

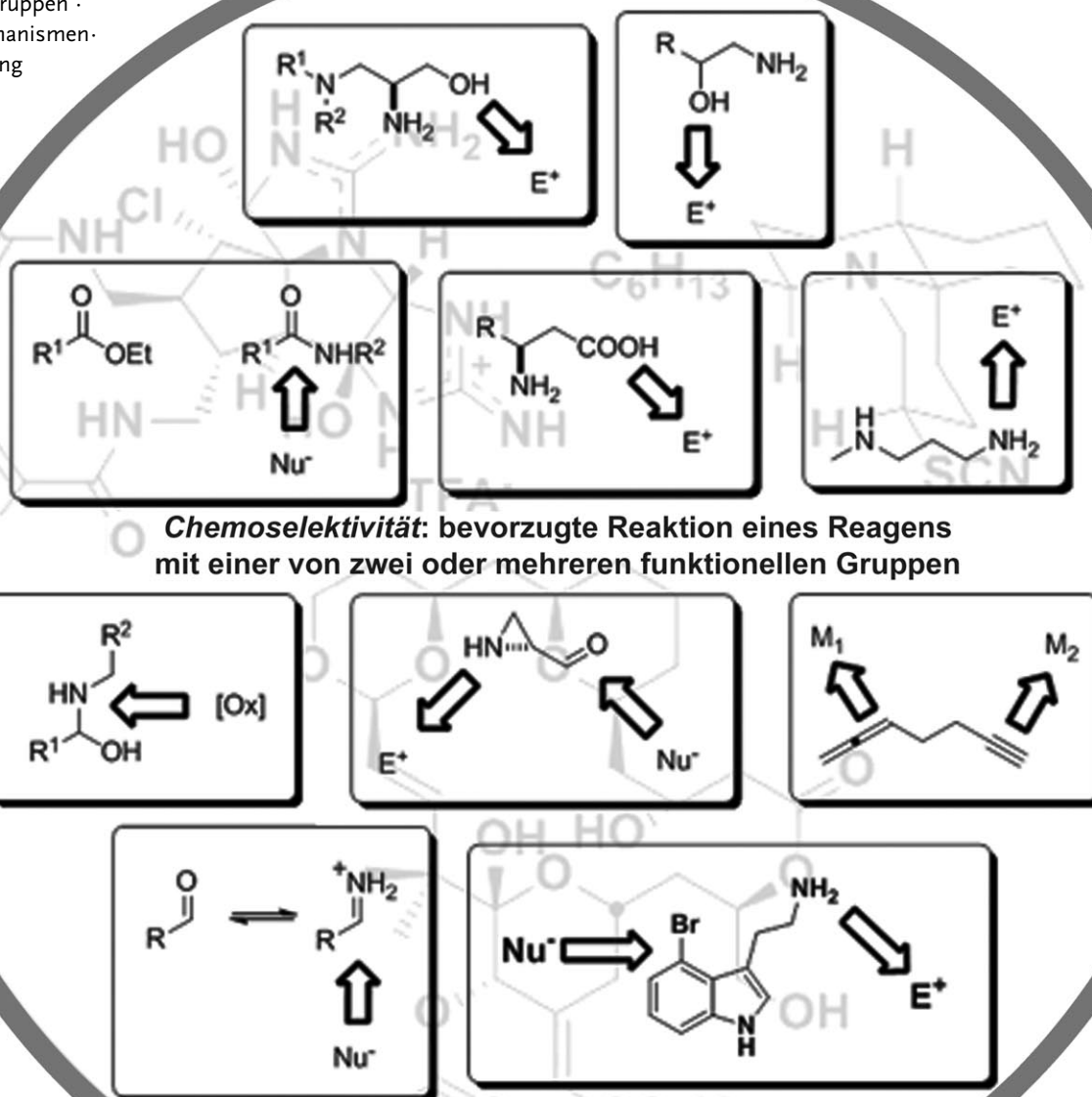
Chemoselektivität und die eigentümlichen Reaktivitäten funktioneller Gruppen

Nicholas A. Afagh und Andrei K. Yudin*

Stichwörter:

Chemische Synthese ·
Chemoselektivität ·
Funktionelle Gruppen ·
Reaktionsmechanismen ·
Syntheseplanung

Im Gedenken an Keith Fagnou



Mangelnde Chemoselektivität ist ein klassisches Problem der chemischen Synthese, und die Suche nach den richtigen Bedingungen, die unter oftmals vielfältigen Reaktionswegen den richtigen Mechanismus selektieren können, kennt jeder Praktiker als ein mühsames Unterfangen. Wir diskutieren in diesem Aufsatz verschiedene Aspekte der Chemoselektivität, die in den letzten rund zehn Jahren im Zusammenhang mit der Entwicklung diverser Synthesemethoden thematisiert worden sind. Unser Hauptaugenmerk gilt den Reaktionsmechanismen der zur Diskussion stehenden Prozesse, mit dem Versuch, diese zu kategorisieren und die Schlüsselkonzepte zu beleuchten, die aus diesen Studien hervorgegangen sind. Unsere Übersicht wird zeigen, dass erhebliche Fortschritte erzielt wurden, gleichzeitig aber noch große Herausforderungen vor uns liegen.

1. Einleitung

In der chemischen Synthese benennt der Begriff „Selektivität“ entweder das unterschiedliche Reaktionsverhalten eines Reagens A gegenüber zwei Reaktionspartnern B und C oder aber die Differenzierung zwischen zwei (oder mehr) Reaktionspfaden, wenn A mit einem einzelnen Reaktionspartner B reagiert.^[1,2] Darüber hinaus gibt es eine Reihe enger gefasster Bezeichnungen, die spezielle Formen von Selektivität definieren.

„Stereoselektivität“ bezieht sich auf das stereochemische Resultat einer Reaktion und kann weiter in Enantio- und Diastereoselektivität unterteilt werden. „Regioselektivität“ verweist auf die gezielte Spaltung und Bildung bestimmter chemischer Bindungen, wogegen der Begriff „Chemoselektivität“ die gezielte Reaktion eines Reagens mit einer von zwei oder mehreren funktionellen Gruppen in einem Substrat oder einer Gruppe von Substraten beschreibt.

Man kann argumentieren, dass biologische und synthetische Systeme auf etwas unterschiedliche Weise arbeiten, um Selektivität in einer chemischen Transformation zu erzielen. Biosynthetische Enzyme, die auf ein spezifisches Substrat zugeschnitten sind, arbeiten mit hoher Stereo-, Regio- und Chemoselektivität. Die Michaelis-Menten-Kinetik beschreibt das dem Übergangszustand vorgelagerte Enzym/Substrat-Gleichgewicht,^[3] und die kinetische Diskriminierung zwischen verschiedenen möglichen Reaktionspfaden wird durch ein komplexes System von Wasserstoffbrücken und elektrostatischen Wechselwirkungen bestimmt, die die hohe Spezifität biologischer Katalysatoren bedingen. Synthetische Ansätze sind dagegen reduktionistischer, und Chemiker nutzen die elektronischen und/oder sterischen Anforderungen einer bestimmten funktionellen Gruppe in einem gegebenen Substrat, um die Selektivität von organischen Reaktionen zu erklären oder vorherzusagen. Redoxpotentiale, pK_s -Werte, die „Härte“ und „Weichheit“ von Säuren und Basen und A -Werte sind gängige Parameter zur Vorhersage der Reaktivität funktioneller Gruppen. Für ein Synthesereagens ist Sub-

stratspezifität keine erwünschte Eigenschaft. Ganz im Gegenteil sollte ein gutes Reagens für ein breites Substratspektrum geeignet sein.

Die organische Synthese hat sich traditionell mehr auf die Aspekte der Stereo- und Regioselektivität konzentriert als auf die der Chemoselektivität, und ohne Zweifel ist die Steuerung von Stereo- und Regioselektivität ein überragendes Thema. Gleichzeitig ist das Erreichen hoher Chemoselektivität eine der dringendsten Herausforderungen der modernen Synthese. Hoch chemoselektive Reaktionen verlaufen mit minimalen Schutzgruppenoperationen,^[4] was zur Atom-^[5] und Verfahrensökonomie beiträgt.^[6] Wir diskutieren in diesem Aufsatz verschiedene Aspekte der Chemoselektivität, die in den letzten rund zehn Jahren im Zusammenhang mit der Entwicklung diverser Synthesemethoden thematisiert worden sind. Unser Hauptaugenmerk gilt den Reaktionsmechanismen der zur Diskussion stehenden Prozesse, mit dem Versuch, diese zu kategorisieren und die Schlüsselkonzepte zu beleuchten, die aus diesen Studien hervorgegangen sind.

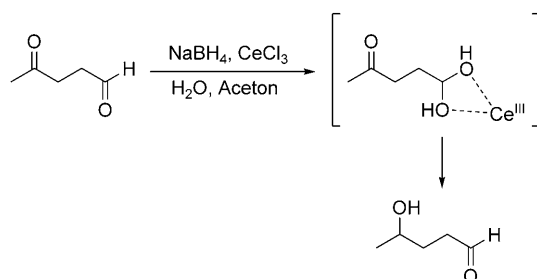
Es gibt zahlreiche Beispiele, bei denen eine Chemoselektivität durch die immanente Reaktivität funktioneller Gruppen gesteuert wird (z.B.^[8] die Reduktion von Aldehyden in der Gegenwart von Ketonen). Der schiere Umfang dieses Gebiets übersteigt den Rahmen dieses Aufsatzes. Unser Hauptaugenmerk gilt stattdessen Fällen unerwarteter Selektivität, in denen ein exogenes Steuerungselement verwendet wurde, das bestimmte Struktureigenschaften des Substrats nutzt, um Selektivität zu erzeugen. Ein illustratives Beispiel ist die Luche-Reduktion,^[7] bei der unter Zusatz von

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	271
2. Chemoselektive Umwandlungen mit Beteiligung gesättigter Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen	272
3. Chemoselektivität und funktionelle Gruppen mit ungesättigtem Kohlenstoffatom	283
4. Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen: Auswahl von Reaktionsweg und Metall	298
5. Metallkatalysierte C-H-Aktivierung	308
6. Zusammenfassung und Ausblick	313

[*] N. A. Afagh, Prof. A. K. Yudin
Davenport Research Laboratories, Department of Chemistry
University of Toronto
80 St. George Street, Toronto, Ontario, M5S 3H6 (Kanada)
E-Mail: ayudin@chem.utoronto.ca

Certrichlorid eine selektive Ketonreduktion in Gegenwart von Aldehyd „freigeschaltet“ wird. Die In-situ-Schützung des reaktiveren Aldehyds in Form eines Ce^{III} -stabilisierten geminalen Diols ist ein einfacher Weg, um ein ungewöhnliches Reaktivitätsprofil zu erhalten (Schema 1).



Schema 1.

In den Abschnitten 2 und 3 stellen wir ausgewählte Beispiele chemoselektiver Umwandlungen von Molekülen mit gesättigten bzw. ungesättigten Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen vor. In Abschnitt 4 betrachten wir Aspekte der Chemoselektivität bei der metallvermittelten Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, und Abschnitt 5 widmet sich dem neuen Gebiet der C-H-Aktivierung. In allen vier Abschnitten diskutieren wir jeweils die chemischen Methoden, die zum Erreichen von Chemoselektivität herangezogen wurden. Diese reichen von der Verwendung einfacher Reagentien wie Brønsted-Säuren bis hin zu hochentwickelten Übergangsmetallkomplexen. Die Kategorisierung der verschiedenen Fälle war nicht immer leicht, und es gibt Beispiele, die in mehr als eine Kategorie passen könnten. Der entscheidende Schritt eines Mechanismus ist jeweils in einem Kästchen innerhalb der Schemata hervorgehoben.

2. Chemoselektive Umwandlungen mit Beteiligung gesättigter Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen

Die große Mehrheit der organischen Umwandlungen verläuft über „polare“ Mechanismen,^[8] die eine Verschiebung von Elektronenpaaren und die Beteiligung von Nucleophilen und Elektrophilen als Reaktionspartner einschließen. Das Ermitteln von Faktoren, die die relative Reaktivität polarer

funktioneller Gruppen steuern, ist kompliziert. Abgesehen von den inhärenten elektronischen Eigenschaften der funktionellen Gruppen hängt ihre Reaktivität vom verfügbaren Konformationsraum und weiteren Faktoren ab. Dies macht es schwierig, die Balance zwischen sterischen und elektronischen Faktoren, die das Ergebnis einer organischen Umwandlung bestimmen, zu verstehen. Unter den diversen Skalen zur Beurteilung einer „polaren“ Reaktivität ist der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert am gebräuchlichsten. Chemiker beziehen sich auf den $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert der konjugierten Säure einer Verbindung, um deren Nucleophilie abzuschätzen. Obgleich eine konzeptionelle Beziehung zwischen der Nucleophilie und der Basizität besteht, korrelieren beide in vielen Fällen nicht miteinander. Nucleophilie ist ein kinetisches Phänomen, definiert als der Einfluss einer Lewis-Base auf die Geschwindigkeit einer nucleophilen Substitution.^[9] Basizität ist hingegen ein thermodynamisches Konzept, das die Lage des Gleichgewichts zwischen einer Lewis-Base und einem Proton beschreibt. Die Annahme, dass starke Basen auch starke Nucleophile sind, ist nur dann zulässig, wenn sterische Effekte, Solvation und die Polarisierbarkeit der diffusen Elektronen schwerer Atome keine große Rolle spielen, was aber selten der Fall ist.^[10] Nichtsdestotrotz sind Nucleophilie und Basizität innig miteinander verknüpft, und demgemäß kann ein Protonentransfer das Ergebnis einer polaren Umwandlung bestimmen.

Metallreagentien und -katalysatoren gehören zu einer weiteren wichtigen Gruppe von steuernden Elementen. Der große Nutzen, den metallhaltige Verbindungen und hier vor allem Übergangsmetallkomplexe bieten, rührt von ihren vielseitigen Reaktionsweisen her, z.B. Ligandenaustausch, migratorische Insertion, oxidative Addition, reduktive Eliminierung und β -Eliminierung. Diese Prozesse sind mit dem Auftreten von Spezies eng verbunden, die Metall-Wasserstoff-, Metall-Kohlenstoff- und Metall-Heteroatom-Bindungen enthalten. Die Reaktivitäten der metallorganischen Zwischenstufen werden durch die Stärke der Metall-X-Bindung bestimmt (X: Wasserstoff, Kohlenstoff oder Heteroatom). Für gewöhnlich unterscheidet man zwischen dativen und nicht-dativen Metall-X-Bindungen. Letztere haben einen beträchtlichen ionischen Charakter und zeigen eine nucleophile Reaktivität. Es existiert eine Korrelation zwischen den relativen Bindungsstärken von M-X-Bindungen und den entsprechenden H-X-Bindungen.^[11] Die zugehörigen metallorganischen Zwischenstufen können gezielt genutzt werden, um die Chemoselektivität bei der Umwandlung von gesättigten Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen zu steuern.



Nicholas A. Afagh studierte Biochemie an der Universität Ottawa und erhielt den B.Sc.-Titel 2007 mit einer bei Prof. Robert N. Ben angefertigten Arbeit. Zurzeit studiert er in der Arbeitsgruppe von Prof. Andrei K. Yudin an der Universität Toronto und beschäftigt sich mit der Anwendung von N-Alkenylaziridinen in der Synthese.

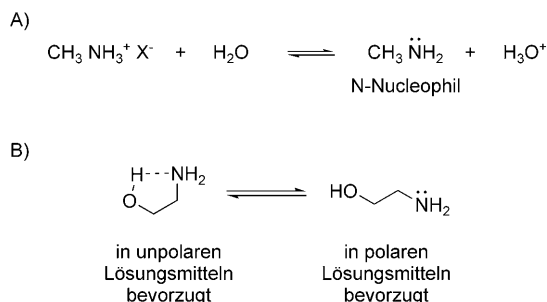


Andrei K. Yudin studierte Chemie an der Staatlichen Universität Moskau und promovierte an der University of Southern California bei Prof. G. K. S. Prakash und Prof. George A. Olah. Nach einem Postdoktorat bei Prof. K. Barry Sharpless am Scripps Research Institute wechselte er 1998 an die Universität Toronto, wo er 2007 zum Full Professor ernannt wurde. Seine Forschungsinteressen liegen in der Entwicklung und Anwendung neuer Synthesemethoden für funktionelle Moleküle.

2.1. Selektivität zwischen Amin- und Hydroxygruppen

2.1.1. Protonenvermittelte Chemoselektivität

Moleküle, die sowohl Amino- als auch Hydroxygruppen enthalten, haben sich als ausgezeichnete Testobjekte zur Erforschung von Chemoselektivitätsaspekten bewährt. Ein Protonentransfer kann hier zur Bildung deutlich verschiedener Bindungsweisen führen, z.B. ionischen, kovalenten, Dipol-Dipol- oder Wasserstoffbrückenwechselwirkungen. Dass ein reversibler Protonentransfer die Reaktionsgeschwindigkeit polarer Umwandlungen steuern kann, ist allgemein bekannt. In Schema 2 sind zwei Lehrbuchbeispiele



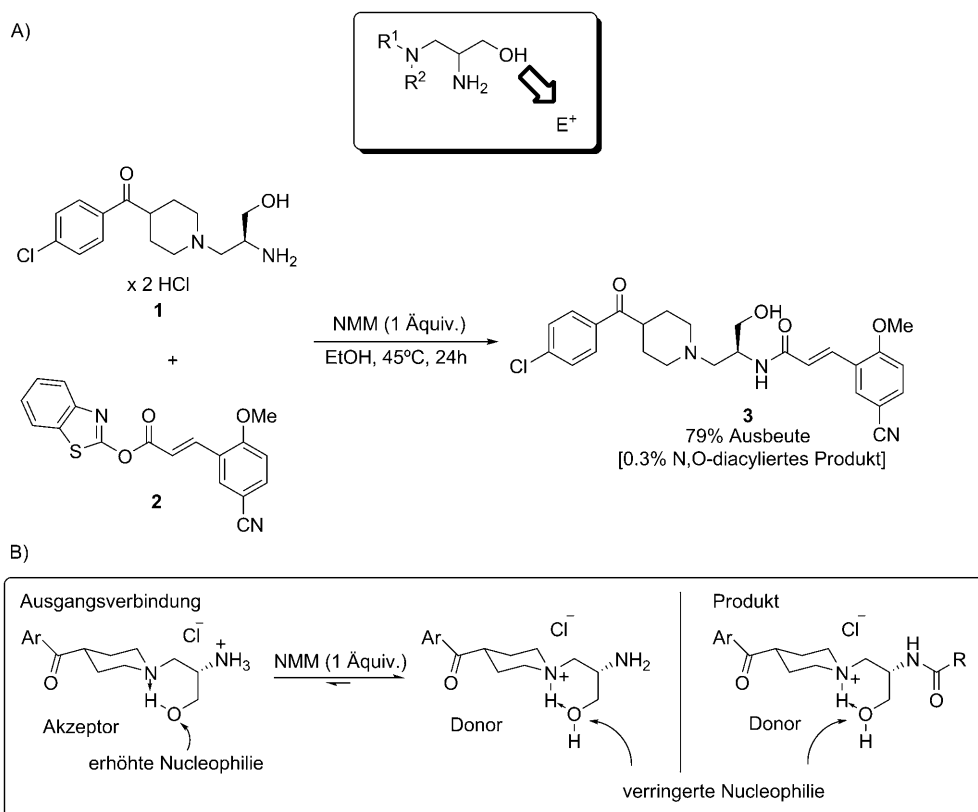
Schema 2.

gezeigt. Im ersten Fall verliert das nucleophile primäre Amin seine Aktivität, sobald das freie Elektronenpaar des Stickstoffs protoniert wird (Schema 2A). Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs kann außerdem an einer intramolekularen Wasserstoffbrücke teilnehmen, was ebenfalls die Nukleophilie verändert (Schema 2B). In den folgenden Beispielen war ein Proton maßgeblich am Wechsel der Chemoselektivität beteiligt.

Wir beginnen mit einem aufschlussreichen Fall protonengetriebener Chemoselektivität, beschrieben von Storz und Mitarbeitern.^[12] Um das gewünschte Produkt **3** zu erhalten, benötigten die Autoren einen Prozess, um die primäre Aminogruppe des α,β -Diaminoalkoholdihydrochloridsalzes **1** mit einer substituierten Zimtsäureseitenkette selektiv zu acylieren (Schema 3A). Während für die selektive Acylierung von einfachen α - oder β -Aminoalkoholen eine Reihe ergiebiger Verfahren verfügbar ist,^[13] existieren nur wenige Berichte über die selektive Acylierung von α,β -Diaminoalkoholen.^[14] Anfängliche Versuche zur Kuppelung von **1** mit der substituierten Zimtsäure 3'-Cyan-6'-methoxyzimtsäure in Gegenwart verschiedener Aktivatorn wie Säurechlo-

riden, Carbodiiminen, Uronium- und Phosphoniumreagentien lieferten nur geringe Ausbeuten. Zudem entstanden erhebliche Mengen des N,O-diacylierten Nebenprodukts. Mercaptobenzothiazolyl-2-thioester sind hoch selektive Reagentien zur N-Acylierung,^[15] allerdings erbrachte der Thioester der substituierten Zimtsäure **2** ebenfalls keine höheren Ausbeuten, und tatsächlich wurde unter den meisten Bedingungen nur das N,O-diacylierte Nebenprodukt erhalten.

Eine IR-spektroskopische Untersuchung offenbarte, dass die geringe Selektivität bezüglich der N-/O-Acylierung auf eine intramolekulare N...H-Wasserstoffbrücke in der Ausgangsverbindung zurückzuführen ist (Schema 3B). Dies führt zu einer erheblichen Erhöhung der Nukleophilie der Hydroxygruppe und somit zu einer starken Tendenz hin zur O-Acylierung. Die Lösung dieses Problems bestand unter anderem darin, das Dihydrochloridsalz mit nur einem Äquivalent Base umzusetzen, wodurch eine selektive Deprotonierung des weniger basischen primären Stickstoffs erzielt wird, während der tertiäre Stickstoff protoniert bleibt. Dies verursacht eine Umkehrung der Polarisierung der Wasserstoffbrücke und eine effektiv verminderte Nukleophilie der Hydroxygruppe. Die Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel erwies sich als entscheidend aufgrund dessen Fähigkeit zur Spaltung von Wasserstoffbrücken. Somit lieferte die Kuppelung von **1** mit **2** in Gegenwart eines Äquivalents *N*-Methylmorpholin (NMM) das Produkt **3** mit einer Ausbeute von 79% (Grammaßstab) und <0.3% des N,O-diacylierten Nebenprodukts.

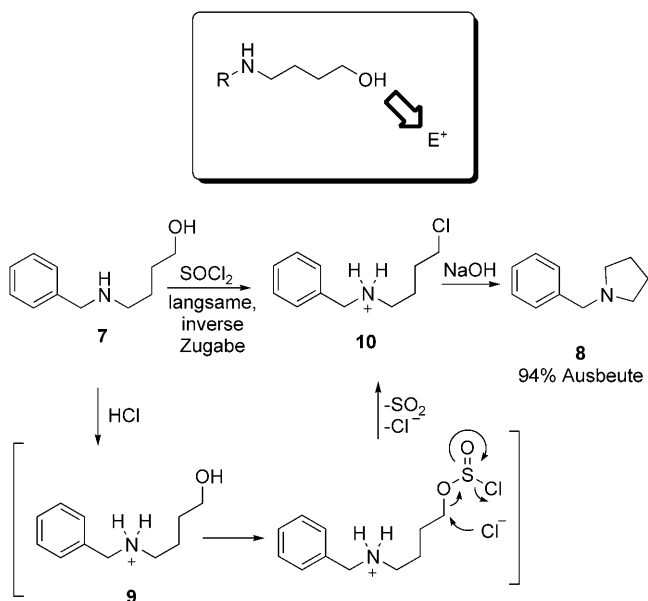


Schema 3.

Ein anderes aktuelles Beispiel unterstreicht, wie wichtig es sein kann, intramolekulare Bindungen bei der Syntheseplanung in Betracht zu ziehen. Funk und Mitarbeiter standen bei der Synthese des Cytotoxins Fascicularin (**4**) vor dem Problem, die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke in einem späten Intermediat verhindern zu müssen.^[16] Dieses Problem trat auf, als sich alle Versuche zur Alkylierung des sekundärenamins des fortgeschrittenen Zwischenprodukts **5** als erfolglos erwiesen und zur Rückbildung des Ausgangsmaterials führten (Schema 4). Wenn jedoch **5** mit Ac₂O in Gegenwart von Base und nucleophilem Katalysator umgesetzt wurde, wurde trotz der Anwesenheit des noch nucleophileren Amins ausschließlich die Hydroxygruppe acyliert. Der Grund für diese ungewöhnliche Selektivität war eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Alkohol und dem Amin, die die Nucleophilie des basischen Stickstoffs schwächte. Die verringerte Nucleophilie des N-Zentrums ging mit einer erhöhten Nucleophilie des O-Zentrums einher, was dann letztlich zur selektiven O-Acylierung führte. Die Acylierung der Hydroxygruppe spaltete die Wasserstoffbrücke und ermöglichte so die Alkylierung am Stickstoff, sodass die Reaktion reibungslos zum gewünschten tertiären Amin **6** mit einer Ausbeute von 76% fortgesetzt werden konnte. Eine Reduktion der Acylgruppe setzte den Alkohol wieder frei, der schließlich zum gewünschten Produkt weiter umgesetzt wurde.

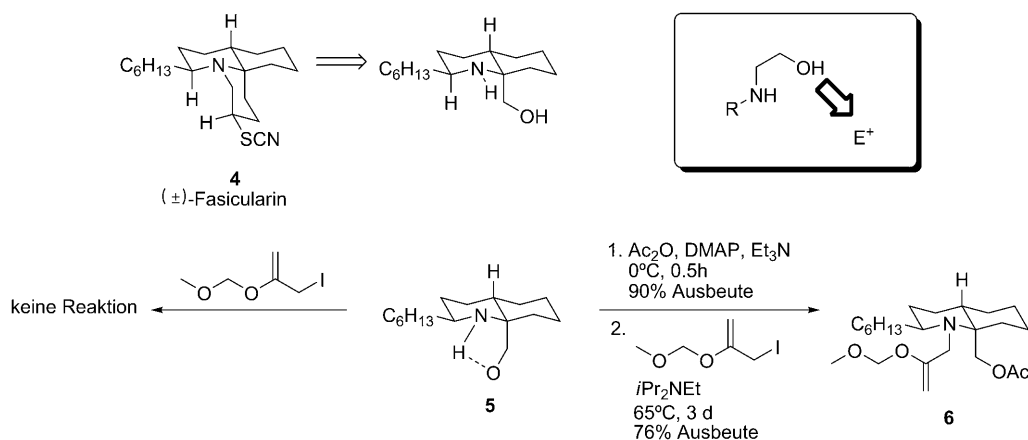
Wie schon erwähnt, kann die Protonierung eines nucleophilen Reaktionszentrums verwendet werden, um die Chemo-selektivität der Reaktion zu modulieren, dies muss aber auf strikt kontrollierte Weise geschehen, um die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern. Xu und Mitarbeiter bei Merck nutzten diesen Ansatz in einer direkten Cyclodehydratisierung zur Synthese von cyclischen Aminen aus Aminoalkoholen.^[17] Die indirekte Synthese cyclischer Amine aus linearen Aminoalkoholen ist ein langwieriger Prozess, der gewöhnlich Sequenzen aus N-Schutzung/O-Aktivierung/Cyclisierung/Entschützung umfasst, die die Gesamteffizienz mindern.^[18] Strategien zur direkten Cyclodehydratisierung sind dagegen geradliniger, bringen aber erhöhte Kosten durch teure Reagentien und Probleme bei der Maßstabsvergrößerung mit sich.^[19] Eine einfache und elegante Lösung des

Problems wäre die Chlorierung des Alkohols durch SOCl₂ gefolgt vom Ringschluss (Schema 5). Als Schwierigkeit tritt jedoch auf, dass N- und O-Sulfonylierung miteinander konkurrieren, was zu unerwünschten Nebenreaktionen führt und



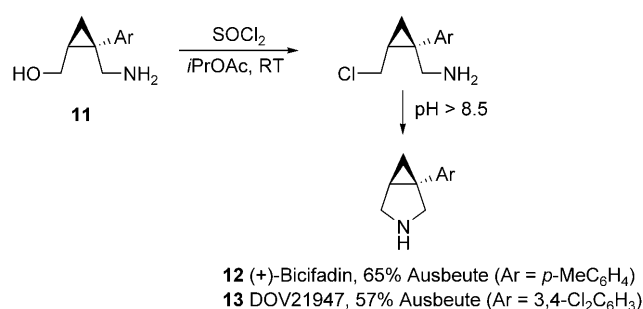
Schema 5.

die Ausbeute des cyclischen Amins mindert. Eine Abschwächung der Nucleophilie des Amins könnte hier Abhilfe schaffen, in diesem Fall bereitet aber die oftmals geringe Löslichkeit von Ammoniumsalzen Probleme.^[20] Xu und Mitarbeiter fanden nun, dass bei der langsamen, inversen Zugabe des Aminoalkohols zum SOCl₂ (d.h., SOCl₂ wurde mit einer Lösung des Aminoalkohols in der Weise versetzt, dass während der Umsetzung jederzeit eine niederschlagsfreie Lösung vorlag) die Bildung von Nebenprodukten ausblieb. Dieses Vorgehen konnte auf eine Vielzahl von Aminoalkoholen angewendet werden. Beispielsweise liefert die Behandlung von **7** mit SOCl₂ unter „inverser Zugabe“ eine ausgezeichnete Ausbeute an cyclischem Amin **8** (Schema 5).



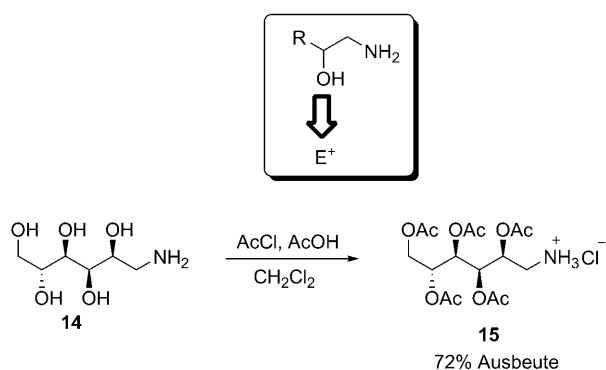
Schema 4.

Der Reaktionsmechanismus ist wie folgt: Das nucleophile Amin der Ausgangsverbindung wird rasch durch HCl, das aus SOCl_2 freigesetzt wird, deaktiviert, wobei das Zwischenprodukt **9** entsteht. Chlorierung von **9** ergibt **10**, das durch wässrige Base abgefangen wird und das gewünschte cyclische Amin bildet. Diese In-situ-Schützung desamins durch Protonen ist der Schlüssel für die hohe Effizienz der Reaktion. Die Strategie wurde bei Merck zur asymmetrischen Synthese der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bicifadin (**12**) und DOV21947 (**13**) ausgehend vom Aminoalkohol **11** genutzt (Schema 6).^[21] Vorherige Synthesen dieser Wirkstoffe führten zu racemischen Produkten in geringer Ausbeute.



Schema 6.

Bei der Synthese von O-acetylierten Aminosukzern ist es gewöhnlich erforderlich, jedwede andere nucleophile Gruppe zu schützen, um nichtselektive Acylierungen zu verhindern. Die Synthesen polyacetylierter Zucker wie D-Glucamin (**15**) sind daher meist langwierig und beruhen auf mehrstufigen Sequenzen von Schützungs/Entschützungs.^[22] Eine signifikante Verbesserung erbrachte hier ein Ansatz von Enick und Hamilton, die zeigen konnten, dass sich Schützungs- und Entschützungs unter sauren Reaktionsbedingungen vermeiden lassen.^[23] Im speziellen Fall wurde in Gegenwart von AcOH die Nucleophilie desamins abgeschwächt, und die Acylierung aller fünf Hydroxygruppen von D-Glucamin (**14**) zur Bildung von **15** gelang in einem Schritt mit einer Ausbeute von 72 % (Schema 7).



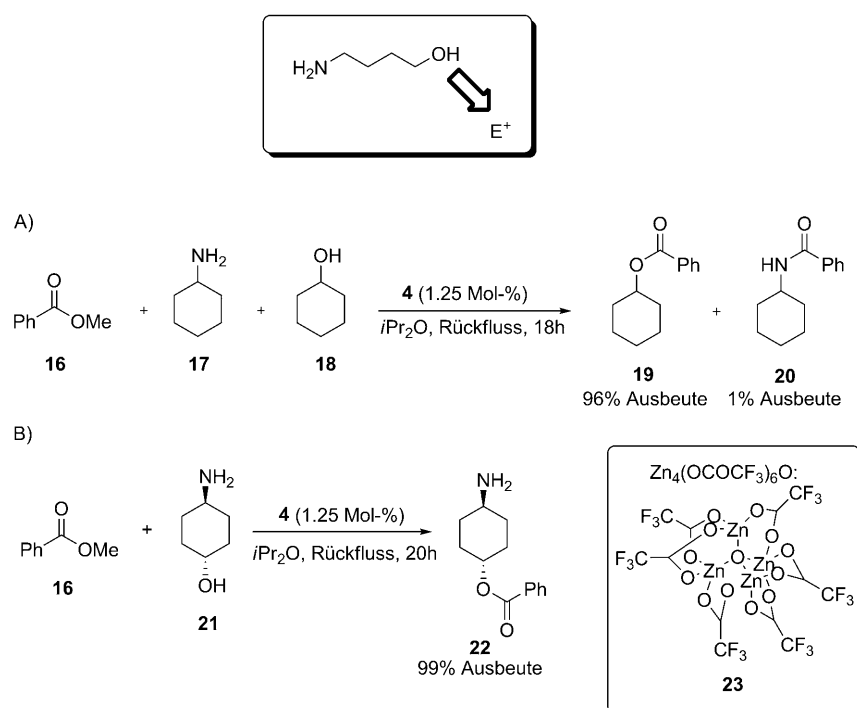
Schema 7.

2.1.2. Metallvermittelte Chemoselektivität

Um effiziente Umwandlungen in Gegenwart von Metallen planen zu können, ist es wichtig, die Reaktivitätsabstufung funktioneller Gruppen zu kennen. Beim Schotten-Baumann-Prozess macht man sich z.B. die Tatsache zu Nutze, dass die Aminogruppe nucleophiler ist als die Hydroxygruppe,^[24] sodass ein Amin selektiv in Gegenwart einer Hydroxygruppe acyliert wird.^[25] Die Schotten-Baumann-Reaktion kann selbst bei großen Überschüssen an Hydroxygruppen und in Wasser durchgeführt werden.

Eine Umkehrung der Reaktivitätsabfolge funktioneller Gruppen ist anspruchsvoll. Enzyme beherrschen diese Aufgabe, und so sind etwa Lipasen in der Lage, eine selektive O-Acylierung von Hydroxygruppen in Gegenwart primärer Alkylamine zu vermitteln.^[26] Synthetische Katalysatoren waren bis vor kurzem nicht in der Lage, zwischen N- und O-Acylierung zu differenzieren. Ohshima, Mashima und Mitarbeiter fanden 2008 eine Lösung dieses Problems in Form einer direkten katalytischen Umwandlung von Alkoholen zu Estern in Gegenwart von Aminen mithilfe eines vierkernigen Zinkkomplexes.^[27] Als Beispiel lieferte die Umsetzung von Cyclohexylamin (**17**) und Cyclohexanol (**18**) mit Methylbenzoat (**16**) in Gegenwart von 1.25 Mol-% $\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$ (**23**) als Produkt Cyclohexylbenzoat (**19**) in ausgezeichneter Ausbeute (96 %) (Schema 8A), während N-Cyclohexylbenzamid (**20**) sowie Methanol als weiteres Nebenprodukt nur in Spuren entstanden. In einem weiteren beeindruckenden Beispiel wurde 4-Aminocyclohexanol (**21**) an der Hydroxygruppe zum Ester **22** mit einer Ausbeute von 99 % acyliert (Schema 8B). In Gegenwart linearer oder sekundärer Alkylamine war die Selektivität geringfügig niedriger, und die entsprechenden Ester entstanden in Ausbeuten von 92 % bzw. 86 %. Monomere Zn-Komplexe erbrachten nur mittelmäßige Selektivitäten, was darauf schließen lässt, dass ein kooperativer Mechanismus zwischen den Zn-Zentren der Schlüssel zum Erfolg ist. Der genaue Mechanismus konnte nicht aufgeklärt werden, klar ist aber, dass mehrere Metallzentren an der Katalyse beteiligt sind. Es wird vermutet, dass die Reaktion über die simultane Koordination des Alkohols und des Esters an zwei separate Zinkionen des Clusters verläuft. Die Selektivität des Alkohols gegenüber dem Amin ergibt sich daraus, dass dem Zinkion durch den tetraedrischen Cluster, der an das aktive Zentrum einer Lipase erinnert, eine erhöhte Oxophilie verliehen wird.

Buchwald und Mitarbeiter stellten einen interessanten Fall von Chemoselektivität durch Kupferkatalyse vor. Die Herausforderung bestand hierbei in der O-/N-Arylierung von β -Aminoalkoholen. In einer früheren Studie hatten Hida et al. die erhöhte Reaktivität von β -Aminoalkoholen gegenüber einfachen Aminen in der Ullmann-Kondensation beschrieben.^[28] Unter der Annahme, dass die Fähigkeit zur Chelatbildung eines β -Aminoalkohols für dessen erhöhte Reaktivität maßgeblich ist, untersuchten Buchwald und Mitarbeiter eine Vielzahl von Bedingungen mit dem Ziel einer selektiven N-Arylierung. Erste Experimente zeigten, dass die konkurrierende O-Arylierung ein beträchtliches Problem ist, und auch eine chemoselektive O-Arylierung nicht zu realisieren war (Schema 9).^[29] In einer früheren Arbeit hatten

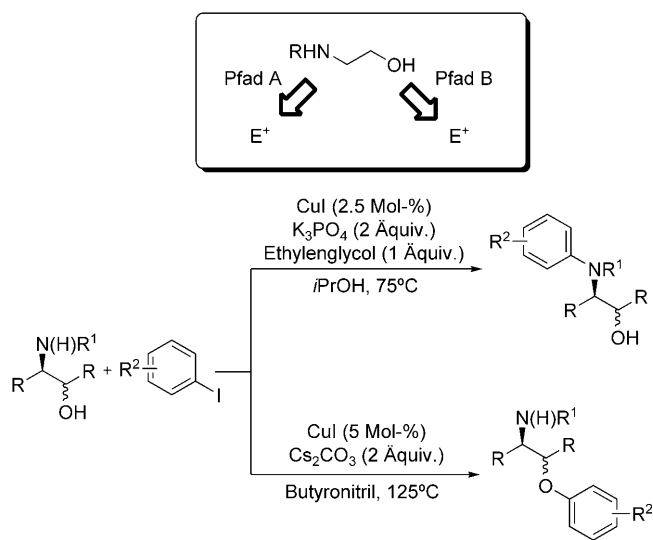


Schema 8.

System CuI (5 Mol-%) mit Cs₂CO₃ in Butyronitril ermittelt; die Reaktion lieferte Ausbeuten von 47–74% in Gegenwart von ungeschützten primären und sekundären Aminen. Einfache Alkohole wurden unter diesen Bedingungen nicht umgesetzt. Enantiomerenreine Aminoalkohole wurden ohne erkennbare Racemisierung aryliert. Distonische Aminoalkohole zeigten nur sehr geringe Selektivitäten, vermutlich wegen ihrer verminderten Fähigkeit zur Bildung von Kupferchelaten. Aus technischer Sicht ist erwähnenswert, dass keiner der beiden Reaktionspartner im Überschuss eingesetzt werden musste.

Das Problem der distonischen Aminoalkohole wurde von der gleichen Arbeitsgruppe später erneut aufgegriffen.^[31] Hierbei wurde untersucht, ob externe Liganden die chemoselektive Umsetzung von Aminoalkoholen, die keine festen Komplexe mit Kupferionen bilden, unterstützen können. Die Strategie erwies sich als erfolgreich, und einfach durch Austausch des Kupferliganden wurden hohe Grade an entweder O- oder N-Selektivität erreicht (Schema 10). Beispielsweise wurde 5-Amino-1-pentanol (**24**) in Gegenwart von CuI (5 Mol-%) und dem Diketonaliganden **28** durch 3-Iodobrombenzol (**25**)

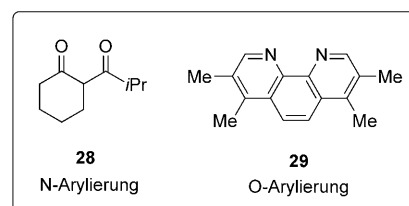
N-aryliert und ergab das Produkt **26** in einer Ausbeute von 97%. In Gegenwart von CuI (5 Mol-%) und dem Liganden **29** entstand dagegen das O-arylierte Produkt **27** in einer Ausbeute von 88%.



Schema 9.

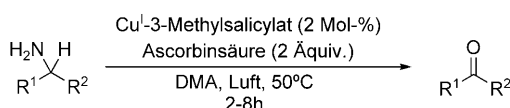
Buchwald und Mitarbeiter Ethylenglycol als effizienten Liganden zur kupferkatalysierten Arylierung aliphatischer Amine identifiziert.^[30] Die Zugabe von Ethylenglycol war auch entscheidend, um die O-Acylierung zu verhindern. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde ein Gemisch aus CuI (2.5 mmol), Ethylenglycol und K₃PO₄ in iPrOH als ein optimales Reaktionssystem für die N-Arylierung identifiziert (Ausbeuten von 66–76%). Wichtig ist, dass einfache Amine nicht aryliert werden, was die Bedeutung der Fähigkeit zur Chelatbildung von β-Aminoalkoholen für die Reaktivität unterstreicht. Für die O-Arylierung wurde als optimales

Schema 10.



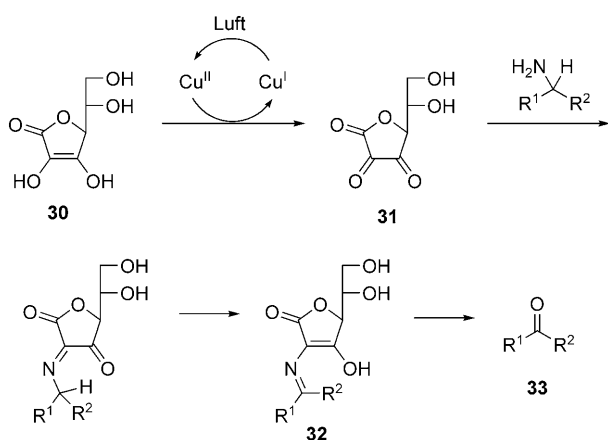
mehr Methyleinheiten zwischen den Amin- und Alkoholgruppen die besten Chemoselektivitäten resultieren.^[32] Die genauen Ursachen der Selektivität sind bisher nicht vollständig verstanden, es ist aber wahrscheinlich, dass Komplexierungs- und Deprotonierungsereignisse am Kupferzentrum eine entscheidende Rolle spielen. Die anionische Ladung des Liganden **28** schwächt die Elektrophilie des Cu^I-Zentrums ab, was die Koordination desamins an Cu^I begünstigt, sodass letztlich bevorzugt das N-arylierte Produkt entsteht. Dagegen ist die Cu^I-Spezies **29** elektrophiler und bevorzugt die Bindung des Alkohols, wodurch die Hydroxygruppe deprotoniert wird und das O-arylierte Produkt entsteht.

Srogl und Mitarbeiter berichteten über ein Verfahren zur chemoselektiven kupferkatalysierten Oxidation von primären Aminen zu Aldehyden in Gegenwart von Alkoholen. Das milde Verfahren umfasst die Katalyse durch Cu^I/Ascorbinsäure (**30**) mit O₂ als terminalem Oxidationsmittel (Schema 11)^[33] und hängt ganz entscheidend von dieser Kombination eines einfach oxidierbaren Metalls mit einem reaktiven organischen Reagens (wie der Ascorbinsäure, **30**)



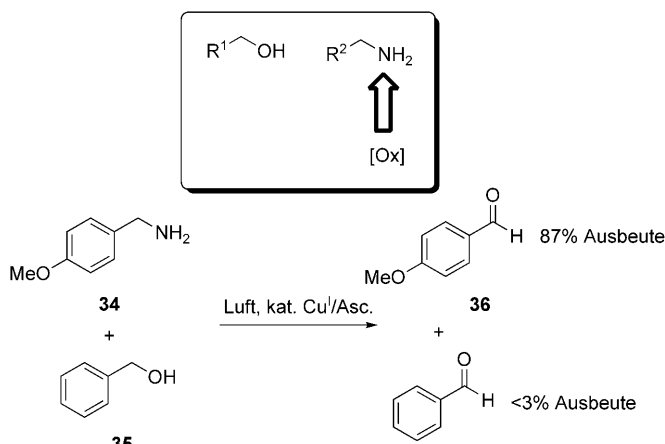
Schema 11.

ab, das in seiner oxidierten Form mit Aminen wechselwirken kann. Die Umsetzung beginnt mit der Oxidation von Cu^I zu Cu^{II} durch molekularen Sauerstoff, und der oxidierte Cu^{II}-Komplex oxidiert dann seinerseits die Ascorbinsäure zur Dehydroascorbinsäure (**31**). Die Kondensation desamins mit Dehydroascorbinsäure ergibt die Schiff-Base **32**, die schließlich bei der Aufarbeitung der Reaktion zur Carbonylverbindung **33** hydrolysiert wird (Schema 12). Als bester Katalysator erweist sich Cu^I-3-Methylsalicylat, und amidische Lösungsmittel wie DMF oder DMA ergaben die höchsten Ausbeuten. Bei einem interessanten Konkurrenzexperiment mit den strukturell ähnlichen Substraten *p*-Methoxybenzylamin (**34**) und Benzylalkohol (**35**) wurde das Amin bevorzugt



Schema 12.

oxidiert und ergab den *p*-Methoxybenzaldehyd (**36**) in 87% Ausbeute neben nur 3% Benzaldehyd (Schema 13). Weiter wurde gefunden, dass sekundäre Amine nicht oxidiert werden. Diese Oxidation kann somit verwendet werden, um in Synthesen komplexer Moleküle primäre Amine selektiv umzusetzen, ohne andere potenziell oxidierbare funktionelle Gruppen schützen zu müssen.



Schema 13.

2.2. Selektivität bei Polyolen

2.2.1. Chemoselektivität durch Peptidkatalysatoren

Natürliche Enzyme können durch eine Reihe von Techniken, z. B. gerichtete Evolution, auf spezifische Umwandlungen zugeschnitten werden.^[34] Von besonderem Interesse sind enzymspirierte, aber kleinere Peptidkatalysatoren, die ähnliche Selektivitätsgrade erzielen können wie ihre Stammsysteme. Biomimetische Katalysatoren dieser Art sind in den letzten Jahren vielfach hervorgetreten, und ihre Chemoselektivität in der ortsselektiven Differenzierung von Polyolen kann recht hoch sein.

Kürzlich beschrieben Miller et al. die Verwendung eines solchen Katalysators zur ortsselektiven Modifizierung des Polyols Erythromycin A (**37**) (Abbildung 1).^[35] Drei Hydroxygruppen im Erythromycin A wurden betrachtet (C2', C4'', C11). Die erste, die in Gegenwart von Ac₂O acyliert wird, ist die C2'-Hydroxygruppe, vermutlich in einem durch das vicinale tertiäre Amin begünstigten Prozess. Nach längeren Reaktionszeiten in Gegenwart von überschüssigem Ac₂O sowie *N*-Methylimidazol (NMI) oder Pyridin als Lösungsmittel

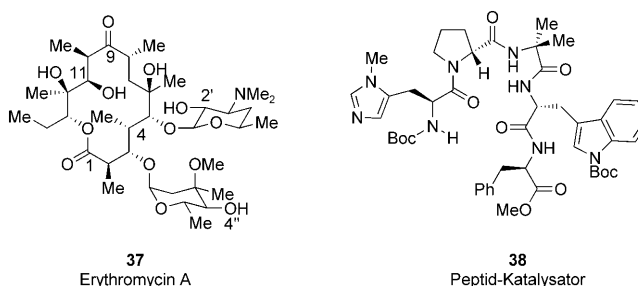


Abbildung 1.

folgte als nächstes die Acylierung des C4''-OH und schließlich des C11-OH (Schema 14). Das Verhältnis C4''/C11 betrug ca. 4:1. Der niedrige Gesamtumsatz dieser Reaktion und die geringe Selektivität machen die Isolierung eines C11-acylierten Produkts zu einem schwierigen Unterfangen. Interessanterweise zeigte ein Screening von 137 Peptidkatalysatoren, dass ein bestimmtes Peptid, **38** in Abbildung 1, die Reaktion von der C4-Acylierung hin zur C11-Acylierung verschiebt. Das C4''/C11-Verhältnis betrug nun 1:5, und das C11-acylierte Produkt ließ sich in 37% Ausbeute isolieren. Die Acylierung mit dem Katalysator **38** verlief schneller als mit NMI oder Pyridin, und der Prozess scheint gut auf andere Gruppentransferreaktionen übertragbar zu sein. Zum Beispiel zeigte die ortsselektive Lipidierung von Erythromycin eine beachtliche Selektivität mit einem C4''/C11-Verhältnis von 1:9, während der Transfer eines β -Alanlys von einem gemischten Anhydrid mit einem C4''/C11-Verhältnis von 1: > 10 abläuft. Wichtig ist, dass die Aufarbeitung der Reaktion in MeOH die labile C2'-Acetylgruppe absplattet, sodass letztlich das C11-acylierte Produkt isoliert wird.

Zucker sind eine prominente Familie von Polyolen mit chemisch oftmals sehr ähnlichen Hydroxygruppen, deren selektive Funktionalisierung entsprechend schwierig ist. Die primäre Hydroxygruppe der β -D-Glucopyranoside kann selektiv unter Verwendung des klassischen DMAP/Acetylchlorid-Systems acyliert werden. Die Differenzierung der sekundären Hydroxygruppen ist eine wesentlich schwierigere Aufgabe. Kawabata und Mitarbeiter berichteten, dass die chemoselektive Monoacylierung von Octyl- β -D-glucopyranosid (**39**) mithilfe des C₂-symmetrischen Katalysators **43** mit fast perfekter Selektivität für die sekundäre Hydroxygruppe an C4-Position abläuft (Abbildung 2).^[36] In Gegenwart von **43** wird **39** mit Isobuttersäureanhydrid in 98% Ausbeute zum Produkt **41** acyliert (Schema 15). Bemerkenswert ist, dass auch das Thioglycosid **40** in 92% Ausbeute in C4-Position acyliert wird. Dies ist ein wichtiger Fortschritt für die Herstellung von acylierten Thioglycosiden (**42**), die oftmals als

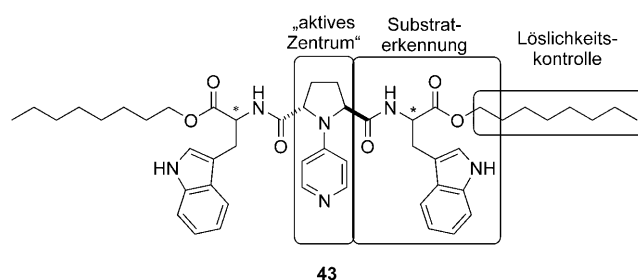
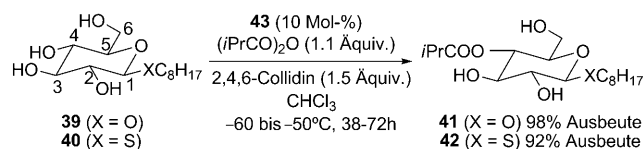
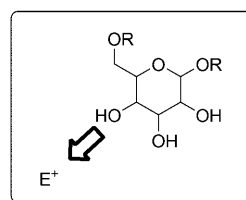


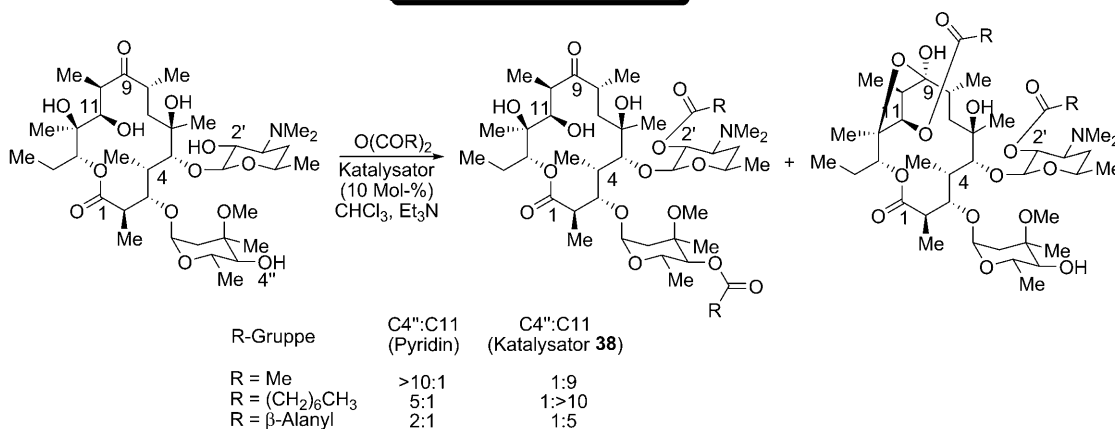
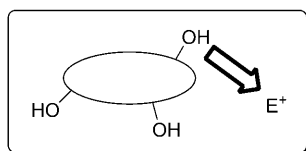
Abbildung 2.



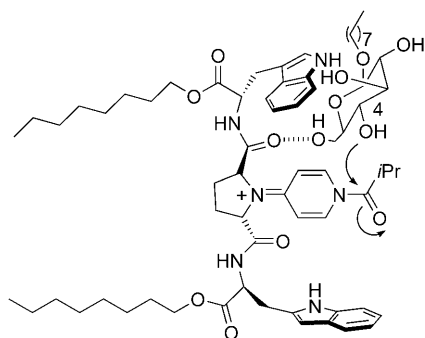
Schema 15.

Glycosyldonor in der Synthese benötigt werden. Mit DMAP als Katalysator resultierten dagegen beträchtliche Verunreinigungen durch polyacetylierte Produkte.

Die Autoren schlugen ein Übergangszustandsmodell vor, demnach die Selektivität durch mehrere Wasserstoffbrücken erzwungen wird, die das Glycosid in einer vom Katalysator erzeugten Tasche fixieren (Schema 16). Die hoch reaktive primäre Hydroxygruppe an C6-Position bildet vorzugsweise



Schema 14.



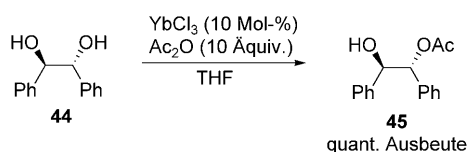
Schema 16.

eine Wasserstoffbrücke mit dem stärksten Wasserstoffbrückenakzeptor des Acylpyridiniumions, nämlich dem Amid. Die C3-Hydroxygruppe bildet eine weitere Wasserstoffbrücke mit dem N-H des Indols, sodass die C4-Hydroxygruppe in die Nähe der reaktiven acylierenden Gruppe des Katalysators rückt. Als Test des Modells wurde versucht, Octyl- β -D-galactopyranosid zu acylieren. Bei diesem Substrat verhindert die axiale Konfiguration der C4-Hydroxygruppe die für die Acylierung erforderliche Konformation des Moleküls in der Bindungstasche des Katalysators. Infolgedessen findet die Acylierung vorzugsweise an der C6-Hydroxygruppe statt.

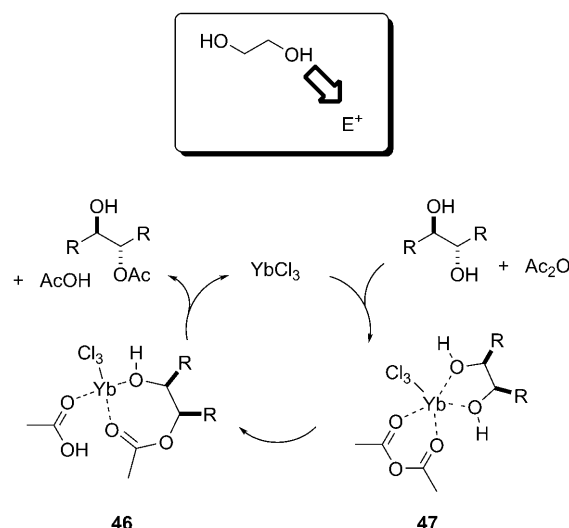
Zum Vergleich liefert die konventionelle Schutzungs-/Entschützungsstrategie das C4-monoacylierte Glucopyranosid in 46% Ausbeute nach fünf Schritten.

2.2.2. Chemoselektivität durch Metallkatalysatoren

Eine hoch effiziente Lanthanoid(III)-katalysierte Monoacylierung von 1,2-, 1,3- und 1,4-Diolen mit Katalysatorkonzentrationen bis hinab zu 0.1 Mol-% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ wurde durch Clarke et al. beschrieben.^[37] Selbst in Gegenwart von 10 Äquivalenten Essigsäureanhydrid blieb die Selektivität für die Monoacylierung hoch. *meso*-Diole und cyclische *cis*-1,2-Diole wurden acyliert, wobei die Umsetzung langsamer verlief als mit C_2 -symmetrischen Diolen oder *trans*-1,2-Diolen. Zum Beispiel wurde *meso*-Diol **44** in Gegenwart von 10 Mol-% YbCl_3 in quantitativer Menge zu **45** monoacyliert (Schema 17). Anhand der experimentellen Befunde wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, demnach die Reaktion mit der simultanen Koordination des Diols und des Essigsäureanhydrids an das Lanthanoid(III)-Salz beginnt (Bildung von Komplex **47**) (Schema 18). Ein intramolekularer Acyltransfer monoacyliert das Diol und erzeugt den siebengliedrigen Chelatkomplex **46** der weniger stabil ist als sein fünfgliedriger Vorläufer. Das acylierte Produkt wird anschließend freigesetzt, und die erneute Bildung des fünfgliedrigen Chelats treibt die Reaktion voran. Der Mechanismus wird durch In-



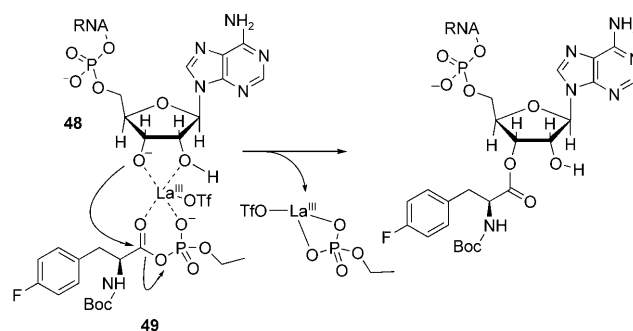
Schema 17.



Schema 18.

situ-NMR-Daten gestützt. Von Bedeutung ist der Befund, dass einzählige Komplexe zwischen Yb^{III} und Monoestern deutlich instabiler sind.

Die Verwendung von Lanthanoidkatalysatoren wurde kürzlich auf die effiziente biomimetische Aminoacylierung von Ribonucleotiden **48** durch Aminoacylphosphatester **49** erweitert.^[38] Auch hier liegt der Schlüssel zum Erfolg in der zweizähligen Koordination der Diolgruppe an das Lanthanoid (Schema 19). Obwohl in diesem Verfahren geschützte



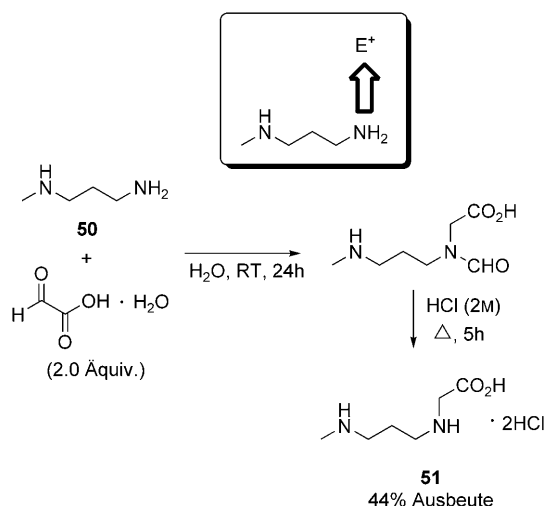
Schema 19.

Aminosäuren verwendet wurden, fanden Kluger und Mitarbeiter, dass die Schützung des Aminosäure-Stickstoffs eigentlich nicht notwendig ist. Das Lanthanoid scheint ausschließlich mit den endständigen 2'- und 3'-Hydroxygruppen wechselzuwirken, und diese Koordination lenkt den nucleophilen Angriff des Alkoxids zum Carbonylkohlenstoff des Acylphosphats. Das 1:2-Verhältnis der 2'- und 3'-Produkte ist im Einklang mit Gleichgewichtsverhältnissen, wie sie zuvor für ähnliche Systeme beschrieben wurden. Trotzdem lässt diese Studie den Schluss zu, dass eine direkte und selektive Reaktion an den 2'- und 3'-Hydroxygruppen erreicht werden kann. Falls erfolgreich, könnte die Methodik die Synthese eines breiten Spektrums aminoacylierter tRNAs ermöglichen.

2.3. Chemoselektive Umwandlungen von Oligoaminen

Moleküle mit mehreren nucleophilen Amingruppen unterschiedlicher Substitutionsgrade bieten ausgezeichnete Testsysteme für Chemoselektivitätsstudien. Für das häufigste Problem bei der Umwandlung von Aminen, der Überalkylierung, gibt es eine klassische und oftmals erprobte Lösung in Form der Gabriel-Synthese.^[8] Das Interesse an dieser Reaktion ist in jüngster Zeit neu aufgelebt.

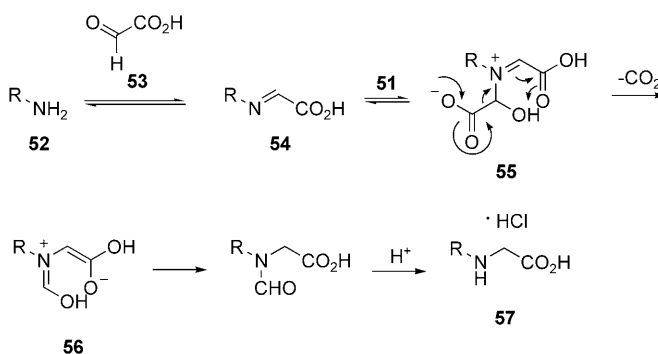
N-Alkylglycinderivate gehören zu einer wichtigen Klasse von präparativ wertvollen Vorläufermolekülen biologisch aktiver Moleküle. Tomkinson und Mitarbeiter wiesen nach, dass primäre Amine mit zwei Äquivalenten Glyoxylsäuremonohydrat in Gegenwart von ungeschützten sekundären Aminen selektiv monocarboxymethyliert werden können, weil der Mechanismus der Monocarboxymethylierung bei sekundären Aminen nicht ablaufen kann.^[39] Zum Beispiel wurde das Diamin **50** durch Monocarboxymethylierung zum Produkt **51** in 44 % Ausbeute umgesetzt (Schema 20). Eine



Schema 20.

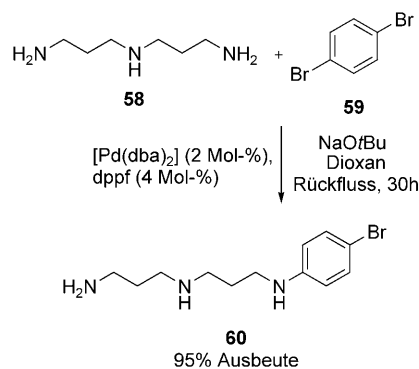
Rolle der Glyoxylsäure als Hydridquelle – analog zur Ameisensäure in reduktiven Aminierungen – wurde ausgeschlossen.^[40] Der stattdessen postulierte Mechanismus beginnt mit der Bildung des Imins **54** aus einem primären Amin (**52**) und Glyoxylsäure (**53**) (Schema 21). Die Zugabe eines zweiten Äquivalents Glyoxylsäure liefert die Zwischenstufe **55**, die zu **56** decarboxyliert. Aufarbeitung der Reaktion mit HCl liefert letztlich das monocarboxymethylierte Produkt **57** als Hydrochloridsalz. Das als Lösungsmittel verwendete Wasser hat eine wichtige Funktion in diesem Prozess, da es einem erlaubt, auf die Isolierung der formylierten Zwischenstufe zu verzichten. Die chemoselektive Monocarboxymethylierung von Diaminen war mit diesem einfachen Verfahren interessanterweise auch möglich.

Bei der Pd-katalysierten Arylierung von Oligoaminen ist die Verwendung von Schutzgruppen unvermeidlich. Beletskaya und Mitarbeiter berichteten 2005, dass die selektive Monoarylierung des primären Amins **58** zu **60** mit 1,4-Dibrombenzol (**59**) trotz Vorhandensein der ungeschützten se-



Schema 21.

kundären Amingruppe in hoher Ausbeute gelingt (Schema 22).^[41] 2007 beobachteten Rouden und Mitarbeiter einen entgegengesetzten Effekt mit dem cyclischen Diamin **61**,^[42] nämlich die selektive Arylierung des sekundären

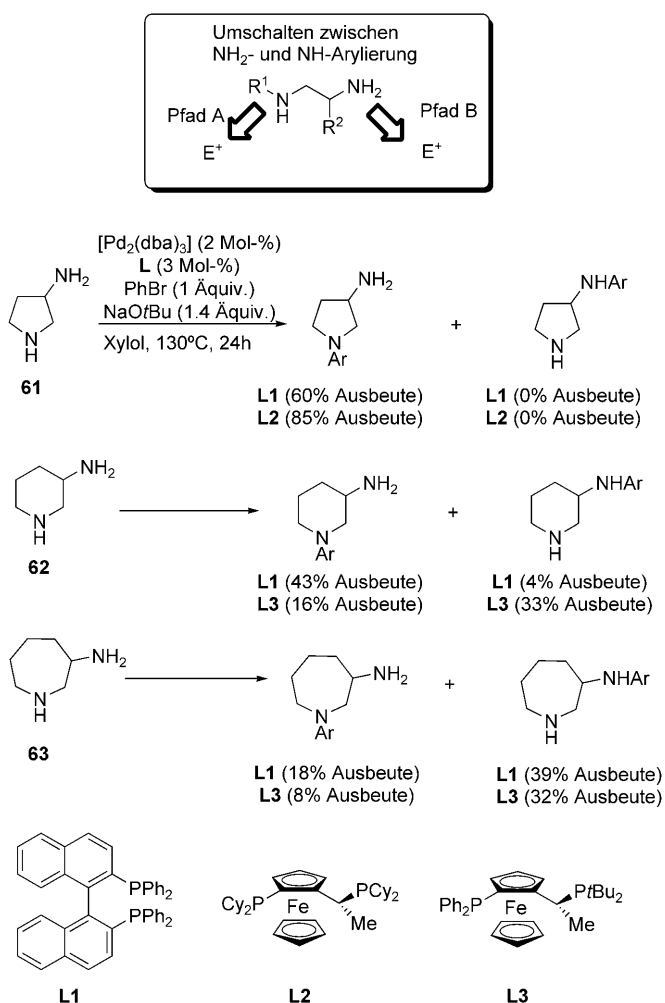


Schema 22.

Amins. Ein Ligandenscreening zeigte, dass zwei Faktoren die Selektivität für die Arylierung primärer oder sekundärer Amine steuern: die Ringgröße und die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung, wobei der letztere Faktor durch die Wahl des Liganden moduliert werden kann.

Die Arylierung des Diamins **61** verlief selektiv an der sekundären Amingruppe, wenn der Binap-Ligand **L1** oder der Josiphos-Ligand **L2** eingesetzt wurden. Bei nächstgrößem Ring (Diamin **62**) konnte die Arylierung je nach Ligand entweder an die primäre oder sekundäre Amingruppe gelenkt werden: **L1** bewirkte die Arylierung des sekundären Amins, während mit dem modifizierten Josiphos-Liganden **L3** das primäre Amin aryliert wurde. Beim siebengliedrigen Ring schließlich (Diamin **63**) wurde unabhängig vom Liganden hauptsächlich das primäre Amin aryliert (Schema 23).

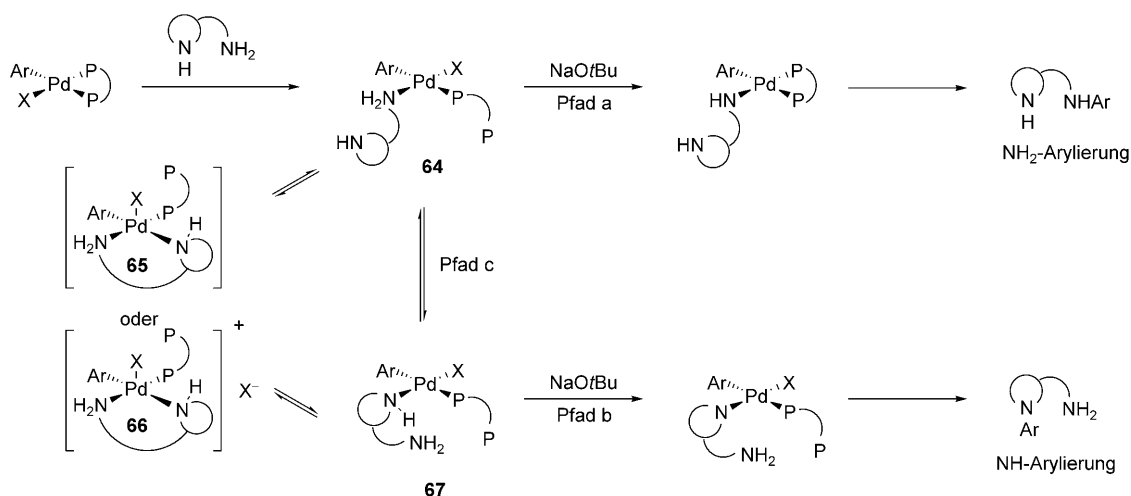
Die Chemoselektivität der Reaktion wird durch die sterische und elektronische Umgebung des Liganden und die Ringgröße bestimmt, indem beide Faktoren das Gleichgewicht zwischen den Amin-Pd-Komplexen **64** (Koordination am primären Amin) und **67** (Koordination am sekundären Amin) beeinflussen (Schema 24). Beim relativ starren fünfgliedrigen Ring **61** findet die Arylierung vorzugsweise am sekundären Amin statt, während beim flexibleren sieben-



Schema 23.

gliedrigen Ring **63** vor allem das primäre Amin aryliert wird. Beim sechsgliedrigen Ring **62** kann die Wahl des Liganden die Selektivität modulieren. NMR-Messungen bewiesen, dass beim Diamin **61** die anfängliche Bindung an Pd durch das

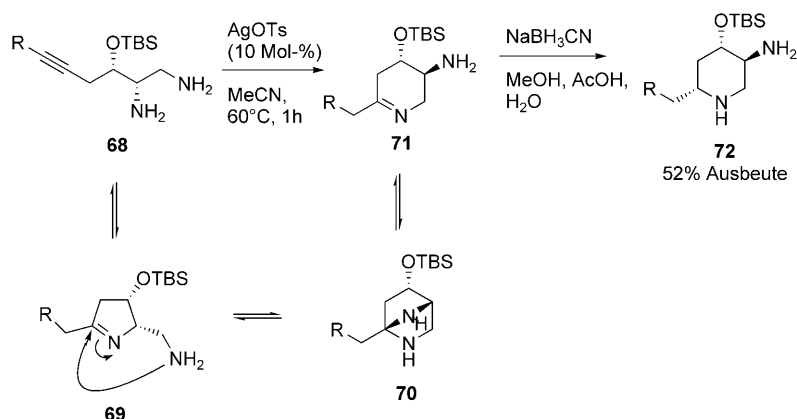
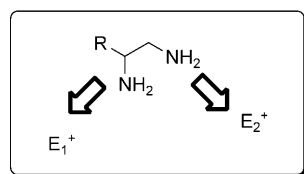
primäre Amin erfolgt, wodurch der Komplex **64** erzeugt wird. Dies geschieht trotz der höheren Nucleophilie des sekundärenamins, wahrscheinlich aufgrund sterischer Faktoren. Leider war es nicht möglich, die Reaktion bei höheren Temperaturen zu verfolgen, es erscheint aber plausibel, dass eine Temperaturerhöhung die höheren sterischen Anforderungen des Pd-Komplexes mit dem sekundären Amin, d.h. **67**, kompensieren kann. Die Umwandlung vom Komplex **64** zum Komplex **67** könnte über die Azanorbornyl-artigen Strukturen **65** oder **66** verlaufen.^[43] Die Starrheit der Azanorbornyl-artigen Strukturen verlangt, dass auch das Substrat selbst möglichst starr sein muss, daher ist es plausibel, dass die gegenseitige Umwandlung beim kleinsten Diamin **61** am besten abläuft. Die schnelle Umwandlung zu **67** und die weitere Reaktion über Pfad b in Schema 24 führt zur bevorzugten Arylierung am sekundären Amin. Die starre Azanorbornyl-Konformation dürfte umso schwieriger einzunehmen sein, je flexibler das Diamin wird. Daher ist anzunehmen, dass die Flexibilität von **63** zu groß ist, als dass eine effiziente Umwandlung von **64** zu **67** stattfinden könnte. Hier dominiert dann Pfad a in Schema 24, der zur überwiegenden Arylierung des primären Amins führt. Das Diamin **62** liegt dazwischen und kann je nach Wahl des Liganden entweder am primären oder sekundären Amin aryliert werden. Mit dem sterisch anspruchsvollen Liganden **L3** verläuft die reduktive Eliminierung vergleichsweise schnell, sodass die Umwandlung von **64** zu **67** in den Hintergrund gedrängt wird und die Reaktion über Pfad a verläuft. Mit Ligand **L1** ist die reduktive Eliminierung langsamer,^[44] sodass genügend Zeit für die Umwandlung in die stabilere Spezies **67** bleibt und Pfad b folgt. Die abweichenden Beobachtungen von Beletskaya und Rouden könnten deshalb in der unterschiedlichen Fähigkeit starrer cyclischer Diamine zur effizienten Umwandlung zwischen **64** und **67** begründet sein. Die Flexibilität linearer Diamine macht eine solche Umwandlung unwahrscheinlich. Eine generelle Strategie für die vollständige chemoselektive Arylierung aller Arten von Diaminen wurde bislang nicht erreicht, zumal die konkurrierende Diarylierung ein weiteres Problem darstellen kann. Dennoch eröffnet diese detaillierte Betrachtung auf der Basis relativer Reaktionsgeschwindig-



Schema 24.

keiten eine Perspektive für die gezielte Entwicklung von Liganden, die eine bessere Kontrolle der Chemoselektivität ermöglichen können.

Ein weiteres instruktives Beispiel für die Differenzierung zweier Amine ist die Synthese von (+)-Pseudodistomin D durch Trost und Mitarbeiter (Schema 25).^[45] Ein Schlüssel-



Schema 25.

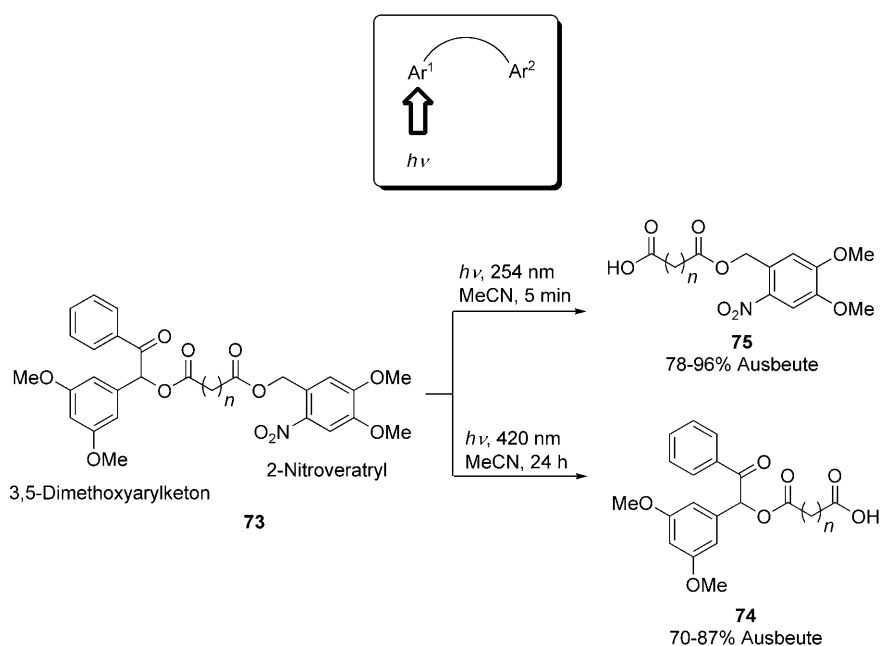
intermediat dieser Synthese ist das chirale Diamin **68**, dessen Ag^+ -katalysierte Hydroaminierung den sechsgliedrigen Ring **71** liefert. Es wird vermutet, dass die Reaktion über eine 5-*exo-dig*-Cyclisierung verläuft und das fünfgliedrige Imin **69** ergibt, das im schnellen Gleichgewicht mit dem Imin **70** steht. Da sich die Geschwindigkeiten für die Reduktion eines sp^2 - zu einem sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff bei fünf- und sechsgliedrigen Ringen signifikant unterscheiden, kann die anschließende selektive Reduktion zu **72** durch das Curtin-Hammett-Prinzip erklärt werden. Im Resultat werden keine Schutzgruppen benötigt, um das Piperidinprodukt aus dem Diamin zu erzeugen.

2.4. Elektronentransfer: Elektrosynthese und Photochemie

Die chemische Synthese ist oftmals auf die Verwendung orthogonaler Schutzgruppen angewiesen, besonders wenn kein chemoselektives Verfahren zur Verfügung steht. Die orthogonalen Schutzgruppen werden gewöhnlich so gewählt, dass sie später zu einem ge-

wünschten Zeitpunkt in der Synthese selektiv entfernt werden können. Beträchtliche Aufmerksamkeit erfährt seit kurzem eine interessante Entschützungs-methode basierend auf der „chromatischen Orthogonalität“. Hierbei beruht die Differenzierung zwischen den Schutzgruppen auf ihrer Labilität gegenüber einer bestimmten Wellenlänge des ein-ge-strahlten Lichts. Photolabile Schutzgruppen sind seit den 60er Jahren bekannt^[46] und agieren durch eine Vielzahl von Mechanismen abhängig vom verwendeten Chromophor.^[47] Zum Beispiel führten Patchornik und Woodward 1970 die 2-Nitroveratrylgruppe ein, die als Schutzgruppe für Amine fungiert und bei 420 nm labil ist.^[48] Derivate der 3,5-Dimethoxybenzylalkohol-Schutzgruppe können mit kleinen Wellenlängen ($< 300 \text{ nm}$) entfernt werden, sind gegen größere Wellenlängen $> 350 \text{ nm}$ jedoch inert, was eine Kombination mit 2-Nitroveratrylen nahelegt.^[49] Bochet und Mitarbeiter demonstrierten, wie die Schutzgruppen der unterschiedlich geschützten Dicarbonsäure **73** durch Einstrahlen von Licht einer bestimmten Wellenlänge selektiv entfernt werden können.^[50] Die 2-Nitroveratrylgruppe wurde mit Licht der Wellenlänge 420 nm abgespalten, wobei die freie Säure **74** entstand. Bestrahlung mit kurzwelligerem Licht (254 nm) ergab die selektive Abspaltung der 3,5-Dimethoxyarylketon-Schutzgruppe unter Bildung der freien Säuren **75** (Schema 26).

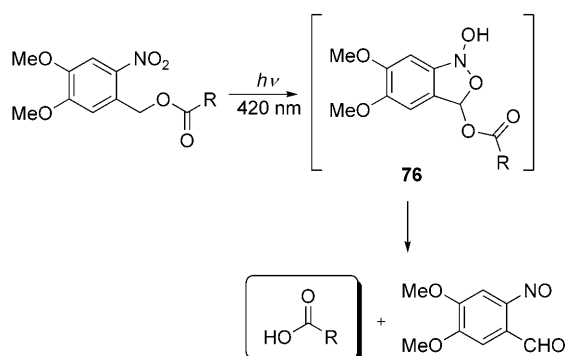
Grundlage dieser chromatischen Orthogonalität ist die unterschiedliche Lage der Absorptionsmaxima beider Schutzgruppen. Die Möglichkeit eines Energietransfers zwischen den Schutzgruppen wurde anhand von UV-spektroskopischen Messungen ausgeschlossen.^[51] Dies ist entscheidend, da ein Energietransfer zur nichtselektiven Abspaltung führen kann. Man geht davon aus, dass die Reaktion über eine Wasserstoffabspaltung in Benzylposition unter Bildung der Zwischenstufe **122** mit an-



Schema 26.

schließender Decarboxylierung zur freien Säure verläuft (Schema 27).^[52]

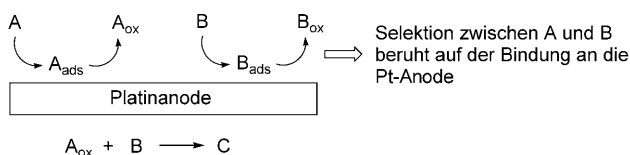
Heterogene Wechselwirkungen zwischen einem Metall und einem organischen Molekül können in der Synthese genutzt werden. Ein Beispiel ist die Bildung und das Abfangen



Schema 27.

hoch reaktiver Nitren-Transferreagentien unter milden Bedingungen an Platinelektroden. Der entscheidende Faktor für den hohen Grad an Chemoselektivität ist hierbei das heterogene Phänomen der Überspannung (Schema 28). Über-

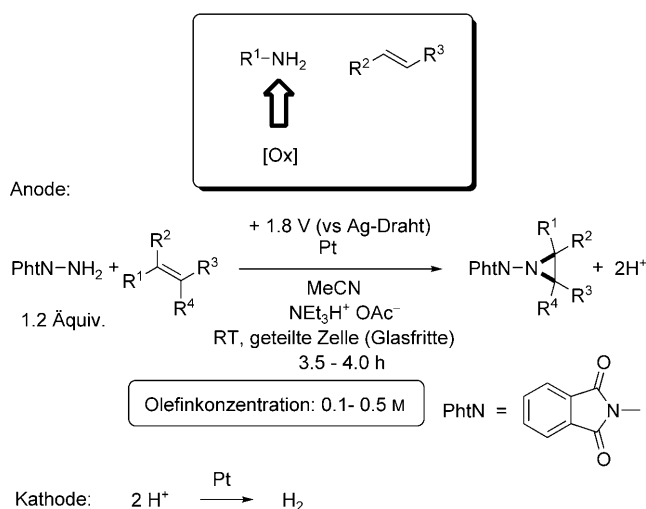
mechanistische Grundlage: Überpotential



Schema 28.

spannung ist definiert als das „zusätzliche Potential (über den thermodynamischen Bedarf hinaus), das benötigt wird, um eine Reaktion bei einer bestimmten Geschwindigkeit anzutreiben“.^[53] Unter bestimmten Bedingungen in Bezug auf Elektrodenmaterial und Reaktionsmedium weisen unterschiedliche Substrate unterschiedliche Überspannungen auf, abhängig von der Art der Elektrode. Die Überspannung kann herangezogen werden, um eine gegebene Spezies in Gegenwart eines thermodynamisch ähnlichen Akzeptormoleküls selektiv zu oxidieren.

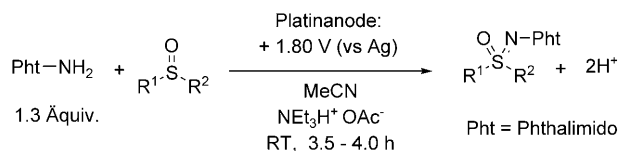
Zum Beispiel kann ein einfaches System bestehend aus Platinelektroden, Triethylamin und Essigsäure für den hoch effizienten Nitrentransfer von *N*-Aminophthalimid auf Olefine und Sulfoxide bei Raumtemperatur verwendet werden, ohne dass ein lösliches Metallreagens nötig wäre. Auf diese Weise überführten Yudin und Mitarbeiter eine große Auswahl von Olefinen in die entsprechenden Aziridine (Schema 29).^[54] Die elektrochemische Aziridinierung liefert gute bis ausgezeichnete Ausbeuten sowohl mit elektronenreichen als auch elektronenarmen Olefinen. Die Bandbreite an Olefinen ist besser als bei metallkatalysierten Aziridinierungen, die gewöhnlich ein begrenztes Substratspektrum haben. Die Reaktion benötigt nur einen geringen Überschuss



Schema 29.

des *N*-Aminophthalimids gegenüber dem Akzeptormolekül und kann in einer geteilten elektrochemischen Zelle mit einem Silberdraht als Pseudoreferenzelektrode ausgeführt werden.

Es hat sich gezeigt, dass die Art des Elektrodenmaterials entscheidend ist. Kein Nitrentransfer fand statt, wenn anstelle von Platinelektroden Kohlenstoffelektroden verwendet wurden. Mechanistische Studien ergaben, dass der anodische Strom der Cyclohexen-Oxidation dem für *N*-Aminophthalimid ähnlich war. Ein derart kleiner Unterschied in der Elektroaktivität kann offenkundig nicht für die Selektivität der *N*-Aminophthalimid-Oxidation verantwortlich sein, was dafür spricht, dass die Selektivität durch Maximierung der Überspannungsdifferenz zwischen den Substraten erreicht wird. Unter ähnlichen Oxidationsbedingungen wurden Sulfoxide sauber zu den entsprechenden Sulfoximinen umgewandelt (Schema 30); die Bildung der unerwünschten Sulfon-Nebenprodukte blieb dabei aus.



Schema 30.

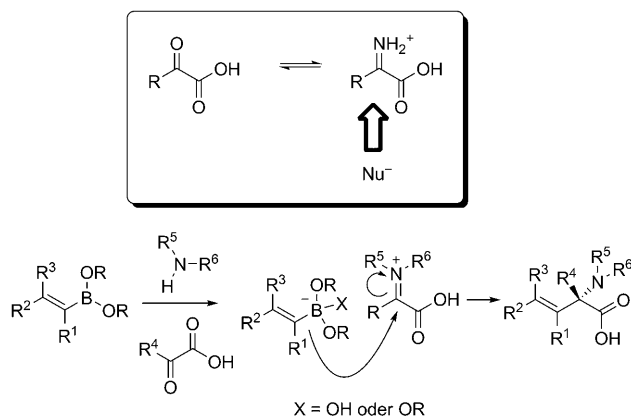
3. Chemoselektivität und funktionelle Gruppen mit ungesättigtem Kohlenstoffatom

Funktionelle C=X-Gruppen (X = Heteroatom) gehen unzählige Arten von Reaktionen ein und sind wichtige Pfeiler der chemischen Synthese. In diesem Abschnitt fassen wir verschiedene Ansätze zusammen, die zur Lösung von Chemoselektivitätsproblemen bei der Umwandlung von Carboxy- und verwandten Gruppen herangezogen wurden. Ganz zentral sind hierbei die Aldehyd/Imin- und Keton/Imin-Gleichgewichte, die man sich in vielen Situationen zu Nutzen machen kann. Eine Reihe von nützlichen Reaktionen, von

der reduktiven Aminierung bis hin zur Ugi-Vierkomponenten-kondensation, verlaufen über die In-situ-Bildung reaktiver Iminiumspezies.

3.1. Reaktivitätskontrolle von Iminiumelektrophilen

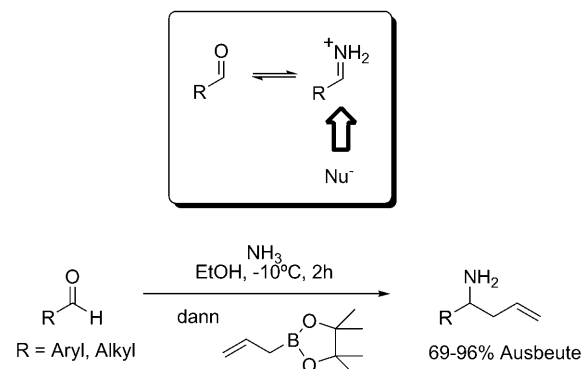
Petasis und Mitarbeiter entwickelten eine effiziente Dreikomponentenkupplung bestehend aus der einstufigen Kondensation von Alkenyl-, Aryl- und Heteroarylboronsäuren mit Aminen und Carbonylverbindungen (Schema 31).^[55]



Schema 31.

Die Reaktion läuft bei Raumtemperatur in einer Vielzahl von Lösungsmitteln unterschiedlichster Polarität von Toluol bis Ethanol ab und liefert eine große Anzahl chiraler Amine mit hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten. Die mechanistischen Details dieses Prozesses sind noch immer Gegenstand einer intensiven Forschung, bereits bekannt ist aber, dass die Reaktion ein fein abgestimmter Prozess ist, der die Bildung eines Iminiums und dessen chemoselektiven Abgang durch einen π -at-Borkomplex umfasst. Die Tatsache, dass die Reagentien in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, unterstreicht die Effizienz der Bindungsbildung und die ausgezeichnete Chemoselektivität des π -at-Komplexes für das in situ gebildeten Iminiumion. Die Reaktion ist idealerweise auf die Erzeugung von Bibliotheken niedermolekularer Verbindungen ausgerichtet und wurde in Anwendungen der medizinischen Chemie genutzt.

α -Aminoalkylierungen von Carbonylverbindungen sind eine Klasse von präparativ nützlichen Dreikomponentenreaktionen, die die Bildung sowohl von C-C- als auch C-N-Bindungen am Carbonylkohlenstoff umfassen. Die Eigenschaft des Nucleophils kann deutlich variieren, wobei die Verwendung des einfachstenamins, Ammoniak, gewöhnlich schlechte Ausbeuten ergibt. Kobayashi und Mitarbeiter demonstrierten 2004 die Verwendung von Ammoniak zur α -Aminoalkylierung von Aldehyden (Schema 32).^[56] Wenn Ammoniak im Überschuss vorhanden ist, findet zunächst die Bildung des Imins statt, bevor dann die Reaktion mit Allylboronaten mit fast vollständiger Chemoselektivität zum pri-



Schema 32.

mären Homoallylamin führt. Im Allgemeinen wurden nur geringe Mengen an primärem Alkohol beobachtet.

Eine Erweiterung dieser Methode unter Verwendung von Hydroxyglycin als Carbonyläquivalent führt zur Synthese von nichtnatürlichen ungeschützten α -Aminosäuren.^[57] Der Schlüssel zum Erfolg ist hierbei das „modulare“ Verhalten der Aminosäuren bei verschiedenen pH-Werten. Bei pH 6 existiert Hydroxyglycin **78** als Zwitterion, während es bei pH < 6 in Glyoxylsäure **77** und Ammoniak zerfällt und bei pH > 6 hauptsächlich als Iminoacetat **79** vorliegt (Abbildung 3).

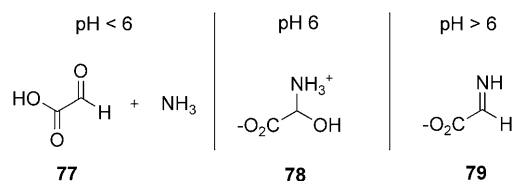
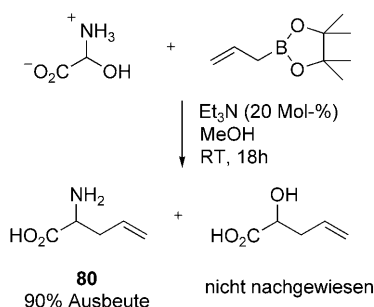


Abbildung 3.

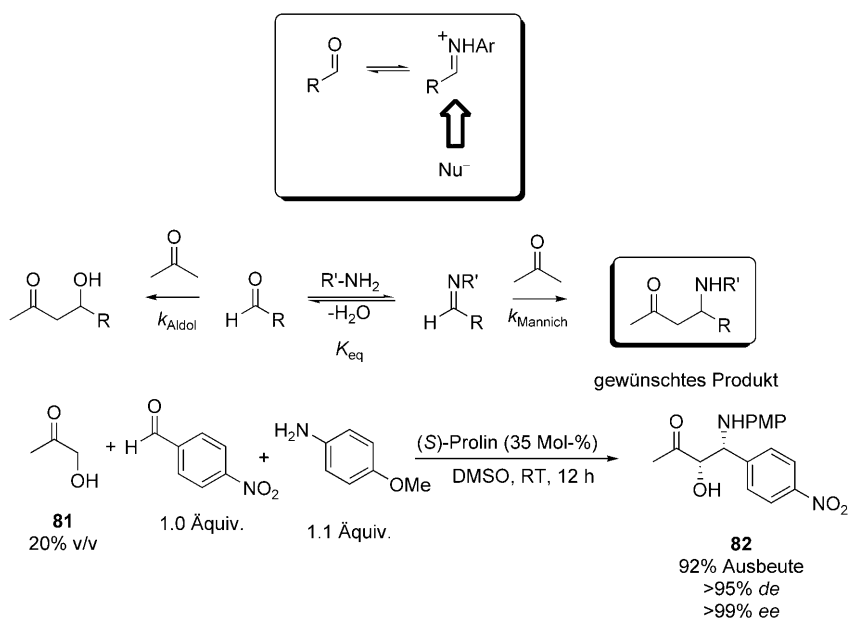
Damit ergibt sich ein Ansatz für die chemoselektive Allylierung des Imins und die Synthese von ungeschützten Aminosäuren. Tatsächlich konnte eine solche Umsetzung realisiert werden, wenngleich die Zugabe einer katalytischen Menge Triethylamin (20 Mol-%) zur Bildung von **79** erforderlich war, um hohe Ausbeuten der entsprechenden Allylaminosäure **80** zu erhalten (Schema 33). Eine Vielzahl allylierter und crotlylierter Produkte konnte in mäßigen bis hohen Ausbeuten (66–93%) und mit hoher Diastereoselektivität hergestellt werden.

Die Mannich-Reaktion hat sich seit ihrer Entdeckung vor fast einem Jahrhundert als eine der vielseitigsten Methoden für die Synthese von stickstoffhaltigen Verbindungen etabliert.^[58] Frühe Berichte etlicher Arbeitsgruppen beschreiben die katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion zur Synthese von enantiomerenangereicherten β -Carbonylverbindungen.^[59] Diese metallkatalysierten Reaktionen stellen indirekte Ansätze dar, da eine vorherige Bildung der Imin- und Enoläquivalente erforderlich ist. Direkte Ansätze benötigen weder die Bildung der einen Komponente noch der anderen und beruhen stattdessen auf dem Gleichgewicht zwischen einem Aldehyd und Amin unter In-situ-Bildung des Imins.^[60]



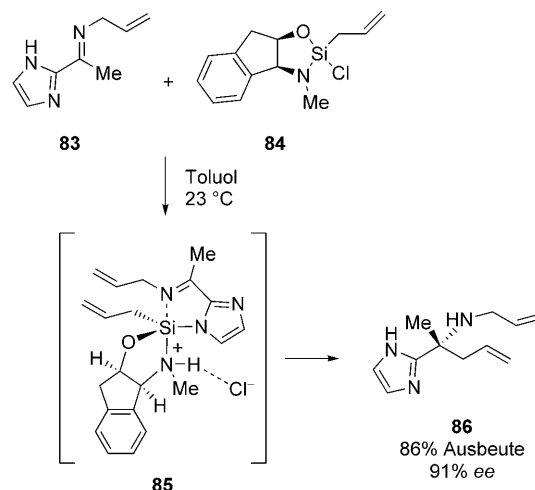
Schema 33.

Allerdings verliefen asymmetrische Induktionen mithilfe von Metallkatalysatoren mit nur mäßigem Erfolg.^[61] Als wesentlich erfolgreicher erwies sich die Organokatalyse. List et al.^[62] und Barbas et al.^[63] konnten zeigen, dass die prolinkatalysierte Reaktion zwischen einem Aldehyd, einem Amin und einem Keton chemoselektiv das Mannich-Produkt liefert. Die erfolgreiche Umsetzung dieser Strategie erfordert die gezielte Feinabstimmung mehrerer Gleichgewichte und Reaktionspfade, um einen Aldolprozess zu verhindern, der, wenn Imin- und Enoläquivalente nicht vorab erzeugt werden, üblicherweise mit der Hauptreaktion konkurriert (Schema 34). Insbesondere sollte die nucleophile Addition des vom Prolin abgeleiteten Enamins an das Imin merklich schneller sein als an den Aldehyd, und die Iminbildung sollte schnell genug sein, um Aldolisierung zu verhindern. Hohe Ausbeuten und ein hoher Enantiomerenüberschuss konnten für diesen Dreikomponentenprozess erreicht werden, allerdings muss die Ketonkomponente im Überschuss eingesetzt werden. Eine wichtige Anwendung in der Synthese ist die Umsetzung des Hydroxyketons **81** zur Herstellung anspruchsvoller *syn*-1,2-Aminoalkohole wie **82**. Die Reaktion hat die höchsten Ausbeuten mit elektronenarmen Aldehyden und elektronenreichen Aminen.



Schema 34.

Eine breite Vielfalt an chiralen Imidazolaminen ist durch eine von Leighton und Mitarbeitern entwickelte Methode zugänglich. Interessant ist hier vor allem die N-Si-Wechselwirkung, bei der das Silicium als Protonenersatz agiert.^[64] Die Methode umfasst die Allylierung von Ketimininen und Aldimininen durch Allylchlorosilane. Zum Beispiel kann das Ketimin **83** bei Raumtemperatur in Toluol allyliert werden (Schema 35), und nach Aufarbeitung der Reaktion wird das

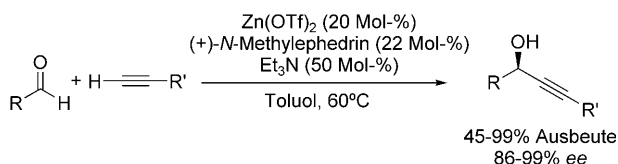


Schema 35.

Imidazolin **86** in ausgezeichneter Ausbeute und mit guter Enantioselektivität isoliert. Die Reaktion wird durch die Wechselwirkung zwischen dem chiralen Chlorsilan **84** und dem Iminstickstoff ausgelöst, wobei unter Freisetzung von HCl die fünfwertige anionische Siliciumzwischenstufe **85** entsteht. Das freigesetzte HCl protoniert die Aminogruppe des chiralen Auxiliars, wodurch die Aktivität der Lewis-Säure erhöht wird.

Die nucleophile Addition von Acetylen an Aldehyde, Ketone und Imine hat sehr viel Aufmerksamkeit als leistungsstarke Methode zur Konstruktion von enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen und -aminen auf sich gezogen.^[65] Nucleophile Metallacetylide lassen sich durch eine Vielzahl von Methoden einfach herstellen, sie müssen aber gewöhnlich entweder separat vor der Reaktion mit dem Elektrophil oder in situ synthetisiert werden.^[67] Der Grund hierfür ist die Empfindlichkeit der ungesättigten Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung gegenüber den energiereichen Reagentien, die zur Synthese der Metallacetylide benötigt werden. Eine von Carreira und Mitarbeitern entwickelte Methode kann diese Einschränkung umgehen. Hierbei katalysiert $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ die Addition von endständigen Acetylenen an Aldehyde in einer Eintropfreaktion, und auf die vor-

herige Bildung des Zn-Acetylids kann verzichtet werden.^[68] Bemerkenswerterweise toleriert dieser hoch selektive Deprotonierungsprozess auch Luft und Feuchtigkeit, eine Eigenschaft, die andere Systeme nicht haben. Durch die Verwendung von 20 Mol-% $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ konnte eine Vielzahl von aliphatischen Propargylalkoholen in hohen Ausbeuten mit bis zu 99% *ee* synthetisiert werden (Schema 36).^[69] Kurz später zeigten Li und Mitarbeiter, dass die Reaktion mit $\text{RuCl}_3/\text{In}(\text{OAc})_3$ als Katalysatorsystem in wässriger Lösung durchgeführt werden kann.^[70] Versuche, den Prozess auf die Reduktion von Iminen zu erweitern, verliefen erfolglos.

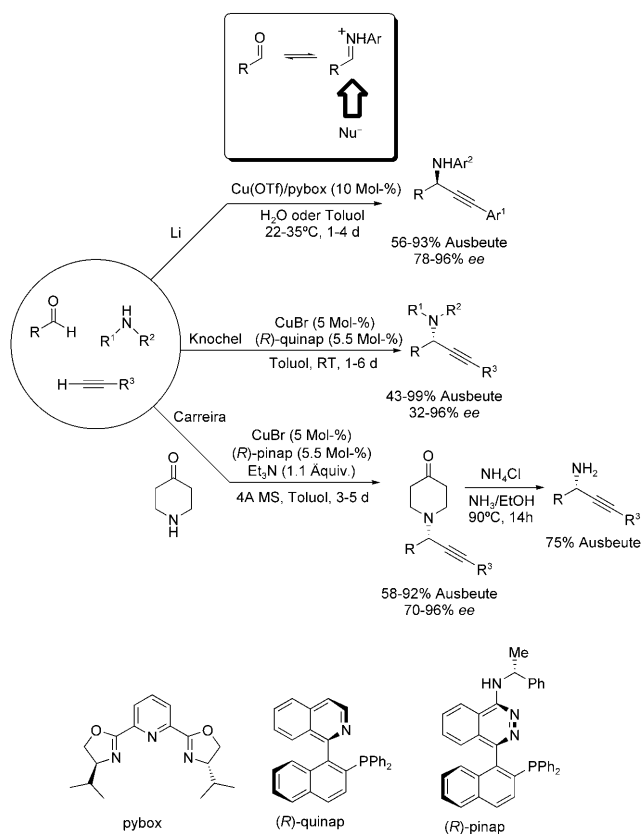


Schema 36.

Li und Mitarbeiter berichteten 2002 über die Dreikomponentenkupplung eines Aldehyds mit einem Amin und Acetylen unter chemoselektiver Bildung des entsprechenden Propargylamins (allerdings als racemisches Gemisch) und ohne jede Spur des Propargylalkohols.^[73] Interessanterweise war hierbei ein anderes Katalysesystem erfolgreich, nämlich $\text{RuCl}_3/\text{Cu}^I$.^[73] Der Ursprung der Chemoselektivität liegt vermutlich darin begründet, dass In^{III} in Wasser nicht zur Koordination und Aktivierung des Imins befähigt ist. Die weichen Cu^I -Ionen erwiesen sich diesbezüglich als effektiver.^[74]

Ein $\text{RuCl}_3/\text{Cu}^I$ -pybox-Katalysator zur enantioselektiven Synthese von Propargylaminen wurde beschrieben, der die Produkte in hoher Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss liefert. Die Umsetzung ist auf aromatische Aldehyde, Acetylene und Aniline beschränkt.^[75] Carreira et al.^[76] sowie Knochel et al.^[77] beschrieben Cu^I -Katalysatoren mit pinap- und quinap-Liganden zur Dreikomponentenkupplung von Aldehyden mit Aminen und Acetylenen, die einen breiteren Anwendungsbereich aufwiesen und Umsetzungen von enolisierbaren Aldehyden und aliphatischen Aminen/Acetylenen ermöglichen (Schema 37). Die Methode nach Carreira et al. kann auch zur Synthese primärer Propargylamine angewendet werden. Erneut ließ sich eine vollständige Chemoselektivität für die Addition von Acetylen an die vom Aldehyd abgeleitete Iminiumspezies beobachten, und es erfolgte keine Addition an das Aldehyd. Diese Reaktionen liefern Propargylamine als einziges Produkt in hoher Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss und benötigen kein RuCl_3 als Cokatalysator.

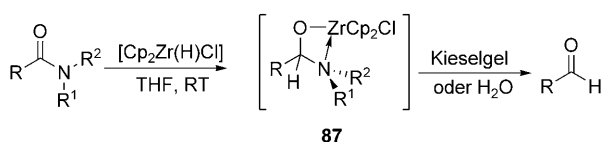
Die Reduktion von Amidin zu Aldehyden ist oftmals schwierig, da es häufig zur Überreduktion zu den Alkoholen und Aminen kommt. Georg und Mitarbeiter berichteten im Jahr 2000, dass das bekannte Schwartz-Reagens, das üblicherweise in der Hydrozirconierung von Alkenen und Alkinen verwendet wird, eine Vielzahl von Amidinen zum entsprechenden Aldehyd in hoher Ausbeute und mit ausge-



Schema 37.

zeichneter Chemoselektivität unter milden Reaktionsbedingungen reduziert.^[78] Während aromatische Ketone und endständige Alkine nicht umgesetzt werden können, werden Nitrile, Nitrogruppen, Carbamate, Alkene und interne Alkine gut toleriert. Vor allem werden auch Ester toleriert, und zum ersten Mal konnte eine chemoselektive Reduktion von Amidinen in Anwesenheit von Estern realisiert werden. Tertiäre Amide werden zuerst reduziert, primäre und sekundäre Amide ergeben geringere Ausbeuten. Die Autoren bemerkten, dass Aldehyde, die vor der Aufarbeitung gebildet wurden, unmittelbar zu den Alkoholen umgewandelt werden.^[79] Die Abwesenheit jeglicher Alkoholprodukte lässt auf die Bildung einer stabilen Zwischenstufe schließen, die bei der Aufarbeitung der Reaktion zerfällt; ein ähnlicher Prozess wird bei der Weinreb-Reduktion von Amidinen zu Ketonen beobachtet.

Deuterierungsstudien in Verbindung mit NMR- und IR-Spektroskopie zeigten klar auf, dass es sich bei der Zwischenstufe um eine stabile cyclische 18-Elektronen-Zirconaspezies **87** handelt, die durch die Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs und dem leeren Orbital des Metallzentrums, das dem Zirkonium seine Lewis-sauren Eigenschaften verleiht, charakterisiert ist (Schema 38).^[80] Konkurrenzexperimente gaben Aufschluss über den Ursprung der Amid/Ester-Selektivität. Substrate mit erhöhtem Donorvermögen des freien N-Elektronenpaars in das antibindende Orbital des Carbonyls werden schneller reduziert als solche mit geringerem Donorvermögen. Dies steht im Gegensatz zur Reduktion mit LiAlH_4 , bei der ein



Schema 38.

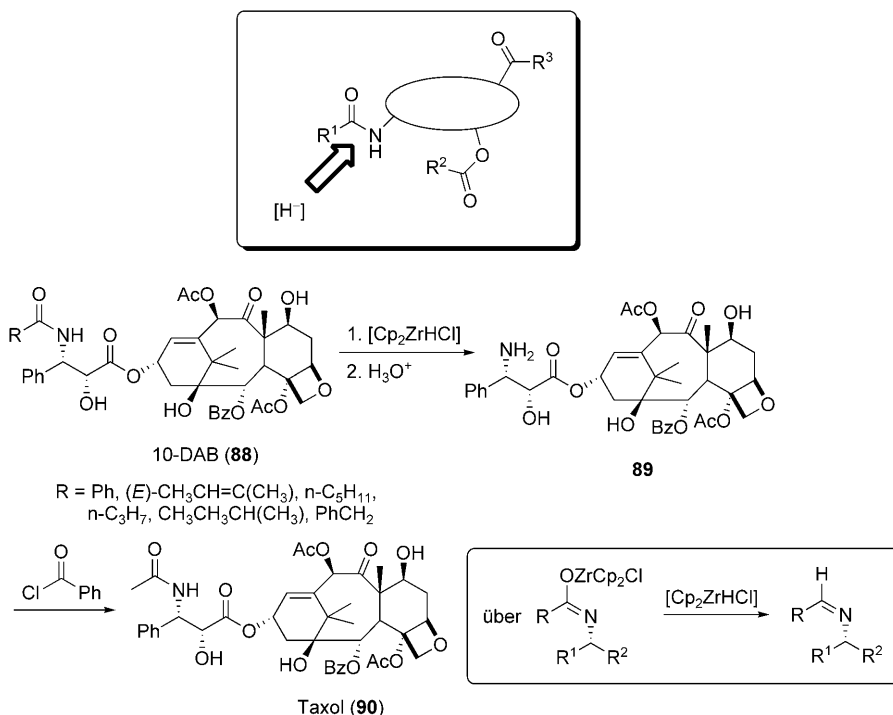
hohes Donorvermögen zu einer höheren Alkohol- und Iminausbeute im Vergleich zum Aldehyd führt. Somit führte eine Erhöhung der Elektronendichte am Carbonyl zu höheren Ausbeuten der Reduktion; der gleiche Effekt führte auch zu einer höheren Aldehyd-Ausbeute mit tertiären Amiden im Vergleich zu primären und sekundären Amiden.

Das Schwartz-Reagens wurde auch für die Reduktion von sekundären Amiden zu Iminen verwendet.^[81] Dieser Prozess läuft unter Bildung einer Amid-Zirkonium-Zwischenstufe ab und wurde in der Semisynthese eines der erfolgreichsten Krebsmedikamente, Paclitaxel (**90**; Taxol), eingesetzt (Schema 39).^[82] Der Komplex 10-DAB (**88**), der aus den Blättern der europäischen Eibe extrahiert wird, unterscheidet sich von Taxol durch den Substituenten am Amid. In Wirklichkeit wird dieses Taxan zunächst als ein Gemisch aus sechs primären Taxanen gewonnen. Die hoch chemoselektive Reduktion aller sechs Taxanderivate durch das Schwartz-Reagens erzeugt die entsprechenden Imine, die anschließend zur gemeinsamen Zwischenstufe **89** hydrolysiert werden. Die Behandlung von **89** mit Benzoylchlorid liefert schließlich Taxol.

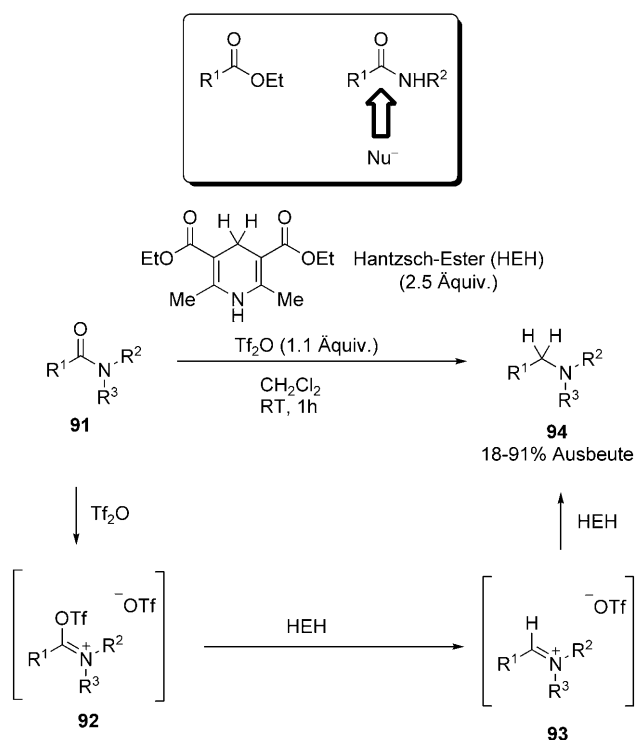
Die chemoselektive Reduktion von Amiden zu Aminen ist in der Literatur gut etabliert, verlangt aber oftmals hoch reaktive Hydridquellen wie Aluminium- und Borreagentien,

die von empfindlicheren funktionellen Gruppen nicht toleriert werden und aufwändige Aufreinigungsprotokolle erfordern. Vor diesem Hintergrund entwickelten Charette und Mitarbeiter kürzlich eine milde und chemoselektive Methode zur Reduktion von tertiären Amiden zu tertiären Aminen, die zahlreiche funktionelle Gruppen toleriert.^[83] Die Behandlung des Amids **91** mit Tf_2O liefert eine hoch elektrophile Iminium-Zwischenstufe **92**, die selektiv durch ein mildes Reduktionsmittel, z.B. dem Hantzsch-Ester, zu **93** reduziert werden kann (Schema 40). Das gewünschte Amin **94** wird durch weitere Reduktion erhalten. Die Umsetzung ähnlicher Benzamide mit $LiAlH_4$ führte zu erheblichen Mengen des entsprechenden sekundärenamins, insbesondere bei sterisch anspruchsvollen Stickstoffsubstituenten.^[84] Durch die Umwandlung des Amidsauerstoffs in ein Triflat wurde dieser Reaktionsweg verhindert. Die Reaktionsbedingungen sind für zahlreiche Amide mit verschiedensten sterischen und elektronischen Eigenschaften geeignet. Besonders bemerkenswert ist der hohe Grad an Chemoselektivität, der in Gegenwart anderer leicht reduzierbarer funktioneller Gruppen erzielt wird. Die erhöhte Elektrophilie des in situ erzeugten Iminiums ermöglichte dessen Reduktion in Gegenwart von Ketonen, Estern, α,β -ungesättigten Estern, Nitrilen, Epoxiden, Alkinen und Ethern in hohen Ausbeuten von 65–91 %. Die Leistungsfähigkeit dieser Methode wurde in der Synthese des Acetylcholinesteraseinhibitors Donepezil (**96**; Aricept) demonstriert, der als Alzheimer-Medikament eingesetzt wird. Die Reduktion des Amidvorläufers **95** ergab Donepezil mit einer Ausbeute von 49 % (Schema 41). Bemerkenswerterweise war keine chromatographische Trennung nötig, da die Pyridin-Nebenprodukte schon bei der Aufarbeitung der Reaktion entfernt wurden.

Im Bereich der Säure/Base-Chemie bezeichnet der Begriff „amphoter“ Moleküle, die sowohl als Brønsted-Säure als auch -Base wirken können. Aminosäuren sind amphotere Moleküle; sie sind durch einen isoelektronischen Punkt charakterisiert, an dem sie als Zwitterion vorliegen. Abhängig vom pH-Wert kann sich die Position des Protons und damit das chemische Verhalten der Aminosäure ändern. Moleküle, die nucleophile und elektrophile Zentren aufweisen, können durch einen diffusionsbegrenzten Protonentransfer kurzzeitig stabilisiert werden. Eine übliche, aber dennoch schwierig zu realisierende Methode zur Verbesserung der Chemoselektivität besteht darin, miteinander reaktive funktionelle Gruppen unter kinetische Kontrolle zu stellen. In diesem Zusammenhang können Moleküle, die aus kinetischen Gründen amphoter sind, einen nützlichen Ansatz für hoch chemoselektive Prozesse bieten.



Schema 39.

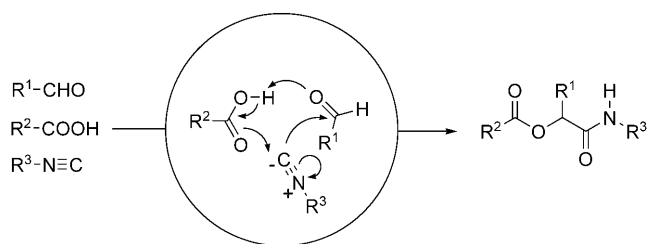


Scheme 40.

Scheme 41.

Die Suche nach difunktionellen Molekülen mit sich gegenseitig ausschließenden nucleophilen und elektrophilen Funktionalitäten ist ein über 100 Jahre altes Thema. Fischer stellte 1908 Glycinal durch die Reduktion von Glycinerester her und demonstrierte dabei, dass die Schützung der Aminfunktionalität durch ein Proton bei saurem pH-Wert den kurzlebigen Aminoaldehyd stabilisieren kann. Myers und Mitarbeiter verwendeten eine ähnliche Methode zur Protonierung einesamins, um eine epimerisierungsfreie Adduktbildung zwischen Aminoaldehyden und nucleophilen Lösungsmittelmolekülen zu realisieren.^[85] Wenn der pH-Wert des Mediums auf über 5 erhöht wurde, zersetzte sich der Aminoaldehyd durch Selbstkondensationsreaktionen.

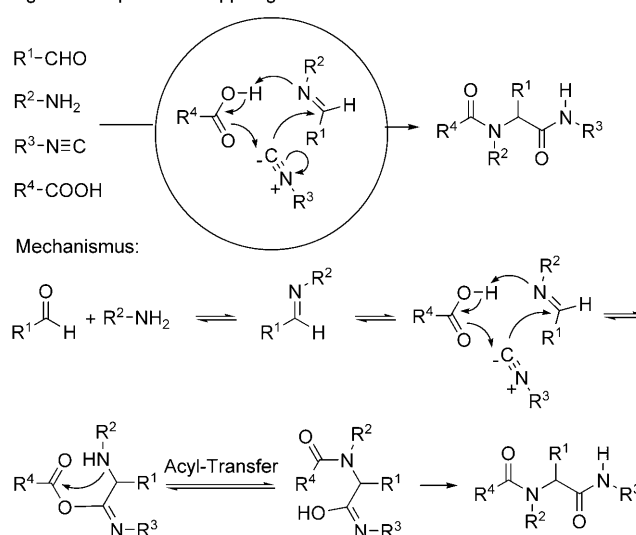
Es gibt weitere Fälle von präparativ nützlichen Molekülen, die man unter rein kinetischen Aspekten als amphoter betrachten kann. Eines der instruktivsten Beispiele ist das Isocyanid, das 1859 zum ersten Mal hergestellt wurde.^[86] Zwei der verbreitetsten Mehrkomponentenreaktionen verdanken ihre Effizienz der Amphoterie des Isocyanids. Die Passerini-Reaktion umfasst die Dreikomponentenkondensation eines Isocyanids mit einem Aldehyd und einer Carbonsäure zu α -Acyloxy-carboxamiden (Schema 42). Durch das Hinzufügen



Scheme 42.

eines Amins zu dieser Reaktion kam Ugi zu einem Vierkomponentenprozess, der zur Synthese von Dipeptiden und anderen präparativ wertvollen Molekülen verwendet wird.^[87] Der entscheidende Punkt bei diesem Prozess ist, dass der Kohlenstoff des Isocyanids eine chemoselektive Verbindung zwischen dem Nucleophil (Carbonsäure) und dem Elektrophil (Aldehyd) einrichtet (Schema 43). Bei der Ugi-Vier-

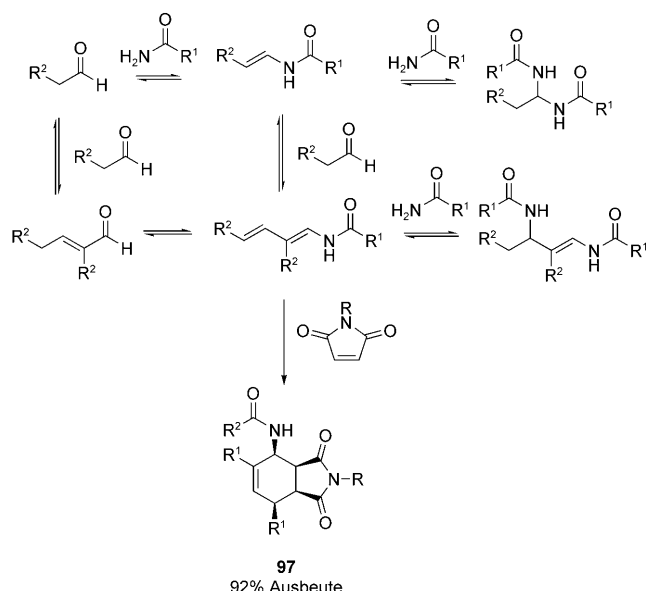
Ugi-Vierkomponentenkupplung



Scheme 43.

komponentencyclisierung wird der Passerini-Reaktionspfad ausgeschaltet. Dies ist dadurch belegt, dass in situ das Iminiumion selektiert wird, das unter diesen Bedingungen als das reaktivste Elektrophil entsteht. Das einzigartige amphotere Verhalten des Isocyanid-Kohlenstoffs führte zur Entdeckung weiterer Mehrkomponentenprozesse mit einfachen Bausteinen.^[88]

Ein weiteres interessantes Beispiel unter Beteiligung von Iminiumionen wurde von Beller und Mitarbeitern beschrieben, die ein von einem enolisierbaren Aldehyd abgeleitetes Gleichgewichtsgemisch einer chemoselektiven Störung unterwarfen. Die Reaktion geht von einem enolisierbaren Aldehyd, einem Amid und *N*-Methylmaleimid aus. Es entsteht ein komplexes Gleichgewichtssystem, für das in Schema 44 nur ein Ausschnitt dargestellt ist. Aldolkondensation, Enaminbildung, Tautomerisierung, konjugierte Addition und Aminbildung sind mögliche Reaktionen in diesem System. Jedoch ist nur eines der konkurrierenden Produkte in der



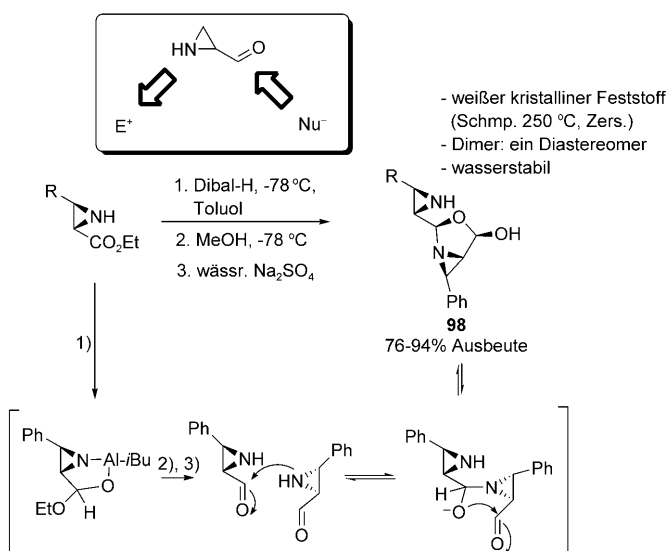
Schema 44.

Lage, eine Weiterreaktion mit *N*-Methylmaleimid in Form einer Diels-Alder-Reaktion einzugehen. Diese Reaktion liefert selektiv Verbindungen wie **97** in hoher Ausbeute, und es konnten bemerkenswerte Selektivitätsgrade erzielt werden.

Die bleibende Botschaft dieser Studie ist, dass hoch instabile Zwischenstufen nicht in großen Mengen vorliegen müssen, um hohe Ausbeuten und Selektivitäten zu erhalten. Selbst geringste Mengen können genügen, wenn eine geeignete Reaktion zur orthogonalen Kanalisierung des System zur Verfügung steht. Eine zentrale Voraussetzung hierbei ist, dass der verwendete Reaktionspfad einer solchen Kanalisierung nicht durch das restliche System gestört wird. Über zahlreiche katalytische Anwendungen der so erzeugten Spezies wurde berichtet.

Aktuelle Studien durch Yudin und Mitarbeiter auf dem Gebiet der kinetisch amphoteren Moleküle zeigten einen Weg auf, um einige der seit Jahren bestehenden Probleme bei der schnellen Bildung von Stickstoff-haltigen Molekülen auszuräumen. Die unerwünschte intermolekulare Bildung des Iminiumions durch einen amphoteren Aziridinaldehyd ist thermodynamisch ungünstig, da in einem solchen Prozess die Ringspannung zunehmen würde. Der Aziridinaldehyd kann aus einfachen Verbindungen wie α -Aminosäuren hergestellt werden und existiert als stabiles Dimer **98** mit einem Monomer/Dimer-Gleichgewicht, das in einer Vielzahl von Lösungsmitteln auf der Seite des Dimers liegt.^[89] Das α -Stereozentrum der Aziridincarbonylverbindung ist konfiguratativ stabil (Schema 45).

Diese Reagentien wurden bereits in einer Reihe von Prozessen eingesetzt.^[90] Zum Beispiel wurden ungeschützte Aminoaldehyde sehr vorteilhaft in reduktiven Konjugationen zur Synthese von peptidomimetischen Proteaseinhibitoren genutzt. Die herkömmliche Strategie zur Synthese von sogenannten reduzierten Amidbindungsisosteren beruht auf der Verwendung von *N*-geschützten Aminoaldehyden. Aminoaldehyde wie auch ihre unmittelbaren Vorstufen sind anfällig gegen Epimerisierung. Typischerweise wird ein Peptid oder

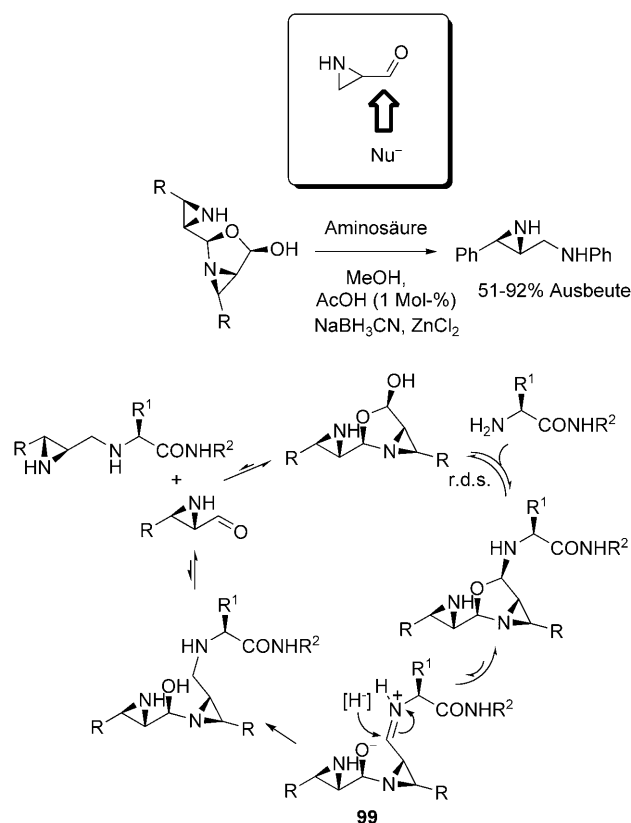


Schema 45.

eine *N*-geschützte Aminosäure durch die Bildung eines Esters oder eines Weinreb-Amids und anschließende Reduktion durch ein Hydridtransferreagens in den entsprechenden Aldehyd umgewandelt. Diesen Schritten folgt die reduktive Aminierung mit einer passenden Aminosäurekomponente.

Bei Untersuchungen zur reduktiven Konjugation von amphoteren Aminoaldehyden mit Aminosäuren und Peptiden ergab die Kombination $\text{ZnCl}_2/\text{NaBH}_3\text{CN}$ optimale Selektivitäten (Schema 46).^[91a] Überalkylierung oder Epimerisierung traten an der peptidomimetischen Verknüpfung nicht auf. Eine mechanistische Studie offenbarte, dass die Reaktion nicht über die Bildung des vom monomeren Aminoaldehyd abgeleiteten Imins verläuft. Stattdessen wird die „halbgeöffnete“ Form **99** schnell durch das Hydridtransferreagens reduziert. Die kurze Lebenszeit von **99** stellt sicher, dass Tautomerisierung und demzufolge Epimerisierung vernachlässigbar langsam sind. Eine Vielzahl ungeschützter Aminoaldehyde kann auf diese Weise glatt mit α -Aminosäurederivaten konjugiert werden.

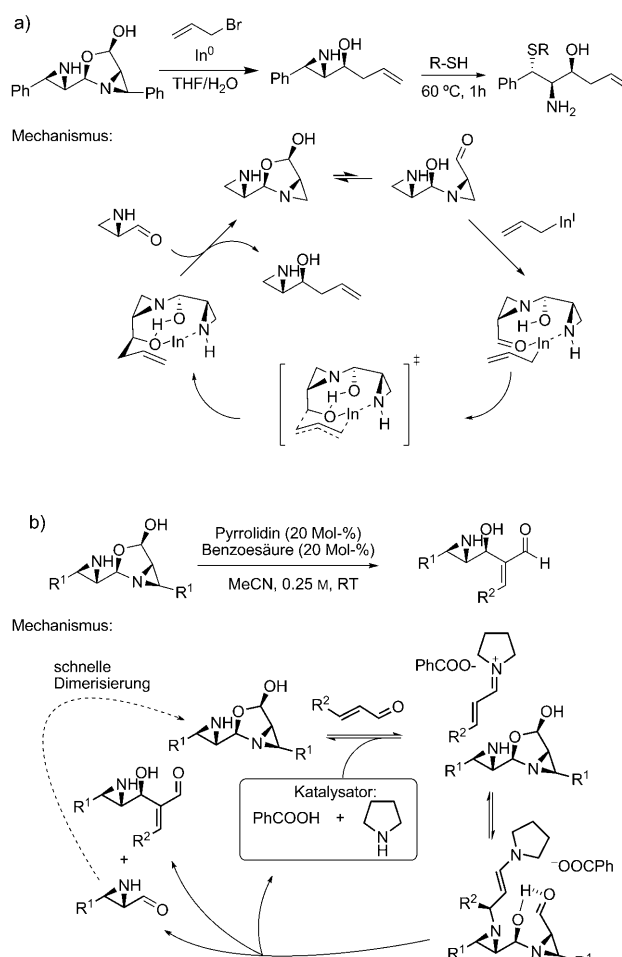
Eine weitere Anwendung ist die Umsetzung von Aziridinalkoholen zu zahlreichen cyclischen und acyclischen Aminoalkoholen durch Indium-vermittelte Allylierung (Schema 47a). Auch dieser direkte Ansatz für die Synthese ungeschützter *syn*-Aminoalkohole beruht auf einem Gleichgewicht zwischen Monomer und Dimer. Die „halbgeöffnete Spezies“ scheint die optimale Zwischenstufe für die selektive Bildung des Aminoalkohols zu sein. Der präparative Nutzen der resultierenden Produkte wurde in mehreren Eintopfverfahren zur Synthese stereochemisch komplexer Gerüstmoleküle gezeigt. Kürzlich wurden amphotere Aminoaldehyde verwendet, um den Verlauf einer bekannten Reaktion, der Aza-Michael-Reaktion, umzulenken (Schema 47b).^[91b] Die resultierende Aza-Michael/Aldol-Domino-Reaktion mit α,β -ungesättigten Aldehyden lieferte stabile 1,5-Aminohydroxyaldehyde in hohen Ausbeuten, Chemo- und Stereoselektivitäten. Der Verlauf der Reaktion beruht ganz entscheidend auf der chemischen Orthogonalität zwischen dem *NH*-Aziri-



Schema 46.

din und den beiden Aldehydgruppen. Durch Verwendung von Reaktionsbedingungen, die die Dissoziation des Dimers zurückdrängen, wurde der Aza-Michael-Prozess hin zu einer neuartigen 8-(Enolendo)-exo-trig-Cyclisierung umgelenkt. Die Ergebnisse demonstrieren das Potenzial amphoterer Moleküle für die Realisierung chemoselektiver Umsetzungen.

Die biologische Katalyse unterscheidet sich von der „synthetischen“ Katalyse vor allem durch die Existenz eines vorgelagerten schnellen Gleichgewichts zwischen dem Substrat und dem Enzym vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Die Sättigungskinetik enzymatischer Reaktionen wird gewöhnlich durch den Michaelis-Menten-Mechanismus beschrieben, der bei synthetischen Reagentien und Katalysatoren nur selten beobachtet wird, da in diesem Fall die Substrate vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nicht an den Katalysator binden. In den letzten Jahre gab es einige erstaunliche Studien, in denen mithilfe von Vergleichsgewichten Selektivität in rein synthetischen Systemen erzielt wurde. Die hierbei eingesetzten Katalysatoren ähneln in ihrer Funktionsweise Enzymsystemen. Bergman et al. beschrieben einen supramolekularen Wirt **100** (Abbildung 4), der hauptsächlich durch elektrostatische und hydrophobe Wechselwirkungen protonierte Orthoformiat-Gastmoleküle bindet.^[92] Die thermodynamische Stabilisierung der Orthoformiate wurde genutzt, um säurekatalysierte Hydrolysen in stark basischer Lösung auszuführen. Das Metall-Ligand-Supramolekül besteht aus einem M₄L₆-Cluster, der eine tetraedrische Struktur mit einer Gesamtladung von –12 bildet und



Schema 47.

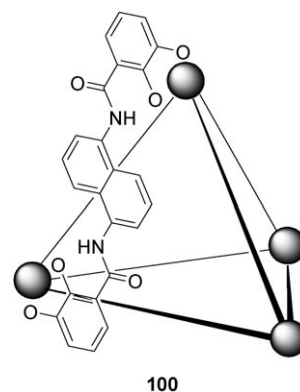
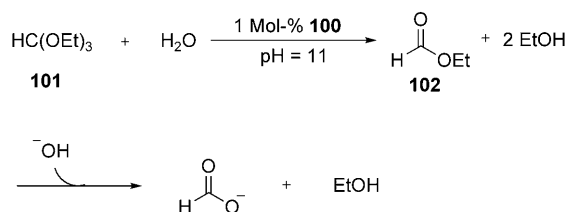


Abbildung 4.

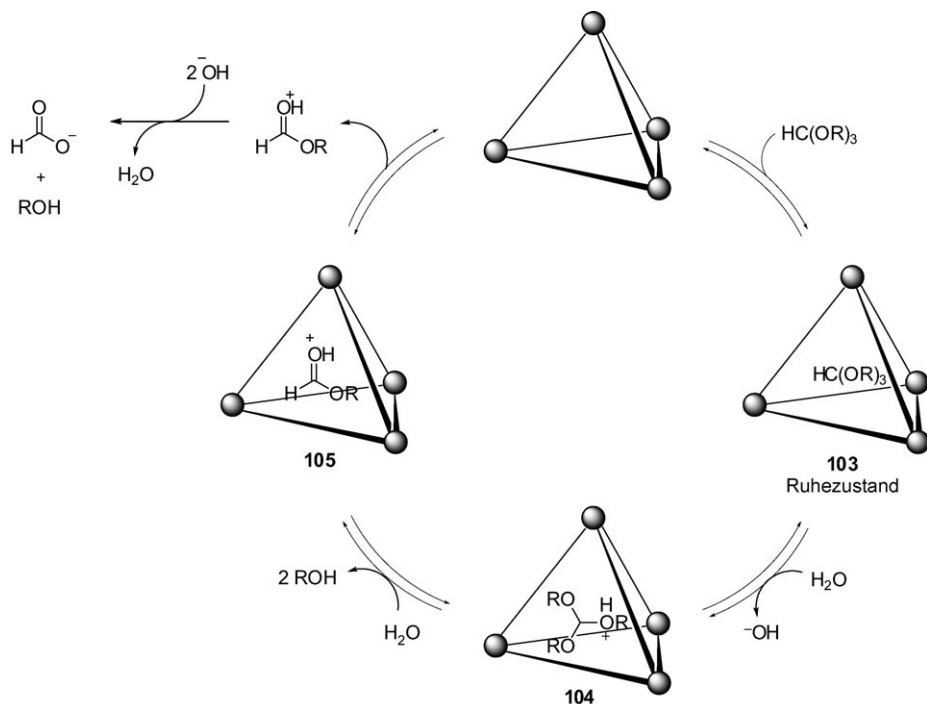
monokationische Gäste in seinem 300–500 Å großen Hohlraum beherbergen und so vor Lösungsmittelmolekülen schützen kann. Die Hydrophobie der Bindungstasche wird durch die Naphthalin-Wände der anionischen Liganden erzeugt, die das tetraedrische Gehäuse bilden. Die Bindung von Gastmolekülen in den Hohlraum führte zu einer deutlichen Verschiebung des pK_s-Wertes, was bestätigt, dass der Katalysator protonierte Spezies stabilisiert.

Zum Beispiel hat protoniertes *N,N,N',N'*-Tetraethyl-1,2-diaminoethan einen pK_s -Wert von 10.8 in Lösung, nach Einschluss und Stabilisierung durch den Katalysator steigt jedoch die effektive Basizität dieser Verbindung auf 14.3. Diese Wirt-induzierte Veränderung der Basizität ist der Eckpfeiler für die Hydrolyse von Orthoformiat in basischer Lösung. Orthoformiate sind relativ stabil in basischer Lösung, werden aber in saurer Umgebung schnell hydrolysiert.^[93] In Anwesenheit von 1 Mol-% **100** gelang es jedoch, Triethylorthoformiat (**101**) in basischer Lösung (pH 11) bei Raumtemperatur zum entsprechenden Formiatester **102** ($t_{1/2}$ =12 min) zu hydrolysieren (Schema 48).



Schema 48.

Kinetische Experimente offenbarten, dass der Prozess mit dem Einschluss des neutralen Orthoformats unter Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **103** beginnt. Die anschließende Protonierung des Substrats, die vermutlich unter Deprotonierung von Wasser verläuft, liefert den Komplex **104**. Das Orthoformiat wird nun zweifach hydrolysiert unter Bildung des protonierten Formiatesterkomplexes **105**, der den Hohlraum verlässt und nun in der basischen Lösung zum Formiatanion hydrolysiert wird (Schema 49). Das Wirt-Gast-Vor-

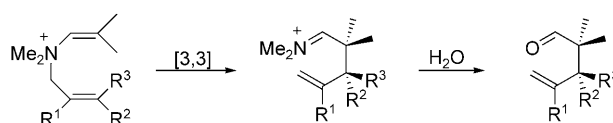


Schema 49.

gleichgewicht und der geschwindigkeitsbestimmende Schritt erster Ordnung erinnern an enzymatische Reaktionspfade, die der Michaelis-Menten-Kinetik gehorchen. Die erhaltenen Michaelis-Menten-Parameter zeigen, dass für Triethylorthoformiat die Reaktionsgeschwindigkeit um das 560-fache erhöht wurde ($k_{\text{kat.}} = 8.06 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $k_{\text{unkat.}} = 4.34 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$).

Interessanterweise zeigt die Spezifitätskonstante^[94] verschiedener Orthoformiate, dass der Katalysator zwischen Orthoformiaten anhand ihrer Größe differenzieren kann. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass NEt_4^+ ein kompetitiver Inhibitor des Katalysators ist und die Hydrolyse von Orthoformiaten vollständig hemmen kann. Wird die Konzentration des Orthoformats deutlich erhöht, so kann es den Inhibitor wieder aus der Bindungsstelle verdrängen, was vermuten lässt, dass der Inhibitor an die gleiche Stelle wie das Substrat bindet.

Es wurde berichtet, dass diese Metallcluster auch kationische 3-Aza-Cope-Umlagerungen von Enammoniumkationen deutlich beschleunigen (Schema 50).^[95] Verschiedene



Schema 50.

Enammoniumsubstrate wurden untersucht, und alle Reaktionen zeigten Kinetiken erster Ordnung bei 4- bis 854-fachen Beschleunigungen. Als Ursache für die Beschleunigung der [3,3]-sigmatropen Umlagerung wurde gefunden, dass der Katalysator die Faltung in die reaktive Konformation erleichtert. In Kontrollexperimenten wurde ermittelt, dass in

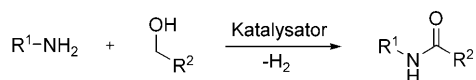
Abwesenheit der Wirtkomponente keine Lösungsmittelabhängigkeit besteht, was die Möglichkeit ausschließt, dass die Reaktionsbeschleunigungen durch das hydrophobere Milieu des Katalysatorhohlraums bedingt sind. Die negative Ladung im Innern des Wirtmoleküls wurde ebenfalls als Ursache für die Reaktionsbeschleunigung ausgeschlossen, da bei der Kontrollreaktion in 2 M KCl ohne Wirt keine Beschleunigung festgestellt werden konnte.

3.2. Metallbasierte Redoxprozesse

Die Synthese von Amidin ist von fundamentaler Bedeutung in der chemischen Synthese, und eine Reihe von Verfahren (Säure/Base-induzierte Umlagerungen, Übergangsmetallkatalysierte Prozesse) sind hierfür verfügbar.^[96] Dennoch bleibt die Entwicklung einer

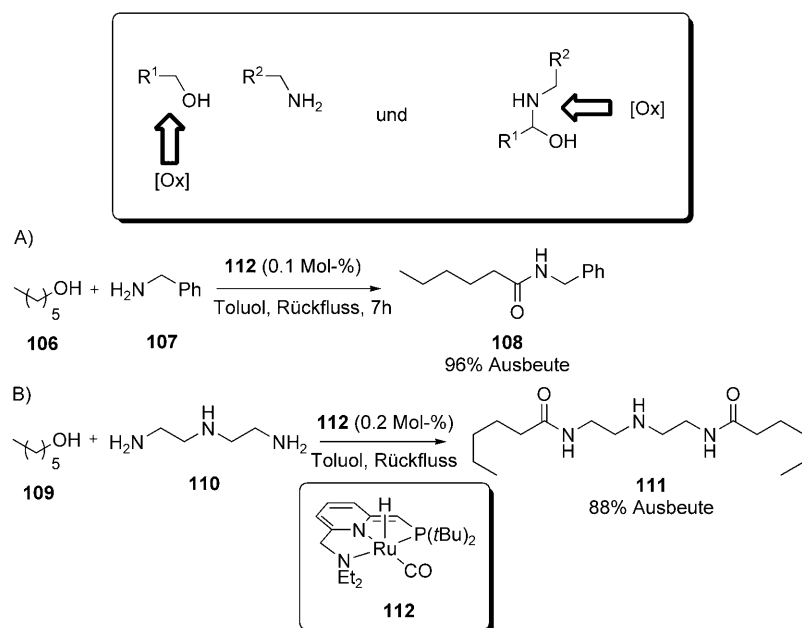
Amidsynthese, die keine substanziellen Mengen Abfall erzeugt und unter neutralen Bedingungen abläuft, eine Herausforderung für die Synthesepaltung. Eine Reaktion, die hierfür in Frage kommt, bis zuletzt aber nicht realisierbar war, ist die direkte katalytische dehydrierende Acylierung zwischen einem Alkohol und einem Amin.

In einem kürzlich von Milstein et al. entdeckten Prozess ist die Freisetzung von H_2 die thermodynamische Triebkraft (Schema 51).^[97] Zuvor hatten die Autoren gefunden, dass der



Schema 51.

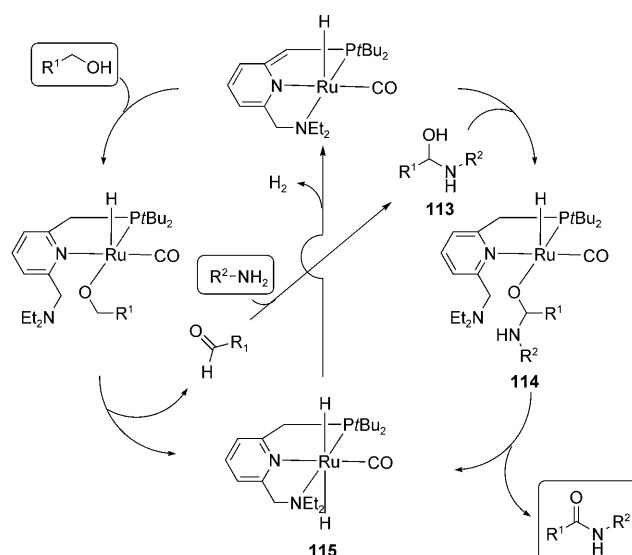
dearomatisierte PNN-Pinzettenkomplex **112** die Homokupplung von primären Alkoholen zu Estern unter neutralen Bedingungen effizient katalysiert und hohe Ausbeuten ergibt.^[98] Bemerkenswerterweise wurde nach Erhitzen einer 1:1-Mischung von 1-Hexanol (**106**) mit Benzylamin (**107**) in Gegenwart des Rutheniumkatalysators in Toluol unter Rückfluss nach 7 h das Produkt *N*-Benzylhexanamid (**108**) in 96% Ausbeute isoliert (Schema 52A). Die Reaktion hing



Schema 52.

sehr stark von der sterischen Hinderung an der α -Position des Amins oder Alkohols ab, und sekundäre Amine reagierten schon nicht mehr. Hieraus ergab sich die Möglichkeit einer hochselektiven Amidbildung. Das chemoselektive Potential dieses Ansatzes konnte in der Reaktion von **109** mit Diethylentriamin (**110**) demonstriert werden: Das Bis-Amid **111** wurde in 88% Ausbeute ohne Acylierung des sekundären Amins gewonnen (Schema 52b).

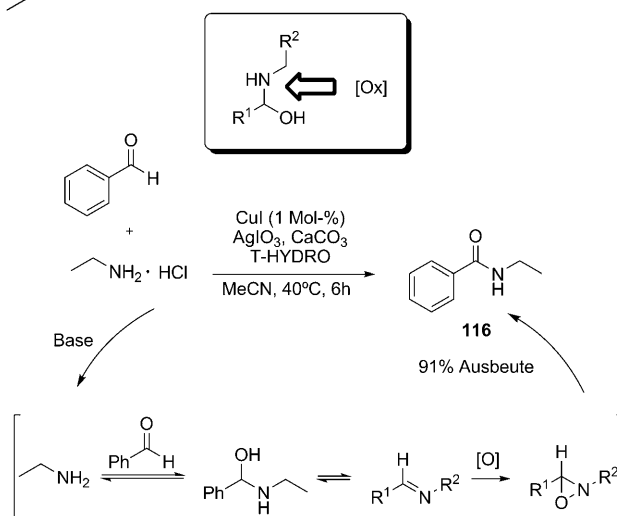
Die Reaktion beginnt vermutlich mit der katalytischen Dehydrierung des Alkohols zum Anhydrid, worauf sich die



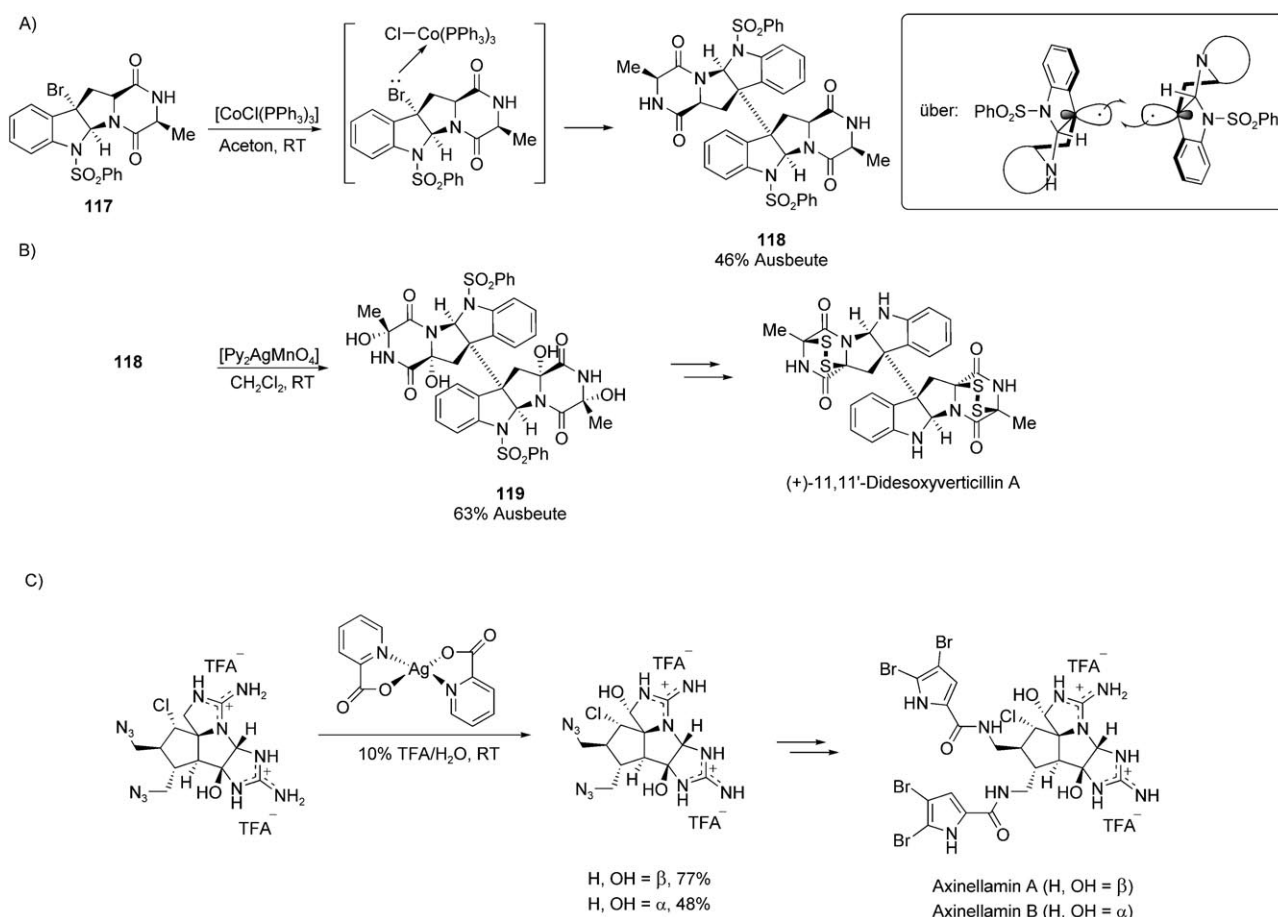
Schema 53.

Bildung des Halbaminals **113** anschließt, das mit einem weiteren Äquivalent des Katalysators den Komplex **114** bildet (Schema 53). Eine β -Hydrid-Eliminierung bildet die Amidbindung und erzeugt den Diwasserstoffkomplex **115**. Der Katalysator wird durch die Einwirkung des Diwasserstoffkomplexes auf das Halbaminale **113** regeneriert, und H_2 entsteht als Nebenprodukt.

Li und Mitarbeiter untersuchten die Kupferkatalyse zur Synthese von Amidinen aus Aldehyden und Aminen.^[99] Ähnlich wie die von Milstein und Mitarbeitern aufgeklärten rutheniumvermittelten Reaktionen durchläuft auch der kupferkatalysierte Prozess eine Halbaminale-Zwischenstufe (Schema 54). Die konkurrierende Aminoxidation wurde durch Protonierung des Stickstoffs in Form des HCl-Salzes verhindert. Als optimale Kupferquelle wurde CuI und als optimales Oxidationsreagens T-HYDRO identifiziert. Die chemoselektive Umwandlung verläuft unter



Schema 54.



Schema 55.

milden Bedingungen in hoher Ausbeute (39–91%). Beispielsweise liefert die Reaktion von Benzaldehyd mit Ethylaminhydrochlorid glatt das Produkt **116** in 91% Ausbeute.

Movassaghi und Mitarbeiter nutzten kürzlich radikalische Dimerisierungen und Oxidationen als hoch chemoselektive Prozess in der enantioselectiven Synthese der dimeren Hexahydropyrroloindol- und Diketopiperazin-Alkaloide.^[100] Eine besondere Herausforderung war die Synthese von (+)-11,11'-Dideoxyverticillin A, einem zytotoxischen Diketopiperazin. Eine cobaltkatalysierte Dimerisierung ergab den dimeren Kern **118** mit zwei vicinalen quartären Zentren in 46% Ausbeute aus der entsprechenden Bromidvorstufe **117** (Schema 55 A). Tris(triphenylphosphan)cobalt(I)-chlorid erwies sich als das effektivste Reduktionsmittel. Der Dimerisierungsmechanismus beginnt wahrscheinlich mit der Abstraktion von Bromid von zwei Molekülen **117**, gefolgt von der Bildung einer C-C-Bindung zwischen den entstehenden Radikalen. Im weiteren Verlauf sind Oxidationen an den vier C $_{\alpha}$ -Methinpositionen erforderlich. Gebräuchliche Strategien zur Oxidation der Enolautomere lieferten keine adäquaten Ergebnisse, sondern führten stattdessen zu partieller Oxidation und Zersetzung sowie der Bildung von diastereomeren Produkten.

Als eine erfolgreichere Strategie erwies sich der Wechsel zu milden Oxidationsmitteln für die radikalische C-H-Abstraktion. Die Überlegung hierbei war, dass die C $_{\alpha}$ -H-Bin-

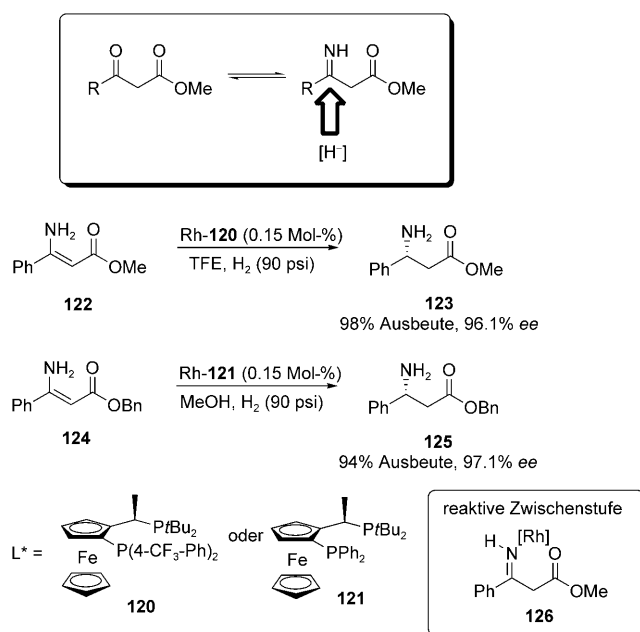
dungen in Anbetracht der Stabilisierung der entstehenden Radikale relativ schwach sind und bereits milde Oxidantien effektiv sein könnten. Bis(pyridin)silber(I)-permanganat lieferte chemoselektiv das tetrahydroxylierte Produkt **119** in 63% Ausbeute (Schema 55 b). Bemerkenswerterweise erhielt man ein einziges Diastereomer, dessen Struktur auf eine kurzlebige Radikalspezies hindeutete, die einen Rebound-Prozess durchläuft.^[101] Die weitere Umsetzung von **119** resultierte in der ersten Totalsynthese von (+)-11,11'-Dideoxyverticillin A.

In Studien zur Synthese der komplexen Naturstoffe Massadin, Palau'amin und Axinellamin A und B^[102] setzten Baran und Mitarbeiter Silberpicolinat ein, um hoch chemoselektive C-H-Oxidationen dicht funktionalisierter später Reaktionszwischenstufen, die ungeschützte Guanidingruppen enthielten, herzustellen.^[103] Die entsprechenden Halbaminale konnten in hohen Ausbeuten gewonnen werden, wenn die Reaktion in Gegenwart von Trifluoressigsäure ausgeführt wurde, die eine merkliche Reaktionsbeschleunigung erbrachte (Schema 55c). Bemerkenswerterweise tolerierte der Prozess mehrere ungeschützte Amingruppen und die Anwesenheit eines weiteren Halbaminals, und es wurde keine Überoxidation zur den Imidazolidinonen beobachtet.

Die katalytische Hydrierung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen ist eine häufige, klassische Reaktion in der industriellen Katalyse, und auch in diesem Gebiet sind etliche

instruktive Beispiele von Chemoselektivitäten zu Tage getreten. Besonders zu erwähnen sind kürzlich vorgestellte Ansätze zur Vermeidung von Schutzgruppenoperationen. Ein Beispiel stammt aus der Synthese von Aminosäuren, zu deren Herstellung asymmetrische Hydrierungen häufig eingesetzt werden. Es besteht ein beträchtliches Interesse an einer praktischen, ausbeutestarken, selektiven und skalierbaren Synthesemethode vor allem für β -Aminosäuren. Der Einbau von β -Aminosäuren in Peptide kann drastische Auswirkungen auf deren Eigenschaften haben und z.B. zu gesteigerter Aktivität und Stabilität führen.^[104]

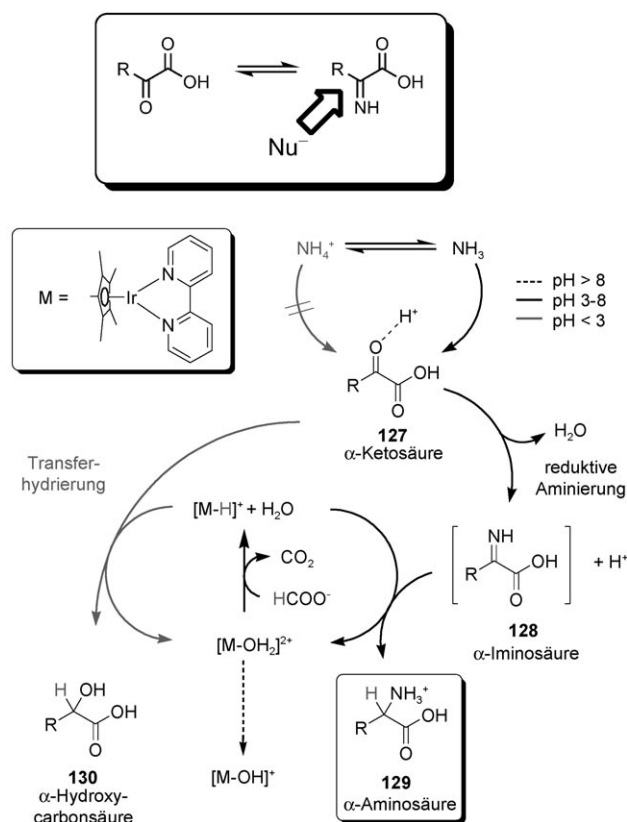
Die Anwendung asymmetrischer Hydrierungen zur Herstellung enantiomerenreiner β -Aminosäuren erscheint als logischer Schritt. Allerdings basieren gängige Synthesen von β -Aminosäuren bislang weiterhin auf der Racematspaltung^[105] oder der Verwendung chiraler Auxiliare.^[106] Bezüglich einer katalytischen asymmetrischen Hydrierung bestand bisher die Annahme, dass eine hohe Selektivität (vermittelt durch die Bildung eines sechsgliedrigen Chelatrings zwischen Substrat und Metall) eine Schützung des Stickstoffs erfordert. Hsiao und Mitarbeiter bei Merck konnten nun aber zeigen, dass Katalysatorsysteme bestehend aus den Josiphos-Liganden **120** oder **121** und $[(\text{cod})\text{RhCl}]_2$ (cod = Cyclooctadien) die selektive Reduktion ungeschützter β -Enaminester **122** und Amide **124** zu den entsprechenden β -Aminosäuren **123** bzw. **125** vermitteln (Schema 56).^[107] Die bevorzugten Reaktionsmedien waren TFE für die Hydrierung der Enaminester und MeOH für die Enaminamide, was die große Bedeutung der Lösungsmittelacidität bei Reaktionen unterschiedlicher Substrate aufzeigt. Trotz des Fehlens einer *N*-Acyl-dirigierenden Gruppe verläuft die Hydrierung mit hoher Selektivität, was interessante Fragen bezüglich des Mechanismus aufwirft. In Markierungsexperimenten wurde Deuterium ausschließlich in die β -Position eingebaut, woraus zu folgern



Schema 56.

ist, dass das Imin-Tautomer **126** als das Schlüsselintermediat im Katalysezyklus fungiert. Dieser milde enantioselektive Ansatz erschließt eine chemoselektive Strategie zur großtechnischen Produktion präparativ wertvoller β -Aminosäuren.

Ogo und Mitarbeiter erzielten bei der Iridiumkatalysierten reduktiven Aminierung von α -Ketosäuren zu α -Aminosäuren in Wasser eindrucksvolle Chemoselektivitäten.^[108] Der Prozess ist dem Biosyntheseweg nachempfunden, bei dem Ammoniak als terminale Stickstoffquelle dient. Der erste Schritt der Reaktion ist der säurekatalysierte nucleophile Angriff von Ammoniak am Carbonylkohlenstoff der α -Ketosäure **127**. Dieser Schritt erzeugt die intermediäre α -Iminosäure **128**, die durch den Iridium-Hydrid-Komplex reduziert wird und die entsprechende α -Aminosäure **129** bildet (Schema 57).



Schema 57.

Die praktische Herausforderung bei dieser Reaktion besteht im Vorliegen mehrerer konkurrierender Reaktionswege, die so kontrolliert werden müssen, dass der Prozess chemoselektiv wird. Der richtige pH-Wert erwies sich als entscheidend. Das Reaktionsmedium muss einerseits sauer genug sein, um die Carbonylgruppe für die nucleophile Addition des Ammoniaks und die anschließende Reduktion mit Iridiumhydrid zur α -Aminosäure zu aktivieren. Sind die Bedingungen jedoch zu acide, wird die Nucleophilie des Ammoniaks durch Protonierung geschwächt, und es kommt zu einer konkurrierenden Ketontransferhydrierung, die zur Bildung der unerwünschten α -Hydroxysäure **130** führt. Bei pH 5 verläuft die Reduktion von α -Ketosäuren zu α -Amin-

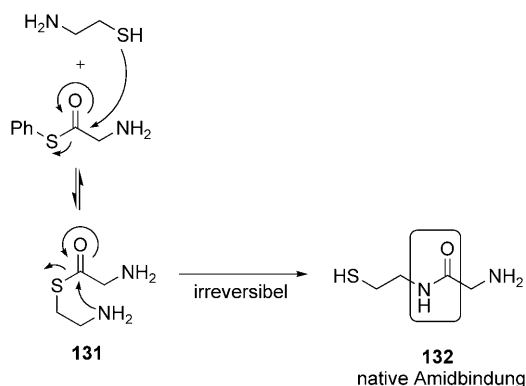
säuren hoch chemoselektiv bei minimaler Bildung von α -Hydroxysäuren.

3.3. Chemoselektive Ligationen

In den letzten Jahren ist das Interesse an der Entwicklung und Anwendung chemoselektiver Ligationsprotokolle enorm gestiegen. Ein häufiges Ziel dieser Studien ist die Identifizierung milder Reaktionsbedingungen für die Kupplung biomolekularer Fragmente. Ein hervorragender Übersichtsartikel über chemoselektive Ligationen ist in der Literatur verfügbar,^[109] sodass wir uns auf die mechanistischen Grundlagen verschiedener Ligationsverfahren beschränken wollen.

3.3.1. Cysteinvermittelte Ligationen

Ein großer Teil der modernen Ligationsstrategien beruht auf dem Einfang/Umlagerungs(CR)-Mechanismus (capture/rearrangement) zur Verknüpfung von zwei Peptidfragmenten. Viele CR-Varianten bauen dabei auf die besonderen Eigenschaften der N-terminalen Cysteinseitenketten, die die Bildung nativer chemischer Bindungen vermitteln. Der CR-Prozess wurde von Wieland und Mitarbeitern entdeckt, die bei der versuchten Synthese des Glycynthioesters von Cysteinamin (**131**) nicht das erwartete Produkt erhielten und folgerten, dass eine intramolekulare Umlagerung in Form eines S \rightarrow N-Transfers stattgefunden haben musste, die das Amid **132** lieferte (Schema 58).^[110] Diese spontane Transfer-

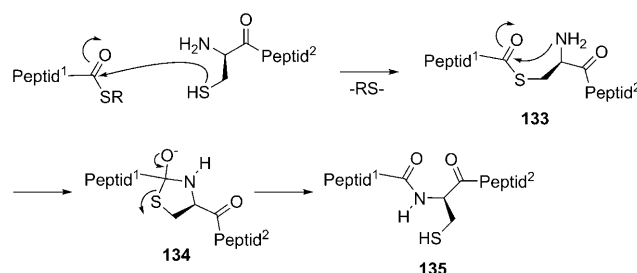


Schema 58.

reaktion bildete dann die Grundlage eines CR-Prozesses, der von den Autoren zur Synthese eines Val-Cys-Dipeptids mit einer nativen chemischen Bindung genutzt wurde.

Das wahre Potenzial der nativen chemischen Ligation wurde später durch Kent und Mitarbeiter aufgezeigt, die ein auf dem CR-Mechanismus basierendes Verfahren zur Verknüpfung von Peptidfragmenten unter milden Bedingungen entwickelten.^[111] Im Unterschied zur Verwendung vollständig geschützter Peptide beruht diese Methode auf einer chemoselektiven Transformation, die den Einsatz ungeschützter Peptid-Kupplungspartner gestattet. Der Prozess umfasst die Reaktion zweier Fragmente, von denen eines eine C-termi-

nale Thioestergruppe und das andere ein ungeschütztes N-terminales Cystein aufweist. Die Reaktion beginnt mit einem Austausch zwischen der Sulfhydrylgruppe des Cysteins und dem Thioester unter Bildung der Zwischenstufe **133** (Schema 59). Im nächsten Schritt wird durch einen Stickstoff-



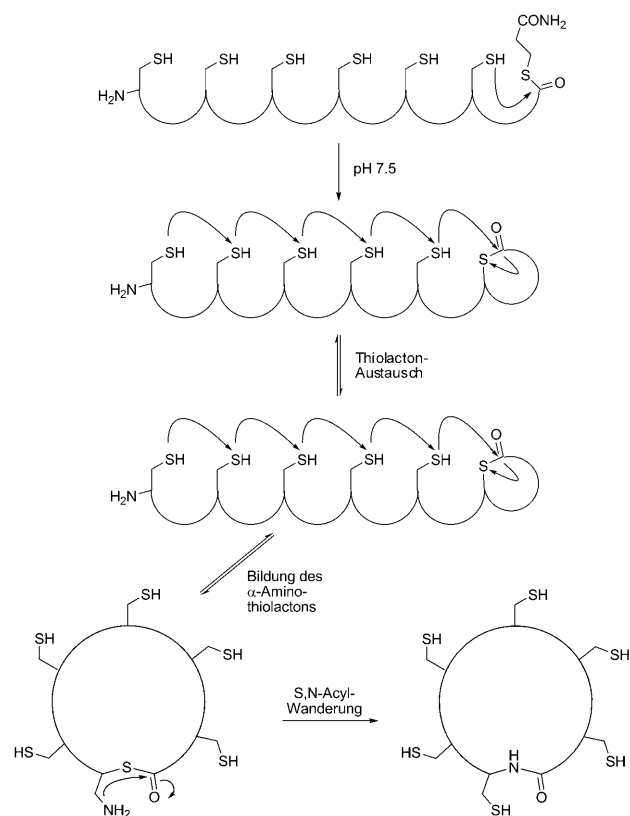
Schema 59.

Angriff am Thioester die Thiazolidin-Zwischenstufe **134** gebildet. Die starke Amidbindung im folgenden Produkt **135** legt den Endpunkt des Prozesses fest. Dieser Ligationsmechanismus ist mit allen funktionellen Gruppen, die in den Seitenketten von Proteinen vorkommen, kompatibel. Dank der unmittelbaren Nähe der terminalen Aminogruppe zum Thioester beeinträchtigen die Thiolseitenketten anderer Cysteinmoleküle die erwünschte intramolekulare S \rightarrow N-Ver-schiebung nicht.

Die S-N-Acywanderung ist das Herzstück der von Tam und Mitarbeitern entwickelten „Thia-Zip“-Reaktion, die zur Synthese großer cyclischer Peptide verwendet wurde.^[112] Diese interessante Sequenz beinhaltet eine Reihe von Umlagerungen, die über intramolekulare Thio-Umesterungen zwischen internen freien Thiolgruppen und einem Thioester verlaufen. Das im Gleichgewicht zwischen Ring und offener Peptidkette entstehende Thiolacton begünstigt in wässriger Lösung die Ringbildung. Diese chemoselektive Ligationsequenz differenziert ein α -Amin von den ϵ -Aminen und anderen nucleophilen Seitenketten, ohne dabei auf Schutzgruppen zurückgreifen zu müssen. Die Sequenz kommt daher ohne enthalpische Aktivierung durch ein Kupplungsreagens und ohne hohe effektive Molaritäten aus, wie sie typischerweise bei der Synthese cyclischer Peptide benötigt werden (Schema 60)

3.3.2. Klickchemie

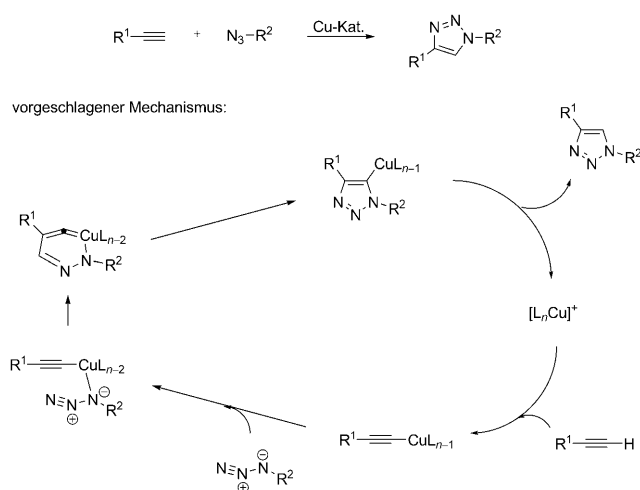
Dipolare Cycloadditionen sind eine Klasse von Reaktionen, die einen direkten Zugang zu einer Vielzahl von Heterocyclen ermöglichen.^[113] Die Fusion zweier molekularer Einheiten ist naturgemäß ein hocheffektiver Prozess, und die vielseitige Auswahl an Dipolen und Dipolarophilen führt zu einer praktisch grenzenlosen Produktvielfalt. In den letzten Jahren wurde ein beträchtlicher Aufwand bei der Entwicklung einer bestimmten Art von Cycloaddition betrieben: der Azid-Alkin-Cycloaddition (AAC). Sharpless und Mitarbeiter definierten die Klickchemie als einen Satz von „annähernd perfekten“ bindungsbildenden Reaktionen, die leicht auszu-



Schema 60.

führen sind und den schnellen Aufbau von Molekülen ermöglichen.^[114]

Obwohl die Klickchemie eine Vielfalt von Reaktionen einschließt, wird sie häufig als Synonym für die Reaktion zwischen einem Azid und einem Alkin verstanden. Azid- und Alkingruppen sind in Gegenwart vieler Nucleophile, Elektrophile und Lösungsmittel, die zum Standardrepertoire der organischen Synthese gehören, stabil. Diese Stabilität der Azidfunktion ist unter den 1,3-dipolaren Reagentien einzigartig, und ihr scharf umgrenztes Reaktivitätsprofil, das die Alkingruppe einschließt, macht diese zwei funktionellen Gruppen zu idealen Kandidaten für Klickreaktionen. Die Reaktion zwischen einem Azid und einem Alkin ist nicht neu, und die thermische 1,3-dipolare AAC wurde schon vor über 100 Jahren durch Michael im Rahmen der ersten Synthese von 1,2,3-Triazol aus Phenylazid und Diethylacetyldicarboxylat beschrieben.^[115] Es dauerte jedoch lange Zeit, bis die Arbeiten von Huisgen, die über drei Jahrzehnte umspannten, zu einem tieferen Verständnis dieser bedeutsamen Reaktionsklasse führten.^[116] Die Reaktion ist stark exotherm ($\Delta H^\circ \approx -50 \text{ kcal mol}^{-1}$), weist aber eine hohe kinetische Barriere auf (ca. 26 kcal mol^{-1} für Methylazid und Propin) und erfordert ohne Substrataktivierung lange Reaktionszeiten. Meldal et al.^[117] sowie Sharpless et al.^[118] berichteten unabhängig voneinander, dass der Einsatz von Kupfer zu einer 10^7 -fachen Beschleunigung gegenüber der unkatalysierten Reaktion führt, wodurch es möglich wird, die Reaktion bei deutlich milderen Bedingungen auszuführen (Schema 61).^[119] Dank der Tatsache, dass die kupfervermit-



Schema 61.

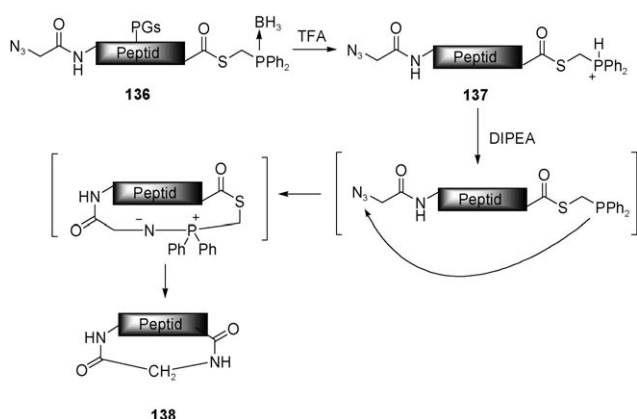
telte AAC (CuAAC) mit einer breiten Spanne von funktionellen Gruppen kompatibel ist, benötigt gewöhnlich weder die Azid- noch die Alkin Komponente eine Schutzgruppe. Von der medizinischen Chemie über die Materialchemie bis hin zur chemischen Biologie hat die Methode zahlreiche Anwendungen gefunden.^[120a]

Eine der wertvollsten Anwendungen der Klickchemie liegt im Bereich der bioorthogonalen Reporter, die zur Untersuchung von Zellen selektiv markiert werden können.^[120b] Ideale Reporter sind kleine, relativ inerte funktionelle Gruppen, die mithilfe der zelleigenen biochemischen Mechanismen in biologische Zielmoleküle eingebaut werden. Azide können zu diesem Zweck verwendet werden, weil sie für die Zellmaschinerie „unsichtbar“ bleiben.

3.3.3. Spurlose Staudinger-Ligation

Zwei verbreitete Strategien kommen beim Aufbau cyclischer Peptide zum Einsatz: Zum einen die Cyclisierung von seitenkettengeschützten Peptiden mithilfe von Aktivator, zum anderen die native chemische Ligation mit ungeschützten Peptiden, die eine Cysteinsseitenkette enthalten. Die erste Strategie ist auf beliebige Aminosäuren anwendbar, erfordert aber mehrfache Aktivierungssequenzen und energiereiche Reagentien. Die zweite Strategie ist durch die Notwendigkeit einer Cys-Seitenkette limitiert.

Einen wichtigen Fortschritt brachte kürzlich eine Entwicklung von Kleinewieschede und Hackenberger, die die von Bertozzi^[121] und Raines^[122] entwickelte spurlose Staudinger-Reaktion zur Synthese eines ungeschützten cyclischen Peptids ohne Cysteinsseitenketten anwendeten. Der dazu benötigte difunktionelle Azidopeptidphosphothioester wurde durch Festphasenpeptidsynthese des vollständig geschützten Peptids **136** mit borangeschützter Phosphangruppe hergestellt (Schema 62). Die Behandlung mit TFA (97.5 %)/TIS (2.5 %) führt zur vollständigen Entschützung des Peptids, einschließlich der Abspaltung des Borans, wodurch das ungeschützte Peptid **137** mit protonierter Phosphangruppe resultiert. Anschließend Zugabe von DIPEA löst die spurlose

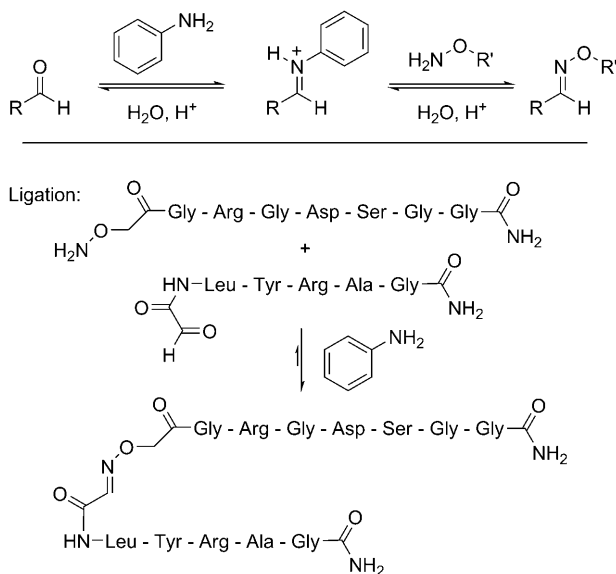


Schema 62.

Staudinger-Reaktion aus, die das vollständig ungeschützte cyclische Peptid **138** liefert.^[123] Diese chemoselektive Ligationsstrategie wurde für die Cyclisierung der linearen Peptidsequenz GAGHVPEYFVG (36 % Ausbeute) verwendet, die der terminalen zirkulären Schleife von Microcin J25 entspricht.

3.3.4. Oximligationen

Eine andere verbreitete Ligationstechnik, die vor allem in der biologischen und Synthesechemie genutzt wird, beruht auf der reversiblen Iminbildung. Eine besonders nützliche Variante dieser Reaktion ist die oximbildende Ligation, bei der zwei Peptidfragmente über eine reversible Oximbrücke konjugiert werden (Schema 63). Leider ist die Reaktion außerordentlich langsam. In einer wichtigen Studie berichteten jedoch Dawson und Mitarbeiter kürzlich über die bis zu 400-fache Beschleunigung der Oximbildung.^[124] Am effektivsten erwies sich ein Anilinkatalysator in wässriger Umgebung bei

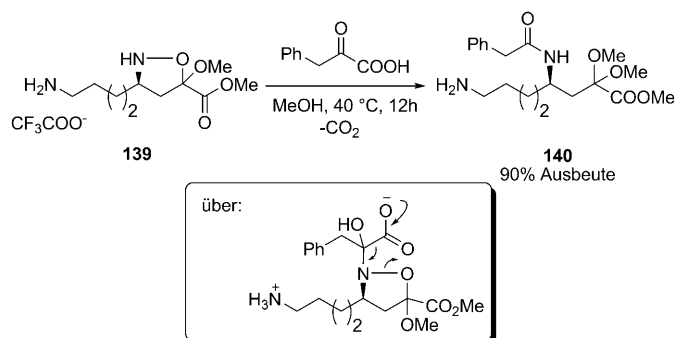


Schema 63.

pH 4–7. Das System könnte besonders für zelluläre und biologische Anwendungen interessant sein.

3.3.5. Decarboxylierende Amidligation

Bode und Mitarbeiter entwickelten eine iterative wässrige Synthese von α - und β -Oligopeptiden ohne Verwendung von Kupplungsreagentien, die sich durch eine bemerkenswerte Chemoselektivität auszeichnet. Die Synthese der α -Produkte beruht auf der decarboxylierenden Kondensation von α -Ketosäuren und *N*-Alkylhydroxyaminen.^[125] Das Verfahren benötigt keine Additive und erzeugt keine Nebenprodukte. Zur Synthese der β -Produkte werden Isoxazolidinacetale, die durch die Vasella-Methode enantiomerenrein zugänglich sind, mit α -Ketosäuren gekuppelt.^[126] Während für die Synthese der α -Oligopeptide polare Medien am effizientesten sind, wird die β -Oligopeptidsynthese bevorzugt in unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan und Toluol ausgeführt. Die Reaktion wird von einer sichtbaren Freisetzung von Kohlendioxid begleitet. Ungeschützte Peptide mit Lys-, Asp-, Trp-, Tyr- und Arg-Seitenketten können erfolgreich gekuppelt werden. In Schema 64 ist die Vorgehensweise am Beispiel

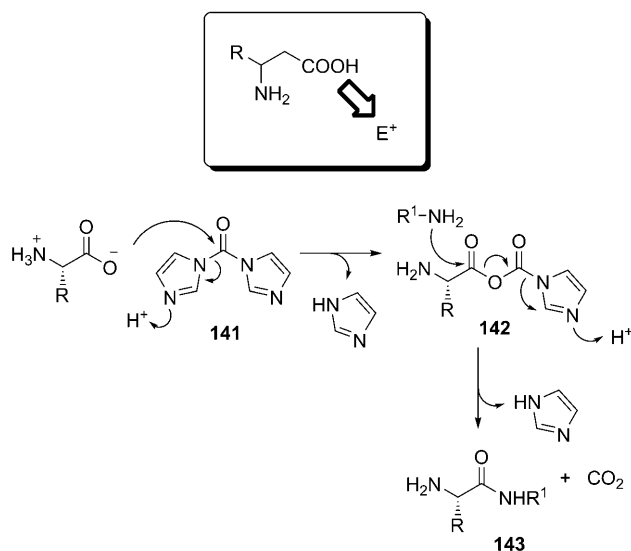


Schema 64.

des ungeschützten cyclischen Hydroxylamins **139** dargestellt, die mit Phenylbrenztraubensäure glatt zum Aminosäurederivat **140** mit einer ungeschützten primären Aminogruppe reagiert.

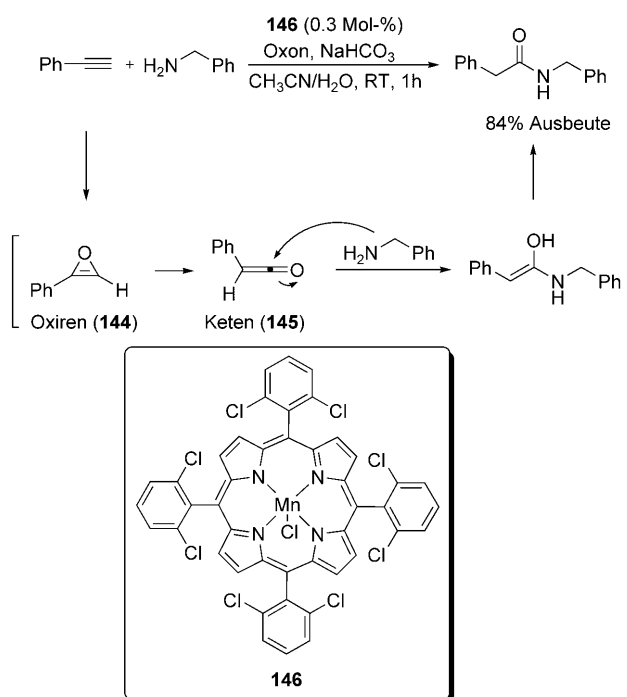
Die Carboxamidgruppe ist allgegenwärtig in Naturstoffen, Pharmazeutika und Gebrauchschemikalien und kommt in mehr als 25 % aller marktgängigen Medikamente vor.^[127] 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI; **141**) ist ein verbreitetes Peptidkupplungsreagens, das über eine Carboxamidzwischenstufe reagiert. Die chemische Synthese von Carboxamiden aus Aminosäuren beginnt mit der Aktivierung der Carboxygruppe. Die Kupplung erfordert im Allgemeinen eine Schützung der Aminogruppe, um hohe Selektivitäten zu gewährleisten. Im Jahr 2006 beschrieben Sharma und Jain eine schutzgruppenfreie Variante dieser Reaktion in Wasser, die die zwitterionischen Eigenschaften der Aminosäuren nutzte.^[128] Bei diesem Ansatz wird die α -NH₂-Gruppe der Aminosäure in der protonierten Form gehalten, wodurch ihre Nucleophilie entscheidend gemindert wird. Währenddessen reagiert das nucleophile Carboxylat mit CDI und liefert die gemischte Anhydrid-Zwischenstufe **142**, eine notwendige

Vorstufe des letztlich gebildeten Carboxamids **143**. Der anschließende Angriff durch das nucleophile Amin liefert eine Vielfalt von Aminosäureamiden mit Ausbeuten von bis zu 73 % (Schema 65). Basische, neutrale und hydrophobe Aminosäuren sind in dieser Kupplungsreaktion ohne den Bedarf einer Seitenkettenschützung verwendbar.

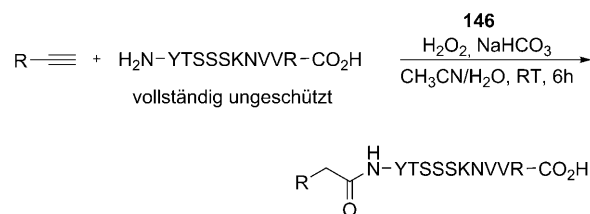


Schema 65.

Wong und Che beschrieben vor kurzem eine Methode zur selektiven Modifikation N-terminaler Aminogruppen von Peptiden basierend auf der oxidativen Amidsynthese aus Acetylenen.^[129] Eine derartige Modifikation ist relevant für die Erforschung biokonjugierter Materialien, dennoch stehen nur wenige Methoden für die Funktionalisierung ungeschützter Peptidsequenzen zur Verfügung. Grund dafür ist die Nucleophilie von Aminosäureseitenketten wie etwa der Aminogruppe von Lysin. Die Autoren fanden, dass der Mangan-Porphyrin-Katalysator $[\text{Mn}(2,6\text{-Cl}_2\text{tpp})\text{Cl}]$ (**146**) (tpp = Triphenylporphyrin) sowohl aliphatische als auch aromatische Acetylene über eine Keten-Zwischenstufe in die entsprechenden Amide umwandelt (Schema 66). Es wird vermutet, dass die Reaktion mit der Oxidation des Acetyls durch Oxon oder H_2O_2 als terminalem Oxidationsmittel unter Bildung der Oxiren-Zwischenstufe **144** beginnt, die sich zum Keten **145** umlagert. Das Amid wird durch einen nucleophilen Angriff am Ketencarbonyl gebildet. Deuterierungsexperimente bestätigen diesen Mechanismus, von dem man annimmt, dass er auch bei der Inhibition von Cytochrom p450 durch aktivierte Acetylene abläuft. Mit diesem Verfahren konnten vollständig ungeschützte Peptidsequenzen mit Längen zwischen 9 und 13 Aminosäuren in guter Ausbeute gewonnen werden (Schema 67). Lysinseitenketten stören die Reaktion nicht. Eine Einschränkung ergibt sich jedoch aus der Oxidation von Cysteinseitenketten, die zur Bildung von Disulfidbrücken führt, und der Oxidation von Methioninseitenketten zu den entsprechenden Sulfoxiden. Beheben lässt sich dieses Problem durch die Reduktion der Disulfide durch Dithiothreitol bzw. der Sulfoxide durch *N*-Methylmercaptoacetamid.



Schema 66.



Schema 67.

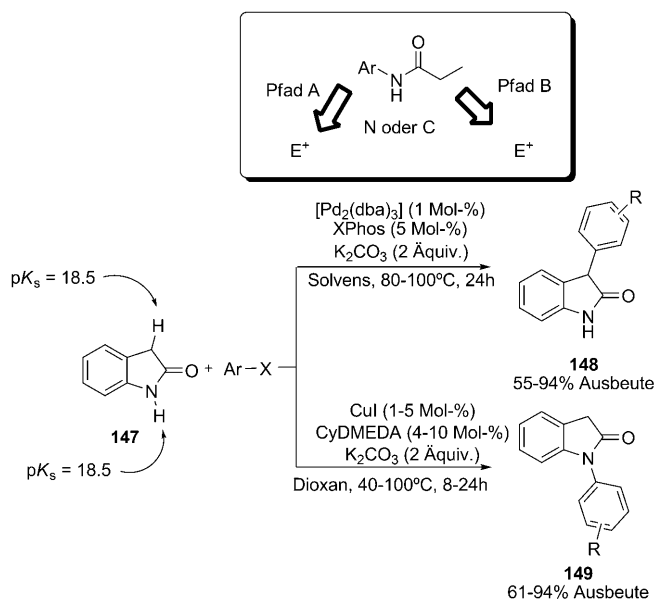
4. Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen: Auswahl von Reaktionsweg und Metall

Ein gemeinsames Merkmal der meisten der im vorigen Abschnitt beschriebenen Beispiele war, dass eine Carbonylgruppe oder ein Derivat davon (z.B. eine Imingruppe) den Reaktionsverlauf beeinflusste. Viele der dort behandelten Beispiele betrafen die Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Wir wollen diese Diskussion in diesem Abschnitt fortsetzen, allerdings liegt unser Augenmerk nun auf Mechanismen, die keine direkte Carbonylreaktivität miteinbeziehen.

4.1. Selektivität bei Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen

Ein Beispiel für die Vielseitigkeit von Palladium in Kreuzkupplungsreaktionen ist die Arylierung von Oxindol. Die Aciditäten des N1- und C3-Protons des Oxindols sind identisch ($\text{p}K_{\text{S}} = 18.5$), was dieses Molekül zu einem einzigartigen Substrat macht, das potenziell mit seinem N- oder C-Atom an einer Kreuzkupplung teilnehmen kann. Vor diesem

Hintergrund beschrieben Buchwald und Mitarbeiter Bedingungen für die chemoselektive Arylierung von Oxindol (**147**) an entweder der N- oder der C3-Position (Schema 68).^[130] In



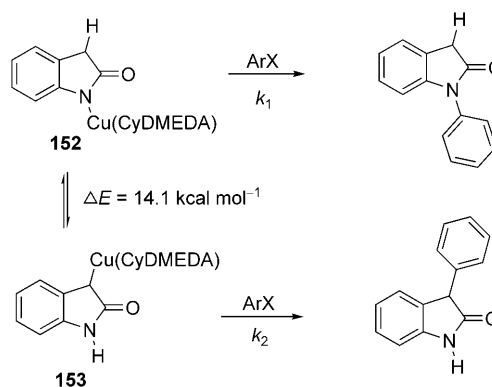
Schema 68.

Anwesenheit von 1 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 5 Mol-% XPhos und K_2CO_3 als Base erfolgt eine effiziente Synthese der C3-arylierten Produkte **148** aus den ungeschützten NH-Oxindolen mit Ausbeuten von bis zu 94%. Dahingegen lieferte ein Katalysesystem aus CuI (1–5 %), CyDMEDA (4–10 %) und K_2CO_3 chemoselektiv ähnlich hohe Ausbeuten des N-arylierten Produkts **149**.

Berechnungen ließen den Schluss zu, dass das Oxindol vornehmlich als N-gebundenes Amidat an die Pd- und Cu-

Zentren koordiniert, nicht also als C-gebundenes Enolat. Im Fall des Palladiumsystems lag das N-gebundene Amidat **150** um $4.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ günstiger als das C-gebundene Enolat **151**. Die beobachtete Chemoselektivität für die reduktive Eliminierung an der C3-Position ist daher gemäß dem Curtin-Hammet-Prinzip kinetisch kontrolliert. **150** und **151** könnten sich durchaus im schnellen Gleichgewicht befinden, allerdings ist die Aktivierungsbarriere zum Erreichen von **148** über den Übergangszustand **TS-151** um $2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ niedriger als die Barriere zu **149** über **TS-150**. Daher geht **148** eher aus der schnellen reduktiven Eliminierung des energetisch höheren Pd-Enolats als des energetisch stabileren Pd-Amidats hervor (Abbildung 5).

Bei den Kupfersystemen, die zu den N-acylierten Produkten führen, liegt das N1-Amidat **152** um 14 kcal mol^{-1} niedriger als das C3-Enolat **153** (Schema 69), und für die beobachtete Selektivität gibt es zwei mögliche Erklärungen: 1) Der Komplex **153** existiert in Lösung nicht, weil kein Umwandlungsweg zwischen **152** und **153** existiert. 2) Es könnte ein Gleichgewicht vorliegen, das geringe Mengen von **153** liefert, jedoch verläuft die Aktivierung des Arylhalogenids schneller über die Cu-N-Zwischenstufe als über die Cu-



Schema 69.

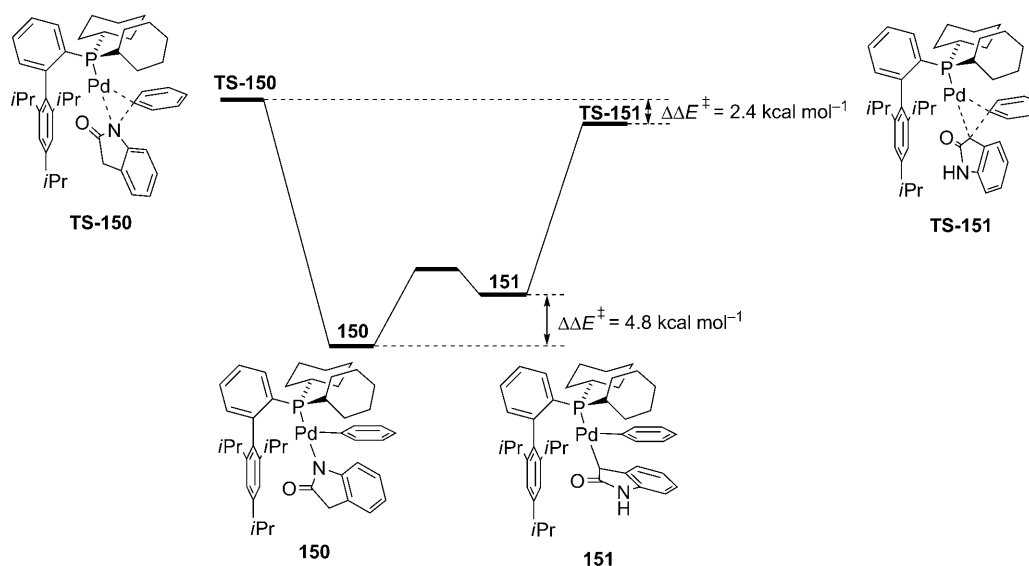
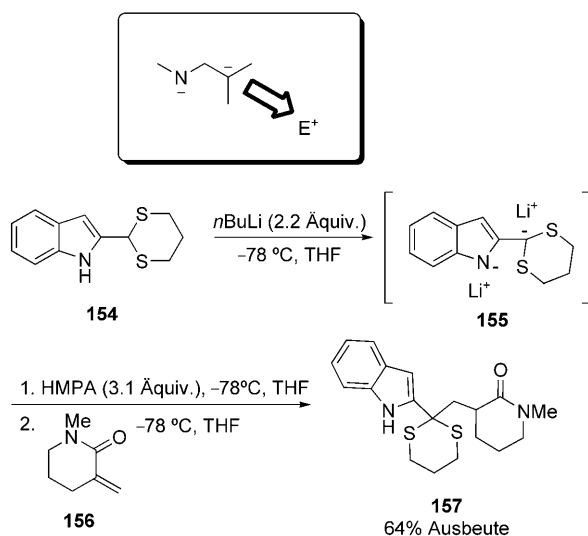


Abbildung 5.

C-Zwischenstufe ($k_1 \gg k_2$) (die Arylhalogenidaktivierung ist allerdings nicht gut verstanden).^[131]

Die Reaktionen ambidenter, bis-nucleophiler Spezies können ebenfalls durch die Verwendung von Hauptgruppenelementen gesteuert werden. Enthält ein Molekül mehr als eine acide funktionelle Gruppe, so kann der ambidente Charakter seiner konjugierten Base schwer kontrollierbar sein, da beide reaktive Zentren an Reaktionen mit Elektrophilen teilnehmen können. Daher sind Syntheseverfahren wertvoll, die ausschließlich eines der beiden Zentren umsetzen. Im Rahmen der Totalsynthese des Alkaloids Aspidospermidin standen Rubiralta und Mitarbeiter beim Aufbau des Pyridocarbazolkerns vor diesem Problem, als sie das Bis-Nucleophil **154** an den Michael-Akzeptor **156** kuppelten (Schema 70).^[132] Die Behandlung des Dithioindols mit *n*BuLi



Schema 70.

erzeugte dabei das Dianion **155**, das an beiden Seiten nucleophil angreifbar ist. Die anschließende Umsetzung des Dianions mit **156** verlief sehr langsam und lieferte das Produkt der Bis-Addition. Die Beimischung von Hexamethylphosphoramid (HMPA) führt jedoch zu einer drastischen Verbesserung der Chemo-selektivität, und das Monoadditionsprodukt **157** wurde in 64 % Ausbeute und ohne Konkurrenz durch die Aza-Michael-Reaktion gewonnen.

Vor mehr als 70 Jahren beschrieben Ivanoff und Spassoff^[133] die erste oxidative Enolatkupplung, für die sie einen Verlauf über eine radikalische Zwischenstufe annahmen. Dieser Vorschlag stand über Jahrzehnte im Raum, bevor man sich ausführlicheren Untersuchungen des Mechanismus widmete.^[134] Die heute weithin akzeptierte Hypothese für die oxidative Kupplung ist, dass die Oxidation des Enolats zur Bildung einer α -Radikalspezies führt, die schließlich dimerisiert.^[135] Während für die oxidative Enolat-Homodimerisierung zahlreiche Beispiele zu finden sind, stellen sich intermolekulare Dimerisierungen wesentlich anspruchsvoller dar, da häufig die vorherige Funktionalisierung einer Spezies oder die Verwendung großer Überschüsse eines Kupplungspartners erforderlich sind.^[136] Vor diesem Hintergrund entwickelten Baran und Mitarbeiter ein effizientes Cu^{II} -vermittel-

tes Verfahren zur Kupplung von ungeschütztem Indol an Carvon.^[137]

Die Kernstruktur einer Reihe von Naturstoffen, wie der Hapalindole, Fischerindole und Ambiguine, besteht aus einer Carvon-gekuppelten Indoleinheit.^[138] Theoretisch wäre ein solcher Kern durch eine oxidative Enolat-Heterokupplung direkt zugänglich, allerdings ist die simultane Oxidation mehrerer Enolate ein schwieriges Unterfangen, und normalerweise resultiert eine statistische Verteilung von Homo- und Heterokupplungsprodukten. Jedoch lieferte die Umsetzung der durch Deprotonierung von **158** und **159** mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) erzeugten Carvon-enolat-bzw. Indolanionen mit dem Kupfer(II)-2-ethylhexanoat-Oxidationsreagens das erwünschte Produkt **160** mit 53 % Ausbeute (Schema 71).

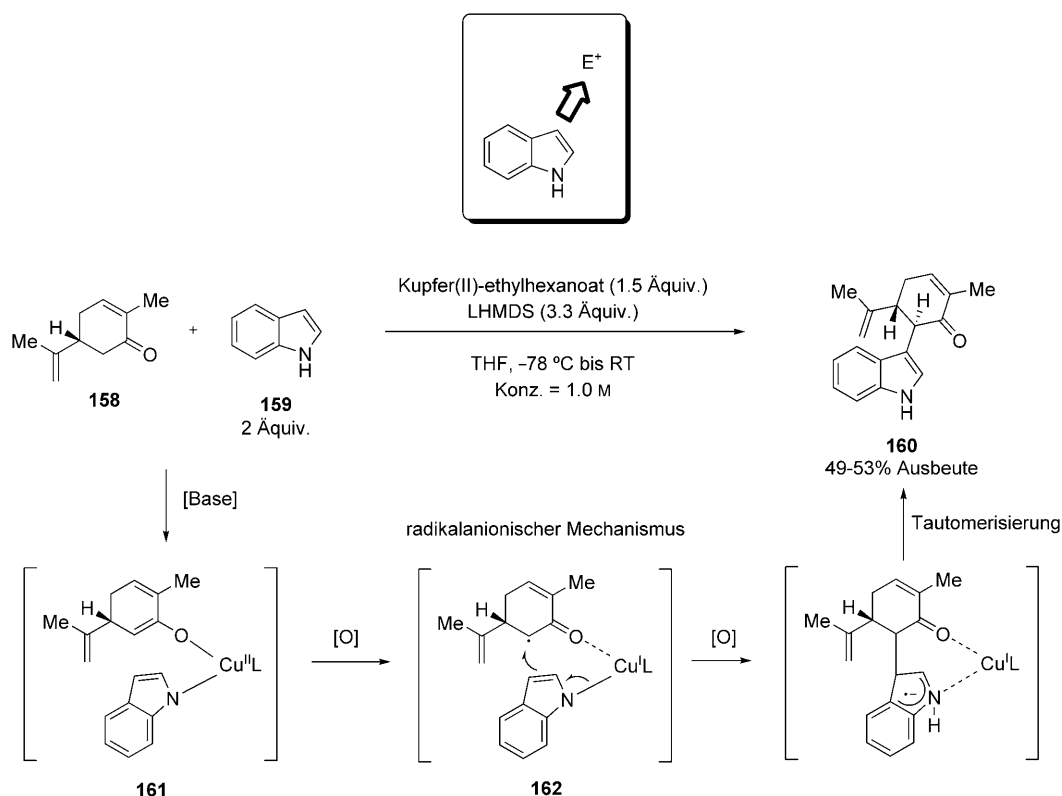
Die Methode kann somit das Schlüsselintermediat für die Synthese von Naturstoffen mit derartiger Kernstruktur im Gramm-Maßstab bereitstellen.^[139] Wie eine mechanistische Studie ergab, findet im ersten Schritt der Reaktion wahrscheinlich eine Deprotonierung des Indols und die Enolisierung der Carbonylgruppe durch LiHMDS statt, woraus die Cu^{II} -Chelatspezies **161** resultiert.^[140] Anschließend wird durch Einelektronentransfer (SET) ein α -Ketoradikal gebildet, das durch das direkt benachbarte Indolanion angegriffen wird und ein Radikalanion ergibt. Die radikalische Zwischenstufe **162** kann nun durch das angrenzende Cu^{I} -Zentrum weiter oxidiert werden und liefert nach anschließender Tautomerisierung das Produkt.

Zu bemerken ist, dass die Hypothese einer chelatisierten anstelle einer diskreten Radikalspezies zwar die Abwesenheit einer Homodimerisierung erklärt, andere Mechanismen jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden können.^[141] Die Kupplung verläuft hoch chemo-selektiv und toleriert zahlreiche funktionelle Gruppen wie Chlorketone, ungeschützte Hydroxygruppen und Epoxide.

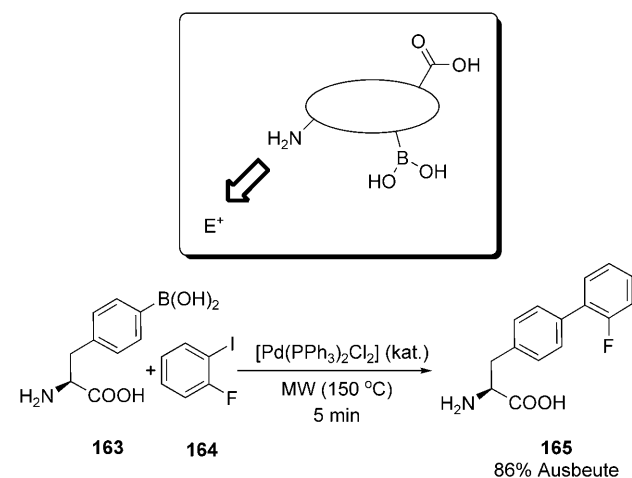
Im Jahr 2002 demonstrierten Gong und Mitarbeiter, dass Suzuki-Kreuzkupplungen auch mit ungeschützten Aminosäurederivaten, die aromatische Boronsäureseitenketten tragen, ausgeführt werden können.^[142] Eine große Vielfalt pharmazeutisch relevanter biphenylhaltiger, nichtnatürlicher Aminosäuren konnte in kurzen Reaktionszeiten erhalten werden. Beispielsweise wurde 4-Borphenylalanin (**163**) mit 1-Fluor-2-iodbenzol (**164**) in hoher Ausbeute binnen 5 min zum Biphenylderivat **165** gekuppelt (Schema 72). Ausbeuten und Selektivitäten konnten durch Mikrowellenbestrahlung optimiert werden, während die klassische thermische Aktivierung zu deutlich niedrigeren Ausbeuten führte. Interessanterweise ging diese direkte Kupplung unter basischen Bedingungen selbst bei 150 °C mit keinerlei Racemisierung einher.

Methoden für die Biarylsynthese ohne Voraktivierung des Substrats haben sich in der modernen organischen Synthese als höchst wertvoll erwiesen.^[143] Bei einer direkten Arylierung benötigt nur ein Kreuzkupplungspartner eine Voraktivierung, der andere hingegen nicht. Auf diese Weise minimiert sich die Menge an Abfallprodukten, und es lassen sich unnötige Transformationen an funktionellen Gruppen vermeiden.

Während die direkte Arylierung von Substraten wie Ar-H oder sogar Ar-OR in den letzten Jahren intensiv genutzt



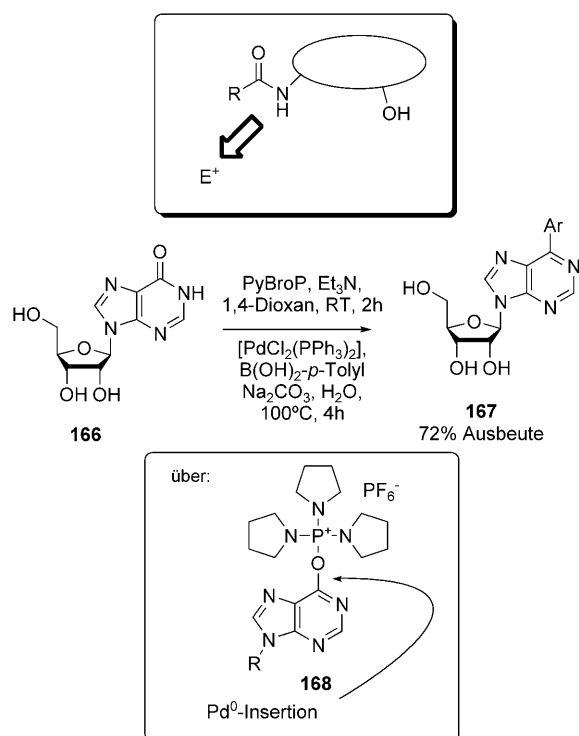
Schema 71.



Schema 72.

wurde,^[144] ist die Arylierung phenolischer Substrate Ar-OH bislang kaum entwickelt.^[145] Im Jahr 2008 berichteten Kang und Mitarbeiter, dass das Bromphosphoniumsalz PyBroP in situ eine Aktivierung bewirkt und so die direkte Arylierung tautomerisierbarer Heterocyclen durch Suzuki-Miyaura-Kupplung vermittelt.^[146] Die Reaktion toleriert zahlreiche funktionelle Gruppen und ergibt hohe Ausbeuten an Biarylen wie z.B. 6-Arylpurinribonucleosiden, die zytostatische Eigenschaften aufweisen und gegen den Hepatitis-C-Virus (HCV) wirken.^[147] Eine chemoselektive Kupplung wurde am stärker aciden Phenol-OH von Inosin **166** erzielt und erzeugte

in einem Schritt das 6-Arylpurinribonucleosid **167** in 72% Ausbeute aus dem vollständig ungeschützten Substrat (Schema 73). Verglichen mit den zuvor beschriebenen Syn-

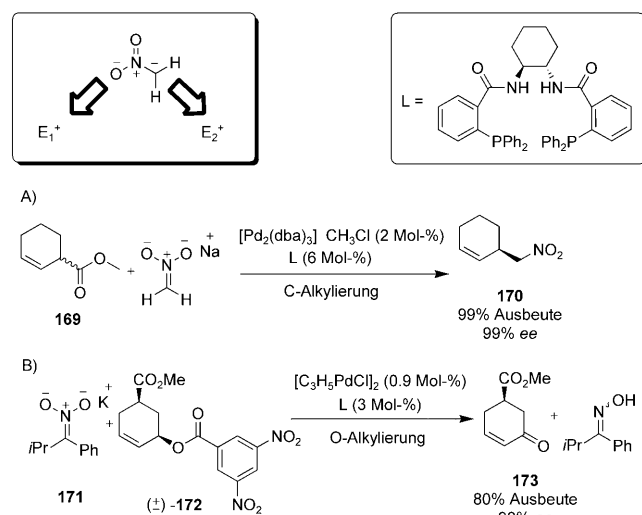


Schema 73.

thesen, die inklusive Schützung und Aktivierung vier Schritte benötigten,^[148] stellt diese Methode eine beachtliche Weiterentwicklung dar.

Laut Kang et al. ist der entscheidende Schritt im modifizierten Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kupplung die oxidative Addition von Pd⁰ an die aktivierte C-O-Bindung der durch basenvermittelte Tautomerisierung des Heterocyclus entstandenen Arylphosphoniumspezies (**168**). Die Transmetallierung des resultierenden Heterocyclus-Pd^{II}-Phosphoniumintermediats mit einer Arylboronsäure regeneriert den Pd⁰-Katalysator einhergehend mit der reduktiven Eliminierung des Biarylprodukts.

Trost und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Nitroalkane als ambidente Nucleophile fungieren und sowohl C- als auch O-Alkylierungen eingehen. So reagierten Nitroalkane zunächst in der Pd-katalysierten asymmetrischen Alkylierung mit Allylestern^[149] als C-Nucleophile. Die Methode wurde unter anderem zur Desymmetrisierung des *meso*-Diesters **169** verwendet, der mit hohem Enantiomerenüberschuss in den wertvollen Synthesebaustein **170** überführt wurde (Schema 74a).

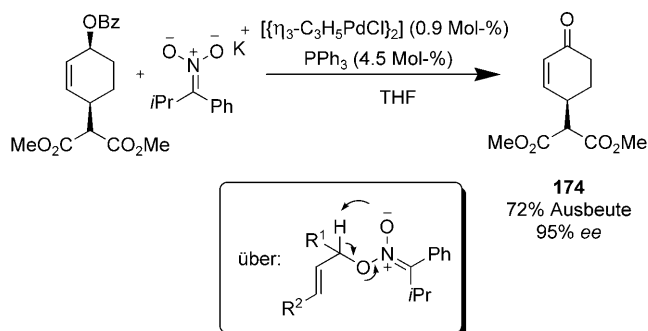


Schema 74.

In daran anschließenden Studien fanden Trost und Mitarbeiter, dass durch Feinabstimmung der sterischen und elektronischen Eigenschaften des Nitronats eine Bevorzugung der O-Alkylierung gegenüber der C-Alkylierung erzielt werden kann. Der Prozess kann für die selektive oxidative Alkylierung von Allylbenzoaten zu Enonen genutzt werden.^[150,151] Mit einem ähnlichen Katalysesystem können auch allylische Ester und Carbonate durch chemoselektive O-Alkylierung von Nitronaten oxidiert werden. Der Oxidationsmechanismus beginnt mit dem nucleophilen Angriff des Nitronat-Kaliumsalzes **171** an das aus **172** gebildete π -Allylpalladium-Intermediat. Im Anschluss entsteht durch intramolekulare Deprotonierung das enantiomerenangereicherte Enon **173** (Schema 74b).

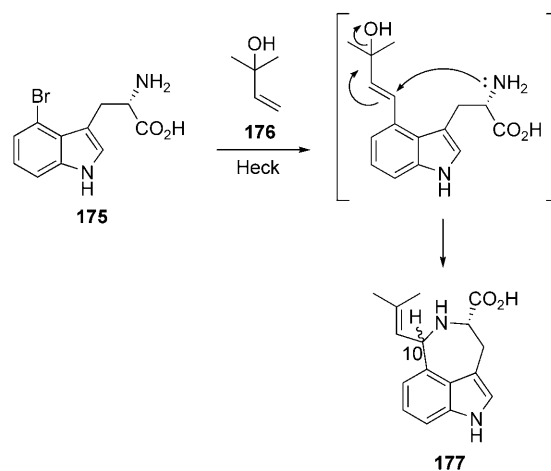
Die 3,5-Dinitrobenzoatgruppe erwies sich als die beste allylische Abgangsgruppe und ermöglichte hohe Ausbeuten

bei kurzen Reaktionszeiten. Funktionelle Gruppen wie tertiäre Amine, ungeschützte Alkohole und Thioether sind mit gängigen Oxidationsmitteln inkompatibel und bleiben im Verlauf der Reaktion ohne detektierbare Oxidation erhalten. Das Verfahren eignet sich auch zur dynamischen kinetischen asymmetrischen Transformation (DYNKAT) von *meso*-Ethern und ermöglicht damit den Zugang zu hoch enantiomerenangereicherten Produkten. Als Demonstration des präparativen Nutzens dieser Oxidation wurde eine Schlüsselzwischenstufe der Synthese von Paenilacton A (**174**) in zwei Stufen ohne Beeinträchtigung der Enantiomerenreinheit erzeugt (Schema 75).^[152]

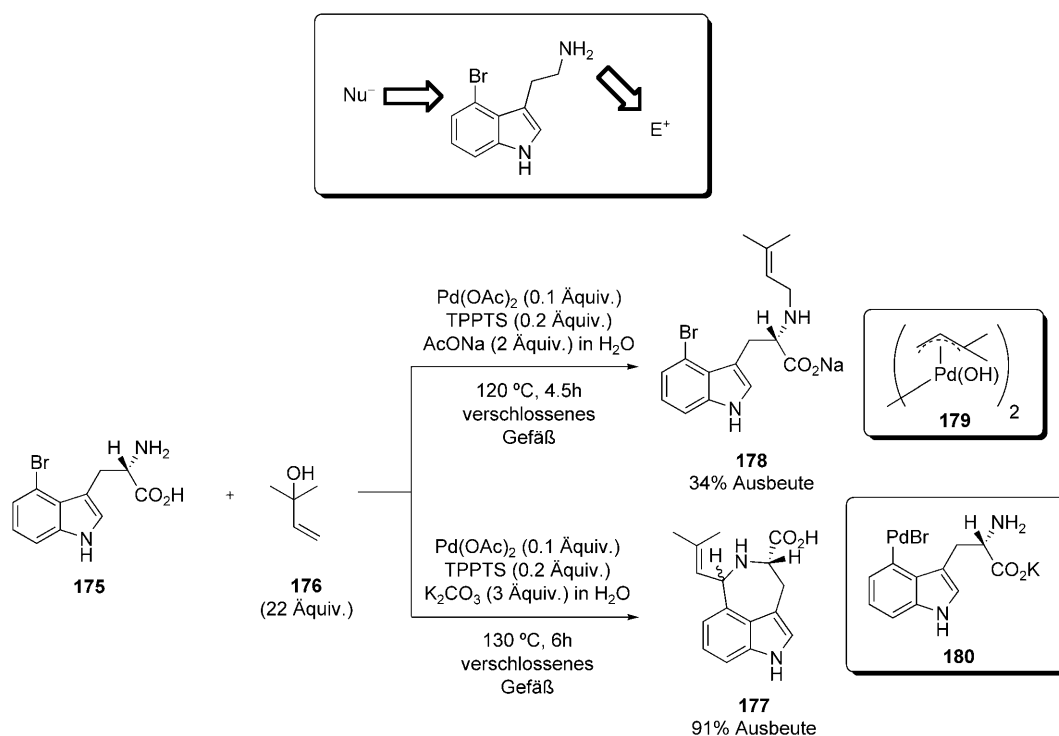


Schema 75.

Im Jahr 2004 beschrieben Yokoyama und Mitarbeiter die schutzgruppenfreie Totalsynthese des Mutterkornalkaloids Clavicipitinsäure (**177**).^[153] Der Schlüsselschritt der Synthese ist die chemoselektive Pd-katalysierte Heck-Reaktion/Cyclisierung von 4-Bromtryptophan (**175**) mit 2-Methyl-3-buten-2-ol (**176**) (Schema 76). Das entscheidende Merkmal der Heck-Reaktion ist, dass das reaktive Zentrum des Moleküls durch den pH-Wert des Mediums festgelegt wird. So reagiert Pd⁰ unter schwach basischen Bedingungen (Bildung des π -Allyl-Komplexes **179**) vorzugsweise mit **176** zum N-allylierten Produkt **178**. Unter stark basischen Bedingungen hingegen bildet der aus einer oxidativen Addition an **175** hervorge-



Schema 76.



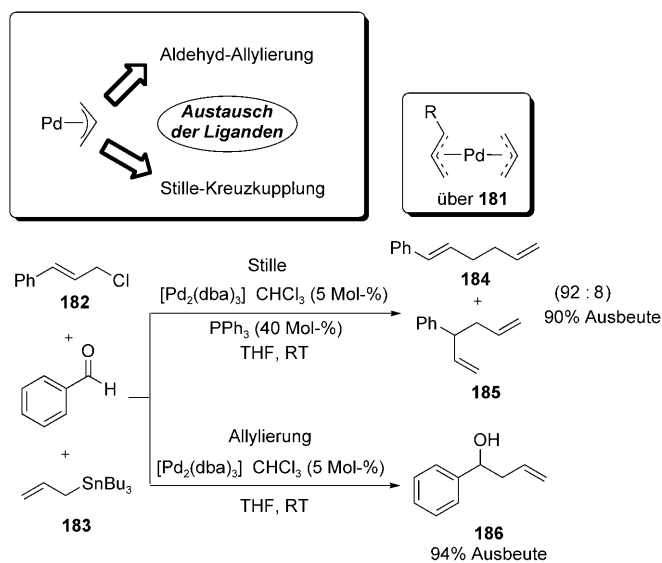
Schema 77.

hende σ -Komplex **180** das erwünschte Cyclisierungsprodukt (Schema 77). Unter den für den Ringschluss benötigten stark basischen Bedingungen konnte keine Racemisierung festgestellt werden.

4.2. Selektivität bei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen

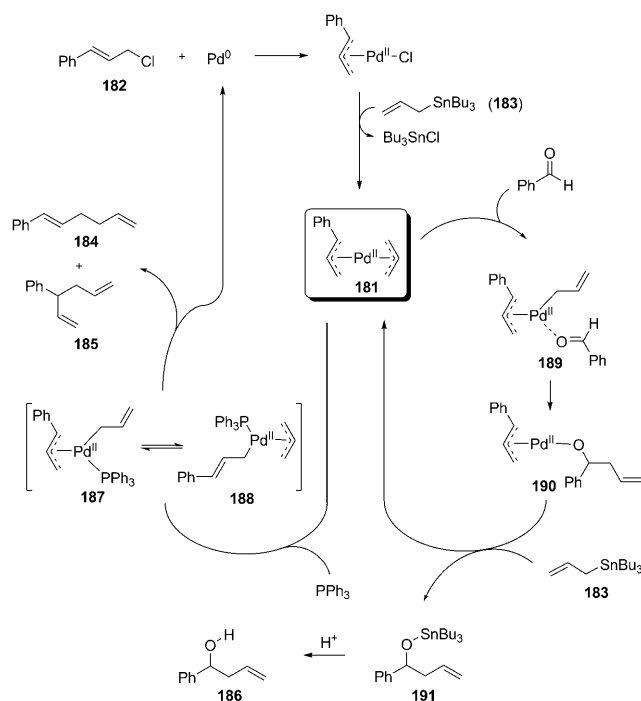
Yamamoto und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Reaktivität des Bis(η^3 -allyl)palladiumkomplexes **181** durch Triphenylphosphan (PPh₃) modifiziert werden kann.^[154] Die Pd-katalysierte Stille-Kupplung zwischen Allylhalogeniden und Allyltributyl verläuft bekanntlich über die Zwischenstufe **181** und liefert die Dienprodukte **184** und **185** (Schema 78). In den Experimenten von Yamamoto et al. fand in Abwesenheit von PPh₃ jedoch keine Stille-Kupplung statt, stattdessen wurde die unsubstituierte Allylgruppe von **181** auf anwesende Imin- oder Aldehydschubstraten übertragen und lieferte die entsprechenden allylierten Produkte. In Gegenwart von vier Äquivalenten PPh₃ (bezüglich Pd) lief hingegen die Stille-Kupplung auch in Anwesenheit von Iminen und Aldehyden bereitwillig ab. Beispielsweise löst PPh₃ in einem Substanzgemisch aus Cinnamylchlorid (**182**), Benzaldehyd und Allyltributylzinn (**183**) eine Stille-Kupplung aus, die die Dienprodukte **184** und **185** im Verhältnis 92:8 mit einer Gesamtausbeute von 90 % bei quantitativer Rückgewinnung von Benzaldehyd erzeugt. In Abwesenheit von PPh₃ entsteht der Homoallylalkohol **186** mit 94 % Ausbeute.

Der postulierte Mechanismus beginnt mit der Bildung von Intermediat **181** durch oxidative Addition von Cinnamylchlorid, gefolgt von einer Transmetallierung vom Allyltributylzinn zum Palladium (Schema 79). In Anwesenheit



Schema 78.

ausreichender Mengen des Phosphanliganden koordiniert dieser an Pd^{II} und ergibt so die Komplexe **187** und **188**, die nach reduktiver Eliminierung die klassischen Stille-Produkte **184** und **185** liefern und außerdem die aktive Pd⁰-Spezies regenerieren. In Abwesenheit von PPh₃ entsteht Komplex **189** durch Koordination von Benzaldehyd an Pd^{II}; anschließende Allylierung führt zum Homoallyloxypalladiumkomplex **190**. Eine Transmetallierung mit einem weiteren Äquivalent Allyltributylzinn regeneriert die aktive Pd-Spezies und erzeugt Homoallyloxyzinn, das nach Aufarbeitung den allylierten Alkohol **186** liefert. PPh₃ spielt in diesem Katalyse-



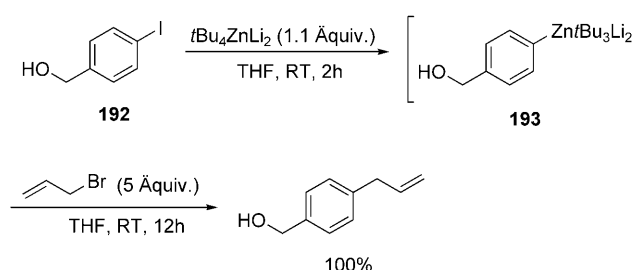
Schema 79.

system eine entscheidende Rolle bei der Modulation der Chemoselektivität.

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Gilman^[155] hat die Verwendung von Organolithium- und Grignard-Reagentien in Metall-Halogen-Austauschreaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zahlreiche Anwendungen gefunden. Die Reaktivität vieler RX-Reagentien (X = Li, Mg) bedingt deren oftmals geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Aus diesem Grund ist die Entwicklung von Reagentien erstrebenswert, die keinen strengen Ausschluss acider Protonen erfordern, um die Abreaktion des Reagens zu verhindern.

Durch ihren nur schwachen ionischen Charakter sind C-Zn- und C-Cu-Bindungen^[156] wenig anfällig für Protonierungen, was diese Metalle zu idealen Kandidaten für chemoselektive M-X-Austauschreaktionen macht. Frühe Arbeiten von Knochel und Mitarbeitern haben gezeigt, dass Alkylzinkreagentien, die durch die Reaktion von Zinkstaub mit einem geeigneten Organohalogenid hergestellt wurden, in Gegenwart acider Protonen (pK_s 18–35) stabil bleiben.^[157,158]

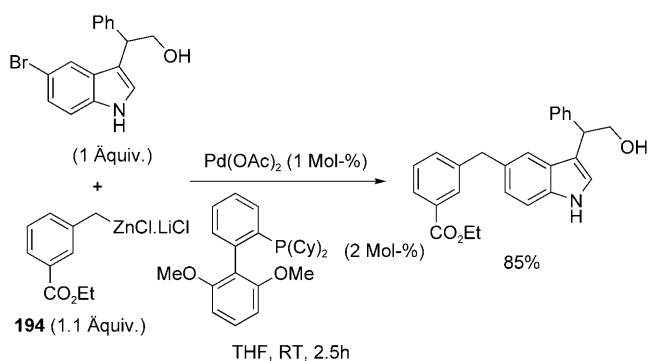
2006 berichteten Uchiyama und Mitarbeiter, dass der Halogen-Metall-Austausch von aciden Halogenarenen mit $t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$ ohne Abreaktion des Reagens oder des entstehenden Arylzinkats verlief.^[159] Zum Beispiel entstand bei der Umsetzung von *p*-Iodobenzylalkohol (**192**) mit $t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$ das Produkt **193**, das mit einer Vielfalt von Elektrophilen in moderaten bis hohen Ausbeuten abgefangen werden kann (Schema 80). Andere acide Protonen, wie das amidische N-H, das phenolische O-H oder das C2-H von Glycerin wurden ebenfalls toleriert. Die entstehenden Arylzinkate waren außerdem kompatibel mit Pd- und Cu-katalysierten Reaktionen zur Bildung von C-C-Bindungen. Hohe Chemoselektivitäten wurden nur mit Iodarenen erhalten, da für die Zinkierung von



Schema 80.

Bromarenen erhöhte Temperaturen erforderlich wären, die zur Protonierung des Reagens führen. Ebenfalls erwähnenswert ist, dass keine In-situ-Schutzung des Alkohols stattfindet.^[160]

2008 veröffentlichten Knochel und Mitarbeiter eine ausführliche Studie zur Negishi-Kreuzkupplung funktionalisierter Allyl-, Alkyl- und Benzylzinkate mit Bromarenen mit aciden OH- und NH₂-Gruppen.^[161] Die Chemoselektivität hing in diesem Fall stark von der kinetisch kontrollierten Basizität der zinkierten Spezies ab. Beispielsweise führte die relativ geringe kinetische Basizität von $\text{PhCH}_2\text{ZnCl} \cdot \text{LiCl}_2$ (**194**), das durch Zinkinsertion in Gegenwart von LiCl erzeugt wurde, zur chemoselektiven Kupplung mit Bromarenen mit ungeschützten NHR- und OH-Gruppen (Schema 81). Die



Schema 81.

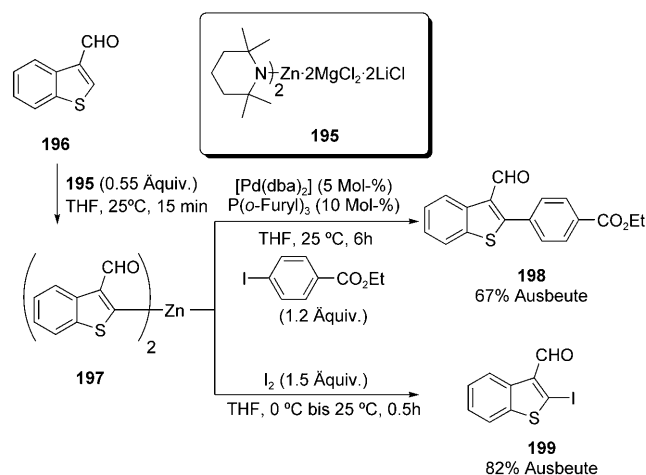
stärker basische Arylzinkspezies wurde dagegen rasch durch Phenolprotonen abgefangen und konnte daher nur mit sterisch gehinderten Alkoholen gekuppelt werden. Ester, Ketone, Cyangruppen, primäre und sekundäre Amine sowie Aldehyde wurden in der Kreuzkupplung toleriert, die mithilfe eines $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /*S*-Phos-Katalysatorsystems bei 25 °C durchgeführt wurde.

Die direkte Metallierung von Arenen ist ein hoch aktives Forschungsgebiet, und das Hauptziel besteht in der selektiven Funktionalisierung aromatischer Ringe ohne die Notwendigkeit einer vorhergehenden Substratfunktionalisierung. Herkömmliche Basen wie Alkylolithiumverbindungen (RLi) oder Lithiumamide (R_2NLi)^[162] sind zwar wirkungsvoll, tolerieren aber nur wenige funktionelle Gruppen.^[163] Die von Eaton und Mitarbeitern^[164] entwickelten Magnesiumbasen vom Typ (TMP)MgX fanden großes Interesse, nachdem nachgewiesen wurde, dass die entsprechenden Arylmagne-

siaie eine Reihe von Elektrophilen wie Ester, Nitrile und Ketone tolerieren.^[165] Ihre mäßige Löslichkeit^[166] und geringe kinetische Basizität schmälern jedoch das Anwendungsspektrum.^[167] Interessanterweise fanden Knochel und Mitarbeiter, dass die Zugabe von LiCl zur Bildung gemischter Mg/Li-Basen mit höherer Stabilität und kinetischer Basizität sowie einer besseren Tolerierung funktioneller Gruppen führt. Durch die Reaktion von *i*PrMgCl·LiCl mit TMPH hergestelltes (TMP)MgCl·LiCl ermöglichte die glatte Magnesierung von Aryl- und Heteroarylspezies mit Ester-, Nitril-, Keton- und Halogenidgruppen.^[165a,b] Die magnesierten Verbindungen lieferten mit einer Reihe von Elektrophilen die entsprechenden Kreuzkupplungsprodukte in hohen Ausbeuten.

Die kürzlich von Mulvey und Mitarbeitern aufgeklärte Kristallstruktur von (TMP)MgCl·LiCl offenbart den synergistischen Effekt von Li und Mg, der den gemischten Basen ihre besondere Metallierungsfähigkeit verleiht.^[168] Trotz ihrer Effizienz sind (TMP)MgCl·LiCl und andere 'at-Basen^[169] nicht kompatibel mit bestimmten Heteroarenen^[170] und den empfindlicheren Nitro- und Aldehydgruppen.

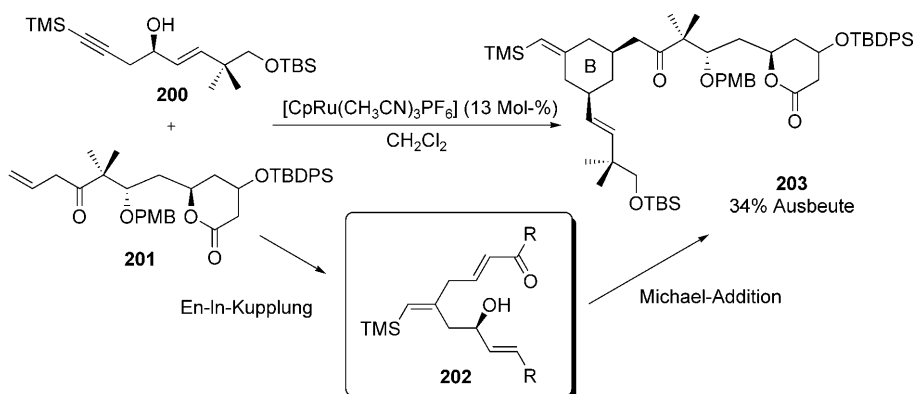
In einer 2007 veröffentlichten Studie wurde ein Weg aufgezeigt, um diese Einschränkungen zu umgehen. Die neutrale Base (TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl (**195**) wurde eingeführt, die eine problemlose Zinkierung von (Hetero)arenen in Gegenwart von Aldehyd- oder Nitrogruppen ermöglicht.^[171] Die zinkierten Nucleophile konnten in hohen Ausbeuten mit einer Reihe von Elektrophilen gekuppelt werden und lieferten präparativ wertvolle, dicht funktionalisierte Arene. Beispielsweise führte die Umsetzung von 3-Formylbenzothiophen (**196**) mit **195** in 15 min bei 25 °C zum zinkierten Nucleophil **197**, das mit einer Reihe von Elektrophilen wie I₂ sowie mit der Negishi-Kreuzkupplung kompatibel war und die funktionalisierten heterocyclischen Aldehyde **199** bzw. **198** in guten Ausbeuten lieferte (Schema 82). Wie zuvor schon berichtet wurde, war die Kombination der



Schema 82.

Lewis-Säuren MgCl₂ und LiCl, die Komponenten dieser komplexen Base sind, unentbehrlich für das Erreichen einer hohen kinetischen Basizität und Löslichkeit in THF. Die neutrale Spezies **195** toleriert empfindliche funktionelle Gruppen besser als andere Basen, die ihre hohe Aktivität aus ihrem 'at-Charakter beziehen.

Die Synthese von Bryostatin nach Trost und Dong ist ein Beispiel für den präparativen Nutzen von chemoselektiven Umwandlungen mit Alkinen.^[172] Eine Sequenz aus ruthenium- und palladiumkatalysierten chemoselektiven Transformationen ermöglichte die bis dato kürzeste bekannte Synthese dieses Naturstoffs. In der ersten Stufe wird der B-Ring des Moleküls in einer rutheniumkatalysierten Tandem-Alken-Alkin-Kupplung der Bausteine **200** und **201** mit anschließender intramolekularer Michael-Addition der Zwischenstufe **202** aufgebaut (Schema 83). Das erwünschte *cis*-

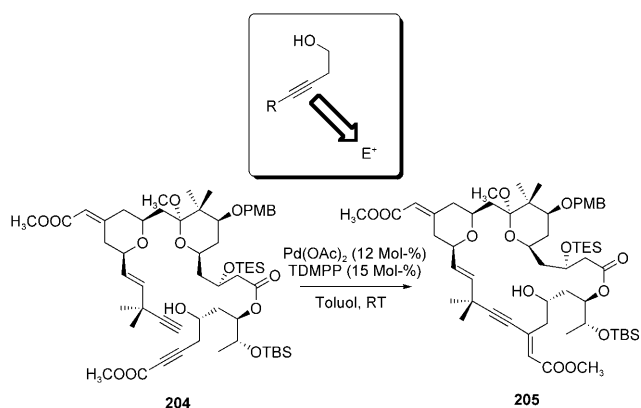


Schema 83.

Tetrahydropyran **203** entsteht mit einer Ausbeute von 34 % (80 % umsatzbereinigt).^[173] Die Reaktion funktioniert trotz der Anwesenheit mehrerer empfindlicher Gruppen, darunter ein PMB/Silylether, ein β,γ -ungesättigtes Keton, ein sechsgliedriges Lacton und ein ungeschützter Allylalkohol.

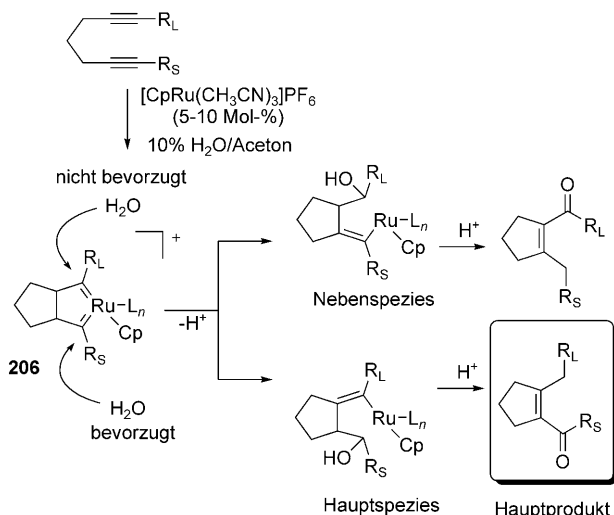
In den abschließenden Stufen der Synthese wendeten die Autoren eine Pd-katalysierte Alkin-Alkin-Kupplung als effiziente, atomökonomische Methode zum Aufbau des Makrocyclus an. In Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 Mol-%) und Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphan (15 Mol-%) tritt eine Makrocyclisierung von **204** zu **205** mit 56 % Ausbeute ein (Schema 84). Der Mechanismus beginnt mit der chemoselektiven Insertion von Pd in die endständige C-H-Bindung des Alkins, gefolgt von einer Carbometallierung des disubstituierten Alkins unter Bildung einer Vinyl-Pd-Hydridspezies. Eine anschließende reduktive Eliminierung erzeugt den erwünschten Makrocyclus und bestimmt auch die Geometrie des neu gebildeten Olefins. Die Reaktion verläuft trotz der dichten Funktionalisierung von **204** mit relativ hoher Ausbeute.

Trost und Mitarbeiter entwickelten kürzlich auch eine rutheniumkatalysierte hydratisierende Cyclisierung von Diinen zu cyclischen Enonen.^[174] Die Umsetzung von 1,6- und 1,7-Diinen in Gegenwart katalytischer Mengen $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ in Aceton/ H_2O lieferte die entsprechenden



Schema 84.

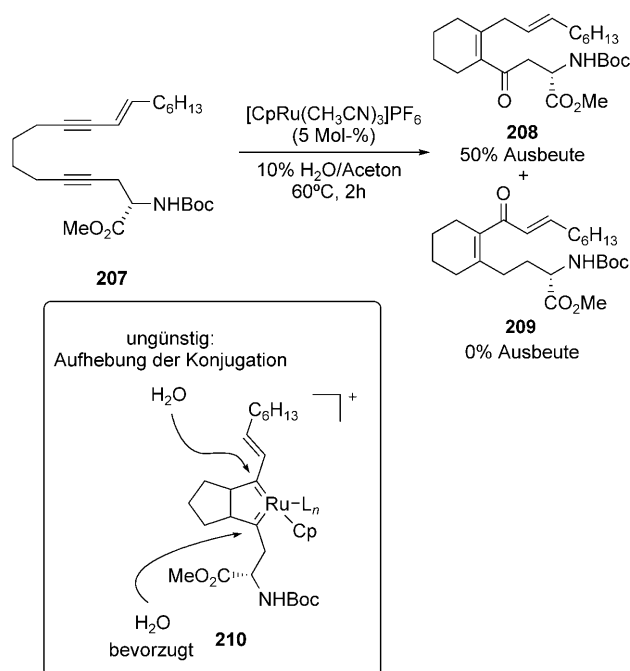
fünf- und sechsgliedrigen cyclischen Enone. Für den Mechanismus wurde die anfängliche Bildung des Ruthenacyclodiens (**206**) vorgeschlagen, der sich ein Angriff von Wasser und eine Eliminierungsreaktion zur Regeneration des Katalysators und Freisetzung des Produkts anschließt (Schema 85). Bei



Schema 85.

Einsatz unsymmetrischer Diene hing die Chemoselektivität hochgradig von der sterischen Umgebung des Ruthenacyclus ab, wobei der Angriff von Wasser vorzugsweise an der weniger gehinderten Position erfolgte.

Unsere Überlegung war wie folgt: Falls dem so wäre, dass der Angriff des Wassers hauptsächlich von sterischen Einflüssen bestimmt wird, hätte die Methode nützlich sein können, um ein Schlüsselintermediat in der Synthese des tricyclischen Alkaloids Cyclindricin C herzustellen. Jedoch führte die Umsetzung der Cyclisierungsvorstufe **207** mit $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ nur zur Isolierung des unerwünschten Enons **208**, während die Bildung des erwarteten Produkts **209** gänzlich ausblieb – und dies ungeachtet der Tatsache, dass die Vinylgruppe kleiner ist als die β -verzweigte Alkylkette (Schema 86).^[175] Die Vermutung war, dass diese ungewöhnliche Umkehrung der Chemoselektivität daher rührt, dass durch den Angriff des Wassers in Nachbarschaft zur „klei-

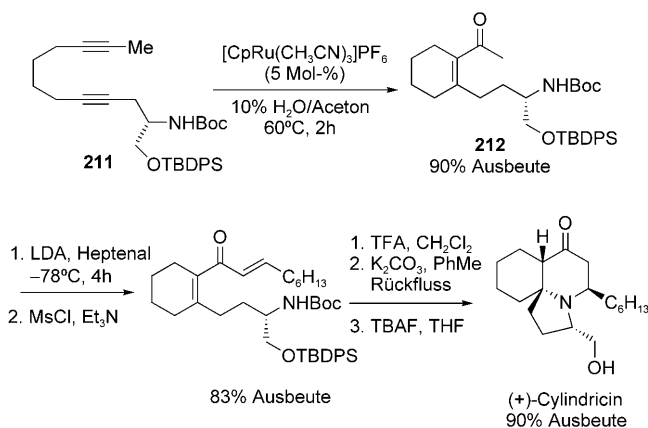


Schema 86.

neren“ Olefingruppe in der Zwischenstufe **210** die elektronische Konjugation unterbrochen wird.

Nach Austausch der Vinyl- durch eine Methylgruppe in **211** konnte das erwünschte Isomer (**212**) mit hoher Ausbeute gewonnen werden (Schema 87). Es zeigt sich klar, dass sterische Effekte allein nicht ausreichen, um die Chemoselektivität der Cyclisierung vorherzusagen. Elektronische Überlegungen müssen ebenfalls hinzugezogen werden. Eine Aldolisierungs-/Dehydrierungs-Sequenz gefolgt von einer doppelten konjugierten Addition nach Molander et al.^[176] sowie die Deprotonierung mit TBDPS vervollständigten die Synthese von (+)-Cyclindricin C.

Die außergewöhnlich gute Verträglichkeit der Goldkatalyse mit funktionellen Gruppen sowie ihre besondere Reaktivität gegenüber ungesättigten C-C-Bindungen sind von großem Interesse für die Synthesechemie.^[177] Platinkatalysa-



Schema 87.

toren zeigen häufig ein den Goldkatalysatoren ähnliches Verhalten und führen zur Bildung ähnlicher Produkte. Besonders interessant sind daher solche Fälle, in denen Au und Pt divergente Reaktivitäten aufweisen.^[178] Fensterbank, Malacria und Mitarbeiter demonstrierten dieses Konzept bei der Umsetzung von hydroxylierten 1,5-Alleinen in Gegenwart von Pt- und Au-Katalysatoren, die grundverschiedene Reaktionen bewirken.^[179] Pt^{II/IV}-Salze zeigten eine bemerkenswerte Affinität für die Alkinkomponente, während sich die Au^I-Katalysatoren eher als allenophil erwiesen. Auf diese Weise konnten ausgehend vom selben Substrat zwei unterschiedliche Kohlenstoffgerüste mit vollständiger Chemoselektivität erzeugt werden. Die Umsetzung von **213** mit katalytischen Mengen PtCl₂ oder PtCl₄ führte ausschließlich und in guten Ausbeuten zur Bildung des Bicyclus **214**, während die Reaktion des gleichen Substrats mit [AuCl(PPh₃)]/AgSbF₆ zu **215** führte (Schema 88). Die Reaktion von **213** mit PtCl₂ beginnt mit der Aktivierung des Alkins und einem intramolekularen Angriff durch die interne Allendoppelbindung. Eine anschließende 1,2-Hydridwanderung ergibt unter Regeneration des Katalysators das Bicyclo[3.1.0]hexan **214** in guter Ausbeute. Mit [Au(PPh₃)]⁺ beginnt die Umsetzung von **213** mit einer ungewöhnlichen Aktivierung des Allens und dem nucleophilen Angriff durch die Hydroxygruppe. Das Produkt **215** wird in einer Reaktionssequenz gebildet, die analog bei der Bildung von β -Hydroxyallen beobachtet wurde.^[180]

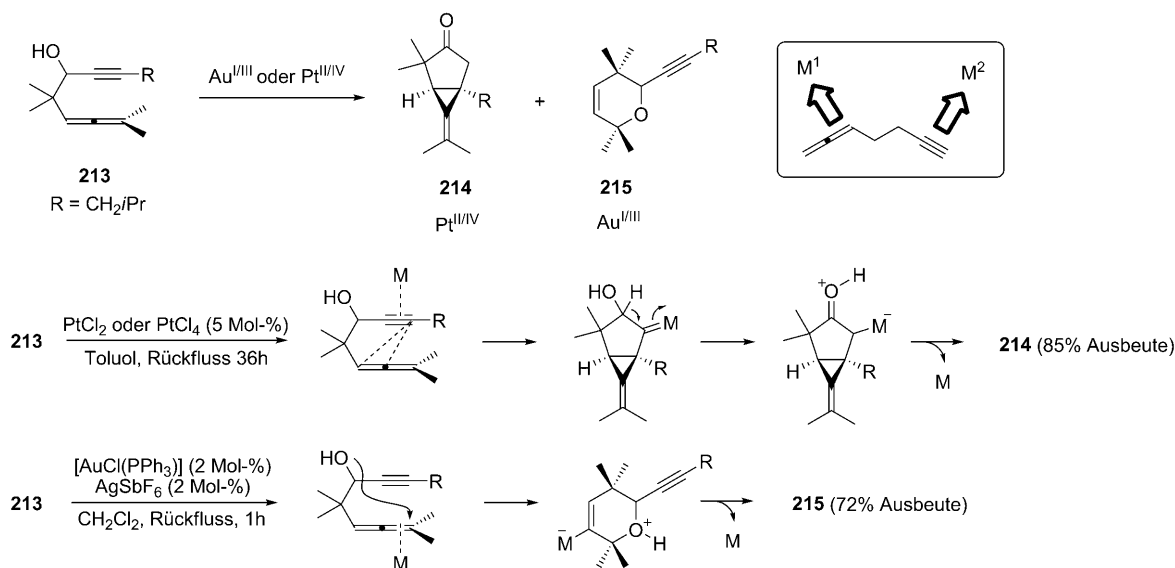
Die Bildung von **215** in Gegenwart von [Au(PPh₃)]⁺ war unabhängig davon, ob Toluol oder CH₂Cl₂ als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Mit AuCl oder AuCl₃ als Katalysator wurde in Toluol das Produkt **214** erhalten, in CH₂Cl₂ dagegen **215**. Die Chemoselektivität hängt also nicht nur von der Wahl des Katalysators ab, sondern auch vom Lösungsmittel. Offenbar ist der aktive Katalysator, der aus [Au(PPh₃)]⁺ gebildet wird, in Toluol und in CH₂Cl₂ identisch, sodass die gleichen Produkte resultieren. In Abwesenheit eines stabilisierenden Liganden (PPh₃) könnten sich die aktiven Spezies, die aus AuCl

und AuCl₃ gebildet werden, lösungsmittelabhängig unterscheiden.

Die Olefinmetathese ist eine der leistungsfähigsten Reaktionen in der organischen Synthese. Entscheidend für die erfolgreiche Anwendung der Olefinmetathese in zahlreichen Synthesen komplexer Moleküle war die Entwicklung von Rutheniumkatalysatoren, die vielfältige funktionelle Gruppen tolerieren können, durch Grubbs und Mitarbeiter. In vielen dieser Fälle wird eine Ringschlussmetathese (RCM) zum hoch selektiven Aufbau einer bestimmter Ringstruktur verwendet. Die generelle Selektivität der RCM, die durch die räumlichen Nähe der reagierenden Olefingruppen zustande kommt, kann auf die Kreuzmetathese (CM) nicht ohne weiteres übertragen werden. Äquimolar eingesetzte Olefine ergeben oft statistische Mischungen homo- und heterodimerisierter Produkte, was die Ausbeute eines spezifischen Produkts empfindlich einschränkt.

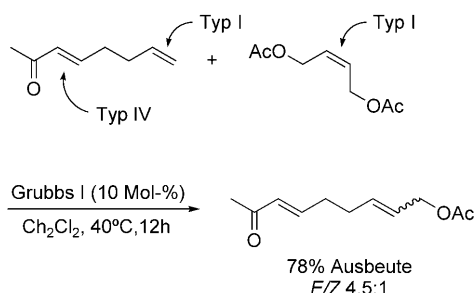
Zur Lösung dieses Problems entwickelten Grubbs und Mitarbeiter eine Reihe empirischer Regeln, um den Verlauf von Kreuzmetathesen vorhersagen zu können.^[181] Der Ansatz beruht auf der Kategorisierung von Olefinen in vier Klassen anhand der Geschwindigkeiten ihrer Homodimerisierung und ihrer Selbstmetathese. Bei Typ-I-Olefinen verläuft die Homodimerisierung schnell, bei Typ-II-Olefinen langsam. Typ-III-Olefine homodimerisieren nicht, und Typ-IV-Olefine bleiben gänzlich unbeteiligt und deaktivieren auch den Katalysator nicht. Die Geschwindigkeiten der Homodimerisierung korrelieren mit der CM-Reaktivität und hängen von der Elektronendichte und der sterischen Hinderung insbesondere an der Allylposition und den Olefinsubstituenten ab.

Für die Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation fallen endständige Olefine und ungehinderte allylische Alkohole typischerweise in die Typ-I-Kategorie, während Acrylate und Enone als Typ II klassifiziert werden. 1,2-Disubstituierte und sterisch wenig anspruchsvolle trisubstituierte Olefine werden Typ III zugeordnet, während sehr elektronenarme Olefine wie Vinylnitroolefine zum Typ IV



Schema 88.

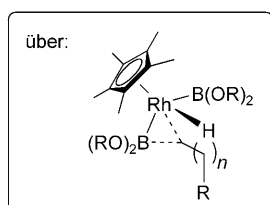
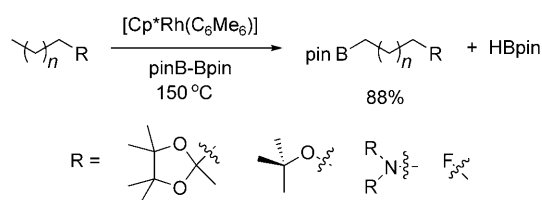
gehören. Eine derartige Klassifizierung gestattet die Vorhersage und Entwicklung chemoselektiver CM-Reaktionen. Beispielsweise verläuft die Reaktion zweier Typ-I-Olefine in Gegenwart eines Typ-IV-Olefins reibungslos mit einem Grubbs-Katalysator der ersten Generation (Schema 89).



Schema 89.

5. Metallkatalysierte C-H-Aktivierung

Die selektive, Übergangsmetallkatalysierte Funktionalisierung nicht-aktivierter C-H-Bindungen ist ein erstrangiges Forschungsgebiet. Ein Beispiel sind die von Hartwig und Mitarbeitern entwickelten Rhodiumkatalysatoren, die die hochselektive Borylierung nicht-aktivierter Alkane an der terminalen CH₃-Gruppe vermitteln (Schema 90).^[182] Bei der



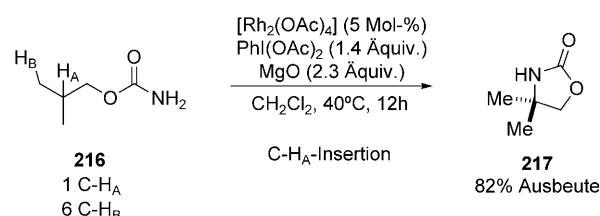
Schema 90.

Reaktion wird ein Borylfragment vom eingesetzten Dibor-reagens (pinB-Bpin) auf das Metallzentrum übertragen, und aus der gebildeten Organometall-Zwischenstufe entsteht das funktionalisierte Produkt durch reduktive Eliminierung der C-B-Bindung. Mechanistische Studien deuten auf die Beteiligung einer Metall-Bor-Spezies am C-H-Aktivierungsschritt hin. DFT-Rechnungen weisen außerdem auf die wichtige Rolle eines unbesetzten p-Orbitals am Bor im Verlauf des C-H-Aktivierungsprozesses hin.

Die katalytische, hoch chemoselektive Insertion von Stickstoff in C-H-Bindungen hat sich zu einer leistungsfähigen Methode zum Aufbau von C-N-Bindungen entwickelt.^[183] Begründet wurde das Gebiet mit einer bahnbrechenden

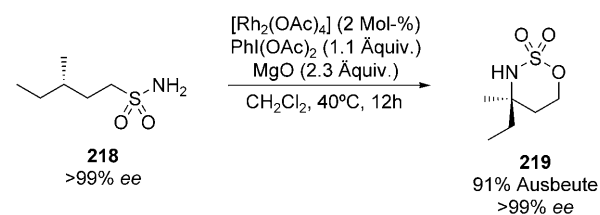
Studie von Kwart und Khan, die darin die metallkatalysierte C-H-Insertion eines durch kupferkatalysierte Zersetzung von Benzolsulfonamid in Cyclohexan erzeugten Nitrens beschrieben.^[184] In nachfolgenden Arbeiten führten Breslow und Gellman Iminoiodinane als Metallnitren-Vorstufen für die intramolekulare C-H-Aminierung ein, wobei dimere Rh-Komplexe als effiziente Katalysatoren identifiziert wurden.^[185] Müller et al. untersuchten die intermolekulare C-H-Aminierung mit stabilen Tosyl- und Nosyl-funktionalisierten Iminoiodinanen, akzeptable Ausbeuten erforderten jedoch große Überschüsse des Alkans.^[186] Etliche der Probleme, die mit der Isolierung und Aufreinigung nicht-stabiler Iminoiodinane verbunden sind,^[187] konnten durch ein von Che und Mitarbeitern entwickeltes Verfahren umgangen werden, das die Bildung von Nitrenen aus TsNH₂ und PhI-(OAc)₂ in Gegenwart eines Mn-Porphyrinkatalysators umfasst.

Eine enorm praktische C-H-Aminierung mithilfe von Metallnitrenen wurde durch Du Bois und Mitarbeiter beschrieben, die in einem hoch chemo- und stereoselektiven Prozess z.B. das Oxazolidinon **217** durch intramolekulare C-H-Aminierung des Carbamats **216** synthetisierten (Schema 91).^[189] Bei der reaktiven Spezies handelt es sich



Schema 91.

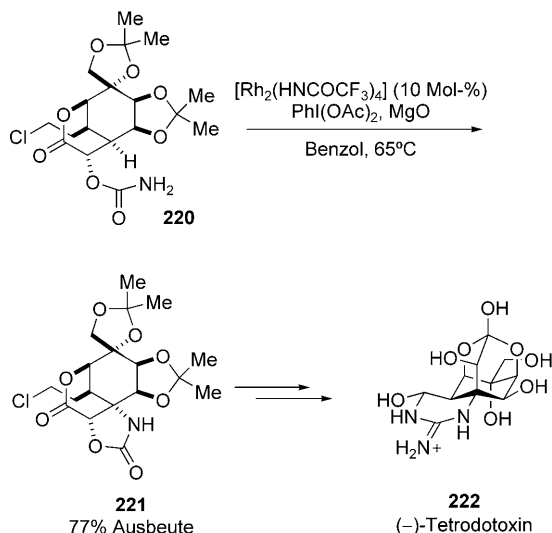
vermutlich um ein Rh-Nitren-Intermediat, das aus einem bei der Reaktion zwischen Carbamat und einem hypervalenten Iodreagens gebildeten Iminoiodinan stammt. Die Insertion verläuft chemoselektiv an der elektronenreichsten C-H-Bindung, weshalb tertiäre vor sekundären C-H-Bindungen bevorzugt werden – trotz der oftmals großen statistischen Präferenz für letztere Gruppierung. Die gleiche Selektivität tritt auch bei Sulfamaten wie **218** auf,^[190] außer dass in diesem Fall eine Bildung des sechsgliedrigen Produkts **219** bevorzugt wird (Schema 92).^[191] Die Erhaltung der Konfiguration am reagierenden Kohlenstoff deutet auf einen Insertionsweg über ein Singulett-Nitren hin, der analog ist zur Insertion von Rh-Carbenen (aus Diazoverbindungen) in C-H-Bindungen.^[192] Als Bestätigung dieser Hypothese ergab eine DFT-Studie von



Schema 92.

Che, Philips und Zhao, dass ein konzertierter, synchroner Reaktionsweg mit einer Singulett-Rh-Nitrenspezies eine geringere Aktivierungsenergie aufweist als der alternative, stufenweise Diradikalweg.^[193]

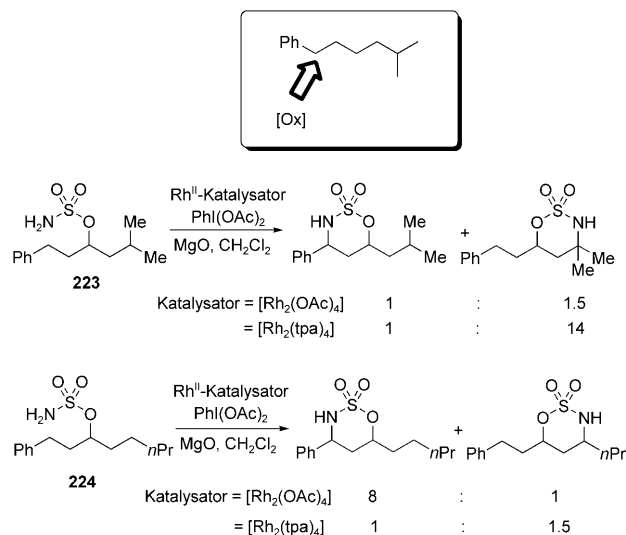
Du Bois und Mitarbeiter verwendeten diese C-H-Aminierungsmethode zur Synthese des Naturstoffs Tetrodotoxin (**222**), einem potenten Neurotoxin aus dem Japanischen Ku-



Schema 93.

gelfisch.^[194,195] Ein später Schlüsselschritt der Synthese ist die Installierung des anspruchsvollen tetrasubstituierten Carbinolamins in dem komplexen Substrat **220**, die mithilfe eines modifizierten Rh-Katalysators in guten Ausbeuten gelang, und dies trotz der Anwesenheit mehrerer reaktiver Ether-C-H-Bindungen.^[196] Die weitere Umsetzung des resultierenden Intermediats **221** ergab (–)-Tetrodotoxin (Schema 93).

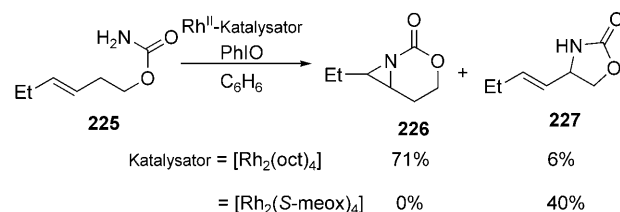
Die relativen Geschwindigkeiten der Oxidation von C-H-Bindungen lieferten nützliche Einblicke in den Ursprung der Chemoselektivität. Unter Verwendung verschiedener Rh-Tetracarboxylat-Katalysatoren wurde für eine Serie von Sulfamaten, die mit unterschiedlichen C-H-Bindungen in den γ - und γ' -Positionen substituiert waren, folgende Reaktivitätsabfolge für die Aminierung ermittelt: tertiäres C-H > Ether-C-H \approx benzyliches C-H > sekundäres C-H \gg primäres C-H. Die meisten Katalysatoren lieferten den gleichen Chemoselektivitätssinn, und die Aminierung folgte im Allgemeinen dem obigen Reaktivitätsprofil. In einem hoch interessanten Fall führte jedoch der Austausch des Liganden zu einer vollständigen Umkehrung der Selektivität. Beim Sulfamat **223** war erwartungsgemäß die prototypische *tert*-C-H-Insertion gegenüber der benzylichen C-H-Insertion unabhängig vom verwendeten Katalysator bevorzugt. Dagegen hing die Chemoselektivität bei der Aminierung von **224** von der Wahl des Katalysators ab, und unter bestimmten Bedingungen war nun eine *sec*-C-H-Oxidation gegenüber der benzyliche C-H-Oxidation bevorzugt (Schema 94). Diese Beobachtung verdeutlicht, dass die Reaktivität der meisten Substrate hauptsächlich von elektronischen Faktoren bestimmt wird, sterische Effekte aber bei bestimmten Substrat-



Schema 94.

Katalysator-Kombinationen die intrinsischen elektronischen Trends überkompensieren können.

Aus der Eigenschaft von Nitrenspezies, mit Olefinen durch Aziridinierung zu reagieren, ergibt sich eine interessante Möglichkeit für chemoselektive Umsetzungen homoallylischer Substrate, die sowohl allyliche C-H-Oxidationen

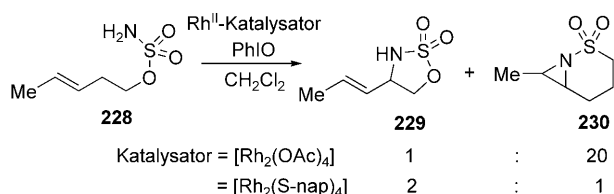


Schema 95.

als auch Aziridinierungen eingehen können. Nach Erzeugung einer reaktiven Nitrenspezies aus dem homoallylischen Carbamat **225** isolierten Hayes und Mitarbeiter sowohl das Produkt **226** der allylichen Oxidation als auch das Aziridinierungsprodukt **227**,^[197] wobei die Wahl des Liganden erneut einen starken Einfluss auf die Produktverteilung ausübte (Schema 95): Carboxylatliganden erzeugten vorwiegend Aziridinierungsprodukte, während Carboxamidate eher zu Produkten der allylichen Oxidation führten.

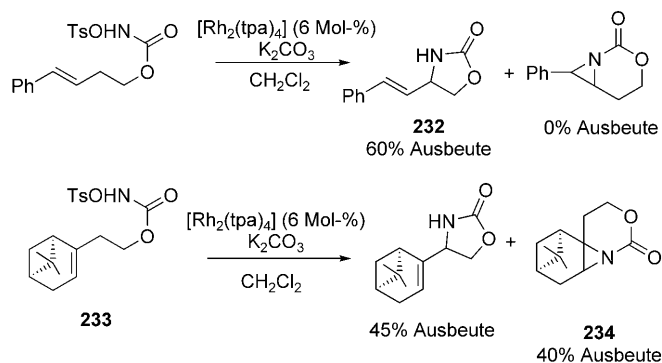
Du Bois und Mitarbeiter fanden bei Untersuchungen des homoallylischen Sulfamats **228** einen ähnlichen Trend. Mit einem Rh-Carboxylatkatalysator war die Aziridinierung (unter Bildung des Sechsrings **230**) gegenüber der allylichen Oxidation (**229**) deutlich bevorzugt (Schema 96).

Bei ihren Studien über iodfreie Rh-Nitren-Insertionen fanden Lébèl und Mitarbeiter, dass die Wahl des Substrats unabhängig von der Ligandenauswahl einen ausgeprägten Effekt auf die Chemoselektivität haben kann.^[198] Beispielsweise führte der katalytische Abbau von Tosylcarbammat in Gegenwart von $[\text{Rh}_2(\text{tpa})_4]$ (tpa = Triphenylacetat) aus-



Schema 96.

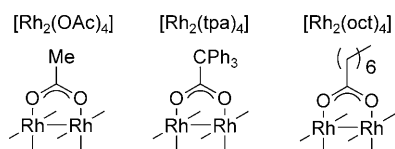
schließlich zur Bildung des C-H-Oxidationsprodukts **231**. Dagegen wurde mit einem elektronenreicheren Olefin (**232**) mit dem gleichen Katalysator eine beträchtliche Menge des Aziridins **233** erhalten (Schema 97).



Schema 97.

In der Summe legen diese Ergebnisse den Schluss nahe, dass bei konkurrierenden C-H-Zentren eine Chemoselektivität für die Aminierung der elektronenreichsten C-H-Bindung besteht. Dennoch darf über sterische Faktoren nicht hinweggesehen werden, da sie in einigen Fällen die elektronischen Faktoren übertreffen können. Bei der Entscheidung zwischen allylischer Oxidation und Aziridinierung scheinen Rh-Carboxylate die Aziridinierung zu bevorzugen, während Rh-Amidate die allylische Oxidation begünstigen (Abbildung 6).

Rh-Carboxylat-Katalysatoren:



Rh-Carboxamidat-Katalysatoren:

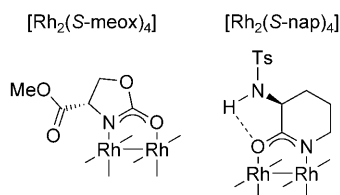
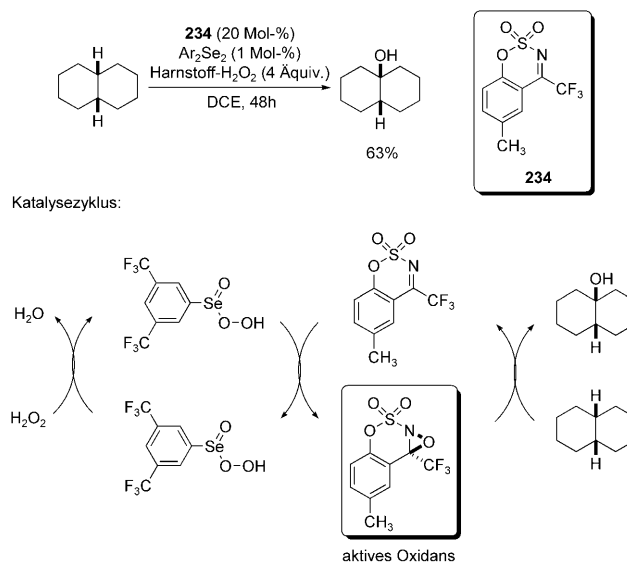


Abbildung 6.

Du Bois und Mitarbeiter berichteten über ein leicht zugängliches, stabiles, kristallines Oxaziridin, das für eine selektive Oxidation nicht-aktivierter *tert*-C-H-Bindungen geeignet ist, und zeigten erstmals, dass für eine solche Reaktion eine katalytische Umsetzung erreicht werden kann (Schema 98).^[199,200] Der Katalysator wurde in situ durch

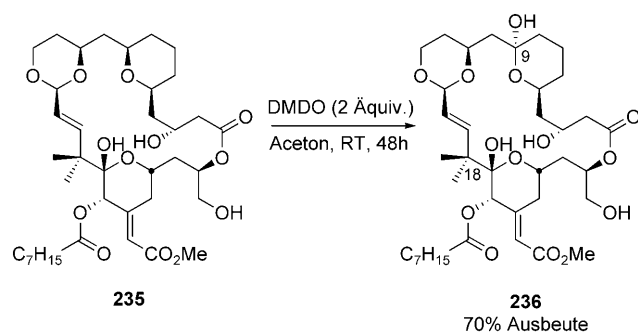


Schema 98.

Einwirkung perseleniger Säure erzeugt, die ihrerseits aus Harnstoff- H_2O_2 mit katalytischen Mengen Bis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)diselenid (Ar_2Se_2) erhalten wurde. Nach Oxidation des Alkans durch den Katalysator wird das erzeugte Imin reoxidiert und ermöglicht dann die katalytische Umsetzung. Die Substratoxidation fand an der elektronenreichsten C-H-Bindung unter Konfigurationserhaltung statt und lieferte optisch reine tertiäre Alkohole.^[201] Der Katalysator wies außerdem eine hohe Aktivität bei der Epoxidierung von Alkenen auf. Wenngleich das Konzept der Oxaziridin-vermittelten selektiven Oxidation bereits bekannt ist,^[202] bietet dieses neuartige 1,2,3-Benzoxathiazin-2,2-dioxidgerüst, das dem Molekül **234** zugrundeliegt, doch beispiellose Möglichkeiten für die Katalysatormodifizierung und Feinabstimmung durch Variieren der Substituenten am aromatischen Ring. Eine Feinabstimmung des Katalysators könnte weitere Perspektiven für die selektive Oxidation funktioneller Gruppen eröffnen.

Für selektive Oxidationen an empfindlichen und dicht funktionalisierten Molekülen kommen Oxidationsmittel wie Dimethyldioxiran (DMDO), das mit zahlreichen funktionellen Gruppen wie Alkenen,^[203] Alkoholen,^[204] Kohlenwasserstoffen^[205] und Ethern^[206] reagiert, für gewöhnlich nicht in Frage. Trotz dieser Tatsache erzielten Wender und Mitarbeiter eine bemerkenswerte Selektivität bei der späten Oxidation von Bryostat-Analoga mit DMDO.^[207] Die Behandlung von **235** mit 2 Äquivalenten frisch präpariertem DMDO führte zur stereospezifischen C-H-Oxidation an der C9-Position und lieferte **236** trotz Anwesenheit vieler weiterer empfindlicher Gruppen, inklusive zweier Alkene, mehrerer

Etherbindungen, einer freien primären Hydroxygruppe und tertiärer C-H-Bindungen, die alle als hoch oxidationsempfindlich gelten (Schema 99). Mit Blick auf den hochgradig



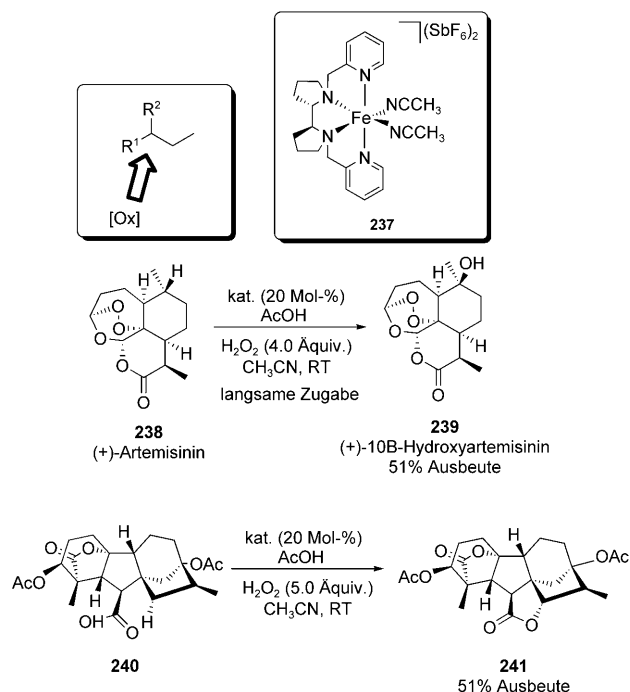
Schema 99.

elektrophilen Charakter von DMDO^[208] ist es nicht überraschend, dass es zu keiner Epoxidierung des acrylischen Esteralkens kam. Darüber hinaus könnte die geminale Dimethylgruppe an C17 zusätzlichen sterischen Schutz gegen die Oxidation des angrenzenden Alkens bieten. Die Oxidation des primären Alkohols unterbleibt mit hoher Wahrscheinlichkeit aus kinetischen Gründen. Für die übrigen empfindlichen Zentren lässt sich allerdings nicht ohne weiteres erklären, warum es zu keinen unselektiven Oxidationen kommt. Eine Möglichkeit könnte sein, dass einige Bereiche des Moleküls aufgrund von konformativer Starrheit sterisch „verborgen“ bleiben und auf diese Weise geschützt sind.

Eisenkomplexe spielen eine essenzielle Rolle bei natürlichen selektiven Kohlenwasserstoffoxidationen.^[209] Beispielsweise oxidiert das Häm-haltige Cytochrom P450 bei der Biosynthese des Hormons Progesteron selektiv die lange aliphatische Seitenkette des Cholesterins.^[210] Die Anwendung dieser fragilen Biokatalysatoren in einer Laborumgebung ist jedoch nicht praktikabel, und daher wurde ein beachtlicher Aufwand um die Entwicklung biomimetischer Häm-^[211] und Nicht-Häm-Eisenkatalysatoren betrieben.^[212] Als Ersatzliganden für Häm wurden vor allem Pyridine und andere cyclische Amine erforscht. Frühe Arbeiten über Fe-katalysierte C-H-Oxidationen mit diesem Ligandentyp wurden von Tabushi et al.^[213] sowie Barton et al.^[214,215] durchgeführt, viele aktuelle Studien stammen von Que und Mitarbeitern.^[216]

White und Chen beschrieben kürzlich einen hoch selektiven Fe^{II}-Katalysator **237** für die Oxidation tertiärer C-H-Bindungen in komplexen Molekülen.^[217] Ein komplexes Zusammenspiel aus sterischen, elektronischen und dirigierenden Effekten bestimmt letztlich, an welcher Stelle im Substrat die Oxidation stattfindet. Ein Fallbeispiel ist das Antimalaria-Medikament (+)-Artemisinin (**238**), das fünf tertiäre C-H-Bindungen und eine *endo*-Peroxyfunktion enthält, von der man weiß, dass sie für eine Fe^{II}-vermittelte Spaltung anfällig ist.^[218] (+)-Artemisinin wird durch **237** selektiv an der elektronenreichsten und sterisch am wenigsten gehinderten C10-H-Bindung oxidiert. (+)-10 β -Hydroxyartemisinin (**239**) wurde als Hauptprodukt in 51 % Ausbeute isoliert.

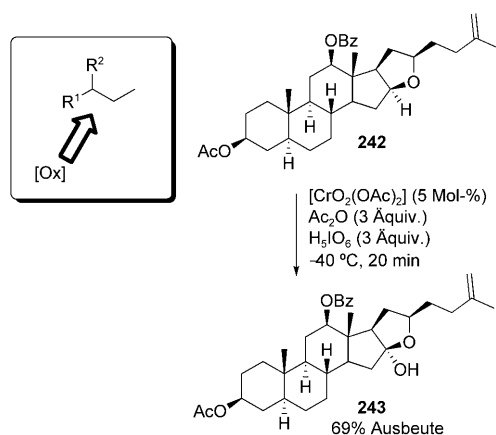
Eine Oxidation von *sec*-C-H-Bindungen wurde im Rahmen der diastereoselektiven Lactonisierung des Tetrahydrogibbellerinsäure-Analogons **240** erzielt, wobei die Anwesenheit der dirigierenden Carboxylatgruppe den üblichen Trend zur Oxidation tertiärer Zentren aufhob. Das Oxidationsprodukt **241** wurde in 51 % Ausbeute gewonnen (Schema 100). Das nicht-optimierte Verfahren erforderte die



Schema 100.

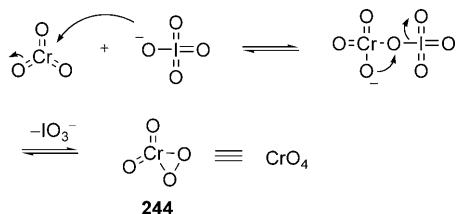
dreimalige iterative Zugabe von Katalysator und Oxidationsreagens, um vernünftige Umsätze zu erzielen. Außerdem musste nicht-umgesetztes Substrat durch Flash-Chromatographie aufgereinigt und erneut in die Reaktion eingesetzt werden. In einem verbesserten Verfahren werden zwei getrennte Lösungen des Katalysators und des Oxidationsmittels gleichzeitig über die Dauer von 45 min der Reaktionsmischung zugesetzt,^[219] wodurch Substratrückgewinnung und iterative Zugabe entfallen. Allerdings muss dieser praktische Vorteil mit einer höheren Katalysatorkonzentration erkauft werden (statt 15 % bei iterativer Zugabe nun 20 %).

Eine Veröffentlichung von Fuchs und Lee beschreibt die Oxidation von **242** zum Halbacetal **243** unter Katalyse durch die Cr^{VI}-Spezies [CrO₂(OAc)₂] mit Periodsäure als terminalem Oxidationsmittel bei -40 °C (Schema 101).^[220] Trotz der Gegenwart von Olefingruppen verläuft die C-H-Oxidation mit 69 % Ausbeute. Berechnungen durch Rösch et al. wiesen darauf hin, dass die zuvor unbekannte Monoperoxo-Cr^{VI}-Spezies weniger epoxidationsanfällig war als ähnliche Mo^{VI}- oder W^{VI}-Komplexe.^[221] Die Anwendung der Methode ist durch die stark sauren Bedingungen, die für die Chrom-Katalyse benötigt werden, limitiert. Ebenfalls Fuchs et al. entwickelten daher eine mildere, allerdings stöchiometrische Chrom-vermittelte Reaktion, die eine bessere Tolerierung funktioneller Gruppen zeigt. Das aktive C-H-Oxidans war



Schema 101.

vermutlich die neutrale CrO_4 -Spezies **244**, die in der Reaktion zwischen CrO_3 und Bu_4NIO_4 erzeugt wurde (Schema 102). Dieser neutrale Monoperochromkomplex, der Ähnlichkeiten mit Dioxiranen aufweist, toleriert Acetat-, Benzoat-,

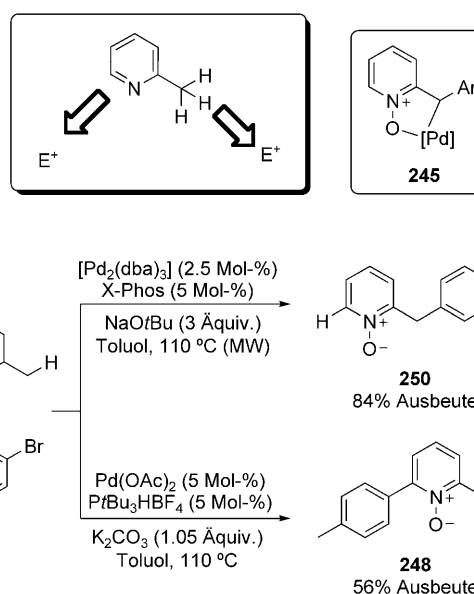


Schema 102.

TBDPS- und Tosylatgruppen. Besonders wichtig ist, dass die Olefin- und Iodidgruppen, die durch DMDO und *m*CPBA (*meta*-Chlorbenzoesäure) oxidiert wurden, von dieser chemoselektiven Transformation unbeeinflusst bleiben. Oxidationen in Gegenwart von Olefinen und Iodiden verliefen in hohen Ausbeuten (84% bzw. 73%), vermutlich in einem konzertierten Dreizentren-Zweielektronen-Prozess unter Oxenoid-Insertion.

Fagnou und Mitarbeiter fanden, dass Pyridin-*N*-oxide anstelle von metallorganischen 2-Pyridylspezies^[222] zur Synthese von 2-Arylpyridinen eingesetzt werden können.^[223] Die Oxidation des Pyridin-Stickstoffs erhöht enorm die Reaktivität des Moleküls in der 2-Position und ermöglicht so die direkte Arylierung ohne vorherige Funktionalisierung eines der Reaktionspartner. Interessanterweise verlief die direkte Arylierung von 2-methylierten Pyridin-*N*-oxiden mit schlechten Ausbeuten der sp^2 -Arylierung, was einer Vergiftung des Katalysators durch die Bildung von Palladacyclen des Typs **245** zugeschrieben wurde. Höhere Ausbeuten konnten durch Erhöhung des Pd/Ligand-Verhältnisses erzielt werden.

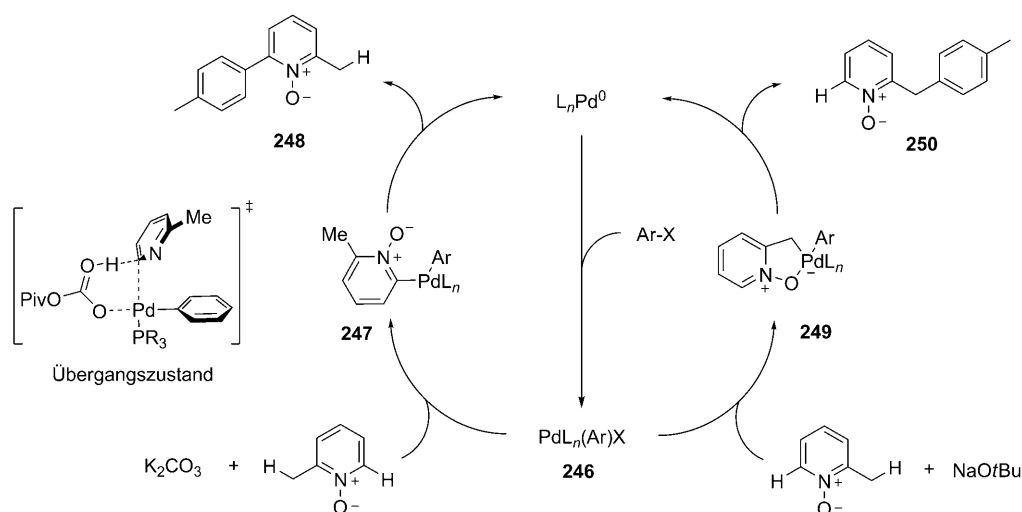
Wichtiger war jedoch, dass die Bildung von **245** auf einen möglichen Reaktionspfad für sp^3 -Arylierungen hindeutete, und tatsächlich konnten durch eine Neubetrachtung der Re-



Schema 103.

aktionsparameter Bedingungen für eine selektive sp^3 -Arylierung identifiziert werden (Schema 103). Dabei erwies sich die Wahl der Base als entscheidender Faktor für den Ort der Arylierung. Während die schwächere Base K_2CO_3 optimale Ausbeuten der sp^3 -Arylierung erbrachte, führte die stärkere Base NaOtBu vornehmlich zur sp^2 -Arylierung. Auf dieser Grundlage wurde ein Katalysezyklus vorgeschlagen (Schema 104), der mit der Insertion von Pd in die Aryl-Halogenid-Bindung unter Bildung der Zwischenstufe **246** beginnt und sich dann mit einem Palladierungsschritt fortsetzt. In Gegenwart der schwächeren Base K_2CO_3 wird nach dem vorgeschlagenen konzertierten Metallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus das acideste Zentrum im Molekül, die sp^3 -hybridisierte C-H-Bindung, deprotoniert.^[224] Die entstehende Zwischenstufe **247** bildet durch reduktive Eliminierung das sp^3 -arylierte Produkt **248**. In Gegenwart von NaOtBu wird die weniger acide sp^2 -C-H-Bindung unter Bildung des Palladacyclus **249** deprotoniert, was schließlich das Produkt der sp^2 -Arylierung, **250**, liefert.

Im Jahr 2006 veröffentlichten Stoltz und Mitarbeiter ihre Studien zur enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Amurensinin. Ein Hauptaspekt dieser Synthese war die Verwendung von hoch chemoselektiven Insertionen zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts. Die erste Insertion beinhaltete eine $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ -katalysierte Diazotierung^[225] mit anschließender selektiver C-H-Insertion in eine aromatische C-H_α-Bindung, wobei die Reaktion in der Umgebung zahlreicher potentieller Insertionsstellen wie *sec*- und *tert*-Positionen sowie einer weiteren *ortho*-C-H-Position stattfand (Schema 105). Die zweite C-C-Verknüpfung fand zwischen dem Insertionsprodukt **251** und der Arinvorstufe **252** statt, wobei das fortgeschrittene Intermediat **253** über die pentacyclische Zwischenstufe **254** entstand.^[226]



Schema 104.

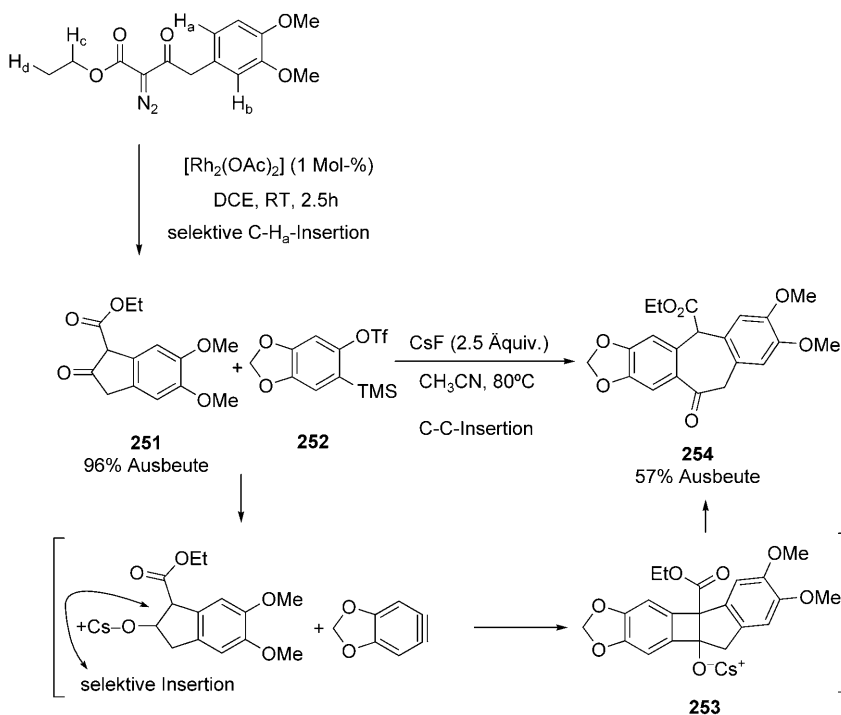
6. Zusammenfassung und Ausblick

Mangelnde Chemoselektivität ist ein klassisches Problem der chemischen Synthese, und die Suche nach den richtigen Bedingungen, die unter oftmals vielfältigen Reaktionswegen den richtigen Mechanismus selektieren können, kennt jeder Praktiker als ein mühsames Unterfangen. Unser Überblick über aktuelle Entwicklungen im Bereich chemoselektiver Prozesse zeigt zum einen die großen Fortschritte auf, die auf diesem Gebiet erzielt worden sind, verdeutlicht aber auch die Herausforderungen, die es noch zu bewältigen gilt.

Vor allem wird es immer mehr Bestrebungen geben, einen präparativen Nutzen aus der „immanenten“ Reaktivität organischer Moleküle abzuleiten. Für eine Reihe von Studien zeichnet sich jetzt schon ab, dass sie dereinst als bahnbrechend gelten werden.

Die Reaktionsbedingungen, die in den hier vorgestellten Beispielen verwendet werden, erfordern Reagentien, deren Komplexitäten von einfachen Brønsted-Säuren bis hin zu fein abgestimmten Metallkatalysatoren reichen. Die Kenntnis wohlbekannter organischer Reaktionen kann sich als hilfreich für die Entwicklung von Methoden zur Kupplung komplexer Peptidbausteine unter milden Reaktionsbedin-

gungen erweisen. Aktuelle Ergebnisse verweisen darauf, dass es noch viel Raum bei der Entwicklung künstlicher enzym-mimetischer Katalysen gibt. Auf der anderen Seite sehen wir immer häufiger, dass auch reduktionistische Ansätze, die nicht auf die Stabilisierung von Übergangszuständen zurückgreifen, außerordentlich effektiv sein können und ein breites Spektrum von Reaktionen ermöglichen.



Schema 105.

Abkürzungen

Ac	Acyl
Asc.	Ascorbinsäure
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bpin	Pinacolborat
Bz	Benzoyl
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
CyDMEDA	<i>trans</i> - <i>N,N'</i> -Dimethylcyclohexan-1,2-diamin
dba	Dibenzylidenaceton
DCE	Dichlorethan
Dibal-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
HEH	Hantzsch-Ester
HMPA	Hexamethylphosphoramid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
PyBroP	Bromtris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butylsilyl
TDMPP	Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphan
Tf	Trifluormethansulfonyl, SO ₂ CF ₃
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIS	Triisopropylsilan
tpa	Triphenylacetat
TPPTS	Tris(<i>m</i> -sulfonatophenyl)phosphan-trinatriumsalz
Ts	Tosyl, Toluolsulfonyl
TS	Übergangszustand

Wir danken den Professoren Mark Taylor, Vy Dong und Mark Lautens für hilfreiche Diskussionen sowie dem NSERC für die Unterstützung unserer Forschungen.

Eingegangen am 9. März 2009,

veränderte Fassung am 18. Juni 2009

Online veröffentlicht am 11. Dezember 2009

Übersetzt von Florian Buhr und Robert Silvers, Frankfurt

[1] B. M. Trost, *Science* **1983**, 219, 245–250.

[2] Siehe auch: IUPAC Gold Book.

[3] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Principles of Biochemistry*, 4. Aufl., Freeman, New York, **2005**.

[4] a) R. W. Hoffmann, *Synthesis* **2006**, 3531–3541; b) I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 193–205.

- [5] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [6] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40–49.
- [7] J.-L. Luche, A. L. Gemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5848–5849.
- [8] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5. Aufl., Wiley, New York, **2001**.
- [9] C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 141–147.
- [10] Mayr und Mitarbeiter definierten einen Satz von Elektrophilie- und Nucleophilieparametern, der die Geschwindigkeiten vieler Reaktionen zwischen Elektrophilen und π -Nucleophilen quantitativ beschreiben kann. Die Skala wurde aus einem Satz von π -Nucleophilen und Arylcarbeniumionen erstellt und ermöglicht die Vorhersage von Reaktionsergebnissen. Siehe: H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77.
- [11] J. R. Fulton, A. W. Holland, D. J. Fox, R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 44–56.
- [12] T. Storz, P. Dittmar, D. Grimler, M. Testa, H. Potgeter, D. Chappel, O. Hartmann, D. Niederer, M. Truby, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 1184–1191.
- [13] a) M. Eckstein, M. Cegla, L. Gajewczyk, *Pol. J. Chem.* **1984**, 58, 607–610; b) M. Bouzoubaa, G. Leclerc, J. D. Ehrhardt, G. Andermann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 1230–1236; c) V. Gotor, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 420–426; d) B. C. Ranu, P. Dutta, A. Sarkar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2223–2225; e) A. Morcuende, M. Ors, S. Valverde, B. Herradon, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5264–5270; f) T. Kunieda, T. Higuchi, Y. Abe, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3065–3066; g) S. Hanessian, G. Patil, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1035–1038.
- [14] a) N. Vicker, L. Burgess, I. S. Chuckowree, R. Dodd, A. J. Folkes, D. J. Hardick, T. C. Hancox, W. Miller, J. Milton, S. Sohal, S. Wang, S. Wren, P. A. Charlton, W. Dangerfield, C. Liddle, P. Mistry, A. J. Stewart, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 721–739; b) A. Naylor, D. B. Judd, J. E. Lloyd, D. I. C. Scopes, A. G. Hayes, P. J. Birch, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2075–2083; c) N. S. Chandrakumar, P. K. Yonan, A. Stapelfeld, M. Savage, E. Rorbacher, P. C. Contreras, D. Hammond, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 223–233.
- [15] J. H. Lee, J. D. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, 18, 442–444.
- [16] J. H. Maeng, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2002**, 4, 331–333.
- [17] F. Xu, B. Simmons, R. A. Reamer, E. Corley, J. Murry, D. Tschaeen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 312–315.
- [18] a) A. B. Smith III, D.-S. Kim, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2547–2557; b) B. M. Trost, W. Tang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14785–14803; c) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, J. P. Hartley, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670–2680; d) T. Kan, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Synlett* **2002**, 697–699; e) H. Ina, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 52–61; f) K. Burgess, D. A. Chaplin, I. Henderson, Y. T. Pan, A. D. Elbein, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1103–1109; g) H. E. Schink, H. Pettersson, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2769–2774.
- [19] a) R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4147–4154; b) T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9646–9647; c) R. Pulz, A. Al-Harrasi, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2353–2355; d) T. Nota, S.-I. Murahashi, *Synlett* **1991**, 693; e) S.-I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 229–232; f) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Chem. Commun.* **1981**, 611–612; g) H. Tanaka, Y. Murakami, T. Aizawa, S. Torii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 3742–3744; h) C. Papageorgiou, X. Borer, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1079–1083; i) B. R. Castro, *Org. React.* **1983**, 29, 1–162; j) R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863–874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801–811.

- [20] a) T. G. Back, K. Nakajima, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4543–4552; b) M. Dobler, R. Beerli, W. K. Weissmahr, H.-J. Borschberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1411–1420; c) J. Kóbor, F. Fülöp, G. Bernáth, P. Sohár, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1887–1887; d) J. E. Bäckvall, Z. D. Renko, S. E. Byström, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4199–4202; e) J. R. Piper, T. P. Johnston, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 981–985; f) T. R. Norton, R. A. Seibert, A. A. Benson, F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1572–1576.
- [21] F. Xu, J. A. Murry, B. Simmons, E. Corley, K. Fitch, S. Karady, D. Tschaen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3885–3888.
- [22] a) T. Hoeg-Jensen, S. Havelund, J. Markussen, PCT Int. Appl., WO2003048195, **2003**; b) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657–657.
- [23] I.-H. Paik, D. Tapriyal, R. M. Enick, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3348–3351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3284–3287.
- [24] M. Nahmany, A. Melman, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1563–1572.
- [25] a) C. Schotten, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2544–2547; b) E. Baumann, *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 3218–3222; c) N. O. V. Sonntag, *Chem. Rev.* **1953**, *52*, 237–416.
- [26] L. Gardossi, D. Bianchi, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6328–6329.
- [27] T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Ma-shima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944–2945.
- [28] S. Arai, Y. Takamichi, S. Ototake, M. Hida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 547–548.
- [29] G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3703–3706.
- [30] a) A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729; b) F. Y. Kwong, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581–584; c) M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973–976; d) M. Wolter, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3803–3805.
- [31] A. Shafir, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490–3491.
- [32] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley, New York, **1988**.
- [33] J. Srogl, S. Voltrova, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 843–845.
- [34] M. T. Reetz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5716–5722.
- [35] C. A. Lewis, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5744–5747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5616–5619.
- [36] T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890–12895.
- [37] a) P. A. Clarke, R. A. Holton, N. E. Kayaleh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2687–2690; b) P. A. Clarke, N. E. Kayaleh, M. A. Smith, J. R. Baker, S. J. Bird, C. Chan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5226–5231; c) P. A. Clarke, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4761–4763; d) P. A. Clarke, P. L. Arnold, M. A. Smith, L. S. Natrajan, C. Wilson, C. Chan, *Chem. Commun.* **2003**, *9*, 2588–2589.
- [38] S. Tzvetkova, R. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15848–15854.
- [39] T. J. K. Gibbs, M. Boomhoff, N. C. O. Tomkinson, *Synlett* **2007**, 1573–1576.
- [40] a) S. Ram, R. E. Ehrenkauf, *Synthesis* **1988**, 91–95; b) R. Leuckart, *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 2341–2344; c) O. Wallach, *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 3992–3993.
- [41] I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, A. D. Averin, F. Denat, R. Guillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 261–280.
- [42] N. Cabello-Sanchez, L. Jean, J. Maddaluno, M.-C. Lasne, J. Rouden, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2030–2039.
- [43] a) A. Corruble, D. Davoust, S. Desjardins, C. Fressigné, C. Giessner-Prettre, A. Harrison-Marchand, H. Houte, M.-C. Lasne, J. Maddaluno, H. Oulyadi, J.-Y. Valnot, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15267–15279; b) D. Kuppert, J. Sander, C. Roth, M. Wörle, T. Weyhermüller, G. J. Reiss, U. Schilde, I. Müller, K. Hegetschweiler, *Rurr. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2525–2542; c) V. Moreno, G. Cervantes, G. B. Onoa, F. Sampedro, X. Santaló, X. Solans, M. Font-Bardía, *Polyhedron* **1997**, *16*, 4297–4303.
- [44] G. Mann, Q. Shelby, A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2003**, *22*, 2775–2789.
- [45] B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 823–826.
- [46] a) J. C. Anderson, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1–4; b) J. A. Barltrop, P. Schofield, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 697–699; c) D. H. R. Barton, Y. L. Chow, A. Cox, G. W. Kirby, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1055–1057.
- [47] a) C. G. Bochet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 125–152; b) V. N. Rajasekharan Pillai, *Org. Photochem.* **1987**, *9*, 225–323; c) V. N. R. Pillai, *Synthesis* **1980**, 1–26.
- [48] A. Patchornik, B. Amit, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6333–6335.
- [49] a) J. W. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1658–1660; b) J. A. Pincock, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 43–49; c) C. G. Bochet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6341–6346; c) R. S. Givens, B. Matuszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6860–6861; d) J. C. Sheehan, R. M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5277–5281; e) J. C. Sheehan, R. M. Wilson, A. W. Oxford, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7222–7228; f) M. C. Pirrung, S. W. Shuey, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890–3897; g) Y. J. Shi, J. E. T. Corrie, P. Wan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8278–8279; h) J. F. Cameron, C. G. Willson, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 923–924; i) M. C. Pirrung, J. C. Bradley, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1116–1117.
- [50] a) C. G. Bochet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2140–2142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2071–2073; b) C. G. Bochet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6341–6346; c) A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5567–5577.
- [51] a) N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausalito, **1991**; b) T. Förster, *Ann. Phys.* **1948**, *2*, 55–75; c) D. L. Dexter, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836–850.
- [52] A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7174–7175.
- [53] A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2. Aufl., Wiley, New York, **2000**.
- [54] a) T. Siu, C. Picard, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 932–937; b) T. Siu, A. K. Yudin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1839–1842; c) T. Siu, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 530–531.
- [55] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445–446.
- [56] M. Sugiura, K. Hirano, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7182–7183.
- [57] M. Sugiura, C. Mori, K. Hirano, S. Kobayashi, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 937–942.
- [58] C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647–667.
- [59] a) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060–2061; b) T. Kambara, M. A. Hussein, H. Fujieda, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9055–9058; c) K. Tomioka, H. Fujieda, S. Hayashi, M. A. Hussein, T. Kambara, Y. Nomura, K. Motomu, K. Koga, *Chem. Commun.* **1999**, 715–716; d) T. Kambara, K. Tomioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 720–721; e) M. A. Hussein, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11219–11228; f) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154; g) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431–432; h) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180–8186; i) E. Hagiwara, A. Fujii, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474–2475; j) A. Fujii, E. Hagiwara, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450–5458; k) D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548–4549; l) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090–6091; m) D. Ferraris, T. Dudding, B.

- Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168–2169.
- [60] K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965–1967.
- [61] S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8857–8867.
- [62] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833.
- [63] W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201.
- [64] N. R. Perl, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3699–3701.
- [65] Übersichtsartikel: „Addition of Terminal Acetylides to C=O and C=N Electrophiles“: P. Aschwanden, E. M. Carreira in *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley, Weinheim, **2005**.
- [66] a) B. J. Wakefield, *Organolithium Methods*, Academic Press, London, **1998**; b) B. J. Wakefield, *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis* Academic Press, London, **1995**; c) Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 102–103; d) E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151–3152; e) J. H. Ahn, M. J. Joung, N. M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6173–6175; f) D. A. Evans, D. P. Halstead, B. D. Allison, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4461–4462; g) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31–48; h) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293; i) G. M. Romos Tombo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 547–548.
- [67] a) Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 102–103; b) E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151–3152; c) J. H. Ahn, M. J. Joung, N. M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6173–6175; d) D. A. Evans, D. P. Halstead, B. D. Allison, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4461–4462; e) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31–48; f) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293; g) G. M. Romos Tombo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 547–548; h) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 937–943; i) G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251–8258; j) M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901–1904; k) Z. Li, V. Upadhyay, A. E. DeCamp, L. DiMichelle, P. J. Reider, *Synthesis* **1999**, 1453–1458; l) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824.
- [68] a) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688; b) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807; c) D. Boyall, F. López, H. Sasaki, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233–4236; d) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373–381; e) H. Sasaki, D. Boyall, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964–971; f) J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611–3612.
- [69] Mit aromatischen Aldehyden wurden geringere Ausbeuten erhalten, aufgrund der konkurrierenden Cannizzaro-Reaktion.
- [70] C. Wei, C.-J. Li, *Green Chem.* **2002**, *4*, 39–41.
- [71] Zur Ir-katalysierten Addition von Alkinen an Imine: a) C. Fischer, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4319–4321.
- [72] Zur Addition von Alkinen an Nitrone: a) M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999–5004; b) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245–11246; c) R. Fässler, D. E. Frantz, J. Oetiker, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3180–3182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054–3056.
- [73] C.-J. Li, C. Wei, *Chem. Commun.* **2002**, 268–269; Au^I-katalysiertes Verfahren: C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584–9585; Ag^I-katalysiertes Verfahren: C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473–4475.
- [74] C. Wei, J. T. Mague, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749–5754.
- [75] C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638–5639.
- [76] P. Aschwanden, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437–2440.
- [77] N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941–5944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766.
- [78] J. M. White, A. R. Tumoori, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995–11996.
- [79] J. T. Spletstoser, J. M. White, A. R. Tunoori, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408–3419.
- [80] *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; (Hrsg.: I. Marek), Wiley, Weinheim, **2002**.
- [81] a) D. J. A. Schedler, A. G. Godfrey, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035–5038; b) D. J. A. Schedler, J. Li, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4115–4119; c) Q. Xia, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1597–1598; d) Q. Xia, B. Ganem, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485–487.
- [82] B. Ganem, R. R. Franke, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3981–3987.
- [83] G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18–19.
- [84] B. C. Challis, J. A. Challis, *The Chemistry of Amides* (Hrsg.: J. Zabicky), Wiley, New York, **1970**.
- [85] A. G. Myers, D. W. Kung, B. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3236–3237.
- [86] W. Lieke, *Ann. Chem. Pharm.* **1859**, *112*, 316–321.
- [87] a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; b) *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley, New York, **2005**.
- [88] L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366–374.
- [89] R. Hili, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14772–14773.
- [90] S. Baktharaman, R. Hili, A. K. Yudin, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 109–119.
- [91] a) X. Li, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14152–14153; b) R. Hili, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16404–16406.
- [92] M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. H. Raymond, *Science* **2007**, *316*, 85–88.
- [93] E. H. Cordes, H. G. Bull, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 581–603.
- [94] Die Spezifitätskonstante ($k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$) ist ein Maß für die Fähigkeit zweier Substrate, um die Bindungsstelle eines Katalysators zu konkurrieren.
- [95] D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6916–6919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6748–6751.
- [96] Allgemeine Methoden: a) M. B. Smith, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Bd. 9, Wiley, New York, **2001**; metallkatalysierte Synthesen ausgehend von Nitrilen: b) C. J. Copley, M. van den Heuvel, A. Abbadi, J. G. de Vries, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2467–2470; c) S.-I. Murahashi, T. Naota, E. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7846–7847; d) S.-I. Murahashi, S. Sasao, E. Saito, T. Naota, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2521–2523; katalytische Acylierung von Aminen durch Aldehyde: e) Y. Tamaru, Y. Yamada, Z. Yoshida, *Synthesis* **1983**, 474–476; f) A. Tillack, I. Rudloff, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 523–528; ausgehend von terminalen Alkinen: g) W.-K. Chan, C.-M. Ho, M.-K. Wong, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14796–14797; h) S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046–16047; i) M. P. Cassidy, J. Raushel, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3226–3229; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154–3157.
- [97] C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790–792.
- [98] a) J. Zhang, G. Leitun, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840–10841; b) J. Zhang, M. Gandelman,

- L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Dalton Trans.* **2007**, 107–113; c) J. Zhang, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Organometallics* **2004**, 23, 4026–4033.
- [99] W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13064–13065.
- [100] a) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3799–3802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3725–3728; b) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, J. A. Ashenhurst, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1507–1509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1485–1487.
- [101] a) E. Kaxiras, Y. Bar-Yam, J. D. Joannopoulos, K. C. Pandley, *Phys. Rev. B* **1987**, 35, 9625–9635; b) G.-X. Qian, R. M. Martin, D. J. Chadi, *Phys. Rev. B* **1988**, 38, 7649–7663.
- [102] Aktuelle Übersichtsartikel zu Alkaloiden: a) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783; b) D. E. N. Jacquot, T. Lindel, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1551–1565.
- [103] a) D. P. 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; b) S. Su, I. B. Seiple, I. S. Young, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16490–16491.
- [104] a) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173–180; b) K. Gademann, T. Hintermann, J. V. Schreiber, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 905–925.
- [105] J. H. Cohen, M. E. Bos, S. Cesco-Cancian, B. D. Harris, J. T. Hortenstine, M. Justus, C. A. Maryanoff, J. Mills, S. Muller, A. Roessler, L. Scott, K. L. Sorgi, F. J. Villani, Jr., R. R. H. Webster, C. Weh, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 866–872.
- [106] N. Ikemoto, D. M. Tellers, S. D. Dreher, J. Liu, A. Huang, N. R. Rivera, E. Njolito, Y. Hsiao, J. C. McWilliams, J. M. Williams, J. D. Armstrong III, Y. Sun, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3048–3049.
- [107] Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Krska, E. Njolito, F. Wang, Y. Sun, J. D. Armstrong III, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9918–9919.
- [108] S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3020–3021.
- [109] C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 10182–10228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 10030–10074.
- [110] T. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. U. Lang, H. Lau, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 583, 129–149.
- [111] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, 266, 776–779.
- [112] C. F. Liu, J. P. Tam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 6584–6588.
- [113] *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2002**.
- [114] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004–2021.
- [115] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94–95.
- [116] R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**.
- [117] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3062.
- [118] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596–2599.
- [119] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210–216.
- [120] a) P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 7–17; b) J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, 1, 13–25.
- [121] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2141–2143.
- [122] a) B. L. Nilsson, L. L. Kiesling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1939–1941; b) B. L. Nilsson, L. L. Kiesling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2001**, 3, 9–12; c) M. B. Soellner, A. Tam, R. T. Raines, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9824–9830.
- [123] R. Kleinewieschede, C. P. R. Hackenberger, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6073–6077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5984–5988.
- [124] A. Dirksen, T. M. Hackeng, P. E. Dawson, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7743–7746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7581–7584.
- [125] J. W. Bode, R. M. Fox, K. D. Baucom, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1270–1274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1248–1252.
- [126] N. Carrillo, E. A. Davalos, J. A. Russak, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1452–1453.
- [127] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55–68.
- [128] R. K. Sharma, R. Jain, *Synlett* **2007**, 603–606.
- [129] W.-K. Chan, C.-M. Ho, M.-K. Wong, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14796–14797.
- [130] R. A. Altman, A. M. Hyde, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9613–9620.
- [131] a) S. L. Zhang, L. Liu, Y. Fu, Q. X. Guo, *Organometallics* **2007**, 26, 4546–4554; b) S. Arai, M. Hida, T. Yamagishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 277–282.
- [132] P. Fornis, A. Diez, M. Rubiralta, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7882–7888.
- [133] D. Ivanoff, A. Spasoff, *Bull. Soc. Chim. Fr. Mem.* **1935**, 2, 76–78.
- [134] Übersichtsartikel zu Enolatkupplungen: a) N. L. Weinberg, H. R. Weinberg, *Chem. Rev.* **1968**, 68, 449–523; b) T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 321–335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 291–356; c) A. G. Csáky, J. Plumet, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 313–320; d) P. S. Baran, N. B. Ambhaikar, C. A. Guerrero, B. D. Hafensteiner, D. W. Lin, J. M. Richter, *Arkivoc* **2006**, 7, 310–325.
- [135] a) M. W. Rathke, A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4605–4606; b) R. M. Dessau, E. I. Heiba, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3457–3459; c) Y. Ito, T. Konoike, T. Harada, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1487–1493; d) R. H. Frazier, R. L. Harlow, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5408–5411; e) J. L. Belletire, D. F. Fry, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4724–4729; f) M. J. Aurell, S. Gil, A. Tortajada, R. Mestres, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6181–6182; g) N. Kise, K. Tokioka, Y. Aoyama, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1100–1101; h) T. Langer, M. Illich, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4409–4412; i) Y. Matsumura, M. Nishimura, H. Hiu, M. Watanabe, N. Kise, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2809–2812; j) T. Langer, M. Illich, G. Helmchen, *Synlett* **1996**, 1137–1139; k) D. Enders, P. Müller, D. Klein, *Synlett* **1998**, 43–44; l) P. Q. Nguyen, H. J. Schäfer, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2993–2995; m) A. G. Csáky, J. Plumet, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 313–320; n) P. Renaud, M. A. Fox, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3745–3752.
- [136] J. M. Richter, B. W. Whitefield, T. J. Maimone, D. W. Lin, M. P. Castroviejo, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12857–12869, zit. Lit.
- [137] P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7450–7451.
- [138] a) J. M. Richter, Y. Ishihara, T. Masuda, B. W. Whitefield, T. Llamas, A. Pohjakallio, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17938–17954; b) R. A. Shenvi, D. P. O'Malley, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 530–541.
- [139] a) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15394–15396; b) P. S. Baran, J. T. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, 446, 404–408; c) P. S. Baran, J. M. Richter, D. W. Lin, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 615–618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 609–612; d) P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafensteiner, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 612–615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 606–609; e) P. S. Baran, M. P. DeMartino, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7241–7244; *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083–7086; f) M. P. DeMartino, K. Chen, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546–11560.
- [140] Basierend auf den beobachteten Diastereoselektivitäten wurde ein chelatisierter Übergangszustand vorgeschlagen: S. K. Chung, L. B. Dunn, Jr., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1125–1127.
- [141] Es gibt einige Hinweise, die die vorherrschende Sichtweise in Frage stellen, wonach die Ketondimerisierung über zwei diskrete Radikalspezies verläuft: a) N. A. Porter, Q. S. Jill, J. J. Harp, I. J. Rosenstein, A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4457–4460; b) T. Cohen, K. McNamara, M. A. Kuzemko, K. Ramig, J. J. Landi, Jr., Y. Dong, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7931–7942.
- [142] Y. Gong, W. He, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3803–3805.
- [143] Übersichtsartikel: a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- [144] Direkte Arylierung von ArOMe und direkte Alkylierung von BnOMe durch Aktivierung der C-O-Bindung: a) F. Kakiuchi, M. Usui, S. Ueno, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2706–2707; b) S. Ueno, E. Mizushima, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16516–16517; c) B.-T. Guan, S.-K. Xiang, T. Wu, Z.-P. Sun, B.-Q. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2008**, 1437–1439; d) B.-T. Guan, S.-K. Xiang, B.-Q. Wang, Z.-P. Sun, Y. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3268–3269.
- [145] a) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748–11749; b) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463.
- [146] F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300–11302.
- [147] a) M. Hocek, A. Holy, I. Votruba, H. Dvorakova, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1817–1825; b) M. Hocek, P. Naus, R. Pohl, I. Votruba, P. A. Furman, P. M. Tharnish, M. J. Otto, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5869–5873.
- [148] a) M. K. Lakshman, J. H. Hilmer, J. Q. Martin, J. C. Keeler, Y. Q. V. Dinh, F. N. Ngassa, L. M. Russon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7779–7787; b) M. K. Lakshman, P. F. Thomson, M. A. Nuqui, J. H. Hilmer, N. Sevova, B. Boggess, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1479–1482; c) L.-L. Gundersen, J. Nissen-Meyer, B. Spilsberg, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1383–1386; d) P. Francom, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 666–669; e) P. Gunda, L. M. Russon, M. K. Lakshman, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6532–6537; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6372–6377; f) J. Liu, Z. Janeba, M. J. Robins, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2917–2919; g) J. Liu, M. J. Robins, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3421–3423; h) J. Liu, M. J. Robins, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1149–1151; i) M. K. Lakshman, P. Gunda, P. Pradhan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10329–10335; j) P. Capek, R. Pohl, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8001–8008; k) M. Hocek, P. Silhar, I. Shih, E. Mabery, R. Mackman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5290–5293; l) P. Turek, P. Novak, R. Pohl, M. Hocek, M. Kotora, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8978–8981.
- [149] B. M. Trost, J.-P. Surivet, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3252–3254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3122–3124.
- [150] B. M. Trost, J. Richardson, K. Yong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2540–2541.
- [151] 2-Nitropropan kann auch eine O-Alkylierung eingehen, was letztlich zur Oxidation von benzyllischen Halogeniden zu den entsprechenden Aldehyden führt: H. B. Hass, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1767–1769.
- [152] C. Jonasson, M. Roenn, J. E. Bäckvall, *Org. Chem.* **2000**, *65*, 2122–2126.
- [153] Y. Yokoyama, H. Hikawa, M. Mitsuhashi, A. Uyama, Y. Hiroki, Y. Murakami, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1244–1253.
- [154] H. Nakamura, M. Bao, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3308–3310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3208–3210.
- [155] *Organic Chemistry* (Hrsg.: H. Gilman), Wiley, New York, **1943**.
- [156] E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1980**.
- [157] H. P. Knoess, M. T. Furlong, M. J. Rozema, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5974–5978.
- [158] Beispiele von Organozinkreaktionen in Gegenwart acider Protonen: a) R. F. W. Jackson, N. Wishart, A. Wood, K. James, M. J. Wythes, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3397–3404; b) R. F. W. Jackson, R. J. Moore, C. S. Dexter, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7875–7884; c) R. F. W. Jackson, I. Rilatt, J. P. Murray, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 110–113; d) K. Langer, L. Schwink, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229–8243; e) C. E. Tucker, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4781–4782.
- [159] M. Uchiyama, T. Furuyama, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8404–8405.
- [160] F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288–2289.
- [161] a) G. Manolikakes, C. M. Hernandez, M. A. Schade, A. Metzger, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8422–8436; b) G. Manolikakes, M. A. Schade, C. M. Hernandez, H. Mayr, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2765–2768; c) Z. Dong, G. Manolikakes, J. Li, P. Knochel, *Synthesis* **2009**, 681–686.
- [162] a) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393; b) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489–4505; c) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059–4090; d) M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975–3984; e) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kinson, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2305–2308; f) J.-C. Plaquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3300–3307; g) C.-C. Chang, M. S. Ameerunisha, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *189*, 199–278; h) F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek in *Chemistry of Organolithium Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, New York, **2004**; i) K. W. Henderson, W. J. Kerr, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3430; j) K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4573–4587; k) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225; l) G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187–304; m) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856; n) M. Kauch, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1575–1577; o) M. Kauch, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1578–1589; p) N. Plé, A. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781–3786; q) C. Metallinos, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1935–1938; r) W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2434–2437; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374–2377; s) D. M. Hodgson, S. M. Miles, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 949–952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 935–938.
- [163] M. Yus, F. Foubelo in *Handbook of Functionalized Organometallics* (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [164] a) P. E. Eaton, R. M. Martin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2728–2732; b) P. E. Eaton, C.-H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016–8018; c) P. E. Eaton, K. A. Lukin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11370–11375; d) M.-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2273–2275; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169–2171.
- [165] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958–2961; b) W. Lin, P. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673–5676; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497–2500; d) M. Mosrin, N. Boudet, P. Knochel, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3237–3239; e) G. C. Clososki, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7825–7828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681–7684; f) C. J. Rohbogner, G. C. Clososki, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1526–1530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503–1507.

- [166] Eaton und Mitarbeiter entwickelten besser lösliche Magnesiumbasen des Typs R_2NMgR' und $(R_2N)_2Mg$, allerdings waren große Mengen des Magnesiumamids (bis 12 Äquiv.) und des Elektrophils (bis 10 Äquiv.) nötig, um gute Umsätze zu erzielen.
- [167] a) O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, L. Bischoff, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190–5196; b) O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4779–4784; c) E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, D. C. Sherrington, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 70–74; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 68–72; d) M. Widhalm, K. Mereiter, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1233–1244.
- [168] P. García-Álvarez, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, S. Weatherstone, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8199–8201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8079–8081.
- [169] a) M. Uchiyama, Y. Matsumoto, D. Nobuto, T. Furuyama, K. Yamaguchi, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748–8750; b) W. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7434–7435; c) E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13106–13107; d) D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3859–3862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3775–3778; e) H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatly, M. McPartlin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921–1930.
- [170] a) R. G. Micetich, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2006–2015; b) A. I. Meyers, G. N. Knaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *95*, 3408–3410; c) G. N. Knaus, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1189–1192; d) R. A. Miller, M. R. Smith, B. Marcune, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9074–9076; e) C. Hilf, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, G. Boche, *Chem. Ber. Rec.* **1997**, *130*, 1213–1221.
- [171] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829–7832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685–7688.
- [172] B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488.
- [173] B. M. Trost, H. Yang, G. Wuitschik, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4761–4764.
- [174] B. M. Trost, M. T. Rudd, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11516–11517.
- [175] a) N. L. Allinger, L. A. Freiberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 894–897; b) E. L. Eliel, M. Manoharan, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1959–1962.
- [176] G. A. Molander, M. Ronn, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5183–5187.
- [177] Aktuelle Übersichtsartikel zur Goldkatalyse: a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; b) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296; c) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555–4563; d) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 206–209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200–203; e) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806–2809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752; f) A. Fürstner, P. W. Davis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; g) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403; h) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.
- [178] a) A. Das, H.-K. Chang, C.-H. Yang, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4061–4064; b) A. S. K. Hashmi, R. Kurpejovic, W. Frey, J. W. Bats, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5879–5885; c) G. Zhang, V. J. Catalano, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358–11359.
- [179] R. Zriba, V. Gandon, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482–1491.
- [180] Siehe z. B.: a) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488; bezüglich der verwandten α -Aminoallene: b) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634–4641; c) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121–4123.
- [181] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [182] J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314–322.
- [183] a) C. G. Espino, J. Du Bois in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; aktuelle Übersichtsartikel: b) P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571–1586; c) P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905–2920; d) H. M. L. Davies, M. S. Long, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3584–3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518–3520.
- [184] H. Kwart, A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951–1953.
- [185] a) R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401; b) R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.
- [186] a) P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, M. Moran, I. Nageli, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341–347; b) I. Nageli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moran, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087–1105; c) P. Müller, C. Baud, I. Naegeli, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 597–601.
- [187] P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571–1586.
- [188] X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C. M. Che, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233–2236.
- [189] C. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 618–620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600.
- [190] C. G. Espino, P. M. When, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
- [191] Die Bildung der sechsgliedrigen Ringe ist vermutlich den verlängerten S-O- und S-N-Bindungen (1.58 Å) und dem stumpfen N-S-O-Winkel (103°) des Sulfamats zu verdanken.
- [192] a) E. Nakamura, N. Yoshikai, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181–7192; b) D. T. Nowlan III, T. M. Gregg, H. M. L. Davies, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15902–15911; c) F. M. Wong, J. Wang, A. C. Hengge, W. Wu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1663–1665.
- [193] X. Lin, C. Zhao, C.-M. Che, Z. Ke, D. L. Phillips, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1101–1108.
- [194] *Tetrodotoxin, Saxitoxin, and the Molecular Biology of the Sodium Channel* (Hrsg.: C. Y. Kao, S. R. Levinson), New York Academy of Sciences, New York, **1986**.
- [195] Zur vollständigen Totalsynthese von Tetrodotoxin: a) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217–9219; b) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219–9221; c) N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798–8805.
- [196] K. W. Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4449–4452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349–4352.
- [197] C. J. Hayes, P. W. Beavis, L. A. Humphries, *Chem. Commun.* **2006**, 4501–4502.
- [198] H. Lébèl, K. Huard, S. Lectard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198–14199.
- [199] B. H. Brodsky, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15391–15393.
- [200] Katalytische Reaktionen mit kationischen Oxaziridiniumoxidantien: a) J. Vachon, C. Pérollier, D. Monchaud, C. Marsol, K. Ditrach, K. Lacour, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5903–5911; b) P. C. B. Page, B. R. Buckley, H. Heaney, A. J. Blacker, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 375–377; c) P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Barros, A. Ardakani, B. Buckley, D. Bethell, T. A. D. Smith, A. M. Z. Slawin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6926–6931; d) A. Armstrong, G. Ahmed, I. Garnett, K. Goacolou, J. S. Wailes, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2341–2352.
- [201] Die Konfigurationserhaltung bei der Oxidation weist auf einen gemeinsamen asynchronen Übergangszustand hin, was auch

- DFT-Rechnungen und die Analyse intrinsischer Reaktionskoordinaten bestätigen.
- [202] Beispiele von selektiven Oxaziridin-vermittelten Oxidationen: a) V. A. Petrov, G. Resnati, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1809–1823; b) A. Arnone, S. Foletto, P. Metrangolo, M. Pregnotato, G. Resnati, *Org. Lett.* **1999**, 1, 281–284; c) D. D. DesMarteau, A. Donadelli, V. Montanari, V. A. Petrov, G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4897–4898.
- [203] A. L. Baumstark, P. C. Vasquez, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3437–3439.
- [204] a) C. P. Buxton, B. A. Marples, R. C. Toon, V. L. Waddington, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4729–4732; b) P. Bovicelli, P. Lupattelli, A. Sanetti, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8477–8480.
- [205] a) P. Bovicelli, P. Lupattelli, V. Fiorini, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6103–6104; b) T. Horiguchi, Q. Cheng, T. Oritani, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3907–3910.
- [206] a) R. Curci, L. D. Accolti, M. Fiorentino, C. Fusco, W. Adam, M. E. González-Núñez, R. Mello, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4225–4228; b) F. R. Van Heerden, J. T. Dixon, C. W. Holzappel, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7399–7402.
- [207] P. A. Wender, M. K. Hilinski, A. V. W. Mayweg, *Org. Lett.* **2005**, 7, 79–82.
- [208] R. Curci, A. Dinoi, M. Rubino, *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 811–822.
- [209] Übersichtsartikel: a) B. J. Wallar, J. D. Lipscomb, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2625–2657; b) L. Que, Jr., R. Y. N. Ho, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2607–2624; c) L. Que, Jr. in *Bioinorganic Catalysis*, 2. Aufl. (Hrsg.: J. Reedijk, E. Bouwman), Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [210] *Cytochrome P-450 Structure, Mechanism and Biochemistry*, 2. Aufl. (Hrsg.: P. R. Ortiz de Montellano), Plenum, New York, **1995**.
- [211] B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1411–1456.
- [212] M. Costas, K. Chen, L. Que, Jr., *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200–202, 517–544.
- [213] I. Tabushi, T. Nakajima, K. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2565–2568.
- [214] D. H. R. Barton, M. J. Gastiger, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 41–43.
- [215] Übersichtsartikel zu Fe-Gif-Oxidationssystemen: P. Stavropoulos, R. Celenligil-Cetin, A. E. Tapper, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 745–753.
- [216] a) H. Hirao, L. Que, Jr., W. Nam, S. Shaik, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1740–1756; b) L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Nature* **2008**, 455, 333–340; c) A. Company, L. Gomez, M. Guell, X. Ribas, J. M. Luis, L. Que, Jr., M. Costas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15766–15767; d) Übersichtsartikel: L. Que, Jr., *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 493–500.
- [217] M. C. White, M. S. Chen, *Science* **2007**, 318, 783–787.
- [218] J. Zhan, H. Guo, J. Dai, Y. Zhang, D. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4519–4521.
- [219] N. A. Vermeulen, M. S. Chen, M. C. White, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3078–3084.
- [220] S. Lee, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13978–13979.
- [221] C. Di Valentin, P. Gisdakis, I. V. Yudanov, N. Rösch, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2996–3004.
- [222] Die Verwendung metallorganischer 2-Pyridylspezies ist durch ihre Instabilität und schwierige Synthese limitiert. Siehe: a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028; b) M. D. Sindkhedkar, H. R. Mulla, M. A. Wurth, A. Cammers-Goodwin, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2991–2996; c) G. A. Molander, B. J. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302–4314; d) P. B. Hodgson, F. H. Salingue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 685–687.
- [223] Anwendungen von 2-Arylpyridinen: a) I. W. Davies, J. F. Marcoux, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2001**, 3, 209–211; b) J. R. Roppe, B. Wang, D. Huang, L. Tehrani, T. Kamenecka, E. J. Schweiger, J. J. Anderson, J. Brodtkin, X. Jiang, M. Cramer, J. Chung, G. Reyes-Manalo, B. Munoz, N. D. P. Cosford, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3993–3996; c) A. G. Fang, J. V. Mello, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2003**, 5, 967–970.
- [224] S. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848–10849.
- [225] a) D. F. Taber, E. H. Petty, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4808–4809; b) E. Wenkert, L. L. Davis, B. L. Mylari, M. F. Solomon, R. R. daSilva, S. Shulman, R. J. Warnet, P. Ceccherelli, M. Curini, R. Pellicciari, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3242–3247; c) D. F. Taber, R. E. Ruckle, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7686–7693.
- [226] U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5340–5341.