

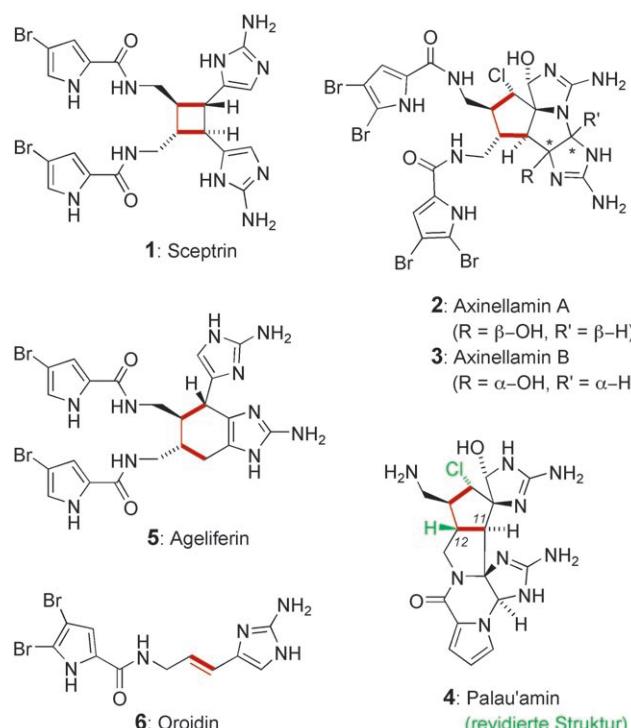
# Synthese mariner Alkaloide aus der Oroidin-Reihe\*\*

Hans-Dieter Arndt\* und Matthias Riedrich

Alkaloide · Naturstoffe · Oroidin · Synthesemethoden ·

Totalsynthesen

**P**olyheterocyclische, stickstoffreiche Alkaloide zählen zu den anspruchsvollsten Synthesezielen in der organischen Synthese; ein in letzter Zeit intensiv erforschtes Beispiel ist die Klasse der Oroidin-Alkaloide (Schema 1),<sup>[1]</sup> unter ihnen Sceptryn (**1**), die Axinellamine (**2** und **3**), Palau'amin (**4**) und Ageliferin (**5**). Diese marin Naturstoffe stammen von einer einzigen Ausgangsverbindung ab, dem eher unauffälligen



**Schema 1.** Ausgewählte Oroidin-Alkaloide marinen Ursprungs. Aus Oroidin hervorgehende zentrale Bindungen sind rot hervorgehoben.

Pyrrol-Imidazol-Alken Oroidin (**6**), das 1971 identifiziert wurde.<sup>[2]</sup> Man geht zurzeit davon aus, dass eine Dimerisierung von **6** und anschließende Funktionalisierungen zu der beeindruckenden Vielfalt von dicht funktionalisierten, hochoxidierten, polycyclischen Oroidin-Alkaloiden führen.<sup>[1e,3]</sup> Die Ähnlichkeit dieser Moleküle und ihr oft vergesselschaftetes Vorkommen lassen auf gemeinsame Biosynthesewege und die Generierung einer divergenten Naturstoff-Verbindungsbibliothek aus einer einfachen Vorstufe schließen.<sup>[4]</sup>

Palau'amin (**4**) fügte sich lange nicht gänzlich in dieses vereinheitlichende Bild, vor allem aus stereochemischen Gründen: Ursprünglich war man davon ausgegangen, dass die beiden Fünfringe *cis*-anelliert vorliegen.<sup>[5]</sup> Vor kurzem wurden jedoch ausführliche spektroskopische Untersuchungen<sup>[6,1e]</sup> durch eine Synthese bestätigt,<sup>[7]</sup> die ebenfalls deutlich machte, dass die C-11/C-12-Ringverknüpfung in **4** in der thermodynamisch wenig stabilen *trans*-Konfiguration vorliegen muss (wie in Schema 1 gezeigt). Diese Korrektur macht Palau'amin nun zu einem vollen Mitglied der Oroidin-Alkaloidfamilie und nährt Hoffnungen, dass in der näheren Zukunft vereinheitlichende Strategien für deren Totalsynthesen entwickelt werden können.

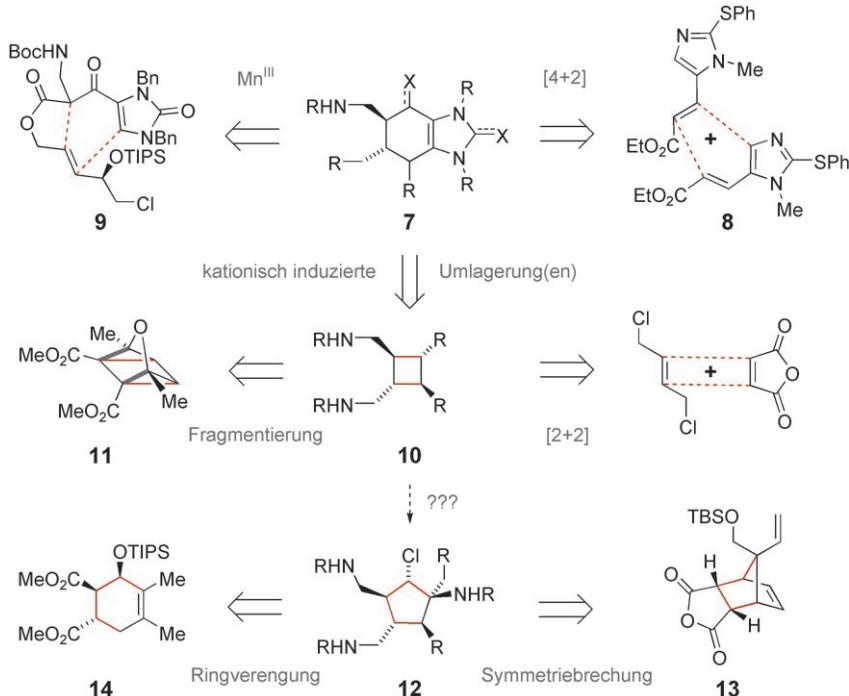
Alle diese Pyrrol-Imidazol-Alkaloide weisen einen zentralen vier-, fünf-, oder sechsgliedrigen Carbocyclus sowie individuelle Verknüpfungen der Seitenkettenheterocyclen auf. Diese einzigartigen Muster gaben zu vielfältigen Synthesearbeiten Anlass; auf diese Weise wurden ausgezeichnete Lösungen für jedes der Grundgerüste erarbeitet (Schema 2).<sup>[8]</sup> In einer frühen Hypothese zur Biosynthese wurde angenommen, dass der Sechsring der Ageliferine **7** durch eine [4+2]-Cycloaddition gebildet wird.<sup>[3a]</sup> Dieser Vorschlag wurde zuerst von Ohta et al. präparativ umgesetzt (**8** → **7**).<sup>[9]</sup> Chen und Tan entwickelten eine Mn<sup>III</sup>-vermittelte anellierende Radikalkaskade des Imidazolons **9**.<sup>[10]</sup> Baran et al. setzten bei ihrer Totalsynthese von **5** eine doppelte Ringerweiterung der Vierringvorstufe Sceptryn (**1**) zu **5** bei hohen Temperaturen ein.<sup>[11]</sup> Das Sceptryn-Gerüst **10** selbst wurde durch [2+2]-Photocycloadditionen erhalten, z.B. aus (*E*)-1,4-Dichlor-2-butene und Maleinsäureanhydrid<sup>[12]</sup> oder durch Fragmentierung des photochemisch zugänglichen Oxaquadricyclans **11**.<sup>[13]</sup>

Am anspruchsvollsten ist wahrscheinlich der Aufbau des vollsubstituierten Fünfringgerüstes **12** in den Axinellaminen und Palau'amin. Hierfür wurden biomimetische lineare Verknüpfungen, Ringerweiterungen von viergliedrigen Sceptryn-artigen Vorstufen **10** oder Ringverengungen von sechsgliedrigen Ageliferin-artigen Vorstufen **7** vorgeschlagen.<sup>[1,3]</sup>

[\*] Dr. H.-D. Arndt, M. Riedrich

Technische Universität Dortmund  
Fakultät Chemie, Otto-Hahn-Straße 6, 44221 Dortmund  
und  
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Abteilung Chemische Biologie, Otto-Hahn-Str. 11, 44227 Dortmund (Deutschland)  
Fax: (+49) 231-133-2498  
E-Mail: hans-dieter.arndt@mpi-dortmund.mpg.de

[\*\*] Die Forschung der Autoren wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe AR493-1 und -2 an H.D.A.) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



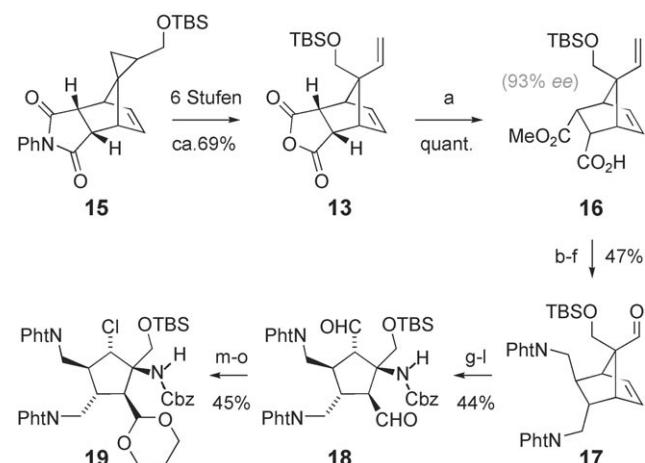
**Schema 2.** Einige préparative Zugänge zu den verwandten Kernstrukturen der Oroidin-Alkalioide. Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TIPS = Triisopropylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Während die Ringerweiterung **10**→**12** bisher noch nicht gelungen ist, wurden Ringverengungen **7**→**12** bereits mit bemerkenswertem Erfolg durchgeführt;<sup>[14]</sup> allerdings haben sich „abiotische“ Synthesen des Gerüsts **12** als gleichwertig erwiesen.<sup>[11]</sup> Zum Beispiel berichteten Carreira et al. schon früh über die erste enantioselektive Synthese des Axinellamin-Kerns **12** durch Symmetriebrechung des Anhydrids **13**.<sup>[15]</sup> Kürzlich nun konnten Baran et al. die erste Totalsynthese der Axinellamine<sup>[16]</sup> (**2**, **3**) in racemischer Form abschließen, wobei eine Ringverengung des Cyclohexens **14** genutzt wurde.<sup>[17]</sup>

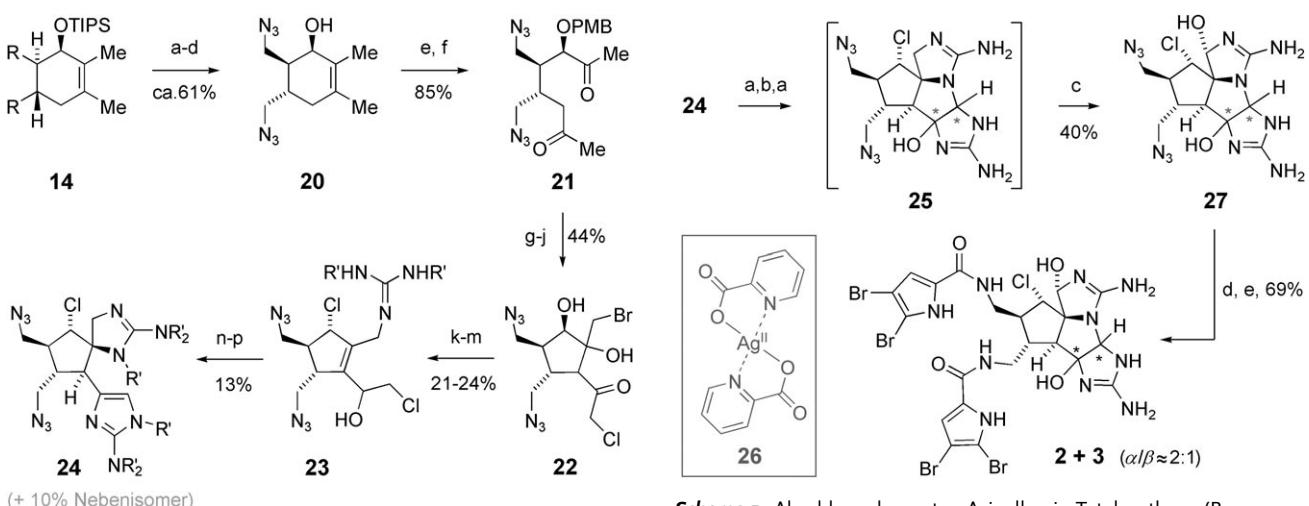
Ausgangspunkt für die enantioselektive Synthese<sup>[15]</sup> von **19** war das leicht zugängliche Diels-Alder-Addukt **15** (Schema 3), das in sechs Stufen in das sterisch stärker gehinderte Anhydrid **13** überführt wurde. Die Symmetriebrechung der *meso*-Verbindung **13** zum chiralen Monoester **16** gelang mit 93% ee nach einer Methode von Bolm et al.,<sup>[18]</sup> und die Epimerisierung der stärker sauren α-CH-Gruppe des Esters mit anschließender Reduktion, Einführung der Stickstoffatome durch Mitsunobu-Substitution sowie chemoselektiven Abbau der Vinylgruppe lieferte den Aldehyd **17**. Ein drittes Stickstoffatom wurde nun durch Oxidation von **17** und Curtius-Abbau eingeführt, und die Ozonolyse des Alkens mit nachfolgender, thermodynamisch getriebener Epimerisierung ergab den all-*trans*-Dialdehyd **18**. Die dem Carbamatstickstoffatom benachbarte Aldehydgruppe konnte nun regioselektiv in das Monoacetal überführt werden, und der Abbau eines aus der übrigen Aldehydfunktion zugänglichen Barton-Esters ergab stereoselektiv das sekundäre Chlorid **19**. Insgesamt eröffneten so 21 Stufen den Zugang zum Axinellaminerüst **19** mit vollständiger Stereokontrolle ausgehend von **15** in 6.4% Gesamtausbau.<sup>[15]</sup>

Die erste abgeschlossene Totalsynthese der Axinellamine<sup>[16]</sup> folgte einer sehr geradlinigen Strategie (Schema 4): Zunächst wurde das racemische Diels-Alder-Produkt **14** durch vier Standardtransformationen in das Diazid **20** überführt.<sup>[17]</sup> Einführung einer PMB-Schutzgruppe am sekundären Alkohol und Ozonolyse lieferten das Diketon **21**, das über den entsprechenden Bissilylenether α,ω-dibromiert wurde. Eine intramolekulare Aldoladdition unter lösungsmittelfreien Bedingungen, Austausch des reaktivsten Brom- gegen einen stabileren Chlorsubstituenten und Entschützen ergaben das Diol **22**. Um den dritten steoreogenen Substituenten einzuführen, wurde nun in einer Eintopfreaktion mit SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> die tertiäre Hydroxygruppe eliminiert und die sekundäre Hydroxygruppe durch ein Chloratom ersetzt. Der regioselektive Austausch des Bromsubstituenten durch geschütztes Guanidin gelang nach einer Luche-Reduktion des Enoncarbonyls (→**23**). Nach Reoxygenation zum Enon trat Spirocyclisierung ein, wobei eine erhöhte Temperatur notwendig war, um das gewünschte Stereoisomer

anzureichern (1.3:1). Das 2-Aminoimidazol wurde nachfolgend durch Substitution und In-situ-Kondensation mit Boc-Guanidin aufgebaut, und nach Derivatisierung (Boc<sub>2</sub>O)



**Scheme 3.** Enantioselective Synthese des Axinellamin-Kerns (Carreira et al.).<sup>[15]</sup> a) Chinin, MeOH, CCl<sub>4</sub>, Toluol; b) Lithiumdiisopropylamid, Et<sub>2</sub>O; c) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O; d) Phthalimid, DEAD, PPh<sub>3</sub>; e) 5% OsO<sub>4</sub>-(DHQD)<sub>2</sub>Pyr, NMO, THF/H<sub>2</sub>O; f) NaIO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; g) Na-ClO<sub>2</sub>, DMSO, tBuOH/H<sub>2</sub>O; h) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; i) NaN<sub>3</sub>, DMSO; j) Benzol, Rückfluss; k) LiOBn, THF; l) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; m) 1,3-Propandiol, PPTS, Et<sub>2</sub>O; n) KMnO<sub>4</sub>, tBuOH/H<sub>2</sub>O; o) Thiopyridin-N-oxid, EDC, DMAP, CCl<sub>4</sub>. PhtN = Phtalimido, Cbz = Benzyloxycarbonyl, DEAD = Diethylazodicarboxylat, (DHQD)<sub>2</sub>Pyr = Hydrochinidin-2,5-diphenyl-4,6-pyrimidindiylidether, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, EDC = *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.



(+ 10% Nebenisomer)

**Schema 4.** Diastereoselektive Synthese des Axinellaminkerns (Baran et al.).<sup>[16,17]</sup> a) LiAlH<sub>4</sub>, THF; b) MsCl, Pyridin; c) NaN<sub>3</sub>, DMF, 100°C; d) TBAF; e) PMBCl, NaH, DMF; f) O<sub>3</sub>, MeOH; g) TMSOTf, EtNiPr<sub>2</sub>, dann NBS; h) SiO<sub>2</sub>, ohne Lösungsmittel, 47°C; i) LiCl, DMF; j) 10% TFA; k) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; l) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>, MeOH; m) N,N'-Bis-Boc-Guanidin, DBU, DMF; n) IBX, Benzol, Rückfluss; o) Boc-Guanidin, THF, Rückfluss; p) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, kat. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. R = COO-Me, R' = Boc, PMB = para-Methoxybenzyl, MsCl = Methylsulfonylchlorid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TMS = Trimethylsilyl, NBS = N-Bromsuccinimid, TFA = Trifluoressigsäure, DBU = 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en, IBX = o-Iodoxybenzoësäure.

konnte die Spiroverbindung **24** gereinigt werden. Insgesamt wurden nur 16 Schritte benötigt, um aus **14** die Axinellaminvorstufe **24** mit zwei bereits installierten Heterocyclen zu erhalten (Gesamtausbeute 0.7%).

Nur zwei Oxidationen trennten nun **24** noch von der Konnektivität der Zielverbindung Axinellamin (Schema 5).<sup>[16]</sup> Baran et al. erkannten, dass die Imidazol-Doppelbindung möglicherweise selektiv oxidiert werden könnte,<sup>[1c]</sup> und fanden, dass nach Boc-Entschützen von **24** das entsprechende Diol mit DMDO gebildet werden konnte; dieses Diol kondensierte nach Umsetzen mit TFA zum Aminal **25**. Es darf vermutet werden, dass im wässrigen Reaktionsmedium ungewöhnliche Oxidationen der Stickstoffatome wahrscheinlich durch Protonierung zurückgedrängt werden.

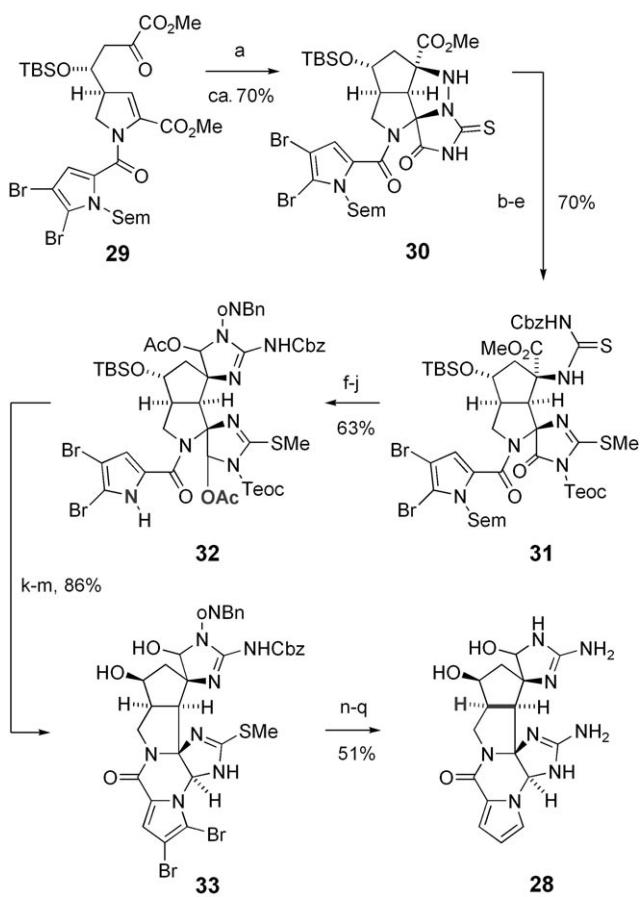
Dasselbe In-situ-Schützen half möglicherweise auch bei der nächsten Transformation: der regioselektiven Oxidation mit dem Ag<sup>II</sup>-Komplex **26**, die den Tetracyclus **27** in nur vier Stufen und 40% Ausbeute ausgehend von **24** ergab. Es ist nicht ungewöhnlich, dass Methylengruppen in  $\alpha$ -Position zu Stickstoffatomen oxidiert werden können, aber Regioselektivität und Kontrolle von Überoxidationen in diesem funktionalisierten Gerüst sind außergewöhnlich. Die Axinellamine **2** und **3** wurden im Anschluss durch Reduktion der Azide, gefolgt von einer Acylierung mit geeigneten Pyrrolbausteinen, schnell erreicht. So wurde die erste Totalsynthese von **2** und **3** in 22 Stufen und 0.2% Ausbeute ausgehend von **14** abgeschlossen.

Nun steht noch die Totalsynthese von Palau'amin aus. Overman et al. stellten vor kurzem synthetisches Material

**Schema 5.** Abschluss der ersten Axinellamin-Totalsynthese (Baran et al.).<sup>[16]</sup> a) 67% TFA; b) DMDO, H<sub>2</sub>O, 0°C; c) **26**, H<sub>2</sub>O, 50°C; d) 1,3-Propandithiol, NEt<sub>3</sub>, MeOH; e) 4,5-Dibromopyrrol-2-yltrichloromethylketon, EtNiPr<sub>2</sub>, DMF, 45°C. R = Boc, DMDO = 2,2-Dimethyldioxiran.

her, das die Konfiguration von **4** belegte (Schema 6). Schlüssel zur Synthese<sup>[7b]</sup> des *epi*-Palau'amin-Gerüsts **28** war eine charakteristische Bicyclisierung mithilfe einer intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition, die den Tetracyclus **30** ausgehend vom Dihydropyrrol **29** in 70% Ausbeute lieferete.<sup>[7a]</sup> Diese elegante Transformation legte drei stereogene Zentren fest, von denen zwei quartär sind. Spaltung der N-N-Hilfsbindung, Schutz des Thiohydantoins und Aminacylierung lieferten den Thioharnstoff **31**, der in das geschützte Imidazolon umgewandelt, doppelt reduziert und geschützt wurde und so das Bisaminal **32** ergab. TBAF induzierte die Abspaltung der Teoc- und TBS-Schutzgruppen sowie den Ringschluss zum Ketopiperazin, und die Inversion des sekundären Alkohols lieferte das Hemiaminal **33**. Umwandlung des Isothioharnstoffs in das Guanidin und Entschützen ergeben nach 17 Stufen die *cis*-konfigurierte Verbindung **28** in 14% Gesamtausbeute aus **29** (ca. 31 Stufen und 2.4% Ausbeute aus einfach geschütztem 2-Butendiol). NMR-spektroskopisch wurden signifikante Unterschiede zwischen **28** und Palau'amin (**4**) festgestellt; ungeachtet dessen zeichnet sich diese Synthese durch eine sorgfältige Optimierung und einen eleganten konsekutiven Aufbau der problematischen Heterocyclen aus und sollte daher hilfreich für zukünftige Versuche zur Totalsynthese sein.

Die Oroidin-Alkaloide regen zur Entwicklung neuer Synthesemethoden an und geben damit auch der gesamten Heterocyclenchemie Auftrieb.<sup>[1]</sup> Nachdem die Konfiguration von Palau'amin abgesichert und die erste Totalsynthese der Axinellamine (**2** und **3**) abgeschlossen werden konnte, ist nun der Weg frei für neue Entwicklungen. Oxidationen auf späten Stufen – wie sie von Baran et al. innovativ eingesetzt wurden – eröffnen gute Möglichkeiten zur Gestaltung neuer Syntheserouten und zur Erzeugung von Komplexität aus einfachen Vorstufen. Die aufregenden Entwicklungen auf dem Gebiet der C-H-Aktivierung lassen vermuten, dass derartige Methoden in Zukunft noch nützlicher und breiter einsetzbar werden könnten.<sup>[19]</sup> Die hier vorgestellten Arbeiten dürften



**Schema 6.** Voll ausgearbeitete Synthese des *epi*-Palau'amin-Gerüsts (Overman et al.).<sup>[7]</sup> a) Thiosemicarbazid, EtOH, 110°C; b) SmI<sub>2</sub>, THF, MeOH; c) Mel, EtNPr<sub>2</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) TeocCl, EtNPr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) Cbz-NCS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) EDC, oNBNH<sub>2</sub>, EtNPr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; g) 10% TFA; h) TeocCl, EtNPr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; i) NaBH<sub>4</sub>, MeOH/THF; j) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, DMAP; k) TBAF, THF; l) IBX, DMSO; m) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C; n) mCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; o) NH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; p) hν, Dioxan; q) H<sub>2</sub>, Pd/C, wässr. Dioxan. Sem = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, Teoc = Trimethylsilylethoxycarbonyl, oNBN = ortho-Nitrobenzyl, NCS = N-Chlorsuccinimid, mCPBA = m-Chlorperoxybenzoësäure.

der Auftakt für viele weitere Entdeckungen auf diesem Gebiet gewesen sein.

Online veröffentlicht am 30. Mai 2008

[1] Einige Übersichten: a) H.-D. Arndt, U. Koert in *Organic Synthesis Highlights 4* (Hrsg.: H.-G. Schmalz), Wiley-VCH, Wein-

heim **2000**, S. 241–250; b) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783; c) H. Du, Y. He, R. Sivappa, C. J. Lovely, *Synlett* **2006**, 965–992; d) S. M. Weinreb, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 931–948; e) M. Köck, A. Grube, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6706–6714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6586–6594.

- [2] S. Forenza, L. Minale, R. Riccio, E. Fattorusso, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1129–1130.
- [3] a) R. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoporowski, P. J. Scheurer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3281–3286; b) A. Al-Mourabit, P. Potier, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237–243; c) H. Garrido-Hernandez, M. Nakadai, M. Vimolratana, Q. Li, T. Doundolakis, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 775–779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 765–769.
- [4] a) F. C. Schröder, J. J. Farmer, A. B. Attygale, S. R. Smedley, T. Eisner, J. Meinwald, *Science* **1998**, 281, 428–431; b) R. Breinbauer, I. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2878–2890; c) E. Gravel, E. Poupon, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27–42.
- [5] R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, P. J. Scheurer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3376–3377; siehe auch Lit. [3a].
- [6] A. Grube, M. Köck, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2372–2376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2320–2324.
- [7] a) J. D. Katz, L. E. Overman, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9559–9586; b) B. A. Lanman, L. E. Overman, R. Paulini, N. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12896–12900.
- [8] Für eine umfassende Darstellung sei auf Lit. [1] verwiesen.
- [9] I. Kawasaki, N. Sakaguchi, N. Fukushima, N. Fujioka, F. Nikaido, M. Yamashita, S. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4377–4380.
- [10] X. Tan, C. Chen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4451–4454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4345–4348.
- [11] a) P. S. Baran, D. P. O'Malley, A. L. Zografas, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2728–2731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2674–2677; b) B. H. Northrop, D. P. O'Malley, A. L. Zografas, P. S. Baran, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4232–4236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4126–4130.
- [12] V. B. Birman, X.-T. Jiang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2369–2371.
- [13] a) P. S. Baran, A. L. Zografas, D. P. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3726–3727; b) D. P. O'Malley, K. Li, M. Maue, A. L. Zografas, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4762–4775.
- [14] a) A. S. Dilley, D. Romo, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1535–1538; b) C. J. Lovely, H. Du, Y. He, H. V. Rasika-Dias, *Org. Lett.* **2004**, 6, 735–738; c) siehe auch Lit. [1b] und [3c].
- [15] J. T. Starr, G. Koch, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8793–8794.
- [16] D. O'Malley, J. Yamaguchi, I. S. Young, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3637–3639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3581–3583.
- [17] J. Yamaguchi, I. B. Seiple, I. S. Young, D. P. O'Malley, M. Maue, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3634–3636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3578–3580.
- [18] C. Bolm, A. Gerlach, C. L. Dinter, *Synlett* **1999**, 195–196.
- [19] Eine aktuelle Diskussion: M. Christmann, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2780–2783; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2740–2742.