

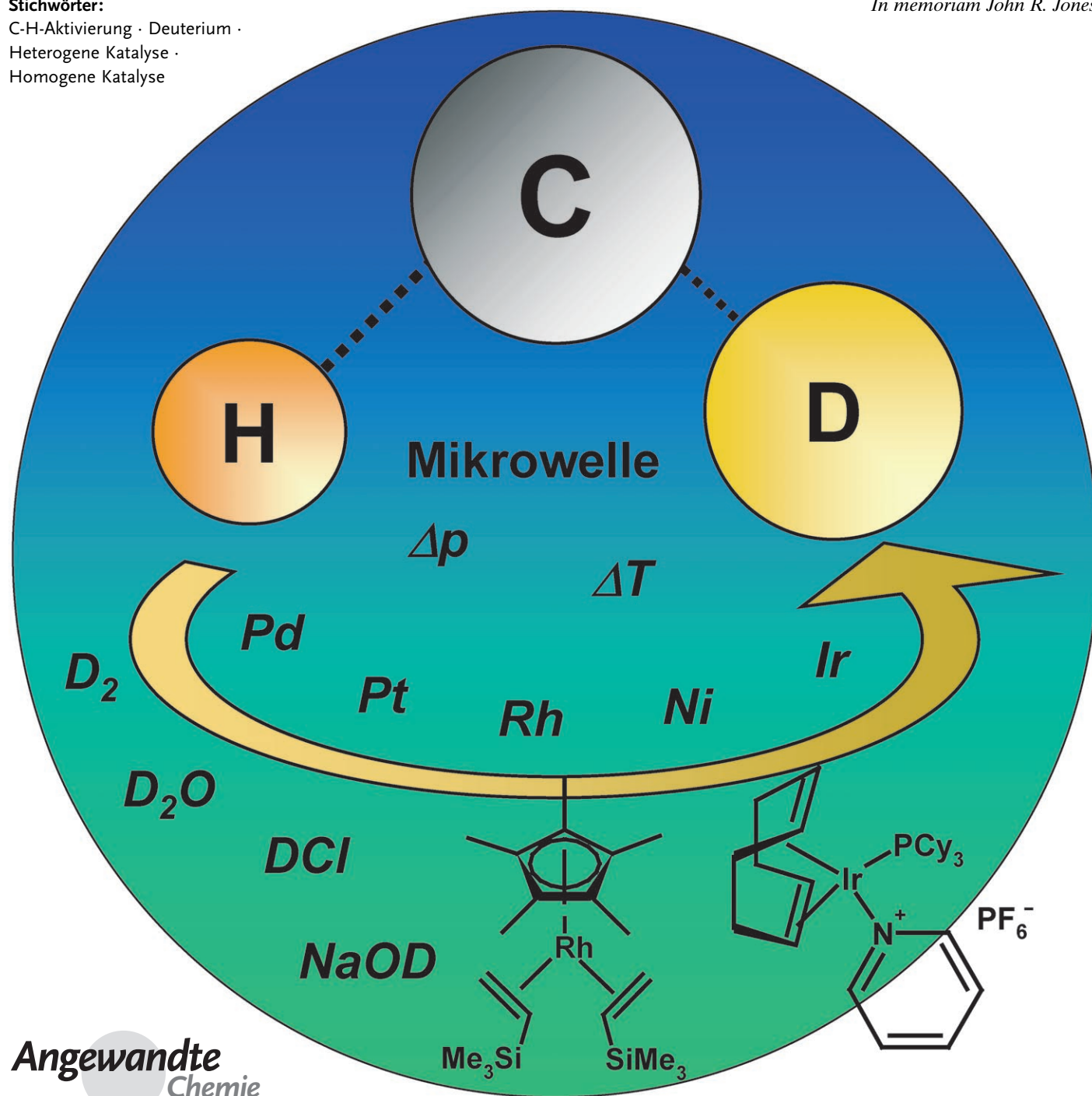
# Die Renaissance des H/D-Austausches

Jens Atzrodt,\* Volker Derdau,\* Thorsten Fey\* und Jochen Zimmermann\*

**Stichwörter:**

C-H-Aktivierung · Deuterium ·  
Heterogene Katalyse ·  
Homogene Katalyse

*In memoriam John R. Jones*



**Die steigende Nachfrage nach stabil isotonenmarkierten Verbindungen führt zu einem verstärkten Interesse an H/D-Austauschreaktionen an Kohlenstoffatomen. Heutzutage werden Deuterium-markierte Verbindungen als interne Standards in der Massenspektrometrie eingesetzt oder helfen dabei, mechanistische Theorien zu untermauern. Der Zugang zu diesen deuterierten Verbindungen erfolgt über einen Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium im Zielmolekül deutlich effizienter und preiswerter als über die klassische Synthese. Schwerpunkt dieses Aufsatzes sind präparative Anwendungen der H/D-Austauschreaktion zur Herstellung Deuterium-markierter Substanzen. Die Fortschritte der letzten zehn Jahre werden zusammengefasst und kritisch bewertet.**

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	7891
<b>2. pH-Wert-abhängiger H/D-Austausch</b>	7892
<b>3. H/D-Austausch durch homogene Metallkatalyse</b>	7898
<b>4. H/D-Austausch durch heterogene Metallkatalyse</b>	7902
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>	7908

## 1. Einleitung

H/D-Austauschreaktionen an Kohlenstoffatomen<sup>[1]</sup> sind in vielerlei Hinsicht von Interesse, sei es zur Herstellung isotonenmarkierter Verbindungen, bei der Grundlagenforschung zur C-H-Aktivierung<sup>[2]</sup> oder bei mechanistischen Untersuchungen zu Katalysatoren und Reaktionsabläufen.<sup>[3]</sup>

Nach einer Periode intensiver Forschung in den sechziger und siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts war es zwischenzeitlich ruhiger um die H/D-Austauschreaktionen geworden. Erst Mitte der 1990er erlebten sie wegen des wachsenden Interesses an der katalytischen C-H-Aktivierung und des zunehmenden Bedarfs an isotonenmarkierten Substanzen als Referenzmaterialien eine Renaissance.

Besonders bei der Untersuchung von Umwelt-, Tier- und Humanproben, wo Matrixeffekte<sup>[4]</sup> bei der Quantifizierung von Giftstoffen eine große Rolle spielen können, ist die Verwendung von isotonenmarkierten internen Standards von Vorteil, da diese Effekte durch die physikalische und chemische Ähnlichkeit von untersuchter Substanz und Standard nahezu ausgeschlossen werden können. Bei der LC/MS zeigen sie gleiches Retentions- und Ionisationsverhalten, unterscheiden sich jedoch wegen ihrer Massendifferenz. Wird diese groß genug gewählt, um Signalüberlagerungen – bedingt durch das natürliche Vorkommen der Isotope – möglichst gering zu halten, ist eine quantitative Bestimmung möglich.<sup>[5]</sup>

Einhergehend mit der raschen Entwicklung leistungsfähiger Massenspektrometer und ihrem breiten Einsatz ist die Nachfrage nach isotonenmarkierten internen Standards gestiegen. Grundsätzlich werden zwei Strategien zur Synthese isotonenmarkierter Verbindungen verfolgt. So können ausgehend von kommerziell erhältlichen, stabil isotonenmarkierten Vorstufen in einer konventionellen Synthese sowohl <sup>2</sup>H- als auch <sup>13</sup>C- und <sup>15</sup>N-markierte Verbindungen hergestellt werden. Letztere eignen sich auch für In-vivo-Studien, wo Deuterium-markierte Verbindungen wegen eines potenziell unterschiedlichen Metabolismus im Vergleich zur Stammverbindung oder einer möglichen metabolischen Abspaltung von Deuterium nicht verwendet werden können.<sup>[6]</sup> Häufig müssen jedoch lange Synthesewege und hohe Kosten für <sup>13</sup>C- und <sup>15</sup>N-markierte Ausgangsmaterialien in Kauf genommen

werden. Wesentlich schneller und preiswerter kann ein Molekül dagegen durch den direkten Austausch von an Kohlenstoff gebundenem Wasserstoff durch Deuterium markiert werden. Da diese Austauschreaktionen oft direkt am Zielmolekül oder einer späten Synthesestufe erfolgen können und als Deuteriumquellen deuteriumhaltige Reagentien wie D<sub>2</sub>O oder D<sub>2</sub>-Gas eingesetzt werden, ist diese Methode besonders effizient zur Synthese deuterierter organischer Verbindungen. Daneben kann Deuterium auch über einen Halogen/Deuterium-Austausch<sup>[7]</sup> oder eine reduktive Deuterierung<sup>[8]</sup> in ein Molekül eingebracht werden, wobei jedoch geeignete Vorstufen häufig erst hergestellt werden müssen. Die Einführung der automatisierten Parallelsynthese und die Weiterentwicklung der Labor-Mikrowellengeräte resultierten in den letzten Jahren in einer Vielzahl an Veröffentlichungen über die Herstellung deuterierter Substanzen durch H/D-Austausch an Kohlenstoff. Das kommerzielle Interesse schlägt sich in einer Reihe von Patenten nieder.<sup>[9]</sup>

Außer zur Deuterierung organischer Moleküle werden Austauschreaktionen auch zur Einführung von radioaktivem Tritium (<sup>3</sup>H, T) verwendet. Dabei werden H/D-Austauschreaktionen oftmals als Modelle zur Syntheseoptimierung für Tritiiierungen herangezogen. Derartig radioaktiv markierte Wirkstoffkandidaten werden beispielsweise im Rahmen der Arzneimittelentwicklung für Pharmakokinetik- und Metabolismusstudien eingesetzt.<sup>[10]</sup>

Die bekannten Methoden zum H/D-Austausch gliedern sich in die zwei Klassen a) pH-Wert-abhängiger H/D-Austausch und b) metallkatalysierter H/D-Austausch (homogene/heterogene Katalyse; Abbildung 1).

[\*] Dr. J. Atzrodt, Dr. V. Derau, Dr. T. Fey, Dr. J. Zimmermann  
Isotope Chemistry Metabolite Synthesis (ICMS)  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (Deutschland)  
Fax: (+49) 69-305-17082  
E-Mail: jens.atzrodt@sanofi-aventis.com  
volker.derau@sanofi-aventis.com  
thorsten.fey@sanofi-aventis.com  
jochen.zimmermann@sanofi-aventis.com  
Homepage: <http://www.sanofi-aventis.com>



Abbildung 1. Methoden zum H/D-Austausch an Kohlenstoffatomen.

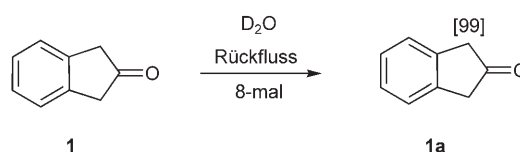
## 2. pH-Wert-abhängiger H/D-Austausch

Vom pH-Wert abhängige H/D-Austauschreaktionen zählen zu den ältesten Methoden in diesem Themengebiet.<sup>[11]</sup> Aus mechanistischer Sicht liegt diesen Reaktionen eine säure- oder basenkatalysierte Enolisierung zugrunde, weshalb bei Verwendung deuterierter Brønsted-Säuren oder -Basen ein H/D-Austausch insbesondere an aktivierten Positionen erreicht werden kann. Da natürlich umgekehrt an diesen Positionen Deuterium genauso schnell wieder gegen Wasserstoff zurückgetauscht werden kann, sind oft weitere chemische

Schritte notwendig, um eine Desaktivierung dieser Markierungsposition zu erzielen.

### 2.1. H/D-Austausch ohne Zusatz von Säure oder Base

H/D-Austauschreaktionen ohne Zusatz von Säuren und Basen sind dadurch charakterisiert, dass CH-acide Positionen bereits durch den Einsatz von Deuteriumoxid, das aufgrund seines Autoprotolysegleichgewichts als Säure oder Base wirken kann, deuteriert werden können. So konnte z.B. bei der Synthese von [1,1,3,3-D<sub>4</sub>]2-Indanon (**1a**) einfach durch wiederholtes Erhitzen in D<sub>2</sub>O ein hoher Deuterierungsgrad erzielt werden (Schema 1).<sup>[11c]</sup>



Schema 1. H/D-Austausch von 2-Indanon (**1**) in D<sub>2</sub>O. Die Zahl in eckigen Klammern gibt den prozentualen Anteil von Deuterium wieder [% D].<sup>[12]</sup>

In anderen Fällen gelang der H/D-Austausch unter drastischen Bedingungen mit teilweise hoher Selektivität. So berichteten Werstiuk und Ju, dass Pyridinderivate in D<sub>2</sub>O ohne Zusatz von Säure oder Base mehrere Deuteriumatome aufnehmen.<sup>[13]</sup> Beim H/D-Austausch mit z.B. 2-Hydroxypyridin



Jens Atzrodt, geboren 1972 in Haldensleben, studierte Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Nach einem Forschungspraktikum im Chemical Development der damaligen Sandoz Pharma AG (Basel) promovierte er 1999 in Jena bei Prof. R. Beckert über Synthesen, Folgechemie und Anwendungen von 4H-Imidazolfarbstoffen. Im Mai 2000 wechselte er zur Aventis Pharma Deutschland GmbH als Laborleiter im Chemical Development, Global Radiosynthesis Center und ist heute Gruppenleiter in der Abteilung Isotope Chemistry & Metabolite Synthesis (ICMS) der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main.



Thorsten Fey, geboren 1974 in Köln, studierte Chemie an der Universität zu Köln, wo er 2005 bei Prof. H.-G. Schmalz zum Thema übergangsmetallkatalysierte Synthesen von Naturstoffen promovierte. Anschließend wechselte er zur Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main und ist dort Laborleiter in der Abteilung ICMS der präklinischen Entwicklung.

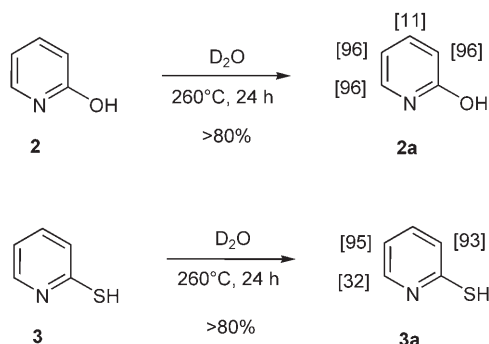


Volker Derdau, geboren 1972 in Kassel, studierte Chemie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und promovierte 1999 an der TU Braunschweig bei Prof. S. Laschat über übergangsmetallvermittelte C-C-Verknüpfungen. Anschließend ging er für ein Jahr als Postdoktorand an die Queen's University in Kingston, Kanada, zu Prof. V. Snieckus, bevor er zur Aventis Pharma Deutschland GmbH ins Chemical Development, Global Radiosynthesis Center wechselte. Derzeit ist er Gruppenleiter in der Abteilung ICMS von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main.



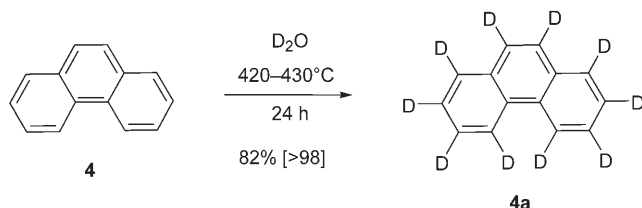
Jochen Zimmermann, geboren 1978 in Neumarkt in der Oberpfalz, studierte Chemie an der Universität Regensburg und promovierte 2005 bei Prof. E. von Angerer auf dem Gebiet der hormonellen Brustkrebstherapie. Einen Teil dieser Forschungsarbeit fertigte er bei Prof. M. J. Meegan am Trinity College in Dublin (Irland) an. Seit Ende 2005 ist er Laborleiter in der Abteilung ICMS bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main.

(2) oder 2-Mercaptopyridin (3) zeigte sich eine hohe Selektivität hinsichtlich der ausgetauschten Positionen: Bei beiden Verbindungen wurden hauptsächlich die Wasserstoffatome an den Positionen C3, C5 und C6 ausgetauscht (Schema 2). Die Reaktionen wurden in geschlossenen Behältern bei Temperaturen zwischen 200 und 260 °C durchgeführt.



Schema 2. H/D-Austausch von Pyridinderivaten in  $D_2O$ .

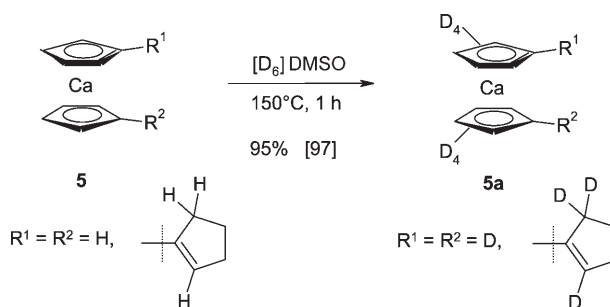
Eine weitere Variante ist der H/D-Austausch in überkritischen Medien. Junk und Catallo zeigten, dass verschiedene Arene durch Austauschreaktionen mit  $D_2O$  bei 380–430 °C im Autoklaven einer Deuteriumübertragung zugänglich waren. So wurde bei der Reaktion von Phenanthren (4) ein nahezu vollständiger Deuteriumeinbau (> 98% D) erzielt (Schema 3). Die Reaktion wurde in einer Reihe von Fällen mehr-



Schema 3. H/D-Austausch von Phenanthren (4) unter überkritischen Bedingungen.

fach wiederholt, um die berichteten Deuteriumgehalte zu erzielen. Während diese Methode bei 1-Methylnaphthalin, *n*-Butylbenzol und Anilin gute Resultate lieferte, wurden bei Benzothiazol, Azobenzol und Phenyllessigsäure nur Zersetzungsprodukte erhalten.<sup>[14]</sup>

Shapiro et al. beschrieben eine effiziente Methode zur Deuterierung von Cyclopentadienyl(Cp)-Liganden in nicht-überbrückten Calcocenen 5. Die Wasserstoffatome substituierter und unsubstituierter Cp-Liganden 5 konnten in  $[D_6]$ DMSO bei 150 °C in einem geschlossenen Reaktionsgefäß innerhalb einer Stunde nahezu vollständig (97% D) gegen Deuterium ausgetauscht werden. Darüber hinaus war es möglich, Substituenten am Cp-Ring an denjenigen Positionen zu deuterieren, die mit der Cyclopentadien-Einheit über ein Fulven-Tautomer in  $\pi$ -Konjugation stehen (Schema 4).<sup>[15]</sup> Diese Methode ist eine Alternative zum säurekatalysierten H/D-Austausch an Cp-Liganden<sup>[16]</sup> (Abschnitt 2.2), da sich die deuterierten Cp-Ringe in 5a ohne



Schema 4. Nichtkatalysierter H/D-Austausch von Calcocenen in  $[D_6]$ DMSO.

Deuteriumverlust auf andere Übergangsmetalle, z.B. auf Eisen, übertragen lassen.

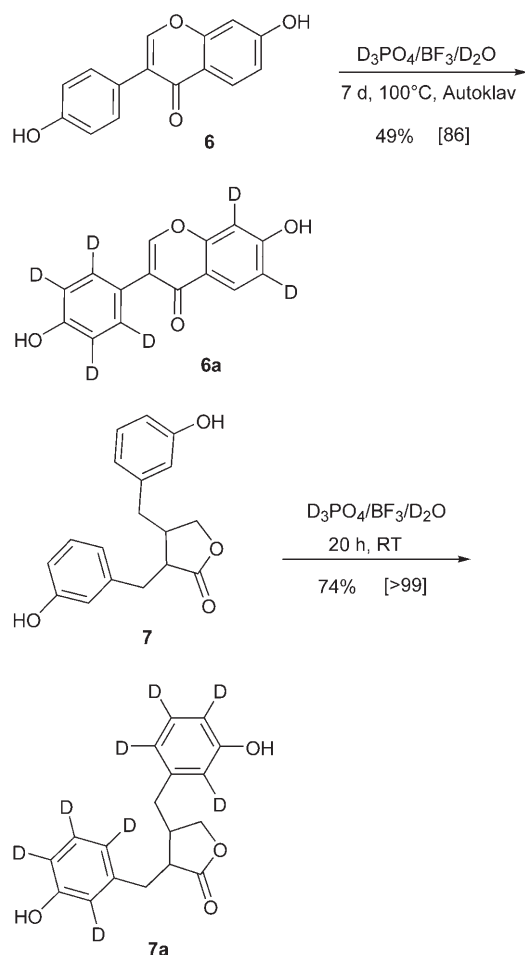
In jüngster Zeit werden bei Austauschreaktionen zunehmend Mikrowellen eingesetzt, da auf diese Weise oft bei kürzeren Reaktionszeiten höhere oder vergleichbare Deuterierungsgrade erzielt werden können. So wurden beispielsweise mehrere MS-Standards des Glycopeptids Bleomycin  $A_2$  durch zweiminütiges Erhitzen in  $D_2O$  auf 165 °C hergestellt.<sup>[17]</sup> Weiterhin sind verschiedene physikochemische Beiträge erschienen, in denen auf die Kinetik des unkatalysierten H/D-Austausches eingegangen wurde und energetische Betrachtungen angestellt wurden.<sup>[18]</sup>

## 2.2. Säurekatalysierte Methoden

Starke, deuterierte Brønsted-Säuren oder alternativ Lewis-Säuren in Kombination mit einer Deuteriumquelle werden für die Einführung von Deuterium in aromatische Verbindungen genutzt. Die Arbeitsgruppe von Wähälä beschreibt eine Kombination beider Deuterierungsmethoden für polyphenolische Substrate wie Flavonoide, Isoflavonoide und Lignane, bei der ein Gemisch aus  $D_3PO_4$ ,  $BF_3$  und  $D_2O$ <sup>[19]</sup> zum Einsatz kommt.<sup>[20]</sup> Nach mehreren Reaktionszyklen über einen Zeitraum von einem bis vier Tagen konnten bei Temperaturen zwischen 20 und 55 °C gute Ausbeuten und ein hoher Deuterierungsgrad an elektronenreichen Positionen im Aren erzielt werden.<sup>[20a–c]</sup> Positionen, die für eine elektrophile aromatische Substitution weniger leicht zugänglich sind, zeigten unter diesen Bedingungen eine geringe Austausch-tendenz. Am Beispiel von Daidzein (6) wurde jedoch demonstriert, dass unter drastischeren Bedingungen bei 100 °C im Autoklaven auch diese Positionen deuteriert werden konnten.<sup>[20d]</sup> Im Falle von Enterolacton (7) gelang sogar bei Raumtemperatur ein vollständiger Austausch (> 99% D) aller Protonen an den aromatischen Ringen, einschließlich der nichtaktivierten *meta*-Positionen, in guter Ausbeute. Dagegen tauschen die Wasserstoffatome der aliphatischen Reste unter den sauren Bedingungen nicht aus (Schema 5).<sup>[20e]</sup>

H/D-Austauschreaktionen in Gegenwart von Lewis-Säuren wie  $AlBr_3$ ,  $EtAlCl_2$  oder  $MoCl_5$  sind hingegen auf unpolare Arene [z.B. Naphthalin (8) oder Isopropylbenzol (9)] beschränkt. Für diese Substrate wird jedoch bei Verwendung von  $[D_6]$ Benzol als Deuteriumquelle ein vollständiger Austausch aller Wasserstoffatome an den aromatischen

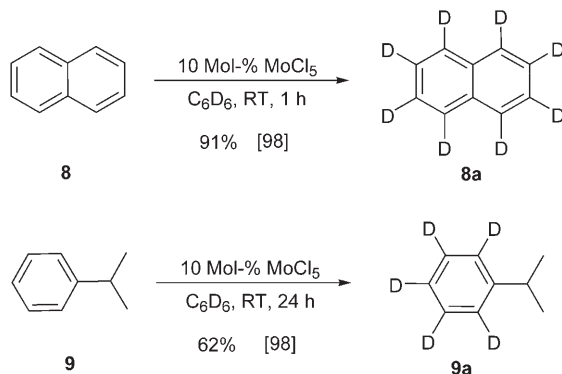




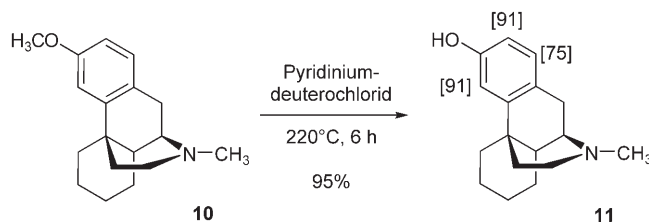
**Schema 5.** H/D-Austausch der Polyphenole **6** und **7** mit  $\text{D}_3\text{PO}_4/\text{BF}_3/\text{D}_2\text{O}$  nach Wähälä et al.<sup>[20]</sup>

Ringen durch Deuterium beobachtet (Schema 6). Arene wie Phenol, Anisol, Anilin, Benzaldehyd oder Benzoesäure sind hingegen keinem H/D-Austausch zugänglich – vielmehr inhibieren sie sogar durch Komplexbildung der Lewis-Säure die Deuterierung anderer Arene.<sup>[21]</sup>

Heinkele und Mürdter verwendeten für den H/D-Austausch einen 50- bis 100fachen Überschuss von Pyridinium-deuterochlorid in einer Schmelze bei 220°C. Am Beispiel von Dextromethorphan (**10**; Schema 7) wurde gezeigt, dass so bei



**Schema 6.** Lewis-Säure-katalysierter H/D-Austausch unpolarer Arene.

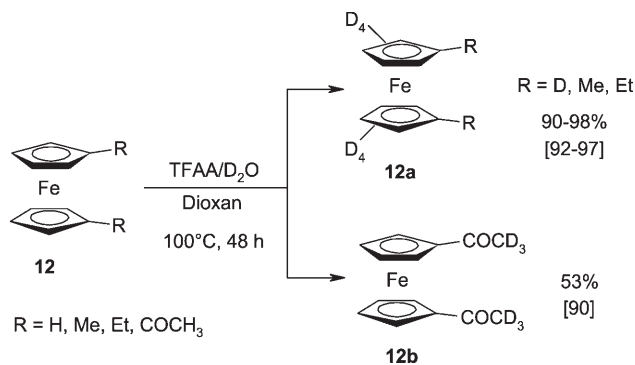


**Schema 7.** H/D-Austausch und O-Demethylierung von Dextromethorphan (**10**).

verkürzter Reaktionszeit eine bessere Ausbeute und ein höherer Deuterierungsgrad erzielt werden konnten als bei der Verwendung von  $\text{D}_2\text{SO}_4$ . Als Folge der gleichzeitig ablaufenden O-Demethylierung wurde Dextrophan (**11**) in guter Ausbeute mit hohem Deuteriumgehalt an den aromatischen Positionen erhalten.<sup>[22]</sup>

Katalytische Mengen  $\text{D}_2\text{SO}_4$  in  $\text{D}_2\text{O}$  wurden bei der Deuterierung von Imidazol und 2-Methylimidazol verwendet. Dabei konnten bei 200°C im Druckbehälter nach vier Stunden und zwei Reaktionszyklen sowohl die aromatischen Positionen als auch die Methylsubstituenten zu  $> 90\%$  deuteriert werden.<sup>[23]</sup> Der Einsatz katalytischer Mengen Deuteroschwefelsäure schränkt das Ausmaß der unerwünschten elektrophilen aromatischen Sulfonierung deutlich ein.

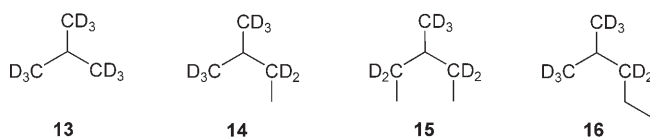
Bei der Mehrzahl der säurekatalysierten H/D-Austauschreaktionen ist eine eingeschränkte Regioselektivität zu beobachten. Der Einfluss von Substituenten auf die Regioselektivität wurde beim sauren H/D-Austausch an Ferrocenen (**12**) mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in  $\text{D}_2\text{O}$  untersucht (Schema 8). Während Alkylsubstituenten die elek-



**Schema 8.** Regioselektivität beim säurekatalysierten H/D-Austausch von Ferrocenen **12**.

trophile aromatische Deuterierung der Cyclopentadienylringe begünstigten, bewirkte die Enolisierung des Ketons selektiv den vollständigen Austausch aller drei Wasserstoffatome des Acetylrestes.<sup>[16a]</sup> Das TFAA- $\text{D}_2\text{O}$ -System ist eine bessere Methode zur Ferrocen-Deuterierung als frühere Methoden, bei denen die Verwendung von  $\text{Ca}(\text{OD})_2$ <sup>[16b]</sup> zu starker Zersetzung führte oder der Einsatz von  $\text{D}_3\text{PO}_4$ <sup>[16c]</sup> mehr als zwei Reaktionszyklen erforderte. Das Deuterierungsmittel wird dabei in situ durch einfaches Mischen der beiden Reagentien im offenen Reaktionsgefäß erzeugt.<sup>[16a, d]</sup>

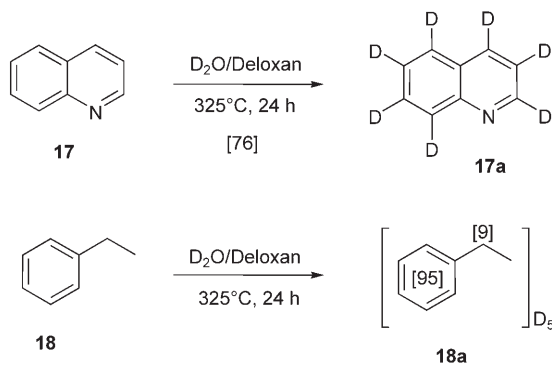
Im Rahmen ihrer Untersuchungen zur C-H-Aktivierung an Kohlenwasserstoffen beschrieben Sommer et al. eine Reihe von Isotopenaustauschreaktionen mit D<sub>2</sub>O-behandelten, trägergebundenen Reagentien, z. B. Zeolithen oder sulfatiertem Zirkoniumdioxid. Diese sauren Katalysatoren wurden vor der Reaktion zunächst mit trockenem Stickstoff bei 500 °C aktiviert. Die Umsetzung von kurzkettigen, zumeist gasförmigen Alkanen erfolgte anschließend über eine Stunde mit 3 Mol-% D<sub>2</sub>O in N<sub>2</sub> bei 25–200 °C.<sup>[24]</sup> In Übereinstimmung mit den Befunden von Otvos et al.<sup>[25]</sup> für den H/D-Austausch der ausgewählten Isoalkane **13–16** mit D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>



wurde auch mit trägergebundenen Säuren ein regioselektiver Isotopenaustausch beobachtet. Unter den beschriebenen Bedingungen wurden diejenigen Wasserstoffatome schneller ausgetauscht, deren Kohlenstoffatome sich in Nachbarschaft zu einem tertiären C-Atom befinden. Bei linearen Kohlenwasserstoffen wurden dagegen H/D-Austauschreaktionen erst bei höheren Temperaturen (> 200 °C) beobachtet. Der Vorteil von trägergebundenen Säuren gegenüber flüssiger Schwefelsäure liegt in der Vermeidung von Oligomerisierungen.

Boix und Poliakov berichteten von polymergebundenen Sulfonsäuren (Deloxan), die sie zur Deuterierung von aromatischen Verbindungen einsetzten. So wurden bei der Reaktion von Chinolin (**17**) oder Ethylbenzol (**18**) in überkritischem D<sub>2</sub>O bei 325 °C hervorragende Deuteriumübertragungen erzielt (Schema 9).<sup>[26]</sup>

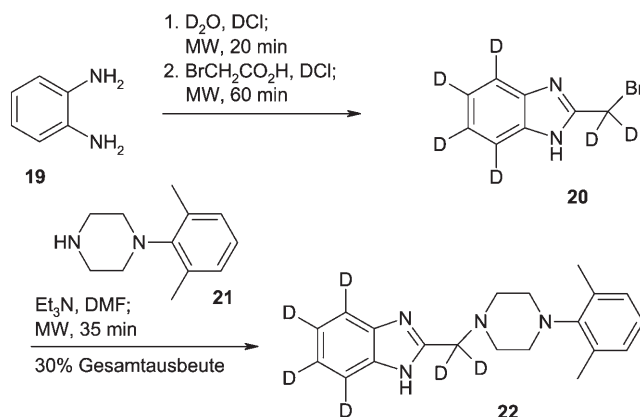
Ein säurekatalysierter H/D-Austausch lässt sich unter Mikrowellenbestrahlung stark beschleunigen. In einigen Fällen konnte die Reaktionszeit gegenüber konventionellem Erhitzen bei vergleichbarer Deuteriumaufnahme auf diese Weise von Tagen auf wenige Minuten verkürzt werden.<sup>[27]</sup> So wurden in aromatischen Ringen Protonen in *ortho*- oder *para*-Position zu Elektronendonoren durch elektrophile aromatische Substitution ausgetauscht. Diese Methode wurde bei der



**Schema 9.** H/D-Austausch der Arene **17** und **18** unter säurekatalysierten, überkritischen Bedingungen.

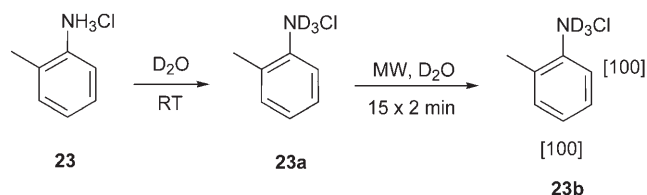
Stabilmarkierung des Dopamin-Agonisten ABT-724 (**22**) genutzt (Schema 10).<sup>[27d]</sup>

Als Deuterierungsmittel bei Mikrowellen-unterstützten, säurekatalysierten Austauschreaktionen finden häufig deu-



**Schema 10.** Mikrowellen(MW)-unterstützter, säurekatalysierter H/D-Austausch bei der Synthese des Dopamin-Agonisten ABT-724 (**22**).

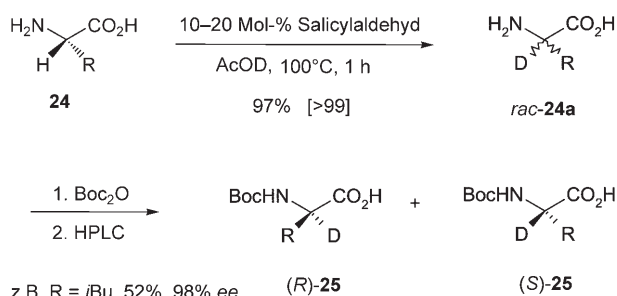
terierte Brønsted-Säuren wie DCl, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOD, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D oder deren Gemische Verwendung. Eine Variante, die während des Deuterierungsprozesses nur mit D<sub>2</sub>O auskommt, wurde von Jones et al.<sup>[28]</sup> am Hydrochloridsalz von 2-Methylanilin (**23**) demonstriert (Schema 11). Die Methode



**Schema 11.** Mikrowellen-unterstützter H/D-Austausch von 2-Methylanilin-Hydrochlorid (**23**).

wurde in der Folge auch auf Aminopyridinderivate übertragen.<sup>[29]</sup> Um dabei jegliche konkurrierenden Protonenquellen zu vermeiden, wurden die labilen, Stickstoff-gebundenen Wasserstoffatome vorab durch die Behandlung mit D<sub>2</sub>O ausgetauscht. Die Deuterierungen wurden innerhalb weniger Minuten durchgeführt, wobei abhängig vom Substrat ein hoher Deuteriumgehalt in den *ortho*- und *para*-Positionen zur Aminogruppe erzielt wurde.

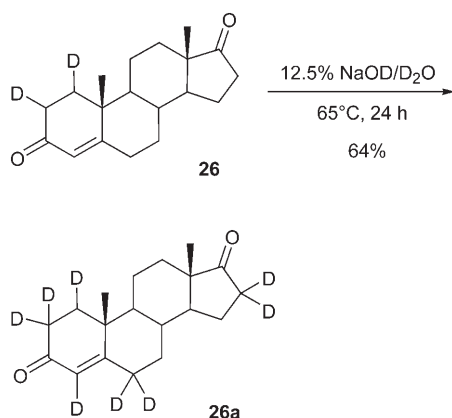
Lämmerhofer et al. nutzten die leichte Racemisierbarkeit der  $\alpha$ -Aminosäuren (**24**; z. B. Alanin, Leucin, Phenylalanin) zur säurekatalysierten Deuterierung. Mit einem Überschuss [D<sub>1</sub>]Essigsäure und katalytischen Mengen Aldehyd verliefen die Reaktionen über die entsprechenden Schiff-Basen mit guten Ausbeuten sowie einem Deuteriumeinbau von über 95 % (Schema 12). Das entstandene Enantiomergemisch *rac*-**24a** wurde nach Überführung in die *tert*-Butoxycarbonyl-(Boc)-geschützten Derivate **25** durch präparative HPLC an chiraler, stationärer Phase aufgetrennt.<sup>[30]</sup>



**Schema 12.** Säurekatalysierte Deuterierung von  $\alpha$ -Aminosäuren.

### 2.3. Basenkatalysierte Methoden

Basenkatalysierte H/D-Austauschreaktionen bieten ebenfalls eine einfache Möglichkeit zum Austausch acider Wasserstoffatome gegen Deuterium über Keto-Enol-Gleichgewichte. In Carbonylverbindungen wie Ketonen,<sup>[31]</sup> Aldehyden,<sup>[32]</sup> Estern<sup>[33]</sup> und Carbonsäuren<sup>[34]</sup> werden die CH-aciden Wasserstoffatome mit hoher Selektivität (> 90 % D) und Ausbeute ausgetauscht. In  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen sind über Konjugation auch die  $\gamma$ -Wasserstoffatome für einen Isotopenaustausch zugänglich, wie am Steroidgerüst von Androstendion (**26**; Schema 13), Testosteron und Cortison

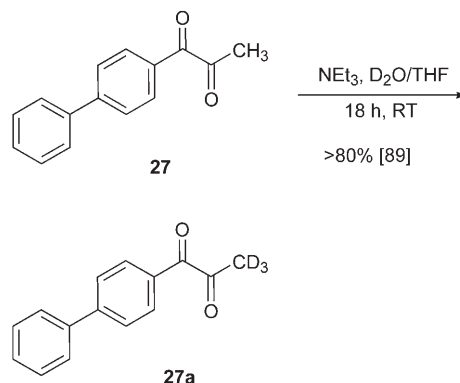


**Schema 13.** Wässrige, basenkatalysierte Deuterierung von Androstendion (**26**).

demonstriert wurde. Die Umsetzungen wurden mit Alkalimetalldeuteriden in  $D_2O$  bei Temperaturen zwischen 25 und 100°C durchgeführt. In Fällen, die ein wasserfreies Milieu erforderten, erwies sich Natriummethanolat in MeOD als sehr praktikable Alternative.<sup>[33a,35]</sup>

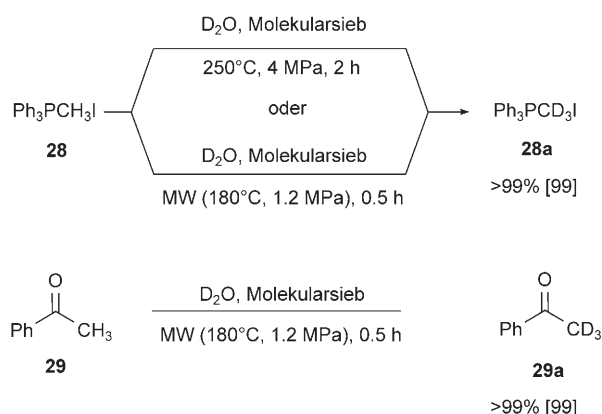
Berthelette, Scheigetz et al. haben mit dem Einsatz von tertiären Aminen als basischen Katalysatoren gute Erfolge bei der Deuterierung der Methylgruppe von Arylmethylketonen<sup>[31d]</sup> und Arylmethylsulfonen<sup>[36]</sup> erzielt. Austauscheffizienz und -geschwindigkeit hingen dabei stark von der Base, dem Substrat und dem Lösungsmittel ab. Bei hohen Umsatzraten lag der Deuteriumeinbau beider Substanzklassen mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zwischen 89 und 100 %. In der Mehrzahl der Fälle wurde beim entsprechenden H/D-Austausch mit Triethylamin eine geringere

Deuteriumaufnahme erzielt. Bei Zusatz von Triethylamin war es jedoch möglich, die Methylgruppe des basenempfindlichen Diketons **27** ohne Zersetzung zu deuterieren (Schema 14).



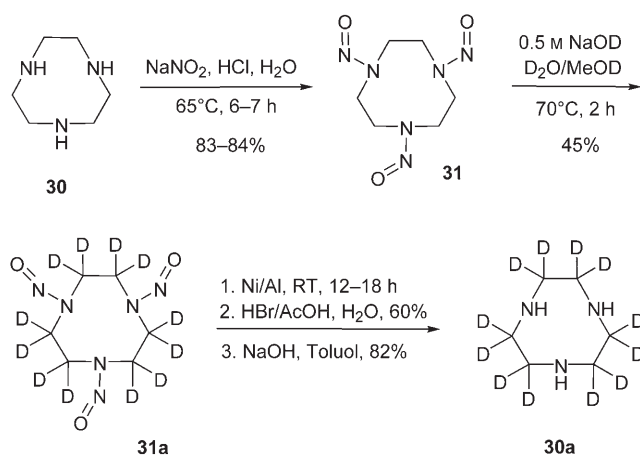
**Schema 14.** Deuterierung des basenempfindlichen Diketons **27**.

Eine interessante Ergänzung des Methodenspektrums des H/D-Austausches ist der von Matsubara et al. beschriebene Zusatz von Molekularsieb. Sie demonstrierten, dass die  $\alpha$ -Positionen bei Wittig-Salzen (**28**) oder Acetophenon (**29**) quantitativ ausgetauscht werden, wenn dem wässrigen Medium Molekularsieb zugesetzt wird. Die Reaktionszeiten konnten durch Mikrowellenaktivierung deutlich verkürzt werden (Schema 15).<sup>[37]</sup>



**Schema 15.** Molekularsieb-vermittelter Austausch von Phosphanen und Ketonen in  $D_2O$ .

Einen einfachen Ansatz zur Deuterierung der  $\alpha$ -Position sekundärer Amine haben Cornia et al. beschrieben. Durch Nitrosierung der drei Aminogruppen von 1,4,7-Triazacyclononan (**30**) wurde die Acidität der  $\alpha$ -Methylen-Wasserstoffatome derart erhöht, dass diese basenkatalysiert gegen Deuterium ausgetauscht werden konnten (Schema 16). Die geringe Ausbeute ist auf die Zersetzung des nitrosierten Makrocyclus **31/31a** in alkalischer Lösung zurückzuführen. Die anschließende Denitrosierung mit in situ generiertem Raney-Nickel konnte auch ohne Isolierung von **31a** durch direkten Zusatz der Ni-Al-Legierung zur alkalischen Reak-



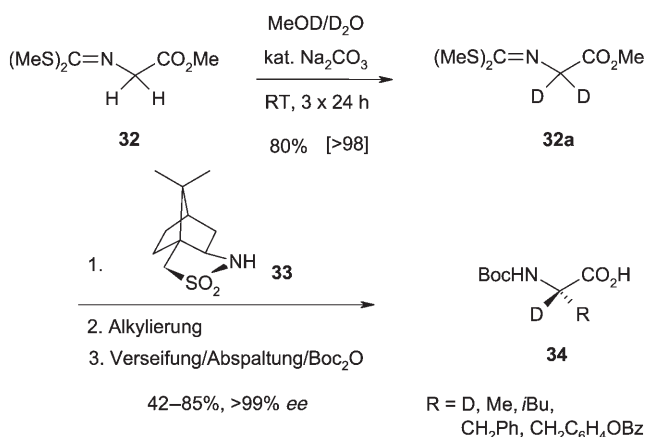
**Scheme 16.** Basenkatalysierte Deuterierung des Azakronenethers **30**.

tionslösung durchgeführt werden, wobei der perdeuterierte Azakronenether **30a** mit einem Deuteriumgehalt von 90 % erhalten wurde.<sup>[38]</sup>

Basenkatalysierte Methoden zur Synthese von enantiomerenreinen,  $\alpha$ -deuterierten Aminosäuren basieren häufig auf der Verwendung von Glycin oder Glycinderivaten, die zuerst einem basischen H/D-Austausch unterzogen werden. Im Anschluss werden unter Zuhilfenahme chiraler Auxiliare stereoselektiv die gewünschten Seitenketten der Aminosäuren eingeführt.<sup>[40,43,44]</sup>

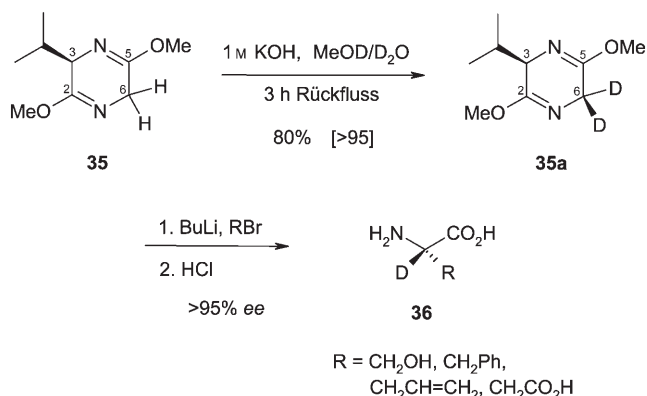
Elmes und Ragnarsson deuterierten das Glycinderivat **32** in MeOD/D<sub>2</sub>O mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Katalysator und gelangten nach drei Reaktionszyklen zu einem Deuteriumeinbau von > 98 % D. Das deuterierte Intermediat **32a** wurde für die nachfolgende stereoselektive Alkylierung mit Oppholzers Sultam (**33**)<sup>[39]</sup> umgesetzt. Nach Abspaltung des Auxiliars wurden die chiralen, Boc-geschützten Aminosäuren **34** (Glycin, Alanin, Leucin, Phenylalanin, *O*-Benzyltyrosin) in hohen Ausbeuten fast enantiomerenrein (> 99 % ee) isoliert (Schema 17).<sup>[40]</sup>

Basierend auf Schöllkopfs Bis lactimether-Methode<sup>[41]</sup> entwickelten Gani et al. eine basenkatalysierte Deuterierung der C6-Position des Dihydropyrazins **35** in siedendem



**Scheme 17.** Synthese von  $\alpha$ -deuterierten Aminosäuren **34** über Oppholzers Sultam (**33**). Bz = Benzoyl.

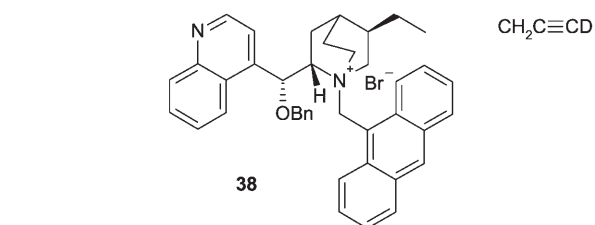
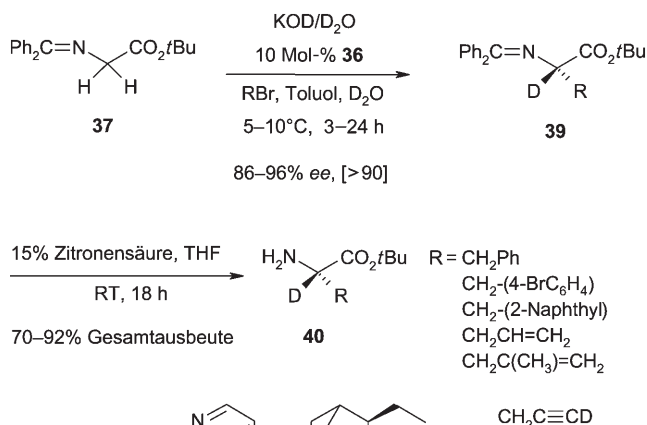
MeOD/D<sub>2</sub>O (Schema 18). Erwartungsgemäß wurde wegen der sterischen Abschirmung der Isopropylgruppe im Übergangszustand kein H/D-Austausch an der C3-Position beobachtet. Das [6-D<sub>2</sub>]Isotopolog<sup>[42]</sup> **35a** wurde anschließend in



**Scheme 18.** Synthese von  $\alpha$ -deuterierten Aminosäuren **36** über Schöllkopfs Bis lactimether.

C6-Position stereoselektiv alkyliert und gewährte somit den Zugang zu einer Reihe von  $\alpha$ -deuterierten  $\alpha$ -Aminosäuren **36** (Serin, Phenylalanin, Allylglycin, Asparaginsäure) in moderaten bis guten Ausbeuten mit hohen Deuterierungsgraden und Enantiomerenüberschüssen (jeweils > 95 %).<sup>[43]</sup>

Eine weitere enantioselektive Synthese von  $\alpha$ -deuterierten L- $\alpha$ -Aminosäuren (Schema 19) verläuft über eine asymmetrische Alkylierung des aktivierten Glycins **37** unter Zuhilfenahme des chiralen Phasentransferkatalysators **38**. Der H/D-Austausch mit KOD in D<sub>2</sub>O und die Einführung der entsprechenden Aminosäureseitenkette erfolgten in einem einzigen Reaktionsschritt. Nach der milden Hydrolyse der

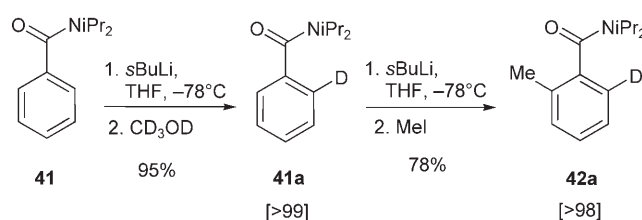


**Scheme 19.** Enantioselektive Synthese von  $\alpha$ -deuterierten Aminosäuren **40** mithilfe des chiralen Phasentransferkatalysators **38**. Bn = Benzyl.



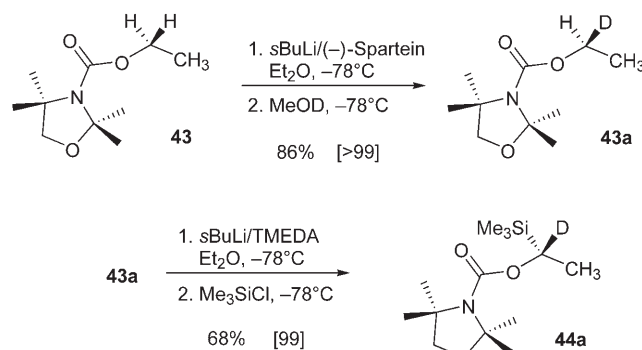
Imine **39** wurden die *tert*-Butylester der Aminosäuren **40** in guten Gesamtausbeuten, mit hoher Enantioselektivität sowie einem Deuteriumeinbau von mehr als 90 % isoliert.<sup>[44]</sup>

Außer dem auf Keto-Enol-Tautomerie basierenden H/D-Austausch kann auch die Deuterolyse einer metallorganischen Verbindung zur Synthese deuterierter Substanzen herangezogen werden. Wird dabei die intermediäre metallorganische Spezies durch Deprotonierung mit starken Basen (z. B. Grignard-Reagentien, Alkyllithium-Verbindungen) generiert und nachfolgend mit Elektrophilen wie D<sub>2</sub>O, MeOD oder AcOD deuterolysiert, entspricht dies formal einem H/D-Austausch.<sup>[45]</sup> Clayden et al.<sup>[45c]</sup> erreichten so eine vollständige *ortho*-Deuterierung von aromatischen Amiden, z. B. **41**, und aromatischen Carbamaten. Weiterhin konnten sie zeigen, dass bei ausreichend großem kinetischem Isotopeneffekt (KIE) Deuterium als Schutzgruppe für Kohlenstoff fungiert und somit die Regioselektivität einer Folgelithiierung kontrolliert werden kann (Schema 20).



Schema 20. Regioselektiver H/D-Austausch an aromatischen Amiden.

Dank der intensiven Erforschung zielgerichteter Lithiierungen vielzähliger organischer Verbindungen<sup>[46]</sup> sind heute durch Li/D-Austausch auch diastereo- und enantioselektive Deuterierungen möglich. Beispielsweise gelang Hoppe et al.<sup>[47]</sup> über die Spartein-vermittelte Lithiierung eine enantioselektive Deuterierung (> 99 % D) von **43**. Der große KIE wurde genutzt, um anschließend durch erneute Deprotonierung und Silylierung das enantiomerenreine (> 95 % *ee*) und stereospezifisch markierte Alkoholderivat **44a** zu synthetisieren (Schema 21). Die gezielte Synthese monodeuterierter Verbindungen wird hauptsächlich zur Aufklärung mechanistischer Fragestellungen herangezogen.



Schema 21. Stereodivergender, enantioselektiver H/D-Austausch nach Hoppe et al.<sup>[47]</sup> TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin

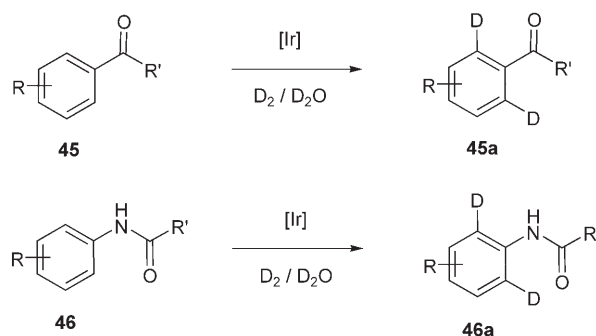
### 3. H/D-Austausch durch homogene Metallkatalyse

Übergangsmetall-vermittelte H/D-Austauschreaktionen mit löslichen Katalysatorkomplexen bieten mehrere Vorteile gegenüber anderen Verfahrensweisen: Hervorzuheben sind hier die vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen sowie die hohe Toleranz gegen eine Vielzahl funktioneller Gruppen, wodurch sich häufig unerwünschte Nebenreaktionen wie Dehalogenierung, Deuteriumaddition an Mehrfachbindungen, Hydrolyse, Epimerisierung oder die Abspaltung von Schutzgruppen vermeiden lassen. Darüber hinaus kann mit diesen Katalysatorsystemen oft ein sehr effizienter Deuteriumeinbau bei gleichzeitig hoher Regioselektivität erzielt werden, weshalb sie sich prinzipiell auch zur Einführung von Tritium eignen. Als Deuteriumquellen kommen neben Deuteriumgas und Deuteriumoxid auch deuterierte Lösungsmittel wie [D<sub>6</sub>]Aceton oder [D<sub>6</sub>]Benzol infrage, die einen H/D-Austausch an schwach polaren Substraten ermöglichen.

Seit den grundlegenden Arbeiten von Garnett et al.<sup>[48]</sup> und Shilov et al.<sup>[49]</sup> in den späten 1960ern und frühen 1970ern zum H/D-Austausch durch homogene Metallkatalyse sind viele effiziente Methoden entwickelt worden, die einen hohen Deuterierungsgrad bei aromatischen und aliphatischen Substraten ermöglichen. Im folgenden Abschnitt werden zunächst ausgewählte Iridium-vermittelte Verfahren erörtert, wobei auch mechanistische Betrachtungen angestellt werden. Austauschreaktionen auf Grundlage weiterer löslicher Übergangsmetallkomplexe sind in Abschnitt 3.2 zusammengefasst.

#### 3.1. Iridium-katalysierter H/D-Austausch

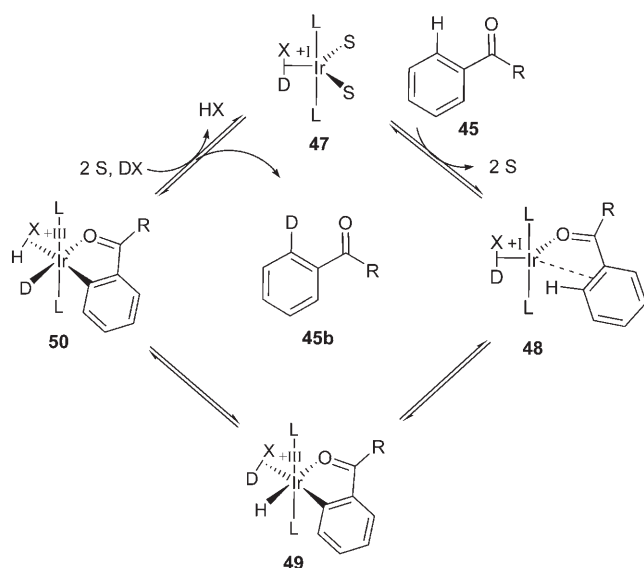
Kationische Iridiumkomplexe eignen sich gut zur Aktivierung von C-H-Bindungen,<sup>[50]</sup> weshalb die Iridium-vermittelten H/D-Austauschreaktionen den weitaus größten Teil der publizierten Beispiele im Bereich der homogenen Metallkatalyse ausmachen. Am besten untersucht ist die *ortho*-Deuterierung von Arylketonen **45** und Acetaniliden **46** (Schema 22). Ausgehend von den Arbeiten von Heys et al.<sup>[51]</sup> und Hesk et al.<sup>[52]</sup> beschäftigen sich zahlreiche Arbeiten mit den Einflüssen des Komplexliganden,<sup>[53]</sup> der Deuterierungsquelle,<sup>[54]</sup> des Lösungsmittels,<sup>[54a,55,56]</sup> des Basenzusatzes,<sup>[53c]</sup> der Katalysatormenge,<sup>[55]</sup> der Temperatur und der Reakti-



Schema 22. Iridium-vermittelte *ortho*-Deuterierung von Arylketonen **45** und Acetaniliden **46**.

onsdauer<sup>[53f,54]</sup> auf den Deuterierungsgrad und das Substitutionsmuster der Substrate.

Im postulierten Mechanismus (Schema 23) ist der Iridium(III)-Komplex **49** das entscheidende Intermediat für die



**Schema 23.** Postulierter Mechanismus der *ortho*-Deuterierung von Arylketonen **45** (XD = D<sub>2</sub> oder D<sub>2</sub>O, L = Ligand, S = Lösungsmittelmolekül).<sup>[51b, 54a, 55]</sup>

Erklärung der *ortho*-Regioselektivität. Ausgehend von einer Koordination des Substrates **45** an den kationischen Iridium(I)-Katalysator **47** zum Komplex **48** kann eine oxidative Insertion zum fünfgliedrigen Metallacyclus **49** erfolgen. Anschließender H/D-Austausch mit der Deuteriumquelle liefert das Intermediat **50**, das anschließend durch reduktive Eliminierung zur Regeneration des Katalysators **47** und zum markierten Produkt **45b** führt. Bei den Acetaniliden **46** ist der intermediäre Metallacyclus lediglich um ein Stickstoffatom zu erweitern und somit sechsgliedrig.

Während die vollständige 2,6-Deuterierung des oft als Modellsubstrat verwendeten Acetophenons problemlos gelingt, kann der Deuterierungsgrad bei substituierten Derivaten aufgrund sterischer und elektronischer Effekte vermindert sein. Außer bei Acetophenonen lässt sich aber ein hoher Deuterierungsgrad bei Benzamiden, Benzoesäurederivaten, Acetaniliden und 2-Phenylpyridinen vielfach auch schon mit dem käuflichen Crabtree-Katalysator [Ir(cod)(PCy<sub>3</sub>)(py)]PF<sub>6</sub> erzielen (cod = 1,5-Cyclooctadien, Cy = Cyclohexyl, py = Pyridin).<sup>[51–56]</sup>

Erst kürzlich demonstrierten Fels et al., dass auch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen als Substrate geeignet sind, die über einen analogen Mechanismus umgesetzt werden.<sup>[54a]</sup> Wie in Tabelle 1 (**51a–57a**) dargestellt, lassen sich  $\beta$ -Wasserstoffatome mit überwiegend guten Resultaten gegen Deuterium austauschen.

Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Regioselektivität der Markierung bei Verwendung von [Ir(cod)(acac)] (acac = Acetylacetonat) vom Deuterierungsmittel abhängt. So fanden sie mit 2-Methoxybenzoesäure (**55**) bei Verwendung

**Tabelle 1:**  $\beta$ - und *ortho*-Deuterierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten und aromatischen Carbonsäuren nach Fels et al.<sup>[54a]</sup>

	Produkt <sup>[a]</sup>	Deuterierungsgrad <sup>[b]</sup> [%]
<b>51a</b>		69 <sup>[c]</sup>
<b>52a</b>		17
<b>53a</b>		75
<b>54a</b>		75
<b>55a</b>		98
<b>56a</b>		99
<b>57a</b>		45

[a] Reaktionsbedingungen: 4 Mol-% [Ir(cod)(acac)], D<sub>2</sub>O, *N,N*-Dimethylacetamid (DMA), 90 °C, 2 h. [b] Deuteriumaufnahme bezogen auf die markierte(n) Position(en). [c] Nach 4 h.

von D<sub>2</sub>-Gas anstelle von D<sub>2</sub>O einen 45-proz. Deuteriumeinbau ausschließlich in *para*-Position zur Carboxygruppe. Eine Erklärung hierfür bietet die Reduktion des Liganden unter gleichzeitiger Bildung elementaren Iridiums, das aus der Reaktionslösung ausfällt und dann als heterogener Katalysator die abweichende Selektivität bewirkt.<sup>[54a]</sup>

Diese Beobachtungen decken sich mit Befunden von Lockley et al., die das Substratspektrum auf Aniline und Benzylamine ausgedehnt haben (Tabelle 2).<sup>[57]</sup> Bei der Verwendung von [Ir(cod)(acac-F<sub>6</sub>)] (acac-F<sub>6</sub> = Hexafluoracetylacetonat) und gasförmigem Deuterium wurde ausschließlich ein *ortho*-H/D-Austausch bezogen auf die Position der Amino- bzw. Methylaminogruppe festgestellt. Insbesondere 4-Aminobenzoesäure (**63**) und 4-Aminoacetophenon (**64**) fallen hier auf, weil sie mit D<sub>2</sub>(g) die umgekehrte Selektivität wie mit D<sub>2</sub>O zeigen. Da die Aniline keine fünfgliedrigen Metallacyclus-Intermediate bilden können, könnte hier ein anderer Mechanismus zugrunde liegen. Die beobachtete Deuterierung könnte sich auf Säurespuren zurückführen lassen, die während der Induktionsphase entstanden sein können.

Je nach Reaktionsbedingungen nehmen *N*-Alkylbenzamide<sup>[53e,55,58]</sup> und Acetophenone<sup>[53c,54a]</sup> nach dem gleichen Mechanismus wie beim Austausch am Aren verstärkt Deuterium im aliphatischen Molekülteil auf, wobei nur die Geometrie des Metallkomplexes geringfügig unterschiedlich ist.

Die Arbeitsgruppe von Bergman, die Katalysatoren zur C-H-Aktivierung entwickelt,<sup>[50]</sup> demonstrierte, dass sich lösliche Iridiumkomplexe abhängig vom Liganden auch zur gezielten Deuterierung aliphatischer und nichtfunktionalisier-

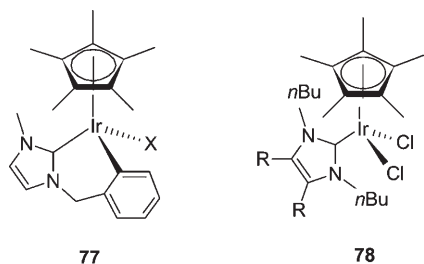
**Tabelle 2:** Deuterierung von Benzylaminen und Anilinen nach Lockley et al.<sup>[57]</sup>

	Produkt <sup>[a]</sup>	Deuterierungsgrad <sup>[b]</sup> [%]
58 a		70
59 a		69
60 a		55
61 a		94
62 a		77
63 a		80
64 a		72

[a] Reaktionsbedingungen: 25 Mol-% [Ir(cod)(acac-F<sub>6</sub>)], D<sub>2</sub>, DMF oder DMA, RT, 4 h. [b] Deuteriumaufnahme bezogen auf die markierte(n) Position(en).

ter aromatischer Substrate eignen. Mit D<sub>2</sub>O, [D<sub>6</sub>]Aceton oder [D<sub>6</sub>]Benzol erzielten sie zum Teil einen sehr hohen Deuterierungsgrad bei reinen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Phenolen, Ethern, Carbonsäuren, Estern und Amiden (Tabelle 3).<sup>[59]</sup>

Mit den N-heterocyclischen Iridium-Carben-Komplexen **77** (X = Cl, I) und **78** (R = H, Cl) und [D<sub>4</sub>]Methanol beob-



achteten Peris et al. ebenfalls einen effizienten H/D-Austausch unter anderem bei Diethylether, Ethylmethylketon, Isopropanol und Styrol.<sup>[60]</sup> Die stetige Weiterentwicklung homogener Iridiumkatalysatoren zur C-H-Aktivierung<sup>[61]</sup> dürfte in Zukunft immer mehr gut deuterierbare Verbindungen zugänglich machen.

**Tabelle 3:** Deuterierung aliphatischer und aromatischer Substrate nach Bergman et al.<sup>[59]</sup>

Methode <sup>[a]</sup>		Produkt <sup>[b]</sup>
A	65 a	
A <sup>[c]</sup>	66 a	
B	67 a	
B	68 a	
A	69 a	
B	70 a	
A	71 a	
B	72 a	
B	73 a	
A	74 a	
A	75 a	
A	76 a	

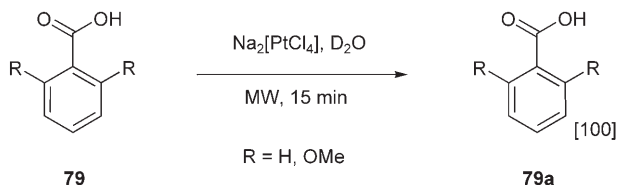
[a] Methode A: 5 Mol-% [Cp\*(PMe<sub>3</sub>)Ir(H<sub>3</sub>)]OTf (Cp\* = C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>, OTf = Trifluormethansulfonat), [D<sub>6</sub>]Aceton, 135 °C, 20 h; Methode B: 5 Mol-% [Cp\*(PMe<sub>3</sub>)IrCl<sub>2</sub>], D<sub>2</sub>O, 135 °C, 40 h. [b] Deuteriumaufnahme bezogen auf die jeweilige(n) Position(en). [c] [D<sub>6</sub>]Benzol als Deuteriumquelle.

Neuere Veröffentlichungen beschreiben die Immobilisierung des Katalysators an einem polymeren Träger,<sup>[62]</sup> die Reaktionsbeschleunigung in Mikrowellensynthesegeräten,<sup>[53d,63]</sup> die Verwendung ionischer Flüssigkeiten als Cosolventien<sup>[56]</sup> sowie den Einsatz der Raman-Spektroskopie zur Verfolgung des Isotopenaustausches in Echtzeit.<sup>[64]</sup> Auch die Verwendung löslicher Iridiumkomplexe zum H/T-Austausch wurde beschrieben.<sup>[54b,58,65]</sup>

### 3.2. Homogen katalysierter H/D-Austausch mit anderen Übergangsmetallen

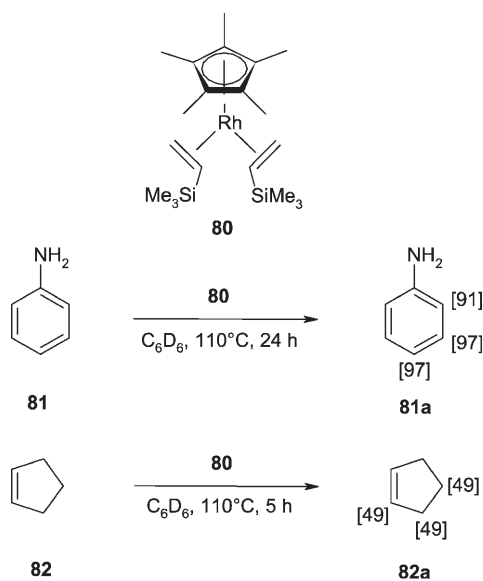
Der homogen katalysierte H/D-Austausch mit Platin beschränkt sich seit den Pionierarbeiten von Garnett<sup>[48a-b,66]</sup> und Shilov<sup>[49a-b]</sup> mit wenigen Ausnahmen<sup>[67]</sup> auf Tetrachloridpla-

tinat(II)-Salze. Diese wurden bisher hauptsächlich zur Deuterierung von Arenen eingesetzt.<sup>[68]</sup> Die Reaktionen werden meist mit D<sub>2</sub>O/AcOD als Deuteriumquelle und Lösungsmittel in einem geschlossenen Gefäß bei 80–130 °C durchgeführt, wobei die pH-Wert-abhängige Stabilität und Aktivität des Katalysatorkomplexes saure Reaktionsbedingungen erforderlich machen. Die deutlich kürzeren Reaktionszeiten bei der Aktivierung des Katalysatorsystems durch Mikrowellenbestrahlung ermöglichen dagegen eine säurefreie Deuterierung von Arenen. So erzielten Jones et al. mit einer wässrigen Na<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>]-Lösung unter den beschriebenen Bedingungen bei den Benzoesäurederivaten **79** einen quantitativen H/D-Austausch in *meta*-Position zur Carboxygruppe (Schema 24).<sup>[28]</sup>



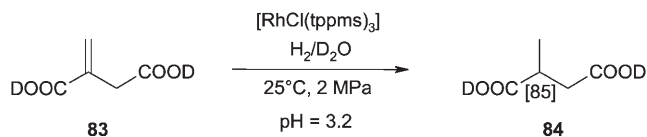
**Schema 24.** Mikrowellen-unterstützter, homogener katalysierter H/D-Austausch mit Platin nach Jones et al.<sup>[28]</sup>

Lösliche Rhodiumkomplexe eignen sich ebenfalls zum H/D-Austausch, wie Garnett et al. anhand eines Deuteriumeinbaus in Arenen nachwiesen.<sup>[48d]</sup> Seit dieser Arbeit wurden allerdings nur noch wenige weitere Verfahren mit Rhodiumkatalysatoren entwickelt. Brookhart et al. erzielten beispielsweise mit dem Rhodium-Olefin-Komplex **80** einen hohen Deuterierungsgrad bei Substraten wie Anilin (**81**) und einen moderaten Einbau bei Cyclopenten (**82**; Schema 25).<sup>[69]</sup> Joó et al. verwendeten wasserlösliche Rhodium-Phosphan-Komplexe zur Untersuchung des H/D-Austausches zwischen H<sub>2</sub> und D<sub>2</sub>O sowie D<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O.<sup>[70]</sup> Bei Zusatz von Itaconsäure (**83**) beobachteten sie eine Reduktion der Doppelbindung



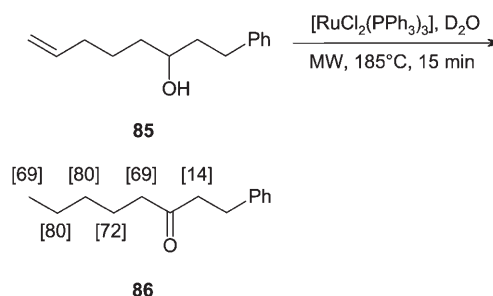
**Schema 25.** Deuterierungen mit dem Olefin-Rhodium-Komplex **80** nach Brookhart et al.<sup>[69]</sup>

sowie einen hohen Grad für den H/D-Austausch ausschließlich am C2-Atom in Abhängigkeit vom pH-Wert der Reaktionslösung (Schema 26).



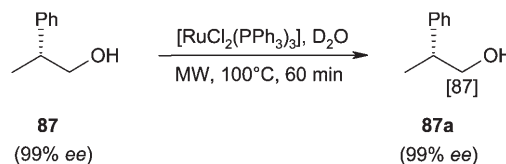
**Schema 26.** Reduktion und Deuterierung von Itaconsäure (**83**) nach Joó et al.<sup>[70]</sup> TPPMS = *meta*-Sulfonylphenyldiphenylphosphan-Natrium-salz.

Häufiger untersucht wurde in den letzten Jahren der Einsatz von Ruthenium-Homogenkatalysatoren zum präparativen H/D-Austausch.<sup>[71]</sup> So demonstrierten Matsubara et al., dass sich Substrate mit Elektronendonoren wie Doppelbindungen, Hydroxy- oder Aminogruppen auf diese Weise effizient deuterieren lassen. Wie in Schema 27 exemplarisch für **85** gezeigt, werden Alkenole durch Ruthenium-vermit-



**Schema 27.** Ruthenium-vermittelte Deuterierung von **85** unter Doppelbindungsmigration nach Matsubara et al.<sup>[72]</sup>

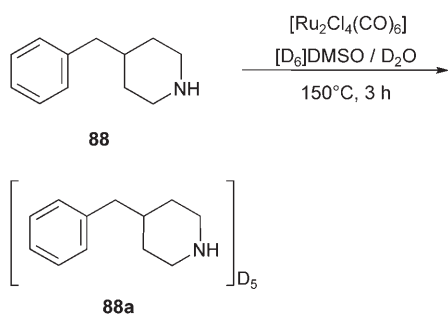
telte Migration der Doppelbindung und Isomerisierung zu Alkanonen in D<sub>2</sub>O in guten Ausbeuten deuteriert.<sup>[72]</sup> Unter ähnlichen Bedingungen ließen sich auch primäre Alkohole und Amine selektiv in der α-Position deuterieren. Im Fall von **87** blieb dabei die Konfiguration des Stereozentrums in β-Position unbeeinflusst, sofern die Reaktionstemperatur 100 °C nicht überschritt (Schema 28).<sup>[73]</sup>



**Schema 28.** α-Deuterierung des primären Alkohols **87** nach Matsubara et al.<sup>[73]</sup>

Lockley et al. untersuchten lösliche Rutheniumkomplexe zur Deuterierung von Piperidinen, Piperazinen und Dialkylaminen. So fanden sie mit 4-Benzylpiperidin (**88**) und [Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>(CO)<sub>6</sub>] als Katalysator einen Einbau von durchschnittlich fünf Deuteriumatomen pro Molekül, deren Positionen aber nicht genauer spezifiziert wurden (Schema 29).<sup>[74]</sup>





**Schema 29.** Deuterierung von 4-Benzylpiperidin (**88**) nach Lockley et al.<sup>[74]</sup>

Die Verwendung anderer Metalle wie Mangan, Rhenium, Chrom und Quecksilber oder ihrer Komplexe zur C-H-Aktivierung wurde zwar erwähnt,<sup>[75]</sup> allerdings haben sie bisher keine größere Bedeutung für den homogen katalysierten H/D-Austausch am Kohlenstoffatom erlangt.

#### 4. H/D-Austausch durch heterogene Metallkatalyse

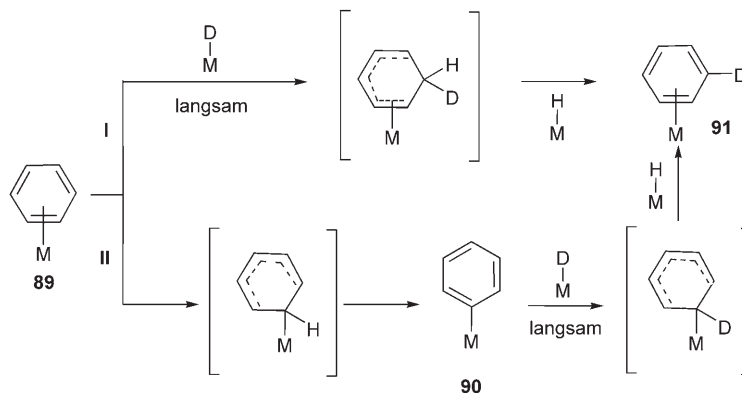
Ein wichtiger technischer Vorteil der heterogenen gegenüber der homogenen Katalyse ist die Möglichkeit, nach Beendigung der Reaktion den Katalysator durch eine einfache Filtration wieder zu entfernen. Bei Austauschprozessen, die ohne Nebenreaktionen ablaufen, sind darüber hinaus keine weiteren Aufarbeitungsschritte erforderlich.<sup>[76]</sup> Allerdings muss bei heterogen katalysierten Prozessen häufig mit der Bildung von Dehalogenierungs-, Hydrierungs- und Hydrolyseprodukten sowie – unter harschen Reaktionsbedingungen – mit Epimerisierung und Racemisierung gerechnet werden.<sup>[77]</sup> Eine Anpassung und Optimierung der Reaktionsbedingungen für jedes Substrat ist somit trotz der methodischen Verbesserungen der vergangenen Jahre meist unerlässlich. Eine hohe Aktivität für einen H/D-Austausch wurde für Palladium, Platin, Rhodium, Nickel und Cobalt gefunden.<sup>[78]</sup> Dagegen wurden bei heterogener Reaktionsführung weder mit den in der homogenen Katalyse erfolgreich eingesetzten Metallen Iridium und Ruthenium, noch mit Eisen oder Osmium besondere Austauschaktivitäten beobachtet.<sup>[78c,d]</sup>

Als Deuteriumquellen wurden außer gasförmigem Deuterium<sup>[79]</sup> auch  $\text{D}_2\text{O}$ <sup>[80]</sup> und deuterierte protische Lösungsmittel<sup>[81]</sup> eingesetzt, die ihr labil gebundenes Deuterium auf das Substrat übertragen. Derzeitige Techniken nutzen beispielsweise folgende Kombinationen aus Katalysator und Deuteriumquelle:  $\text{Pd/C-D}_2$ ,<sup>[87–94]</sup>  $\text{Pd/C-H}_2(\text{D}_2)/\text{D}_2\text{O}(\text{DCI})$ ,<sup>[98–110,112–113]</sup>  $\text{Pd/C-DCO}_2\text{K}$ ,<sup>[111]</sup>  $\text{PtO}_2\text{-D}_2\text{-D}_2\text{O}$ ,<sup>[114–127]</sup>  $\text{Rh/SiO}_2\text{-D}_2$ ,<sup>[128–129]</sup> und Raney-Ni- $\text{D}_2\text{O}$ .<sup>[131–139]</sup>

Im Anschluss an eine kurze mechanistische Betrachtung in Abschnitt 4.1 sind in der Folge die wichtigsten Methoden des heterogen katalysierten H/D-Austausches nach den Übergangsmetallkatalysatoren geordnet (Abschnitte 4.2–4.6).

##### 4.1. Mechanismus des heterogen katalysierten H/D-Austausches für Arene

Da Deuteriumübertragungen in hoher Ausbeute häufig nur für Substrate beobachtet wurden, die eine Doppelbindung oder ein aromatisches Ringsystem enthalten, postulierten Garnett et al., dass ein  $\pi$ -Komplexmechanismus am heterogen katalysierten H/D-Austausch beteiligt sein muss.<sup>[82]</sup> Kinetische Untersuchungen deuteten darauf hin, dass neben einem assoziativen Mechanismus **I** noch ein konkurrierender dissoziativer  $\pi$ -Komplexmechanismus **II** vorliegt.<sup>[83]</sup> Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Reaktionswegen besteht darin, dass beim assoziativen Mechanismus **I** eine direkte Substitution von Wasserstoff durch am Metallatom gebundenes Deuterium erfolgt (Schema 30), während beim dissoziativen Mechanismus **II** ein Proton des in beiden Fällen zunächst gebildeten  $\pi$ -Komplexes **89**<sup>[84]</sup> durch das Metallatom substituiert wird. Dabei wird intermediär das Phenylradikal **90** gebildet.<sup>[85]</sup> Erst im zweiten Schritt erfolgt die Substitution des Metalls durch Deuterium zum Produkt **91**. Offensichtlich sind beide Mechanismen je nach Übergangsmetall unterschiedlich stark an der Produktbildung beteiligt. Für Platin wird ein hoher Anteil des dissoziativen und für Palladium hauptsächlich der assoziative Mechanismus diskutiert, während bei Rhodium beide Mechanismen zu gleichen Teilen beteiligt sind.<sup>[86]</sup> Aliphatische Verbindungen werden nur unter drastischen Bedingungen deuteriert (siehe Abschnitt 4.2). Ein Mechanismus wurde bislang noch nicht vorgeschlagen.



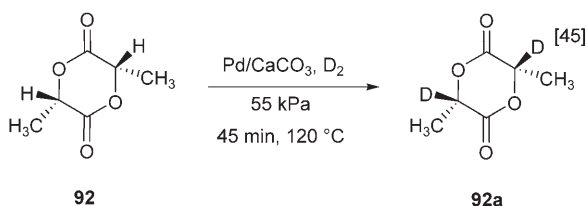
**Schema 30.** Assoziativer (**I**) und dissoziativer Mechanismus (**II**) des heterogenen H/D-Austausches aromatischer Substrate.

##### 4.2. Palladium-katalysierter H/D-Austausch

In frühen Arbeiten zur heterogen katalysierten Deuterierung wurde häufig gasförmiges Deuterium in Verbindung mit Pd-Katalysatoren eingesetzt.<sup>[87]</sup> Bei der von Azran et al. entwickelten Methode<sup>[88]</sup> wurde die Katalysatoroberfläche (10 % Pd/C) vor Verwendung durch mehrmaliges Spülen mit Deuteriumgas von adsorbiertem Wasserstoff und protischen Verbindungen befreit. Mit diesem Katalysator konnten benzyliche Wasserstoffatome bei Raumtemperatur innerhalb

einer Stunde selektiv ausgetauscht werden, wobei die Deuteriumübertragung wiederum vom Lösungsmittel, der Substratstruktur und dem Katalysator/Substrat-Verhältnis beeinflusst wurde. Unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen wurde bei der Hydrierung von Chromenderivaten mit Deuteriumgas eine Verringerung des Deuteriumeinbaus durch konkurrierenden H/D-Austausch beobachtet.<sup>[89]</sup>

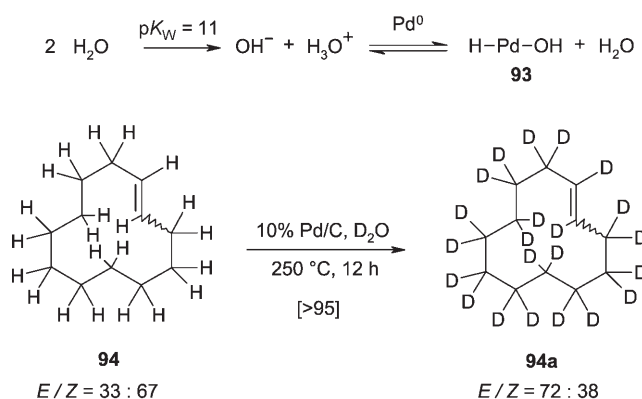
Die HSCIE-Methode (HSCIE: high-temperature solid-state catalytic isotope exchange) von Myasoedov et al.<sup>[90]</sup> beruht auf der Einwirkung von gasförmigem Deuterium oder Tritium auf eine feste, hochdisperse Mischung des Substrats mit dem Übergangsmetallkatalysator. Als besonders effizient erwies sich dieser Isotopenaustausch bei der selektiven Deuterierung und Tritierung von Aminosäuren und Peptiden.<sup>[91]</sup> Vert et al. nutzten dieses Verfahren zur selektiven Deuterierung von Lactiden<sup>[92]</sup> und Glycoliden,<sup>[93]</sup> die als Ausgangsverbindungen für die Synthese von isoto-penmarkierten, biokompatiblen, resorbierbaren Poly- $\alpha$ -hydroxysäuren verwendet wurden. Als optimale Reaktionstemperatur wurde dabei ein Wert nahe dem Schmelzpunkt des Substrates empfohlen. Der H/D-Austausch von L-Lactid (**92**; Schema 31) bei 120 °C mit einem Pd/CaCO<sub>3</sub>-Katalysator liefert zwar nur einen unvollständigen Deuteriumeinbau, erfolgt jedoch ohne Epimerisierung und eignet sich ebenfalls für die Einführung von Tritium.<sup>[94]</sup>



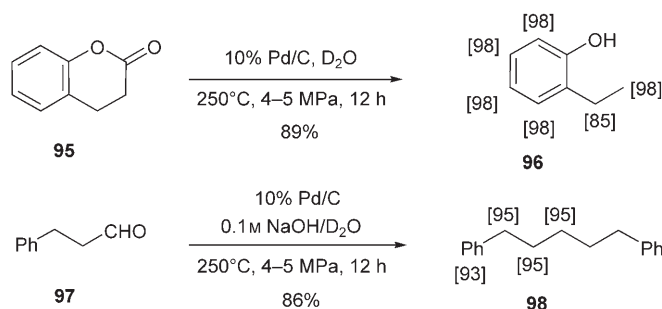
**Schema 31.** HSCIE-Methode zur selektiven Deuterierung von L-Lactid (**92**).

Möbius und Schaaf<sup>[95]</sup> berichteten über ein hydrothermales Verfahren zur Deuterierung aliphatischer Kohlenwasserstoffe durch katalytischen H/D-Austausch bei Temperaturen bis zu 290 °C. Dazu wurde im Autoklaven über der zu deuterierenden Verbindung ein Drahtkorb mit dem Katalysator angebracht und die Verbindung einer D<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>O-Atmosphäre bis zu einem Druck von ca. 25 MPa ausgesetzt. Unter hydrothermalen Bedingungen dissoziiert Wasser tausendmal schneller als bei Raumtemperatur,<sup>[96]</sup> sodass Pd<sup>0</sup> oxidativ unter Bildung von Pd<sup>II</sup>-Spezies in die H-OH-Bindung inserieren kann.<sup>[97]</sup> Das resultierende Palladiumhydrid **93** kann mit organischen Substraten wechselwirken, sodass bei Verwendung von D<sub>2</sub>O ein H/D-Austausch resultiert. Beispielsweise wurde ein hoher Deuterierungsgrad (> 95 % D) bei Cyclodecen (**94**) beobachtet (Schema 32).<sup>[98]</sup>

Vollständig deuterierte aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe wurden nach Matsubara et al. unter hydrothermalen Reaktionsbedingungen durch Decarboxylierung von Carbonsäuren gebildet. Beispielsweise lieferte das Lacton **95** in Gegenwart von 10 % Pd/C (5 Mol-%) bei 250 °C



**Schema 32.** H/D-Austausch von Cyclodecen (**94**) und Betrachtungen zum Mechanismus unter hydrothermalen Reaktionsbedingungen.



**Schema 33.** Deuterierung eines Lactons (**95**) und eines Aldehyds (**97**) unter hydrothermalen Reaktionsbedingungen.

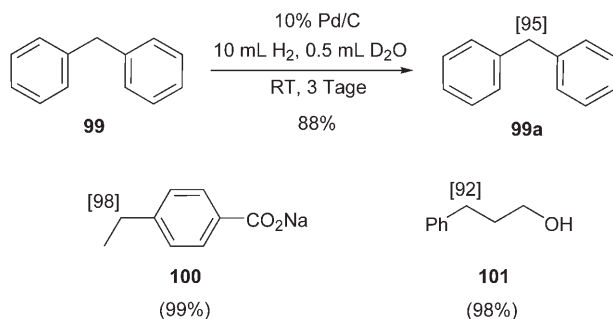
und einem Druck von 4–5 MPa in D<sub>2</sub>O das Phenolderivat **96** mit hohem Deuterierungsgrad (Schema 33).<sup>[99]</sup>

Es wurde postuliert, dass dabei der von Schleyer<sup>[100]</sup> beschriebene Mechanismus der reduktiven Decarboxylierung über Alkyliden-Palladium-Spezies mit nachfolgender CO<sub>2</sub>-Abspaltung an der Metalloberfläche durchlaufen wird. Für die ebenfalls beobachtete Decarbonylierung von Aldehyden wurde hingegen ein Hydridtransfer von einem nach direkter C-H-Insertion gebildeten intermediären Acyl-Palladium-Komplex diskutiert. In Gegenwart einer Base wurde Hydrozimtaldehyd (**97**) als Folge einer Reaktionssequenz aus Aldolreaktion, Decarbonylierung und Reduktion in deuteriertes Diphenylpentan (**98**) überführt. Einer Synthese von deuterierten Folsäurederivaten lag eine vollständige Deuterierung von 4-Aminobenzoesäure zugrunde, die bei etwas milderen Reaktionsbedingungen (200 °C) ohne Decarboxylierung ablief.<sup>[101]</sup>

Hardacre et al. verwendeten einen vorab durch Wasserstoffreduktion aktivierten Katalysator zur Deuterierung von substituierten Imidazolen und Imidazoliumsalzen. Nachfolgend wurde das in D<sub>2</sub>O gelöste Substrat zugegeben und die Reaktionsmischung durch mehrere Kühl-Auftau-Zyklen entgast.<sup>[102]</sup>

Das Prinzip der Katalysatoraktivierung durch initiale Belegung der Katalysatoroberfläche mit Wasserstoff ist bereits seit langem im Zusammenhang mit Austauschreaktionen bekannt<sup>[103]</sup> und wurde von Sajiki et al. aufgegriffen und zu

einem Eintopfverfahren weiterentwickelt,<sup>[104]</sup> bei dem eine In-situ-Aktivierung des Pd/C-Katalysators durch Wasserstoff stattfindet.<sup>[105]</sup> Folgerichtig wurde in wasserstofffreier Atmosphäre bei der Modellverbindung Diphenylmethan (**99**) mit 10 Gew.-% Pd/C (10 % Pd) in D<sub>2</sub>O kein H/D-Austausch beobachtet (Schema 34). Dagegen erhöhte sich die Katalysatoraktivität in einer Wasserstoffatmosphäre drastisch, sodass

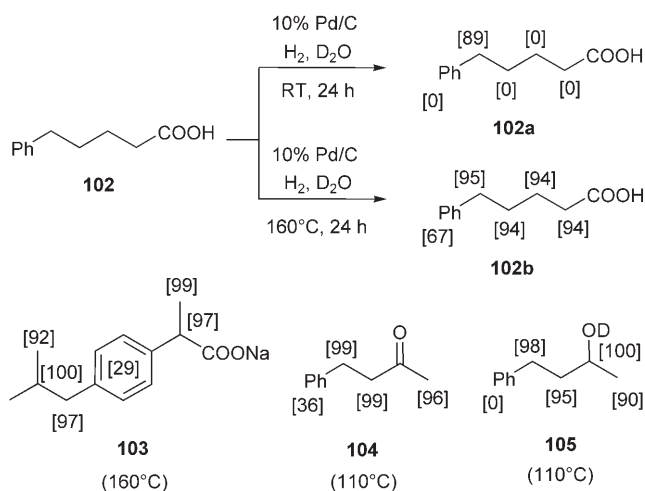


**Schema 34.** H/D-Austausch benzyli­cher Wasserstoffatome bei Raumtemperatur mit vorab aktivierten Pd-Katalysatoren.

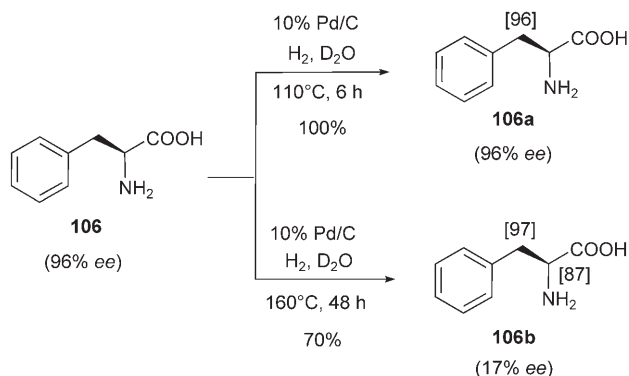
die benzyllische Position von **99** sogar bei Raumtemperatur innerhalb von drei Tagen einen Deuteriumgehalt von 95 % erreichte. Die Methode toleriert unterschiedlich substituierte Benzylsubstrate, wie Natrium-4-ethylbenzoat (**100**) und 3-Phenylpropanol (**101**). Bemerkenswert ist auch, dass die beschriebenen Austauschreaktionen so gut wie ohne Nebenreaktionen abliefen und somit keine chromatographische Reinigung erforderlich war, um spektroskopisch reine Produkte zu erhalten. Die Deuteriumaufnahme wurde dabei von der vorhandenen Wasserstoffmenge beeinflusst und erreichte in Gegenwart katalytischer Mengen (0.45 Äquiv.) H<sub>2</sub> ein Maximum.

Weiterführende Untersuchungen von Sajiki et al. an 5-Phenylvaleriansäure (**102**) offenbarten darüber hinaus einen starken Einfluss der Reaktionstemperatur auf Regio-selektivität und Deuteriumeinbau beim H/D-Austausch.<sup>[106]</sup> Wurden bei Raumtemperatur selektiv die benzyllischen Wasserstoffatome deuteriert, so wurden bei 160°C auch weniger reaktive Positionen einbezogen, sodass mehrfach deuterierte Produkte entstanden. Die beschriebenen Reaktionsbedingungen waren mit zahlreichen funktionellen Gruppen wie Carboxy- (**103**), Keto- (**104**) oder Hydroxygruppen (**105**) kompatibel (Schema 35), blieben jedoch auf Substrate mit arylverknüpfter Seitenkette beschränkt.

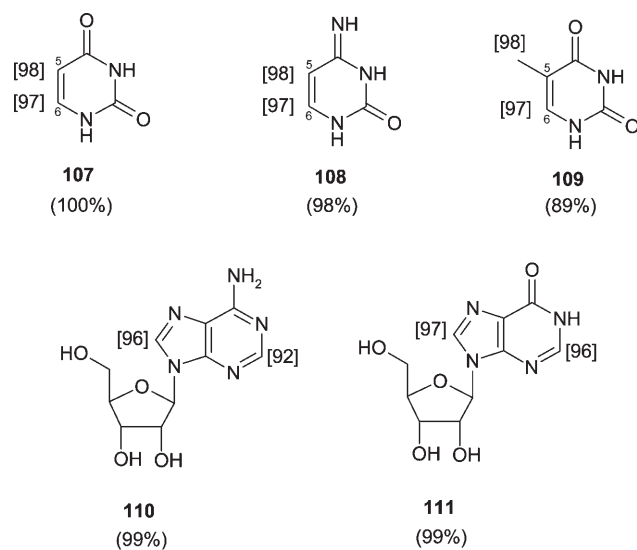
Eine präparativ wertvolle Anwendung dieses Pd/C-H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>O-Systems ist die in Schema 36 dargestellte, selektive Deuterierung der  $\beta$ -Position von L-Phenylalanin (**106**), die bei 110°C (6 h, 96% D) sogar ohne Racemisierung abläuft.<sup>[107]</sup> Bei 160°C ist auch die  $\alpha$ -Position für den H/D-Austausch zugänglich, jedoch findet unter diesen Bedingungen eine Racemisierung statt (17% *ee*). Unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen konnten auch Pyrimidinbasen, wie Uracil (**107**) oder Cytosin (**108**), in 5- und 6-Position selektiv deuteriert werden (Schema 37).<sup>[108]</sup> In Thymin (**109**) wurde außer der 6-Position auch die 5-Methylgruppe bei 110°C ohne Nebenreaktion vollständig deuteriert. Purin-Nucleoside wie



**Schema 35.** Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Deuteriumaufnahme und Regioselektivität des H/D-Austausches.



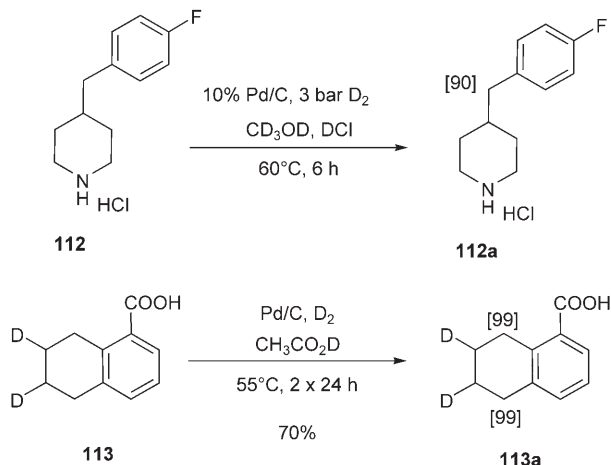
**Schema 36.** Deuterierung von L-Phenylalanin (**106**): Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Deuteriumaufnahme und den stereochemischen Verlauf des H/D-Austausches.



**Schema 37.** H/D-Austausch von Pyrimidinbasen und -nucleosiden nach Sajiki et al.<sup>[108, 109]</sup>

Adenosin (**110**) oder Inosin (**111**) wurden chemoselektiv in 2- und 8- Position deuteriert.<sup>[109]</sup>

Mit CD<sub>3</sub>OD als Lösungsmittel und Deuteriumquelle wurden deutlich geringere Austauschraten für die untersuchten Pyrimidinbasen und Nucleoside als mit D<sub>2</sub>O beobachtet. Dagegen erzielten Faigl et al. beim Piperidinderivat **112** eine deutlich höhere Austauscheffizienz für die benzyli-schen Wasserstoffatome mit Pd/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O in Gegenwart von deuterierten Alkoholen und DCl.<sup>[110]</sup> Stock und Ofosu-Asante nutzten deuterierte Essigsäure als Deuteriumquelle und Pd/C in D<sub>2</sub>-Atmosphäre für die selektive benzyli-sche Deuterierung der Tetrahydronaphthalincarbonsäure **113** (Schema 38).<sup>[111]</sup>

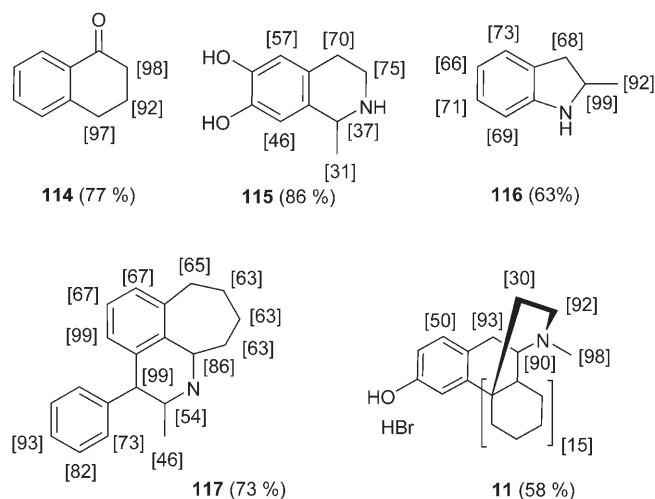


**Schema 38.** H/D-Austausch von Piperidinderivat **112** und der Tetrahydronaphthalincarbonsäure **113**.

Eine von Derdau und Atzrodt vorgestellte Methode nutzt Natriumborodeuterid zur In-situ-Aktivierung des Katalysators.<sup>[112]</sup> Die Vermeidung gasförmiger Reaktanten macht diese Methode (siehe auch Lit. [78c–d]) vor allem für Hochdurchsatz- und Mikrowellenanwendungen geeignet. So konnten die langen Reaktionszeiten von 18 Stunden beim konventionellen Erhitzen (130°C) durch Mikrowellenbestrahlung bei ähnlichen Deuterierungsgraden auf 60–90 Minuten (140°C) reduziert werden. Außer Pd/C wurden auch Palladiumsalze, wie PdCl<sub>2</sub> oder Pd(OH)<sub>2</sub>, sowie RhCl<sub>3</sub> als Katalysatoren eingesetzt.<sup>[113]</sup> Als Substrate eignen sich sowohl carbocyclische Verbindungen, wie 1-Tetralon (**114**), als auch substituierte Heterocyclen, wie das Isochinolinderivat **115**, das Indolderivat **116** oder das hochsubstituierte Piperidinderivat **117** (Schema 39). Diese Methode wurde auch zur Herstellung von deuteriertem Dextrorphan (**11**) genutzt, das bei der Wirkstoffentwicklung zur Untersuchung der selektiven Enzyminhibition von Cytochrom P450 2D6 verwendet wird.

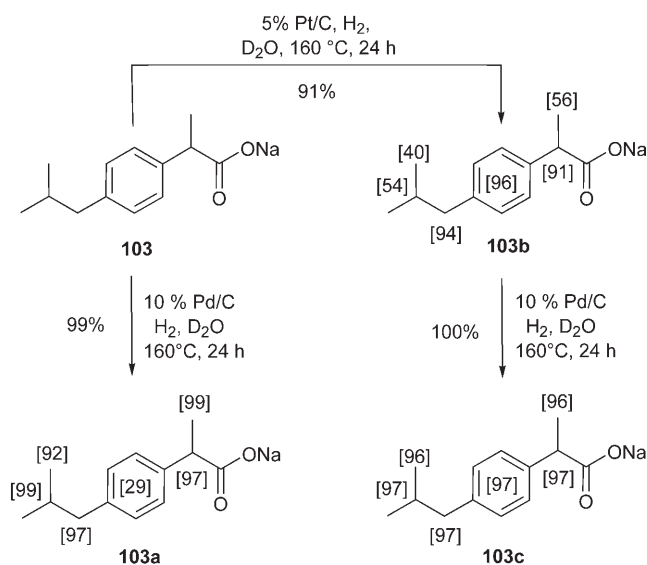
#### 4.3. Platin-katalysierter H/D-Austausch

Prinzipiell gelten für Platin-katalysierte Austauschprozesse ähnliche Reaktions- und Aktivierungsprinzipien wie für den Palladium-katalysierten H/D-Austausch.<sup>[114]</sup> Die gängi-



**Schema 39.** H/D-Austausch von 1-Tetralon (**114**), Isochinolinderivat **115**, Indolderivat **116**, Piperidinderivat **117** und Dextrorphan (**11**).

gen Verfahren unterscheiden sich häufig hinsichtlich Substratspezifität, Austauschrate und Reaktionsbedingungen. In einer vergleichenden Studie konnten Sajiki et al. nachweisen, dass Platin generell eine höhere Tendenz für die Deuterierung aromatischer Positionen aufweist, während mit Palladium bevorzugt aliphatische Positionen deuteriert werden.<sup>[115]</sup> Die Deuterierung von Phenol erfolgte mit 5% Pt/C bereits bei Raumtemperatur nahezu quantitativ; bei der Palladium-katalysierten Reaktion musste hingegen für die Realisierung eines vergleichbaren Deuterierungsgrades auf 180°C erhitzt werden. Präparativ wurde die unterschiedliche Selektivität beider Metalle für die in Schema 40 dargestellte schrittweise Deuterierung von Ibuprofen (**103**) genutzt, die zu einem fast vollständig markierten Produkt führte. Dabei wurden mit 5% Pt/C zunächst alle Protonen am aromatischen Ring ausgetauscht und nachfolgend mit 10% Pd/C die verbliebenen Protonen am aliphatischen Rest.



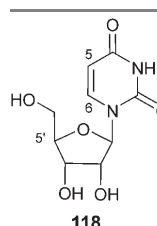
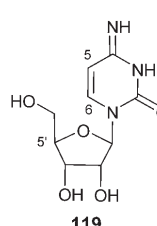
**Schema 40.** Palladium- und Platin-katalysierter H/D-Austausch von Ibuprofen (**103**).



Palladium und Platin können für die Deuterierung sterisch gehinderter, aromatischer Positionen auch als gemischte Katalysatorsysteme eingesetzt werden. Beispielsweise beträgt die Deuteriumausbeute für den H/D-Austausch der *ortho*-Positionen von **102** bei separatem Zusatz von Palladium (10 % Pd/C) lediglich 14 % und mit Platin (5 % Pt/C) nur 19 %. Wird hingegen für die gleiche Reaktion eine Kombination beider Katalysatorsysteme eingesetzt, kann eine nahezu vollständige Deuterierung (97 % D) der *ortho*-Positionen erreicht werden. Da sich auch durch die oben beschriebene schrittweise Deuterierung des Moleküls keine vergleichbar hohen Deuterierungsgrade erzielen lassen, postulieren die Autoren einen synergetischen Effekt von Palladium und Platin, dessen Mechanismus jedoch noch nicht aufgeklärt ist.<sup>[116]</sup>

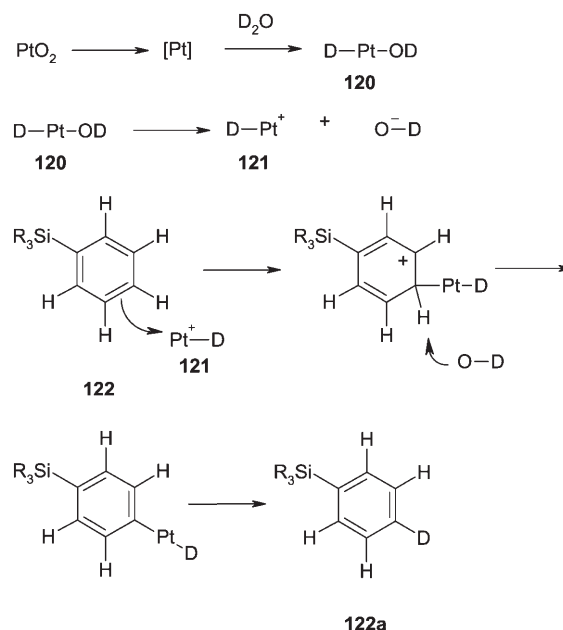
Gegenstand zahlreicher, grundlegender Untersuchungen war die Entwicklung von Methoden zur Aktivierung von Platin<sup>[117]</sup> oder Palladium<sup>[118]</sup> für den H/D-Austausch an Kohlenstoff. Außer der Aktivierung von Platinkatalysatoren durch vorherige Hydrierung<sup>[78c-d, 119]</sup> oder durch initiale Belegung der Katalysatoroberfläche mit Sauerstoff<sup>[120]</sup> nach Reduktions- und Oxidationszyklen ist auch eine Aktivierung des Katalysators durch Reduktion mit organischen Verbindungen wie Benzol möglich.<sup>[103, 120]</sup> Darüber hinaus wurde PtO<sub>2</sub> auch durch Bestrahlung mit ultraviolett Licht oder  $\gamma$ -Strahlung aktiviert;<sup>[121]</sup> beispielsweise wurde PtO<sub>2</sub> nach Aktivierung mit D<sub>2</sub> für die selektive Deuterierung von Nucleosiden eingesetzt.<sup>[122]</sup> Der Deuteriumeinbau hing hier jedoch stärker von der eingesetzten Katalysatormenge ab als bei Palladium<sup>[108, 109]</sup> – empfohlen wurden nahezu stöchiometrische Mengen PtO<sub>2</sub>.<sup>[123]</sup> Dagegen schien der Einfluss der Reaktionstemperatur geringer zu sein; dementsprechend wurde die C5-Position in Uridin (**118**) und Cytidin (**119**) bereits bei 30 °C vollständig deuteriert (Tabelle 4). Warum deutlich weniger Deuterium in der C6-Position aufgenommen wird, konnte auch nach mehreren Vergleichsexperimenten nicht eindeutig geklärt werden.<sup>[108, 109]</sup>

**Tabelle 4:** Platin-katalysierter H/D-Austausch von **118** und **119** bei 100 °C in Abhängigkeit vom Katalysator/Substrat-Verhältnis.

Verbindung	Kat./Subst.	% D	
		C5	C6
 <b>118</b>	1:5.5	100	41
	1:2.2	100	70
	1:1.1	100	90
 <b>119</b>	1:5.5	100	33
	1:2.2	100	64
	1:1.1	100	83

Für den Austausch von  $\alpha$ -Wasserstoffatomen aliphatischer Amine und Aminosäuren mit dem Adams-Katalysator (PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O) wurde eine starke Abhängigkeit der Austauschselektivität von der Zahl und dem sterischen Anspruch der Substituenten am Stickstoffatom gefunden. Dabei wird eine Adsorption des Stickstoffatoms an der Katalysatoroberfläche angenommen. Die Austauscheffizienz verringert sich in der Reihe tertiär > sekundär > primär.<sup>[124]</sup>

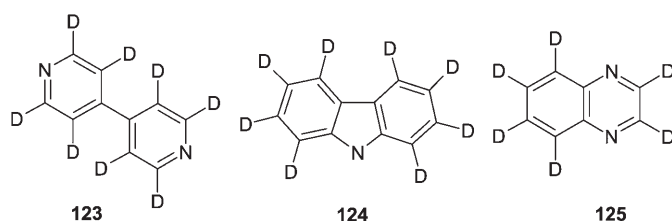
Der Unterschied in der Chemoselektivität zwischen Palladium- und Platinkatalysatoren wurde von Matsubara et al. auch unter hydrothermalen Reaktionsbedingungen bestätigt (siehe auch Abschnitt 4.1).<sup>[125]</sup> Beispielsweise konnten mit diesem Verfahren Arylsilane **122** (Schema 41) selektiv am aromatischen Ring deuteriert werden, wobei der Austausch an der *ortho*-Position wegen der sterischen Hinderung eingeschränkt war.<sup>[126]</sup>



**Schema 41.** Mechanistische Betrachtungen zum hydrothermalen H/D-Austausch von Arylsilanen **122**.

Unter hydrothermalen Bedingungen wird eine einleitende, reduktive Bildung von metallischem Platin postuliert, das nachfolgend in D<sub>2</sub>O inseriert.<sup>[126]</sup> Der resultierende D-Pt-OD-Komplex **120** dissoziiert unter Bildung der kationischen D-Pt<sup>+</sup>-Spezies **121**, die mit dem Arylring in **122** wechselwirkt und schließlich im H/D-Austausch resultiert. In Übereinstimmung mit diesem Mechanismus sind elektronenreiche Arene in dieser Reaktion begünstigt. Dementsprechend konnten hohe Deuterierungsgrade sowohl für substituierte Arene wie Dibenzo-[18]krone-6, Triphenylphosphan und Ferrocen, aber auch für die in Schema 42 dargestellten Heteroarene wie 4,4'-Dipyridin (**123**), Carbazol (**124**) und Chinoxalin (**125**) erreicht werden.<sup>[127]</sup>

Mikrowellen-unterstützte Reaktionen ergaben deutlich kürzere Reaktionszeiten bei zum Teil geringerer Nebenproduktbildung.<sup>[28]</sup> In Abhängigkeit von der elektronischen Natur der Substituenten wurden Arene dabei regioselektiv in



**Schema 42.** Platin-katalysierter, hydrothormaler H/D-Austausch von 4,4'-Dipyridin (**123**), Carbazol (**124**) und Chinoxalin (**125**).

*meta*- (z. B. Benzoesäure) oder in *ortho*-Position (Anilin) deuteriert.

#### 4.4. Rhodium-katalysierter H/D-Austausch

Ende der 1980er Jahre wurde eine Reihe grundlegender Methoden zum Rhodium-katalysierten H/D-Austausch entwickelt,<sup>[128]</sup> von denen aber nur wenige in den letzten zehn Jahren Beachtung fanden. Die katalytische Aktivität von Rhodium wird von der Partikelgröße, der Herstellung oder Vorbehandlung des Katalysators und dem Trägermaterial beeinflusst. So eignet sich das aus  $\text{RhCl}_3$  und Aliquat 336 (Methyltrioctylammoniumchlorid) generierte Ionenpaar zur katalytischen Deuterierung von Arenen in einem organisch-wässrigen Zweiphasensystem.<sup>[129]</sup> Lockley et al. entwickelten eine Methode, bei der Rhodium oder Ruthenium in Gegenwart von  $\text{D}_2$ -Gas für die regioselektive *ortho*-Deuterierung von substituierten N-Heterocyclen wie Pyridin-, Chinolin- und Phthalazinderivaten verwendet wurde. Die Reaktionen wurden in THF bei Raumtemperatur durchgeführt und lieferten bereits nach zwei Stunden beachtliche Werte für den Deuteriumeinbau.<sup>[130]</sup>

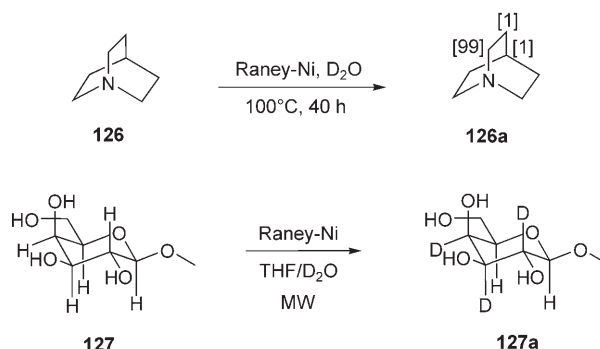
#### 4.5. Nickel-katalysierter H/D-Austausch

Seit den ersten, von Lauer und Errede<sup>[131]</sup> sowie von Bonner<sup>[132]</sup> entwickelten Anwendungen wurden Raney-Nickel-katalysierte H/D-Austauschreaktionen vor allem für die Deuterierung aromatischer Substrate eingesetzt.<sup>[133]</sup> Während beim Erhitzen von Phenyllessigsäure in  $\text{D}_2\text{O}$  in einer geschlossenen Ampulle nur die sauren Wasserstoffatome am aliphatischen Rest ausgetauscht wurden, konnte nach Zusatz von Raney-Nickel das vollständig deuterierte Produkt mit einem Deuteriumgehalt von 97% isoliert werden.<sup>[134]</sup> Ein hoher Deuterierungsgrad ließ sich vor allem bei Verwendung von  $\text{D}_2\text{O}$  oder protischen deuterierten Lösungsmitteln erreichen. Dagegen konnten in  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ,  $[\text{D}_3]\text{Acetonitril}$  oder  $[\text{D}_1]\text{Chloroform}$  bei Tryptophan-Analoga spezifische Positionen selektiv mit Raney-Nickel deuteriert werden.<sup>[135]</sup> Für diese Selektivitätsunterschiede wurde die unterschiedliche Nucleophilie dieser Positionen, vor allem aber die durch das Lösungsmittel beeinflusste Orientierung des Indolrings an der Katalysatoroberfläche verantwortlich gemacht.

Beim Mikrowellen-unterstützten H/D-Austausch in protischen Lösungsmitteln wie  $\text{D}_2\text{O}$  oder  $\text{CD}_3\text{OD}$  wurden alle

Wasserstoffatome in *N*-Methylindol in den Isotopenaustausch einbezogen, während in nichtprotischen wie  $\text{CDCl}_3$  nur die C4-Position deuteriert wurde. Ähnliche Lösungsmiteleinflüsse wurden bereits bei der Ultraschall-vermittelten Deuterierung mit Raney-Nickel beobachtet.<sup>[29,136]</sup>

Bei konventionellem Erhitzen ( $\text{D}_2\text{O}$ , 100°C, 40 h, zwei Reaktionszyklen) wurden im Fall des Raney-Nickel-katalysierten H/D-Austausches an Chinuclidin (**126**) selektiv ausschließlich die Wasserstoffatome am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom deuteriert ( $\geq 99.7\%$  D), während in der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Position lediglich  $\leq 1\%$  Deuterium eingebaut wurde (Schema 43).<sup>[137]</sup>



**Schema 43.** Raney-Nickel-katalysierter H/D-Austausch von Chinuclidin (**126**) und 1-O-Methyl- $\beta$ -D-galactopyranosid (**127**).

Die von Cioffi et al. publizierte Ultraschallaktivierung von Raney-Nickel<sup>[138]</sup> ermöglichte eine Mikrowellen-unterstützte Deuterierung von nichtreduzierenden Kohlenhydraten unter Konfigurationserhaltung (Schema 43).<sup>[139]</sup> Die Modellverbindung 1-O-Methyl- $\beta$ -D-galactopyranosid (**127**) wurde dabei in einem modifizierten Haushaltsmikrowellengerät sequenziell in 15-Sekunden-Intervallen bis zu 36-mal erhitzt, wobei der Deuteriumeinbau ohne Epimerisierung oder Zersetzung erfolgte.

#### 4.6. Kupfer- und Cobalt-katalysierter H/D-Austausch

Anders als Raney-Nickel zeigen Kupfer-Aluminium-Legierungen keine oder nur eine geringe katalytische Aktivität für einen H/D-Austausch.<sup>[140]</sup> So wurden bei der reduktiven Dehalogenierung mit Raney-Kupfer selektiv nur die Halogenatome der aromatischen Substrate durch Deuterium substituiert, während mit Raney-Nickel zusätzliche H/D-Austauschprozesse abliefen.<sup>[141]</sup> Etwas höhere Deuterierungsgrade ergab hingegen die Mikrowellen-induzierte Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren mit einem  $\text{CuCO}_3/\text{Cu}(\text{OH})_2$ -Katalysatorsystem in Gegenwart von Chinolin.<sup>[142]</sup>

Bei Verwendung von Raney-Cobalt in 20-proz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{D}_2\text{O}$ -Lösung wurden hohe Deuterierungsgrade an den benzyli-schen Positionen von Arenen erzielt.<sup>[143]</sup>

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Neben der Anwendung der „klassischen“ säure- und basenkatalysierten H/D-Austauschreaktion sind es insbesondere die Entwicklungen auf dem Gebiet der metallkatalysierten Reaktionen, die das Methodenrepertoire des H/D-Austausches bereichern. Ein zentraler Bestandteil der Methodenentwicklung der vergangenen Jahre waren dabei Untersuchungen zur Katalysatoraktivierung. Das zunehmende Verständnis von Katalysatorvorgängen bei der CH-Aktivierung, besonders bei Reaktionen von nichtaktivierten Kohlenwasserstoffen, lässt in Zukunft Austauschreaktionen auch unter milderen Bedingungen erwarten. Dies würde eine breitere Anwendbarkeit der H/D-Austauschreaktion auf eine Vielzahl von empfindlichen Substanzklassen, z.B. von Naturstoffen, ermöglichen. Die Einführung der Mikrowellentechnik als Standardsynthesewerkzeug in der präparativen organischen Chemie hat ebenfalls zu einer deutlichen Erweiterung der Methodenvielfalt der H/D-Austauschreaktionen geführt. Dabei profitieren nicht nur metallvermittelte Reaktionen, sondern die gesamte Bandbreite der H/D-Austauschmethoden von verkürzten Reaktionszeiten bei oftmals verringertem Nebenproduktspektrum. Bekannte Verfahren wurden auf ihre Anwendbarkeit unter Mikrowellenbedingungen untersucht und optimiert – weitere Verbesserungen sind zu erwarten. Eine detailliertere Kenntnis der Mechanismen ermöglicht eine bessere Vorhersage von Chemo- und Regioselektivität der austauschbaren Wasserstoffatome für eine Vielzahl organischer Moleküle.

Die erhöhte Aufmerksamkeit der Behörden hinsichtlich der Toxizität und Umweltgefährdung kommerzieller chemischer Erzeugnisse lässt eine stetig steigende Nachfrage nach verlässlichen Analyseverfahren dieser Substanzen erwarten. Man kann davon ausgehen, dass der Bedarf an Analysenstandards für chemische Substanzen, die toxikologisch noch nicht vollständig geprüft sind, weiter wachsen wird. Demzufolge sind in den nächsten Jahren weitere methodische Verbesserungen und Anwendungen für die H/D-Austauschreaktion abzusehen.

*Wir bedanken uns bei Dr. John Allen (ICMS, Chilly-Mazarin, Frankreich), Dr. Georges Ellames, Dr. John Herbert, Dr. Dave Smith (ICMS, Alnwick, Großbritannien), Dr. Wolfgang Holla und Dr. Dietrich Gantz (ICMS, Frankfurt) für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Diskussionsbeiträge.*

Eingegangen am 4. Januar 2007

- [1] Übersichten: a) T. Junk, W. J. Catallo, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 401–406; b) N. Elander, J. R. Jones, S.-Y. Lu, S. Stone-Elander, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 239–249; c) M. Siskin, A. Katritzky, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 825–835.
- [2] a) R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4083–4091; b) R. A. Periana, G. Bhalla, W. J. Tenn, K. J. H. Young, X. X. Liu, O. Mironov, C. Jones, V. R. Ziatdinov, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 220, 7–25; c) X. Ribas, R. Xifra, T. Parella, A. Poater, M. Sola, A. Llobet, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3007–3010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2941–2944.

- [3] D. M. Marcus, K. A. McLachlan, M. A. Wildman, J. O. Ehresmann, P. W. Kletnieks, J. F. Haw, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3205–3208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3133–3136.
- [4] Als Matrixeffekt wird in der instrumentellen Analytik die probenbedingte Beeinträchtigung der Steilheit der Antwortfunktion bezeichnet. Dies hat zur Konsequenz, dass die Signalintensität reduziert wird.
- [5] a) K. R. Wehmeyer, P. M. Knight, R. C. Parry, *J. Chromatogr. B* **1996**, 676, 53–59; b) C.-Y. Kao, R. Giese, *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 70–75; c) H. Wang, A. A. Hussain, J. S. Pyrek, J. Goodman, P. J. Wedlund, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2004**, 34, 1063–1070; d) G. D. Allen, S. T. Brookes, A. Barrow, J. A. Dunn, C. M. Grosse, *J. Chromatogr. B* **1999**, 732, 383–393, zit. Lit.
- [6] a) S. D. Nelson, W. F. Trager, *Drug Metab. Dispos.* **2003**, 31, 1481–1497; b) P. F. Swann, R. Mace, R. M. Angeles, L. K. Keefer, *Carcinogenesis* **1983**, 4, 821–825; c) L. C. Bell, F. P. Guengerich, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 29643–29651.
- [7] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4009–4091.
- [8] a) A. Guaragna, S. Pedatella, V. Pinto, G. Palumbo, *Synthesis* **2006**, 4013–4016; b) M. R. Chapelle, B. B. Kent, J. R. Jones, S. Y. Lu, A. D. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5117–5118; c) V. Derau, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8889–8893.
- [9] Patente: a) J. Li, S. Suppiah, K. Kutchcoskie, US2005181938, **2005**; b) J. Mao, Z. Liu, C. Tang, Y. He, J. Zhu, Y. Chen, Z. Mao, S. Chai, WO2005050196, **2005**; c) H. Seto, S. Fujioka, S. Yoshida, JP2003128692, **2003**; d) N. F. Myasoedov, V. P. Shevchenko, S. V. Faradzheva, I. Nagaev, RU2108337, **1998**; e) L. K. Heung, G. G. Wicks, US967653, **1995**; f) D. Giribone, E. Fontana, WO2003080587, **2003**; g) M. Sakai, Y. Sugimoto, WO2003081229, **2003**; h) K. Hirota, H. Sajiki, WO03104166, **2003**.
- [10] a) I. V. Tetko, P. Bruneau, H.-W. Mewes, D. C. Rohrer, G. I. Poda, *Drug Discovery Today* **2006**, 11, 700–707; b) I. Chu, A. A. Nomeir, *Curr. Drug Metab.* **2006**, 7, 467–477; c) S. Ekins, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2006**, 53, 38–66; d) H. van de Waterbeemd, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2005**, 1, 1–4.
- [11] a) A. Murray III, D. L. Williams, *Organic Synthesis with Isotopes*, Part 2, Interscience Publishers, New York, **1958**; b) A. F. Thomas, *Deuterium Labeling in Organic Chemistry*, Appelton Century Crafts, New York, **1971**; c) U. Edlund, G. Berson, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 3625–3631; d) E. J. Moriconi, J. P. S. George, *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 759–761; e) H. V. Thulasiram, R. M. Phan, S. B. Rivera, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1739–1741.
- [12] Deuteriumaufnahme in Prozent an den markierten Positionen, wobei chemisch äquivalente Positionen nur einfach bezeichnet werden.
- [13] N. H. Werstiuk, C. Ju, *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 5–10.
- [14] T. Junk, W. J. Catallo, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3445–3448.
- [15] P. Perrotin, P.-J. Sinnema, P. J. Shapiro, *Organometallics* **2006**, 25, 2104–2107.
- [16] a) S. V. Evchenko, F. S. Kamounah, K. Schaumberg, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, 48, 209–218; b) E. R. Lippincott, R. D. Nelson, *Spectrochim. Acta* **1958**, 10, 307–329; c) H. P. Fritz, L. Schäfer, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1829; d) E. Shabanova, K. Schaumberg, F. S. Kamounah, *J. Chem. Res.* **1999**, 364–365.
- [17] S. A. de Keczer, T. S. Lane, M. R. Masjedizadeh, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, 47, 733–740.
- [18] a) S. Bai, B. J. Palmer, C. R. Yonker, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 53–58; b) C. H. DePuy, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2393–2401; c) T. L. Amyes, S. T. Diver, J. P. Richard, F. M. Rivas, K. Toth, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4366–4374.
- [19] a) P. M. Yavorsky, E. Gorin, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1071–1072; b) S. J. Di Mari, J. H. Supple, H. Rapoport, *J. Am. Chem.*



- Soc.* **1966**, 88, 1226–1232; c) J. W. Larsen, L. W. Chang, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3602; d) P. McGeady, R. Croteau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 774–776.
- [20] a) K. Wähälä, S. Rasku, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7287–7290; b) S. Rasku, K. Wähälä, J. Koskimies, T. Hase, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3445–3454; c) S. Rasku, K. Wähälä, *Tetrahedron* **2000**, 56, 913–916; d) S. Rasku, K. Wähälä, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, 43, 849–854; e) E. Leppälä, K. Wähälä, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, 47, 25–30; f) P. S. Kiuru, K. Wähälä, *Steroids* **2006**, 71, 54–60.
- [21] a) J. L. Garnett, M. A. Long, R. F. W. Vining, T. Mole, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5913–5914; b) M. A. Long, J. L. Garnett, R. F. W. Vining, T. Mole, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 1298–1303; c) J. C. Seibles, D. B. Bollinger, M. Orchin, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 667–668; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 656–657; d) Q.-X. Guo, B.-J. Shen, H.-Q. Guo, T. Takahashi, *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 341–344.
- [22] G. Heinkele, T. E. Mürdter, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, 48, 457–461.
- [23] K. Liu, J. Williams, H. Lee, M. M. Fitzgerald, G. M. Jensen, D. B. Goodin, A. E. McDermott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10199–10202.
- [24] a) J. Sommer, M. Hachoumy, F. Garin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5491–5492; b) J. Sommer, M. Hachoumy, F. Garin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1135–1136; c) A. Sassi, A. Coeppert, J. Sommer, P. M. Esteves, C. J. Mota, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, 42, 1023–1030.
- [25] J. W. Otvos, D. P. Stevenson, C. D. Wagner, O. Beeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5741–5747.
- [26] C. Boix, M. Poliakoff, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4433–4436.
- [27] a) G. J. Köves, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1994**, 34, 255–262; b) P. S. Kiuru, K. Wähälä, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3411–3412; c) K. Fodor-Csorba, G. Galli, S. Holly, E. Gácz-Baitz, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3789–3792; d) S. Vaidyanathan, B. W. Surber, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5195–5197.
- [28] J. M. Barthez, A. V. Filikov, L. B. Frederiksen, M.-L. Huguet, J. R. Jones, S.-Y. Lu, *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 726–728.
- [29] S. Anto, G. S. Getvoldsen, J. R. Harding, J. R. Jones, S.-Y. Lu, J. C. Russell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2208–2211.
- [30] G. Mitulovi, M. Lämmerhofer, N. M. Maier, W. Lindner, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, 43, 449–461.
- [31] a) T. Kusumoto, K. Sato, G. Kumaraswamy, T. Hiyama, T. Isozaki, Y. Suzuki, *Chem. Lett.* **1995**, 1147; b) J. Leclerc, C. Des Rosiers, J. A. Montgomery, J. Brunet, L. Ste-Marie, M. W. Reider, C. A. Fernandez, L. Powers, F. David, H. Brunengraber, *Am. Physiol. Soc.* **1995**, E446–E452; c) P. Ryberg, O. Matsson, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 811–814; d) C. Berthelette, J. Scheigetz, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, 47, 891–894.
- [32] R. K. Hill, C. Abacherli, S. Hagishita, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 110–113.
- [33] a) G. S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 903–914; b) P. W. Galka, S. J. Ambrose, A. R. S. Ross, S. R. Abrams, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, 48, 797–809.
- [34] J. V. Castell, L. A. Martinez, M. A. Miranda, P. Tarrega, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1994**, 34, 93–100.
- [35] a) H. Shibasaki, T. Furuta, Y. Kasuya, *Steroids* **1992**, 57, 13–17; b) K. Wähälä, T. Väänänen, T. Hase, A. Leinonen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, 36, 493–496; c) T. Furuta, A. Suzuki, M. Matsuzawa, H. Shibasaki, Y. Kasuya, *Steroids* **2003**, 68, 693–703.
- [36] J. Scheigetz, C. Berthelette, C. Li, R. J. Zamboni, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, 47, 881–889.
- [37] M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 846–847.
- [38] M. Pacchioni, A. Bega, A. C. Faretti, D. Rovai, A. Cornia, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 771–774.
- [39] a) W. Oppolzer, R. Pedrosa, R. Moretti, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 831–834; b) W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6009–6010.
- [40] a) L. Lankiewicz, B. Nyasse, B. Fransson, L. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2503–2510; b) Y. Elemes, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 537–540; c) Y. Elemes, U. Ragnarsson, *Chem. Commun.* **1996**, 935–936.
- [41] a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 922–923; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 863–864; b) U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 793–795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 798–799.
- [42] Als Isotopologe bezeichnet man Verbindungen mit gleicher chemischer Struktur, die sich nur in ihrer Isotopenzusammensetzung unterscheiden (z.B. [1,2-D<sub>2</sub>]Propan und [1,2,3-D<sub>3</sub>]Propan). Der Begriff Isotopomer bezeichnet Isotopologe mit gleicher Masse, z.B. [1,1-D<sub>2</sub>]Propan und [1,2-D<sub>2</sub>]Propan. Siehe: A. D. McNaught, A. Wilkinson, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed, **1997**.
- [43] J. D. Rose, P. D. Leeson, D. Gani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 157–165.
- [44] B. Lygo, L. D. Humphreys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6677–6679.
- [45] a) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34–46; b) A. Ahmed, J. Clayden, M. Rowley, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6103–6106; c) J. Clayden, J. Pink, N. Westlund, F. X. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8377–8380; d) J. Eames, G. S. Coumbarides, M. J. Suggate, M. Weerasooriya, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 634–641.
- [46] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933; b) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282–2316; c) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Oxford, **2002**; d) G. Wu, M. Huang, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2596–2616.
- [47] a) D. Hoppe, M. Pactow, F. Hintze, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 430–432; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 394–396.
- [48] a) J. L. Garnett, R. J. Hodges, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 1001–1003; b) J. L. Garnett, R. J. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4546–4547; c) J. L. Garnett, M. A. Long, A. B. McLaren, K. B. Peterson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 749–750; d) M. R. Blake, J. L. Garnett, I. K. Gregor, W. Hannan, K. Hoa, M. A. Long, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 930–932.
- [49] a) N. F. Gol'dshleger, M. B. Tyabin, A. E. Shilov, A. A. Shteinman, *Zh. Fiz. Khim.* **1969**, 43, 1222–1223; b) N. F. Gol'dshleger, V. V. Es'kova, A. E. Shilov, A. A. Shteinman, *Zh. Fiz. Khim.* **1972**, 46, 785–786; c) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 245–269; d) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987–1007; e) S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2298–2311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2180–2192.
- [50] a) J. M. Buchanan, J. M. Stryker, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1537–1550; b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, *Science* **1995**, 270, 1970–1973.
- [51] a) J. R. Heys, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 680–681; b) J. R. Heys, A. Y. L. Shu, S. G. Senderoff, N. M. Phillips, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1993**, 33, 431–438; c) A. Y. L. Shu, W. Shen, J. R. Heys, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 524, 87–93.
- [52] D. Hesk, P. R. Das, B. Evans, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, 36, 497–502.
- [53] a) L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, E. Spink, S. P. Thompson, D. J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2705–2708; b) G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, W. J. Kerr, A. H. McNeill, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6413–6416; c) P. W. C. Cross, G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, W. J. Kerr, A. H. McNeill, T. W. Mathers, *Tetrahedron* **2003**, 59,



- 3349–3358; d) B. McAuley, M. J. Hickey, L. P. Kingston, J. R. Jones, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, E. Spink, S. P. Thompson, D. J. Wilkinson, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 1191–1204; e) G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, W. J. Kerr, A. H. McNeill, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 1–10; f) J. M. Herbert, A. D. Kohler, A. H. McNeill, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 285–294; g) J. M. Herbert, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 317–322.
- [54] a) J. Krüger, B. Manmontri, G. Fels, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1402–1408; b) R. N. Garman, M. J. Hickey, L. P. Kingston, B. McAuley, J. R. Jones, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, D. J. Wilkinson, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 75–84.
- [55] G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, A. H. McNeill, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9487–9497, zit. Lit.
- [56] R. Salter, I. Bosser, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 489–498.
- [57] a) M. J. Hickey, J. R. Jones, L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, B. M. McAuley, D. J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3959–3961; b) M. J. Hickey, J. R. Jones, L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, B. M. McAuley, D. J. Wilkinson, *Synthesis and Application of Isotopically Labelled Compounds*, Vol. 8 (Hrsg.: D. C. Dean, C. N. Filer, K. E. McCarthy), Wiley, **2004**, S. 245.
- [58] A. Y. L. Shu, D. Saunders, S. H. Levinson, S. W. Landvatter, A. Mahoney, S. G. Senderoff, J. F. Mack, J. R. Heys, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 797–8047.
- [59] a) J. T. Golden, R. A. Andersen, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5837–5838; b) S. R. Klei, J. T. Golden, T. D. Tilley, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2092–2093; c) M. B. Skaddan, C. M. Yung, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 11–13; d) C. M. Yung, M. B. Skaddan, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13033–13043.
- [60] R. Corberán, M. Sanaú, E. Peris, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3974–3979.
- [61] a) M. Paneque, M. L. Poveda, V. Salazar, S. Taboada, E. Carmona, *Organometallics* **1999**, *18*, 139–149; b) W. H. Bernskoetter, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Chem. Commun.* **2004**, 764–765; c) G. Kohl, R. Rudolph, H. Pritzkow, M. Enders, *Organometallics* **2005**, *24*, 4774–4781.
- [62] M. J. Hickey, J. R. Jones, L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, D. J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8621–8623.
- [63] M. R. Chappelle, J. R. Harding, B. B. Kent, J. R. Jones, S.-Y. Lu, A. D. Morgan, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 567–574.
- [64] J. R. Heys, M. E. Powell, D. E. Pivonka, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 983–995.
- [65] a) W. Chen, K. T. Garnes, S. H. Levinson, D. Saunders, S. G. Senderoff, A. Y. L. Shu, A. J. Villani, J. R. Heys, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, *39*, 291–298; b) J. S. Valsborg, L. Sørensen, C. Foged, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001**, *44*, 209–214.
- [66] a) J. L. Garnett, R. S. Kenyon, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1023–1032; b) R. S. Kenyon, J. L. Garnett, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1033–1045; c) K. P. Davis, J. L. Garnett, *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 1699–1711; d) K. P. Davis, J. L. Garnett, *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 1713–1723; e) J. L. Garnett, J. H. O’Keefe, *J. Labelled Compd.* **1975**, *11*, 201–222.
- [67] a) T. Yoshida, T. Matsuda, T. Okano, T. Katani, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2027–2038; b) G. K. Anderson, S. E. Saum, R. J. Cross, S. A. Morris, *Organometallics* **1983**, *2*, 780–782.
- [68] a) W. Augustyniak, R. Kański, M. Kańska, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 977–981; b) R. Kański, M. Kańska, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2002**, *252*, 455–460; c) M. Kańska, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2001**, *250*, 11–19; d) M. Kańska, R. Kański, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1999**, *240*, 281–291; e) M. Kańska, R. Kański, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1997**, *223*, 127–132; f) O. Desponds, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 47–48; g) M. Kańska, R. Kański, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1995**, *198*, 29–39; h) M. Kańska, R. Kański, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1992**, *162*, 179–186; i) M. Kańska, R. Kański, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1992**, *157*, 125–131; j) M. Kańska, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1988**, *125*, 183–188; k) M. Kańska, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1984**, *87*, 95–100.
- [69] C. P. Lenges, P. S. White, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4385–4396.
- [70] a) G. Kovács, L. Nádasi, G. Laurenczy, F. Joó, *Green Chem.* **2003**, *5*, 213–217; siehe auch b) H. Sajiki, T. Kurita, H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3521–3523.
- [71] a) B. Moreno, S. Sabo-Étienne, B. Chaudret, A. Rodriguez, F. Jalon, S. Trofimenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7441–7451; b) J. P. Collman, H. T. Fish, P. S. Wagenknecht, D. A. Tyvoll, L.-L. Chng, T. A. Eberspacher, J. I. Brauman, J. W. Bacon, L. H. Pignolet, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6746–6754; c) H. G. Niessen, C. Ulrich, J. Bargon, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, *43*, 711–720; d) D. Giunta, M. Hölscher, C. W. Lehmann, R. Mynott, C. Wirtz, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1139–1145.
- [72] K. Ishibashi, M. Takahashi, Y. Yokota, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 664–665.
- [73] M. Takahashi, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 192–193.
- [74] E. Alexakis, M. J. Hickey, J. R. Jones, L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, T. Smith, D. J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4291–4293.
- [75] a) C. Perthuisot, M. Fan, W. D. Jones, *Organometallics* **1992**, *11*, 3622–3629; b) W. D. Jones, G. P. Rosini, J. A. Maguire, *Organometallics* **1999**, *18*, 1754–1760; c) E. Buncl, O. Clement, I. Onyido, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2679–2680; d) A. S. Borovik, S. G. Bott, A. R. Barron, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4283–4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4117–4118.
- [76] G. V. Smith, F. Notheisz, *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Press, San Diego, **1999**.
- [77] *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [78] a) J. G. Atkinson, M. O. Luke, R. S. Stuart, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 1511–1518; b) R. L. Burwell, Jr., *Langmuir* **1986**, *2*, 2–11; c) G. E. Calf, J. L. Garnett, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 3887–3889; d) G. E. Calf, J. L. Garnett, *J. Catal.* **1964**, *3*, 461–465.
- [79] J. J. Philipson, R. L. Burwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6125–6133.
- [80] a) W. G. Brown, J. L. Garnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5273–5274; b) P. Lesot, M. Sarfati, D. Merlet, B. Ancian, J. W. Emsley, B. A. Timini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7689–7695.
- [81] a) G. Bond, P. B. Wells, *J. Catal.* **1994**, *150*, 329–334; b) T. R. Lee, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2568–2576.
- [82] G. E. Calf, J. L. Garnett, B. H. Halpern, K. Turnbull, *Nature* **1966**, *209*, 502–504.
- [83] a) J. L. Garnett, W. A. Sollich-Baumgartner, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 3177–3183; b) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *Aust. J. Chem.* **1962**, *15*, 56–64; c) J. L. Garnett, *Nucleonics* **1962**, *20*, 86; d) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *J. Catal.* **1963**, *2*, 350–352.
- [84] J. L. Garnett, W. A. Sollich-Baumgartner, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 1850–1858.
- [85] R. R. Fraser, R. N. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4365–4370.
- [86] A. W. Weitkamp, *J. Catal.* **1966**, *6*, 431–457.
- [87] C. Y. Y. Hsiao, C. A. Ottaway, D. B. Wetlaufer, *Lipids* **1974**, *9*, 913–915.
- [88] J. Azran, M. Shimon, O. Buchman, *J. Catal.* **1994**, *148*, 648–653.

- [89] H. Lei, J. Atkinson, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001**, *44*, 215–223.
- [90] a) Y. A. Zolotarev, V. S. Kozik, D. A. Zaitsev, E. M. Dorokhova, S. G. Rosenberg, N. F. Myasoedov, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1991**, *29*, 997–1007; b) A. V. Filikov, N. F. Myasoedov, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1985**, *93*, 355–362; c) A. V. Filikov, J. R. Jones, N. F. Myasoedov, S. S. Ward, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, *36*, 179–185.
- [91] a) Y. A. Zolotarev, E. V. Laskatelev, V. S. Kozik, E. M. Dorokhova, N. F. Myasoedov, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1992**, *162*, 3–14; b) Y. A. Zolotarev, V. S. Kozic, D. A. Zaitsev, E. M. Dorokhova, N. F. Myasoedov, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1991**, *29*, 507–517; c) Y. A. Zolotarev, V. S. Kozik, E. M. Dorokhova, V. Y. Tatur, S. G. Rosenberg, N. F. Myasoedov, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1992**, *31*, 71–75.
- [92] I. DosSantos, J.-L. Morgat, M. Vert, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *41*, 1005–1015.
- [93] I. DosSantos, J.-L. Morgat, M. Vert, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 1093–1101.
- [94] V. P. Shevchenko, Y. Nagaev, N. F. Myasoedov, A. B. Susan, K.-H. Switek, H. Braunger, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 421–427.
- [95] G. Möbius, G. Schaaf, DD279376A3, **1990**.
- [96] P. E. M. Siegbahn, M. R. A. Blomberg, M. Svenson, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 2564–2570.
- [97] P. Reardon, S. Metts, C. Crittendon, P. Daugherty, E. J. Parsons, *Organometallics* **1995**, *14*, 3810–3816.
- [98] S. Matsubara, Y. Yokota, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 294–295.
- [99] S. Matsubara, Y. Yokota, K. Oshima, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2071–2073.
- [100] W. F. Maier, W. Roth, I. Thies, P. von R. Schleyer, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 808–812.
- [101] A. Freisleben, P. Schieberle, M. Rychlik, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 4760–4768.
- [102] C. Hardacre, J. D. Holbrey, S. E. J. McMath, *Chem. Commun.* **2001**, 367–368.
- [103] a) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 436–437; b) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *Aust. J. Chem.* **1961**, *14*, 441–448.
- [104] K. Hirota, H. Sajiki, WO03/104166, **2003**.
- [105] a) H. Sajiki, K. Hattori, F. Aoki, K. Yasunaga, K. Hirota, *Synlett* **2002**, 1149–1151; b) H. Esaki, N. Ito, S. Sakai, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10954–10961.
- [106] H. Sajiki, F. Aoki, H. Esaki, T. Maegawa, K. Hirota, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1485–1487.
- [107] T. Maegawa, A. Akashi, H. Esaki, F. Aoki, H. Sajiki, K. Hirota, *Synlett* **2005**, 845–847.
- [108] H. Sajiki, H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, *Synlett* **2005**, 1385–1388.
- [109] H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, H. Sajiki, *Heterocycles* **2005**, *66*, 361–369.
- [110] A. Prosenyák, A. Bela, G. Tarkanyi, L. Vida, F. Faigl, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 421–427.
- [111] K. Ofosu-Asante, L. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5452–5454.
- [112] V. Derdau, J. Atzrodt, W. Holla, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 295–299.
- [113] V. Derdau, J. Atzrodt, *Synlett* **2006**, 1918–1922.
- [114] K. Hirota, T. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2351–2356.
- [115] H. Sajiki, N. Ito, H. Esaki, T. Maegawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6995–6998.
- [116] N. Ito, T. Watahaki, T. Maesawa, T. Maegawa, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1025–1028.
- [117] a) G. V. Smith, R. L. Burwell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 925–934; b) S. S. Wong, P. H. Otero-Schipper, W. A. Wachter, Y. Inoue, M. Kobayashi, J. B. Butt, R. L. Burwell, Jr., J. B. Cohen, *J. Catal.* **1980**, *64*, 84–100; c) P. H. Otero-Schipper, W. A. Wachter, J. B. Butt, R. L. Burwell, Jr., J. B. Cohen, *J. Catal.* **1978**, *53*, 414–422.
- [118] a) D. Lomot, Z. Kapinski, *Catal. Lett.* **2000**, *69*, 133–138; b) R. Pitchi, S. S. Wong, N. Takahashi, J. B. Butt, R. L. Burwell, Jr., J. B. Cohen, *J. Catal.* **1985**, *94*, 478–490.
- [119] a) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *J. Catal.* **1963**, *2*, 339–347; b) J. L. Garnett, J. L. Henderson, W. A. Sollich, G. van Dyke Tiers, *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 516–522; c) Y. Kawazoe, M. Tsuda, T. Horie, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 429–432.
- [120] a) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 993–1002; b) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 436–437.
- [121] W. G. Brown, J. L. Garnett, O. W. van Hook, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 3064–3065.
- [122] M. Maeda, Y. Kawazoe, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1643–1646.
- [123] M. Maeda, M. Saneyoshi, Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1641–1649.
- [124] M. Maeda, M. Ogawa, Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3329–3333.
- [125] M. Yamamoto, Y. Yokota, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Commun.* **2004**, 1714–1715.
- [126] M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5015–5017.
- [127] M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *Heterocycles* **2006**, *67*, 353–359.
- [128] a) D. K. Takehara, J. B. Butt, R. L. Burwell, Jr., *J. Catal.* **1992**, *133*, 219; b) D. K. Takehara, J. B. Butt, R. L. Burwell, Jr., *J. Catal.* **1992**, *133*, 279–293; c) Z. Karpinski, T.-K. Chuang, H. Katsuzawa, J. B. Butt, R. L. Burwell, Jr., J. B. Cohen, *J. Catal.* **1986**, *99*, 184–197.
- [129] J. Blum, I. Amer, K. P. Vollhardt, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2804–2813.
- [130] E. Alexakis, J. R. Jones, W. J. S. Lockley, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5025–5028.
- [131] W. M. Lauer, L. A. Errede, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5162–5163.
- [132] W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2469–2471.
- [133] L. Horner, D. Mayer, B. Michael, H. Hoenders, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 679, 1–9.
- [134] H. T. Flakus, M. Chelmecki, *Spectrochim. Acta Part A* **2002**, *58*, 1867–1880.
- [135] W.-M. Yau, K. Gawrisch, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 709–713.
- [136] E. A. Cioffi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6231–6234.
- [137] J. P. Dinnocenzo, T. E. Banach, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 971–973.
- [138] E. A. Cioffi, J. H. Prestegard, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 415–518.
- [139] E. A. Cioffi, R. H. Bell, B. Le, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 471–475.
- [140] T. Tsukinoki, H. Tsuzuki, K. Ishimoto, K. Nakayama, T. Kakinami, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1994**, *34*, 839–843.
- [141] M. Tashiro, K. Nakayama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2315–2318.
- [142] L. B. Frederiksen, T. H. Grobosch, J. R. Jones, S.-Y. Lu, C.-C. Hao, *J. Chem. Res. Synop.* **2000**, 42–43.
- [143] T. Tsukinoki, K. Ishimoto, M. Mukumoto, M. Suzuki, T. Kawaji, Y. Nagano, H. Tsuzuki, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Chem. Res. Synop.* **1996**, 66–67.