämpfe in Kontakt mit Schwermetallen oder deren Salzen kommen. Schwermetallazide können sich z. B. unter Umständen in metallischen Leitungen und an Metallteilen diverser Geräte ansammeln (Rotationsverdampfer, Gefriertrocknungsanlagen, Kühlfallen, Wasserbäder, Abwasserrohre) und zu heftigen Explosionen führen.

Einige organische und andere kovalente Azide gelten als toxisch^[24] und hochexplosiv;^[25] entsprechende Sicherheitsmaßnahmen sollten in allen Fällen eingehalten werden.

3. Synthese von organischen Aziden

Im Prinzip lassen sich organische Azide auf fünf Arten herstellen: durch Einführung der N₃-Gruppierung (Substitution oder Addition, Methode a), einer N₂-Gruppierung (Diazo-Transfer, Methode b) oder eines Stickstoffatoms (Diazotierung, Methode c) sowie durch die Spaltung von Triazenen und analogen Verbindungen (Methode d) und durch die Umlagerung von Aziden (Methode e). Die Eigenschaften aromatischer und aliphatischer Azide sowie die Methoden zu ihrer Synthese unterscheiden sich deutlich; beide Stoffklassen werden daher getrennt behandelt.^[26]

3.1. Arylazide

Arylazide^[27,28] haben wegen ihrer relativ hohen Stabilität wichtige biologische und industrielle Funktionen als Photo-

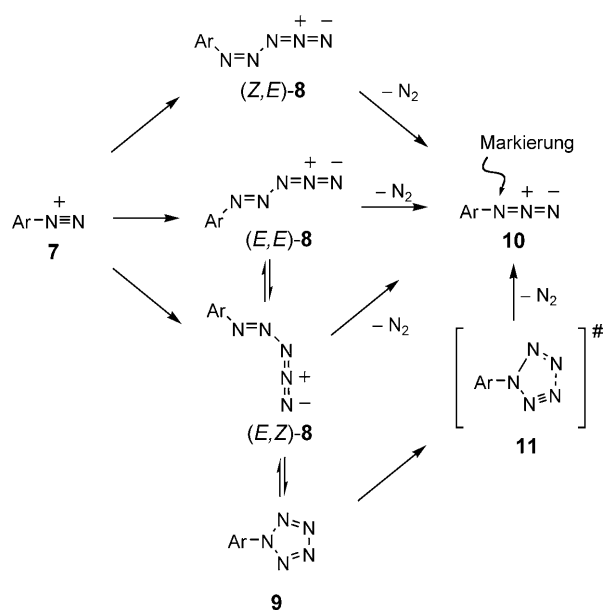
affinitätsmarker,^[29] Vernetzungsreagens in Photoresistenzen,^[30] für leitende Polymere^[31] und für die lichtinduzierte Aktivierung von Polymeroberflächen;^[32] darüber hinaus sind sie wichtige Reagentien in der organischen Chemie. Klassische Aromatenchemie ist zumeist der Zugang der Wahl.

3.1.1. Arylazide aus Diazonium-Verbindungen

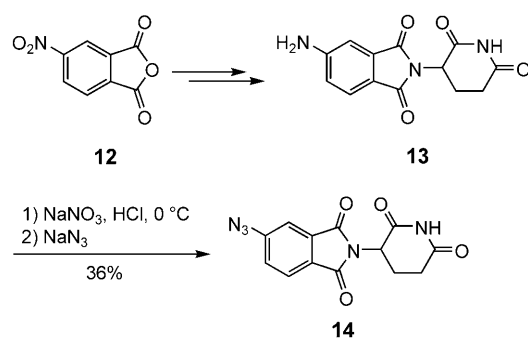
Die älteren Methoden zur Synthese von Arylaziden basieren auf der Umsetzung von Diazonium-Salzen mit Hydrazin^[33] oder *O*-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid.^[34] Auch die Umsetzung von Arendiazoniumperbromiden mit Ammoniak, die älteste Methode zur Herstellung von Aziden, führt zu Arylaziden.^[2,34,35]

Allerdings sind mittlerweile effizientere Umwandlungen von Diazonium-Salzen in Arylazide bekannt. So reagieren Aryldiazonium-Salze mit Azid-Ionen ohne Katalysator direkt zu den entsprechenden Arylaziden.^[36] Als Quelle fungieren dabei Alkalimetallazide oder Trimethylsilylazid,^[37] das durch seine Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besonders gut geeignet ist (siehe Abschnitt 3.5.1). Anders als bei den Sandmeyer-Reaktionen verläuft diese Reaktion nicht unter Spaltung der C-Heteroatom-Bindung, sondern es kommt zu einem Angriff des Azides auf das Diazonium-Ion unter Bildung von Arylpentazolen und deren Folgeprodukten.^[38] Diese Reaktion ist selbst bei tiefen Temperaturen hinreichend schnell – so reagiert *para*-Chlorphenyldiazoniumchlorid mit dem Azid-Ion schon bei –80 °C. Der Mechanismus dieser Reaktion, ob sie konzertiert nach einem [3+2]-Mechanismus oder aber schrittweise abläuft, und die Natur der Zwischenprodukte sind seit der Entdeckung kontrovers diskutiert worden. Einigkeit besteht allerdings darüber, dass die intermediär gebildeten Pentazene und Pentazole Distickstoff verlieren. Die entsprechenden Azide werden bei niedriger Reaktionstemperatur erhalten.^[39] Eine Pentazolstruktur konnte erstmals 1983 durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden.^[40a] Eine britische Arbeitsgruppe untersuchte ¹H- und ¹⁵N-NMR-spektroskopisch diese Reaktion (Schema 1)^[39] und stellte dabei fest, dass drei isomere Arylpentazene **8**, nämlich das *Z,E*-, das *E,E*- und das *E,Z*-Isomer, durch den Angriff des Azid-Ions auf das β-Stickstoffatom des Diazonium-Ions **7** gebildet werden, wie schon von Huisgen postuliert.^[41] (*E,Z*)-**8** liefert dabei das 1-Arylpentazol **9**, während (*Z,E*)-**8** unter Abspaltung von N₂ direkt das Arylazid bildet und sich nicht zum *E*-Isomer umlagert. (*Z,E*)-**8** sollte das stereoelektronisch günstigste Produkt sein. Dieser Mechanismus erklärt auch die bei der Reaktion von markierten Diazonium-Ionen gefundene Position der Isotopen-Markierung in den entsprechenden Arylazid-Produkten.^[39c] Außer isolierten Diazonium-Salzen lassen sich auch andere Vorstufen, z. B. Benzotriazinone,^[42] für die Synthese von Arylaziden nach diesem Schema einsetzen.

Ein neueres Beispiel für die Umsetzung von Diazonium-Salzen in die entsprechenden Arylazide ist die Synthese von Azido-Thalidomid (**14**; Schema 2).^[43] Ausgehend von Nitrophthalsäureanhydrid (**12**) wurde auf klassischem Weg der Heterocyclus gebildet und eine Amino-Gruppe in **13** durch Reduktion freigesetzt. Diazotierung und nachfolgende Umsetzung mit Natriumazid ergaben Azido-Thalidomid (**14**).



Schema 1. Mechanismus der Umsetzung von Diazonium-Ionen zu Aziden.^[39]

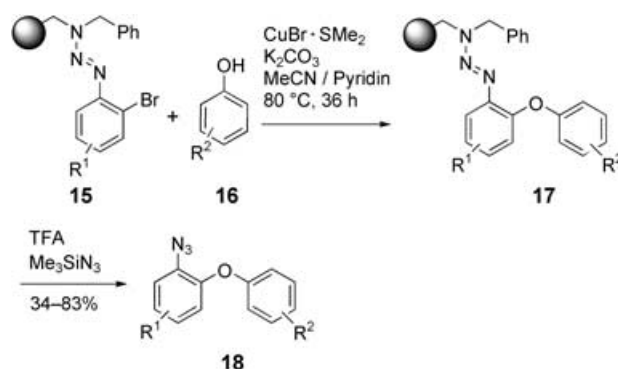


Schema 2. Synthese von Azido-Thalidomid (14).^[43]

Diese Verbindung inhibiert die Proliferation von humanen Mikrogefäß-Endothel-Zellen (HMEC) stärker als Thalidomid selbst, sowohl in Gegenwart als auch bei Abwesenheit von vasculären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF). Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt auf das endotheliale Zellwachstum durch Einführung der Azido-Gruppe die Affinität zur Thalidomid-Bindungsdomäne nicht negativ beeinflusst.

Einen kombinatorischen Zugang zu den Arylaziden **18** liefert die Spaltung der Polymer-gebundenen Aryltriazene **15**. Diese Aryltriazene können durch verschiedene Reaktionen am Träger modifiziert werden, z.B. durch die Ullmann-Nicolaou-Reaktion (Schema 3). Die so erhaltenen Aryltriazene **17** können in Gegenwart von Trimethylsilylazid in guten Ausbeuten in die Azide **18** umgesetzt werden.^[44,45]

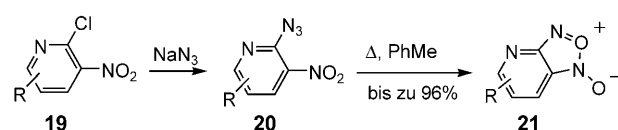
Ein Nachteil dieser zweifellos bedeutenden Methode zur Synthese von Arylaziden ist allerdings, dass hierzu zunächst einmal die entsprechenden Diazonium-Salze hergestellt werden müssen – diese sind aber in einigen Fällen nur schwer oder gar nicht synthetisierbar.



Schema 3. Festphasensynthese der Arylazide **18** nach erfolgter Ullmann-Nicolaou-Reaktion.^[44]

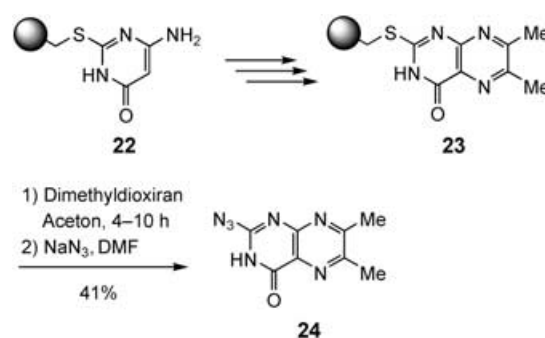
3.1.2. Nucleophile aromatische Substitution: S_NAr -Reaktionen

Aktiviert aromatische Systeme wie Fluor- oder Chlornitroarene^[46a] und auch einige Heteroarene^[46b] können nucleophil durch Azid-Ionen substituiert werden. Diese sind im Allgemeinen ausreichend nucleophil, um die entsprechenden aromatischen Azide in guten Ausbeuten zu liefern. Die entstehenden *ortho*-Nitroarylazide reagieren bei höherer Temperatur unter Distickstoffabspaltung und Bildung von Benzofuroxan-Derivaten weiter. Analoge Reaktionen zeigen die entsprechenden Azidonitropyridin-Derivate **20**, herstellbar aus den Chlornitropyridin-Derivaten **19** und Natriumazid (Schema 4).^[47]



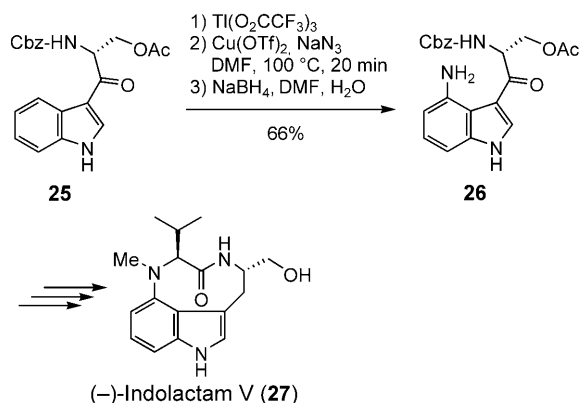
Schema 4. Aromatische Substitution zu Arylaziden.^[47]

Des Weiteren können Heteroarylsulfone regioselektiv durch Azid-Ionen gespalten werden. Dies kann zur funktionalisierenden Abspaltung von Heteroarylaziden von polymeren Trägermaterialien genutzt werden, wobei in diesem Fall der Sulfan-Linker zunächst durch Oxidation mit Dimethyldioxiran in das Sulfon überführt wird (Schema 5).^[48]



Schema 5. Funktionalisierende Abspaltung unter Bildung von Heteroarylaziden.^[48]

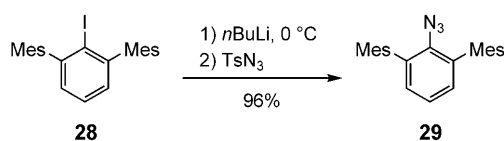
Werden aromatische Systeme mit entsprechenden Abgangsgruppen wie Thallium-Substituenten versehen, kann die nucleophile Substitution an elektronenreichen Aromaten durchgeführt werden. Anwendung findet diese aromatische Substitution bei der Totalsynthese von Indolactam V (**27**; Schema 6),^[49a] das als Indolalkaloid aus *Streptomyces blastomyceticum* isoliert wurde. Alternativ können aktivierte und desaktivierte Aryliodide unter milden Bedingungen in Arylazide mit Natriumazid in Gegenwart von Prolin und Kupfer(I)-iodid umgewandelt werden.^[49b]



Schema 6. Totalsynthese von Indolactam nach Kogan et al.^[49a]
Cbz = Benzyloxycarbonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

3.1.3. Arylazide aus Organometall-Reagentien

In den letzten Jahrzehnten sind verschiedene Methoden zur Synthese von Arylaziden mit Organometall-Reagentien entwickelt worden. So reagiert Tosylazid mit Grignard- oder Lithium-Reagentien abhängig vom jeweiligen Arylhalogenid zu neuen Arylaziden (siehe auch Abschnitt 3.5.2).^[50] Beispielhaft ist in Schema 7 die Synthese des Arylazids **29**



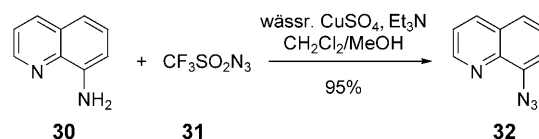
Schema 7. Arylazide nach Tilley et al.^[51] Mes = Mesityl, Ts = Tosyl.

gezeigt, bei der zunächst **28** bei 0 °C mit *n*-Butyllithium umgesetzt und anschließend das resultierende Lithium-Salz mit *para*-Toluolsulfonylazid behandelt wurde, was **29** in 96 % Ausbeute lieferte.^[51] Ähnlich reagieren Arylamid-Salze (hergestellt aus den entsprechenden Anilin-Derivaten und starken Basen) mit Tosylazid zu den gewünschten Arylaziden.^[52]

3.1.4. Arylazide durch Diazo-Transfer

Arylazide und Heteroarylazide lassen sich durch Umsetzung von Anilin-Derivaten mit Triflylazid (**31**) herstellen^[53]

(analog können auch aliphatische Amine umgesetzt werden (siehe Abschnitt 3.3.6)). Die milden Reaktionsbedingungen und sehr hohen Ausbeuten machen diese Transformation zur Methode der Wahl für die Synthese einer Vielzahl aromatischer Azide. In einer typischen Beispielreaktion (Schema 8)



Schema 8. Umwandlung der aromatischen Amine **30** in die Arylazide **32** nach Tor et al.^[53]

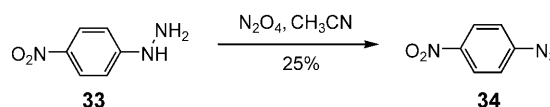
wird frisch hergestelltes **31** mit 8-Aminochinolin (**30**) in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol bei Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin und Kupfersulfat umgesetzt. Die Reaktion ergibt 8-Azidochinolin (**32**) in nahezu quantitativer Ausbeute.

3.1.5. Arylazide aus Nitrosoarenen

Die Umsetzung von Nitrosoarenen mit Stickstoffwasserstoffsäure führt nach Maffei und Rivolta in guten Ausbeuten zu Arylaziden.^[54] Da jedoch zunächst Diazonium-Ionen gebildet werden, die dann erst im zweiten Schritt mit Azid-Ionen reagieren, werden zwei Äquivalente der explosiven Säure benötigt.

3.1.6. Diazotierung von Hydrazinen

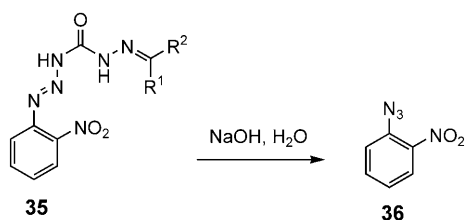
Eine wohletablierte Reaktion, die für die Synthese verschiedener Substanzklassen wie aromatischer und aliphatischer Azide, Acylazide und Sulfonylazide gleichermaßen verwendbar ist, ist die Umsetzung von Hydrazinen mit Nitrosyl-Ionen oder deren Vorstufen. Besonders geeignet sind dafür N_2O_4 ,^[55] Stickstoffoxid/Sauerstoff-Gemische,^[56] Nitrosyl-Salze^[57] oder Natriumnitrit^[58] (Schema 9). Ebenfalls möglich ist die Verwendung von Hydrazonen^[59] oder 1-*tert*-Butyl-1-arylhya-zinen^[60], die anschließend gespalten werden.



Schema 9. Umsetzung des aromatischen Hydrazins **33** zum Arylazid **34** nach Kim et al.^[55,57]

3.1.7. Umwandlung von Triazenen und verwandten Verbindungen

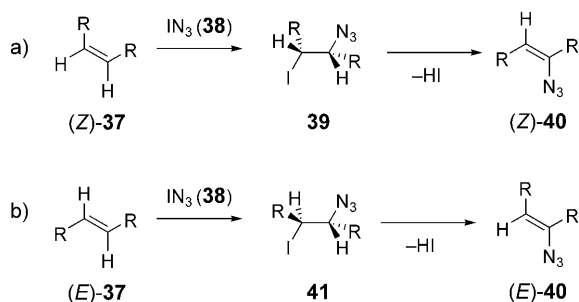
Eine ältere Synthesemethode basiert auf der Umwandlung von Triazenen in Azide.^[61] Hier ist insbesondere die Basen-vermittelte Spaltung von Semicarbazonen (**35**) zu nennen (Schema 10).^[61a]



Schema 10. Synthese des Arylazids **36** aus dem Semicarbazon **35**.^[61a]

3.2. Alkenylazide

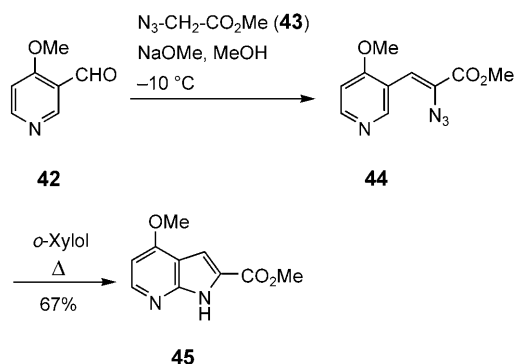
Alkenylazide sind wichtige Vorstufen für Alkenylnitrene^[62,63] und damit für eine Umlagerung zu 2*H*-Azirinen.^[64] Eine allgemeine Route für die Synthese von Alkenylaziden wurde von Hassner et al. ausgearbeitet.^[63] Bei dieser Methode verlaufen die Addition von Iodazid (**38**) an die Doppelbindung und die anschließende, basisch induzierte Eliminierung von Iodwasserstoff in hohem Grade stereospezifisch: Zum einen werden aus den als Zwischenstufe entstehenden Azidiodalkanen **39** und **41** (mit Ausnahme von Cyclopenten- und Cyclohexen-Addukten) ausschließlich Vinyl- und keine Allylazide gebildet; zum anderen ist die Konfiguration des Produktes durch die des Ausgangsmaterials festgelegt (Schema 11).



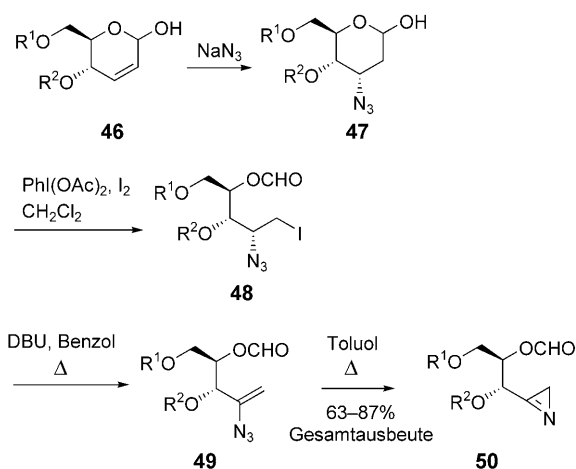
Schema 11. Allgemeine Synthese von Alkenylaziden **40** nach Hassner et al.^[63]

Einen interessanten Zugang zu 3-Aryl-2-azidopropensäureestern bietet die Knoevenagel-Reaktion von Aldehyden (**42**) mit Azidoessigester (**43**; Schema 12, siehe auch Schema 77).^[65] Die anschließende Thermolyse ergibt die entsprechenden Indole oder Pyrrole. Diese Reaktionssequenz wurde erstmals von Hemetsberger und Mitarbeitern beschrieben.^[66]

Eine neue Möglichkeit zur Synthese von Vinylaziden ist die Fragmentierung von Azid-substituierten Alkoxy-Radikalen,^[67] die aus 3-Azido-2,3-didesoxyhexopyranosen (**47**) und demnach aus Glycalen (**46**) und Natriumazid leicht zugänglich sind. In Gegenwart einer Iod-Quelle liefert die Fragmentierung zunächst die Verbindungen **48** mit vicinalen Iod- und Azido-Substituenten, die anschließend unter milden Bedingungen eine Eliminierung zu den Azidoalkenen **49** eingehen. Diese Reaktionsfolge wurde zur Synthese von 2*H*-Azirinen **50** genutzt (Schema 13).



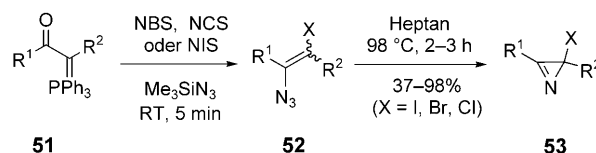
Schema 12. Synthese des Alkaloides Variolin (**45**) und seiner Analoga nach Molina et al.^[65]



Schema 13. Fragmentierung von Alkoxy-Radikalen zur Synthese von Alkenylaziden (**49**).^[67] DBU = Diazabicycloundecen.

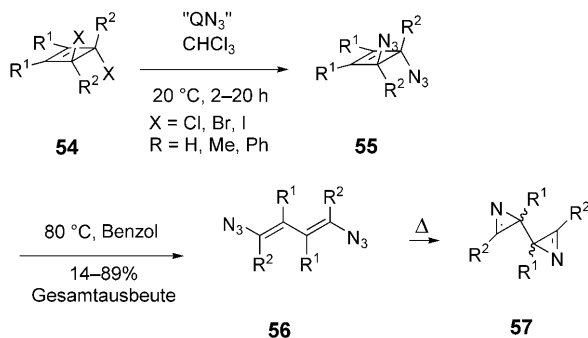
Alkenylazide lassen sich außerdem durch konjugate Addition von Azid-Ionen an aktivierte Alkine oder Allene herstellen.^[69] Eine sehr bequeme Methode zur Synthese von α -Azidoacrylaten bietet die Reaktion von α,β -Dibrompropionsäure-Derivaten mit Natriumazid (siehe Schema 64).^[70,71]

Halogenierte Alkenylazide können unter anderem aus α -Oxophosphonium-Yliden durch Reaktion mit *N*-Halogen-succinimiden und Trimethylsilylazid hergestellt werden. Diese Halogenalkenylazide können durch Erhitzen auf 98 °C in die entsprechenden 2-Halogen-2*H*-azirine **53** überführt werden (Schema 14).^[72]



Schema 14. Synthese von 2-Halogen-2*H*-azirinen (**53**) über Halogenalkenylazide (**52**).^[72] NBS = *N*-Bromsuccinimid, NCS = *N*-Chlorsuccinimid, NIS = *N*-Iodsuccinimid.

Die 1,4-Diazido-1,3-diene **56** sind Vorstufen für die Biazirinylen **57** (siehe Schema 65). Sie lassen sich in akzeptablen Ausbeuten nur durch konrotatorische Öffnung der *trans*-Diazidocyclobutan-Derivate **55** herstellen (Schema 15). Diese sind wiederum durch Umsetzung der *trans*-Dihalogenocyclobutan-Derivate **54** mit Tributylhexadecylphosphoniumazid („QN₃“) zugänglich.^[73]



Schema 15. Synthese von 1,4-Diazido-1,3-dienen (**56**) und Biazirinylen (**57**).^[73]

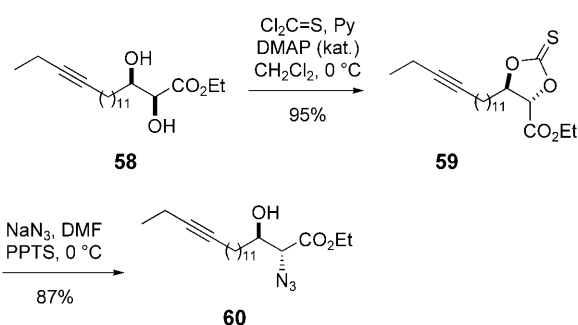
3.3. Alkylazide

Alkylazide wurden zuerst von Curtius entdeckt und sind neben den Arylaziden die zweite bedeutende Azid-Substanzklasse. In den meisten Fällen ist zu ihrer Herstellung die klassische nucleophile Substitution die Methode der Wahl.

3.3.1. Klassische nucleophile Substitution

Aliphatische Azide sind über eine nucleophile Substitution (S_N2-Typ) durch das hoch nucleophile Azid-Ion leicht zugänglich, wobei zumeist Natriumazid als Azid-Quelle fungiert; verwendet werden aber auch andere Alkalimetallazide, Tetraalkylammoniumazide, Polymergebundene Azide^[74] oder – wie in der klassischen Variante – das hochexplosive Silberazid.^[3] In den meisten Fällen werden dabei Halogenide,^[75] Carboxylate^[76] oder (cyclische) Sulfonate^[77] sowie Mesylate,^[78] Nosylate^[79a] und Triflate^[79b,80] als Abgangsgruppen gewählt,^[81,82] aber auch Sulfonium-Salze sind mögliche Substrate.^[83] Die klassischen Varianten verlaufen unter thermischen Bedingungen mit DMF als Lösungsmittel, bei modernen Methoden werden aber auch ionische Flüssigkeiten,^[84] überkritisches Kohlendioxid^[85] oder Mikrowellen-Einstrahlung^[86] eingesetzt. Eine regioselektive Azid-Substitution an der α-Position des α,β-Dihydroxyesters **58** über ein cyclisches Thiocarbonat-Intermediat **59** wurde 2000 von Bittman und Mitarbeitern beschrieben (Schema 16).^[87]

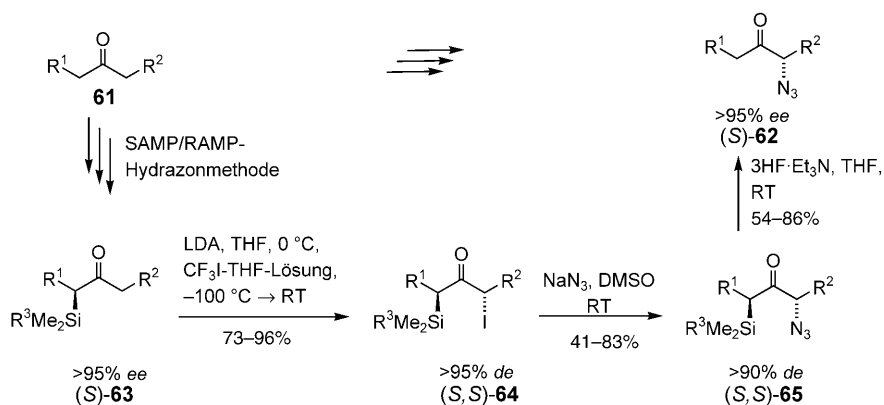
Die asymmetrische Synthese von α-Azidoketonen (**62**) wurde 1999 von Enders und Klein beschrieben.^[88] Die entscheidende Stufe dieser Reaktion ist eine diastereoselektive nucleophile Substitution des Iod-Substituenten in den α-



Schema 16. Synthese des α-Azido-β-hydroxyesters **60** über das cyclische Thiocarbonat-Intermediat **59**.^[87] DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Py = Pyridin, PPTS = Pyridinium-*para*-toluolsulfonat.

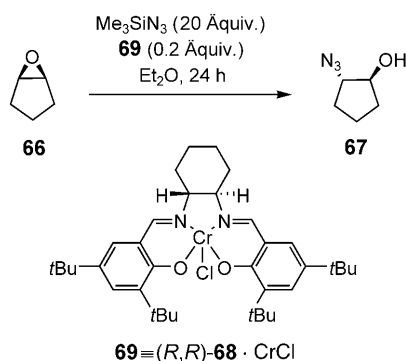
silylierten α'-Iodketonen **64** mit Natriumazid. Enantiomerenreines **64** wurde zu diesem Zweck durch die bewährte SAMP-Technik hergestellt. Die α-Azidoketone **62** sind nützliche Reagentien für die Synthese von geschützten und ungeschützten α-Aminoketonen (Schema 17).

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von organischen Aziden ist die Ringöffnung von Epoxiden durch Azid-Ionen.^[18] Diese sehr nützliche Reaktion führt zu α-Azidoal-



Schema 17. Asymmetrische Synthese der α-Azidoketone **62** nach Enders et al.^[88] LDA = Lithiumdiisopropylamid.

kohlen (**67**) und damit potenziell zu α-Aminoalkoholen sowie Aziridinen.^[18] Sie kann an entsprechenden *meso*-Epoxiden (**66**) auch enantioselectiv durchgeführt werden (Schema 18).^[89,90] Eine kinetische Racematspaltung ist ebenfalls möglich.^[91] Katalysatoren der Wahl sind dabei die Salen-Komplexe **69**^[92] (Salen = *N,N'*-Bis(salicyliden)ethyldiamin, **68**) mit einem Chrom-Zentrum.^[93] Die reaktive Spezies besteht aus einer monomeren Salen-Struktur unter Beteiligung eines Dimetall-Intermediats;^[94] makrocyclische und lineare oligomere Katalysatorvarianten sind deutlich aktiver als ihre monomeren Analoga.^[95] Die Toleranz biologischer Systeme gegen Azide ermöglicht auch die kinetische Racematspaltung von Styroepoxiden mittels einer Halohydrin-Dehalogenase aus *Agrobacterium radiobacter*. Die Produkte, das *S*-Epoxid und der *R*-Azidoalkohol, wurden mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen gebildet.^[96]



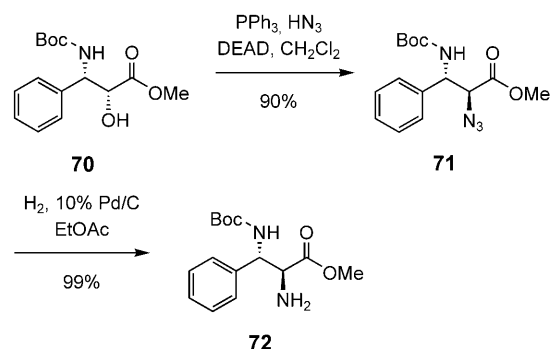
Schema 18. Asymmetrische Synthese von α -Azidoalkoholen (**67**) nach Jacobsen und Mitarbeitern.^[89]

Natriumazid, entweder an Zeolith gebunden^[97a] oder in Gegenwart von Molsieb,^[97b] wurde ebenfalls für die Transformation von Epoxiden in organische Azide genutzt. Glycidole, die leicht über Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen erhalten werden, können regioselektiv unter Verwendung von Titan-Reagentien wie $\text{Ti}(\text{OiPr})_2(\text{N}_3)_2$ geöffnet werden;^[98] eine umgekehrte Regioselektivität zu Markownikow-Produkten kann durch Aluminium-Reagentien wie Diethylaluminiumazid erzielt werden.^[99] Die analoge Ringöffnung von Aziridinen^[100] – vorteilhaft in Gegenwart von Cer-^[101] oder Kupfer-Ionen^[102] – führt zu den wertvollen 1,2-Diaminoalkanen.^[103–105]

Auch $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen sind häufig zu beobachten. Azid-Ionen reagieren insbesondere leicht mit Oxonium-Kationen, wie sie bei der Umsetzung von Glycosyl-Kationen entstehen. Dabei können z. B. Thioacetale mit Azid-Ionen in Gegenwart von Lewis-Säuren^[106] umgesetzt werden. Eine stereoselektive Synthese von anomeren organischen Aziden ist die Öffnung von Oxazolinen durch Trimethylsilylazid und eine Fluoridquelle nach DeShong.^[107a]

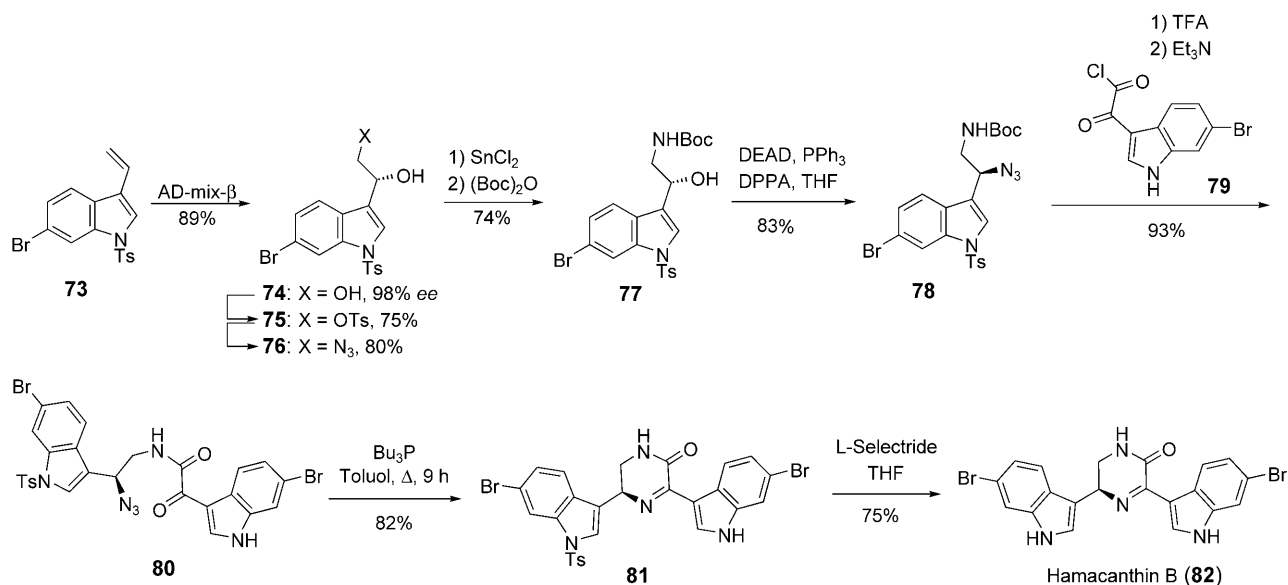
3.3.2. Die Mitsunobu-Reaktion

Eine Abwandlung der 1967 veröffentlichten Mitsunobu-Reaktion^[108] bietet einen einfachen Zugang zu organischen Aziden ausgehend von Alkoholen.^[109,110] Die primären und sekundären Alkohole werden dabei mit Stickstoffwasserstoffsäure, Triphenylphosphin und DEAD (Diethylazodicarboxylat) umgesetzt; sekundäre Alkohole sind in diesem Zusammenhang besonders interessante Substrate, da sie unter Inversion der Stereochemie reagieren. Lee et al. nutzten diese Reaktion als Schlüsselschritt bei der Synthese von 2,3-Diamino-3-phenylpropansäure-Derivaten (**72**; Schema 19), die wichtige Strukturelemente vieler biologisch aktiver Substanzen wie Antibiotika sind.^[111]



Schema 19. Anwendung der Mitsunobu-Reaktion in der asymmetrischen Synthese von 2,3-Diamino-3-phenylpropansäure-Derivaten.^[111] Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Anstelle der explosiven Stickstoffwasserstoffsäure kann auch DPPA (Diphenylphosphorylazid) in flüssiger Phase^[112–115] oder immobilisiert an polymeren Trägern (siehe Schema 125)^[116] eingesetzt werden. Jiang et al. stellten 2002 die enantioselektive Totalsynthese von Hamacanthin B (**82**; Schema 20) vor, in der diese Variante der Mitsunobu-Reak-

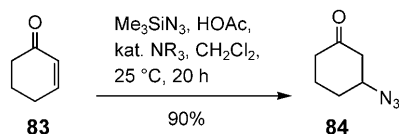


Schema 20. Enantioselektive Synthese des marinen Indol-Alkaloids Hamacanthin B (**82**).^[117] L-Selectride = Lithium-tri(*s*-butyl)borhydrid.

tion eine Schlüsselreaktion ist.^[117] Der zentrale chirale Pyrazinon-Ring wurde in einer Staudinger/Aza-Wittig-Sequenz (Abschnitt 4.3.3) geschlossen (Schema 20). Eine weitere Mitsunobu-Azid-Quelle ist Zinkazid.^[118] Alkylazide können auch durch die Umsetzung von Alkoholen mit einer Reagenzkombination aus Tetrabrommethan, Triphenylphosphin und Natriumazid – vergleichbar mit der klassischen Appel-Reaktion – hergestellt werden, wie in einer Formalsynthese von Mappicin gezeigt wurde.^[119] Homada und Mitarbeiter nutzten die Mitsunobu-Reaktion zur Synthese biologisch aktiver Peptide.^[120] An der festen Phase erfolgte die Substitution von Hydroxy-Gruppen unter Mitsunobu-Bedingungen mit DPPA.^[121,122] In Schema 32 (Abschnitt 3.3.8) ist beispielhaft der Schlüsselschritt der Festphasensynthese einer Sarcodictyin-Bibliothek nach Nicolaou et al. vorgestellt.^[122]

3.3.3. Polare 1,2- und 1,4-Additionen

α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen reagieren mit Azid-Ionen unter 1,4-Addition (anders als mit organischen Aziden, die Triazole bilden). Ein Beispiel dieser wertvollen Methode zur Synthese von Alkylaziden wurde 1999 von Miller und Mitarbeitern für 2-Cyclohexanon (**83**) beschrieben.^[123,124] Die Quelle für das Azid-Ion besteht bei dieser Michael-Reaktion aus einer äquimolaren Mischung aus Trimethylsilylazid und Essigsäure, und tertiäre Amine katalysieren als Lewis-Basen die Reaktion (Schema 21). Andere



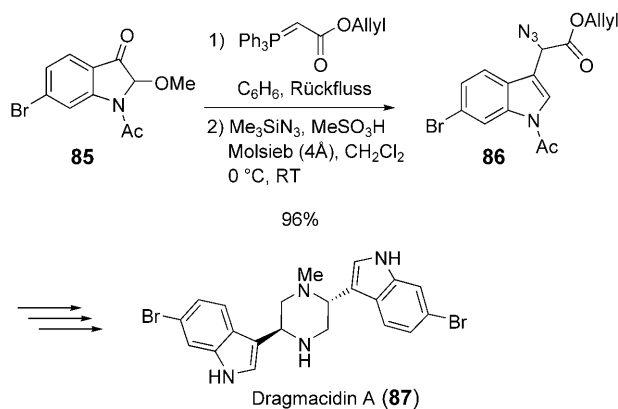
Schema 21. Konjugate Addition von Azid-Ionen an 2-Cyclohexanon (**83**).^[123]

geeignete Michael-Acceptoren sind Glycale (Schema 13) oder Chinone.^[125] In Gegenwart von Lewis-Säuren (Aluminium-Verbindungen) reagieren Azid-Ionen mit α,β -ungesättigten Ketonen allerdings anders: Hier kommt es nach Hydrid-Verschiebung zur Bildung von Triazolen.^[126] Kawasaki et al. nutzten die 1,4-Addition von Aziden an ein Indolenium-Intermediat als Schlüsselschritt bei der Totalsynthese von Dragmacidin A (**87**) (Schema 22).^[127]

3.3.4. 1,2-Addition an nichtaktivierte Doppelbindungen

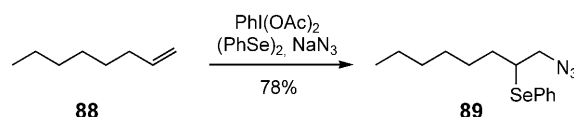
Über die Addition von Halogenaziden an Olefine wurde erstmals von Hassner und Levy im Jahr 1965 berichtet.^[63] Diese Reaktion eröffnete schließlich einen breiten Zugang zu Vinylaziden (siehe Abschnitt 3.2).

In den letzten Jahren haben radikalische Ein- und Mehrstufensynthesen an Bedeutung gewonnen.^[128] Die 1,2-Additionen an nichtaktivierte Doppelbindungen mit Azid-Quellen können radikalisch verlaufen, da sich das Azidyl-Radikal als Pseudohalogen-Radikal verhält. Die Umsetzung von Olefinen mit Diphenyldiselen, Diacetoxyiodbenzol und Natriumazid ist eine radikalische Azidoselenierung (Sche-



Schema 22. Dragmacidin-A-Synthese nach Kawasaki und Mitarbeitern.^[127]

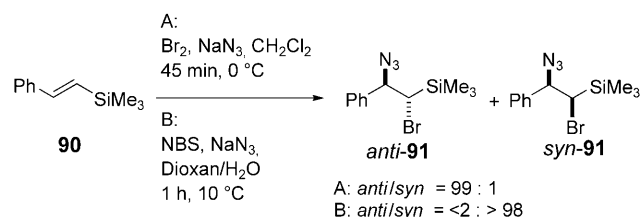
ma 23).^[129,130b] Die ungewöhnliche Regiochemie – die Azido-Gruppe wird an der am niedrigsten substituierten Position eingefügt – ist ein Indiz für den radikalischen Verlauf



Schema 23. Radikalische 1,2-Addition an nichtaktivierte Doppelbindungen.^[130b]

dieser Reaktion. Kürzlich konnte von Klapötke und Mitarbeitern erstmals ein stabilisiertes Arylseleniumazid isoliert werden,^[131] ein Mitglied der Klasse der Selenazide, deren Auftreten in verschiedenen Reaktionen postuliert wurde.^[132] Die radikalische Azidoselenierung hat interessante Anwendungen in der Zuckerchemie gefunden.^[133]

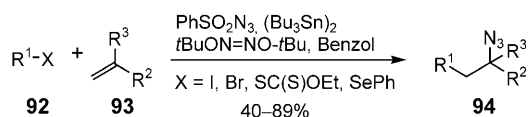
Die Additionen von Bromazid an Alkene durch Präelektrophile (Br_2 , NBS) und Azid-Ionen sind dagegen zumeist polarer Natur. Durch die Wahl unterschiedlicher Präelektrophile und Substrate kann die Stereochemie gesteuert werden, wie in Schema 24 gezeigt (siehe auch Schema 11).^[134,135]



Schema 24. Polare 1,2-Addition an nichtaktivierte Doppelbindungen.^[134,135]

Renaud und Mitarbeiter berichteten 2001 über eine effiziente Kohlenstoff-Stickstoff-Verknüpfung bei der Reaktion von Radikalen mit Sulfonylaziden,^[136] die sie 2002 auf die intermolekulare Addition von Radikalen an nichtaktivierte Alkene mit anschließender Azidierung erweiterten. Diese Reaktionssequenz ist formal eine Carboazidierung von Al-

kenen und ist ein Schlüsselschritt in der Drei-Komponenten-Synthese von Pyrrolidinon-, Pyrrolizidinon- und Indolizinon-Derivaten.^[137] Ein Beispiel ist die Reaktion von terminalen Alkenen (**93**) mit verschiedenen Radikal-Vorstufen (Schema 25).

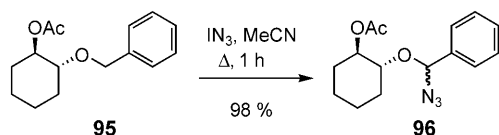


Schema 25. Radikalische Azid-Einführung nach Renaud et al.^[137]

Kirschning und Mitarbeiter zeigten auf elegante Weise, dass Iodazid als Polymer-gebundenes Reagens verwendet werden kann und sich damit eine Reihe von Alkenen zu Verbindungen mit vicinalen Iod- und Azid-Substituenten umsetzen lassen.^[138-140] Des Weiteren können Alkene durch Stickstoffwasserstoffsäure in Gegenwart von Azid-Ionen zu β -Azidoalkylquecksilber-Verbindungen umgesetzt werden,^[141a] und Glycale reagieren durch Einwirkung von Trimethylsilylazid in Gegenwart von katalytischen Mengen Trimethylsilylnitrat zu 2-Desoxyglycosylaziden.^[141b]

3.3.5. C-H-Aktivierung

Die Aktivierung von C-H-Bindungen kann ebenfalls durch Azide erfolgen. Die radikalische Azidierung in der Benzyl-Position von Benzylethern (**95**) mit Iodazid^[25] wurde erst kürzlich von Viuf und Bols vorgestellt.^[142] Diese Reaktionen verlaufen mit verschiedenen Substraten in sehr guten Ausbeuten (74–98 %) und in relativ kurzer Reaktionszeit (Schema 26). Verwandt mit dieser Reaktion ist die Öffnung

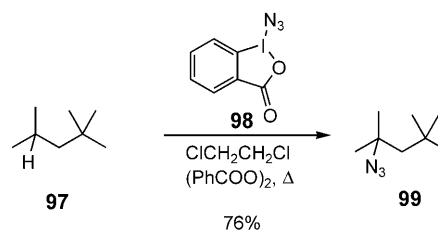


Schema 26. Radikalische Azidierung der Benzyl-Position mit Iodazid.^[142]

von Benzalacetalen unter Bildung von β -Azidobenzoaten (Azido-Hanessian-Reaktion).^[143] Eine radikalische Domino-Iodazid-Cyclisierungsstrategie wurde als Schlüsselschritt der formalen Totalsynthese von (\pm)-Aspidospermidin eingesetzt.^[144] Kohlenwasserstoffe können auch mit dem etwas stabileren, hypervalenten Iod-Reagens **98** bei erhöhten Temperaturen radikalisch azidiert werden (Schema 27).^[145]

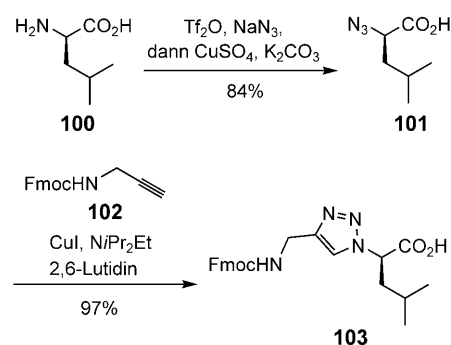
3.3.6. Diazo-Transfer: eine einfache Synthese von Alkylaziden aus Aminen

Primäre aliphatische Amine lassen sich durch Diazo-Transfer unter Umgehung der empfindlichen aliphatischen



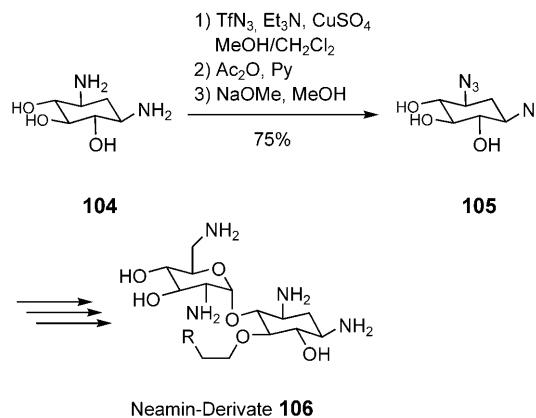
Schema 27. Aktivierung der C-H-Bindung durch **98** nach Zhdarkin et al.^[145]

Diazonium-Ionen in die entsprechenden Azide umwandeln.^[146,147] Das Reagens der Wahl für diese Umsetzung ist Triflylazid (**31**), herstellbar aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Natriumazid. Die aliphatischen primären Amine **100** liefern die Azide **101** in Gegenwart eines Kupfer-Katalysators in durchweg guten Ausbeuten.^[148-150] Die Azide lassen sich dann z. B. mit Alkinen zu 1,2,3-Triazolen (**103**) umsetzen (Schema 28; siehe Abschnitt 4.1.1). Diese Methode



Schema 28. Diazo-Transfer auf primäre Amine und nachfolgende Triazolsynthese nach Ghadiri et al.^[150] Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl.

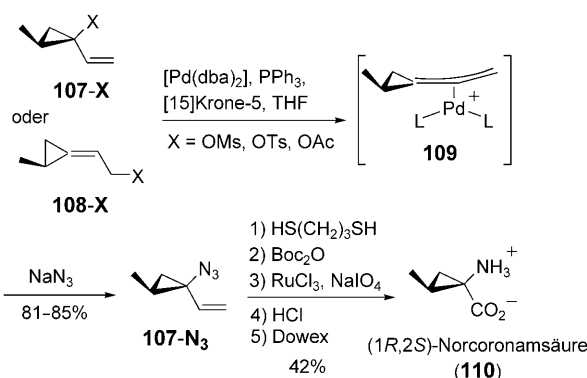
fand auch Verwendung bei der Synthese von Aminoglycosiden, einer wichtigen Gruppe von Antibiotika.^[151,152] Als Beispiel sei hier die Synthese der Neamin-Derivate **106** nach Wong et al. vorgestellt (Schema 29).^[152]



Schema 29. Synthese der Neamin-Derivate **106** nach Wong et al.^[152]

3.3.7. Azid-Addition an Palladium-Komplexe: Synthese von Allyl-aziden

Die Addition von Azid-Ionen an Palladium-Komplexe mit 1,1-substituierten π -Allyl-Liganden wurde von de Meijere, Salaün und Mitarbeitern zur Synthese von Amino-cyclopropan-carbonsäuren genutzt.^[157] Ausgehend von Allyl-acetaten (**107**-OAc, **108**-OAc) oder vergleichbaren Verbindungen bilden sich in Gegenwart von Palladium(0)-Komplexen π -Allylpalladium-Verbindungen, die mit Natriumazid umgesetzt werden.^[153,154,155] Während die Addition von Nucleophilen an die Komplexe **109** normalerweise am unsubstituierten Ende unter Bildung der thermodynamisch instabilen Methylencyclopropane abläuft, ergeben Azid-Ionen die entsprechenden Alkenylcyclopropane – wobei auch hier zunächst Methylencyclopropan-Derivate gebildet werden könnten, die anschließend eine [3,3]-Umlagerung eingehen (Abschnitt 4.8). Das stereoselektiv gebildete Azidocyclopropan **107**-N₃ konnte in einer Sequenz aus Reduktion (Abschnitt 4.4.2) und oxidativer Spaltung der Doppelbindung in (–)-(1*R*,2*S*)-Norcoronamsäure (**110**) überführt werden (Schema 30).^[156] Auf diesem Wege wurde auch 1-Aminocy-



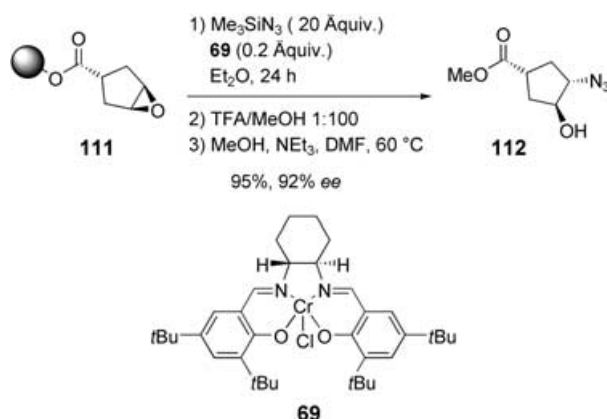
Schema 30. Synthese von (–)-(1*R*,2*S*)-Norcoronamsäure (**110**) nach de Meijere, Salaün et al.^[156] dba = Dibenzylidenacetone.

cyclopropan-carbonsäure hergestellt.^[157] Strukturell anspruchsvolle π -Allylpalladium-Komplexe, wie sie z. B. in der Kaskaden-Cyclisierung nach Grigg et al.^[158] oder durch Arylierung von Allenen^[159] entstehen, konnten ebenfalls regioselektiv zu den entsprechenden Allylaziden umgesetzt werden. Ein besonderes Merkmal ist die Tatsache, dass π -Allyl-Komplexe unter der Einwirkung von chiralen Liganden zu enantiomerenreinen Allylaziden umgesetzt werden können.

π -Allylpalladiumazid-Komplexe spielen auch eine Rolle bei der Reaktion von Allylcarbonaten mit Trimethylsilylazid und Alkylarylisocyaniden zu Indolen nach Yamamoto und Mitarbeitern.^[160] Allylazide mit einer Abgangsgruppe wie Nitrit in der 1-Position können unter Verlust dieser Abgangsgruppe leicht zu den α,β -ungesättigten Nitrilen fragmentieren.^[161]

3.3.8. Festphasensynthesen von aliphatischen Aziden

Es gibt eine Reihe von Arbeiten zur Synthese aliphatischer Azide an der festen Phase, wobei jeweils von einem Polymer-gebundenen Elektrophil ausgegangen wurde, das mit einem entsprechenden Azid-Transferreagens umgesetzt wurde. Die Substitution von Alkylhalogeniden und -alkoholen erfolgte mit Natriumazid^[162,163] oder Tetra-*N*-butylammoniumazid,^[164] die Ringöffnung von Epoxiden mit Natriumazid.^[165,166] Bei der Festphasensynthese cyclischer Azidoalkohole verwendeten Jacobsen und Mitarbeiter Trimethylsilylazid für die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Epoxiden an fester Phase (Schema 31).^[167] Die Substitution von Hydro-



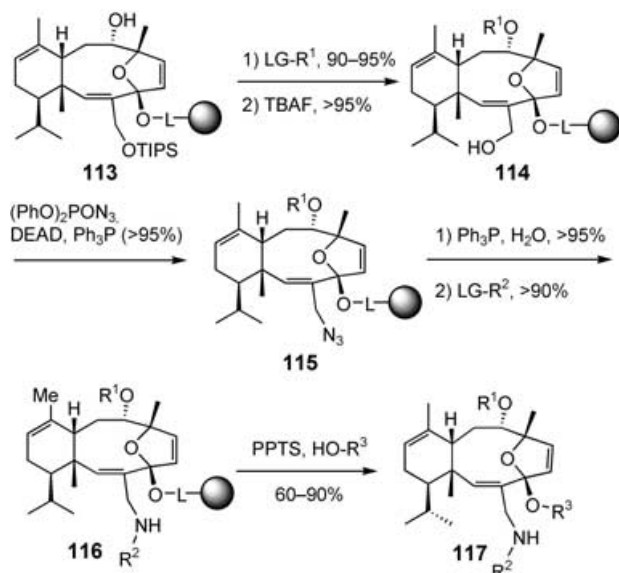
Schema 31. Asymmetrische Epoxidöffnung an festen Trägern.^[167] TFA = Trifluoressigsäure.

xy-Gruppen an der festen Phase erfolgt unter Mitsunobu-Bedingungen mit DPPA^[121,122,168] oder unter klassischen Bedingungen.^[169] Nicolaou und Mitarbeiter stellten 1998 die Festphasensynthese einer Sarcodictyin-Bibliothek mit drei Diversitätspunkten vor (Schema 32), in der die Mitsunobu-Reaktion von großer Bedeutung ist.^[122]

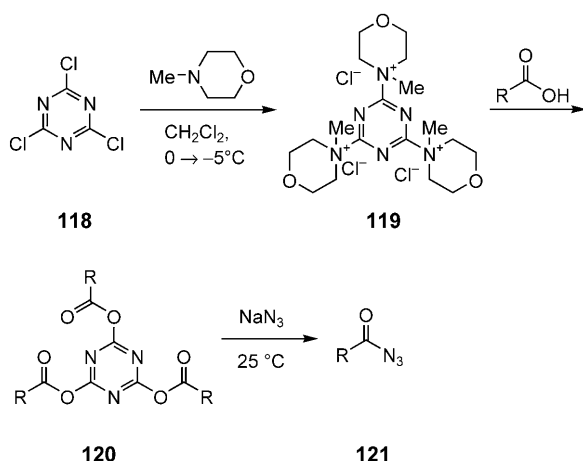
3.4. Acylazide

Acylazide sind weit verbreitete, hochreaktive Reagentien in der organischen Chemie und werden zur Herstellung von Amidinen und Heterocyclen eingesetzt. Üblicherweise werden Acylazide durch Reaktion von Säure-Derivaten wie Säurehalogeniden oder gemischten Anhydriden^[170] mit Azid-Ionen oder durch Umsetzung von Acylhydrazinen mit Nitrosyl-Vorstufen hergestellt. Eine sehr milde und effiziente Methode zur Synthese von Acylaziden unter Vermeidung einer anschließenden, zum Isocyanat führenden Curtius-Umlagerung (siehe Abschnitt 4.5.1) wurde 2002 von Banddgar und Pandit beschrieben (Schema 33).^[171] Dabei werden Aryl-, Heteroaryl-, Alkylaryl- und Alkylcarbonsäuren unter milden Bedingungen mit Cyanurchlorid (**118**) in Gegenwart von Natriumazid und *N*-Methylmorpholin zu den jeweiligen Acylaziden **121** umgesetzt.

Padwa et al. stellten über die Acylazide **123** unterschiedlich substituierte Furane her.^[172] Dabei werden die freien



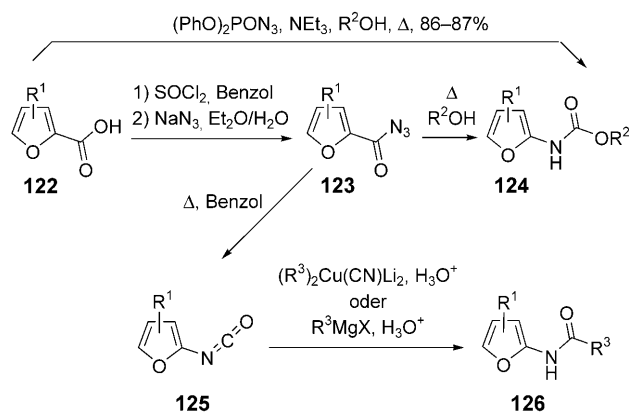
Scheme 32. Sarcodictyin-Synthese an fester Phase nach Nicolaou et al.^[122] L = Linker, TIPS = Triisopropylsilyl, LG = Abgangsgruppe, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



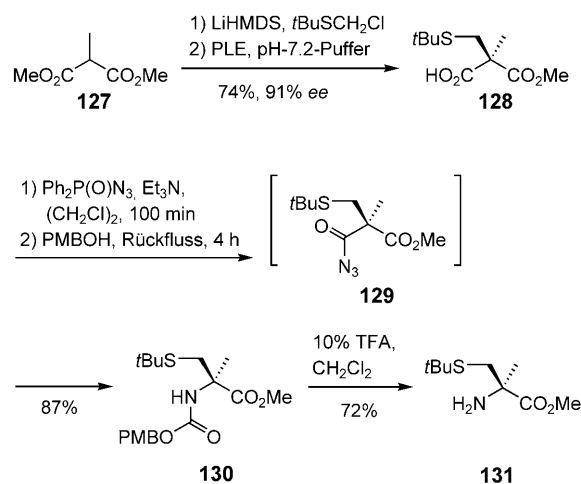
Scheme 33. Synthese von Acylaziden (121) ausgehend von Cyanurchlorid (118).^[171]

Säuren **122** zunächst mit Thionylchlorid in Säurechloride umgewandelt, die anschließend mit Natriumazid in Acylazide (**123**) überführt werden. Unter Curtius-Bedingungen erfolgt die Bildung der Isocyanate **125**, die in weiteren Reaktionsschritten zu Amido-substituierten Furanen (**126**) führt. Erhitzt man die Acylazide **123** in Gegenwart von Alkoholen, so entstehen Furanaminocarbonsäureester (**124**). Diese können auch direkt aus den Carbonsäuren durch Umsetzung mit DPPA und Alkoholen in Gegenwart von Triethylamin hergestellt werden (Schema 34).

Die Umsetzung von Carbonsäuren mit DPPA und eine nachfolgende Curtius-Umlagerung können auch bei der Umwandlung von Malonester-Derivaten (**127**) in α -Aminosäureester (**131**) genutzt werden. Insbesondere die enantioselective, enzymatische Desymmetrisierung mit Schweineleber-Esterase (PLE) führt dabei zu enantiomerenreinen Aminosäuren (Schema 35).^[173]

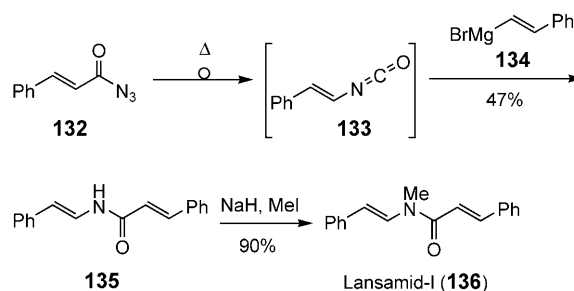


Scheme 34. Derivatisierung von Furancarbonsäuren (**122**) nach Padwa et al.^[172]



Scheme 35. Asymmetrische Umwandlung von Malonester-Derivaten **127** in α -Aminosäureester **131**.^[173] LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid; PMB = *para*-Methoxybenzyl.

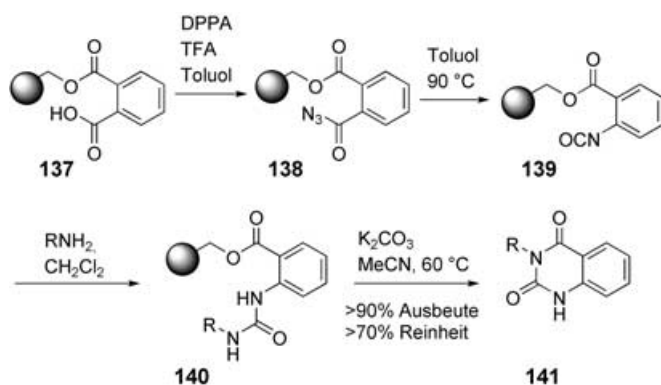
Enamide wurden von Kitahara und Mitarbeitern durch Umlagerung von α,β -ungesättigten Acylaziden zu Alkenylisocyanaten (**133**) mit einer anschließenden Nucleophil-Addition hergestellt.^[174,175] Diese Reaktionsfolge wurde zur Synthese einer Reihe von Naturstoffen wie den Lansiumamiden A-C und Lansamid-I (**136**; Schema 36),^[176] Coscinamid, Chondriamid, Igziamid,^[174] Salicylilamid,^[177] Apicularen A^[178] und anderen genutzt.^[179]



Scheme 36. Totalsynthese von Lansamid-I (**136**) nach Taylor et al.^[176]

Die Synthese von (Poly-)Peptiden kann ebenfalls über die hochreaktiven Acylazide verlaufen,^[180] die z.B. direkt aus DPPA und der Carbonsäure entstehen. Die Azido-Funktion aktiviert die Säure-Gruppe, kann aber – wie schon von Curtius gefunden – durch Nucleophile ersetzt werden. Lucente und Mitarbeiter nutzten Acylazide zur Synthese von Ergopeptiden,^[181] und Larsen und Mitarbeiter stellten β -1,3-glycosidisch gebundene Aminomonocarbidisaccharide her.^[182]

Eine Anwendung bei der Synthese von Chinazolin-2,4-dionen (**141**) an fester Phase wurde 1998 von Castelano und Mitarbeitern beschrieben.^[183] Dazu wurde Phthalsäure an einem Polyethylenglycol(PEG)4-PS-Harz immobilisiert und anschließend mit DPPA in Gegenwart von Trifluoressigsäure in Toluol in das Acylazid überführt. Die Umlagerung zum Isocyanat, die nachfolgende Reaktion mit einem primären Amin und die anschließende basenkatalysierte cyclisierende Abspaltung lieferten die Heterocyklen in hervorragender Reinheit und in guten Ausbeuten (Schema 37).



Schema 37. Festphasensynthese der Chinazolin-2,4-dione **141** mit einer Acylazid-Synthese als Schlüsselschritt.^[183]

Eine neue Variante zur Synthese von Acylaziden wurde von Bols und Mitarbeitern beschrieben: Aldehyde werden bei Raumtemperatur – wahrscheinlich über einen Radikalmechanismus – mit Iodazid^[25] umgesetzt.^[184] Wird diese Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt, so lagern die Acylazide um, und die entstehenden Isocyanate werden unter Bildung von Carbamoylaziden abgefangen. Anders als Acylazide lagern C-Azidoimine zu Tetrazolen um (siehe Schema 145).

3.5. Heteroazide und Azidreagentien

Außer organischen Aziden, bei denen die Azid-Funktion direkt am Kohlenstoff gebunden ist, sind auch verschiedene Heteroazide für die organische Synthese von Bedeutung und sollen hier kurz erwähnt werden.

3.5.1. Silylazide

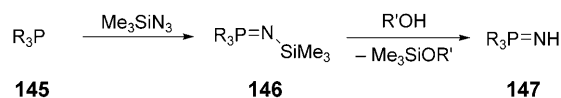
Silylazide sind wertvolle Reagentien in der organischen Synthese,^[185,186] da sie im Unterschied zu Natriumazid und

Stickstoffwasserstoffsäure selbst nicht explosiv sind.^[187] Allerdings hydrolysieren sie langfristig zu der flüchtigen, giftigen und explosiven Stickstoffwasserstoffsäure und sollten demnach unter Ausschluss von Feuchtigkeit und Säuren gelagert werden. Das auch kommerziell erhältliche Trimethylsilylazid (Sdp. 95 °C) kann durch Photolyse von Tetakis(trimethylsilyl)-2-tetrazen^[188] oder durch Umsetzung von Tris(trimethylsilyl)phosphat mit Natriumazid^[189] hergestellt werden. Am bequemsten wird es jedoch aus Trimethylsilylchlorid durch Reaktion mit Natriumazid in Diglyme gewonnen.^[190] Die höhere Thermostabilität von Trimethylsilylazid gegenüber jener von Stickstoffwasserstoffsäure^[191] kann bei der Synthese von 1,2,3-Triazolen aus Trimethylsilylazid und Acetylen genutzt werden (Schema 38).^[192]



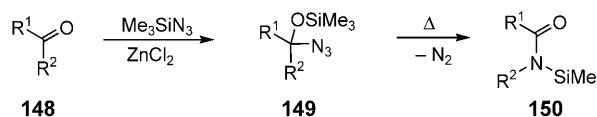
Schema 38. Cycloadditionen mit Trimethylsilylazid.^[192]

Die leichte Spaltbarkeit der Si-N-Bindung bedingt auch den Erfolg der Synthese von Trialkyl- und Triarylphosphinimininen (**147**) aus Phosphinen (**145**) und Trimethylsilylazid (Schema 39).^[193] Diese Reaktion ist deutlich einfacher durchzuführen als die Reaktion von Phosphinen mit Chloramin.^[194]



Schema 39. Synthese von Triarylphosphinimininen.^[194]

Trimethylsilylazid reagiert mit Aldehyden oder Ketonen (**148**) oder deren Enolethern unter Bildung von Trimethylsilyloxyaziden (**149**), die thermisch^[195a] oder photochemisch^[195b] durch eine Schmidt-Umlagerung in N-Trimethylsilylamide (**150**; Schema 40) oder schließlich in die protio-



Schema 40. Umwandlung von Ketonen in N-Trimethylsilylamide.^[195]

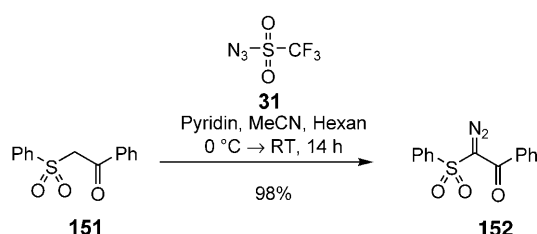
desilylierten Amide umgewandelt werden können. Diese Reaktionsfolge ist zumindest für einige Derivate durch ihre höheren Ausbeuten der direkten Schmidt-Reaktion überlegen.^[195b]

Vor kurzem wurde berichtet, dass sich Trimethylsilylazid als Reagens an fester Phase immobilisieren lässt.^[196]

3.5.2. Sulfonylazide

Sulfonylazide^[197] können aus den entsprechenden Sulfonsäurechloriden durch Umsetzung mit Natriumazid in Aceton hergestellt werden.^[198] Diese nützlichen, aber empfindlichen^[199] Reagentien sind auch als schockunempfindliche, festphasengebundene Varianten erhältlich.^[200]

Die Sulfonylazide werden zum Transfer der Diazo-Gruppe^[201] auf CH-acide Verbindungen, insbesondere aktivierte Ester, β -Ketoester und Ketosulfone verwendet.^[198,202] Dabei greift das Enolat oder Enol das organische Azid unter Bildung eines Triazens an, das dann nach Tautomerisierung zur Diazo-Verbindung und dem Sulfonamid reagiert. Von Charette und Mitarbeitern wurde Trifluormethansulfonylazid (Triflylazid, **31**) als hoch elektrophiles Diazo-Transfer-Reagens vorgeschlagen, das insbesondere mit Pyridin als Base gute Ergebnisse bei aktivierten Essigester-Derivaten und Ketonen ergab (Schema 41).^[203,204]

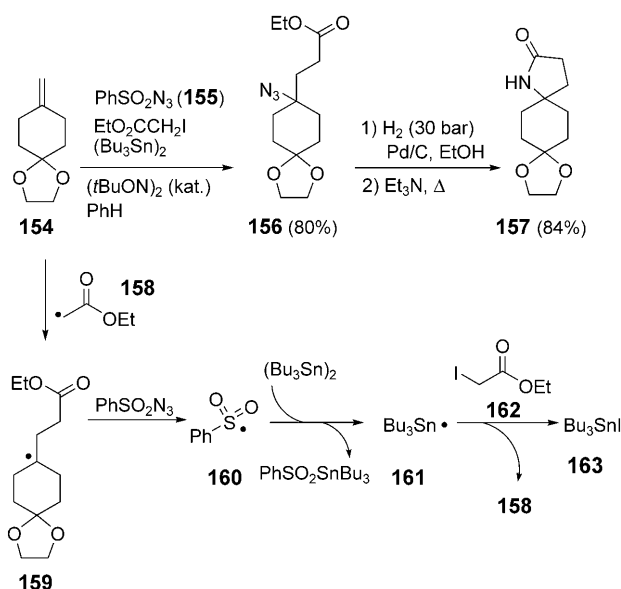


Schema 41. Diazo-Transfer mit Sulfonylazid **31**.^[203]

Eine interessante Anwendung von *para*-Toluolsulfonylazid (Tosylazid, **153**) und anderen Sulfonylaziden ist die Prolin-unterstützte enantioselektive α -Aminierung von Aldehyden (siehe Schema 46).^[226] Seit neuestem werden die Sulfonylazide – auch Pyridin-3-sulfonylazid^[205] – bei der Azidierung nucleophiler Radikale eingesetzt.^[206] Diese Reaktion kann auch zur intra- oder intermolekularen Carboazidierung von Olefinen verwendet werden. Renaud und Mitarbeiter demonstrierten den Nutzen dieser Methode am Beispiel einer Synthese des Spirolactams **157** (Schema 42). Dabei wird das aus Iodessigsäureethylester erzeugte Radikal **158** mit dem Olefin **154** umgesetzt, woraufhin das neu entstandene (nucleophile) tertiäre Radikal **159** vom Benzolsulfonylazid (**155**) die Azido-Gruppe abstrahiert. Das elektrophile Radikal **158** ist hingegen nicht in der Lage, direkt mit dem Sulfonylazid zu reagieren. Hier muss man den Umweg über das Zinn-Radikal **161** gehen. An Zinn-freien Methoden wird intensiv geforscht, hier hat sich Triethylboran als nützlich erwiesen.^[207]

Darüber hinaus werden Sulfonylazide (insbesondere Triisopropylbenzolsulfonylazid)^[208] bei der elektrophilen (diastereoselektiven) α -Azidierung^[208b] der härteren Amidenoate vom Evans-Typ^[208] und der Esterenoate (siehe Schema 146)^[134] zur Synthese von α -Aminosäure-Derivaten verwendet (Abschnitt 3.1.3, Schema 7, Abschnitt 3.3.4, Schema 25, Abschnitt 3.3.6).

Andere wichtige Azide sind Iodazid,^[25,63,138–140,209] Phosphorylazide wie DPPA^[210] und Tributylhexadecylphosphoni-



Schema 42. Synthese des Spirolactams **157** durch radikalvermittelte Carboazidierung von Olefinen nach Renaud et al.^[206]

umazid („QN₃“),^[211] sowie *tert*-Butoxycarbonylazid (Boc-Azid), ein Reagens für den Transfer der Boc-Gruppe auf Amine. Das Zhdankin-Reagens (ein stabiles Azidoiodon) wird zur direkten Azidierung von Kohlenwasserstoffen verwendet (siehe Schema 27).^[145] Ein wichtiges Reagens ist das von Papa^[212] eingeführte Tetramethylguanidiniumazid, das unter anderem zur Synthese von Vinylaziden^[69] eingesetzt wird (Abschnitt 3.2) und auch aus Sicherheitsgründen vorteilhaft ist.^[213]

4. Reaktionen organischer Azide

Azide können abhängig von den Reaktionsbedingungen sehr unterschiedlich reagieren. Im Prinzip reagieren sie mit elektronenarmen Verbindungen (Elektrophilen) am N¹-Atom (Abbildung 2; Abschnitt 4.6) und elektronenreichen

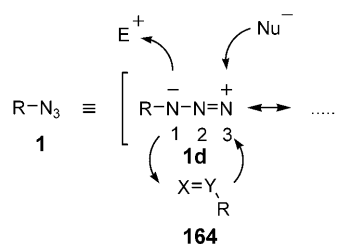


Abbildung 2. Reaktivität organischer Azide.^[1]

Verbindungen (Nucleophilen) am N³-Atom (Abbildung 2; Abschnitte 4.3 und 4.4). Dabei kann es zur Retention der Azido-Einheit, oder aber, wie im Fall der Nitren-Chemie, zum Bruch einer N-N-Einfachbindung kommen. Der mechanistisch einfachste Fall, die Addition, wurde insbesondere bei der Cycloaddition häufig angewendet.

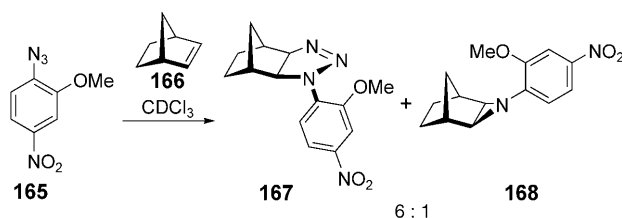
4.1. „Geklickt“: Cycloadditionen neu entdeckt

Die Huisgen-Reaktion^[214] – die Cycloaddition von Dipolen an Dipolarophile – gelingt auch mit Aziden als Dipolen,^[215] wobei ausgewählte Dipolarophile eingesetzt werden können.

4.1.1. 1*H*-Triazole und Δ^2 -1,2,3-Triazoline leicht gemacht

Die unkatalysierte, thermische Cycloaddition von organischen Aziden an Alkine und Olefine ermöglicht die Synthese von 1*H*-Triazolen bzw. Δ^2 -1,2,3-Triazolinen.^[74,216,217] Die Addition verläuft je nach Dipolarophil unterschiedlich schnell: Während gespannte Olefine oder Alkine wie Norbornen und Cyclooctin^[218] besonders reaktionsfreudig sind, reagieren endständige Alkene relativ langsam.^[217b] Als Dipolarophile eignen sich grundsätzlich sowohl elektronenarme wie auch elektronenreiche Alkene (Enolether wie Glycale,^[216f] Enamine^[219a,b]; siehe Schema 45) oder auch Magnesiumacetylide.^[216e] Manche Olefine sind allerdings derart reaktionsträge, dass eine intramolekulare Reaktionsführung oder der Einsatz von Mikrowellen notwendig wird.^[220]

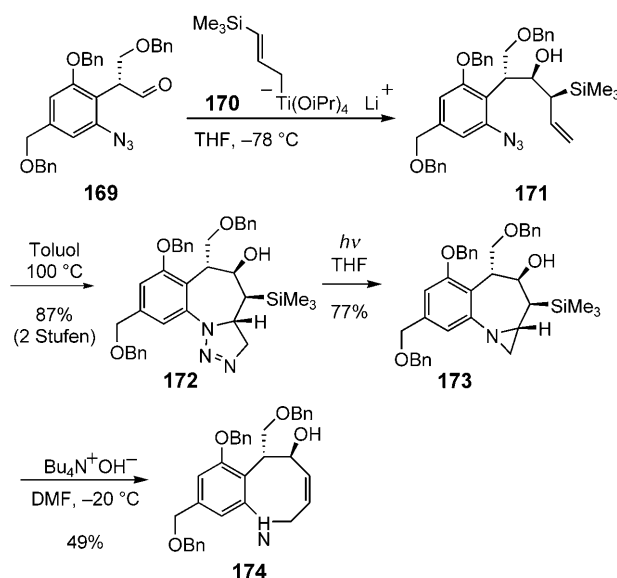
Die Umsetzung von organischen Aziden mit Alkenen wurde an einigen Beispielen gezeigt.^[221,222] Das im Rahmen eines kombinatorischen Ansatzes hergestellte Arylazid **165** reagierte mit Norbornen (**166**) bei 40 °C innerhalb von 18 h und mit einem Umsatz von ca. 75 % unter Entstehung des Δ^2 -1,2,3-Triazolins **167** und des Aziridin-Derivates **168** im Verhältnis von 6:1.^[45] Dieses Verhältnis ist temperaturabhängig, da das primär entstehende Δ^2 -1,2,3-Triazolin **167** zum Aziridin-Derivat **168** weiterreagieren kann (Schema 43).



Schema 43. Cycloaddition vom Arylazid **165** an Norbornen.^[45]

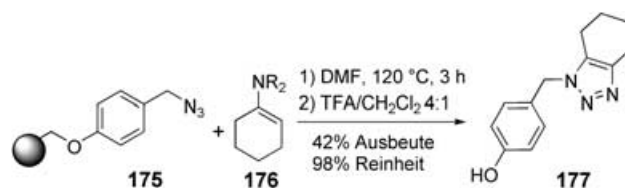
Eine Anwendung der intramolekularen Cycloaddition konnten Ciufolini und Mitarbeiter in ihrer Totalsynthese von FR66979 zeigen. Nach einer Cram-selektiven Allylmetall-Addition der Titanallyl-Verbindung **170** über einen Zimmerman-Traxler-Übergangszustand an einen Aldehyd **169** mit Arylazid-Einheit erfolgte die diastereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zum Tricyclus **172**. Nach photochemischer Stickstoff-Extrusion aus dem Δ^2 -1,2,3-Triazolin **172** und Ringkontraktion zum Aziridin **173** erfolgte eine anionisch induzierte Umlagerung zum achtgliedrigen N-Heterocyclus **174** (Schema 44).^[223]

Hat das Alken eine entsprechende Abgangsgruppe, so aromatisiert das zunächst entstehende Δ^2 -1,2,3-Triazolin zum 1*H*-Triazol.^[224] Im Falle von Enaminen **176** kommt es nach der Cycloaddition mit organischen Aziden **175** zumeist zu einer



Schema 44. Ausschnitt aus der FR66979-Totalsynthese nach Ciufolini et al.^[223] Bn = Benzyl.

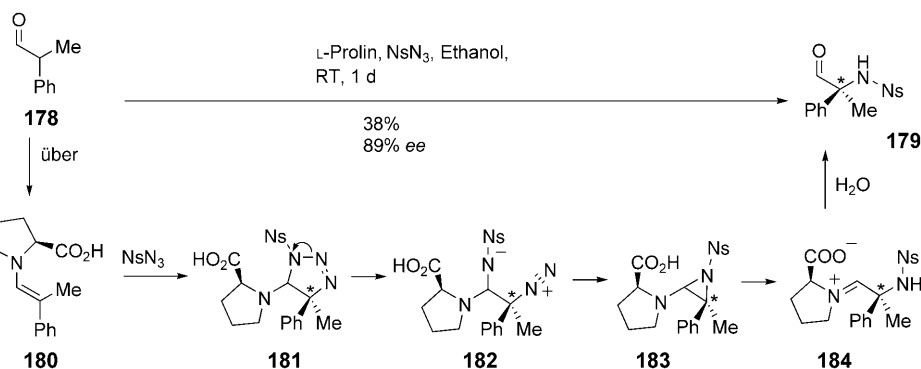
Eliminierung des Amin-Fragmentes, sodass sich 1,2,3-Triazole **177** bilden (Schema 45).^[219] In einigen Fällen lagern diese wie auch die analogen Enolether-Addukte zu β -Lactamen um.^[225]



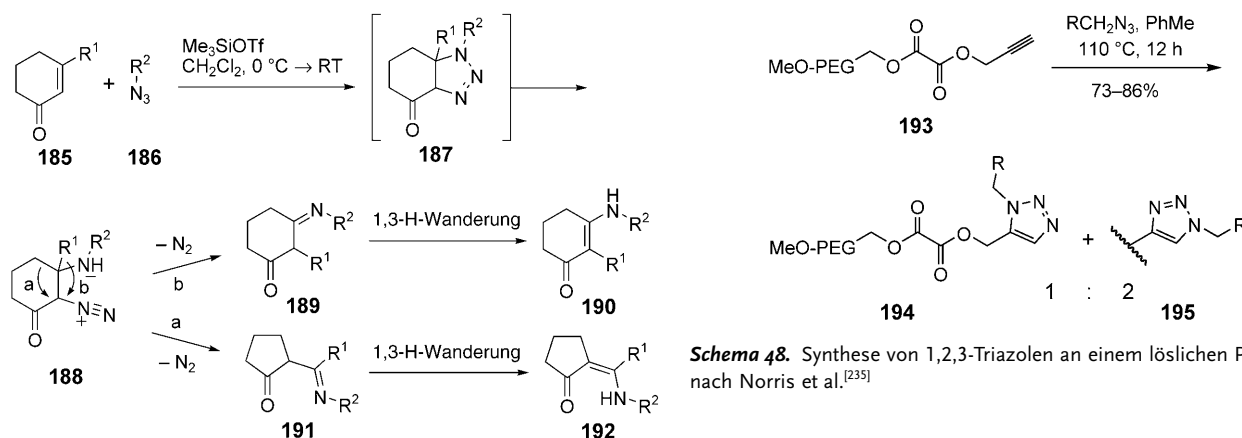
Schema 45. Synthese von 1,2,3-Triazolen an einem polymeren Träger nach Harju et al.^[219]

Das in einer Prolin-unterstützten enantioselektiven α -Sulfamidierung von 2-Phenylpropanal (**178**) auftretende Enamin **180** reagiert mit Nosylazid über das Triazolin **181** in mäßiger Ausbeute und mit 89 % *ee* zum *N*-Nosyl-2-amino-2-phenylpropanal **179** (Schema 46).^[226] Als Zwischenstufen werden **182** und das Aziridin **183** vermutet, das unter Beteiligung des Prolin-Stickstoffatoms zu **184** geöffnet wird, um anschließend nach einer Hydrolyse **179** zu bilden. Der postulierte Reaktionsmechanismus wird durch Arbeiten von Benati et al.^[227] und Zhu et al.^[228] gestützt.

Eine Reihe α,β -ungesättigter Ketone (**185**) reagiert mit Alkylaziden (**186**) unter Lewis-Säure-Katalyse nach einem ähnlichen Mechanismus, wie Aubé und Mitarbeiter zeigen konnten (Schema 47).^[229] Anders als die bekannten Umlagerungen dieses Typs^[230] verläuft die Lewis-Säure-katalysierte Variante bei niedrigen Temperaturen. Es bilden sich zwar zunächst Δ^2 -1,2,3-Triazoline (**187**), die jedoch unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht stabil sind, handelt es sich doch um nichtstabilisierte Triazene.^[231] Diese werden in Gegenwart der Lewis-Säure zu den Amido-Diazoniumbe-



Schema 46. Enantioselective α -Sulfamidierung von 2-Phenylpropanal (**178**) mit Nosylazid.^[226]



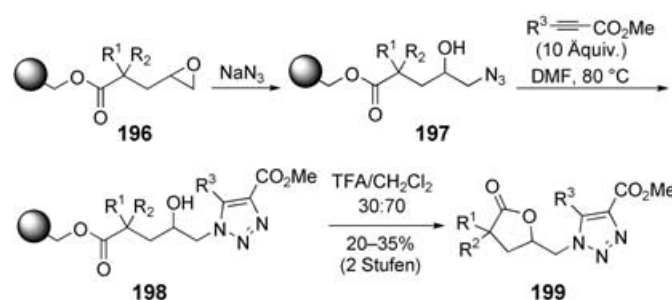
Schema 48. Synthese von 1,2,3-Triazolen an einem löslichen Polymer nach Norris et al.^[235]

Schema 47. Cycloaddition von Alkylaziden an α,β -ungesättigte Ketone nach Aubé et al.^[229]

tainen **188** geöffnet; je nach Struktur der Additionsprodukte folgt eine Umlagerung unter Wanderung des Substituenten (Weg b) oder eine Ringverengung (Weg a). Anschließend bilden sich endo- oder exocyclische Enaminone **190/192**. Cyclohexenone bilden zumeist die Z-konfigurierten Ringverengungsprodukte **192**, Cyclopentenone hingegen ergeben meist Aminocyclopentenone, neben denen auch Aziridine entstehen können.

Verwandt mit diesen Reaktionen sind die Cycloadditionen von Aziden an Arine, die zu Benzotriazolen führen, wie Huisgen und Mitarbeiter schon früh zeigten.^[215,232,233] Trimethylsilylacetylen^[234] und einige gespannte oder elektronisch aktivierte Alkine reagieren mit organischen Aziden schon bei Raumtemperatur oder darunter, bei vielen anderen Alkinen ist dagegen in Abwesenheit von Katalysatoren eine Reaktionsführung bei erhöhter Temperatur erforderlich. Die Cycloaddition von organischen Aziden an immobilisierte Alkine wurde auch an löslichen Polymeren^[235] (Schema 48) und an Polystyrol-Harzen^[236,237] durchgeführt. Darüber hinaus wurden andere Festphasen-gebundene Varianten dieser Reaktion mit immobilisiertem Azid zur Synthese von substituierten 1,2,3-Triazolen genutzt.^[237,238] In dem in Schema 49 gezeigten Beispiel wird das Endprodukt **199** über eine anschließende cyclisierende Abspaltung gewonnen.

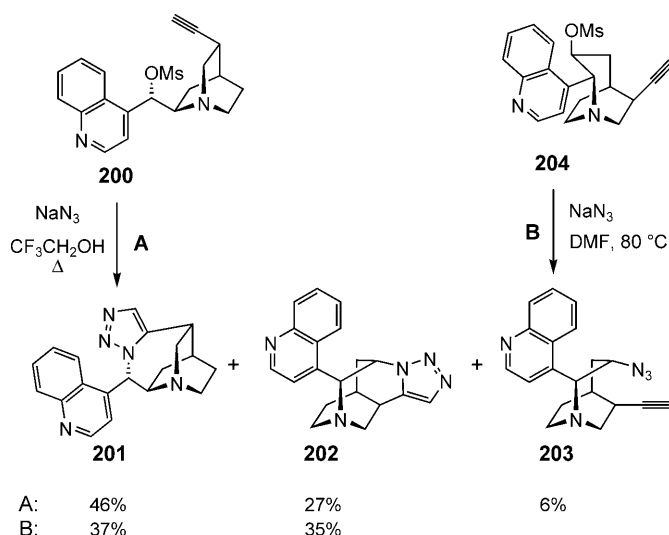
Über die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition^[239] von Cinchona-Aziden an ein C10-C11-Alkin und ein C10-



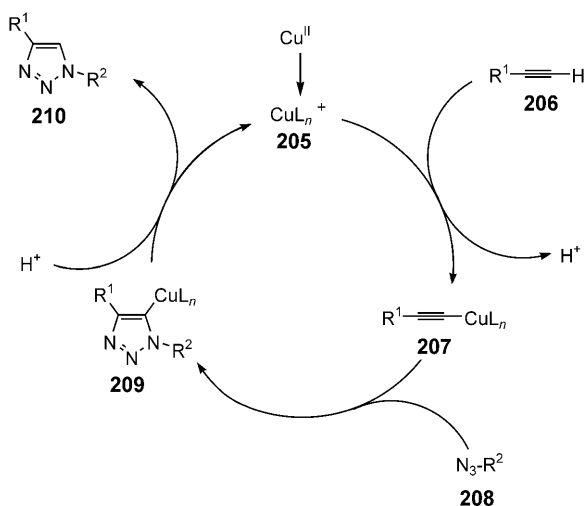
Schema 49. Synthese von 1,2,3-Triazolen (**199**) an einem Polystyrol-Träger nach David et al.^[237]

C11-Alken wurde kürzlich von Hoffmann und Mitarbeitern berichtet (Schema 50).^[240] Dabei reagierten die *O*-Mesylcinchonidine **200** und NaN_3 unter Bildung des Triazols **201** und des ringverweiterten Derivates **202**. Beide Triazole, **201** und **202**, werden unter Retention der Konfiguration an C9 und C3 gebildet. Die 1-Azabicyclo[3,2,2]-Umlagerung ist offenbar reversibel.

Ein Durchbruch in der Triazolchemie gelang mit der unabhängigen Beobachtung der Arbeitsgruppen um Meldal^[241] und Sharpless,^[242] dass durch Kupfer-Ionen die Reaktion von aliphatischen Aziden (**208**) mit terminalen Alkinen (**206**) beschleunigt und in ihrer Regioselektivität verbessert wird (Schema 51).^[243–247] Diese in den letzten Jahren viel verwendete^[248] Reaktion wird auch als ein Beitrag zur „Click-Chemie“^[249] bezeichnet, denn sie verläuft unter

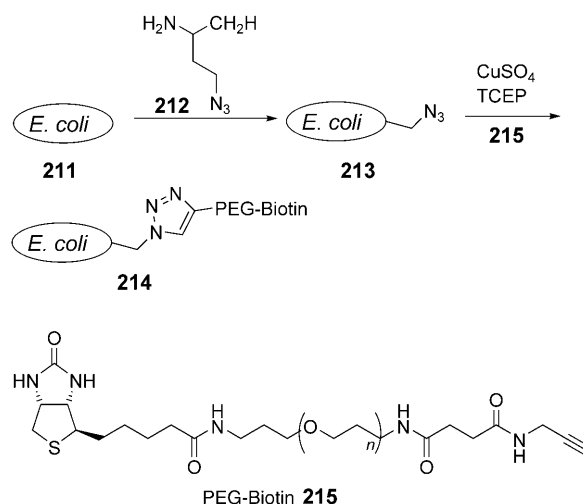


Schema 50. Substitution, Umlagerung und Cycloadditionen an Cinchona-Alkaloiden nach Hoffmann et al.^[240] Ms = Mesyl.



Schema 51. Möglicher Katalysezyklus für die Kupfer-katalysierte Triazolsynthese.

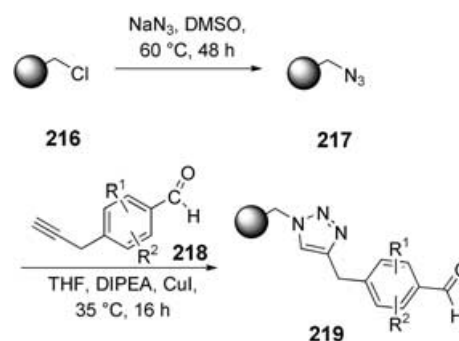
milden Bedingungen und baut komplexe Strukturen auf. Das Besondere an dieser Reaktion sind ihre Biokompatibilität^[250,251] und ihr besonders guter Verlauf in wässrigem Milieu – sie kann durch Verwendung eines Kupfer-Komplexes mit geeigneten Liganden aber auch sehr gut in organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden.^[247] Die Empfindlichkeit der Reaktion in Bezug auf den Kupfer-Katalysator ist so hoch, dass sogar ein Kupferdraht genügt, um eine ausreichende Konzentration an Kupfer-Ionen aufrechtzuerhalten. Dadurch gelang es z. B., die Zellen von *Escherichia coli* an der Zelloberfläche zu markieren: Hierzu wurde Azidohomoalanin (**212**) metabolisch in das Außermembranprotein C (OmpC), eines der häufigsten Porine von *Escherichia coli*, eingebaut. Selektive Modifizierung der Azido-Funktion gelang durch die Kupfer-vermittelte [3+2]-Azid-Alkin-Cycloaddition mit einem Alkin **215**, das eine Biotin-Markierung trägt (Schema 52). Die Spezifität dieser Reaktion konnte



Schema 52. Markierung von Bakterien durch Cycloadditionen.^[252] TCEP = Tris(2-carboxyethyl)phosphin.

durch Western Blotting und Durchflusszytometrie gezeigt werden.^[252]

Eine Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem Alkylazid (**217**) an fester Phase, ausgehend von Merrifield-Harz synthetisiert, wurde kürzlich von Gmeiner und Mitarbeitern vorgestellt.^[253] Auf der Basis dieses Konzeptes können Aldehyde (**218**) immobilisiert werden, die in folgenden Stufen zu Amiden weiterreagieren (Schema 53).



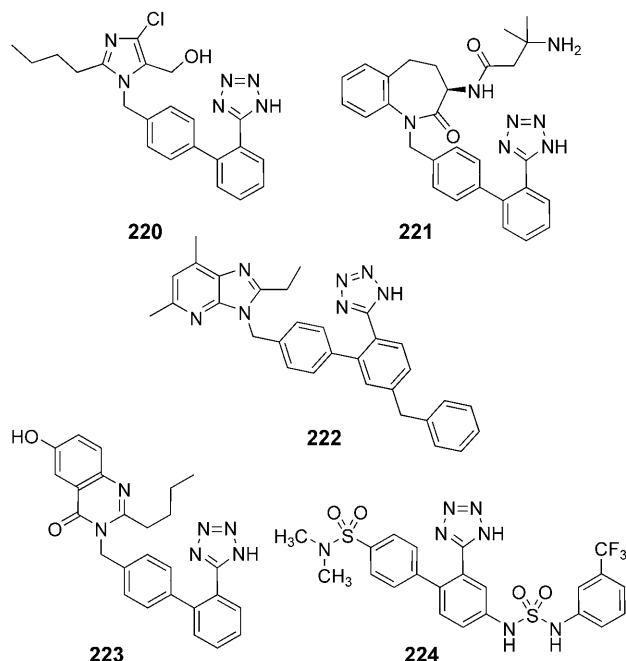
Schema 53. Synthese einer neuen Familie von SPOS-Harzen durch 1,3-dipolare Cycloaddition mittels einer Click-Verknüpfung (SPOS = solid-phase organic synthesis; organische Festphasensynthese).^[253] DIPEA = Diisopropylethylamin.

Eine Dreikomponenten-Reaktion von Aziden, Alkinen und Allylcarbonaten führt zu 2-Allyl-1,2,3-triazolen.^[254] Eine präparativ interessante Synthese von 1,2,3-Triazolen verläuft über die wenig stabilen Allenylazide **586**, die aus den Propargylaziden **585** durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung der Azido-Gruppe gebildet werden (siehe Abschnitt 4.8, Schema 144).^[255]

4.1.2. Tetrazole

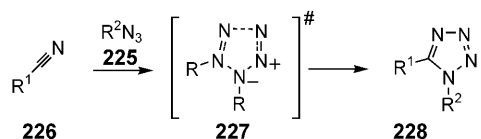
Tetrazole sind wegen ihrer Stabilität gegen Säuren und Basen sowie oxidierenden und reduzierenden Bedingungen^[256] interessante Bausteine und Zielstrukturen in der

organischen Synthese.^[257] Sie sind lipophile, metabolisch stabile Verbindungen,^[257] Carbonsäure-Bioisostere^[258] und *cis*-Amid-Isostere in der Peptid-Chemie,^[259] wodurch sie vielfältig in unterschiedlichsten Pharmaka wie Losartan^[260] und in der Materialwissenschaft eingesetzt werden können.^[261] Geeignet substituierte Biphenyltetrazole sind besonders potente und selektive Liganden für verschiedene Proteine wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Enzyme und Ionenkanäle. Biphenyltetrazol-Einheiten sind Teil blutdrucksenkender Pharmaka wie Losartan (**220**)^[260] und sind zudem



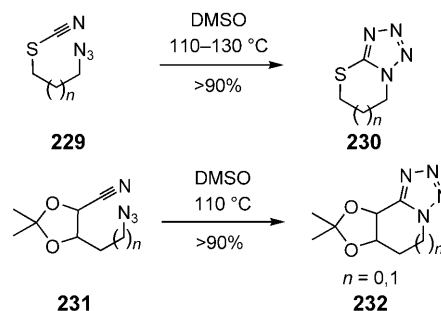
in Wirkstoffen enthalten, die die Freisetzung von Wachstumshormonen stimulieren (z. B. in **221**).^[262] Darüber hinaus sind Wirkstoffe mit Biphenyltetrazol-Einheiten Inhibitoren von Metallo-Proteasen (z. B. **222**, **223**)^[263, 264] und Effektoren am Chlorid-Kanal (z. B. **224**).^[265]

Tetrazole (**227**) können direkt über die [3+2]-dipolare Cycloaddition eines organischen Azids **225** an ein Nitril **226** synthetisiert werden (Schema 54).^[266] Diese Reaktion verläuft über eine konzertierte^[266] und regioselektive^[267] [3+2]-Cycloaddition zu einem 1,5-disubstituierten Produkt,^[268] sie erfolgt jedoch nur dann ausreichend schnell, wenn elektronenziehende Gruppen am Nitril vorhanden sind^[269] oder die Reaktion intramolekular geführt wird.^[268, 270] Dabei entstehen die polycyclischen Tetrazole in sehr guten Ausbeuten. Diese Reaktion konnte durch Einführung weiterer Heteroatome



Schema 54. [3+2]-Cycloaddition von Nitrilen (**226**) an organische Azide (**225**) zu Tetrazolen (**228**).^[266]

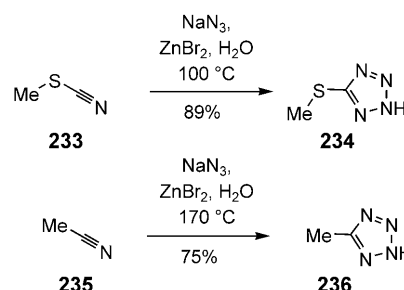
wie Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel am Nitril-Terminus (Thiocyanate, Cyanate) weiter verbessert werden (Schema 55).^[271] Die Bandbreite geeigneter Azidonitrile für diese intramolekulare [3+2]-Cycloaddition ist relativ groß,



Schema 55. Intramolekulare Synthese von Tetrazolen.^[271, 273]

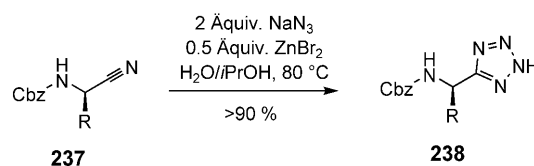
und der entstehende, zweite Ring kann dabei ungesättigt sein oder Heteroatome enthalten. Nimmt man die erforderliche Reaktionstemperatur als Messlatte für die Reaktivität, so sind Cyanate bei den Zink-katalysierten Reaktionen wohl reaktiver als einfache Nitrile; bei Abwesenheit des Katalysators verhalten sich diese Reaktivitäten allerdings umgekehrt.^[272]

Werden Azid-Ionen oder Stickstoffwasserstoffsäure als Dipole verwendet, so entstehen 1*H*-Tetrazole in hohen Ausbeuten,^[274] wie schon von Hantzsch et al. vor über hundert Jahren gezeigt wurde.^[275] Beschleunigt wird die Addition von Azid-Ionen an Nitrile durch Mikrowellen^[276] oder auch durch Katalyse mit Zink-Salzen (Schema 56)^[277, 278] – diese



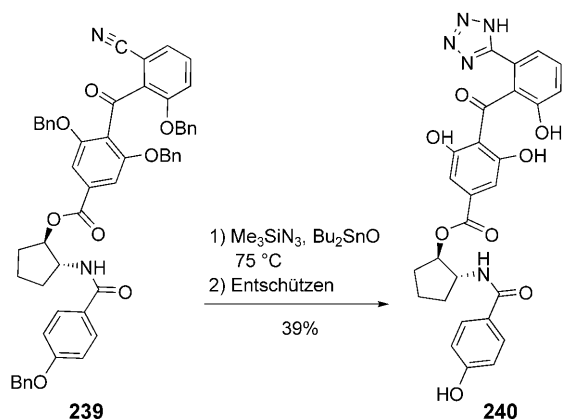
Schema 56. [3+2]-Cycloaddition von Azid-Ionen an Thiocyanate (**233**) und an Nitrile (**235**).^[277, 278]

Entdeckung konnte unter anderem zur Synthese chiraler, enantiomerenreiner Tetrazole (**238**) unter relativ einfachen Bedingungen genutzt werden (Schema 57).^[279]



Schema 57. Synthese der Tetrazole **238** nach Sharpless et al.^[279]

Als Surrogat für Azid-Ionen können auch Trimethylsilylazid (in Gegenwart katalytischer Mengen an Zinnoxiden^[280a,b] oder an Tetrabutylammoniumfluorid)^[280c] oder Trialkylstannylazide fungieren,^[258] die nicht nur in organischen Lösungsmitteln besser löslich, sondern wahrscheinlich auch weniger toxisch sind. Die erhaltenen Tetrazole lassen sich leicht entschützen. Beispielhaft wird hier die Synthese des Balanol-Analogons **240** gezeigt, das hohe Affinitäten zu den Protein-kinasen A und C aufweist (Schema 58).^[281]

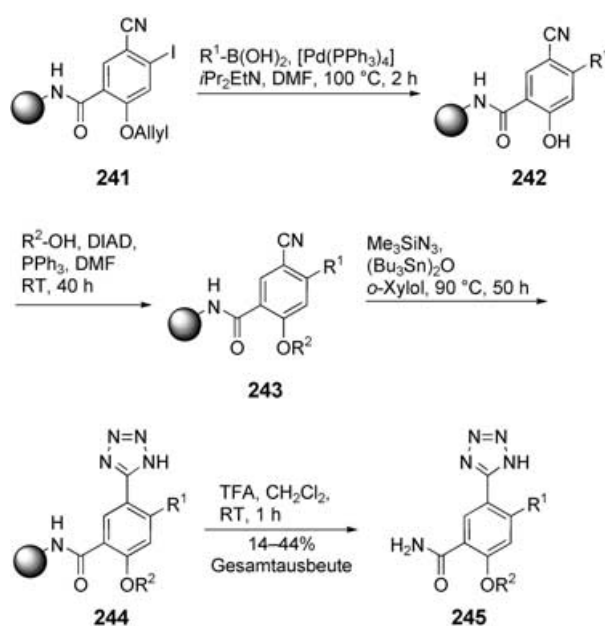


Schema 58. Synthese der Tetrazole **240** nach Lampe et al.^[281]

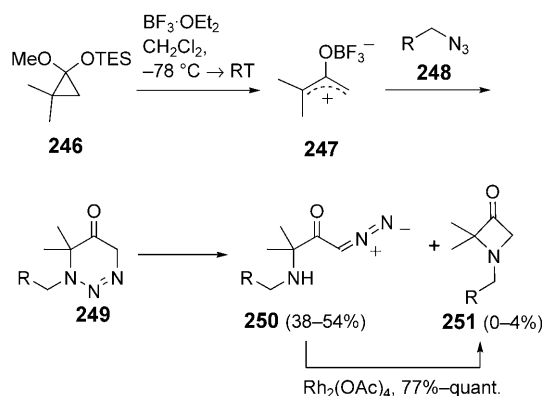
Eine Festphasensynthese von Biphenyltetrazolen wurde vor kurzem gezeigt.^[282a] Die Bildung des Tetrazol-Ringes aus den Polymer-gebundenen Nitrilen **243**, in zwei Stufen am Träger aus den Iodiden **241** hergestellt, wurde unter Verwendung von Me_3SiN_3 und katalytischen Mengen an $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ innerhalb von 50 h bei 90 °C in *ortho*-Xylol erreicht und ergab die Festphasen-gebundenen Biphenyltetrazole **244**. Die anschließende Abspaltung vom Träger durch TFA/ CH_2Cl_2 lieferte die Tetrazole **245** in guter Reinheit (Schema 59).

4.1.3. Reaktionen von organischen Aziden mit anderen Dipolarophilen

Andere π -Systeme wie Allyl-Kationen reagieren ebenfalls mit organischen Aziden, wie mit der Lewis-Säure-vermittelten intramolekularen Reaktion von Azidohydroxyalkenen gezeigt werden konnte.^[283] Bisher hat diese Reaktion zur Synthese von Dihydrotriazinen allerdings nur wenige Anwendungen gefunden. Eine davon ist die Cycloaddition von aliphatischen Aziden (**248**) an 2-Oxyallyl-Systeme (**247**), die aus Cyclopropanon-Derivaten (**246**) hergestellt werden (Schema 60).^[284] Die zunächst regioselektiv gebildeten Dihydrotriazine **249** fragmentieren unter Bildung der α -Diazoketone **250**, die wiederum durch eine katalytische Menge an Rhodiumacetat in sehr guten Ausbeuten in die sonst nur als Nebenprodukte anfallenden Azetidinone **251** umgewandelt werden können.



Schema 59. Synthese der Tetrazole **245** an einem Polystyrol-Träger nach Kivrakidou et al.^[282] DIAD = Azodicarbonsäurediisopropylester.



Schema 60. Synthese von α -Diazoketonen nach Desai und Aubé.^[284] TES = Triethylsilyl.

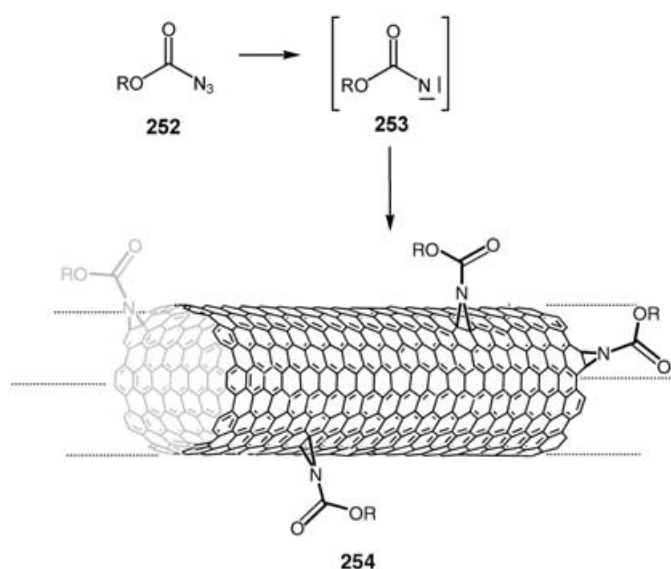
4.2. Nitren-Chemie

Die Chemie der Arylazide hat eine lange Geschichte, die bis ins 19. Jahrhundert zu der von Tiemann postulierten Bildung von Nitrenen bei der Zersetzung von Aziden zurückreicht.^[285] Ein relativ junges Forschungsgebiet ist hingegen die gezielte photochemische Umlagerung über Arylnitrene, die sowohl hinsichtlich der Komplexität der Produkte als auch in Bezug auf ihre vielfältigen Anwendungen interessant ist. Im Allgemeinen werden Nitrene entweder thermisch oder photochemisch^[27d,286,287] gebildet. Nitrene sind mit den Carbenen verwandt, ihre Eigenschaften sind jedoch verschieden.^[28] Man unterscheidet Singulett- und Triplett-nitrene, wobei Triplettnitrene durch Matrix-Isolationsexperimente nachgewiesen werden konnten.^[288,289] Die Reaktionsmöglichkeiten von Nitrenen reichen von Cycloadditionen

über Umlagerungen bis zu Insertionsreaktionen. Für umfassende Behandlungen dieses sehr breiten Spektrums sei auf die zitierten Übersichtsartikel^[1] und Monographien^[7] verwiesen.

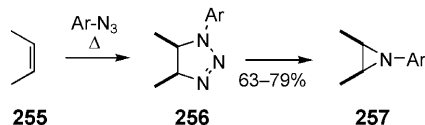
4.2.1. Intermolekulare Cycloadditionen von Nitrenen

Die intermolekulare Cycloaddition von thermochemisch oder photolytisch gebildeten Nitrenen an Alkene ergibt Aziridine. Diese Reaktion ist stereospezifisch, sofern sie über Singulett-Nitrene verläuft, und kann von Metall-Ionen katalysiert werden. Es sind auch enantioselektive Varianten entwickelt worden, die die Photolyse von Arensulfonylaziden in Gegenwart von Kupfer-Ionen nutzen.^[290] Acylnitrene können in einer Nebenreaktion unter Curtius-Umlagerung zu Isocyanaten reagieren (Abschnitt 4.5.1),^[291] dagegen ergibt Azidoameisensäureethylester die gewünschten Aziridine zu meist in guten Ausbeuten.^[222] Diese Reaktion kann z. B. auch zur Funktionalisierung von Kohlenstoffnanoröhren verwendet werden (Schema 61).^[292,293]



Schema 61. Funktionalisierung von Kohlenstoffnanoröhren nach Holzinger et al.^[293]

Jedoch ist die Cycloaddition von organischen Aziden an Alkene nicht unbedingt eine direkte Nitrenaddition, da zunächst auch Δ^2 -1,2,3-Triazoline (**256**) gebildet werden können, die dann im nächsten Schritt zu Aziridinen (**257**) reagieren (Schema 62). Als Dipolarophil können sowohl (gespannte) Alkyl-substituierte Alkene als auch elektronenarme oder -reiche Alkene wie Fullerene^[294] fungieren.^[295]

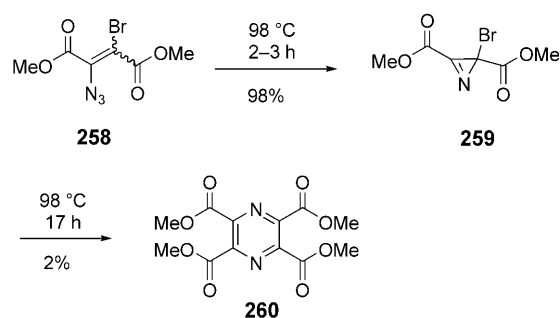


Schema 62. Intermolekulare Synthese von Aziridinen (**257**) über Δ^2 -1,2,3-Triazoline (**256**).^[295]

4.2.2. Intramolekulare Cycloadditionen von Nitrenen

4.2.2.1. Intramolekulare Cycloadditionen von Alkenylnitrenen

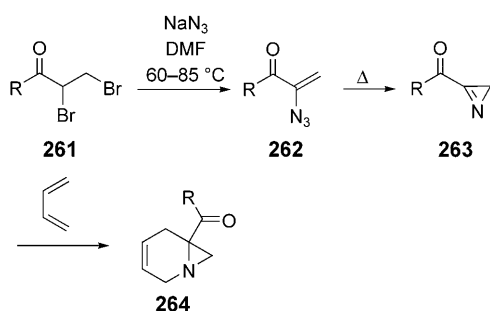
Die (reversible) Umlagerung von Alkenylnitrenen, die durch thermische oder photolytische Zersetzung von Alkenylaziden entstehen, zu 2*H*-Azirinen^[62c,296] ist eine sehr häufig angewendete Reaktion.^[64,62] In den letzten Jahren gelang es, durch die Einstrahlung von Mikrowellen^[297] oder das kurzzeitige Erhitzen auf Temperaturen um 150 °C in geschlossenen Gefäßen^[70] die Weiterreaktion der photolabilen Azirine zu unterdrücken. Bei der Synthese von 2-Halogen-2*H*-azirinen (**53**) nach der Methode von Pinho e Melo et al. werden Halogenalkenylazide (**52**) auf 100 °C erhitzt (Schema 14).^[72] Nach Hassner et al. entstehen 2*H*-Azirine unter Thermolysebedingungen aus 3-Monoalkylalkenylaziden.^[298] Zum Teil reagieren die gebildeten 2*H*-Azirine, z. B. unter Bildung von Indolen, rasch weiter (siehe Schema 76). Häufig gefundene Nebenprodukte sind die entsprechenden Nitrile (Schema 93, Schema 95)^[299] oder in Einzelfällen Isonitrile.^[300] Die 2-Halogen-2*H*-azirine **259** mit elektronenziehenden Gruppen am C3-Atom zersetzen sich bereits nach einigen Tagen bei Raumtemperatur, beim Erhitzen auf ca. 100 °C werden in geringer Menge die substituierten Pyrazine **260** gebildet (Schema 63).



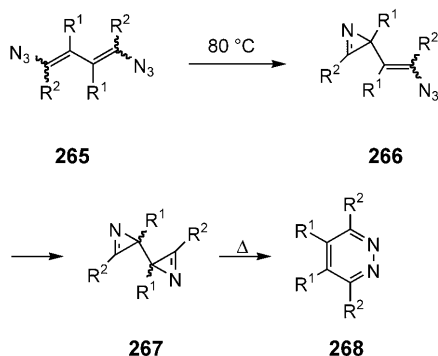
Schema 63. Synthese und Zersetzung von 2-Halogen-2*H*-azirinen.^[72]

In letzter Zeit haben sich aktivierte 2*H*-Azirine (**263**) mit elektronenziehenden Substituenten als besonders gute Dienophile in der *endo*-selektiven Diels-Alder-Reaktion mit elektronenreichen Dienen erwiesen. Dies wurde kürzlich von den Arbeitsgruppen um Gilchrist^[301] und Somfai^[302] bei der Synthese überbrückter Aziridine (**264**) gezeigt (Schema 64). Die Anwendung chiraler 2*H*-Azirine, chiraler Dienophile oder die Verwendung chiraler Lewis-Säuren ermöglicht die asymmetrische Synthese derartiger Ringsysteme.

Die interessanten Biazirinyne **267** lassen sich über die 2-Alkenyl-2*H*-azirine **266** aus den 1,4-Diazido-1,3-dienen **265** (siehe Schema 15) synthetisieren. Als Nebenprodukte entstehen die Pyridazine **268**, in welche die Biazirinyne **267** auch durch längeres Erhitzen überführt werden können (Schema 65).^[73]



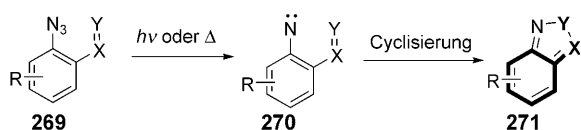
Schema 64. Synthese und Diels-Alder-Reaktionen von 2H-Azirinen.^[301, 302]



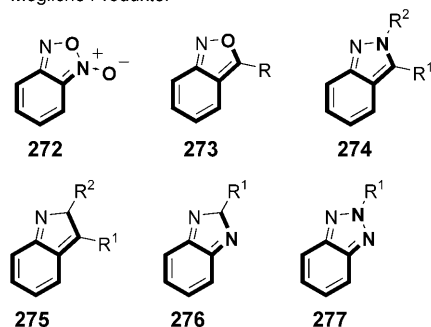
Schema 65. Synthese von Diazirinen.^[73]

4.2.2.2. Intramolekulare Cycloadditionen von Alkyl-, Acyl- und Arylnitrenen an C=X-Doppelbindungen

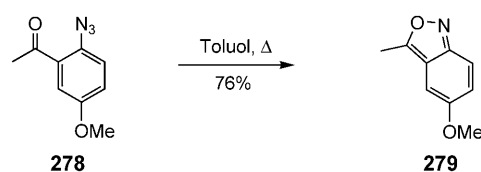
Arylazide mit geeigneter Doppelbindung in *ortho*-Stellung zersetzen sich photochemisch oder thermisch unter Verlust von Distickstoff zu Heterocyclen. Dabei ergeben sich unter anderem Indazole (**274**),^[303, 304] Benzofuroxane (**272**),^[305, 306] Benzisoxazole (**273**)^[307–311] und andere Heterocyclen (Schema 66, Schema 67). Diese Reaktionsfolge wurde



Mögliche Produkte:



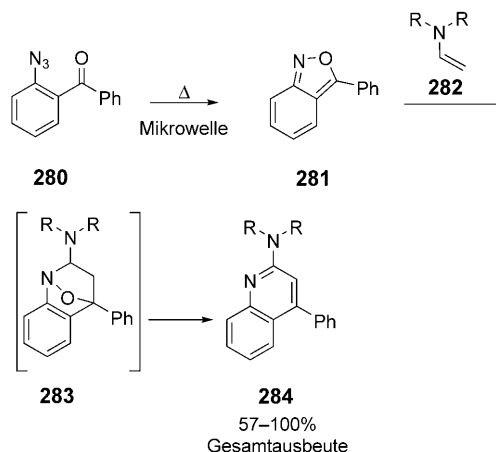
Schema 66. Cyclisierung von substituierten Arylaziden.



Schema 67. Thermische Cyclisierung von *ortho*-Acylarylaziden.^[310]

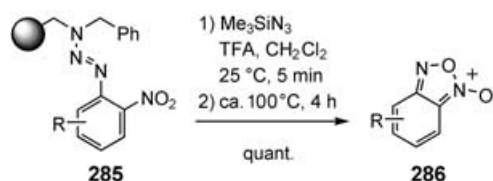
schon vor fast 100 Jahren beschrieben.^[309] Man geht von einem electrocyclischen Mechanismus aus,^[306b, 308] wobei es in einigen Fällen zu nachfolgender Aromatisierung durch eine H- oder Alkyl-Wanderung kommt. Das gilt insbesondere für die 2H-Indole und 2H-Benzimidazole. Da diese beiden Reaktionen formale Insertionen in C-H-Bindungen sind, werden sie in Abschnitt 4.2.3.1 näher erläutert.

Diese durch Cycloaddition gebildeten Heterocyclen können wiederum als reaktive Zwischenstufen mit weiteren Substraten reagieren, wie in der Mikrowellen-unterstützten Synthese von 2-Aminoquinolinen (**284**) gezeigt wurde.^[312] Bei dieser Synthese reagieren 3-Aryl-2,1-benzisoxazole (**281**) mit Enaminen (**282**) unter Bildung der Tricyclen **283**, die dann Wasser abspalten. Die gebildeten Chinoline **284** konnten nach Festphasenextraktion in hoher Reinheit und in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 68).



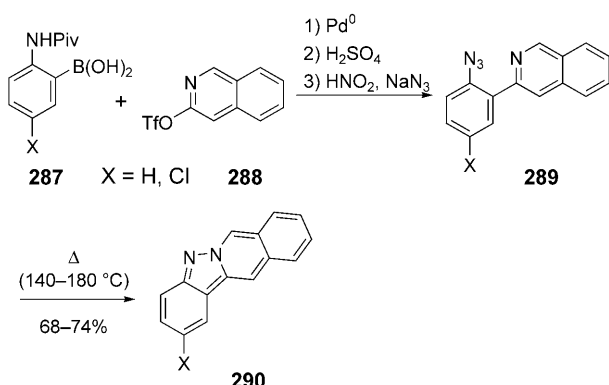
Schema 68. Synthese von Aminoquinolinen (**284**) durch Cycloaddition von intermediär gebildeten Benzisoxazolen (**281**).^[312]

Ausgehend von den *ortho*-Nitro-Harzen **285** entstehen nach Abspaltung Azide, die bei ca. 70 °C zu den Benzofuroxanen **286** cyclisieren (Schema 69).^[45a] Benzofuroxane sind



Schema 69. Synthese von Benzofuroxanen (**286**) nach Bräse et al.^[45a]

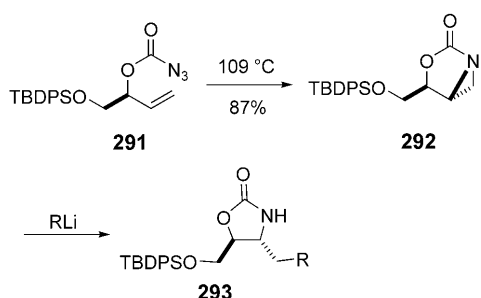
biologisch aktive Substanzen^[313] mit einem breiten Synthesepotenzial. Auch komplexe heterocyclische Strukturen können hergestellt werden, wie mit der Synthese von Indazolo[2,3-*b*]-isochinolin-Derivaten (**290**) gezeigt wurde (Schema 70).^[314]



Schema 70. Synthese von Indazolo[2,3-*b*]isochinolin-Derivaten (**290**) nach Hajós et al.^[314] Piv = Pivaloyl.

4.2.2.3. Intramolekulare Cycloadditionen von Nitrenen an C=X-Doppelbindungen

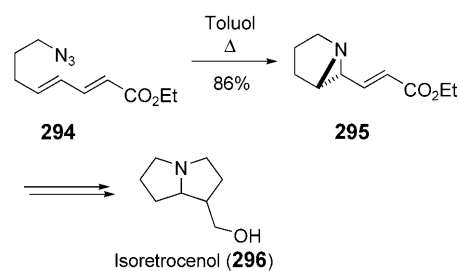
Bei Vorliegen einer Doppelbindung in der Nitren-Vorstufe, die die Bildung eines relativ ungespannten Bicyclus ermöglicht, kommt es zu intramolekularen Cycloadditionen unter Aufbau von Aziridin-Systemen. Dies gilt insbesondere bei den entsprechenden Azabicyclo[3.1.0]hexansystemen **292**, die durch Nucleophile regioselektiv geöffnet werden können (Schema 71).^[315] Eine weitere Anwendung findet diese Re-



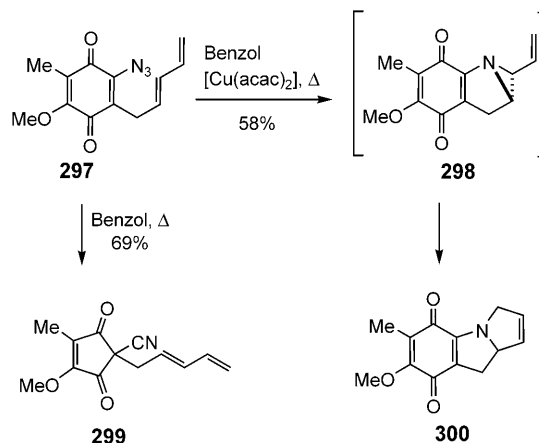
Schema 71. Intramolekulare Aziridin-Synthese und nachfolgende nucleophile Ringöffnung.^[315] TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

aktion in der von Hudlicky et al. beschriebenen Synthese von Pyrrolizidinen, die dann weiter zum Isoretroenol (**296**) umgesetzt werden können (Schema 72).^[316] Diese formale Nitren-Dien-Cycloaddition kann auch direkt durchgeführt werden, wie mit der Synthese des Tricyclus **300** demonstriert wurde (Schema 73).^[317] In Abwesenheit von Kupfer-Ionen lagert das Chinoylnitren unter Bildung des Dioxocyclopentencarbonitrils **299** um (siehe auch Schema 95).

Eine intramolekulare Cycloaddition von Nitrenen an Alkene fand Anwendung bei der Totalsynthese des Naturstoffs (–)-Virantmycin (**308**), der erstmals 1981 von Ōmura und Mitarbeitern durch Fermentation aus der Bakterienkul-



Schema 72. Synthese von Isoretroenol (**296**).^[316]



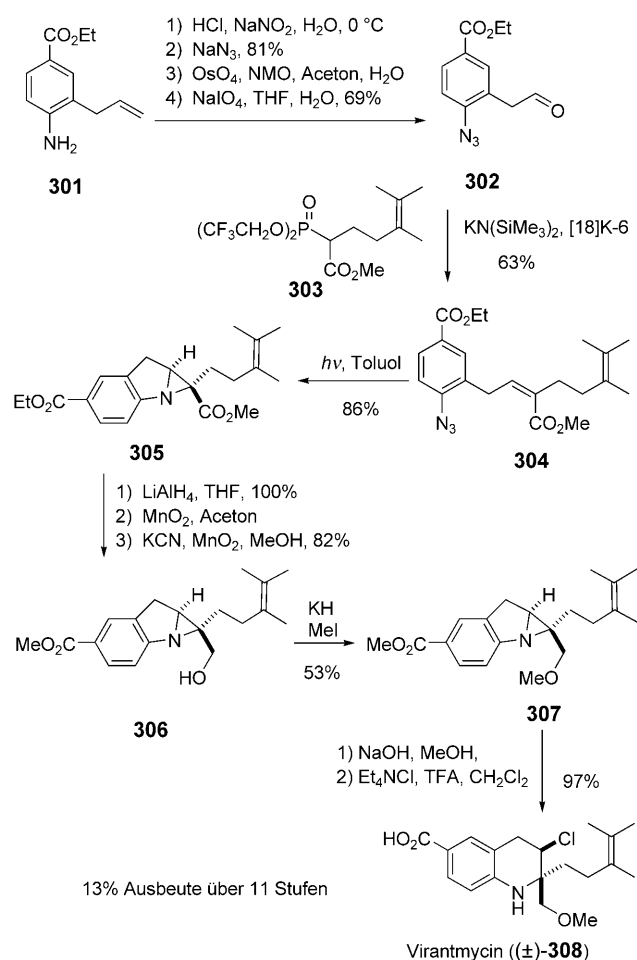
Schema 73. Intramolekulare [4+1]-Cycloaddition.^[317] acac = Acetylacetonat.

tur *Streptomyces nitrosporeus* Stamm AM-2722 isoliert wurde.^[318] Dieses Tetrahydrochinolin-Derivat zeichnet sich durch extrem hohe antivirale Wirkung gegen eine Reihe unterschiedlicher RNA- und DNA-Viren aus, seine antifugale Wirkung ist dagegen bedeutend schwächer. In der von Morimoto et al. optimierten, elfstufigen Totalsynthese^[319c,d] wurde ausgehend von 3-Allyl-4-aminobenzoessäureethylester (**301**) in einer stereoselektiven *trans*-Olefinierung durch Umsetzung mit dem Still-Gennari-Phosphonat **303** das Arylazid **304** erhalten (Schema 74). Mit der anschließenden, photochemisch durchgeführten stereospezifischen Nitren-Addition gelangte man zu dem tricyclischen Aziridin-Derivat **305**, das dann über eine Ester-Gruppen-Reduktion und eine chemoselektive Oxidation unter Bildung eines Benzaldehyd-Derivates schließlich zu dem Benzoessäuremethylester-Derivat **306** umgesetzt wurde. In weiteren Stufen erfolgte die Umsetzung des primären Alkohols **306** zum Methylether **307**. Dieses Aziridin-Derivat wurde anschließend unter basischen Bedingungen regio- und stereoselektiv unter Ringöffnung zum (±)-Virantmycin (**308**) umgesetzt. Die Gesamtausbeute dieser Totalsynthese betrug 13 % über elf Stufen.

4.2.3. Insertionen in C-H-Bindungen

4.2.3.1. Insertionen in C(sp²)-H-Bindungen

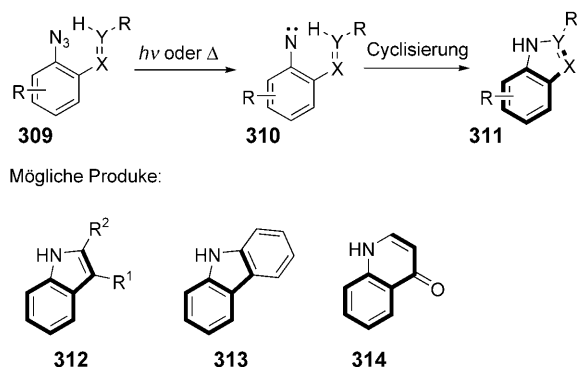
Die zuvor genannten Cycloadditionen von Nitrenen sind mit Insertionsreaktionen verwandt. Insbesondere die formale Insertion in C(sp²)-H-Bindungen ist eine häufig verwendete Reaktion, die zum Teil auch nach dem Cycloadditionsprinzip



Scheme 74. Totalsynthese von (±)-Virantmycin (**308**) nach Morimoto et al.^[319] NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.

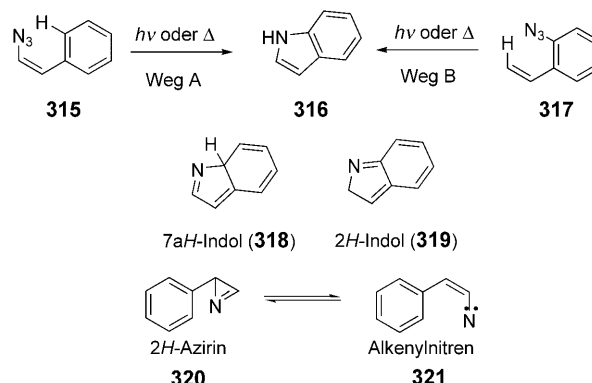
verläuft (Abschnitt 4.2.2.2). Dabei können Indole (**312**),^[303] Carbazole (**313**)^[268] und andere Heterocyclen gebildet werden (Schema 75). Frühe mechanistische Untersuchungen zeigten, dass der Stickstoff im Produkt von der möglichen Nitren-Vorstufe stammt.^[320]

Besonders Indole wurden durch diese Reaktion gut zugänglich. Dabei sind zwei Strategien denkbar: Entweder kann die Cyclisierung von (*Z*)-2-Arylalkenylnitrenen



Scheme 75. Cyclisierung von substituierten Arylaziden: Insertionsreaktionen.

(Weg A; Schema 76) oder die Cyclisierung von 2-Alkenyl-arylnitrenen (Weg B) verwendet werden. Dabei können 7a*H*-Indole (Weg A) oder 2*H*-Indole (Weg B) als reaktive Zwischenprodukte formuliert werden. Bei der Cyclisierung von

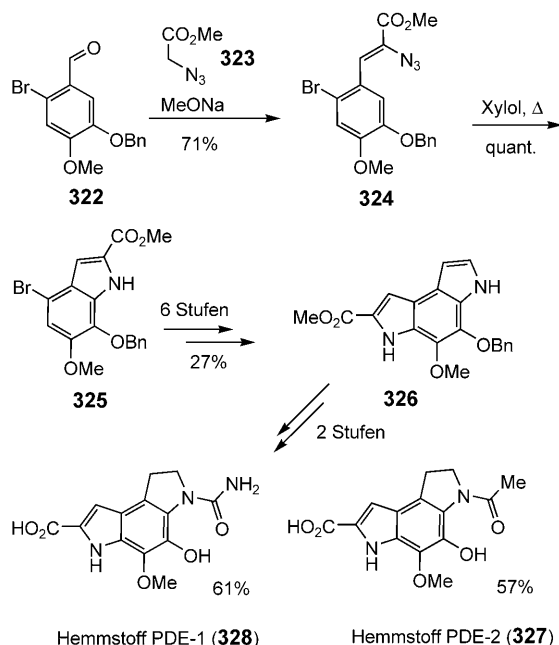


Scheme 76. Synthese von Indolen aus organischen Aziden.

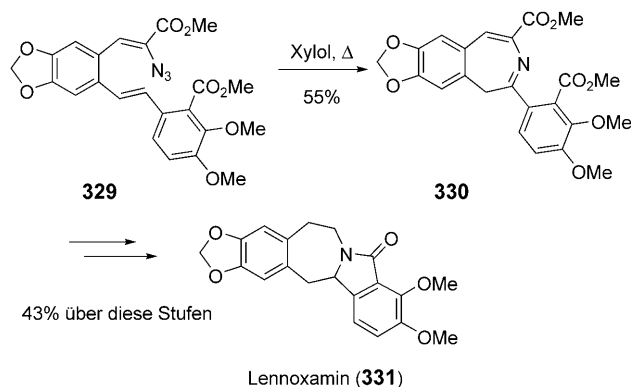
(*Z*)-2-Arylalkenylnitrenen (Weg A) kann man die vorgelagerte intramolekulare Bildung von 2*H*-Azirin annehmen, der eine reversible Alkenylnitren-Bildung folgt, die damit die notwendige Konfiguration einstellt. Die benötigten Azidozimtsäureester sind durch Kondensation von Azidoessigester und Arylaldehyden bequem zugänglich (Schema 12). Diese nach Isomura, Hemetsberger und Rees^[321–323] benannte Reaktion ist eine der wichtigsten Indol-Synthesen^[324,325] und wurde in einer Reihe von Naturstoffsynthesen wie der von Murrayquinon,^[326] Discorhabdin C, Makaluvamin D^[327] oder Variolin (**45**)^[65] (Schema 12) angewendet. Des Weiteren finden diese Reaktionen Verwendung bei der Synthese der Phosphodiesterase-Hemmstoffe PDE-1 (**328**) und PDE-2 (**327**), die mit dem Antibiotikum CC-1065 verwandt sind (Schema 77).^[328] Entscheidend für den Erfolg ist die Wahl der richtigen Lösungsmittel, die damit auch die Thermolysetemperatur beeinflussen. Als Nebenprodukte können ansonsten 2*H*-Azirine oder durch Dimerisierung auch Pyrazine entstehen.^[329] Die Hemetsberger-Reaktion kann auch zur Synthese von Pyrrolen verwendet werden; dabei geht man von α,β-ungesättigten Aldehyden aus.^[330]

Liegt eine weitere zugängliche Doppelbindung im Molekül vor, so kann es zu einer konkurrierenden Addition an diese Doppelbindung kommen, die sogar Hauptreaktion werden kann. Diese wurde von Moody und Mitarbeitern in ihrer Totalsynthese von Lennoxamin (**331**) genutzt (Schema 78).^[349]

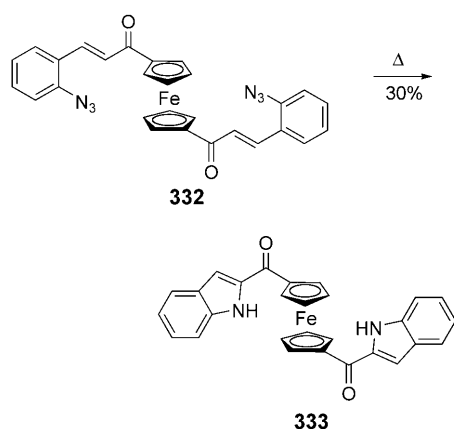
(*Ortho*-Azidoaryl)alkene lagern beim Erhitzen ebenfalls in Indole um. Diese als Sundberg-Cyclisierung^[331,332] bekannte Reaktion verläuft durch direkten Angriff am β-Kohlenstoffatom und nicht nach Insertion in die C-H-Bindung.^[332] Diese Reaktion hat in letzter Zeit verschiedene Anwendungen in der Synthese von zum Teil komplexen Indolen gefunden (Schema 79).^[333–335] Alternativ zur Thermolyse oder Photolyse kann diese Cyclisierung auch durch Protonierung oder Einwirkung von Lewis-Säuren unter Bildung elektrophiler Nitrenium-Ionen geführt werden (siehe auch Abschnitt 4.6.3).^[336]



Schema 77. Synthese des Alkenylazids **324** und seine Umsetzung zu den Indolen **327** und **328**.^[328]

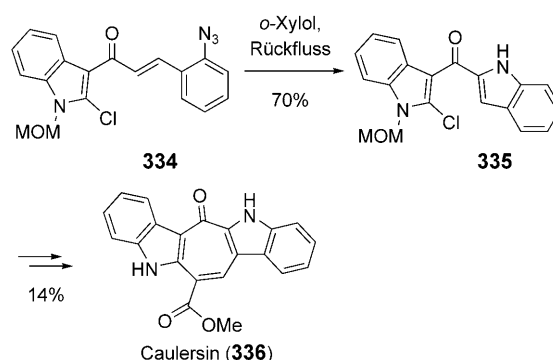


Schema 78. Synthese von Lennoxamin (**331**) nach Moody et al.^[349]



Schema 79. Synthese von 1,1'-Bis(2-indolylcarbonyl)ferrocen (**333**).^[333]

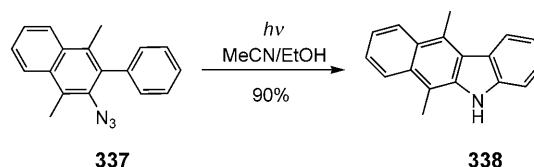
Die erste Synthese des marinen Bisindolalkaloids Caulersin (**336**) in sieben Stufen wurde 1999 von Molina und Mitarbeitern vorgestellt (Schema 80).^[337] Der entscheidende Schritt ist die Umsetzung des Azids **334** in das Bisindolketon **335** unter Erhitzen.



Schema 80. Totalsynthese von Caulersin (**336**) nach Molina et al.^[337] MOM = Methoxymethyl.

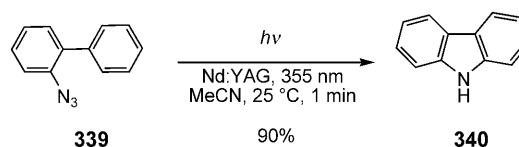
Aktuelle Naturstoffsynthesen, die diesen Reaktionsweg nutzen, führen z.B. zum Indolalkaloid Meridianin aus dem Pilz *Aplidium meridianum*,^[338] zu neuen Indolcarbonsäuren, die mit dem Pflanzenhormon Indolyllessigsäure verwandt sind,^[325] sowie zu (\pm)-*cis*- und (\pm)-*trans*-Triketin A.^[339]

2-Biarylazide zersetzen sich photochemisch oder thermisch zu Carbazolen. Die Photolyse von Azidobiarylen wie **337** unter Verwendung von konventionellen UV-Lampen wurde bereits seit längerer Zeit zur Synthese von Carbazolen wie **338** genutzt, jedoch wurde diese Reaktion nur bei wenigen substituierten Verbindungen durchgeführt; zudem liefert die Reaktion verschiedene Nebenprodukte wie die entsprechenden Azo-Verbindungen (Schema 81).^[28,340] Diese



Schema 81. Synthese des Carbazoles **338** durch Photolyse.^[340]

präparativ wichtige und detailliert untersuchte Reaktion kann durch Verwendung von Laserstrahlung nicht nur deutlich beschleunigt, sondern auch in ihrer Selektivität gesteigert werden (Schema 82). Eine weitere Verbesserung ist die Durchführung in miniaturisierten Photoreaktoren wie dem



Schema 82. Laser-unterstützte Synthese von Carbazolen wie **340** nach Bremus-Köbberling et al.^[341]

in Abbildung 3 gezeigten, die einen höheren Umsatz an Photolyseprodukten ergaben.^[341]

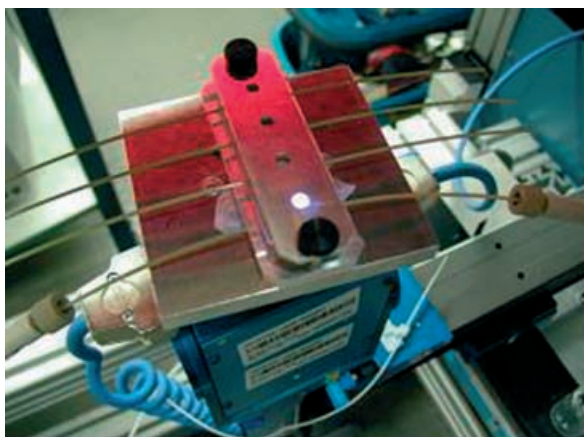
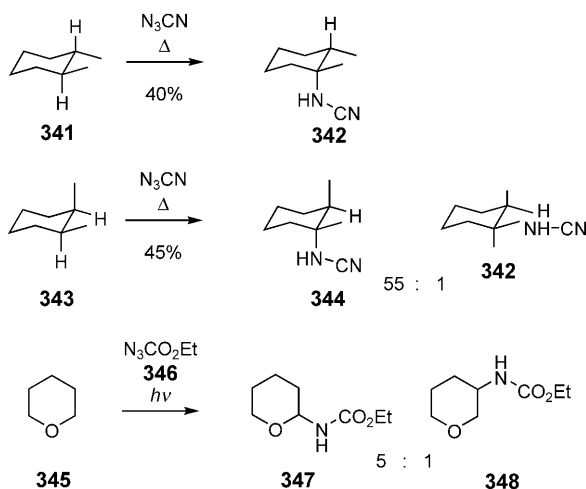


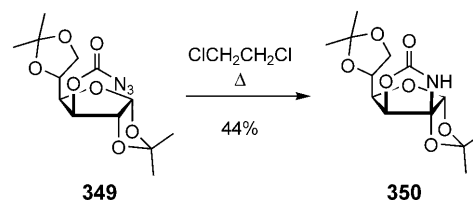
Abbildung 3. Ein Miniphotoreaktor zur Photolyse von Arylaziden.^[341] Photo mit freundlicher Genehmigung des Fraunhofer ILT, Aachen.

4.2.3.2. Insertion in C(sp³)-H-Bindungen

Nitrene inserieren auch in C(sp³)-H-Bindungen, wobei die Selektivität der Insertion von tertiär über sekundär nach primär abnimmt. So wurden für die Insertion von Ethoxycarbonylnitren in die C-H-Bindungen von 2-Methylbutan die statistisch bereinigten Reaktivitäten von 25:10:1 ermittelt.^[342] Diese Reaktion kann sowohl intra-^[343] als auch intermolekular verlaufen. Diese Insertionen verlaufen zumeist unter Retention der Konfiguration und regioselektiv α -ständig zu Sauerstoffatomen (Schema 83).^[345] In einigen Fällen konnten geeignete Metall-Katalysatoren gefunden werden, wobei nicht zwingend Metall-Nitren-Komplexe gebildet werden, denn diese reagieren intermolekular unter Bildung von Azoarenen.^[344] Ein Beispiel für eine intramolekulare Insertion unter Verwendung von Acylaziden ist die Funktionalisierung von Furanose-Derivaten (**349**; Schema 84).^[346] Der neugebildete Ring ist im Allgemeinen fünf- oder sechsglied-

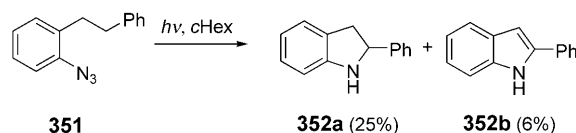


Schema 83. Stereo- und regioselektive Azid-Addition.^[345]



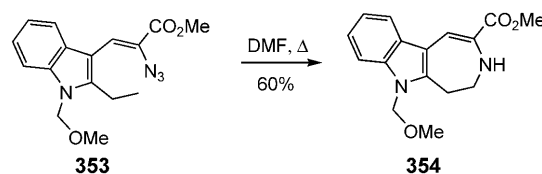
Schema 84. Funktionalisierung von Furanose-Derivaten.^[346]

rig, wobei die kleineren Ringe meist leichter gebildet werden. Im Jahre 1995 synthetisierten Tomioka und Mitarbeiter auf diesem Weg 2-Phenylindolin (**352a**; Schema 85).^[347] Die



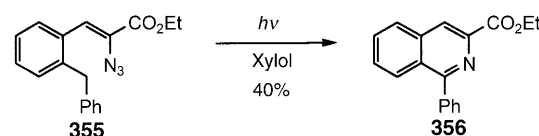
Schema 85. Synthese von 2-Phenylindolin (**352a**) nach Tomioka et al.^[347] cHex = Cyclohexan.

thermische Zersetzung von Azidoacrylaten (**353**) in Dimethylformamid beim Erhitzen unter Rückfluss ergibt die pharmakologisch bedeutenden Azepino[4,5-*b*]indole **354** (Schema 86).^[348] Auch die Synthese von Isochinolinen durch



Schema 86. Synthese von Azepino[4,5-*b*]indol (**354**) nach Moody et al.^[348]

Insertion in C(sp³)-H-Bindungen wurde von Moody und Mitarbeitern umfassend bearbeitet,^[349] dabei inseriert das Nitren in die benzhydrylische C-H-Bindung, und es entsteht nach Aromatisierung das Isochinolin **356** (Schema 87).^[350] Im Falle von *ortho*-ständigen Methyl-Gruppen oder vergleichbaren Substituenten wird ein Wasserstoffatom abstrahiert, und es bilden sich Imidochinonmethide.^[287,350]

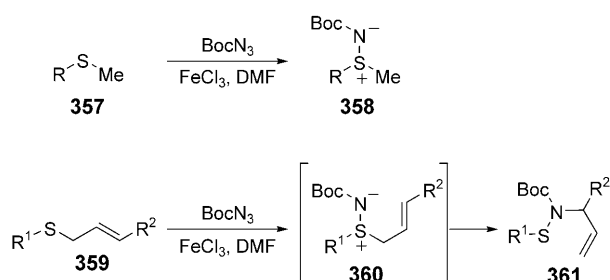


Schema 87. Synthese des Isochinolin-Derivates **356** nach Moody et al.^[350]

4.2.4. Addition von Nitrenen an Heteroatome

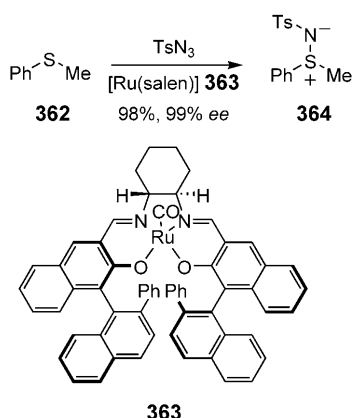
Aus Aziden gebildete Nitrene reagieren mit elektronenreichen Heteroatomen (Stickstoff,^[27c,351,352] Schwefel, Phosphor) zu entsprechenden Yliden. Die Reaktion mit Phosphor-

Verbindungen unter Bildung von Aza-Yliden wird in Abschnitt 4.3 besprochen. Verschiedene organische Azide können mit Sulfiden (**357**) zu Thia-Yliden (**358**) umgesetzt werden. Bach und Mitarbeiter stellten eine Eisen-katalysierte Reaktion von Boc-Azid mit organischen Methylsulfiden vor (Schema 88).^[353] Im Falle von Allylthioethern (**359**) gehen diese eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung ein und ergeben α -verzweigte Allylamine (**361**).^[354] Diese Reaktion nach Bach konnte von van Vranken und Mitarbeitern auf Propargylthioether unter Erhalt von *N*-Allenylsulfenimiden ausgedehnt werden.^[355]



Schema 88. Azid-Additionen nach Bach und Körber.^[353, 354]

Eine durch einen Ruthenium-Salen-Komplex katalysierte, hoch enantioselektive Variante dieser Reaktion von Alkylarylsulfiden mit Arensulfonylaziden und Alkoxy-carbonylaziden stellten Katsuki und Mitarbeiter vor (Schema 89).^[356] Im Fall von Alkoxy-carbonylaziden, die etwas leichter entschütz-bare Alkoxy-carbonylaziridine liefern, hat sich ein elektronenarmes und sterisch anspruchsvolles Reagens, $(\text{Cl}_3\text{C}(\text{tBu})_2\text{COCON}_3)$, als besonders nützlich erwiesen. Bei Verwendung von Allylsulfiden können auch mit dieser asymmetrischen Synthese chirale Allylamine erhalten werden.^[357]



Schema 89. Synthese enantiomerenreiner Schwefel-Ylide.^[356]

4.2.5. Umlagerungen von Nitrenen

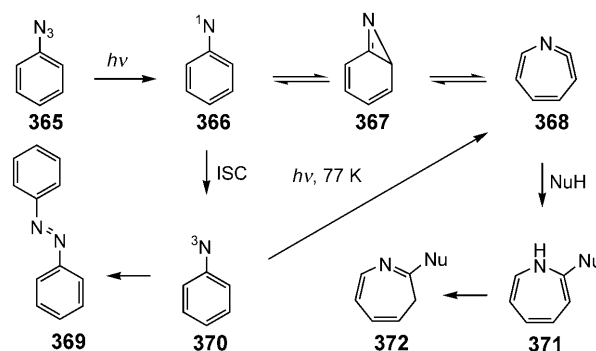
4.2.5.1. Umlagerung von Aryl- und Alkylnitrenen

Die Umlagerung von Acylaziden über die entsprechenden Nitrene in Isocyanate ist unter dem Namen Curtius-

Umlagerung wohl bekannt (siehe Abschnitt 4.5.1), die allgemeine Umlagerung von Alkylnitrenen wird dagegen zumeist Schmidt-Umlagerung genannt (siehe Abschnitt 4.5.2). Im Fall von Methylazid (**6**) führt die Photolyse zu Methanimin, das durch gleichzeitige Abspaltung von Distickstoff und einer 1,2-H-Wanderung entsteht.^[15]

4.2.5.2. Umlagerung von Arylnitrenen

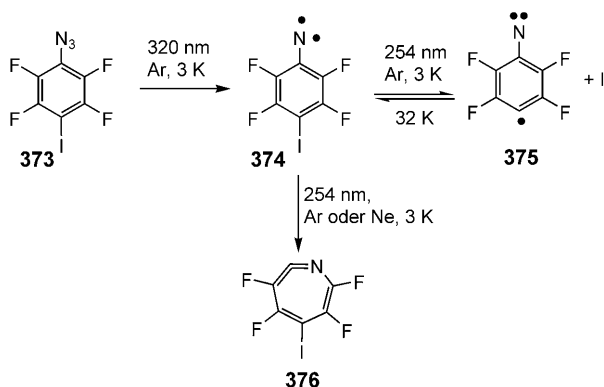
Die Umlagerung von Arylnitrenen, die durch Photolyse von Arylaziden entstehen, führt zu einem breiten Spektrum möglicher Produkte.^[358–363] Da die große Zahl entsprechender Publikationen den Umfang dieses Aufsatzes sprengen würde, beschränkt sich dieser Abschnitt auf aktuelle Beispiele. Um die Aufklärung des komplexen Mechanismus dieser Umlagerung hat sich insbesondere M. S. Platz verdient gemacht. Intensive analytische Untersuchungen von Reaktionsmischungen unter Verwendung von Matrix-Isolationsspektroskopie, Laser-Flash-Photolyse (LFP) und moderner Molekülorbital(MO)-Theorie haben hierzu beigetragen. Bei der Photolyse von Phenylazid werden mehrere reaktive Zwischenprodukte gebildet, von denen das Singulett-Phenyl-nitren **366** das Schlüsselmolekül ist (Schema 90). Intersystem



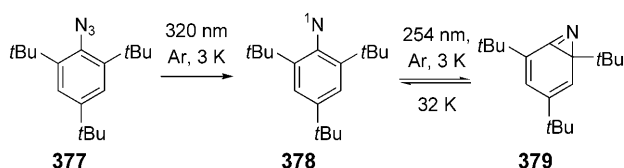
Schema 90. Umlagerung von Arylnitrenen.^[364]

crossing (ISC) liefert zunächst das Triplett-Nitren **370**, das unter Dimerisierung zu **369** reagiert. Ein besonderes Kennzeichen ist die Ringerweiterung des Benzazirins **367** unter Bildung des hochgespannten Azepin-Derivats **368** und seines Folgeproduktes.^[364] In einigen Fällen wurde eine Ringverengung unter Bildung von Cyancyclopentadienen beobachtet.

Ein Anwendungsbeispiel lieferten Wenk und Sander 2002 bei der Synthese des Phenylnitren-4-yls **375**; die Zwischenstufe **374** kann hier auch unter Iodtransfer zum Dehydro-1*H*-azepin **376** weiterreagieren (Schema 91).^[365] In *ortho*-Position überfrachtete, substituierte Arylazide reagieren etwas langsamer, und die entstehenden Benzazirin-Zwischenprodukte sind für einige Nanosekunden stabil und können spektroskopisch nachgewiesen werden (Schema 92).^[366] Funktionalisierte Arylazide^[367] und auch einige Azidopyridine^[368] (siehe aber: Lit. [369]) lagern ebenfalls unter photolytischen Bedingungen nach diesem Schema um. Ein weiteres Merkmal von Arylnitrenen ist eine reversible Umlagerung zwischen Phenyl-nitren und 2-Pyridylcarben sowie 3-Pyridylcarben und 4-Pyridylcarben.^[28, 370] Darüber hinaus kompliziert im Fall von

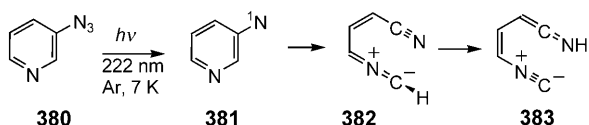


Schema 91. Synthese von **375** nach Wenk und Sander.^[365]



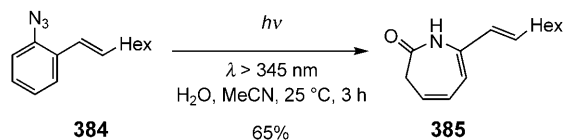
Schema 92. Synthese von stabilisierten Benzazirinen nach Platz et al.^[366]

3-Pyridylnitren eine coarctate Ringöffnung^[371] unter Bildung eines Cyanvinyliditridyls das Reaktionsschema (Schema 93).^[372] In Gegenwart von Wasser bieten die Alke-



Schema 93. Umlagerung von Pyridylnitrenen (**381**).^[372]

nylarylazide **384** durch eine Ringerweiterung einen präparativen Zugang zu den substituierten Azepinonen **385** (Schema 94), wie schon von Scriven et al. gezeigt wurde.^[373] Eine besondere Klasse bilden Azidochinone: Sie lagern zumeist unter Bildung von Nitrilen um (siehe auch



Schema 94. Synthese von Azepinonen (**385**) nach Knepper und Bräse.^[373a]

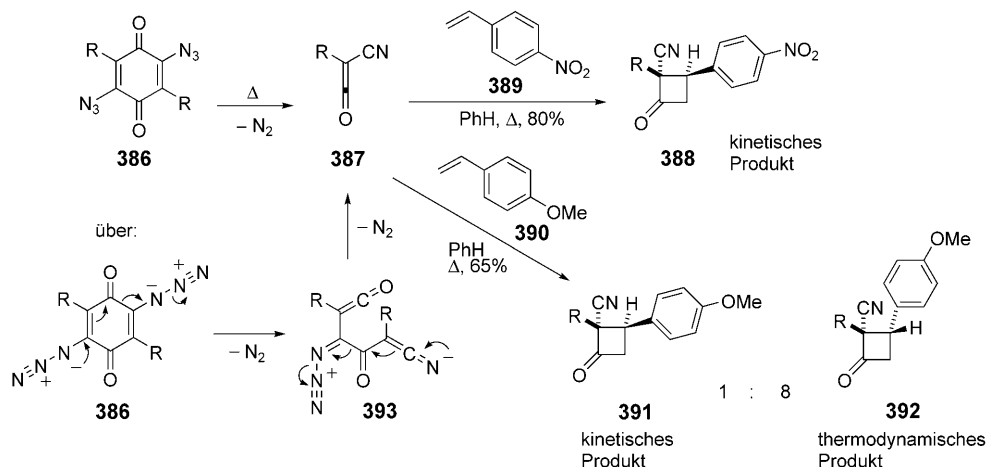
Schema 73). Im Falle der 2,5-Diazidochinone **386** entstehen jedoch Mooresche Ketene (**387**), die z. B. in intermolekularen [2+2]-Cycloadditionen mit Styrol-Derivaten (**389** oder **390**) stereoselektiv zu Cyclobutanon-Derivaten (**388**, **391**, **392**) reagieren (Schema 95) – man beachte die abweichende Reaktionskontrolle bei den elektronenreichen Styrolen **390**.^[374]

4.2.5.3. Fragmentierungen von Nitrenen

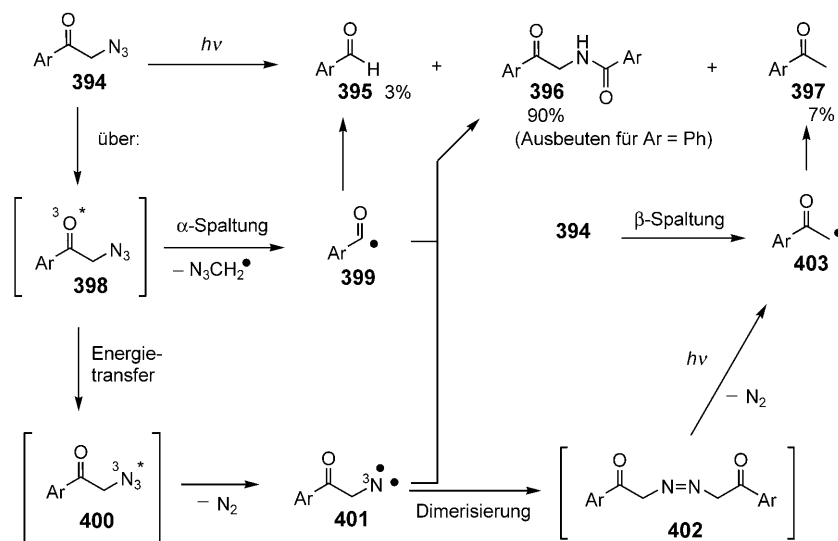
Alkylazide mit einer photosensiblen Gruppe in α -Position, z. B. Phenacylazide (**394**), können bei Bestrahlung außer in Form einer Nitrenbildung auch unter α -Spaltung reagieren (Schema 96).^[375] Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass bei Lichtzufuhr zuerst die Carbonyl-Gruppe in den Triplett-Zustand **398** angeregt wird. Dieser kann entweder über den angeregten Azid-Triplett-Zustand **400** zu den Triplett-Nitrenen **401** oder aber direkt (unter α -Spaltung) zu den Benzoyl-Radikalen **399** reagieren. Die Benzoyl-Radikale **399** reagieren zum überwiegenden Teil mit den Triplett-Nitrenen **401** zu den Keto-Amiden **396**; in geringeren Mengen werden durch H-Abstraktion auch Benzaldehyd-Derivate (**395**) gebildet. Die als weiteres Nebenprodukt anfallenden Acetophenon-Derivate **397** werden vermutlich über Dimerisierung der Nitrene **401** zu den Azo-Verbindungen **402** gebildet, aber auch eine direkte β -Spaltung von **394** ist denkbar.

4.3. Nucleophile Additionen an organische Azide: Aza-Ylide

Wie bereits dargestellt, reagieren organische Azide leicht mit Nucleophilen. Eine der häufigsten Anwendungen ist dabei der Angriff von Phosphor-Nucleophilen.



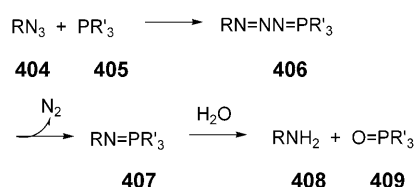
Schema 95. Fragmentierung von 2,5-Diazidochinonen (**386**) nach Moore et al. und die entsprechende Cyclobutanon-Synthese.^[374]



Schema 96. Fragmentierung von Phenacylaziden (394).^[375]

4.3.1. Azide als Amins surrogate: Die Staudinger-Reduktion

Die Staudinger-Reaktion wurde 1919 von Staudinger und Meyer^[376,377] zur Reduktion von organischen Aziden entwickelt. Bei dieser Reaktion entsteht zunächst durch nucleophilen Angriff des Phosphoratoms eines Trialkyl- oder Triarylphosphins am terminalen Stickstoffatom des organischen Azides ein Phosphazin-Intermediat (406), das unverzüglich Stickstoff abgibt, um ein Iminophosphoran (407) zu bilden.^[378,379] Iminophosphorane sind wichtige Reagentien und Intermediate in der organischen Synthese.^[380,381] In Gegenwart von Wasser wird 407 spontan hydrolysiert und ergibt das primäre Amin 408 sowie das Phosphinoxid 409 (Staudinger-Reduktion; Schema 97).



Schema 97. Die Staudinger-Reduktion.

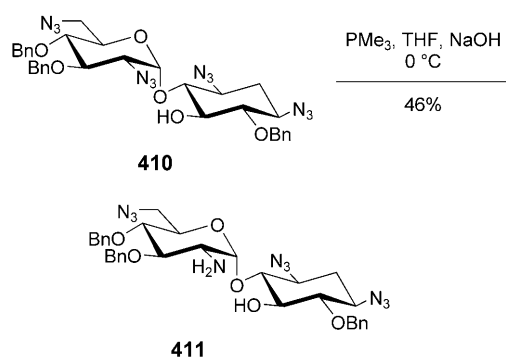
Setzt man Trimethylphosphin bei niedrigen Temperaturen ein, können die organischen Azide – abhängig von den elektronischen Eigenschaften – mit einer Modifikation der Staudinger-Reaktion chemoselektiv in moderaten Ausbeuten reduziert werden (Schema 98).^[382]

Die Staudinger-Reaktion von Phosphinen mit organischen Aziden wurde in letzter Zeit für die Synthese von Dendrimeren,^[383] langkettigen acyclischen Phosphazenen,^[384] P-stereogenen Phosphinoxiden,^[385] Amiden^[386] und glycosidierten Peptiden^[387] sowie für die Festphasensynthese von 3,5-disubstituierten Oxazolidin-2-onen^[388] verwendet. Eine allgemeine Staudinger-Vorschrift wurde für die Flüssigphasen-Parallelsynthese unter Verwendung von mit fluorierten

Alkylketten modifiziertem Triphenylphosphin entwickelt – diese Modifikation ermöglicht eine Extraktion des ansonsten zum Teil schwer abtrennbaren Triphenylphosphinoxids in eine fluororganische Phase.^[389]

4.3.2. Die Staudinger-Ligation

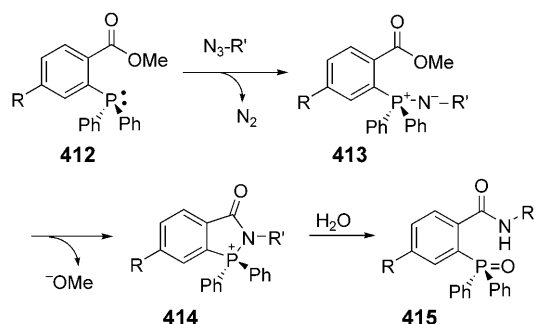
Das Intermediat in der Staudinger-Reaktion ist ein Iminophosphoran mit einem nucleophilen Stickstoffatom. Vilarrasa und Mitarbeiter konnten zeigen, dass dieses Stickstoffatom einen Acyl-Donor in einer inter- oder intramolekularen Reaktion angreifen kann.^[390] Das Amid wird nach Hydrolyse des Amidophosphonium-Salzes als Endprodukt erhalten. Über eine Kupplung von Thiocarbonylsäuren und Alkylaziden mit Triarylphosphinen können auch Thioamide hergestellt werden.^[391]



Schema 98. Chemoselektive Reduktion von organischen Aziden.^[382]

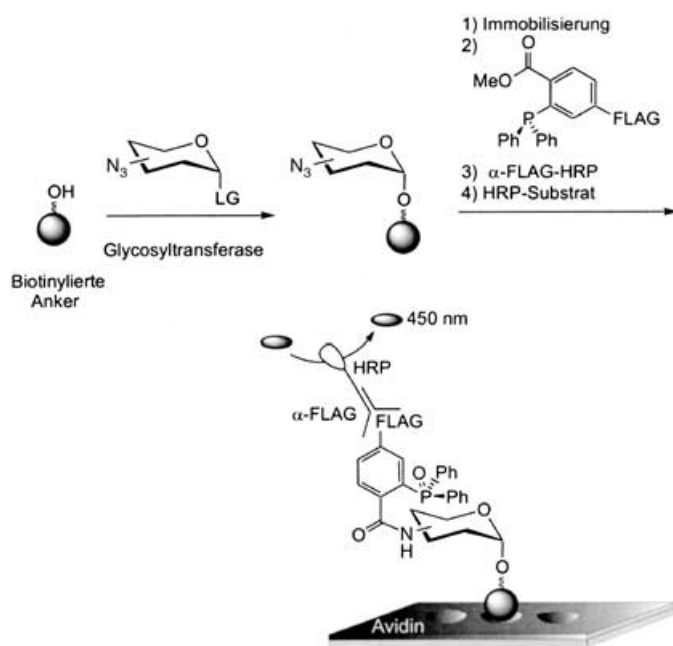
Saxon und Bertozzi berichteten erstmals im Jahr 2000 über eine Modifikation der Staudinger-Reaktion – die intramolekulare Staudinger-Ligation.^[392,393] Diese generiert eine Amidbindung ausgehend von organischen Aziden und spezifisch funktionalisierten Phosphinen.^[393] Die Reaktion verläuft über einen nucleophilen Angriff an das organische Azid unter Bildung eines Aza-Ylid-Zwischenproduktes. Eine Methoxycarbonyl-Gruppe an einem der Arylringe des Phosphins fängt das Aza-Ylid 413 ab und ergibt nach Hydrolyse das Amidgebundene Phosphinoxid 415 (Schema 99).^[394] Die Reaktion ist kompatibel zu einer Vielzahl funktioneller Gruppen und sollte daher breite Anwendung in der organischen Synthese und biologischen Chemie finden. Im Detail wurde die Reaktion bereits bei der Untersuchung des zellulären Metabolismus von synthetischen Azidozuckern,^[395] für biologische Markierungen^[396,397] und die Immobilisierung von Substraten auf Oberflächen^[398,399] eingesetzt. Die Staudinger-Ligation konnte von Bertozzi et al. sogar in lebenden Organismen wie einer Maus erfolgreich angewendet werden.^[396b]

Bertozzi und Mitarbeiter haben kürzlich einen ELISA (Enzym-gekoppelter Immunnachweis) vorgestellt, der auf der Staudinger-Ligation basiert (Azido-ELISA).^[398] Ein potenzielles Substrat, hier ein Zucker, wird mit einer Azid-



Schema 99. Die Staudinger-Ligation nach Saxon und Bertozzi.^[393]

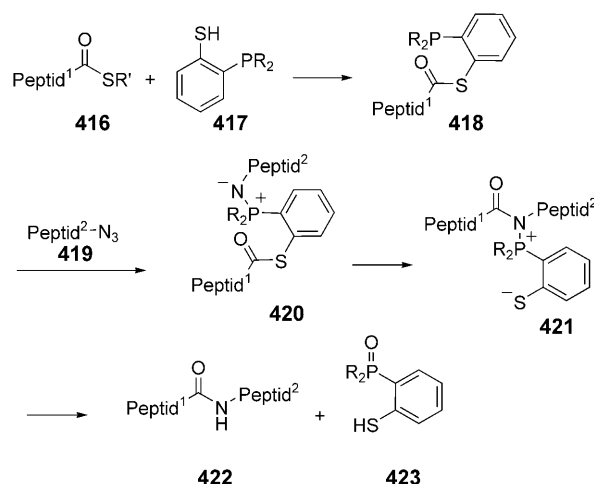
Funktion ausgestattet und über eine Enzym-vermittelte Kupplung mit einem Biotin-Anker versehen, der die Bindung an eine Avidin-beschichtete Oberfläche ermöglicht. Die Staudinger-Reaktion mit einem α -Phosphinylbenzoesäureester, der mit einer kurzen Peptidkette versehen ist, liefert ein Konjugat. Die kurze Peptidkette (FLAG) kann dann durch einen spezifischen monoklonalen Antikörper (α -FLAG) erkannt werden, an den eine Meerrettich-Peroxidase gebunden ist (α -FLAG-HRP); ein Substrat für diese Peroxidase ergibt dann ein Signal bei 450 nm. Dieses System ermöglicht die rasche Durchmusterung verschiedener Glycosyltransferasen, sollte sich aber auch auf andere Verbindungen übertragen lassen (Schema 100).



Schema 100. Azido-ELISA nach Bertozzi et al.^[398]

Die Staudinger-Ligation wurde von Raines, Kiessling und Mitarbeitern auf die Peptidsynthese übertragen. Dabei wurde eine Amidbindung zwischen einem Peptidfragment mit einer C-terminalen Phosphinylthioester-Einheit (**418**) und einem weiteren Peptidfragment mit einer N-terminalen Azid-Funk-

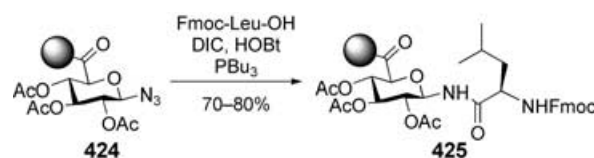
tion (**419**) gebildet (Schema 101).^[400] Diese Reaktion kann eingesetzt werden, um Dipeptide unter Retention am α -Kohlenstoffatom in hohen Ausbeuten an isoliertem Produkt zu erhalten,^[401,402] mit ihr können allerdings auch Tetra- und



Schema 101. Peptid-Synthese mittels Staudinger-Ligation.^[400]

Pentapeptide hergestellt werden.^[403] Die Synthese von Peptiden und Proteinen an fester Phase unter den beschriebenen Bedingungen wurde vor kurzem ausführlich beschrieben.^[404]

Modifizierte Staudinger-Reaktionen, die aktivierte Carbonsäuren nutzen, haben Anwendung in der Flüssig- und Festphasensynthese von Glycoaminosäuren (**425**) gefunden (Schema 102),^[405a] darunter sind auch stereoselektive Metho-

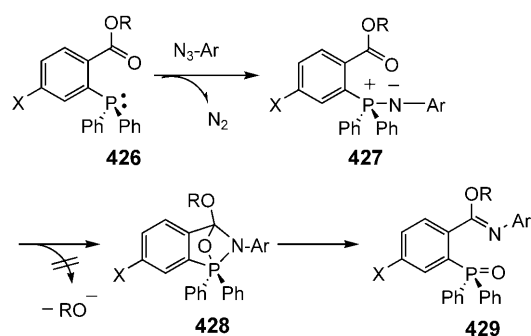


Schema 102. Kupplung von Aminosäuren an Glycosylazide (**424**) durch Staudinger-Ligation zur Synthese von Glycoaminosäuren (**425**).^[405] DIC = Diisopropylcarbodiimid, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol.

den.^[405b] Die Reaktionsbedingungen sind kompatibel mit Boc- und Fmoc-Schutzgruppen-Strategien der Festphasensynthese und sind damit auf die Synthese von Glycopeptiden anwendbar.

Die Staudinger-Ligation kann auch mit Arylaziden und besonders gut mit Purinylaziden durchgeführt werden. Das Hauptprodukt dieser Ligationen ist ein relativ stabiles Imidat. Triarylphosphine mit *ortho*-ständigen Alkoxy-carbonyl-Gruppen reagieren etwas anders mit Arylaziden: Sie ergeben nach Staudinger-Ligation *O*-Alkylimidate (**429**; Schema 103).^[406]

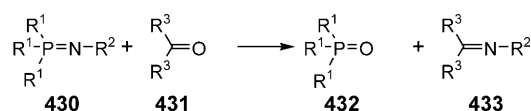
Die intramolekulare Staudinger-Ligation ist eine besonders effiziente Ringschlussreaktion zur Synthese mittelgroßer Lactame, die mit anderen Methoden nur schwer erhältlich sind.^[407]



Schema 103. Staudinger-Ligation mit Arylaziden.^[406]

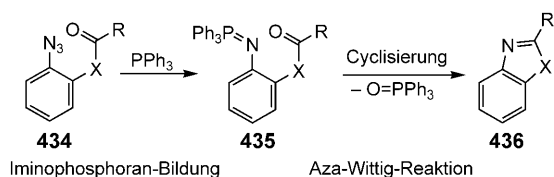
4.3.3. Die Aza-Wittig-Reaktion in neuem Licht

Wie gezeigt ist die Azid-Funktion sehr nützlich für die Synthese von Stickstoff-Verbindungen. Iminophosphorane (**430**) sind über eine Staudinger-Reaktion von organischen Aziden mit Phosphor(III)-Reagentien erhältlich,^[381] ihre Reaktion mit Carbonyl-Verbindungen (**431**) zur Synthese von Iminen (**433**) über die Aza-Wittig-Reaktion ist bereits vielfach verwendet worden (Schema 104).^[76,380,381,408–410]



Schema 104. Die Aza-Wittig-Reaktion.

Die intramolekulare Variante dieser Reaktion^[408] ist durch ihre Effizienz bei der Synthese von Stickstoff-Heterocyclen^[411] wie Isoxazolen^[412] oftmals Methode der Wahl und wurde unter anderem zur Synthese von fünf-,^[411] sechs- und siebengliedrigen Stickstoff-Heterocyclen verwendet (Schema 105).^[411,413–416] Eine Reihe von Naturstoffsynthesen

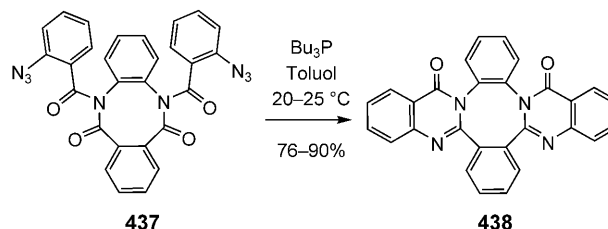


Schema 105. Intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion.

nutzt gerade diese Reaktion als Schlüsselschritt. Die Reaktivität der Vorstufen wird durch mehrere Faktoren kontrolliert: Kettenlänge, Substituenten am Phosphor- und Stickstoffatom des Iminophosphorans sowie die chemische Natur der Carbonyl-Gruppe. Estercarbonyl-Gruppen sind bei der intermolekularen Aza-Wittig-Reaktion normalerweise unreaktiv, bei der intramolekularen Variante reagieren sie allerdings unter Bildung der entsprechenden Iminocyclisierungsprodukte.^[76]

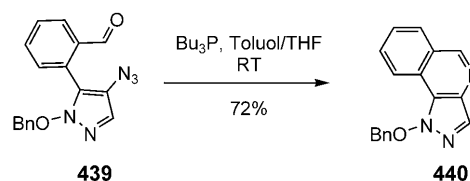
Die Reaktivität von amidischen Carbonyl-Gruppen in intramolekularen Aza-Wittig-Reaktionen nach Eguchi et al.

eröffnet einen Zugang zu Iminolactamen.^[417] Lactame können ebenfalls Substrate sein und ergeben die entsprechenden anellierten Chinazolinone (für eine Alternative siehe Abschnitt 4.6.2, Schema 134).^[413,415] Diese Reaktion kann auch doppelt durchgeführt werden, wie im Fall der Synthese des Polyazamakrocyclus **438** gezeigt wird (Schema 106).^[418]



Schema 106. Synthese des benzanellierten Polyazamakrocyclus **438**.^[418]

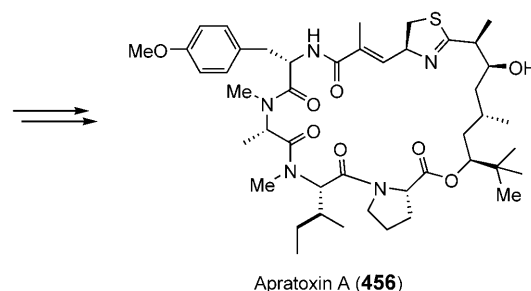
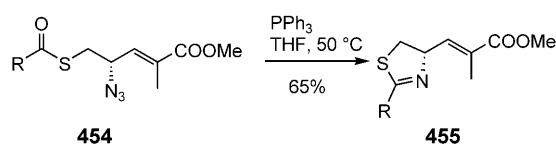
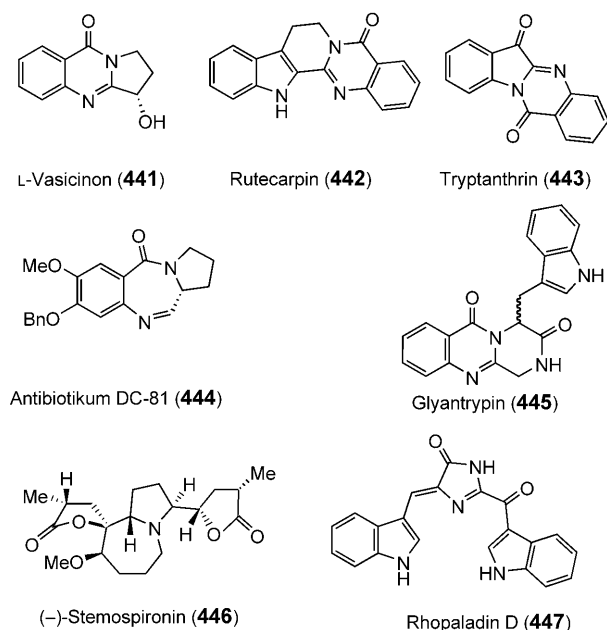
Der Pyridinring von Pyrazoloisochinolinen **440** wurde über eine Staudinger/Aza-Wittig-Cyclisierung der Formyl-Gruppe mit der Azido-Gruppe des Pyrazol-Derivates **439** gebildet (Schema 107).^[419] Oxazole sind aus β -(Acyloxy)vinylaziden und Triethylphosphin zugänglich.^[420]



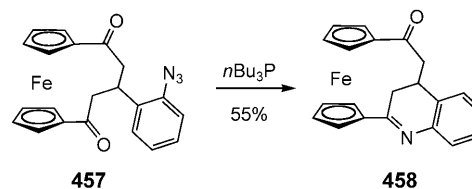
Schema 107. Synthese des Pyrazoloisochinolins **440** durch eine Aza-Wittig-Reaktion.^[419]

Der effiziente Zugang zu Chinazolin nach Eguchi et al. ermöglicht über eine Domino-Staudinger/intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion die Synthese von Naturstoffen, darunter Vasicinon (**441**),^[421] Desoxyvasicinon,^[414] Rutecarpin (**442**)^[422] und Tryptanthrin (**443**).^[422] Diese Methodik ist besonders für die Synthese siebengliedriger Stickstoff-Heterocyclen wie des Antitumor-Antibiotikums DC-81 (**444**)^[423–425] sowie trifluormethylierter Stickstoff-Heterocyclen geeignet.^[426] Weiterhin wurden kürzlich Studien zur Totalsynthese der marinen Alkaloide der Chartellamid-Gruppe^[427] sowie von Pinnatoxin A^[428] über die Aza-Wittig-Reaktion vorgestellt. Weitere Beispiele sind Gyantrypin (**445**),^[429] (–)-Stemospironin (**446**),^[430] Rhopaladin (**447**),^[431] Ardeemin^[432] sowie Hamacanthin A^[433] und B (**82**; Schema 20).^[117]

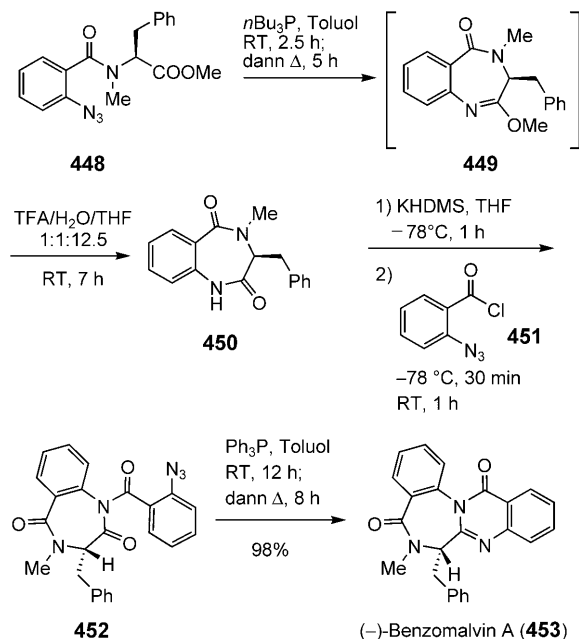
Über die erstmalige Totalsynthese von (–)-Benzomalvin A (**453**), das sowohl eine Chinazolin-4(3H)-on- als auch eine 1,4-Benzodiazepin-5-on-Einheit enthält, wurde von Eguchi und Mitarbeitern berichtet.^[434,435] Die Synthese beider Heterocyclengerüste erfolgte über den Schlüsselschritt einer Aza-Wittig-Reaktion (Schema 108). Auch enantiomerenreine 2,4-disubstituierte Thiazoline (**455**) können über



Schema 109. Thiazol-Synthese über Aza-Wittig-Reaktionen bei der Totalsynthese von Apratoxin A.^[437]



Schema 110. Umsetzung eines Ferrocenophans in den Liganden **458**.^[438]

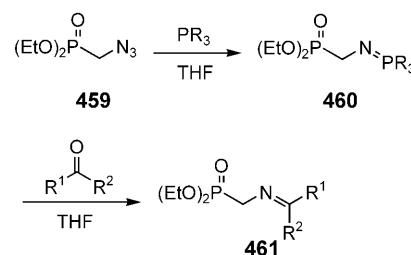


Schema 108. Synthese von (-)-Benzomalvin A (**453**).^[435]

einen milden Staudinger/Aza-Wittig-Prozess effizient aus Thioestern (**454**) hergestellt werden;^[436] dies wurde bei der Totalsynthese von Apratoxin (**456**) genutzt (Schema 109).^[437]

Auch bei der Synthese nichtnatürlicher Verbindungen wird die intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion eingesetzt, wie bei der Synthese von Heterocyclen auf Ferrocenophan-Basis, die als Liganden für Metall-Ionen verwendet werden können (Schema 110).^[438] Eine neue Klasse von chiralen Orthoacylimin-Auxiliaren wurde durch Reaktion von Orthoacylaziden mit einer Reihe von Aldehyden in Gegenwart von Trialkylphosphinen synthetisiert.^[408]

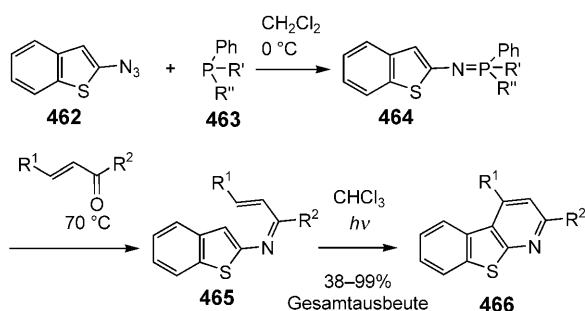
Die intermolekulare Aza-Wittig-Reaktion kann zur Einführung von Imin-Einheiten genutzt werden, um z. B. Imino-phosphonate (**461**) (Schema 111)^[439] oder aus Ketosäuren Iminosäuren herzustellen.^[440]



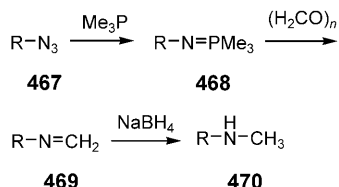
Schema 111. Synthese von funktionalisierten Iminen (**461**).^[439]

Auch die Synthese pharmakologisch bedeutsamer Benzothieno[2,3-*b*]pyridin-Derivate (**466**) verläuft über eine intermolekulare Aza-Wittig-Reaktion von Iminophosphoranen (**464**) mit verschiedenen ungesättigten Aldehyden und Ketonen und nachfolgende Photocyclisierung (Schema 112).^[441]

Die Eintopfsynthese von *N*-Monomethylaminen (**470**) aus organischen Aziden (**467**) nach Suzuki und Mitarbeitern^[442] nutzt eine Aza-Wittig-Reaktion mit Paraformaldehyd. Das entstehende Imin **469** wird anschließend mit NaBH₄ reduziert und führt so zu den *N*-Monomethylaminen **470** (Schema 113). Die *N*-Monomethylamin-Gruppe, ein häufiges Strukturmotiv



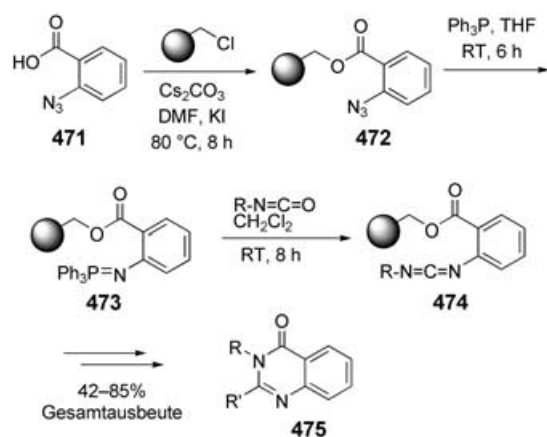
Schema 112. Synthese von Benzothienopyridinen (466).^[441]



Schema 113. Synthese von *N*-Monomethylaminen aus organischen Aziden.^[442]

in Naturstoffen, ist zuweilen schwierig ohne die Bildung von Nebenprodukten einzuführen.

Iminophosphorane ermöglichen die milde Synthese von Stickstoff-Heterocyclen, und um dieses Potenzial zu nutzen, wurden auch mehrere Festphasenvarianten der Aza-Wittig-Reaktion entwickelt. Dabei kann entweder das Triarylphosphin oder das Substrat am Träger immobilisiert werden. Über eine Festphasensynthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen,^[443] trisubstituierten Guanidin-Derivaten,^[162] Guanidin-Oligomeren^[444] oder 3*H*-Chinazolin-4-onen (475; Schema 114)^[445] wurden Bibliotheken dieser Substanzklassen erstellt.



Schema 114. Festphasensynthese von 3*H*-Chinazolin-4-onen (475).^[445]

Die Verwendung des kommerziell erhältlichen Polymer-gebundenen Diphenylphosphins 477 kombiniert die Vorteile der Festphasensynthese und Polymer-gebundener Reagentien. Anders als das gewöhnliche Wittig-Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid, dessen Abtrennung von polareren Pro-

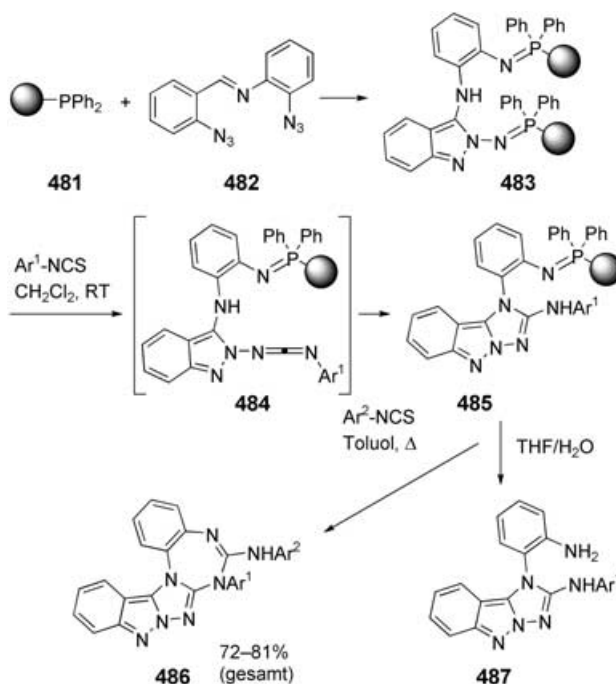
dukten normalerweise schwierig ist, kann das Polymer-gebundene Diphenylphosphinoxid 479 leicht durch Filtration abgetrennt werden (Schema 115).^[446] Wegen des recht hohen Preises von Reagens 477 wird dieses zuweilen zurückgewon-



Schema 115. Aza-Wittig-Reaktion durch Polymer-gebundenes Diphenylphosphin.

nen, gewöhnlich durch Reduktion mit Trichlorsilan. Die Reinigung des Endproduktes wird durch die Polymer-Bindung des Iminophosphorans 478 im ersten Schritt auch insofern erleichtert, als überschüssiges organisches Azid 476 vor der Aza-Wittig-Reaktion abgetrennt werden kann.

Dieselbe Strategie wurde genutzt bei der Synthese von kondensierten Indazolobis(guanidinen) (486; Schema 116),^[447] Aminen,^[448] Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinen

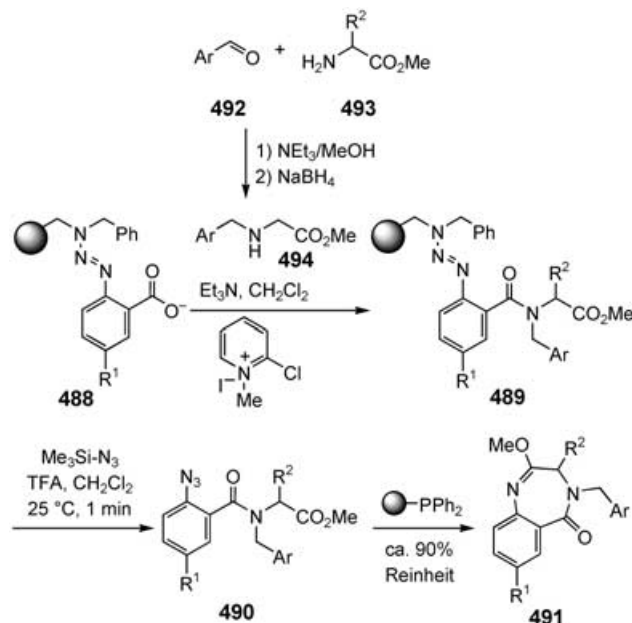


Schema 116. Festphasensynthese von kondensierten Indazolobis(guanidinen) (486).^[447]

wie dem Naturstoff DC-81 (444),^[424b] Pyrido[1,2-*c*]pyrimidinen,^[449] nichtanomeren Glycosidylisothiocyanaten,^[450] dem Antitumorwirkstoff Phloeodictin A1^[451] und Bibliotheken von Benzodiazepin-Chinazolinon-Alkaloiden des Circumdatin-Typs.^[452]

Eine Kombination aus Festphasensynthese und Polymer-gebundenem Diphenylphosphinoxid zur Synthese von Benzodiazepinonen (491) geht von den substituierten Triazen-

Harzen **488** aus, die zunächst mit einer Reihe von *N*-Benzyl-aminosäureestern umgesetzt werden. Diese Ester können leicht durch eine reduktive Aminierung von Arylaldehyden mit Aminosäureestern hergestellt werden. Die Abspaltung der entstehenden Amide **489** in Gegenwart von Trimethylsilylazid ergibt die hoch funktionalisierten Arylazide **490**. Die intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion mit Polymer-gebundenem Triphenylphosphin führt dann in guten Ausbeuten zu den *N*-Benzylbenzodiazepinonen **491** (Schema 117).^[453]

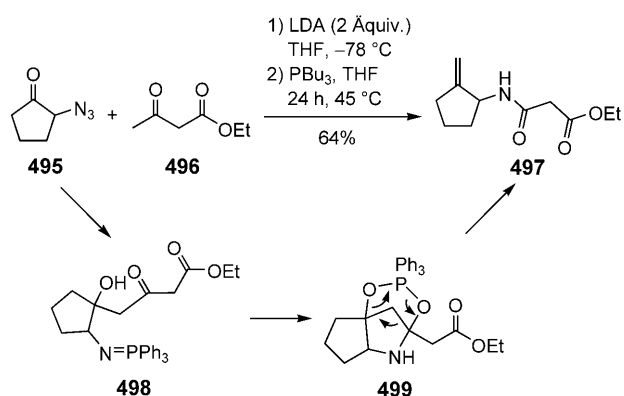


Schema 117. Festphasensynthese der Benzodiazepinone **491**.^[453]

Lösliche, leicht abtrennbare Triphenylphosphin-Reagenzien, hergestellt aus nichtvernetztem Polystyrol (NCPS)^[454] oder in Form eines Perfluoralkyl-substituierten Triphenylphosphin-Derivates,^[455] wurden ebenfalls in der Staudinger/Aza-Wittig-Reaktion eingesetzt.

Eine Reaktionsfolge, die über Iminophosphorane verläuft, wurde kürzlich von Langer und Mitarbeitern vorgestellt. Ausgehend von α -Azidoketonen (**495**) werden diese mit enolisierbaren β -Carbonyl-Verbindungen in einer Abfolge aus Staudinger-Reaktion, Aza-Wittig-Reaktion, 1,5-Phosphonium-Umlagerung und Fragmentierung zu Allylamiden **497** umgesetzt (Schema 118).^[456] Diese Reaktion unterscheidet sich von einer verwandten Reaktion^[457] darin, dass das Iminophosphoran nicht unter Aza-Wittig-Bedingungen zum Pyrrol cyclisiert, sondern zunächst unter Bildung von **499** am Keton angreift. Dieses Zwischenprodukt öffnet sich, und das entstehende Phosphoniumoxid fragmentiert in einer Retro-Prins-Reaktion unter Eliminierung von Triphenylphosphin-oxid zum Allylamid.

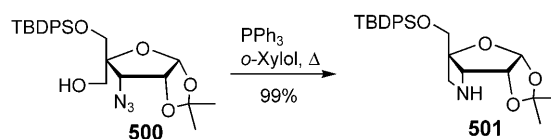
Alternative Substrate und Reagentien für Imin-Synthesen aus organischen Aziden und Carbonyl-Verbindungen oder deren Derivaten wurden kürzlich publiziert (siehe Abschnitt 4.6.2).



Schema 118. Eine Umlagerungskaskade zur Synthese von Allylamiden (**497**).^[456]

4.3.4. Reaktion von Iminophosphoranen mit anderen Elektrophilen

Iminophosphorane reagieren auch mit anderen Elektrophilen, z. B. mit Epoxiden oder aktivierten Kohlenstoffelektrophilen.^[458] Intramolekular verläuft diese Reaktion dann unter Bildung von Aziridinen.^[18,381] Kürzlich wurde das verbrückte Nucleinsäure-Monomer **501** durch Azetidin-Bildung unter Staudinger-Bedingungen synthetisiert (Schema 119).^[458a]

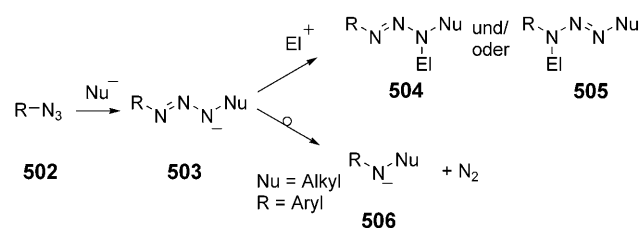


Schema 119. Synthese von Azetidin-kondensierten Nucleosid-Analoga.^[458a]

4.4. Weitere Reaktionen von organischen Aziden mit Nucleophilen

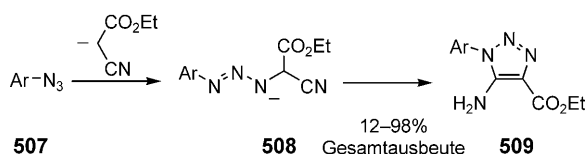
4.4.1. Reaktion von Carbanionen: Synthese von Triazenen

Stabilisierte und nichtstabilisierte Carbanionen reagieren mit organischen Aziden (**502**; Schema 120) unter Bildung von Triazenyl-Anionen (**503**), die dann – unter Umständen regio-selektiv – mit Elektrophilen abgefangen werden können (für die Reaktion von Sulfonylaziden siehe Abschnitt 3.1.3). Diese Reaktion ist besonders dann nützlich, wenn die ent-



Schema 120. Synthese von Triazenen und sekundären Amiden (**506**) aus organischen Aziden (**502**).^[9,460]

sprechenden aliphatischen Triazene hergestellt werden müssen, da aliphatische Diazonium-Ionen als weitere mögliche Vorstufen nicht stabil sind. Da sich die Triazene durch milde Säuren spalten lassen, kann die Addition von Nucleophilen an organische Azide auch zum Diazo-Transfer^[459] oder zur elektrophilen Aminierung von Carbanionen nach Trost, Kabalka und anderen^[460] verwendet werden. Allerdings sind die Triazenyl-Anionen **503**, die durch Angriff von aliphatischen Grignard-Reagentien an aromatische Azide entstehen, in einigen Fällen nicht stabil und führen zu einer formalen *N*-Alkylierung (Schema 120).^[9] So verläuft wahrscheinlich die kürzlich beschriebene Indium-vermittelte Barbier-Synthese von *N*-Allylaminen aus Allylbromiden und Aziden nach einem ähnlichen Muster.^[461] Bereits vor einem Jahrhundert konnte gezeigt werden, dass in der Gegenwart eines intramolekularen Elektrophils die Triazenyl-Intermediate **508** beispielsweise zu den Triazolen **509** cyclisieren (Dimroth-Cyclisierung; Schema 121).^[58] Für diese Reaktion können Malonester, Cyanessigester und verwandte Ester verwendet werden.



Schema 121. Synthese von Triazolen (**509**) aus Aziden (**507**).^[58a]

4.4.2. Reduktion von Aziden zu Aminen

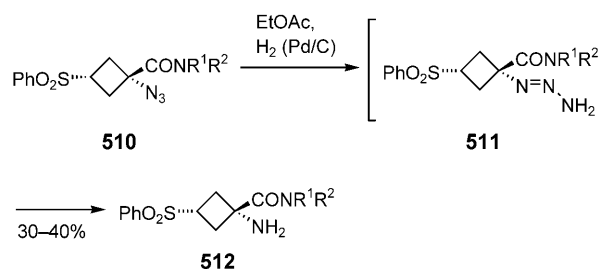
Die Reduktion von Aziden^[462] zu Aminen wurde mit Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren wie dem Lindlar-Katalysator^[78] sowie mit Thiolen,^[463,464] komplexen Hydriden, Boranen und Phosphinen (siehe Abschnitt 4.3.1, Staudinger-Reduktion)^[122,409a,465–467] durchgeführt.

Dabei werden Thioether (R_2S) oft in katalytischen Mengen eingesetzt; als stöchiometrische Reduktionsmittel fungieren dagegen diverse Borane^[468,469] oder Borhydride.^[470] Die hohe Reaktivität des Reduktionsmittels $\text{BHCl}_2\cdot\text{SMe}_2$ kann zur selektiven Reduktion von Aziden in Gegenwart von Doppelbindungen genutzt werden; bei Verwendung von $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ wird eine Hydroborierung gegenüber der Reduktion bevorzugt.^[469] Die Reduktion gelingt auch mit verschiedenen Metallen in Gegenwart von Lewis-^[471] oder Brønsted-Säuren^[472] in guten Ausbeuten. Acylazide können mit Lithium/DTBB (Di-*tert*-butylbiphenyl) bei Raumtemperatur zu primären Aminen reduziert werden.^[473] Ein mildes Reduktionsmittel ist *N,N*-Dimethylhydrazin, das aber zusätzlich katalytische Mengen von Eisen(III)-chlorid erfordert.^[474] Ein weiteres Reduktionsmittel ist SmI_2 , das unter milden Bedingungen aliphatische, aromatische und Benzoylazide glatt in die entsprechenden Amine überführt.^[475] Ebenfalls gelingen die Reduktionen mit Zinkborhydrid,^[476] mit Natriumborhydrid unter Cu^{II} - oder Co^{II} -Katalyse,^[477] mit S-modifizierten Calcium- oder Bariumborhydriden ($\text{M}^{\text{II}}(\text{BH}_2\text{S}_3)$),^[478] mit Li-

thiumaminoborhydriden (für aliphatische und benzyliche Azide)^[479] sowie klassisch mit Lithiumaluminiumhydrid.^[480]

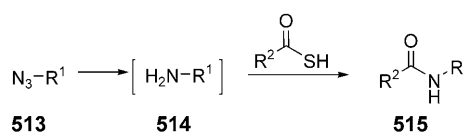
Eisen(II)-Salze in basischer Umgebung sind ebenso als Reduktionsmittel geeignet^[481] wie Tetrathiomolybdate.^[482] Sehr starke und doch selektive Reduktionsmittel sind die Thioaryl-substituierten Sn^{II} -Komplexe mit der allgemeinen Formel $\text{Sn}(\text{SAr})_3$ (Bartra-Reagens).^[483–485] Auch Bu_3SnH wird als Reduktionsmittel verwendet, zum Teil unter Ni^{II} -Katalyse,^[486,487] wobei für diese Reduktion ein Radikalmechanismus anzunehmen ist.^[486] Aliphatische, aromatische und Benzoylazide können durch Einwirkung von Trimethylchlorsilan zu Aminen bzw. Amiden reduziert werden.^[488] Sehr reizvoll ist die direkte Umwandlung von organischen Aziden in Boc-geschützte Amine,^[465,489] über die man elegant zu orthogonal geschützten Diaminen gelangt. Es wurde auch über die selektive Reduktion einer Azido-Gruppe am anomeren Kohlenstoffatom eines Saccharids durch Tetrathiomolybdate berichtet, wobei weitere Azido-Gruppen im Molekül unbeeinflusst blieben.^[490] Enzymatische Reduktionen von Aziden mit Bäckerhefe^[491] und Lipasen^[491d] sind ebenfalls bekannt.

Die klassische, heterogen katalysierte Hydrierung von aliphatischen, aromatischen und Sulfonylaziden mit Palladium auf Kohle^[492] als Katalysator kann auch mit anderen Trägermaterialien wie Molsieben durchgeführt werden.^[493] Eine interessante Reaktion ist die Reduktion von tertiären Aziden (**510**) zu stabilen, monosubstituierten Triazenen (**511**), über die von Gaoni berichtet wurde (Schema 122).^[494] An dieser Stelle kann man spekulieren, ob nicht die meisten der oben genannten Reduktionen über Triazene verlaufen.



Schema 122. Reduktion der organischen Azide **510** über das Triazen-Intermediat **511** nach Gaoni.^[494]

Eine Reaktion mit großem Potenzial ist die Umsetzung von Aziden (**513**) über das in situ gebildete Amin **514** mit Thiosäuren, die direkt zu den Amiden **515** führt (Schema 123). Diese Reaktion läuft in Wasser ab und ist somit für eine Peptidsynthese in wässrigem Milieu geeignet. Dabei reagieren Alkyl-, Acyl- und Sulfonylazide gleichermaßen gut.^[495,496]

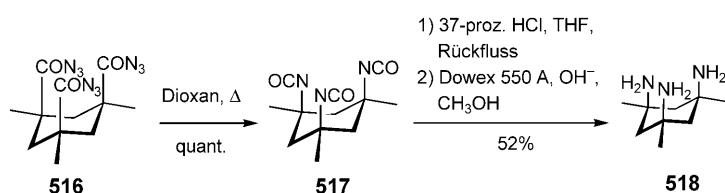


Schema 123. Acylierung von Aziden (**513**) durch Thiocarbonsäuren.^[495]

4.5. Die Curtius-Umlagerung und verwandte Reaktionen

4.5.1. Curtius-Umlagerung

Bei der Curtius-Umlagerung handelt es sich um eine generell anwendbare Reaktion zur Synthese von Isocyanaten und ihren Folgeprodukten.^[497] Säureazide werden dabei photolytisch zu Nitrenen zersetzt, die Weiterreaktion zu den Isocyanaten verläuft dann bei Raumtemperatur.^[498] Das Potenzial dieser Reaktion, die formal als aminierende Decarboxylierung angesehen werden kann, wurde bereits in einer Reihe von Synthesen komplexer Naturstoffe belegt.^[174–177, 499, 500] Hier werden nur einige ausgewählte Beispiele dieser häufig verwendeten Reaktion^[170, 173, 184, 501, 502] vorgestellt. Menger und Mitarbeiter berichteten 2002 von der Synthese des 1,3,5-Triaminocyclohexans **518** mit drei axialen Amino-Gruppen, ausgehend von der Kempschen Trisäure (Schema 124).^[503] Die stereospezifische dreifache Curtius-

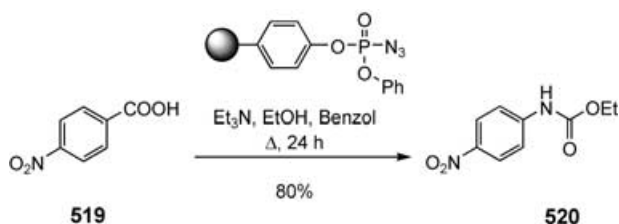


Schema 124. Synthese des 1,3,5-Triaminocyclohexans **518** nach Menger et al.^[503]

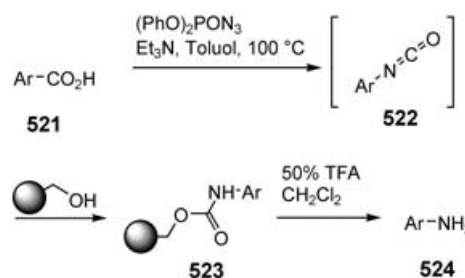
Umlagerung findet unter vollständigem Umsatz beim Sieden unter Rückfluss in Dioxan oder Toluol statt, und die anschließende Hydrolyse liefert das Triamin **518** in guten Ausbeuten.

Auch Carbonsäuren und ihre Derivate können über eine Curtius-Umlagerung direkt in Amine umgewandelt werden. So lassen sich Monoester von Dicarbonsäuren in Aminosäuren umwandeln.^[170] Als Reagens wird dabei zumeist DPPA eingesetzt, dessen Verwendung wegen seiner hohen Toxizität allerdings sehr eingeschränkt ist. Vor kurzem gelang es Taylor, ein Festphasen-gebundenes Phosphorylazid herzustellen und in einer Curtius-Umlagerung einzusetzen (Schema 125).^[116]

Bei der Totalsynthese von (+)-Zamoanolid, einem Tumorstoff-Hemmstoff, ist die Curtius-Umlagerung eine wichtige Synthesestufe.^[500] Auch eine Curtius-Umlagerung am Träger wurde beschrieben, bei der Amine^[504] oder auch Carbonsäuren^[505] an der festen Phase immobilisiert werden konnten. Dabei wurde in einer vorherigen Stufe das Isocyanat **522** aus einer Curtius-Umlagerung als Zwischenprodukt gebildet, das dann weiter umgesetzt wurde (Schema 126).



Schema 125. Curtius-Umlagerung mit Festphasen-gebundenem Phosphorylazid nach Taylor et al.^[116]

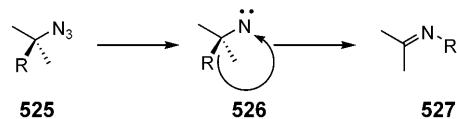


Schema 126. Festphasensynthese von Aminen **524** nach Morishima und Mitarbeitern.^[505]

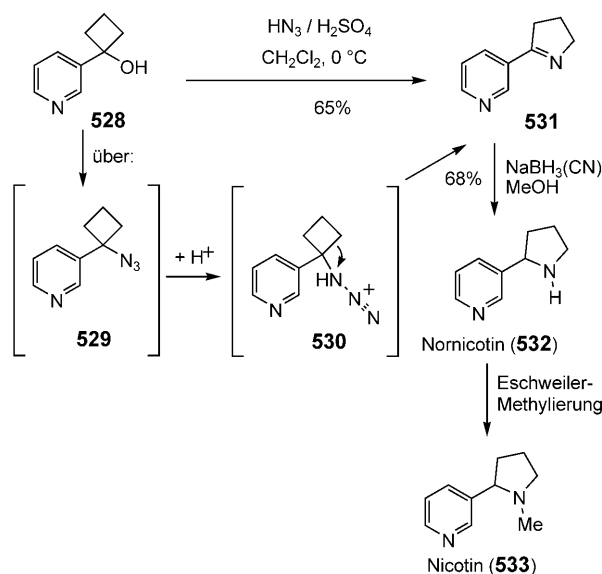
4.5.2. Schmidt-Umlagerung

Die Schmidt-Umlagerung von Alkylaziden ist etwas weniger gut untersucht als die Curtius-Umlagerung und findet zumeist unter Pyrolyse- oder Thermolysebedingungen statt (Schema 127).^[506] Dabei wird aus einem Alkylazid entweder ein Nitren gebildet, das im Folgenden zum Imin umlagert, oder die Umlagerung und der Verlust von Stickstoff erfolgen konzertiert.

Andrieux und Mitarbeiter haben verschiedene Tabak-Alkaloide wie Nicotin (**533**) über eine Schmidt-Reaktion im Schlüsselschritt hergestellt. Ein Intermediat dieser Nicotin-Synthese ist das Cyclobutylazid **529** (Schema 128).^[507]

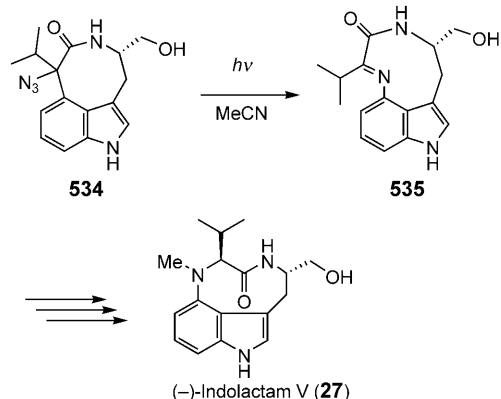


Schema 127. Gasphasenpyrolyse von Alkylaziden nach Bock et al.^[506]



Schema 128. Synthese von Tabak-Alkaloiden nach Andrieux und Mitarbeitern.^[507]

Eine weitere Anwendung dieser Umlagerung ist bei der Totalsynthese von Indolactam **V** (**27**) zu finden, die Moody und Mitarbeiter 1988 vorstellten (Schema 129).^[508] Die Synthese basiert auf einer ebenfalls von Moody et al. beschrie-



Schema 129. Totalsynthese von Indolactam (**27**).^[508]

benen Photocyclisierungsreaktion von *N*-Halogenacetyltryptophan^[509] und nutzt als Ausgangsmaterial die α,α -Dichlorisovalerylamide von Tryptophanol.

Anwendungen finden sich auch bei der Umlagerung von Azidocubanen,^[147] der Synthese von Tetrazolen aus Fettsäuren^[510] und der Totalsynthese von Stenin.^[511] In einer Reihe von Beispielen erfolgt die Schmidt-Reaktion in Gegenwart von Brønsted- oder Lewis-Säuren. In einigen dieser Fälle, z. B. bei der Reaktion mit Aldehyden oder Ketonen, reagieren die intermediären Imine entweder intra- oder intermolekular mit einem weiteren Azid-Äquivalent unter Bildung von Tetrazolen.^[512]

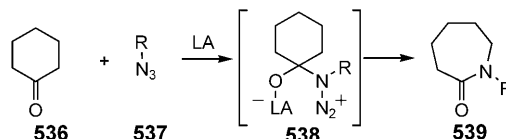
4.6. Reaktionen von Aziden mit Elektrophilen

Geeignete Elektrophile (Kohlenstoffelektrophile, Protonen, Borane) reagieren mit organischen Aziden normalerweise an der N^1 -Position, wobei sich zunächst meist ein Aminsubstituiertes Diazonium-Ion bildet, das anschließend Stickstoff verlieren kann. Das Nitrenium-Ion lagert dann zumeist um oder reagiert mit Nucleophilen.

4.6.1. Boyer-Reaktion

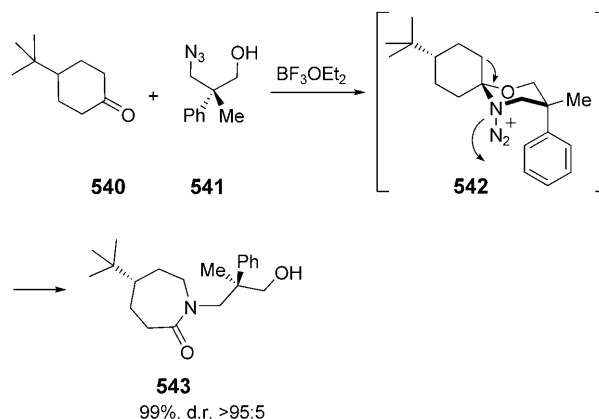
In Gegenwart von Lewis-Säuren reagieren organische Azide mit Kohlenstoffelektrophilen analog zu einer Schmidt-Reaktion unter Gerüsterweiterung. Als (Prä-)Elektrophile können Ketone (nach Aubé^[513]), Epoxide oder auch Carbenium-Ionen fungieren, die durch Protonierung nach Pearson^[514] oder Mercurierung^[515] aus Alkenen oder Alkoholen hergestellt werden. Das zunächst gebildete Aminodiazonium-Ion verliert Distickstoff unter gleichzeitiger Wanderung des Alkyl-Restes zum elektronenarmen Stickstoffatom. Die Boyer-Reaktion^[516] aliphatischer Azide mit Ketonen in Gegenwart von Brønsted-Säuren verläuft in guten Ausbeuten unter Bildung *N*-alkylierter Amide und Lactame,^[517] ist

allerdings auf aliphatische Ketone beschränkt. Eine Verbesserung brachte die Beobachtung von Aubé und Mitarbeitern, dass auch Lewis-Säuren diese Reaktion beschleunigen (Schema 130). Nach einem anderen Reaktionsweg reagieren α,β -ungesättigte Ketone (siehe Schema 47).



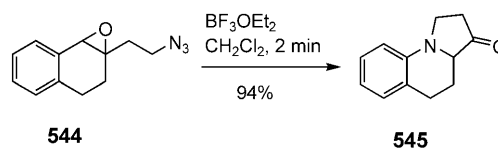
Schema 130. Boyer-Reaktion nach Aubé et al.^[513] LA = Lewis-Säure.

Die asymmetrische Variante dieser Boyer-Umlagerung wurde ebenfalls von Aubé et al. entwickelt.^[518,519] Prochirale Cycloalkanone (**540**) werden mit chiralen 3-Hydroxyalkylaziden (**541**) in Gegenwart von Lewis-Säuren umgesetzt und ergeben mit hoher Diastereoselektivität ringerweiterte *N*-Alkylactame (**543**). Vor der antiperiplanaren Wanderung ordnen sich im Zwischenprodukt **542** der Phenyl-Ring axial und die Methyl-Gruppe äquatorial an (Schema 131). Die Ursache für dieses ansonsten ungewöhnliche Verhalten ist eine Interaktion der Phenyl-Gruppe mit der elektronenarmen Diazonium-Einheit.^[519,520]



Schema 131. Die asymmetrische Boyer-Reaktion nach Aubé et al.^[518]

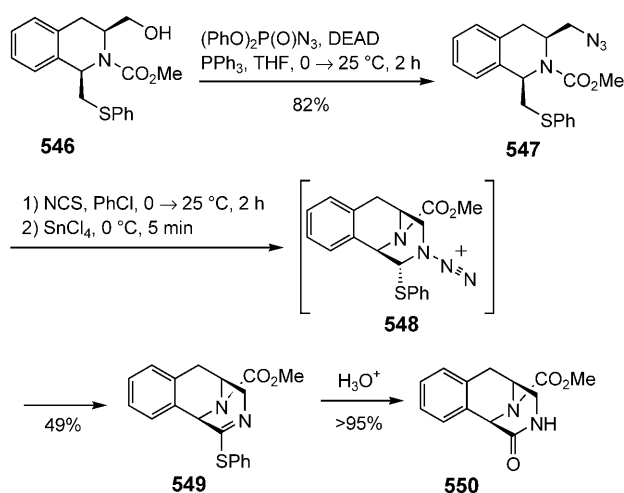
Alternativ können außer Ketonen auch Azidoalkyl-substituierte Epoxide wie **544** in einer intramolekularen Reaktion umgesetzt werden (Schema 132).^[521,522] Die benzyliche Natur des gebildeten Nitrenium-Ions ermöglicht hier eine Wanderung des aromatischen Restes, wobei im Endeffekt ein Amino-substituierter Aromat entsteht (siehe Schema 136).



Schema 132. Die Azido-Schmidt-Reaktion mit den Epoxiden **544**.^[522]

4.6.2. Neue Elektrophile für die Synthese von Iminen aus Aziden: Alternativen zur Aza-Wittig-Reaktion

Eine Reaktionsfolge, deren erste Stufe mit der Schmidt-Reaktion von organischen Aziden verwandt ist, wurde 2003 von Magnus und Mitarbeitern vorgestellt.^[523] Als Elektrophil fungiert hier ein α -chlorierter Thioether, der intramolekular von einem Alkylazid unter Verlust des Chlorid-Ions angegriffen wird. Im Unterschied zur Schmidt-Reaktion kommt es hier jedoch zur Abspaltung von Distickstoff und einem Proton, und das entstehende Thioimin **549** setzt anschließend unter Hydrolysebedingungen eine Amid-Funktion frei – die Bruttoreaktionsfolge bis zum Zwischenprodukt **549** entspricht damit der einer Aza-Wittig-Reaktion (Schema 133).

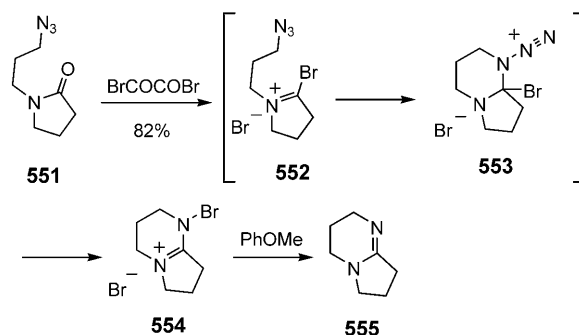


Schema 133. Intramolekulare Alkylierung von Aziden nach Magnus et al.^[523]

Eine verwandte Reaktionssequenz zur Synthese von Iminen aus Aziden wurde kürzlich von Shibasaki und Mitarbeitern vorgestellt.^[524] Sie beobachteten, dass einige Azidoalkyllactame wie **551** unter Staudinger/Aza-Wittig-Bedingungen nur langsam oder gar nicht zu den entsprechenden Amidinen reagieren. Die Suche nach geeigneten Reagentien führte schließlich zu Oxalylbromid/Anisol als effizienter Reagenskombination. Bei Verwendung dieser Reagentien entsteht wahrscheinlich ein Bromaminium-Ion, das die Azido-Gruppe elektrophil angreift, und das entstehende Aminodiazonium-Ion **553** verliert Distickstoff unter Wanderung des Bromatoms auf das Stickstoffatom; alternativ wurden dipolare Mechanismen diskutiert. In jedem Fall entfernt Anisol schließlich das elektrophile Brom und führt zum Amidin **555** (Schema 134).

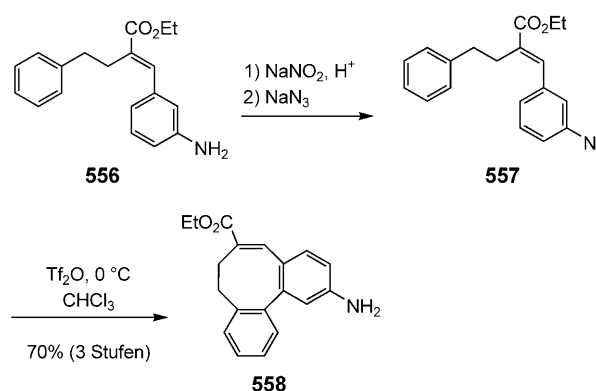
4.6.3. Nitrenium-Ionen durch Protonierung von organischen Aziden

Die Protonierung von organischen Aziden mit starken Säuren wie TFA liefert nach Bamberger Aryl- oder Alkyl-nitrenium-Ionen, die Analoga von Carbokationen sind.^[525–527] Arylnitrenium-Ionen sind hochreaktive Zwischenstufen, die



Schema 134. Intramolekulare Synthese von Amidin **555** nach Shibasaki et al.^[524]

als Elektrophile leicht mit aromatischen Gruppen entweder inter- oder intramolekular (Schema 135)^[336] reagieren.^[526,528] Ihre hohe Reaktivität ist eine Erklärung für die Cancerogenität derartigen Substanzen.^[529]

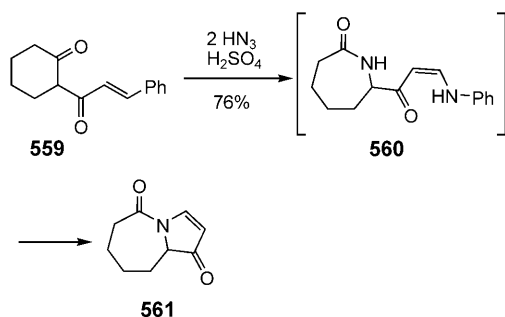


Schema 135. Intramolekulare Cyclisierung von Arylnitrenium-Ionen.^[526]

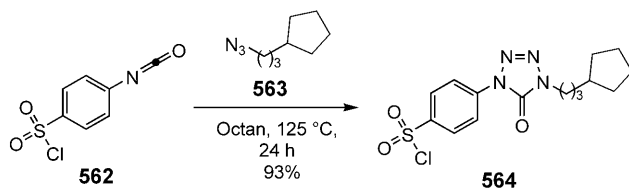
Ebenfalls unter Beteiligung von Nitrenium-Ionen verläuft die säurekatalysierte Umlagerung von Azidobenzyl-Verbindungen zu Anilin-Derivaten,^[530,531] die durch konjugate Addition nach Boyer zugänglich sind.^[532] Diese Umlagerung erfolgt über eine intramolekulare elektrophile Substitution und nachfolgende Ringöffnung des gebildeten Aziridins unter Bildung eines Iminium-Ions. Hydrolyse ergibt dann das Anilin-Derivat. Im Fall von Cyclohexanon-substituierten Ketonen vom Typ **559** cyclisiert das durch Insertion von Stickstoffatomen aus zwei Äquivalenten HN₃ entstehende Enamin **560** zum ungesättigten Lactam **561** (Schema 136).^[533]

4.6.4. Reaktion von organischen Aziden mit Heterocumulenen

Die Umsetzung organischer Azide mit Arylisocyanaten verläuft rasch und ergibt bei einem Azid-Überschuss in sehr guten Ausbeuten 1,4-disubstituierte Δ^2 -Tetrazolin-5-one.^[186,534] Die Additionsreaktion erfolgt in hohem Maße chemoselektiv, sodass selbst so empfindliche Gruppen wie die Sulfonylchlorid-Gruppe nicht angegriffen werden (Schema 137).^[535] Auch Carboalkoxyisocyanate, Sulfonylisocyanate und Thioisocyanate reagieren mit organischen Aziden in gleicher Weise unter Bildung von Δ^2 -Tetrazolin-5-onen.^[536]



Schema 136. Zweifache Umlagerung vom Schmidt-Typ nach Casey et al.^[533]



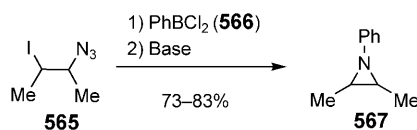
Schema 137. Selektive Addition des Alkylazids **563** an 4-Iso-cyanatobenzoylsulfonylchlorid (**562**).^[535]

4.6.5. Reaktion von organischen Aziden mit Bor-Verbindungen

Einer Beobachtung von Brown et al. zufolge reagieren Trialkylborane mit aromatischen und aliphatischen Aziden unter Bildung sekundärer Amine.^[537] Die Bildung von Stickstoff verläuft nach einer Kinetik zweiter Ordnung, weshalb ein Mechanismus über ein Nitren-Zwischenprodukt ausgeschlossen wurde. Die Organoborane reagieren zunächst reversibel mit den Aziden; diese setzen anschließend Stickstoff frei, während gleichzeitig die Alkyl-Gruppen unter Retention vom Bor- auf das Stickstoffatom wandern. Diese Reaktion folgt einer ähnlichen, etwas früheren Beobachtung von Paetzold et al. zur Zersetzung von Azidoboranen.^[538]

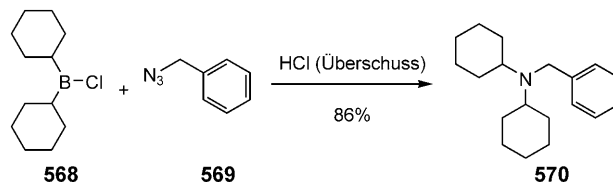
Mit steigendem sterischem Anspruch der Alkyl-Reste verlangsamt sich die Reaktion deutlich, und die Ausbeuten werden niedriger. Halogenborane wie Monochlor-,^[539] Dichlor-,^[540,541] und Difluorborane^[542] oder deren Vorstufen wie Aminoborane in Gegenwart von trockenem HCl^[543] können gleichfalls und sogar vorteilhaft^[469,539] verwendet werden, da sie reaktiver sind. Nur Dibromborane reagieren unterschiedlich, indem sie gleichzeitig Tetraazaboroline bilden.^[544] In Gegenwart von Alkylierungsmitteln gelingt eine nachfolgende Alkylierung, wie bei der Synthese von Aziridinen wie **567** gezeigt wurde (Schema 138).^[539]

Da Dichlorborane sehr leicht durch diastereoselektive Hydroborierung und anschließende Transformationen in



Schema 138. Arylierung von organischen Aziden mit Boranen und nachfolgende intramolekulare Alkylierung.^[539]

enantiomerenreiner Form hergestellt werden können, sind auf diese Weise α -chirale Amine leicht zugänglich.^[545] Diese Reaktionssequenz gelingt auch intramolekular unter Erhalt chiraler cyclischer Amine.^[542] Unter bestimmten Bedingungen können auch zwei Alkyl-Gruppen übertragen werden (Schema 139).^[543]



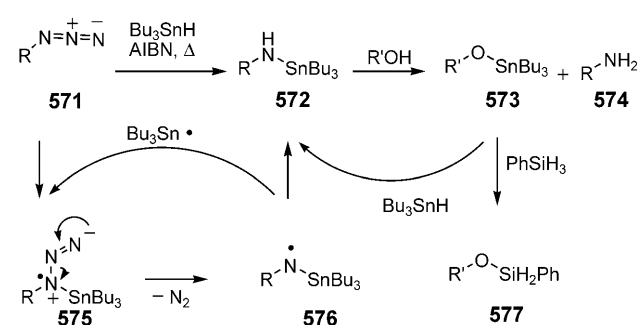
Schema 139. Alkylierung von organischen Aziden mit Boranen.^[543]

4.6.6. Reaktion von organischen Aziden mit Heteroelektrophilen

Die Reaktion von aliphatischen oder aromatischen Aziden mit HOF/Acetonitril führt zur sofortigen Oxidation unter Bildung von Nitro-Verbindungen. Dabei wird zunächst das elektrophile Sauerstoffatom von HOF unter Abspaltung von HF und Distickstoff angegriffen. Die gebildete Nitroso-Verbindung reagiert anschließend zu den Nitro-Verbindungen weiter. Diese Einstufenreaktion ist einfacher als andere Varianten.^[546]

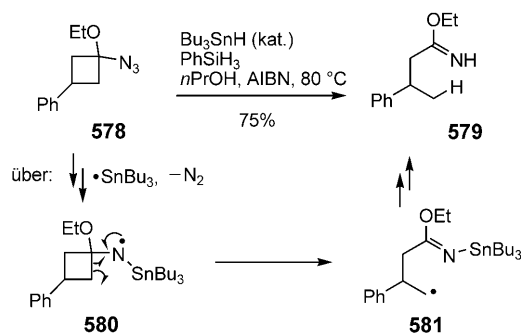
4.7. Radikalische Addition an organische Azide

Die Addition von Tributylzinn-Radikal an ein organisches Azid (**571**) führt zunächst zum Triazenyl-Radikal (**575**), das unter Stickstoffverlust zum Amin-Radikal (**576**) und schließlich mit Tributylzinnhydrid zu **572** weiterreagiert (Schema 140).^[486a] **572** wird in Gegenwart von Alkoholen mit



Schema 140. Reduktion von organischen Aziden mit Phenylsilylhydrid unter Tributylzinnhydrid-Katalyse.^[486] AIBN = 2,2'-Azobis(isobutyronitril).

Phenylsilylhydrid zum Amin **574** umgesetzt. Dabei wird Tributylzinnhydrid zurückgebildet, sodass lediglich katalytische Mengen davon benötigt werden. Der radikalische Reaktionsmechanismus wird durch die unter Ringöffnung verlaufende Umsetzung des Cyclobutanazids **578** bestätigt (Schema 141).^[547] Einige der präparativ sehr nützlichen

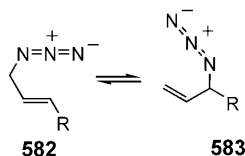


Schema 141. Ringöffnung des Azidocyclobutans **578**.^[486, 547]

Azid-Übertragungsreaktionen verlaufen ebenfalls nach einem Radikalmechanismus (siehe Schema 27 und 42).^[145, 206]

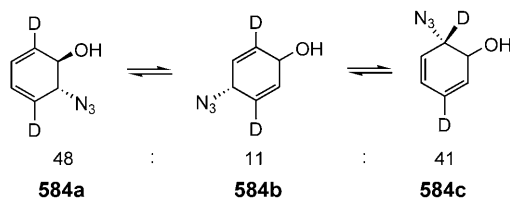
4.8. [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen und Elektrocyclisierungen von organischen Aziden

Über die Umlagerung von Allylaziden (Schema 142) wurde erstmals von A. Gagneux, S. Winstein und W. G. Young im Jahre 1960 berichtet; seitdem wurde sie für verschiedene Substrate (auch für substituierte Cyclopropenazide) beobachtet.^[548–551] Diese [3,3]-sigmatrope Umlagerung findet bereits bei niedrigen Temperaturen statt.



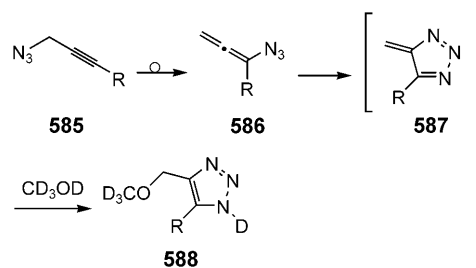
Schema 142. Sigmatrope Umlagerung von Allylaziden.^[549]

Im Fall von Azidocyclohexadienen stehen alle möglichen Produkte in einem thermischen Gleichgewicht (Schema 143).^[548] In einigen Fällen kommt es auch bei der Synthese von Allylaziden zu einem Produktgemisch.^[552] Die



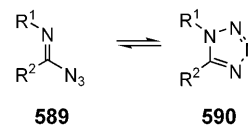
Schema 143. Konsekutive sigmatrope Umlagerungen von Cyclohexadienylaziden (**584**).^[548]

Propargylazide **585** lagern zu den wenig stabilen Allenylaziden **586** um (Banert-Kaskade, Schema 144),^[255] die zunächst rasch zu den Triazafulvenen **587** cyclisieren, die anschließend in Gegenwart eines nucleophilen Abfangreagens (z.B. $[D_4]MeOH$) quantitativ entsprechende 1,2,3-Triazole (**588**)



Schema 144. Synthese von 1,2,3-Triazolen aus Allenylaziden.^[255]

bilden. Fehlt ein nucleophiles Abfangreagens, so polymerisieren die Allenylazide. C-Azidoimine (**589**) können in einer reversiblen elektrocyclischen Reaktion zu Tetrazolen (**590**) umgesetzt werden (Schema 145).^[553] Solche C-Azidoimine

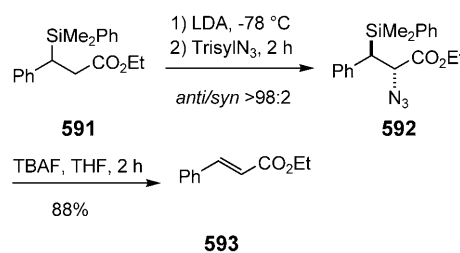


Schema 145. Elektrocyclisierung von C-Azidoimininen (**589**) zu Tetrazolen (**590**).^[553]

entstehen z.B. durch eine Mitsunobu-Reaktion von Amidinen mit Trimethylsilylazid und lagern in den meisten Fällen direkt zu den Tetrazolen **590** um. Diese Reaktion ist eine Ergänzung zur Cycloaddition von organischen Aziden an Nitrile.^[554]

4.9. Azid-Ionen als Abgangsgruppe

Aliphatische Azide können durch geeignete Basen oder Nucleophile entweder eliminiert oder substituiert werden. Hier kommt die Eigenschaft des Azids als Pseudohalogenid zum Tragen; so reagieren β -Silylazide (**591**) in Gegenwart von Fluorid-Ionen stereoselektiv unter *anti*-Eliminierung zu den Olefinen **593**.^[134] Die entsprechenden Silane **591** sind entweder durch Haloazidierung von Silylalkenen (Schema 24) oder durch elektrophile Azidierung von Enolaten leicht zugänglich (Schema 146). Während sterisch ungehinderte aliphatische Azide mit Ni^{II}/Bu_3SnH glatt zu Aminen reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4.2), bewirkt dieses Reagens bei benzyli-schen Aziden eine Substitution der Azido-Gruppe durch ein Hydrid.^[486a]



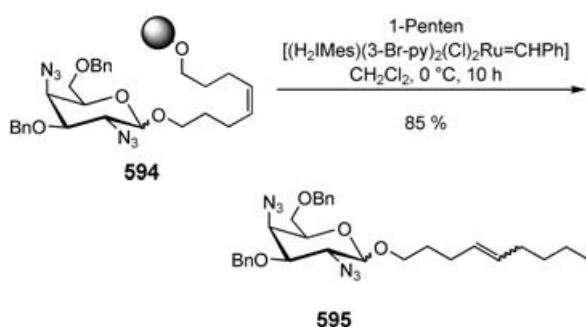
Schema 146. Synthese und Eliminierung von β -Silylaziden (**592**).^[134] Trisyl = 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonyl.

5. Azide in der Anwendung

5.1. Verwendung als Schutzgruppe

Die Umwandlung in eine Azido-Gruppe bietet eine gute Möglichkeit zum Schützen koordinationsfähiger primärer Amino-Gruppen, besonders solchen von empfindlichen Substraten wie Oligosacchariden, Aminoglycosidantibiotika,^[152,555] Glycosaminoglycanen wie Heparin^[556] und Peptidonucleinsäuren (PNA).^[557] Darüber hinaus ist die Azido-Gruppe stabil bei Osmium-^[558] und Ruthenium-vermittelten^[559] Dihydroxylierungen oder Alkylierungen (siehe Schema 44).

Das Schützen der Amin-Funktionalität erfolgt dabei z. B. mit Triflylazid (siehe Schemata 28 und 29). Ein neueres Beispiel zur Stabilität von Alkylaziden gegen Organometall-Katalysatoren stammt in diesem Zusammenhang von Seiberger et al., die zeigen konnten, dass die Azido-Gruppe mit der absplattenden Alken-Metathese von Sacchariden kompatibel ist (Schema 147).^[560]

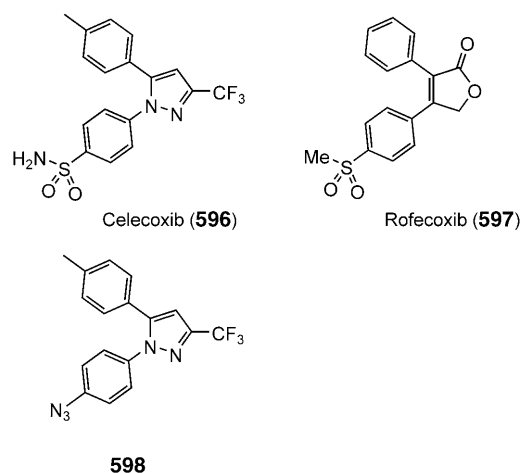


Schema 147. Absplattende Metathese von organischen Aziden.^[560]

Über ihre Verwendung als reine Schutzgruppe hinaus bietet die Azido-Gruppe natürlich noch weitere präparative Möglichkeiten, z. B. in Form einer anschließenden Aza-Wittig-Reaktion.

5.2. Azide als Wirkstoffe und als Zwischenprodukte bei der Naturstoffsynthese

Im Text wurden bereits einige Naturstoffsynthesen^[78,80,114b,386,514f,517,561] erwähnt (siehe Schemata 6, 20, 22, 30, 36, 44, 74, 78 und 108). Obgleich es (noch) keinen Naturstoff mit Azido-Funktion gibt, so trägt doch eine Reihe potenter Wirkstoffe diese funktionelle Gruppe. Ihre hohe Wirksamkeit zeigte sich unter anderem bei Bioisosterie-Vergleichen der Azido-Gruppe mit anderen funktionellen Gruppen (siehe auch Abschnitt 4.1.2).^[562] bei denen Parallelen zu der Methylsulfonyl- und der Aminosulfonyl-Gruppe gezogen wurden. Die etwas kleinere Azido-Gruppe ist ein wenig lipophiler als diese beiden Gruppen und interagiert z. B. auch besser mit Arginin-Einheiten als Sulfonyl-Gruppen; auch sind die Azid-Derivate (wie **598**) der COX-2-Inhibitoren Celecoxib (**596**) und Rofecoxib (**597**) etwas potenter als die entsprechenden Sulfon-Derivate.^[563] Ähnlich



fallen Vergleiche zwischen einem 1,1-Dichlorethyl-Rest (wie in Chloramphenicol) und dem Azidomethyl-Rest aus. Ein bekanntes Beispiel ist auch das Anti-HIV-Medikament AZT (3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin, **599**).^[564,565]

5.3. Photoaffinitätsmarkierung

Die Markierung von Rezeptoren und ihren Liganden mit der Azido-Gruppe findet bei der Photoaffinitätsmarkierung,^[566] der photochemischen Verknüpfung von Liganden mit zumeist Proteinen, Verwendung.^[567] Dabei wird der Ligand an einer Stelle mit der Azido-Gruppe ausgestattet (für Thalidomid siehe Schema 2), die nicht die Affinität zum Rezeptor stört, aber nahe genug am Zielprotein ist. Die Azido-Gruppe ist für diese Art der Markierung besonders gut geeignet, da organische Azide nach Photolyse durch die Bildung von Nitrenen die direkte Insertion von Stickstoffatomen in viele Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelbindungen ermöglichen. Eine zusätzliche, radioaktive Markierung kann darüber hinaus zur Identifizierung des Ligand-Protein-Komplexes verwendet werden (Abbildung 4). Dieses Prinzip konnte z. B. bei der Synthese von Combrestatin-Analoga als molekulare Sonden für die Tubulin-Polymerisation angewendet werden (Abbildung 5).^[568] Darüber hinaus wurde gerade in letzter Zeit eine Vielzahl von Anwendungen in der medizinischen Chemie entwickelt.^[569]

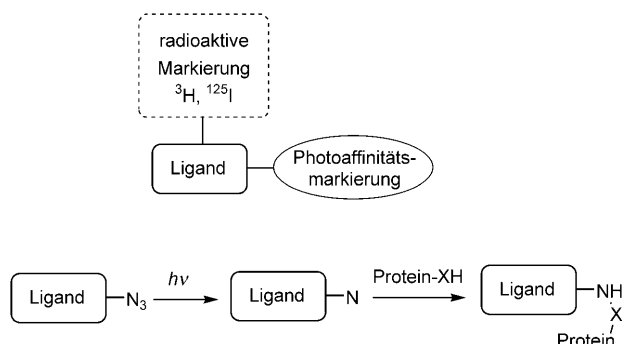
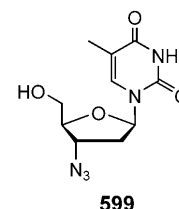


Abbildung 4. Das Prinzip der Photoaffinitätsmarkierung.

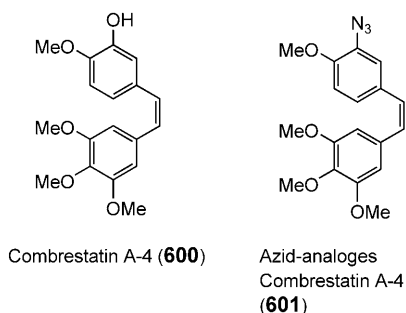


Abbildung 5. Arylazide als molekulare Sonden nach Pinney et al.^[568]

Auch in der modernen Pflanzenschutzforschung wird dieses Prinzip verwendet, um z. B. die Wechselwirkung von Proteinen mit Insektiziden wie den Neonictinoiden (z. B. Imidacloprid (**602**), Abbildung 6) zu analysieren.^[570] In diesem Zusammen-

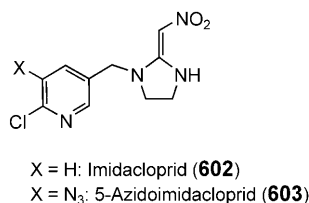


Abbildung 6. Heteroarylazide als molekulare Sonden nach Zhang et al.^[570]

hang ist es wichtig, dass die biologischen Eigenschaften der markierten Verbindungen sich nur wenig von jenen der Ausgangsverbindung unterscheiden. Die Lipophilie organischer Azide ist hier ein Vorteil.

Nicht nur die Wechselwirkung von kleinen Molekülen mit Proteinen,^[571] sondern auch Protein-Protein-Wechselwirkungen^[572] oder Protein-Nucleinsäure-Wechselwirkungen^[573] können durch Photoaffinitätsmarkierung mit organischen Aziden untersucht werden.

Die Photoaffinitätsmarkierung kann auch intramolekular durchgeführt werden, was zu Quervernetzungen führt. In einem aktuellen Beispiel werden die zwei Stränge einer RNA-Duplexstruktur durch Photolyse über ein intern angebrachtes Arylazid (**606**) kovalent verbunden. Dabei war entscheidend, dass sich in 3-Position eine Hydroxy-Gruppe am Arylazid **606** befindet, denn so gelang der Nachweis, dass ein Ketenimin oder ein entsprechendes Folgeprodukt als aktive Spezies zur Quervernetzung unter nucleophilem Angriff des Gegenstranges führt (Abbildung 7).^[574]

6. Zusammenfassung und Ausblick

Der Einsatz organischer Azide erfreut sich gerade in letzter Zeit einer großen Beliebtheit in der organischen Synthese, was trotz – oder vielleicht manchmal gerade

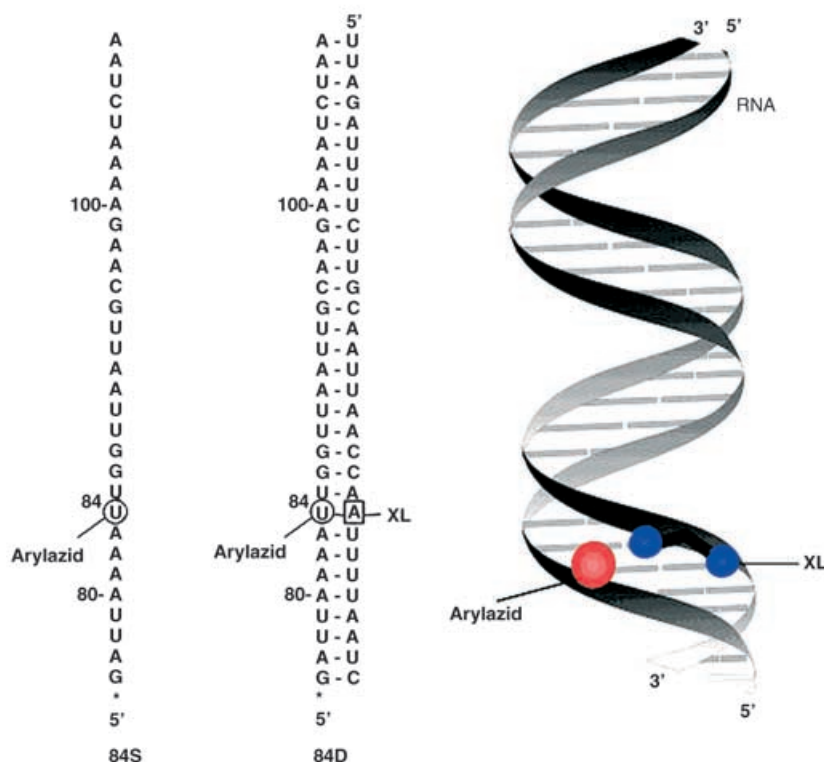
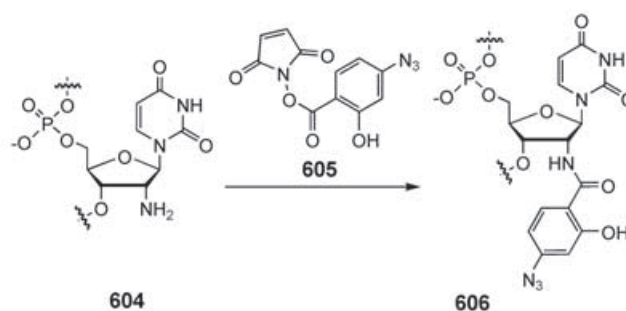


Abbildung 7. 3-Hydroxyarylazide **606** als Quervernetzer nach Platz, Weeks et al.^[574]
*: Position eines radioaktiven ³²P-Markers, XL = Quervernetzung nach Photolyse.

wegen – ihrer teilweise unerfreulichen Eigenschaften (Explosivität, Toxizität) zur Publikation einer großen Zahl neuer Anwendungen geführt hat. Besonders im Bereich der Cycloadditionen hat die Entwicklung neuartiger Reaktionsvarianten zu einer wahren „Explosion“ von neuen Anwendungen geführt. Man darf gespannt sein, wie sich gerade in der chemischen Biologie oder in den Materialwissenschaften organische Azide einsetzen lassen.

Addendum (7. April 2005)

Die Zahl der Publikationen über organische Azide hat nach Einreichen des Artikels weiter enorm zugenommen – durchschnittlich sind es mehr als 1000 Publikationen im Jahr. An dieser Stelle soll auf aktuelle, herausragende Berichte hingewiesen werden, die nach Einreichen des Artikels erschienen sind.^[575]

Organische Azide wurden als flexible Synthesebausteine bei der Synthese zum Teil sehr komplexer Naturstoffe eingesetzt;^[576] sie können durch moderne gentechnische Verfahren sogar biochemisch verändert als „proteogene“ Aminosäuren in Peptide eingebaut werden.^[577]

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Alkinen mit Aziden, eine Anwendung der „Huisgen-Reaktion“ im Bereich der „Click-Chemie“ wurde mehrfach in Übersichtsartikeln diskutiert.^[578] Die Zahl der Anwendungen dieser nützlichen Reaktion wächst stetig;^[579] sie wurde insbesondere in biochemischen Anwendungen weitergehend optimiert,^[580] sodass auch größere Biomoleküle auf diese Weise umgesetzt werden können. Darüber hinaus kann diese Reaktion sogar in Enzymtaschen ablaufen.^[581] Des Weiteren wurde der Mechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Alkinen mit Aziden eingehend untersucht.^[582] Ferner konnten auf diesem Weg auch Polymere hergestellt werden.^[583] Auch in anderen Cycloadditionen wurden Azide eingesetzt.^[584]

Die Staudinger-Reaktion^[585,586] und ihre Anwendung als Ligations-Methode zur Konjugation von Biomolekülen war besonders bei Bioorganikern gefragt^[587] und wurde bei der Synthese komplexerer Strukturen genutzt.^[588] Auch für diese Reaktion wurden mechanistische Untersuchungen durchgeführt.^[589]

Bei Radikalreaktionen,^[590] Mehrkomponenten-Reaktionen,^[591] Umlagerungen^[592] und Namensreaktionen wie den Reaktionen nach Curtius,^[593] Hemetsberger-Knittel,^[594] Schmidt,^[595] Mitsunobu^[596] und Wittig (Aza-Wittig-Reaktion)^[597] fanden sich weitere wichtige Anwendungen. In situ gebildetes und auch Polymer-gebundenes Diazidoiodinat wurde bei der sicheren Azidierung von Aldehyden und Benzylethern eingesetzt.^[598] Im Bereich der Hochenergiematerialien, z. B. bei der Synthese von Tetrazolylazid^[599] und als Vorstufen in der Materialforschung,^[600] sind organische Azide weiterhin bedeutende Struktur motive. Die Umlagerung von organischen Aziden zu Nitrenen wurde innerhalb organischer Cavitanden^[601] sowie spektroskopisch untersucht.^[602]

Unser Dank gilt G. Bucher, R. Breinbauer, A. Hirsch, T. M. Klapötke, J. Podlech und J. L. Radkiewicz für die Überlassung von Vorabdrucken, Grafiken und für Kommentare, sowie B. Lesch und S. Vanderheiden für das kritische Lesen des Manuskriptes. Wir danken den Gutachtern für ihre Verbesserungsvorschläge. Unsere Forschung wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Europäischen Union (Marie-Curie-Fellowship (Programm „Improving Human Research Potential and the Socio-Economic Knowledge Base) an C.G.) gefördert.

Eingegangen am 16. Februar 2004,
veränderte Fassung am 13. Dezember 2004

- [1] Ältere Übersichten zu diesem Thema: a) E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297–368; b) G. L'Abbé, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345–363.
- [2] a) P. Grieb, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, 13, 377; b) P. Grieb, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1865**, 135, 131.
- [3] a) T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023–3033; b) T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1894**, 50, 275.

- [4] P. A. S. Smith, *Org. React.* **1946**, 3, 337–349.
- [5] J. H. Boyer, F. C. Canter, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1–57.
- [6] T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 109–112.
- [7] a) *The Chemistry of the Azido Group* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1971**; b) *The Chemistry of Halides, Pseudo-halides and Azides*, Supplement D, (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester **1983**; c) *Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides, Part I* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1995**; d) *Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides, Part 2* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1995**.
- [8] Monographie: *Azides and Nitrenes – Reactivity and Utility* (Hrsg.: E. F. V. Scriven), Academic Press, New York, **1984**.
- [9] H. M. S. Kumar, B. V. S. Reddy, S. Anjaneyulu, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8305–8306.
- [10] Laut einer CA-Recherche werden seit Jahren durchschnittlich über 1000 Publikationen pro Jahr zum Thema Azide veröffentlicht.
- [11] a) T. M. Klapötke, B. Krumm, P. Mayer, I. Schwab, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6024–6026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5843–5846; b) R. Haiges, J. A. Boatz, A. Vij, M. Gerken, S. Schneider, T. Schroer, K. O. Christe, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6027–6031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5847–5851.
- [12] 1*H*-Triazirine sind bisher noch nicht beobachtet worden,^[13] N₃H sollte aber sogar weniger Spannungsenergie (198.3 kJ mol⁻¹) aufweisen als die homologen Cyclopropene: M. N. Glukhovtsev, R. D. Bach, L. Laiter, *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, 62, 373–384. Auch eine CAS-Suche lieferte keine Ergebnisse, in einigen Publikationen wurde der gesättigte Heterocyclus (Triaziridin) als Triazirin bezeichnet.
- [13] Siehe A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 1349–1354.
- [14] a) L. Pauling, L. O. Brockway, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 13–20; b) L. O. Brockway, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1933**, 19, 860–867.
- [15] M. T. Nguyen, D. Sengupta, T.-K. Ha, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 6499–6503.
- [16] a) T. M. Klapötke, D. Adam, unveröffentlichte Ergebnisse; b) D. Adam, Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München, **2001**.
- [17] Weitere Schwingungen liegen bei 1340–1180 cm⁻¹ und 680 cm⁻¹.
- [18] A. Breuning, R. Vicik, T. Schirmeister, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3301–3312, zit. Lit.
- [19] Elektronegativitäten nach Mulliken: Cl (8.3 eV), Br (7.5 eV), N₃ (7.7 eV). I. C. Tornieporth-Oetting, T. M. Klapötke, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 559–568; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 511–520.
- [20] a) P. A. S. Smith, *Open-Chain Nitrogen Compounds*, Bd. 2, Benjamin, New York, **1966**, 211–256; b) J. H. Boyer, R. Moriarty, B. de Darwent, P. A. S. Smith, *Chem. Eng. News* **1964**, 42, 6.
- [21] D. Adam, K. Karaghiosoff, T. M. Klapötke, G. Holl, M. Kaiser, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2003**, 27, 7–11.
- [22] A. Hammerl, T. M. Klapötke, H. Nöth, M. Warchhold, G. Holl, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2003**, 28, 165–173.
- [23] a) A. Hassner, M. Stern, H. E. Gottlieb, F. Frolow, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2304–2306; b) aliphatische Azide können colorimetrisch detektiert werden: S. Punna, M. G. Finn, *Synlett* **2004**, 99–100.
- [24] Dazu gehören insbesondere: anorganische Azide als neurotoxische Verbindungen; Azid-Ionen als Inhibitoren der Cytochrom-c-Oxidase (COX). Siehe auch: <http://pubs.acs.org/cen/safety/>.
- [25] Festes Iodazid ist explosiv und sollte nicht lösungsmittelfrei hergestellt werden. Siehe auch Lit. [184].

- [26] a) A. Hassner in *Organic Nitrogen Compounds I, Bd. E16a* (Hrsg.: D. Klamann), Georg Thieme, Stuttgart, **1990**, S. 1243–1290; b) A. Hassner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 9–16.
- [27] a) R. A. Abramovitch, B. A. Davis, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 149–185; b) E. F. V. Scriven in *Reactive Intermediates, Bd. 2* (Hrsg.: R. A. Abramovitch), Plenum, New York, **1982**, Kapitel 1, S. 1–54; c) P. A. S. Smith in *Azides and Nitrenes – Reactivity and Utility* (Hrsg.: E. F. V. Scriven), Academic Press, New York, **1984**, Kapitel 3, S. 95–204; d) G. B. Schuster, M. S. Platz, *Adv. Photochem.* **1992**, *18*, 69–143; e) W. T. Borden, N. P. Gritsan, C. M. Hadad, W. L. Karney, C. R. Kemnitz, M. S. Platz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 765–771; f) N. P. Gritsan, M. S. Platz, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, *36*, 255–304.
- [28] M. S. Platz, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 487–492.
- [29] a) S. X. Cai, D. J. Glenn, K. R. Gee, M. D. Yan, R. E. Cotter, N. L. Reddy, E. Weber, J. F. W. Keana, *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 545–548; b) M. S. Platz, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 193–194; Übersichten über Arylazide als Photoaffinitätsmarker: c) H. Bayley, J. V. Staros in *Azides and Nitrenes – Reactivity and Utility* (Hrsg.: E. F. V. Scriven), Academic Press, New York, **1984**, S. 433–490; d) *Applications of Photochemistry in Probing Biological Targets, Bd. 346* (Hrsg.: A. M. Tometsko, F. M. Richards), Annals of the New York Academy of Sciences, New York, **1980**; e) A. Radomska, R. R. Drake, *Methods Enzymol.* **1994**, *230*, 330–339; f) J. S. Fedan, G. K. Hogaboom, J. P. O'Donnell, *Biochemical Pharmacology* **1984**, *33*, 1167–1180.
- [30] S. X. Cai, D. J. Glenn, M. Kanskar, M. N. Wybourne, J. F. W. Keana, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1822–1829.
- [31] E. W. Meijer, S. Nijhuis, F. C. B. M. Vroonhoven, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7209–7210.
- [32] a) P. Nahar, N. M. Wali, R. P. Gandhi, *Anal. Biochem.* **2001**, *294*, 148–153; b) S. X. Cai, D. J. Glenn, J. F. W. Keana, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1299–1304.
- [33] a) E. Noelting, O. Michel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 86–87; b) E. Noelting, O. Michel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 88–92.
- [34] E. Noelting, E. Grandmougin, O. Michel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 3328–3342.
- [35] T. Zincke, P. Schwarz, *Ann.* **1899**, *307*, 28–49.
- [36] Übersicht: a) M. E. C. Biffin, J. Miller, D. B. Paul in *The Chemistry of the Azido Group* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1971**, S. 147–176; b) J. C. Kauer, R. A. Carboni, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2633–2637; c) M. Takahashi, D. Suga, *Synthesis* **1998**, 986–990.
- [37] T. Keumi, T. Umeda, Y. Inoue, H. Kitajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 89–95.
- [38] Für Übersichten siehe: a) I. Ugi in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Bd. 5* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 839–845; b) R. N. Butler in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry 11, Bd. 4* (Hrsg.: R. C. Storr), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 897–904; R. N. Butler in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Bd. 4* (Hrsg.: R. C. Storr), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 905–1006; c) R. Huisgen I. Ugi, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 705–706; d) R. Huisgen, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2914–2925; e) R. Huisgen, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 531–537; f) I. Ugi, R. Huisgen, K. Clusius, M. Vecchi, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 753–754.
- [39] R. N. Butler, A. Fox, S. Collier, L. A. Burke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2243–2247.
- [40] a) J. D. Wallis, J. D. Dunitz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 910–911; b) F. Biesemeier, U. Müller, W. Massa, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 1933–1934.
- [41] R. Huisgen, *The Adventure Playground of Mechanisms and Novel Reactions*, American Chemical Society, Washington, **1994**, S. 79–82.
- [42] A. Gescher, M. F. Stevens, C. P. Turnbull, P. Colin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 103–106.
- [43] S. M. Capostasi, T. P. Hansen, M. L. Brown, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2865–2867.
- [44] K. Knepper, M. E. P. Lormann, S. Bräse, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 460–463.
- [45] a) F. Avemaria, V. Zimmermann, S. Bräse, *Synlett* **2004**, 1163–1166; b) M. E. P. Lormann, C. H. Walker, M. Es-Sayed, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2002**, 1296–1297; c) S. Bräse, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 804–815.
- [46] a) K. A. H. Chehade, H. P. Spielmann, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4949–4953; b) D. R. Miller, D. C. Svenson, E. G. Gillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5372–5373.
- [47] a) C. K. Lowe-Ma, R. A. Nissan, W. S. Wilson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3755–3761; b) W. Stadlbauer, W. Fiala, M. Fischer, G. Hojas, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1253–1256.
- [48] C. L. Gibson, S. La Rosa, C. J. Suckling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1267–1270.
- [49] a) T. P. Kogan, T. C. Somers, M. C. Venuti, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6623–6632; b) W. Zhu, D. Ma, *Chem. Commun.* **2004**, 888–889.
- [50] a) P. A. S. Smith, C. D. Rowe, L. B. Bruner, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3430–3433; b) P. A. S. Smith, G. F. Budde, S.-S. P. Chou, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2062–2064.
- [51] J. Gavenonis, T. D. Tilley, *Organometallics* **2002**, *21*, 5549–5563.
- [52] W. Fisher, J.-P. Anselme, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5284–5285.
- [53] Q. Liu, Y. Tor, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2571–2572.
- [54] S. Maffei, A. M. Rivolta, *Gazz. Chim. Ital.* **1954**, *84*, 750–752.
- [55] Y. H. Kim, K. Kim, S. B. Shim, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4749–4752.
- [56] Y. I. T. Matsuya, K. Nagata, A. Ohsawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15701–15710.
- [57] V. Pozsgay, H. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5091–5092.
- [58] a) H. Wamhoff, W. Wambach, *Chem.-Ztg.* **1989**, *113*, 11–15; b) O. Dimroth, *Ann.* **1909**, *364*, 183–226.
- [59] L. Caglioti, F. Gasparrini, D. Misiti, G. Palmieri, *Synthesis* **1979**, 207–208.
- [60] M. de Rosa, P. Haberfield, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2639–2643.
- [61] a) M. O. Forster, *J. Chem. Soc.* **1906**, 233; b) R. Kühn, H. Jensen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 869.
- [62] a) G. L'Abbé, A. Hassner, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 103–109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 98–104; b) G. L'Abbé, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 831–838; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 775–782; c) T. L. Gilchrist, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51–55; d) B. C. G. Soderberg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 727–764; e) K. Banert, *Liebigs Ann.* **1997**, 2005–2018.
- [63] a) A. Hassner, L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4203–4204; b) F. W. Fowler, A. Hassner, L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077–2082; c) A. Hassner, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686–2691; d) A. Hassner, F. P. Boerwinkle, A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4879–4883.
- [64] G. Smolinsky, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3557–3559.
- [65] P. Molina, P. M. Fresneda, S. Delgado, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 489–499.
- [66] H. Hemetsberger, D. Knittel, *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 194–204.
- [67] C. R. Alonso-Cruz, A. R. Kennedy, M. S. Rodriguez, E. Suarez, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3729–3732.
- [68] a) J.-C. Florent, C. Monneret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1171–1172; b) J. Wengel, J. Lau, E. B. Pedersen, C. M. Nielsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3591–3594; c) B. Liberek, A. Sikorski, A. Melcer, K. Konitz, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 795–799.
- [69] F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos, J. Perez de Heredia, G. Rubialas, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 171–178.

- [70] A. Sjöholm Timén, E. Risberg, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5339–5341.
- [71] T. L. Gilchrist, R. Mendonça, *Synlett* **2000**, 1843–1845.
- [72] T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. J. Lopes, A. L. Cardoso, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6203–6208.
- [73] K. Banert, F. Köhler, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 173–176; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 174–177.
- [74] B. E. Blass, K. R. Coburn, A. L. Faulkner, W. L. Seibela, A. Srivastava, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2153–2155.
- [75] a) G. Righi, C. D'Achille, G. Pescatore, C. Bonini, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6999–7002; b) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791; c) G. P. Miller, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2404–2410.
- [76] W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8112–8113.
- [77] a) A. Avenzoza, J. H. Busto, F. Corzana, J. I. Garcia, J. M. Peregrina, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4506–4513; b) I. A. Sayyed, A. Sudali, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3111–3116.
- [78] Totalsynthese von rac-Sceptrin: P. S. Bara, A. L. Zografos, D. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726–3727.
- [79] a) K. S. Feldmann, A. G. Karatjas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2849–2852; b) G. J. Sanjayan, A. Stewart, S. Hachisu, R. Gonzalez, M. P. Watterson, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5847–5851.
- [80] Ustiloxin D: H. Tanaka, A. M. Sawayama, T. J. Wandless, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6864–6865.
- [81] C. Mazzini, L. Sambri, H. Regeling, B. Zwanenburg, G. J. F. Chittenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3351–3356.
- [82] O. N. Yuadina, A. A. Sherman, N. E. Nifantiev, *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 363–371.
- [83] M. Gibson, J. M. Goodman, L. J. Farrugia, R. C. Hartley, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2841–2844.
- [84] C. Chiappe, D. Pieraccini, P. Saullo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6710–6715.
- [85] A. Loris, A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4046–4051.
- [86] Mikrowellen-unterstützte Synthese von Alkylaziden: P. N. D. Singh, S. Muthukrishnan, R. S. Murthy, R. F. Klima, S. M. Mandel, M. Hawk, N. Yarbrough, A. D. Gudmundsdóttir, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9169–9171.
- [87] a) L. He, H. S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7627–7633; b) L. Alvarez de Cienfuegos, C. Rodriguez, A. J. Mota, R. Robles, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2743–2745.
- [88] D. Enders, D. Klein, *Synlett* **1999**, 719–720.
- [89] L. E. Martínez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897–5898.
- [90] a) D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361–14384; b) A. C. Rondon, J. S. Panek, *Chemtracts* **1997**, *10*, 1058–1061; c) N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508–10509.
- [91] B. M. L. Dioos, P. A. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4715–4717, zit. Lit.
- [92] Immobilisierte Varianten: B. M. L. Dioos, P. A. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8815–8817.
- [93] E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- [94] K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924–10925.
- [95] a) R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780–10781; b) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687–2688; c) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1432–1435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374–1377.
- [96] J. H. Spelberg, J. E. T. van Hylckama Vlieg, L. Tang, D. B. Janssen, R. M. Kellogg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 41–43.
- [97] a) S. E. Sen, S. M. Smith, K. A. Sullivan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12657–12698; b) J. Boruwa, J. C. Borah, B. Kalita, N. C. Barua, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7355–7358.
- [98] a) M. Caron, P. R. Carlier, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5185–5187; b) X. Ginesta, M. Pastó, M. A. Pericàs, A. Riera, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3001–3004.
- [99] C. E. Davis, J. L. Bailey, J. W. Lockner, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 75–82.
- [100] Übersicht: X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743.
- [101] G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar, J. S. Yadav, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 343–345.
- [102] A. Bisai, G. Pandey, M. K. Pandey, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5839–5841.
- [103] a) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724–2772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627; b) M. Sasaki, A. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14242–14243.
- [104] K. J. Hale, M. M. Domostoj, D. A. Tocher, E. Irving, F. Scheinmann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2927–2930.
- [105] C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681–690.
- [106] H. Tsukamoto, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5247–5249.
- [107] a) E. D. Soli, A. S. Manoso, M. C. Patterson, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171–3177; b) Anwendung: V. Y. Dudkin, D. Crich, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1787–1789.
- [108] O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 4235–4238.
- [109] D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335–656.
- [110] H. Loibner, E. Zibral, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2100–2113.
- [111] S.-H. Lee, J. Yoon, S.-H. Chung, Y.-S. Lee, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2139–2145.
- [112] C. Simon, S. Hosztafi, S. Makleit, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6475–6478.
- [113] Y. Yoshimura, K. Kitano, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3140–3152.
- [114] a) M. E. Maier, C. Hermann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 557–561; b) T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4152–4158.
- [115] J. A. Gómez-Vidal, R. B. Silverman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2481–2484.
- [116] a) Y. Lu, R. T. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9267–9269; b) Y. Lu, R. T. Taylor, *Heterocycles* **2004**, *62*, 869–876.
- [117] B. Jiang, C.-G. Yang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1396–1398.
- [118] a) S. Czernecki, S. Horms, J. M. Valery, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 650–655; b) A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888; c) S.-I. Murahashi, Y. Taniguchi, Y. Imada, Y. Tanigawa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292–3303; d) M. C. Viaud, P. Rollin, *Synthesis* **1990**, 130–133; e) M. Safi, R. Fahrang, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 527–530; f) B. M. Trost, S. R. Pulley, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8737–8740.
- [119] M. Toyota, C. Komori, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7110–7113.
- [120] a) T. Shioiri, Y. Hamada, *Synlett* **2001**, 184–201; b) M. D. Fletcher, M. M. Campbell, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763–795.
- [121] S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 737–740.
- [122] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Ohshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J. Y. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814–10826.
- [123] D. J. Guerin, T. E. Horstmann, S. J. Miller, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1107–1109.
- [124] L.-W. Xu, X.-G. Xia, J.-W. Li, S.-L. Xhou, *Synlett* **2003**, 2246–2248.

- [125] E. A. Couladouros, Z. F. Plyta, S. A. Haroutounian, V. P. Papageorgiou, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6–10.
- [126] I. Adamo, F. Benedetti, F. Berti, G. Nardin, S. Norbedo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9095–9097.
- [127] T. Kawasaki, H. Enoki, K. Matsumura, M. Ohyama, M. Inagawa, M. Sakamoto, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3027–3029.
- [128] Für die Verwendung von Cerammoniumnitrat siehe: V. Nair, L. Balagopal, R. Rojan, J. Mathew, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 21–30, zit. Lit.
- [129] P. Renaud, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 208, 81–112.
- [130] a) A. Hassner, A. S. Amarasekara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5185–5188; b) M. Tingoli, M. Tiecco, D. Chianelli, R. Balducci, A. Temperini, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6809–6813; c) Y. V. Mironov, A. A. Sherman, N. E. Nifantiev, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9107–9110; d) Diazidierung von Olefinen: W. E. Fristad, T. A. Brandvold, J. R. Peterson, S. R. Thompson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3647–3649; e) B. B. Snider, J. R. Duvall, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1265–1268.
- [131] T. M. Klapötke, B. Krumm, K. Polborn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 710–711.
- [132] M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3239–3241; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131–3133.
- [133] S. Czernecki, E. Ayadi, D. Randriamandimby, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8256–8260.
- [134] L. Chabaud, Y. Landais, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6995–6998.
- [135] A. R. Bassindale, P. A. Kyle, M. Soobramanien, P. G. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1173–1180.
- [136] C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4717–4727.
- [137] a) P. Renaud, C. Ollivier, P. Panchaud, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3610–3612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3460–3462; b) P. Panchaud, C. Ollivier, P. Renaud, S. Zigmantas, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2755–2759.
- [138] H. Monenschein, G. Sourkouni-Argirusi, K. M. Schuboth, T. O'Hare, A. Kirschning, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2101–2104.
- [139] A. Kirschning, H. Monenschein, C. Schmeck, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2720–2722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2594–2596.
- [140] A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8999–9002.
- [141] a) A. P. Marchand, V. D. Sorokin, S. D. Rajagopal, S. G. Bott, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 3141–3147, zit. Lit.; b) B. G. Reddy, K. P. Madhusudanan, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2630–2633.
- [142] C. Viuf, M. Bols, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 643–645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 623–625.
- [143] M. Baruah, M. Bols, *Synlett* **2002**, 1111–1112.
- [144] B. Patro, J. A. Murphy, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3599–3601.
- [145] V. V. Zhdankin, A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, J. K. Woodward, B. Mismash, J. T. Bolz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5192–5197.
- [146] a) C. J. Caveander, V. J. Shiner, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3567–3569; b) J. R. Zalom, C. David, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5173–5176; c) P. E. Eaton, A. M. Fisher, R. E. Hormann, *Synlett* **1990**, 737–738.
- [147] P. E. Eaton, R. E. Hormann, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1268–1269.
- [148] P. B. Alper, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6029–6032.
- [149] J. T. Lundquist, J. C. Pelletier, *Org. Lett.* **2001**, 3, 781–783.
- [150] W. S. Horne, C. S. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9372–9376.
- [151] Y. Ding, E. E. Swayze, S. A. Hofstadler, R. H. Griffey, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4049–4052.
- [152] W. A. Greenberg, E. S. Priestley, P. S. Sears, P. B. Alper, C. Rosenbohm, M. Hendrix, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6527–6541.
- [153] G. Shapiro, D. Büchler, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5421–5424.
- [154] G. Shapiro, D. Büchler, C. Dalvit, P. Frey, M. del Carmen Fernandez, B. Gomez-Lor, E. Pombo-Villar, U. Stauss, R. Swoboda, C. Waridel, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 147–156.
- [155] D. Maclean, J. R. Schullek, M. M. Murphy, Z. J. Ni, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2805–2810.
- [156] V. Atlan, S. Racouchot, M. Rubin, C. Bremer, J. Ollivier, A. de Meijere, J. Salaün, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1131–1135.
- [157] A. Stolle, J. Ollivier, P. P. Piras, J. Salaün, A. de Meijere, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4051–4067.
- [158] M. Gardiner, R. Grigg, M. Kordes, V. Sridharan, N. Vicker, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7729–7735.
- [159] H. M. Chang, C. H. Cheng, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3799–3807.
- [160] a) S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11940–11945; b) S. Kamijo, T. Jin, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9453–9454; c) S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2386–2393.
- [161] K. Jayakanthan, K. P. Madhusudanan, Y. D. Vankar, *Tetrahedron* **2004**, 60, 397–403.
- [162] D. H. Drewry, S. W. Gerritz, J. A. Linn, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3377–3380.
- [163] C. E. Lee, E. K. Kick, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9735–9747.
- [164] D. R. Tortolani, S. A. Biller, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5687–5690.
- [165] C. Le Hetet, M. David, F. Carreaux, B. Carboni, A. Sauleau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5153–5156.
- [166] H. S. Oh, H. G. Hahn, S. H. Cheon, D. C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5069–5072.
- [167] D. A. Annis, O. Helluin, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2010–2012; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1907–1909.
- [168] A. Graven, M. Meldal, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3198–3203.
- [169] S.-J. Ryoo, J. Kim, J.-S. Kim, Y.-S. Lee, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 187–190.
- [170] a) C. Bolm, I. Schiffrers, I. Atodiresei, C. Hackenberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3455–3467; b) C. Bolm, I. Schiffrers, C. L. Dinter, L. Defrère, A. Gerlach, G. Raabe, *Synthesis* **2001**, 1719–1730; c) C. Bolm, C. L. Dinter, I. Schiffrers, L. Defrère, *Synlett* **2001**, 1875–1877.
- [171] B. P. Banddgar, S. S. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3413–3414.
- [172] A. Padwa, M. A. Brodney, B. Liu, K. Satake, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3595–3607.
- [173] B. L. Kedrowski, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5403–5406.
- [174] K. Kuramochi, Y. Osada, T. Kitahara, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9447–9454.
- [175] K. Kuramochi, H. Watanabe, T. Kitahara, *Synlett* **2000**, 397–399.
- [176] I. Stefanuti, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3735–3738.
- [177] a) Y. Wu, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4241–4244; b) Y. Wu, X. Liao, R. Wang, X.-S. Xie, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3245–3253.
- [178] A. Bhattacharjee, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1217–1220.
- [179] Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4478–4480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4308–4310.
- [180] a) J. Lutz, H.-J. Musiol, L. Moroder in *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry. Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, Bd. E22a* (Hrsg.: M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo), Thieme, Stuttgart, **2001**, S. 427–442; b) Y. S. Klausner, M. Bodansky, *Synthesis* **1974**, 549–559; c) S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447–2467.

- [181] A. Calcagni, G. Lucente, G. Luisi, F. Pinnen, D. Rossi, E. Gavuzzo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2223–2227.
- [182] D. S. Larsen, R. J. Lins, R. J. Stoodley, N. S. Trotter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2204–2212.
- [183] H. Shao, M. Colucci, S. J. Tong, H. S. Zhang, A. L. Castelano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7235–7238.
- [184] L. Marinescu, J. Thinggaard, I. B. Thomsen, M. Bols, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9453–9455.
- [185] a) R. M. Pike, N. Sobinski, P. J. McManus, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 253, 183–216; b) C. Moberg, H. Adolffson in *Organometallics: Compounds of Group 15 (As, Sb, Bi) and Silicon Compounds, Bd. 4* (Hrsg.: I. Fleming), Thieme, Stuttgart, **2002**, S. 435–449.
- [186] O. Tsuge, S. Urano, K. Oe, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5130–5136.
- [187] W. C. Groutas, D. Felker, *Synthesis* **1980**, 861–868.
- [188] N. Wiberg, S. K. Vasisht, H. Bayer, R. Meyers, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2718–2729.
- [189] L. A. Lazukina, V. P. Kukhar, *Zh. Obshch. Khim.* **1990**, 60, 693–694.
- [190] a) L. Birkofer, P. Wegner, *Org. Synth.* **1970**, 50, 107–110; b) L. Birkofer, A. Ritter, P. Richter, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 2750–2756.
- [191] O. Dimroth, G. Fester, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2219–2223.
- [192] L. Birkofer, P. Wegner, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2512–2517.
- [193] a) L. Birkofer, A. Ritter, S. M. Kim, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 3099–3100; b) L. Birkofer, S. M. Kim, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2100–2101; c) siehe H. Vogt, A. Fischer, P. G. Jones, *Z. Naturforsch. B* **1996**, 51, 865–868.
- [194] R. Appel, A. Hauss, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 405–411.
- [195] a) L. Birkofer, F. Müller, W. Kaiser, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2781–2783; b) P. A. Evans, D. P. Modi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6662–6663.
- [196] A. Missio, C. Marchioro, T. Rossi, M. Panunzio, S. Selva, P. Seneci, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 71, 38–43.
- [197] Zu Explosivität von Sulfonylaziden: a) H. Spencer, *Chem. Ber.* **1981**, 17, 106; b) D. Rewicki, C. Tuchscherer, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 31–32; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 44–45.
- [198] H. M. L. Davies, W. R. Cantrell, Jr., K. R. Romines, J. S. Baum, *Org. Synth.* **1992**, 70, 93–100.
- [199] a) Dodecylbenzolsulfonylazid ist die unempfindlichste Verbindung in dieser Reihe: R. G. Bistline, Jr., W. R. Noble, W. M. Linfield, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1974**, 51, 126–132; b) zur Herstellung: G. G. Hazen, F. W. Bollinger, F. E. Roberts, W. K. Russ, J. J. Seman, S. Staskiewicz, *Org. Synth.* **1996**, 73, 144–151.
- [200] G. M. Green, N. P. Peet, W. A. Metz, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2509–2511.
- [201] Übersicht: T. Ye, M. A. McKerverey, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091–1160.
- [202] Aktuelles Beispiel: C. C. Hughes, J. J. Kennedy-Smith, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4113–4115.
- [203] a) A. B. Charette, R. P. Wurz, T. Ollevier, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9252–9254; b) A. B. Charette, R. P. Wurz, T. Ollevier, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4468–4484; c) R. P. Wurz, W. Lin, A. B. Charette, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8845–8848, zit. Lit.
- [204] N. A. Swain, R. C. D. Brown, G. Bruton, *Chem. Commun.* **2002**, 2042–2043.
- [205] P. Panchaud, P. Renaud, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 925–928.
- [206] P. Panchaud, L. Chabaud, Y. Landais, C. Ollivier, P. Renaud, S. Zigmantas, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3606–3614.
- [207] P. Panchaud, P. Renaud, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3205–3207.
- [208] a) D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011–4030; b) Übersicht zur Aminierung: E. Erdik, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8747–8762.
- [209] a) K. Dehnicke, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 527–534; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 507–514; b) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523–2584; c) T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis* **1999**, 1271–1287; d) T. Muraki, H. Togo, M. Yokoyama, *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, 17, 213–243; e) V. V. Zhdankin, *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, 17, 133–151.
- [210] O. Wolff, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2004**, 1303–1305.
- [211] a) D. Landini, A. Maia, F. Montanari, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2796–2801; b) K. Banert, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1564–1574; c) W. Kirmse, K. H. Kampmann, V. Zellmer, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1301–1306; d) T. Ando, T. Kimura, H. Yamataka, *Adv. Chem. Ser.* **1987**, 215, 103–114.
- [212] A. J. Papa, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1426–1430.
- [213] C. Li, T.-L. Shih, J. U. Jeong, A. Arasappan, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2645–2646.
- [214] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565–598.
- [215] R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 4014–4021.
- [216] a) V. Melai, A. Brillante, P. Zanirato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2447–2449; b) A. R. Katritzky, Y. Zhang, S. K. Singh, *Heterocycles* **2003**, 60, 1225–1239; c) G. Molteni, A. Ponti, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2770–2774; d) J. S. Tullis, J. C. VanRens, M. G. Natchus, M. P. Clark, B. De, L. C. Hsieh, M. J. Janusz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1665–1668; e) A. Krasinski, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1237–1240; f) R. S. Dahl, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8356–8357.
- [217] Übersicht: a) C.-K. Sha, A. K. Mohanakrishnan in *Synthetic Application of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2003**, S. 623–679; b) R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer in *Chemistry of Alkenes* (Hrsg.: S. Patai), Wiley-Interscience, New York, **1964**, S. 806–877.
- [218] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15046–15047, zit. Lit.
- [219] a) K. Harju, M. Vahermo, I. Mutikainen, J. Yli-Kauhaluoma, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 826–833; b) F. Z. Dörwald (Nova Nordisk), WO 9740025 [*Chem. Abstr.* **1997**, 128, 13278].
- [220] A. R. Katritzky, S. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9077–9079.
- [221] P. Schneider, J. H. Schomaker, S. Deming, W. J. Libbey, G. P. Nowack, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 306–311.
- [222] P. P. Nicholas, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3396–3398.
- [223] R. Ducray, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4882–4885; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4688–4691.
- [224] a) W. Peng, S. Zhu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4395–4404, zit. Lit.; b) P. Zanirato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1420–1425.
- [225] a) R. A. Wohl, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1826–1828; b) R. A. Wohl, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 3111–3114; c) V. P. Semenov, T. D. Andreeva, K. A. Ogloblin, *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 217–220; d) V. P. Semenov, M. A. Mishin, K. A. Ogloblin, *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 2384–2388; e) V. P. Semenov, K. A. Ogloblin, *Zh. Org. Khim.* **1987**, 23, 898–899; f) V. P. Semenov, K. A. Ogloblin, *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 2389–2397; g) Y. Xu, Y. Wang, S. Zhu, *Synthesis* **2000**, 513–516.
- [226] H. Vogt, S. Bräse, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [227] a) L. Benati, D. Nanni, P. Spagnolo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 457–461; b) L. Benati, G. Calestani, D. Nanni, P. Spagnolo, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4679–4684; c) L. Benati, D. Nanni, P. Spagnolo, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5132–5138.
- [228] S. Zhu, G. Jin, Y. Xu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4389–4394.
- [229] D. S. Reddy, W. R. Judd, J. Aubé, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3899–3902.
- [230] a) A. G. Schultz, W. G. McMahon, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1676–1678; b) A. G. Schultz, R. Ravichandran, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5008–5009; c) C.-K. Sha, S.-L. Ouyang, D.-Y. Hsieh, T.-H. Hseu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 492–494; d) C.-K. Sha, S.-L. Ouyang, D.-Y. Hsieh, R.-C. Chang, S.-C. Chang, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1490–1494; e) L. Benati, G. Calestani, P. C. Montevicchi, P. Spagnolo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1381–1385; f) P. E. Hansen, K. Undheim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 305–308; g) L. Benati, P. C.

- Montevecchi, P. Spagnolo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 71–77; h) L. Benati, P. C. Montevecchi, P. Spagnolo, E. Foresti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2845–2850; i) G. A. Molander, C. T. Bibeau, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5385–5388.
- [231] Zur Chemie der Triazene: D. B. Kimball, M. M. Haley, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3484–3498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3338–3351.
- [232] R. Huisgen, R. Knorr, *Naturwissenschaften* **1962**, 48, 716.
- [233] T. Kitamura, M. Todaka, I. Shin-machi, Y. Fujiwara, *Heterocycl. Commun.* **1998**, 4, 205–208.
- [234] S. Businelli, E. Di Martino, P. Zanirato, *ARKIVOC* **2001**, 2, 1027–1035.
- [235] a) S. Freeze, P. Norris, *Heterocycles* **1999**, 51, 1807–1817; b) M. Moore, P. Norris, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7027–7030.
- [236] a) F. Zaragoza, S. V. Petersen, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10823–10826; b) M. W. Wilson, A. S. Hernández, A. P. Calvet, J. C. Hodges, *Mol. Diversity* **1998**, 3, 95–112; c) K. Hojo, M. Maeda, S. Iguchi, T. Smith, H. Okamoto, K. Kawasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1740–1744.
- [237] N. Gouault, J.-F. Cupif, A. Sauleau, M. David, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7293–7297.
- [238] a) B. E. Blass, K. R. Coburn, A. L. Faulkner, C. L. Hunn, M. G. Natchus, M. S. Parker, D. E. Portlock, J. S. Tullis, R. Wood, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4059–4061; b) L. Garanti, G. Molteni, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1133–1135.
- [239] Intramolekulare dipolare Cycloadditionen: I. N. N. Namboothiri, A. Hassner, *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 1–49.
- [240] S. Röper, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2773–2776.
- [241] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3064.
- [242] V. V. Rostovtsev, L. G. Freen, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596–2599.
- [243] a) Q. Wang, T. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3192–3193; b) Dendrimer-Synthese: P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4018–4022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3928–3932; c) dendronisierte lineare Polymere: B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15020–15021; d) Fluorophor-Synthese: Z. Zhou, C. J. Fahrni, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8862–8863; e) D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5323–5331.
- [244] Anwendungen: a) F. Fazio, M. C. Bryan, O. Blixt, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397–14402; b) A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2929–2932.
- [245] L. V. Lee, M. L. Mitchell, S.-J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9588–9589.
- [246] A. E. Speers, G. C. Adam, B. F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4686–4687.
- [247] F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Muñoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernández-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asín, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951–1954.
- [248] Beispiele: a) K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1638–1639; b) neue Katalysatoren: W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9152–9153; c) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853–2855; d) B. Khanetsky, D. Dallinger, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 884–892.
- [249] Übersicht Click-Chemie: H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004–2021.
- [250] Übersichten: a) R. Breinbauer, M. Köhn, *ChemBioChem* **2003**, 4, 1147–1149; b) R. Breinbauer, M. Köhn, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3168–3178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3106–3116.
- [251] a) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radić, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1095–1098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1053–1057; b) F. Tian, M.-L. Tsao, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15962–15963.
- [252] a) A. J. Link, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11164–11165; b) A. J. Link, M. K. S. Vink, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11164–11165;
- [253] S. Loeber, P. Rodriguez-Loaiza, P. Gmeiner, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1753–1755.
- [254] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7786–7787.
- [255] K. Banert, M. Hagedorn, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1710–1711; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1675–1676.
- [256] F. R. Benson in *Heterocyclic Compounds*, Bd. 8 (Hrsg.: R. C. Elderfield), Wiley, New York, **1966**.
- [257] R. N. Butler in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bd. 4 (Hrsg.: R. C. Storr), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 621–678, 905–1006.
- [258] a) Übersicht: R. J. Herr, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3379–3393; b) A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808–1809.
- [259] a) K.-L. Yu, R. L. Johnson, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1051–1056; b) J. Zabrocki, G. D. Smith, J. B. Dunbar, Jr., H. Iijima, G. R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5875–5880; c) P. A. Bartlett, F. Acher, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 771–775.
- [260] a) R. D. Smith, C. S. Sweet, A. Goldberg, P. B. M. W. M. Timmermans, *Drugs Today* **1996**, 32, 1–42; b) K. Dickstein, P. B. M. W. M. Timmermans, R. Segal, *Expert Opin. Invest. Drugs* **1998**, 7, 1897–1914.
- [261] a) V. A. Ostrovskii, M. S. Pevzner, T. P. Kofmna, M. B. Shcherbinin, I. V. Tselinskii, *Targets Heterocycl. Syst.* **1999**, 3, 467–526; b) M. Hiskey, D. E. Chavez, D. L. Naud, S. F. Son, H. L. Berghout, C. A. Bome, *Proc. Int. Pyrotech. Semin.* **2000**, 27, 3–14; c) G. I. Koldobskii, V. A. Ostrovskii, *Usp. Khim.* **1994**, 63, 847–865.
- [262] R. G. Smith, K. Cheng, W. R. Schoen, S. S. Pong, G. Hickey, T. Jacks, B. Butler, W. W.-S. Chan, L. Y.-P. Chaung, F. Judith, J. Taylor, M. J. Wyvrat, M. H. Fisher, *Science* **1993**, 260, 1640–1643.
- [263] G. B. Green, J. H. Toney, J. W. Kozarich, S. K. Grant, *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, 375, 355–358.
- [264] a) J. H. Toney, P. M. D. Fitzgerald, N. Grover-Sharma, S. H. Olson, W. J. May, J. G. Sundelof, D. E. Vanderwall, K. A. Cleary, S. K. Grant, J. K. Wu, J. W. Kozarich, L. Pompliano, G. G. Hammond, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 185–196; b) J. H. Toney, K. A. Cleary, G. G. Hammond, X. Yuan, W. J. May, S. M. Hutchins, W. T. Ashton, D. E. Vanderwall, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2741–2746.
- [265] P. Christophersen, B. H. Dahl (Neurosearch, DK), WO Patent 002470.7, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 308142].
- [266] R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291–2297.
- [267] W. R. Carpenter, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2085–2088.
- [268] P. A. S. Smith, J. M. Clegg, J. H. Hall, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 524–529.
- [269] a) H. Quast, L. Bieber, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1485–1488; b) M. M. Krayushkin, A. M. Beskopylnyi, S. G. Zlotin, O. A. Luk'yanov, V. M. Zhulin, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1980**, 11, 2668; c) A. S. Katner (Lilly, USA), U. S. Patent 3,962,272, **1974** [*Chem. Abstr.* **1976**, 85, 123929]; d) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2214–2217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2110–2113; e) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2217–2220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2113–2116.

- [270] a) *The Chemistry of the Cyano Group* (Hrsg.: Z. Rappoport), Interscience, London, **1970**, S. 351; b) Z. Foldi, W. Kereszty (Gyogyszter), U. S. Patent 2,020,937, **1935** [*Chem. Abstr.* **1935**, 30, 4174]; c) R. Fusco, L. Garanti, G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1906–1909; d) L. Garanti, G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4767–4769; e) B. Davis, T. W. Brandstetter, C. Smith, L. Hackett, B. G. Winchester, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7507–7510; f) T. C. Porter, R. K. Smalley, M. Tegui- che, B. Purwono, *Synthesis* **1997**, 773–777.
- [271] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4091–4094.
- [272] F. Himo, Z. P. Demko, L. Noodleman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9076–9080.
- [273] a) T. W. Brandstetter, B. Davis, D. Hyett, C. Smith, L. Hackett, B. G. Winchester, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7511–7514; b) B. G. Davis, R. J. Nash, A. A. Watson, C. Smith, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4501–4520; c) B. G. Davis, A. Hull, C. Smith, R. J. Nash, A. A. Watson, D. A. Winkler, R. C. Griffiths, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2947–2960; d) B. G. Davis, T. W. Brandstetter, L. Hackett, B. G. Winchester, R. J. Nash, A. A. Watson, R. C. Griffiths, C. Smith, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4489–4500.
- [274] a) J. S. Mihina, R. M. Herbst, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 1082–1092; b) W. G. Finnegan, R. A. Henry, R. Lofquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3908–3911; c) V. E. Wiberg, H. Michaud, *Z. Naturforsch. B* **1954**, 9, 496–497; d) J. V. Dunica, M. E. Pierce, J. B. Santella III, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2395–2400; e) S. J. Wittenberger, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26, 499–531.
- [275] A. Hantzsch, A. Vagt, *Ann.* **1901**, 314–339.
- [276] M. Alterman, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7984–7989.
- [277] F. Himo, Z. P. Demko, L. Noodleman, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9983–9987.
- [278] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7945–7950.
- [279] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2525–2527.
- [280] a) S. J. Wittenberger, B. G. Donner, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4139–4141; b) F. A. J. Kerdesky, A. Haight, B. A. Narayanan, C. W. Nordeen, D. Scarpetti, L. S. Seif, S. J. Wittenberger, H. E. Morton, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2027–2039; c) D. Amantini, R. Beleggia, F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2896–2898.
- [281] J. W. Lampe, C. K. Biggers, J. M. Defauw, R. J. Foglesong, S. E. Hall, J. M. Heerding, S. P. Hollinshead, H. Hu, P. F. Hughes, G. E. Jagdmann, Jr., M. G. Johnson, Y.-S. Lai, C. T. Lowden, M. P. Lynch, J. S. Mendoza, M. M. Murphy, J. W. Wilson, L. M. Ballas, K. Carter, J. W. Darges, J. E. Davis, F. R. Hubbard, M. L. Stamper, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2624–2643.
- [282] a) O. Kivrakidou, S. Bräse, F. Hülshorst, N. Griebenow, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1143–1146; b) zur Synthese von 5-Aminotetrazolen aus Aziden: A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, K. V. Kovalenko, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4941–4943; c) weitere Festphasensynthesen: Y. Yu, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7787–7789.
- [283] W. H. Pearson, W.-k. Fang, J. W. Kampf, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2682–2684.
- [284] P. Desai, J. Aubé, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1657–1659.
- [285] F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 4162–4167.
- [286] a) N. P. Gritsan, E. A. Pritchina, *Russ. Chem. Rev.* **1992**, 61, 500–516; b) M. F. Budyka, M. M. Kantor, M. V. Alifimov, *Russ. Chem. Rev.* **1992**, 61, 25–39.
- [287] G. Bucher in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), 2. Aufl., CRC, Boca Raton, **2004**, S. 44/1–44/31.
- [288] N. P. Gritsan, I. Likhovotvorik, Z. Zhu, M. S. Platz, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 3039–3041.
- [289] Für die Photolyse von Diaziden siehe: R. S. Kalgutkar, P. M. Lahti, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4771–4772.
- [290] Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5889–5890.
- [291] Übersicht: W. Lwowski, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 922–931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 897–906.
- [292] Theoretische Betrachtung: X. Lu, F. Tian, X. Xu, N. Wang, Q. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10459–10464.
- [293] M. Holzinger, J. Abraham, P. Whelan, R. Graupner, L. Ley, F. Hennrich, M. Kappes, A. Hirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8566–8580.
- [294] J. Averdun, J. Mattay, D. Jacobi, W. Abraham, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2543–2552.
- [295] K. R. Henery-Logan, R. A. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 801–806.
- [296] Übersichten zu dieser Substanzklasse: a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta, J. Manuel de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401–2414; b) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 271–297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 238–264; c) K. L. M. Rai, A. Hassner, *Adv. Strained Interesting Org. Mol.* **2000**, 8, 187–257; d) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta, J. Manuel de los Santos, *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 219–269.
- [297] Mikrowellen-unterstützte Zersetzung von Alkenylaziden: N. D. P. Singh, C. L. Carter, A. D. Gudmundsdóttir, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6763–6765.
- [298] A. Hassner, N. H. Wiegand, H. E. Gottlieb, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3176–3180.
- [299] B. A. Belinka, A. Hassner, J. M. Hendler, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 631–632.
- [300] K. Banert, F. Köhler, B. Meier, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3781–3783.
- [301] Y. S. P. Álvarez, M. J. Alves, N. Z. Azoia, J. F. Bickley, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1911–1919.
- [302] A. S. Timen, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9958–9963.
- [303] a) V. V. Rozhkov, A. M. Kuvshinov, S. A. Shevelev, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 94–96; b) V. V. Rozhkov, A. M. Kuvshinov, V. I. Gulevskaya, I. I. Chervin, S. A. Shevelev, *Synthesis* **1999**, 2065–2070.
- [304] B. J. Clark, R. J. Grayshan, *J. Chem. Res. Miniprint* **1981**, 3786–3795.
- [305] a) E. Noelting, O. Kohn, *Chem.-Zig.* **1894**, 18, 1095; b) P. A. S. Smith, J. H. Boyer, *Org. Synth.* **1951**, 31, 14–16.
- [306] a) M. Chaykovsky, H. G. Adolph, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1491–1495; b) G. Rauhut, F. Eckert, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 9086–9092; c) M. R. Kamal, M. M. El-Abadelah, A. A. Mohammad, *Heterocycles* **1999**, 50, 819–832.
- [307] R. K. Smalley, *Sci. Synth.* **2002**, 11, 337–382.
- [308] L. K. Dyall, G. J. Karpa, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 1231–1241.
- [309] a) A. Schaarschmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 1635–1636; b) S. L. Klimenko, E. A. Pritchina, N. P. Gritsan, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1639–1644.
- [310] L. K. Dyall, J. A. Ferguson, T. B. Jarman, *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 1197–1202.
- [311] P. Molina, A. Tárraga, J. L. López, J. C. Martínez, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 584, 147–158.
- [312] N. S. Wilson, C. R. Sarko, G. P. Roth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 581–583.
- [313] a) P. B. Ghosh, M. W. Whitehouse, *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 305–311; b) H. Cerecetto, R. Di Maio, M. Gonzalez, M. Rizzo, P. Saenz, G. Seoane, A. Denicola, G. Peluffo, C. Quijano, C. Olea-Azar, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1941–1950.
- [314] G. Timári, T. Soós, G. Hajós, A. Messmer, J. Nacs, J. Molnár, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2831–2836.
- [315] S. C. Bergmeier, D. M. Stanchina, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2852–2859.
- [316] T. Hudlicky, J. O. Frazier, G. Seoane, M. Tiedje, A. Seoane, L. W. Kwart, C. Beal, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3755–3762.

- [317] Y. Naruta, N. Nagai, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1143–1148.
- [318] a) A. Nakagawa, Y. Iwai, H. Hashimoto, N. Miyazaki, R. Oiwa, Y. Takahashi, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, S. Ōmura, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1408–1415; b) S. Ōmura, A. Nakagawa, H. Hashimoto, R. Oiwa, Y. Iwai, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1395–1396.
- [319] a) S. Ōmura, A. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2199–2202; b) Y. Morimoto, F. Matsuda, H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6031–6034; c) Y. Morimoto, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10631–10652; d) Y. Morimoto, F. Matsuda, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10609–10630; e) Y. Morimoto, F. Matsuda, H. Shirahama, *Synlett* **1991**, 201–203.
- [320] M.-L. Tsao, N. Gritsan, T. R. James, M. S. Platz, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9343–9358.
- [321] K. Isomura, S. Kobayashi, H. Taniguchi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3499–3502.
- [322] a) H. Hemetsberger, D. Knittel, H. Weidmann, *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 161–165; b) H. Hemetsberger, D. Knittel, H. Weidmann, *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 1599–1603.
- [323] A. R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *22*, 1372–1373.
- [324] Aktuelle Beispiele: a) I. Borza, S. Kolok, A. Gere, E. Agai-Csongor, B. Agai, G. Tarkanyi, C. Horvath, G. Barta-Szalai, E. Bozo, C. Kiss, A. Bielik, J. Nagy, S. Farkas, G. Domany, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3859–3861; b) F. Hong, J. Zaidi, B. Cusack, E. Richelson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3849–3858; c) K. L. Milkiewicz, D. J. Parks, T. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4257–4260.
- [325] F. A. F. da Rosa, R. A. Rebelo, M. G. Nascimento, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 11–15.
- [326] a) T. Martin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1391–1392; b) T. Martin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 241–246.
- [327] E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1800–1805.
- [328] a) D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2717–2727; b) R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 931–936.
- [329] D. Knittel, *Synthesis* **1985**, 186–188.
- [330] H. Hemetsberger, I. Spira, W. Schoenfelder, *J. Chem. Res. Synop.* **1977**, 247.
- [331] R. J. Sundberg, H. F. Russell, W. V. Ligon, Jr., L.-S. Lin, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 719–724.
- [332] P. A. S. Smith, C. D. Rowe, D. W. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5169–5172.
- [333] A. Tárraga, P. Molina, J. L. López, M. D. Velasco, D. Bautista, P. G. Jones, *Organometallics* **2002**, *21*, 2055–2065.
- [334] S. Kar, S. Lahiri, *J. Indian Chem. Soc.* **1999**, *76*, 607–610.
- [335] E. T. Pelkey, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5603–5606.
- [336] M. De Carvalho, A. E. P. M. Sorrihla, J. A. R. Rodrigues, *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 415–420.
- [337] P. M. Fresneda, P. Molina, S. M. Angeles Saez, *Synlett* **1999**, 1651–1653.
- [338] P. M. Fresneda, P. Molina, J. A. Bleda, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2355–2363.
- [339] J. K. MacLeod, L. C. Monahan, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 329–337.
- [340] a) E. J. Forbes, J. C. Tatlow, R. T. Wragg, *Tetrahedron* **1960**, *16*, 73–78; b) J. S. Swenton, T. J. Ikeler, B. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3103–3109; c) O. Meth-Cohn, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1497–1516; d) D. G. Hawkins, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Res. Miniprint* **1982**, 1218–1225; e) A. Albini, G. Bettinetti, G. Minoli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2803–2808.
- [341] E. Bremus-Köbberling, A. Gillner, R. Poprawe, F. Avemaria, S. Bräse, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [342] W. Lwowski, T. W. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3164–3165.
- [343] S. C. Ghosh, A. De, *Chem. Commun.* **2000**, 979–980.
- [344] F. Ragaini, A. Penoni, E. Gallo, S. Tollari, C. Li Gotti, M. Lapadula, E. Mangioni, S. Sergio, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 249–259.
- [345] a) H. Nozaki, S. Fujita, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 45–49; b) N. Torimoto, T. Shingaki, T. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2572–2578; c) A. G. Anastassiou, H. E. Simmons, F. D. Marsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2296–2297.
- [346] D. F. Berndt, P. Norris, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3961–3962.
- [347] S. Murata, R. Yoshidome, Y. Satoh, N. Kato, H. Tomioka, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1428–1434.
- [348] C. J. Moody, J. G. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2895–2901.
- [349] C. J. Moody, G. J. Warrellow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2929–2936.
- [350] D. M. B. Hickey, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 3–4.
- [351] L. Henn, D. M. B. Hickey, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2189–2197.
- [352] S. Z. Zhu, Y. Xu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13725–13734.
- [353] T. Bach, C. Körber, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5015–5016.
- [354] T. Bach, C. Körber, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2358–2367.
- [355] J. P. Bacci, K. L. Greenman, D. L. van Vranken, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4955–4958.
- [356] a) M. Murakami, T. Uchida, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7071–7074; b) Y. Tamura, T. Uchida, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3301–3303; zum Mechanismus: c) T. Uchida, Y. Tamura, M. Ohba, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7965–7968.
- [357] M. Murakami, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3947–3949.
- [358] E. Leyva, M. S. Platz, G. Persy, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3783–3790.
- [359] J. C. Hayes, R. S. Sheridan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5879–5881.
- [360] L. Yu-Zhou, J. P. Kirby, M. W. George, M. Pollakoff, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8092–8098.
- [361] A. K. Schrock, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5228–5234.
- [362] R. Born, C. Burda, P. Senn, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5061–5062.
- [363] N. P. Gritsan, Z. Zhu, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1202–1207.
- [364] W. L. Karney, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1378–1387.
- [365] H. H. Wenk, W. Sander, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2873–2876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2742–2745.
- [366] M.-L. Tsao, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12014–12025.
- [367] A. Maltsev, T. Bally, M.-L. Tsao, M. S. Platz, A. Kuhn, M. Vosswinkel, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 237–249, zit. Lit.
- [368] R. A. Evans, C. Wentrup, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1062–1064.
- [369] S. V. Chapyshev, A. Kuhn, M. W. Wong, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1572–1579.
- [370] W. L. Karney, W. T. Borden, *Adv. Carbene Chem.* **2001**, *3*, 205–251.
- [371] a) R. Herges, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 261–283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 255–276, zit. Lit.; b) R. Herges, D. Geuenich, G. Bucher, C. Tonsdorff, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1224–1228.

- [372] P. Bednarek, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9083–9089.
- [373] a) K. Knepper, S. Bräse, unveröffentlichte Ergebnisse; b) R. Colman, E. F. V. Scriven, H. Suschitzky, D. R. Thomas, *Chem. Ind.* **1981**, 249–250.
- [374] a) H. W. Moore, *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2*, 415–455; b) H. W. Moore, W. Weyler, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4132–4133; c) H. W. Moore, L. Hernandez, A. Sing, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3728–3730; d) M. D. Gheorghiu, L. Parvulescu, C. Draghici, M. Mihai, A. Popescu, *Rev. Roum. Chim.* **1996**, *41*, 283–289.
- [375] P. N. D. Singh, S. M. Mandel, R. M. Robinson, Z. Zhu, R. Franz, B. S. Ault, A. D. Gudmundsdóttir, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7951–7960.
- [376] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [377] a) Übersicht: Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406; b) neuere Beispiele: B. Chen, A. K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5364–5365.
- [378] M. Alajarín, C. Conesa, H. S. Rzepa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1811–1814.
- [379] D. E. Shalev, S. M. Chiacchiera, A. E. Radkowsky, E. M. Kosower, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1689–1701.
- [380] Für eine Übersicht zur Aza-Wittig-Reaktion siehe: P. Molina, M. J. Vilaplana, *Synthesis* **1994**, 1197–1218.
- [381] Für hervorragende Übersichten zur Chemie der Iminophosphorane siehe: a) H. Wamhoff, G. Richardt, S. Stölben, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *33*, 159–249; b) P. M. Fresneda, P. Molina, *Synlett* **2004**, 1–17.
- [382] P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773–10778.
- [383] V. Maraval, R. Laurent, B. Donnadiou, M. Mauzac, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2499–2511.
- [384] M. S. Balakrishna, R. M. Abhyankar, M. G. Walawalker, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2733–2734.
- [385] N. G. Andersen, P. D. Ramsden, D. Che, M. Parvez, B. A. Keay, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7478–7486.
- [386] a) *rac*-Perphoramidine: J. R. Fuchs, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5068–5069; b) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Pagalday, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 913–919.
- [387] Y. He, R. J. Hinklin, J. Chang, L. L. Kiessling, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4479–4482.
- [388] S. K. Rastogi, G. K. Srivastava, S. K. Singh, R. K. Grover, R. Roy, B. Kundu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8327–8330.
- [389] C. W. Lindsley, Z. Zhao, R. C. Newton, W. H. Leister, K. A. Strauss, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4467–4470.
- [390] I. Bosch, A. Gonzalez, F. Urpi, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5638–5643.
- [391] S.-D. Park, J.-H. Oh, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6309–6311.
- [392] J. M. Humphrey, R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243–2266.
- [393] a) E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2010; b) siehe auch: S. Gilbertson, *Chemtracts* **2001**, *14*, 524–528; c) K. L. Kiick, E. Saxon, D. A. Tirrell, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 19–24.
- [394] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141–2143.
- [395] E. Saxon, S. J. Luchansky, H. C. Hang, C. Yu, S. C. Lee, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14893–14902.
- [396] a) G. A. Lemieux, C. L. Granffeneder, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4708–4709; b) J. A. Prescher, D. H. Dube, C. R. Bertozzi, *Nature* **2004**, *430*, 873–877.
- [397] C. C.-Y. Wang, T. S. Seo, Z. Li, H. Ruparel, J. Ju, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 697–701.
- [398] a) H. C. Hang, C. Yu, M. R. Pratt, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6–7; b) D. J. Voadlo, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5452–5456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5338–5342.
- [399] a) M. Köhn, R. Wacker, C. Peters, H. Schröder, L. Soulère, R. Breinbauer, C. M. Niemeyer, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6010–6014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5830–5834; b) M. C. Bryan, F. Fazio, H.-K. Lee, C.-Y. Huang, A. Chang, M. D. Best, D. A. Calarese, O. Blixt, J. C. Paulson, D. Burton, I. A. Wilson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8640–8641.
- [400] a) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939–1941; b) Übersicht zur chemischen Ligation: D. Y. Yeo, R. Srinivasan, G. Y. J. Chen, S. Q. Yao, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4664–4672.
- [401] B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 9–12.
- [402] M. B. Soellner, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4993–4996.
- [403] R. Merckx, D. T. S. Rijkers, J. Kemmink, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4515–4518.
- [404] B. L. Nilsson, R. J. Hondal, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5268–5269.
- [405] a) J. P. Malkinson, R. A. Falconer, I. Toth, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5249–5252; b) Y. He, R. J. Hinklin, J. Chang, L. L. Kiessling, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4479–4482.
- [406] J. A. Restituyo, L. R. Comstock, S. G. Petersen, T. Stringfellow, S. R. Rajski, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4357–4360.
- [407] O. David, W. J. N. Messter, H. Bieraeugle, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4509–4511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4373–4375.
- [408] Für Übersichten zur Aza-Wittig-Reaktion in der Heterocyclen-Synthese siehe: S. Eguchi, Y. Matsushita, K. Yamashita, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 209–243.
- [409] a) D. H. Valentine, Jr., J. H. Hillhouse, *Synthesis* **2003**, 317–334; b) M. W. Ding, Z. J. Liu, *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 1–7.
- [410] Neuere Beispiele: A. A. Boezio, G. Solberghe, C. Lauzon, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241–3245.
- [411] A.-B. N. Luheshi, S. M. Salem, R. K. Smalley, P. D. Kennewell, R. Westwood, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6561–6564.
- [412] F. Damkaci, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4408–4409.
- [413] H. Takeuchi, Y. Matsushita, S. Eguchi, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1535–1537.
- [414] H. Takeuchi, S. Hagiwara, S. Eguchi, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6375–6386.
- [415] M. Alajarín, P. Molina, A. Vidal, F. Tovar, *Synlett* **1998**, 1288–1290.
- [416] P. Cledera, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12349–12360.
- [417] S. Eguchi, H. Takeuchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 602–603.
- [418] S. Eguchi, Y. Matsushita, H. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6975–6979.
- [419] J. Pawlas, P. Vedsø, P. Jakobsen, P. O. Huusfeldt, M. Begtrup, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9001–9006.
- [420] H. Takeuchi, S. Yanagida, T. Ozaki, S. Hagiwara, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431–434.
- [421] S. Eguchi, T. Suzuki, T. Okawa, Y. Matsushita, E. Yashima, Y. Okamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7316–7319.
- [422] S. Eguchi, H. Takeuchi, Y. Matsushita, *Heterocycles* **1992**, *33*, 153–156.
- [423] S. Eguchi, K. Yamashita, Y. Matsushita, A. Kakehi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4006–4012.
- [424] P. Molina, I. Díaz, A. Tárraga, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5617–5630.
- [425] A. Kamal, K. Laxma Reddy, V. Devaiah, N. Shankaraiah, *Synlett* **2004**, 2533–2536.

- [426] T. Okano, T. Sakaida, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8826–8830.
- [427] J. L. Pinder, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4141–4143.
- [428] J. Wang, S. Sakamoto, K. Kamada, A. Nitta, T. Noda, H. Oguri, M. Hirama, *Synlett* **2003**, 891–893.
- [429] P. Cledera, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1743–1749.
- [430] D. R. Williams, M. G. Fromhold, J. D. Earley, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721–2724.
- [431] P. M. Fresneda, P. Molina, M. A. Sanz, *Synlett* **2000**, 1190–1192.
- [432] K. M. Depew, S. P. Marsden, D. Zatorska, A. Zatorski, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953–11963.
- [433] B. Jiang, C.-G. Yang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4865–4869.
- [434] T. Sugimori, T. Okawa, S. Eguchi, E. Yashima, Y. Okamoto, *Chem. Lett.* **1997**, 869–870.
- [435] T. Sugimori, T. Okawa, S. Eguchi, A. Kakehi, E. Yashima, Y. Okamoto, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7997–8008.
- [436] J. Chen, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1281–1283.
- [437] J. Chen, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734–8735.
- [438] A. Tárraga, P. Molina, J. L. López, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2479–2482.
- [439] F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta, M. Rodríguez, J. Pagalday, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2617–2623.
- [440] W. C. Lu, R. Q. Zhang, Q. J. Zang, N. B. Wong, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 2061–2067.
- [441] C. Bonini, M. D'Auria, M. Funicello, G. Romaniello, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3507–3512.
- [442] H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synlett* **2001**, 1003–1005.
- [443] D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5744–5745.
- [444] S. E. Schneider, P. A. Bishop, M. A. Salazar, O. A. Bishop, E. V. Anslyn, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15063–15086.
- [445] J. M. Villagordo, D. Obrecht, A. Chucholowsky, *Synlett* **1998**, 1405–1407.
- [446] M. Bernard, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 326–332.
- [447] P. López-Cremades, P. Molina, E. Aller, A. Lorenzo, *Synlett* **2000**, 1411–1414.
- [448] K. Hemming, M. J. Bevan, C. Loukou, S. D. Patel, D. Renaudeau, *Synlett* **2000**, 1565–1568.
- [449] P. Molina, E. Aller, A. Lorenzo, P. López-Cremades, I. Rioja, A. Ubeda, M. C. Terencio, M. J. Alcaraz, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1011–1014.
- [450] M. I. García-Moreno, P. Díaz-Pérez, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. Defaye, J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 2329–2334.
- [451] B. J. Neubert, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 765–768.
- [452] A. Grieder, A. W. Thomas, *Synthesis* **2003**, 1707–1711.
- [453] C. Gil, S. Bräse, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2680–2688.
- [454] A. B. Charette, A. A. Boezio, M. K. Janes, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3777–3779.
- [455] S. Barthélémy, S. Schneider, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 807–810.
- [456] P. Langer, I. Freifeld, H. Shojaei, *Chem. Commun.* **2003**, 3044–3045.
- [457] P. Langer, I. Freifeld, *Chem. Commun.* **2002**, 2668–2669.
- [458] a) S. Obika, J.-i. Andoh, M. Onoda, O. Nakagawa, A. Hiroto, T. Sugimoto, T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5267–5270; b) Sulfoxy-Gruppe als Elektrophil: K. Hemming, C. Loukou, S. Elkatip, R. K. Smalley, *Synlett* **2004**, 101–105; c) Bildung von Aziridinen aus β -Azidoalkoholen: D. Paumier, M. Garcia, M. Shipman, J. C. Muir, *Synlett* **2004**, 2212–2214.
- [459] F. W. Bollinger, L. D. Tuma, *Synlett* **1996**, 407–413.
- [460] a) P. Dembech, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1281–1286; b) B. M. Trost, W. H. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1054–1056; c) G. W. Kabalka, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5777–5778.
- [461] J. S. Yadav, C. Madhuri, B. V. S. Reddy, G. S. Kiran Kumar Reddy, G. Sabitha, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2771–2777.
- [462] D. Amantini, F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 111–147.
- [463] A. Capperucci, A. Deglinnocenti, M. Funicello, G. Mauriello, P. Scafato, P. Spagnolo, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2254–2256.
- [464] a) M. Meldal, M. A. Juliano, A. M. Jansson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2531–2534; b) D. D. Long, M. D. Smith, D. G. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9293–9296; c) J. M. Kim, Y. Z. Bi, S. J. Paikoff, P. G. Schultz, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5305–5308; d) K. A. Savin, J. C. G. Woo, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4183–4186.
- [465] C. A. M. Afonso, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8857–8858.
- [466] A. R. Hajipour, S. E. Mallakpour, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1177–1185.
- [467] a) Z. L. Tang, J. C. Pelletier, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4773–4776; b) M. R. Tremblay, D. Poirier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1277–1280; c) N. J. Osborn, J. A. Robinson, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2873–2884; d) R. Liang, L. Yan, J. Loebach, M. Ge, Y. Uozumi, K. Sekanina, N. Horan, J. Gildersleeve, C. Thompson, A. Smith, K. Biswas, W. C. Still, D. Kahne, *Science* **1996**, *274*, 1520–1522.
- [468] a) A. M. Salunkhe, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7987–7990; b) Y. Z. Pei, B. O. S. Wickham, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7509–7512.
- [469] A. M. Salunkhe, P. V. Ramachandran, H. C. Brown, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10059–10064.
- [470] a) I. Bosch, A. M. Costa, M. Martin, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 397–399; b) H. Firouzabadi, M. Adibi, B. Zeynizadeh, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1257–1273.
- [471] a) C. B. Li, P. W. Zheng, Z. X. Zhao, W. Q. Zhang, M. B. Li, Q. C. Yang, Y. Cui, Y. L. Xu, *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 773–775; b) M. Baruah, A. Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, A. C. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4559–4560; c) D. Pathak, D. D. Laskar, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Chem. Lett.* **2000**, 816–817; d) A. Boruah, M. Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synlett* **1997**, 1253–1254; e) H. Y. Wu, R. Chen, Y. M. Zhang, *J. Chem. Res. Synop.* **2000**, *5*, 248–249.
- [472] a) G. V. Reddy, G. V. Rao, D. S. Iyengar, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3937–3938; b) J. G. Lee, K. I. Choi, H. Y. Koh, Y. Kim, Y. Kang, Y. S. Cho, *Synthesis* **2001**, 81–84.
- [473] M. Yus, G. Radvov, F. Alonso, *Synthesis* **2001**, 914–918.
- [474] A. Kamal, B. S. N. Reddy, *Chem. Lett.* **1998**, 593–594.
- [475] a) Y. Huang, Y. M. Zhang, Y. L. Wang, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2911–2915; b) C. Goulaouic-Dubois, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7427–7430; c) L. Benati, P. C. Montevecchi, D. Nanni, P. Spagnolo, M. Volta, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7313–7314; d) Y. Huang, Y. M. Zhang, Y. L. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1065–1066.
- [476] B. C. Ranu, A. Sarkar, R. Chakraborty, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4114–4116.
- [477] a) H. S. P. Rao, P. Siva, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 549–555; b) F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Synthesis* **2000**, 646–650.
- [478] a) H. Firouzabadi, B. Tamami, A. R. Kiasat, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 587–596; b) H. Firouzabadi, M. Ghadami, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *166*, 83–98.
- [479] S. G. Alvarez, G. B. Fischer, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2567–2570.
- [480] T. K. Chakraborty, P. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4989–4992.
- [481] A. Kamal, E. Laxman, M. Arifuddin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7743–7746.
- [482] A. R. Ramesha, S. Bhat, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7682–7683.

- [483] M. Bartra, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrosa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587–594.
- [484] Z. Zhang, T. Carter, E. Fan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3063–3066.
- [485] M. Jost, J.-C. Greie, N. Stemmer, S. D. Wilking, K. Altendorf, N. Sewald, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4438–4440; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4267–4269.
- [486] a) D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2796–2797; b) L. Benati, G. Bencivienni, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, R. Sciapi, P. Spagnolo, G. Zanardi, C. Rizzi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 417–420, zit. Lit.
- [487] C. Malanga, S. Mannucci, L. Lardicci, *J. Chem. Res. Synop.* **2000**, *6*, 256–257.
- [488] A. Kamal, N. V. Rao, E. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6945–6948.
- [489] a) P. G. Reddy, T. V. Pratap, G. D. K. Kumar, S. K. Mohanty, S. Baskaran, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3740–3743; b) S. Saito, H. Nakajima, M. Inaba, T. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 837–838.
- [490] P. R. Sridhar, K. R. Prabhu, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5261–5264.
- [491] a) M. Baruah, A. Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synlett* **1996**, 1193–1194; b) A. Kamal, B. Laxminarayana, N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6871–6874; c) A. Kamal, Y. Damayanthi, B. S. N. Reddy, B. Lakminarayana, B. S. P. Reddy, *Chem. Commun.* **1997**, 1015–1016; d) S. Mazumder, D. D. Laskar, D. Prajapati, M. K. Roy, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 925–929.
- [492] J. Ohlsson, U. J. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2785–2787.
- [493] M. L. Kantam, N. S. Chowdari, A. Rahman, B. M. Choudary, *Synlett* **1999**, 1413–1414.
- [494] Y. Gaoni, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6853–6855.
- [495] a) T. Rosen, I. M. Lico, D. T. W. Chu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1580–1582; b) T. Bielfeldt, S. Peters, M. Meldal, K. Bock, H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 881–883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *3*, 857–859; c) Y. Nakahara, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1996**, *292*, 71–81; d) X.-T. Chen, D. Sames, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7760–7769; e) K. Matsuoka, T. Ohtawa, H. Hinou, T. Koyama, Y. Esumi, S.-I. Nishimura, K. Hatano, D. Terunuma, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3617–3620.
- [496] N. Shangguan, S. Katukojvala, R. Greenberg, L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7754–7755.
- [497] N. A. LeBel, R. M. Cherluck, E. A. Curtis, *Synthesis* **1973**, 678–679.
- [498] A. Rauk, P. Alewood, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1498–1510.
- [499] Einige Beispiele: a) J. B. Hendrickson, T. L. Bogard, M. E. Fisch, S. Grossert, N. Yoshimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7781–7789; b) F. Z. Basha, S. Hibino, D. Kim, W. E. Pye, T.-T. Wu, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3962–3964; c) E. E. Van Tamelen, J. P. Demers, E. G. Taylor, K. Koller, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5424–5425; d) A. S. Kende, D. P. Lorah, R. J. Boatman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1271–1273; e) R. A. Earl, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6991–6993; f) Y. Xia, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4116–4117; g) D. L. Boger, K. C. Cassidy, S. Nakahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10733–10741; h) A. B. Charette, B. Cote, Bernard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721–12732.
- [500] A. B. Smith, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102–11113.
- [501] L. M. Yagupolskii, S. V. Shelyazhenko, I. I. Maletina, V. N. Petrik, E. B. Rusanov, A. N. Chermega, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1225–1233.
- [502] Aktuelle Beispiele: a) B. S. Patil, G.-R. Vasanthakumar, V. V. S. Babu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7274–7280; b) G. M. Sammis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442–4443; c) J. H. Rigby, C.-S. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1151–1153; d) A. Padwa, K. R. Crawford, P. Rashatasakhon, M. Rose, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609–2617.
- [503] F. M. Menger, J. Bian, V. A. Azov, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2693–2696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2581–2584.
- [504] M. T. Migawa, E. E. Swayze, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3309–3311.
- [505] S. Sunami, T. Sagara, M. Ohkubo, H. Morishima, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1721–1724.
- [506] H. Bock, R. Dammel, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5261–5269.
- [507] G. F. Alberici, J. Andrieux, G. Adam, M. M. Plat, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1937–1940.
- [508] M. Mascal, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 589–590.
- [509] M. Mascal, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 823–830.
- [510] S. Furmeier, J. O. Metzger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 885–893.
- [511] J. E. Golden, J. Aubé, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4492–4494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4316–4318.
- [512] H.-J. Cristau, X. Marat, J.-P. Vorsb, J.-L. Pirata, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3179–3181.
- [513] a) J. Aubé, G. L. Milligan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965–8966; b) J. Aubé, G. L. Milligan, C. J. Mossman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1635–1637; c) A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, V. Gracías, G. L. Milligan, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8047–8048; d) G. L. Milligan, C. J. Mossman, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449–10459; e) J. A. Wendt, J. Aubé, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1531–1534; f) J. E. Forsee, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4381–4385; g) P. Desai, K. Schildknecht, K. A. Agrios, C. Mossman, G. L. Milligan, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7226–7232; h) R. Iyengar, K. Schildknecht, J. Aubé, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1625–1627; i) A. Wroblewski, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 886–889.
- [514] a) W. H. Pearson, J. M. Schkeryantz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5291–5294; b) W. H. Pearson, R. Walavalkar, J. M. Schkeryantz, W.-K. Fang, J. D. Blickensdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10183–10194; c) W. H. Pearson, W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4960–4961; d) W. H. Pearson, B. M. Gallagher, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12039–12048; e) W. H. Pearson, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1489–1496; f) Gephrotoxin-Synthesis: W. H. Pearson, W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158–7174; g) W. H. Pearson, W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6838 (Erratum für W. H. Pearson, W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158–7174); h) W. H. Pearson, R. Walavalkar, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5081–5089.
- [515] W. H. Pearson, D. A. Hutta, W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8326–8332.
- [516] J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 951–954.
- [517] Indolizidin 251F: A. Wroblewski, K. Sahasrabudhe, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5475–5481.
- [518] K. Sahasrabudhe, V. Gracías, K. Furness, B. T. Smith, C. E. Katz, S. D. Reddy, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7914–7922.
- [519] C. E. Katz, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13948–13949.
- [520] N. D. Hewlett, J. Aubé, J. L. Radkiewicz-Poutsma, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3439–3446.
- [521] P. Reddy, B. Varghese, S. Baskaran, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 583–585.
- [522] S. Lang, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, A. H. Payne, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3655–3658.
- [523] P. Magnus, K. S. Matthews, V. Lynch, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2181–2184.
- [524] N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 484–488; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 478–482.
- [525] a) R. A. Abramovitch, M. Cooper, S. Iyer, R. Jeyaraman, J. A. Rosario Rodríguez, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4819–4820; b) Übersicht: M. Novak, S. Rajagopal, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, *36*, 167–254.

- [526] R. A. Abramovitch, J. Miller, A. J. C. de Souza, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6965–6967.
- [527] P. Ramlall, R. A. McClelland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 225–232.
- [528] a) H. Takeuchi, K. Takano, K. Koyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1254–1256; b) H. Takeuchi, K. Takano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 447–449; c) R. A. Abramovitch, R. Jeyaraman, K. Yannakopoulou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1107–1108; d) H. Takeuchi, K. Takano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 611–618; e) R. Abramovitch, M. M. Cooper, R. Jeyaraman, G. Rusek, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3705–3708; f) H. Takeuchi, S. Hirayama, M. Mitani, K. Koyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 521–527; g) R. A. Abramovitch, P. Chinnasamy, K. Evertz, G. Huttner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 3–5; h) A. M. Almerico, G. Cirrincione, G. Dattolo, E. Aiello, F. Mingoia, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 193–198; i) A. M. Almerico, G. Cirrincione, P. Diana, S. Grimaudo, G. Dattolo, E. Aiello, F. Mingoia, P. Barraja, *Heterocycles* **1994**, 37, 1549–1559; j) J. J. Kulagowski, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2725–2732; k) J. D. F. De Sousa, J. A. R. Rodrigues, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9745–9746.
- [529] R. A. McClelland, A. Ahmad, A. P. Dicks, V. E. Licence, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3303–3310.
- [530] A. S. R. Donald, R. E. Marks, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1188–1189.
- [531] S. Arseniyadis, A. Wagner, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9717–9719.
- [532] J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5248–5252.
- [533] M. Casey, J. A. Donnelly, J. C. Ryan, S. Ushioda, *ARKIVOC* **2003**, 7, 310–327.
- [534] G. Denecker, G. Smets, G. L'Abbé, *Tetrahedron* **1975**, 31, 765–775.
- [535] G. J. Ho (Merck, USA), U. S. Patent 13595P, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 128, 114952].
- [536] J.-M. Vandensavel, G. Smets, G. L'Abbé, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 675–678.
- [537] H. C. Brown, A. Suzuki, S. Sono, M. Itoh, M. M. Midland, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4329–4330.
- [538] P. Paetzold, P. P. Haberer, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 7, 61–70.
- [539] H. C. Brown, M. M. Midland, A. B. Levy, A. Suzuki, S. Sono, M. Itoh, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4079–4088.
- [540] H. C. Brown, M. M. Midland, A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2394–2396.
- [541] B. Koroskenyi, R. Faust, *Polymer Prepr. (ACS)* **1998**, 39, 492–493.
- [542] D. S. Matteson, G. Y. Kim, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2153–2155.
- [543] P. Y. Chavant, F. Lhermitte, M. Vaultier, *Synlett* **1993**, 519–521.
- [544] B. Carboni, M. Vaultier, T. Courgeon, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 844–849.
- [545] H. C. Brown, A. M. Salunkhe, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1170–1175.
- [546] a) S. Rozen, M. Carmeli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8118–8119; b) G. K. S. Prakash, M. Eitzorn, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 26–28; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 26–28.
- [547] S. Kim, G. H. Joe, J. Y. Do, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3328–3329.
- [548] M. J. McManus, G. A. Berchtold, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2977–2978.
- [549] A. Gagneux, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5956–5957.
- [550] K. Schulze, F. Richter, *Z. Chem.* **1983**, 23, 96.
- [551] G. L. Closs, A. M. Harrison, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1051–1052.
- [552] T. A. Kale, M. D. Distefano, *Org. Lett.* **2003**, 5, 609–612.
- [553] a) E. Cubero, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4723–4731; b) E. Kessenich, K. Polborn, S. Schulz, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 1102–1109; c) A. H. Dabbagh, A. R. Modaresi-Alam, *J. Chem. Res.* **2000**, 44–45; d) D. Kurz, J. Reinhold, *J. Mol. Struct.: Theochem.* **1999**, 492, 187–196; e) P. Cmoch, H. Korczak, L. Stefaniak, G. A. Webb, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, 12, 470–478; f) T. Lioux, G. Gosselin, C. Mathe, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3997–4002.
- [554] M. G. Yang, D. P. Modi, R. R. Wexler, R. E. Olson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 111–112, zit. Lit.
- [555] a) P. B. Alper, M. Hendrix, P. Sears, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1965–1978; b) C.-H. Wong, M. Hendrix, D. D. Manning, C. Rosenbohm, W. A. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8319–8327.
- [556] a) Eine Übersicht: C. A. A. van Boeckel, M. Petitou, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1741–1761; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1671–1690; b) H. A. Orgueira, A. Bartolozzi, P. Schell, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2232–2235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2128–2131.
- [557] F. Debaene, N. Winssinger, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4445–4447.
- [558] T. Ainai, Y.-G. Wang, Y. Tokoro, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 655–659.
- [559] B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353–3356.
- [560] T. Kanemitsu, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4541–4544.
- [561] Weitere klassische Beispiele: a) Pantethein: E. L. Wittle, J. A. Moore, R. W. Stipek, F. E. Peterson, V. M. McGlohon, O. D. Bird, G. M. Brown, E. E. Snell, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1694–1700; b) Conessin: D. H. Barton, L. R. Morgan, *J. Chem. Soc.* **1962**, 622–631.
- [562] Physikochemisch ist das Azid-Ion zwar mit dem Isocyanat-Ion isoster, aber dies ist wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Isocyanate für die nachfolgenden Überlegungen nicht maßgeblich.
- [563] A. G. Habeeb, P. N. P. Rao, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3039–3042.
- [564] S. Piantadosi, C. J. Marasco, E. J. Modest, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1408–1414.
- [565] T. Pathak, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1623–1667.
- [566] C. A. Gartner, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 671–689.
- [567] a) S. A. Fleming, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12479–12520; b) Beispiele (Fullerene): E. Okada, Y. Komazawa, M. Kuriwara, H. Inoue, N. Miyata, H. Okada, T. Tsuchiya, Y. Yamakochi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 527–529.
- [568] K. G. Pinney, M. P. Mejia, V. M. Villalobos, B. E. Rosenquist, G. R. Pettit, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2417–2425.
- [569] a) K. A. H. Chehade, K. Kiegiel, R. J. Isaacs, J. S. Pickett, K. E. Bowers, C. A. Fierke, D. A. Andres, H. P. Spielmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8206–8219; b) F. Mesange, M. Sebban, J. Capdevielle, J.-C. Guillemot, P. Ferrar, F. Bayard, M. Poirat, J.-C. Faye, *Bioconjugate Chem.* **2002**, 13, 766–772.
- [570] a) P. Maienfisch, J. Haettenschwiler, A. Rindlisbacher, A. Decock, H. Wellmann, H. Kayser, *Chimia* **2003**, 57, 710–714; b) S. Kagabu, P. Maienfisch, A. Zhang, J. Granda-Minones, J. Haettenschwiler, H. Kayser, T. Maetzke, J. E. Casida, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 5003–5009.
- [571] a) E. Mappus, C. Chambon, B. Fenet, M. Rolland de Ravel, C. Grenot, C. Y. Cuilleron, *Steroids* **2000**, 65, 459–481; b) photochemisches „Knock-out“ in vivo: J. J. Chambers, H. Gouda, D. M. Young, I. D. Kuntz, P. M. England, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13886–13887.
- [572] a) F. Teixeira-Clerc, S. Michalet, A. Menez, P. Kessler, *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, 554–562; b) S. C. Alley, F. T. Ishmael, A. D. Jones, S. J. Benkovic, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6126–6127.
- [573] D. Hu, M. Crist, X. Duan, F. A. Quiocho, F. S. Gimble, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 2705–2712.
- [574] K. L. Buchmueller, B. T. Hill, M. S. Platz, K. M. Weeks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10850–10861.

- [575] Für eine größere Zahl aktueller Publikationen zu organischen Aziden siehe: <http://www.azides.org>.
- [576] a) B. B. Snider, J. Zhou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1087–1088; b) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664–15665; c) M. P. Cassidy, A. D. Oezdemir, A. Padwa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1339–1342.
- [577] L. Wang, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 34–68; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 34–66.
- [578] a) P. F. van Swieten, M. A. Leeuwenburgh, B. M. Kessler, H. S. Overkleeft, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 20–27; b) L. Ballell, K. J. Alink, M. Slijper, C. Versluis, R. M. J. Liskamp, R. J. Pieters, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 291–295.
- [579] a) D. Ermolat'ev, W. Dehaen, E. van der Eycken, *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 915–918; b) Y.-M. Wu, J. Deng, X. Fang, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1415–1423; c) L. Zhu, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7267–7275.
- [580] S. Punna, J. Kuzelka, Q. Wang, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2255–2260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2215–2220.
- [581] a) V. P. Mocharla, B. Colasson, L. V. Lee, S. Roeper, K. B. Sharpless, C. H. Wong, H. C. Kolb, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 118–122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 116–120; b) Y. Bourne, H. C. Kolb, Z. Radic, K. B. Sharpless, P. Taylor, P. Marchot, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 1449–1454; c) R. Manetsch, A. Krasinski, Z. Radic, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809–12818.
- [582] a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250–2255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215; b) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- [583] J. A. Opsteen, C. M. van Hest, *Chem. Commun.* **2005**, 57–59.
- [584] J. M. Mahoney, C. R. Smith, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1354–1355.
- [585] Phosphin-Effekte: D. P. Curran, X. Wang, Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3716–3719.
- [586] M. S. M. Timmer, M. D. P. Mattie, M. Verdoes, D. V. Filippov, J. R. Plaisier, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 177–185.
- [587] a) L. R. Comstock, S. R. Rajski, *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 1644–1652; b) A. Bianchi, A. Russo, A. Bernardi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 381–386; c) J. Cai, X. Li, X. Yue, J. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16324–16325.
- [588] R. Merkx, A. J. Brouwer, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1125–1128.
- [589] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686–2695.
- [590] H. Pedersen, S. Sinning, A. Buelow, O. Wiborg, L. Falborg, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2861–2869.
- [591] a) I. Bae, H. Han, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038–2039; b) J. Waser, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8294–8295.
- [592] a) G. Cardillo, S. Fabbri, L. Gentilucci, R. Perciaccante, F. Piccinelli, A. Tolomelli, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 533–536; b) K. S. Feldman, M. R. Iyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4590–4591.
- [593] a) O. V. Larionov, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, *Synthesis* **2005**, 158–160; b) G. Ricci, R. Ruzziconi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1011–1018; c) A. Basso, L. Banfi, R. Riva, G. Guanti, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 575–579.
- [594] P. Roy, C. Dufresne, N. Lachance, J.-P. Leclerc, M. Boisvert, Z. Wang, Y. Leblanc, Abstr. Pap., 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, USA, 13.–17. März, **2005**, ORGN-141.
- [595] a) S. K. Ramanathan, J. Keeler, H.-L. Lee, D. S. Reddy, G. Lushington, J. Aubé, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1059–1062; b) S. Baskaran, P. G. Reddy, M. G. Sankar, M. Gomathi; Abstr. Pap., 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, USA, 13.–17. März **2005**, ORGN-663; c) Y. Zeng, D. S. Srinivasa, E. Hirt, J. Aubé, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4993–4995.
- [596] G. Papeo, H. Poster, P. Vianello, M. Paola, M. Varasi, *Synthesis* **2004**, 2886–2892.
- [597] a) Eine Übersicht: R. Hartung, L. Paquette, *Chemtracts* **2004**, *17*, 72–82; siehe auch b) G. Cami-Kobeci, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2004**, 1072–1073; c) L. Tafesse, D. J. Kyle, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2004**, *7*, 153–161.
- [598] a) L. G. Marinescu, C. Pedersen, M. Bols, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 123–127; b) C. M. Pedersen, L. G. Marinescu, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 816–822.
- [599] A. Hammerl, T. M. Klapötke, P. Mayer, J. J. Weigand, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2005**, *30*, 17–26.
- [600] M. H. V. Huynh, M. A. Hiskey, J. G. Archuleta, E. L. Roemer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 747–749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 737–739.
- [601] R. Warmuth, S. Makowiec, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1084–1085.
- [602] a) S. Mandel, J. Liu, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Phys. Chem.* **2005**, *109*, 2816–2821; b) C. Carra, T. Bally, A. Albini, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5552–5562.