

Asymmetrische Organokatalyse mit Sulfonen

Martin Nielsen, Christian Borch Jacobsen, Nicole Holub, Marcio Weber Paixão und Karl Anker Jørgensen*

Asymmetrie · Desulfonierungen · Diversitätsorientierte

Synthese · Organokatalyse · Sulfone

Die asymmetrische Organokatalyse hat sich zu einer effektiven Methode für die Herstellung optisch aktiver Verbindungen entwickelt. Während sich erste Untersuchungen im Wesentlichen auf die Verwendung einfacher Reagentien als Nachweis der Realisierbarkeit konzentrierten, befassen sich neuere Studien der asymmetrischen Organokatalyse nun damit, das Konzept auf ziel- und diversitätsorientierte Synthesen zu erweitern. Dank ihrer zahlreichen Transformationsmöglichkeiten und ihrer Fähigkeit zur Generierung nucleophiler wie auch elektrophiler Reaktionspartner spielen dabei Sulfone als Substrate eine besondere Rolle in der Organokatalyse.

1. Einleitung

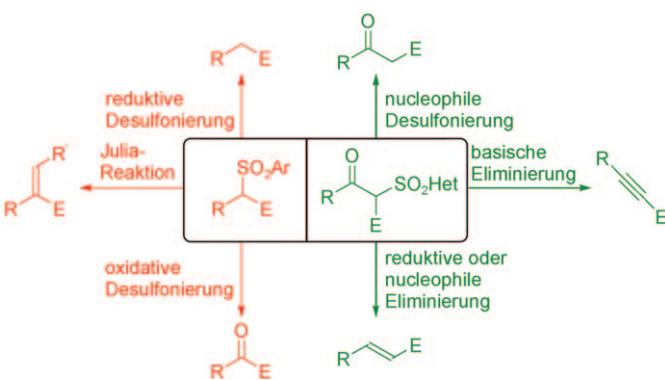
Seit der Jahrtausendwende steht die asymmetrische Organokatalyse im Mittelpunkt zahlreicher Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten.^[1] Die Organokatalyse ist mittlerweile zu einem effektiven Hilfsmittel der asymmetrischen Katalyse geworden, das für eine ganze Zahl von Synthese-anwendungen, darunter auch ziel- und diversitätsorientierte Synthesen, anwendbar ist. Der Einsatz einer Vielzahl funktioneller Gruppen als Reaktionspartner,^[2] darunter auch die Sulfongruppe, hat wesentlich zur breiten Anwendbarkeit der asymmetrischen Organokatalyse in der Synthese beigetragen. Die Verwendbarkeit der Sulfongruppe für verschiedene organokatalytische Reaktionen ist auf ihre starken induktiven Eigenschaften zurückzuführen. Darüber hinaus machen die zahlreichen Möglichkeiten der Umwandlung dieser funktionalen Gruppe die erhaltenen Zwischenprodukte zu geeigneten Ausgangsmaterialien für Substanzklassen, die auf andere Weise nur schwer zugänglich sind.

In der Organokatalyse werden Arylsulfone im Allgemeinen dazu verwendet, durch ihre elektronenziehenden Eigenschaften die Elektrophilie oder Nucleophilie des jeweiligen Reagens zu erhöhen. Nach dem organokatalytischen Schritt wird die Sulfongruppe dann herkömmlicherweise mit

verschiedenen Desulfonierungsverfahren^[3] abgespalten, was den Zugang zu einer Vielzahl von enantiomerenangereicherten Bausteinen eröffnet (Schema 1, rechts; Beispiel eines nucleophilen Sulfons).

In neueren Arbeiten wurde demonstriert, dass β -Carbonylheteroaryl sulfone direkt in Verbindungen mit Alkinyl-, Alkenyl- und Carbonylgruppen überführt werden können, deren Herstellung durch enantioselektive Organokatalyse sonst nur schwer zu erreichen wäre (Schema 1, rechts). Nach Addition an ein Elektrophil (E) können neue Bindungen mit entweder $sp-sp^3$ -, sp^2-sp^3 - oder sp^3-sp^3 -Hybridisierung geknüpft werden.

In Anbetracht dieser, in Schema 1 gezeigten, neu entwickelten Transformationen kann man die asymmetrische Organokatalyse mit Sulfonen als Beitrag zur stereoselektiven organokatalytischen diversitätsorientierten Synthese ansehen.^[4] In diesem Kurzaufsatz erörtern wir die große Bedeu-



Schema 1. Allgemeine Übersicht der Transformationen von Arylsulfonen (links) und von β -Carbonylheteroaryl sulfonen (rechts); E = Elektrophil; Het = Heteroaryl.

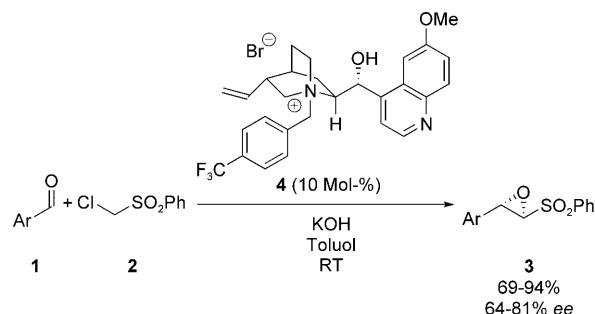
[*] Dr. M. Nielsen, C. B. Jacobsen, Dr. N. Holub, Dr. M. W. Paixão, Prof. Dr. K. A. Jørgensen
Center for Catalysis, Department of Chemistry
Aarhus University
8000 Aarhus C (Dänemark)
Fax: (+45) 8619-6199
E-Mail: kaj@chem.au.dk

tung der Sulfone für die bisherige Entwicklung der Organo-katalyse und fassen neuere Fortschritte in der Sulfonchemie zusammen.

2. Zielverbindungen mit Sulfonen an einem stereogenen Zentrum

Sulfongruppen eignen sich nicht nur als vielseitige Donoren für funktionelle Gruppen, sondern gewinnen auch selbst immer mehr Bedeutung in der Synthesechemie,^[2] z. B. bei der Synthese von Peptidinhibitoren.^[5]

Arai, Ishida und Shioiri berichteten 1998 mit der phasentransferkatalysierten Herstellung von *trans*- α,β -Epoxy-sulfonen **3** nach dem Darzen-Ansatz über die erste Anwendung von Sulfonen in der asymmetrischen Organokatalyse.^[6a] Es wurde gezeigt, dass in Gegenwart von Katalysator **4** α -Chlorphenylsulfon (**2**) an den aromatischen Aldehyd **1** 1,2-addiert und nach intramolekularer Cyclisierung die Produkte in guten Ausbeuten mit Enantioselektivitäten von 64–81 % ee erhalten werden (Schema 2).



Schema 3

Die gleiche Arbeitsgruppe fand später, dass die Enantiomerenreinheit der Reaktionsprodukte **3** durch die Zugabe von 10 Mol-% $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ wesentlich verbessert werden kann.^[6b] 2007 berichteten Jew, Jeong und Mitarbeiter über ein ähnliches, allerdings verbessertes Katalysatorsystem für dieses Verfahren, das **3** in einer Ausbeute von 95% mit 97% ee ergab.^[6c] Ähnliche Produkte sind auf organokatalytische Weise durch asymmetrische Epoxidierung von α,β -ungesättigten Sulfonen zugänglich.^[7]

2004 wurde die Umsetzung von Phenylsulfonylacetonaphenon (**5**) mit arylsubstituierten α,β -ungesättigten Ketonen **6** durch Domino-Michael-Addition/Aldolreaktion beschrieben (Schema 3).^[8] Diese Reaktion führte in Gegenwart von 10 Mol-% des Imidazolinkatalysators **8** zu einem hoch stereoisomerenangereicherten Produkt. Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass die Produkte unter Vermeidung umständlicher chromatographischer Verfahren in einfacher Weise durch Filtration isoliert werden konnten. Eine Änderung des Substitutionsmusters von phenyl- zu alkylsubstitu-



Martin Nielsen wurde 1982 im dänischen Roskilde geboren. Er promovierte 2009 unter Anleitung von Karl Anker Jørgensen. Zurzeit arbeitet er als Postdoktorand in der gleichen Arbeitsgruppe an der Entwicklung neuer Organokatalysemethoden und -reaktionen.



Christian Borch Jacobsen wurde 1983 im dänischen Vejle geboren. Er erhielt 2008 seinen BSc in Chemie von der Universität Aarhus (Dänemark) und promoviert derzeit bei Karl Anker Jørgensen, wo er neue Organokatalysemethoden und -reaktionen entwickelt.



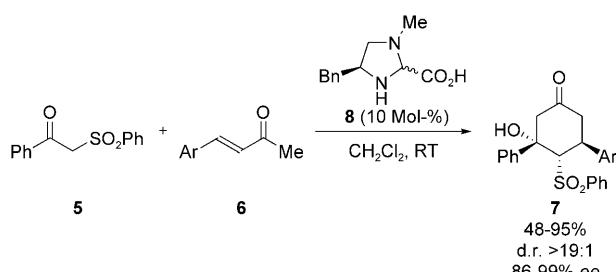
Nicole Holub wurde 1978 in Schläckenwerth in der Tschechischen Republik geboren. Sie studierte Chemie an der Universität Regensburg und promovierte 2008 unter der Anleitung von Siegfried Blechert an der Technischen Universität Berlin auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese. Seit September 2008 arbeitet sie als Postdoktorandin bei Karl Anker Jørgensen an der Entwicklung neuer Methoden in der Organokatalyse.



Márcio Weber Paixão wurde 1979 in Cachoeira do Sul, RS (Brasilien) geboren. Er promovierte 2007 an der Federal University of Santa Maria unter Anleitung von Antônio L. Braga. Nach einem Postdoktorat in der Arbeitsgruppe von João V. Comasseto an der University of São Paulo wechselte er an die Universität Aarhus, wo er in der Arbeitsgruppe von Karl Anker Jørgensen arbeitete. Vor kurzem begann er seine eigene berufliche Laufbahn an der Federal University of São Carlos (Brasilien), wo er sich der Erforschung neuer Methoden in der asymmetrischen Katalyse widmet.



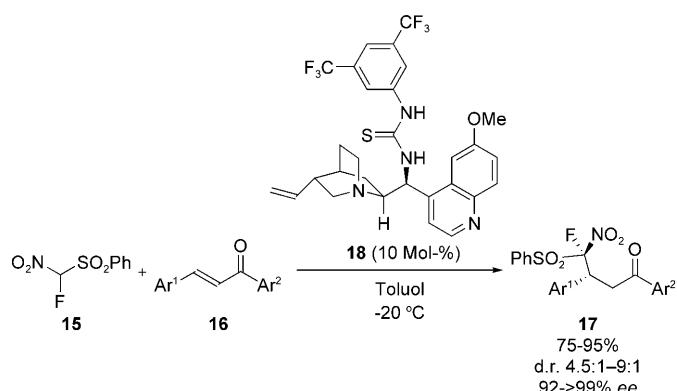
Karl Anker Jørgensen promovierte 1984 an der Universität Aarhus. Anschließend arbeitete er 1985 als Postdoktorand mit Roald Hoffmann an der Cornell University. 1985 wurde Karl Anker Jørgensen Assistenzprofessor an der Universität Aarhus, wo er 1992 zum ordentlichen Professor ernannt wurde. Er befasst sich mit der Entwicklung und Anwendung asymmetrischer Katalyseverfahren.


Schema 3.

ierten β -Ketosulfonen **5** resultierte allerdings in einer drastischen Verringerung der Ausbeute (< 5%).

Die von Cid, García Ruano und Mitarbeitern entwickelte Synthese von α,α -disubstituierten Cyansulfonen **12** und **13** ist ein weiteres Beispiel eines enantioselektiven organokatalytischen Ansatzes zur Herstellung von Sulfongruppen-haltigen Verbindungen (Schema 4).^[9] Die Umsetzung von α -arylsubstituierten Cyansulfonen **9** mit Vinylketonen **10** oder cyclischen, α,β -ungesättigten Ketonen **11** in Gegenwart katalytischer Mengen des Cinchoninderivats **14** ergab **12** bzw. **13** in guten bis hervorragenden Ausbeuten (des Hauptdiastereomers von **13**) und mit akzeptablen Enantioselektivitäten. Die Katalysatormenge konnte ohne Beeinträchtigung der Enantioselektivität auf bis zu 1 Mol-% reduziert werden, wogegen die Verwendung des entsprechenden Pseudoenantiomers von **14** zu einem deutlichen Verlust der Enantioselektivität führte (36 gegenüber 70 % ee). Durch Kristallisation ließen sich **12** und **13** in enantiomerenreiner Form erhalten, was wesentlich zur Anwendbarkeit dieser Reaktionen in der Synthese beitrug.

Prakash und Olah berichteten über die Verwendung von α -Fluor- α -nitro(phenylsulfonyl)methan (**15**) als Reaktionspartner für **16** in Gegenwart katalytischer Mengen des Chinin-Derivats **18** zur Herstellung von wichtigen, enantiomerenangereicherten Fluorverbindungen **17** (Schema 5).^[10,11] Die Ausbeuten lagen bei 75–95 % mit hervorragenden Enantioselektivitäten von bis zu > 99 % ee.

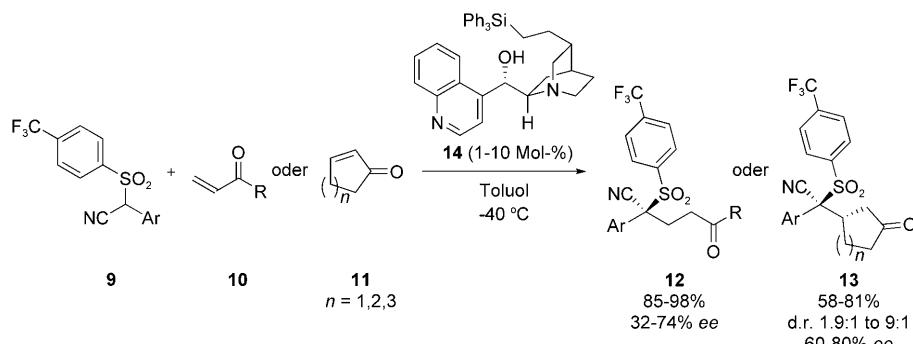

Schema 5.

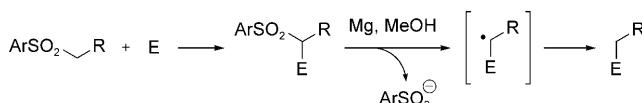
3. Sulfone als Aktivatoren von Nucleophilen

In den letzten Jahren hat sich die Sulfongruppe als vielseitiger Aktivator für eine ganze Reihe von ansonsten inaktiven nucleophilen Einheiten erwiesen. Heutzutage unterscheidet man in diesem Zusammenhang zwei Hauptklassen von Sulfonen: Arylsulfone^[2c] werden insbesondere als Träger von Alkylgruppen eingesetzt, wohingegen β -Carbonylheteroarylsulfone zu Alkinen, Alkenen und Carbonylverbindungen führen können. Die nachfolgenden Umlagerungen der organokatalytisch hergestellten Produkte eröffnen darüber hinaus Zugang zu wichtigen, desulfonierte Produkten. Da sich die Reaktionsmechanismen der jeweiligen Desulfonierungsverfahren deutlich unterscheiden und jede Klasse ihre eigene Vorteile bietet, werden wir die beiden Klassen getrennt besprechen.

3.1. Arylsulfone

Arylsulfone wurden meistens als Donoren für Methyl- oder Methylengruppen verwendet. Die Alkylgruppe wird dabei von einem nucleophilen Arylsulfon durch Addition an ein Elektrophil und nachfolgende reduktive Desulfonierung übertragen. Wie aus Schema 6 ersichtlich ist, verläuft die zweite Reaktion über einen Radikalmechanismus unter Abspaltung eines Phenylsulfinats. Zur Vermeidung von Barbier-


Schema 4.



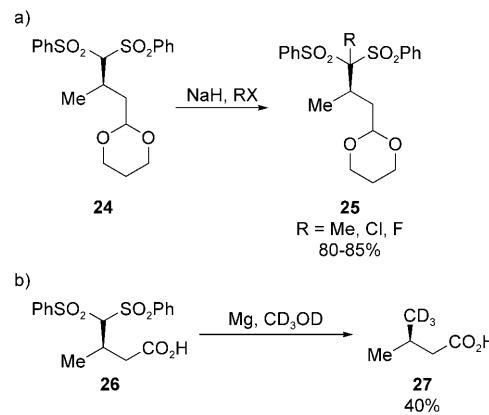
Schema 6. Allgemeiner Mechanismus der reduktiven Desulfonierung von Arylsulfonen.

Reaktionen sollten Carbonylgruppen im Substrat deshalb gegebenenfalls geschützt werden.^[12]

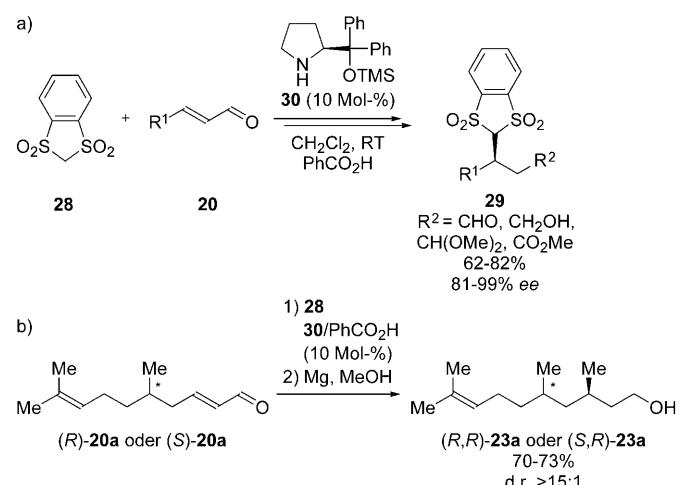
2009 erschienen zwei Veröffentlichungen über die enantioselektive, organokatalytische Addition von Bis(phenylsulfonyl)methan (**19**) an α,β -ungesättigte Aldehyde **20** (Schema 7). García Ruano, Marcos und Alemán zeigten, dass in Gegenwart von 20 Mol-% des Diarylprolinolsilylethers **22** die Reaktion mit ausgezeichneter Enantioselektivität von 96% ee verläuft.^[13] LiOAc erwies sich dabei als unerlässlich; des Weiteren zeigte sich, dass durch Verwendung von **22** oder *ent*-**22** beide Enantiomere zugänglich waren. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten allerdings nur alkylsubstituierte Aldehyde **20** umgesetzt werden. Die reduktive Desulfonierung von **21** ermöglichte die Herstellung der äußerst nützlichen Verbindungen **23**, die mehrfach als Bausteine für die Synthese von Pheromonen, Terpenoiden und Biowirkstoffen verwendet wurden.^[14]

Mithilfe eines ähnlichen Katalyseverfahrens waren Moyano, Rios und Mitarbeiter in der Lage, **19** an alkylsubstituierte α,β -ungesättigte Aldehyde **20** zu addieren.^[15] Anders als bei den Arbeiten von García Ruano, Marcos und Alemán verlaufen diese Reaktionen jedoch ohne Basenzugabe. Die nachfolgende Umwandlung der Carbonylgruppen in die entsprechenden Säure-, Ester- oder Amidfunktionen konnte ebenfalls gezeigt werden. Wie in Schema 8a abgebildet, wurde die Anionen stabilisierende Eigenschaft der Bissulfoneinheit in **24** zusätzlich dazu genutzt, höher substituierte Verbindungen **25** herzustellen. Die Synthese von **27** durch reduktive Desulfonierung von **26** in Gegenwart von CD₃OD eröffnete des Weiteren einen Zugang zu deuteriummarkierten Verbindungen, die häufig Anwendung in Metabolismus- und Wirkstoffstudien finden (Schema 8b).^[16]

Eine Erweiterung dieser Alkylierungen gelang Palomo und Mitarbeitern in Form von Reaktionen des cyclischen Bissulfons **28** mit α,β -ungesättigten Alkyl- und Arylaldehyden **20** in Gegenwart des Diphenylprolinolsilylethers **30** als Katalysator. Bei dieser Reaktion wurden die Addukte **29** in mäßigen bis guten Ausbeuten und mit hohen Stereoselektivitäten erhalten (Schema 9a).^[17] Die Reaktivität von **28** gegen α,β -ungesättigte Alkyl- und Arylaldehyde wurde auf die

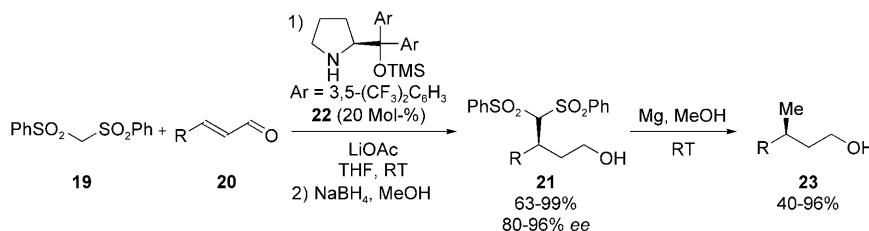


Schema 8.



Schema 9. R¹ = Aryl oder Alkyl.

höhere Nucleophilie der cyclischen Verbindung **28** gegenüber jener des acyclischen Bissulfons **19** zurückgeführt. Ein weiteres interessantes Beispiel ist die hoch diastereoselektive Methylierung der beiden Enantiomere des Citronellaldehyds **20a**. Die dabei aufgebaute 1,3-Dimethylanordnung in **23a** wird häufig in desoxygenierten Naturprodukten, wie in Polyketiden, vorgefunden (Schema 9b).^[18] Zusätzlich führten Alkylierungen der aktivierten Methineinheit in Addukt **29** zu Analoga von **25**, und eine nachfolgende Desulfonierung er gab entsprechende β -alkylsubstituierte Alkohole und Aldehyde. Die Desulfonierung von **29** gelang zwar für R¹ = 4-ClC₆H₄, nicht jedoch in Gegenwart eines Nitrosubstituenten.



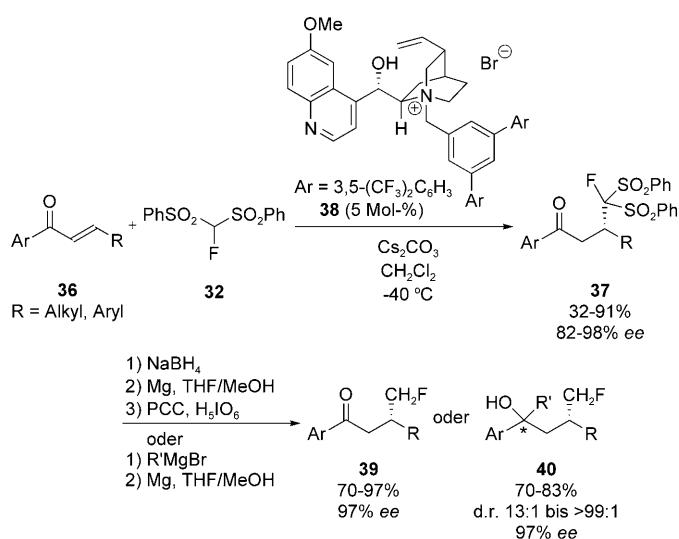
Schema 7. TMS = Trimethylsilyl, R = Alkyl.

Außerdem war die direkte Desulfonierung von Aldehyden der Struktur **29** ($R^2 = \text{CHO}$) unter gleichzeitiger Reduktion der Aldehydgruppe möglich, was zu β -alkylierten Alkoholen ohne Bildung von Barbier-Nebenprodukten führte.

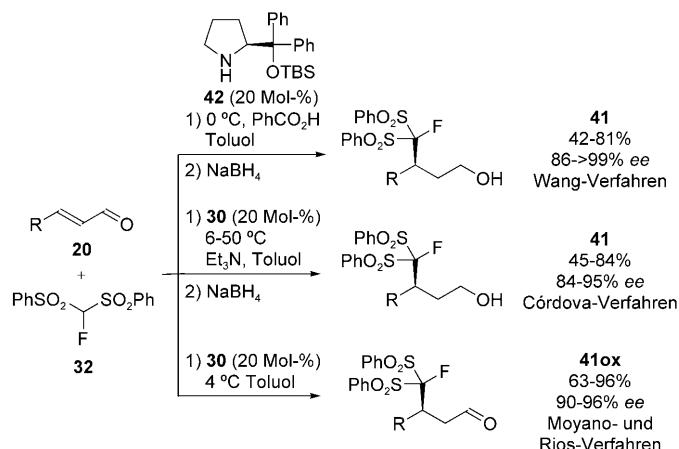
In den Biowissenschaften ist Fluor nach Stickstoff das zweithäufigste Heteroelement.^[19] Vor diesem Hintergrund ist die asymmetrische organokatalytische Einführung von fluorhaltigen Gruppen von großem Interesse. Shibata, Toru und Mitarbeiter setzten 2007 α -Fluorbis(phenylsulfonyl)methan (**32**) mit in situ^[20,21] hergestellten *N*-Boc-geschützten Alkyl- und Aryliminen um (Schema 10). Die Reaktion wurde unter Phasentransferkatalyse in Gegenwart von 5 Mol-% **34** durchgeführt. Anschließende reduktive Desulfonierung des Addukts **33** ergab die fluormethylierten Produkte **35** in niedrigen bis guten Ausbeuten und ohne wesentlichen Verlust an Enantiomerenreinheit. Dabei ist anzumerken, dass lediglich das Addukt **33** mit $R = \text{tert-Butyl}$ und $\text{Pg} = \text{Boc}$ eine niedrige Ausbeute von 26% bei der Desulfonierung ergab, während die Produkte **35** ansonsten in Ausbeuten von über 75% bezogen auf **33** erhalten wurden.

Nach diesem ersten Bericht über enantioselektive organokatalytische Fluormethylierungen zeigte die gleiche Arbeitsgruppe 2008, dass dieses Konzept auch auf α,β -ungesättigte Ketone **36** übertragbar ist (Schema 11).^[22] Mit dem Phasentransferkatalysator **38** wurden die Addukte **37** in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten und mit guten bis ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen erhalten. Anschließende Reduktion zu den Alkoholen, Desulfonierung und Oxidation lieferten die Verbindungen **39**. Des Weiteren konnten Grignard-Reagentien an die Carbonylgruppe von **37** addiert werden, was bei nachfolgender Desulfonierung zu **40** mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten führte. Sowohl die Reduktion als auch die Grignard-Reaktion verliefen ohne Verlust an Enantiomerenreinheit und in akzeptablen bis guten Ausbeuten. Kim und Mitarbeiter beschrieben 2009 ein alternatives organokatalytisches Verfahren für die Herstellung von ähnlichen Verbindungen unter Verwendung eines chiralen primären Amins als Katalysator.^[23]

2009 berichteten die Gruppen von Wang, Córdova sowie Moyano und Rios unabhängig voneinander über Fluormethylierungen von α,β -ungesättigten Aldehyden **20** unter Einsatz des Nucleophils **32** (Schema 12).^[24] Diese Verfahren, die sich lediglich in ihren Katalysebedingungen unterscheiden, liefern die Produkte **41** in mäßigen bis guten Ausbeuten und mit hohen bis ausgezeichneten Enantioselektivitäten. Die Reaktion konnte sowohl mit Alkyl- als auch mit Arylsubstituierten α,β -ungesättigten Aldehyden **20** durchgeführt



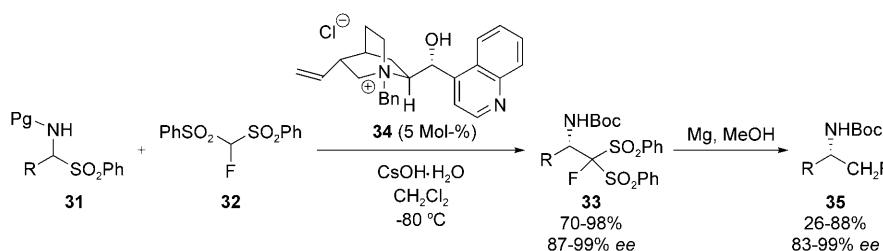
Schema 11. PCC = Pyridiniumchlorochromat.



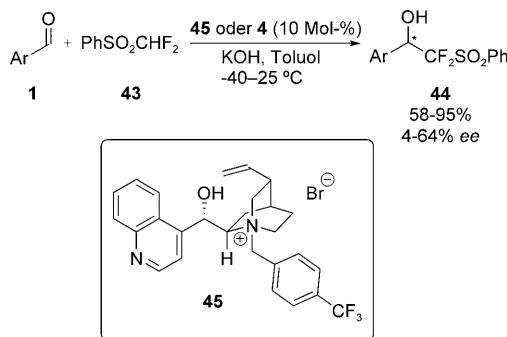
Schema 12. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, R = Aryl oder Alkyl.

werden. Anschließende Abspaltung der Sulfongruppe von **41** unter Bildung der fluormethylierten Produkte in Ausbeuten bis zu 96 % wurde jeweils für einige Beispiele beschrieben.

Hu und Mitarbeiter berichteten über die enantioselektive organokatalytische 1,2-Addition von α,α -Difluor(phenylsulfonyl)methan (**43**) an aromatische Aldehyde **1** unter Phasentransferbedingungen (Schema 13).^[25] Zwar überschritten die Enantioselektivitäten nicht 64 % ee, aber bis heute ist



Schema 10. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bn = Benzyl, R = Aryl oder Alkyl, Pg = Schutzgruppe = Boc.



Schema 13.

dieses Verfahren die einzige veröffentlichte, organokatalytische asymmetrische 1,2-Addition von Sulfonnucleophilen an Carbonylverbindungen. Außerdem handelt es sich hierbei um das einzige beschriebene Verfahren einer organokatalytischen asymmetrischen Difluormethylierung unter Verwendung von Sulfonnucleophilen. Die anschließende Abspaltung der Sulfongruppe wurde anhand eines Beispiels beschrieben ($\text{Ar} = \text{Ph}$), wobei die reine difluormethylierte Verbindung in 93 % Ausbeute ausgehend von **44** ohne Verlust an Enantiomerenreinheit erhalten wurde. Um den jeweils höchsten Enantiomerenüberschuss für jedes der beiden Enantiomere zu erhalten, erwies sich die Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren (**45** oder **4**) als optimal.

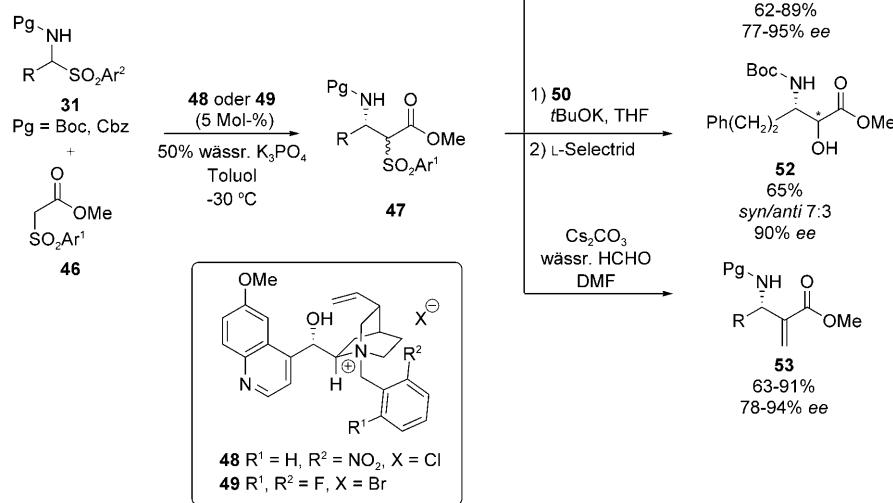
Bernardi, Ricci und Mitarbeiter führten 2009 weitere Untersuchungen zur Vielseitigkeit der Arylsulfongruppe durch (Schema 14).^[26] Die Addition von Arylsulfonylacetaten **46** an in situ erzeugte Imine unter Phasentransferbedingungen führte zu den Addukten **47**. Es wurden keine Angaben über die Ausbeuten an isoliertem **47** gemacht; allerdings wurden drei Reaktionsmöglichkeiten der Arylsulfone im Anschluss an den organokatalytischen Schritt beschrieben. Beispielsweise ergab die herkömmliche reduktive Desulfo-

nierung in mäßigen bis guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten die Produkte **51**. Erwartungsgemäß führte die Behandlung mit Magnesium zur Zersetzung von Bromsubstituenten in **47** ($\text{R} = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$). Die oxidative Desulfonyrierung mit dem (Phenylsulfonyl)oxaziridin **50** und anschließende diastereoselektive Reduktion der Ketofunktion mit L-Selectrid ergaben **52** in mäßiger Ausbeute bei niedriger Diastereoselektivität, aber hoher Enantioselektivität. Und schließlich wurde am Beispiel von Nucleophil **46** mit $\text{Ar}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ eine Julia-Kocienski^[27]-Reaktion zum *N*-Carbamatschützten Aza-Morita-Baylis-Hillman-Produkt **53** in mäßigen bis ausgezeichneten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen gezeigt.

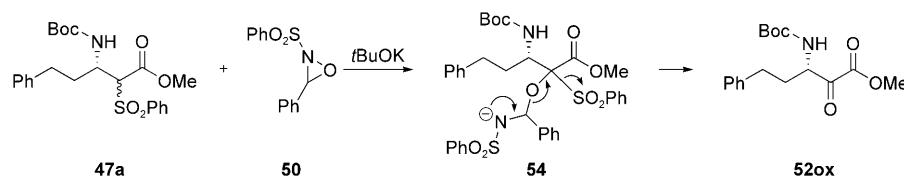
Der postulierte mechanistische Ablauf der oxidativen Desulfonyrierung unter Bildung von oxidiertem **52** (**52 ox**) ist in Schema 15 dargestellt. Im Unterschied zur reduktiven Desulfonyrierung verläuft diese Reaktion nicht über einen Radikalmechanismus. Unter Nutzung der elektronenziehenden Eigenschaften des Sulfons addiert Addukt **47a** an das elektrophile Sauerstoffatom des Oxaziridins **50** unter Bildung von **54**. Dessen Fragmentierung ergibt schließlich **52 ox**.

3.2. Heteroarylsulfone

Während bei der bisher beschriebenen Desulfonyrierung der Addukte die Arylsulfongruppe als eine Einheit eliminiert wird, verläuft die Desulfonyrierung von Heteroarylsulfonen, wie in jüngsten Arbeiten gezeigt, zunächst über die Spaltung der C-S-Bindung zwischen der Heteroaryleinheit und der Sulfongruppe. Auch wenn dies zunächst als mechanistische Nebensächlichkeit erscheinen mag, bietet sich dem Synthesechemiker dadurch eine Reihe weiterer Möglichkeiten, beispielsweise bei Umsetzungen mit β -Carbonylheteroaryl-sulfonen als Pronucleophilen. Zur Verdeutlichung und um den Unterschied zwischen diesen Reaktionen und den De-



Schema 14. Cbz = Benzyloxycarbonyl, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.



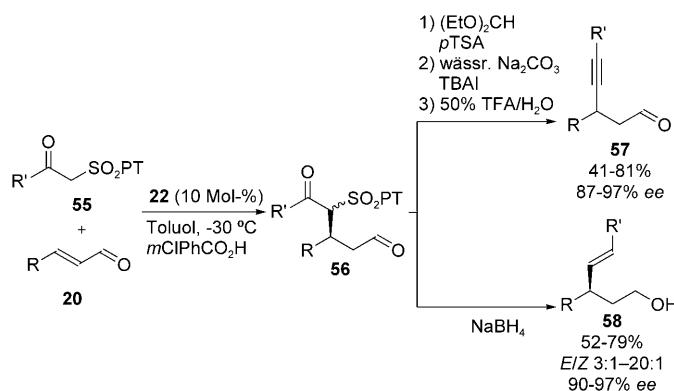
Schema 15. Postulierter Mechanismus der oxidativen Desulfonierung von **47a**.

sulfonierungen von Arylsulfonen hervorzuheben, sind in Schema 16 die allgemeinen Reaktionsmechanismen der Umsetzungen, die im Rahmen der asymmetrischen Organokatalyse entwickelt wurden, dargestellt.

Während die Reaktionen A und B (Schema 16) über die Bildung eines Alkoxyds mit anschließender Smiles-Umlagerung^[28] und Eliminierung zu den entsprechenden Alkenen **I** oder Alkinen **II** führen, erfolgt bei Reaktion C zunächst ein nucleophiler Angriff an der Heteroarylsulfongruppe. Diese S_NAr-Reaktion resultiert letztlich in der Bildung des desulfonierte Produkts **III**.

Unsere Arbeitsgruppe veröffentlichte kürzlich die erste Anwendung von β -Ketoheteroarylsulfonen.^[29] Die Addition von β -Ketophenyltetrazolsulfonen **55** an α,β -ungesättigte Aldehyde **20** in Gegenwart des Diarylprolinolsilylether-Katalysators **22** ergab das Intermediat **56**, das weiter zu den Alkinen **57** und Alkenen **58** umgesetzt wurde (Schema 17). Derartige stereoisomerenangereicherte Produkte finden breite Verwendung in verschiedenen Bereichen der Chemie und fungieren als Vorstufen für vielfältige Biowirkstoffe. Sowohl **57** als auch **58** wurden in mäßigen bis guten Ausbeuten mit ausgezeichneten Stereoselektivitäten erhalten. Lediglich alkylsubstituierte Aldehyde **20** wiesen genügend Reaktivität im organokatalytischen Reaktionsschritt auf. Um Ausbeuten über ca. 30 % bei der Umsetzung zum Alkin zu erhalten, musste die Aldehydfunktion im Addukt **56** in situ geschützt werden. Dies ist das erste Beispiel für eine enantioselektive Synthese β -alkinsubstituierter Aldehyde.^[30]

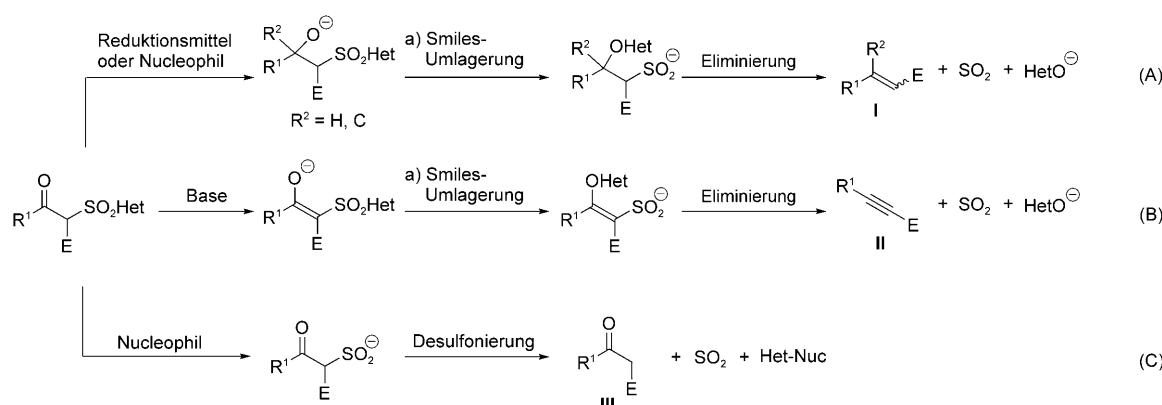
Das Konzept konnte auf die Umsetzung von β -Ketobenzothiazolsulfonen **59** mit cyclischen α,β -ungesättigten Ketonen **60** in Gegenwart des Chinin-Derivats **62** als Katalysator erweitert werden (Schema 18).^[31] Die Schlüsselintermediate **61** wurden auf ähnliche Weise wie bereits beschrieben in



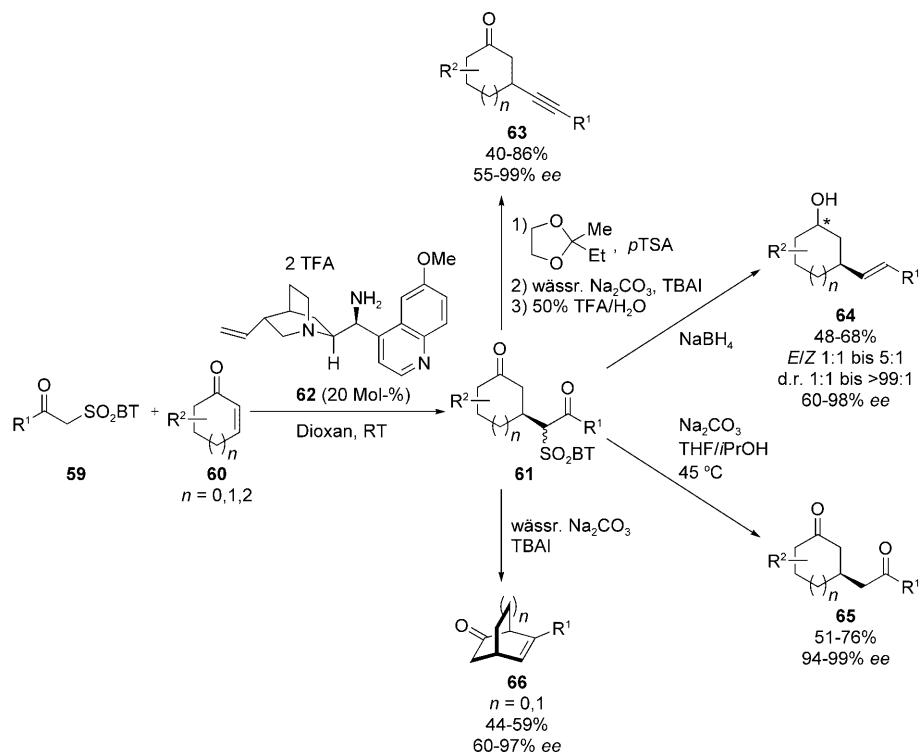
Schema 17. PT = Phenyltetrazol, pTSA = *para*-Toluolsulfonsäure, TBAI = Tetra-*n*-butylammoniumiodid, TFA = Trifluoressigsäure, R = Alkyl.

Alkine **63** und Alkene **64** in mäßigen bis guten Ausbeuten mit teilweise ausgezeichneten Enantioselektivitäten überführt. Darüber hinaus wurden 1,5-Diketoverbindungen **65** ebenfalls mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten durch eine organovermittelte Desulfonierung von **61** erhalten. Diese Desulfonierungsreaktion gelang auch in Gegenwart von Substituenten wie Brom, die empfindlich gegen Magnesium sind. In einer weiteren Reaktionssequenz führte eine intramolekulare Aldolreaktion mit nachfolgender Smiles-Umlagerung und Eliminierung zu bicyclischen Verbindungen **66** in mäßigen Ausbeuten und mit teilweise ausgezeichneten Enantioselektivitäten.^[32]

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Nucleophile **59** an *N*-Boc-geschützte Imine **67** in Gegenwart des Thioharnstoffkatalysators **69** addieren (Schema 19).^[33] Die



Schema 16.

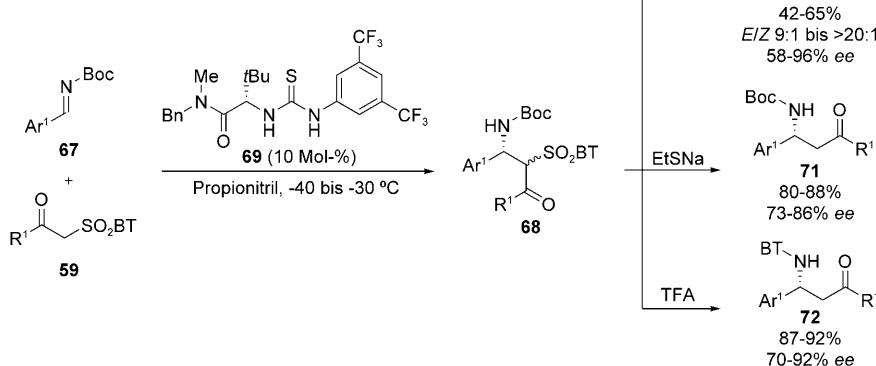
**Schema 18.** BT = Benzothiazol.

Reduktion der Addukte **68** führte zu Allylaminen **70** in mäßigen Ausbeuten und mit mäßigen bis ausgezeichneten Stereoselektivitäten. Die Synthese von **70** ist dabei das erste Beispiel einer organokatalytischen Methode zur Herstellung von Allylaminen in Abwesenheit einer konjugierten, elektronenziehenden Gruppe. β -Aminoketone **71** wurden durch Natriumethanoliat-aktivierte Desulfonierung in guten Ausbeuten mit leicht verminderter Enantioselektivitäten erhalten. Interessanterweise ermöglichte die TFA-aktivierte Abspaltung der *N*-Boc-Gruppe eine Smiles-Umlagerung am Stickstoffatom unter Bildung der Produkte **72** in guten Aus-

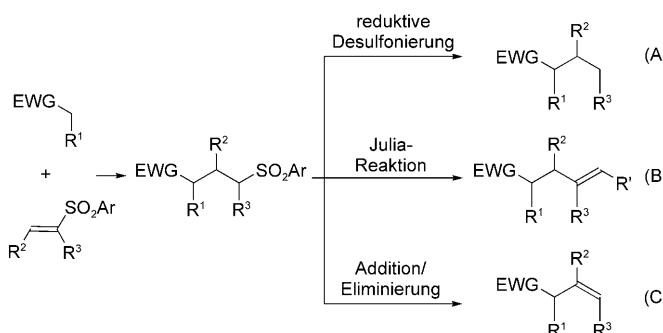
beuten und mit mäßigen bis ausgezeichneten Enantiomerenreinheiten. Diese enthalten die äußerst bioaktive Benzothiazolgruppe.^[33]

4. Sulfone als Aktivatoren von Elektrophilen

α,β -Ungesättigte Arylsulfone sind wegen der elektro-nenziehenden Wirkung der Sulfongruppe ausgezeichnete Michael-Akzeptoren. Dies führte in den letzten Jahren zu einem zunehmenden Interesse an der Verwendung von Vi-

**Schema 19.** $\text{R}^1 = \text{Aryl}$.

nylsulfonen als elektrophilen Reaktionspartnern in organokatalytischen Reaktionen. Die Sulfongruppe dient meist zur Aktivierung der Doppelbindung gegen einen nucleophilen Angriff und wird im Anschluss unter reduktiven Bedingungen abgespalten (Schema 20A). Allerdings wurden auch ei-



Schema 20. Mögliche Anwendungen der Sulfongruppe in der organischen Synthese. EWG = elektronenziehende Gruppe.

nige Beispiele veröffentlicht, bei denen Julia-Reaktionen durchgeführt wurden (Schema 20B) oder bei denen die Sulfongruppe als Abgangsgruppe im organokatalytischen Schritt wirkte (Addition/Eliminierung; Schema 20C), was in beiden Fällen zu Alkenen führte. Abschnitt 4 gibt einen Überblick über jüngste Fortschritte im Bereich der organokatalytischen konjugierten Addition verschiedener Nucleophile an α,β -ungesättigte Arylsulfone, wobei eine Einteilung gemäß der Transformation der Sulfongruppe vorgenommen wurde, die nach dem organokatalytischen Schritt erfolgt.

4.1. Reduktive Desulfonierung

Die erste organokatalytische konjugierte Addition an Vinylbis(sulfone) **74** wurde 2005 von Mossé und Alexakis vorgestellt (Schema 21).^[34] Die höchsten Enantioselektivitäten (bis 80% ee) wurden mit dem isopropylsubstituierten Bipyrrolidinkatalysator **77** erreicht, wenngleich für einen vollständigen Umsatz eine Katalysatorbeladung von 25 Mol-% erforderlich war. Die Bildung des Nebenprodukts **76** durch 1,4-Addition des in situ gebildeten Bis(phenylsulfonyl)methan-Anions an **74** konnte nur durch Verwendung von zehn Äquivalenten an Aldehyd **73** unterdrückt werden. Mit diesen optimierten Bedingungen wurden sowohl verzweigte als auch

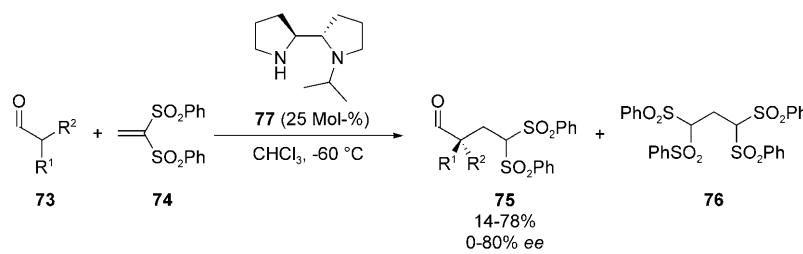
unverzweigte Aldehyde mit dem Sulfon **74** in guten Ausbeuten umgesetzt, allerdings konnten nur in wenigen Fällen gute Enantioselektivitäten erreicht werden. Die Reaktion erwies sich zudem als äußerst substratspezifisch. Damit wurde erstmals eine konjugierte Addition an Vinylbis(sulfone) erreicht, allerdings waren noch erhebliche Hürden zu überwinden. Die gleiche Arbeitsgruppe veröffentlichte später eine verbesserte Synthese von **75**.^[12] Die Verwendung des Diphenylprolinolsilylethers **30** als Katalysator verbesserte die Enantioselektivitäten auf 98% ee, wobei gleichzeitig die Menge des eingesetzten Aldehyds (2 Äquiv.) und des Katalysators (1 Mol-%) reduziert werden konnte. Außerdem konnte die Bildung des Nebenprodukts **76** vermieden werden.

Die selektive Entfernung von nur einer Arylsulfongruppe (**78**) gelang durch Umsetzung der reduzierten und geschützten Form von **75a** mit Samariumdiiodid (Schema 22).^[12] Wie in Abschnitt 3.1 erwähnt, kann ein ungeschützter Aldehyd zur Bildung von Barbier-Produkten führen. Dies wurde anhand der Umsetzung von **75a** unter den gleichen Bedingungen gezeigt. Die reduktive Cyclisierung führte zum diastereomerenreinen Cyclobutanol **79**, allerdings mit verringriger Enantiomerenreinheit.

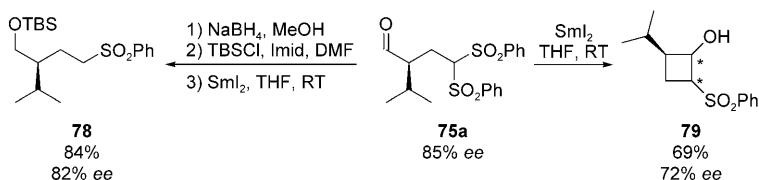
Substituierte α,β -ungesättigte Arylsulfone **80** wurden erstmals von Zhu und Lu verwendet und eröffneten den Zugang zu *syn*-konfigurierten Alkoholen **81** mit ausgezeichneten Enantio- und hohen Diastereoselektivitäten (Schema 23).^[35] Aromatische Gruppen mit elektronenschiebenden oder -neutralen Substituenten waren leicht zugänglich; die Herstellung von elektronenarmen, aromatisch substituierten Sulfonen scheiterte allerdings. Ferner konnte gezeigt werden, dass der Diarylprolinolsilylether-Katalysator **22** bei der Addition an unsubstituiertes Vinylsulfon **74** eine bessere Ausbeute und Enantioselektivität als der Katalysator **30** ergab.

Durch Spaltung der Arylsulfongruppe unter Erhaltung der Enantiomerenreinheit wurde so der Zugang zu nützlichen chiralen Bausteinen eröffnet. Beispielsweise gelang jeweils vor der Umsetzung mit Mg in MeOH zusätzlich zur Reduktion von **75b** zum Alkohol **82** die Oxidation zur Carbonsäure **83** oder die reduktive Aminierung zu **84** (Schema 24).^[35]

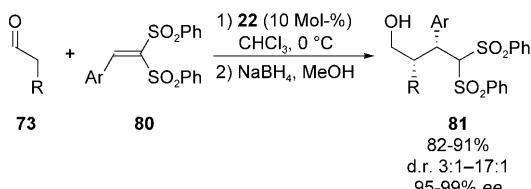
Lu und Mitarbeiter veröffentlichten die erste konjugierte Addition cyclischer Ketone **85** an Vinylsulfone **74** unter Verwendung des Cinchonidin-Katalysators **87** (Schema 25).^[36] Diese Umsetzung gelang mit verschiedenen cyclischen Ketonen unter Bildung von **86** mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten. Dagegen erwiesen sich lineare Ketone bei der Michael-Addition als ungeeignet. Die präparative Nützlichkeit der erhaltenen enantiomerenangereicherten α -substituierten Ketone **86** wurde durch eine Desulfonierung in



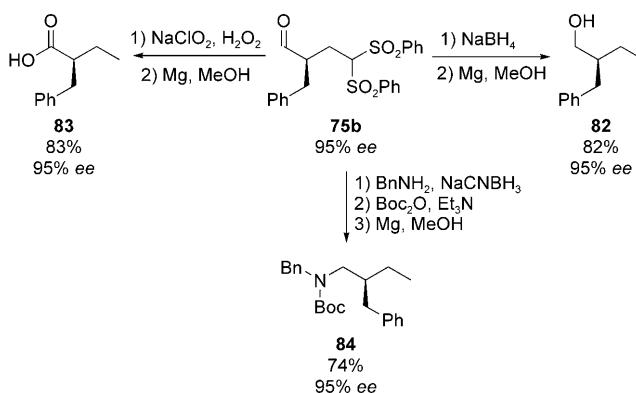
Schema 21.



Schema 22.



Schema 23.

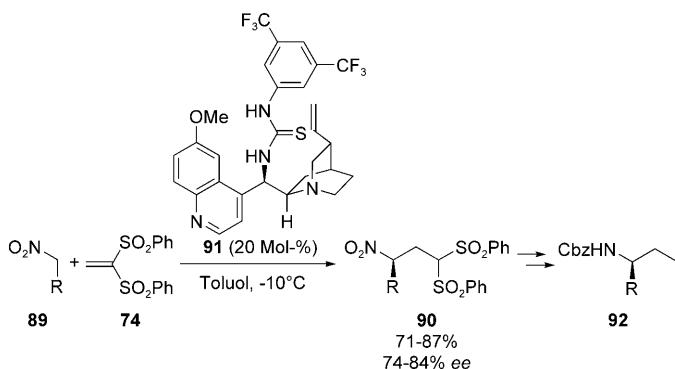


Schema 24.

Verbindung mit Carbonylgruppenumwandlungen unterstrichen, wobei (*S,S*)-Natriumcyclamat (**88**) synthetisiert wurde.

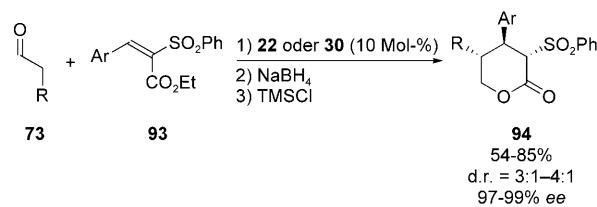
Jüngst gelang der gleichen Arbeitsgruppe auch die konjugierte Addition von aliphatischen Nitroalkanen **89** an **74**.^[37] Verwendung des Chinidin-Thioharnstoffkatalysators **91** ergab **90** in hohen Ausbeuten und guten Enantioselektivitäten (Schema 26). Anschließende Reduktion der Nitrogruppe und Desulfonierung eröffnete den Zugang zu optisch aktiven Aminen **92**.

Palomo und Mitarbeiter untersuchten vor kurzem die teilweise Substitution des Bissulfons **74** durch andere aktivierte Gruppen wie Nitrile oder Ester.^[38] Sie demonstrierten, dass arylsubstituierte α -Ethoxycarbonylvinylsulfone **93** erfolgreich mit Aldehyden **73** umgesetzt werden können, wogegen die Versuche mit entsprechenden arylsubstituierten α,β -ungesättigten Malonaten unter den gleichen Reaktionsbedingungen fehlschlugen (Schema 27). Die erhaltenen Michael-Addukte wurden in situ reduziert und in einem getrennten Reaktionsschritt in die δ -Lactone **94** überführt. In allen Fällen wurden ausgezeichnete Enantioselektivitäten und akzeptable Diastereoselektivitäten erhalten.

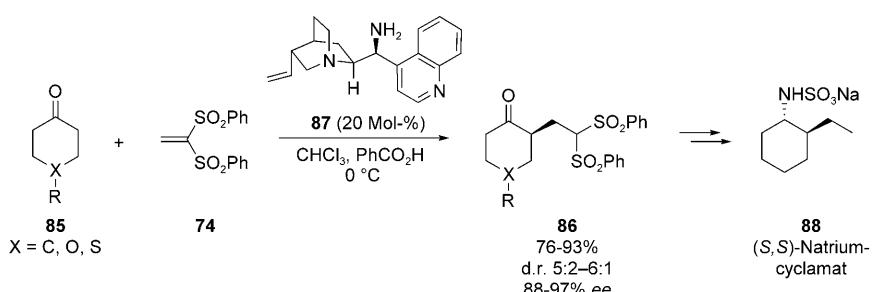


Schema 26.

vierende Gruppen wie Nitrile oder Ester.^[38] Sie demonstrierten, dass arylsubstituierte α -Ethoxycarbonylvinylsulfone **93** erfolgreich mit Aldehyden **73** umgesetzt werden können, wogegen die Versuche mit entsprechenden arylsubstituierten α,β -ungesättigten Malonaten unter den gleichen Reaktionsbedingungen fehlschlugen (Schema 27). Die erhaltenen Michael-Addukte wurden in situ reduziert und in einem getrennten Reaktionsschritt in die δ -Lactone **94** überführt. In allen Fällen wurden ausgezeichnete Enantioselektivitäten und akzeptable Diastereoselektivitäten erhalten.



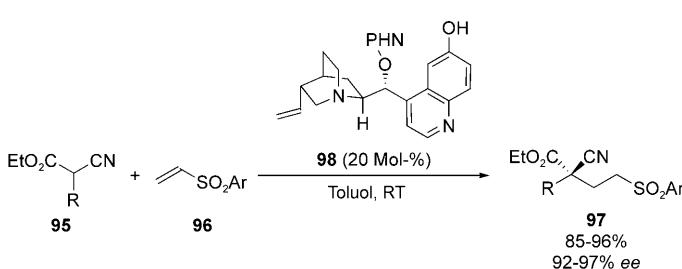
Schema 27.



Scheme 25.

4.2. Julia-Reaktionen

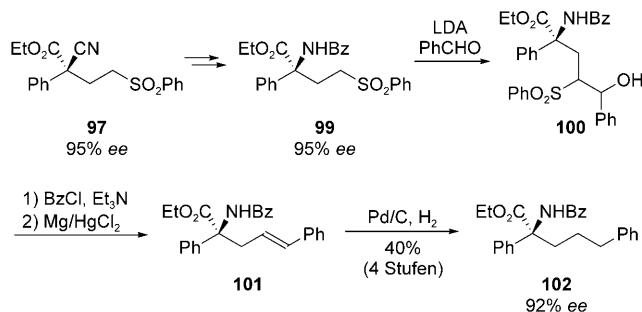
Deng und Mitarbeiter^[39] stellten im Rahmen ihrer Studien zum Aufbau quartärer All-Kohlenstoff-Stereozentren α,α -disubstituierte Aminosäurederivate über eine Julia-Reaktion her.^[39a] In diesem Zusammenhang wurden α,α -disubstituierte Michael-Donoren **95** zunächst mit verschiedenen α,β -unge-sättigten Arylsulfonen **96** umgesetzt (Schema 28). Dabei



Schema 28. PHN = Phenanthryl.

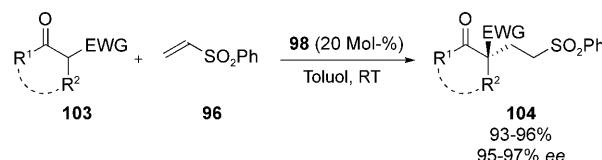
müssen die Arylsulfone **96** abhängig vom Substituenten R in **95** geeignet gewählt werden, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Während das üblicherweise verwendete Phenylsulfon im Falle von **95** mit R = Aryl die Reaktionsprodukte **97** in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten er gab, musste für R = Alkyl die Elektrophilie des Sulfons erhöht werden. Mit 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylsulfon konnten aliphatisch substituierte Cyanacetate **95** sauber und in guten Ausbeuten in die Additionsprodukte überführt werden. Durch Verwendung von **98** oder dessen Quasienantiomers sind beide Enantiomere von **97** in vergleichbarer Selektivität erhältlich. Chen und Mitarbeiter untersuchten ähnliche Reaktionen unter Verwendung von Thioharnstoffkatalysatoren,^[40] was allerdings zu keiner wesentlichen Verbesserung führte.

Nach Überführung der Cyangruppe von **97** in das benzoatgeschützte Amin **99** wurde durch dessen Zugabe zu Benzaldehyd und unter Bildung von **100** die Julia-Reaktion durchgeführt. Nachfolgende Benzoylierung und reduktive Eliminierung ergaben **101** (Schema 29). Die abschließende Hydrierung der gebildeten Doppelbindung führte zum Aminosäurederivat **102**, das zuvor nicht durch asymmetrische Katalyse zugänglich gewesen war.



Schema 29. Bz = Benzoyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

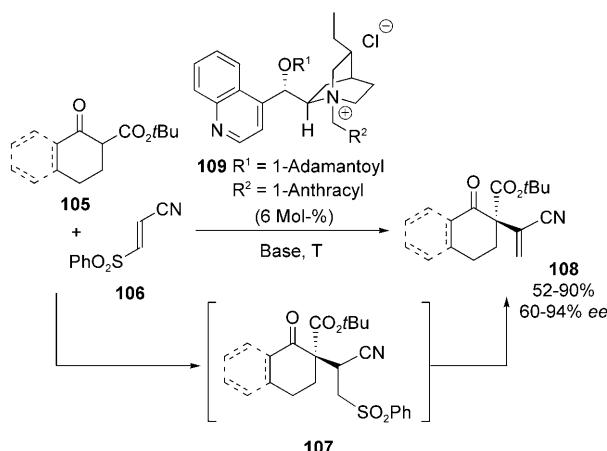
Die gleiche Arbeitsgruppe erweiterte kürzlich das Konzept auf die Addition cyclischer β -Ketoverbindungen **103** an das Phenylsulfon **96** (Schema 30).^[39b] Während lineare β -Ketoester nicht als Substrate geeignet waren, verliefen Umsetzungen mit cyclischen Verbindungen durchweg in hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten.



Schema 30.

4.3. Die Sulfongruppe als Abgangsgruppe

2007 stellte unsere Arbeitsgruppe ein anderes Konzept zur Nutzung der Sulfongruppe vor.^[41] Im Rahmen von *anti*-Michael-Additionen wurde die Sulfongruppe sowohl als dirigierende Gruppe im organokatalytischen Schritt wie auch anschließend als Abgangsgruppe genutzt, was zur Bildung optisch aktiver Morita-Baylis-Hillman-ähnlicher Addukte **108** führte (Schema 31). Verschiedene cyclische β -Ketoester



Schema 31.

105 wurden unter Phasentransferkatalyse mit dem Elektrophil **106** umgesetzt, was ohne Isolierung der Zwischenverbindung **107** den direkten Zugang zum *anti*-Michael-Produkt **108** eröffnete. Je nach Struktur des Nucleophils **105** wurden geeignete Basen und Reaktionsbedingungen gewählt, um optimale Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu erreichen.

5. Zusammenfassung

Die Verwendung von Sulfonen in der asymmetrischen Organokatalyse hat sich in jüngster Vergangenheit als effiziente Methode zur stereoselektiven Einführung von ansonsten eher inaktiven funktionellen Gruppen in eine Vielzahl von

Verbindungen erwiesen. Dazu zählen unter anderem Alkine, Alkene, Alkane und Carbonylfunktionen. Die oben beschriebenen Reaktionen unterstreichen die vielseitige Reaktionsfähigkeit von Sulfonen gegenüber einer breiten Palette von Elektrophilen und Nucleophilen und unter verschiedenen stereoselektiven, organokatalytischen Reaktionsbedingungen. Darüber hinaus zeigen diese Reaktionen, dass die Sulfongruppe sich in eine Reihe verschiedener Funktionalitäten umwandeln lässt und gleichzeitig stabil genug ist, um Reaktionsbedingungen zur Transformation anderer funktionaler Gruppen innerhalb des gleichen Moleküls zu überstehen, was ihre Anwendbarkeit in der organischen Synthese wesentlich erweitert.

Diese Arbeit wurde von der Danish National Research Foundation, der OChem School, der Carlsberg Foundation und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (N.H.) finanziell unterstützt.

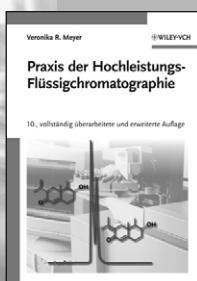
Eingegangen am 10. November 2009
Online veröffentlicht am 5. März 2010

Übersetzt von Dr. Achim Krotz, San Diego

- [1] Aufsätze über Organokatalyse: a) P. L. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) Sonderausgabe zur Organokatalyse: *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8); e) M. Ueda, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2005; f) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; g) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304; h) Sonderausgabe zur Organokatalyse: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413; i) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904; j) M. Gruttaduria, F. Giacalone, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33; k) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267; l) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.
- [2] Beispiele zur Chemie der Sulfone: a) N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1993**; b) T. Toru, C. Bolm, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. Aufsatz über die organische Chemie der Phenylsulfongruppe: c) A. El-Awa, M. N. Noshi, X. M. Jourdin, P. L. Fuchs, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315. Aufsatz über Vinylsulfone in der medizinischen Chemie: d) D. C. Meadows, J. Gervay-Hague, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793. Präparative Anwendungen von Phenylsulfonen: e) C. Liu, M. Li, D. Cheng, C. Yang, S. Tian, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2543; f) G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127; g) C. Ni, L. Zhang, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3767; h) A. K. Ghosh, S. Banerjee, S. Sinha, S. B. Kang, B. Zajc, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3689; i) C. Ni, L. Zhang, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699.
- [3] Aufsatz über Desulfonierungen: C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.
- [4] M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121.
- [5] B. Lovejoy, A. R. Welch, S. Carr, C. Luong, C. Broka, R. T. Hendricks, J. A. Campbell, K. A. M. Walker, R. Martin, H. Van Wart, M. F. Browner, *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 217.
- [6] a) S. Arai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8299; b) S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1407; c) J. Ku, M. Yoo, H. Park, S. Jew, B. Jeong, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8099.
- [7] a) J. Lopez-Pedrosa, M. R. Pitts, S. M. Roberts, S. Saminathan, J. Whittall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5073; b) R. L. Dorow, S. A. Tymonko, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2493.
- [8] J. Pulkkinen, P. S. Aburel, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1077.
- [9] a) M. B. Cid, J. López-Cantarero, S. Duce, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 431.
- [10] G. K. S. Prakash, F. Wang, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 4090.
- [11] Veröffentlichungen über fluorhaltige Verbindungen: a) F. Cottet, M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559; b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- [12] S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, J. Mareda, G. Bollot, G. Bernardinelli, Y. Filinchuk, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204.
- [13] J. L. García Ruano, V. Marcos, J. Alemán, *Chem. Commun.* **2009**, 4435.
- [14] a) S. Senda, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 795; b) B. V. Burger, W. G. B. Petersen, *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 501; c) T. Kitahara, S. Kang, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **1994**, *70*, 181; d) J. Li, G. Gries, J. Bikic, K. N. Slessor, *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 2547; e) T. Suzuki, J. Ozaki, R. Sugawara, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 869; f) D. Raederstorff, A. Y. L. Shu, J. E. Thompson, C. Djerrassi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2337; g) K. Mori, J. Wu, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *5*, 439.
- [15] A. Alba, X. Companyó, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11095.
- [16] D. J. Kushner, A. Baker, T. G. Dunstall, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1999**, *77*, 79.
- [17] A. Landa, A. Puente, J. I. Santos, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11954.
- [18] S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis* **2006**, 1057.
- [19] F. Cottet, M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559.
- [20] Aufsatz über die Verwendung von α -Amidsulfonen als Iminvorstufen: M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949.
- [21] S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394.
- [22] T. Furukawa, N. Shibata, S. Mizuta, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8171; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051.
- [23] H. W. Moon, M. J. Cho, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4896.
- [24] a) S. Zhang, Y. Zhang, Y. Ji, H. Li, W. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 4886; b) F. Ullah, G. Zhao, L. Deiana, M. Zhu, P. Dziedzic, I. Ibrahim, P. Hammar, J. Sun, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10013; c) A. Alba, X. Companyó, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035.
- [25] C. Ni, F. Wang, J. Hu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 21.
- [26] C. Cassani, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694.
- [27] a) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175; b) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26. Ausgewählte Aufsätze: c) C. Aïssa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831; d) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.
- [28] L. A. Warren, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1327.
- [29] M. Nielsen, C. B. Jacobsen, M. W. Paixão, N. Holub, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10581.
- [30] Im Anschluss an unsere Veröffentlichung wurde eine rhodiumkatalysierte asymmetrische Alkinierung von alkylsubstituierten α,β -ungesättigten Aldehyden beschrieben: T. Nishimura, T. Sawano, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8057.

- [31] M. W. Paixão, N. Holub, C. Vilas, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7338.
- [32] N. Holub, H. Jiang, M. W. Paixão, C. Tiberi, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, im Druck.
- [33] C. B. Jacobsen, L. Lykke, D. Monge, M. Nielsen, L. K. Ransborg, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2009**, 6554, zit. Lit.
- [34] a) S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4361; b) A. Quintard, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11109.
- [35] Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803.
- [36] Q. Zhu, L. Cheng, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2008**, 6315.
- [37] Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1721.
- [38] A. Landa, M. Maestro, C. Masdeu, A. Puente, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562.
- [39] a) H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8948; b) H. Li, J. Song, L. Deng, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3139.
- [40] T. Liu, J. Long, B. Li, L. Jiang, R. Li, Y. Wu, L. Ding, Y. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097.
- [41] J. Alemán, E. Reyes, B. Richter, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2007**, 3921.

Analysieren Sie richtig!



VERONIKA R. MEYER

Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie

10., vollst. überarb. u. erw. Aufl.

ISBN: 978-3527-32046-2

Februar 2009 396 S. mit 211 Abb. Broschur € 59,90

Der Klassiker unter den HPLC Büchern jetzt in 10. Auflage. Mit vielen aktuellen Themen und Ergänzungen ein Muss für alle Anwender.

Anwender der HPLC benötigen ein breites theoretisches und praktisches Wissen. In diesem Standardwerk wird beides vermittelt. Es erklärt Theorie, apparative Grundlagen, die verschiedenen HPLC-Prinzipien. In der neuen Auflage wurden viele neue Techniken der letzten Jahre, z.B. Laser Induced Fluorescence, Hydrophilic Interaction Chromatography und Comprehensive 2D-Chromatography, aufgenommen.

Rezensionen zur neunten Auflage:

Hier findet man auf einen Blick das Praxiswissen, was man sich sonst mühsam zusammensuchen muss.“
www.chemieonline.de



VERONIKA R. MEYER

Fallstricke und Fehlerquellen der HPLC in Bildern

3., überarb. u. erw. Aufl.

ISBN: 978-3527-31268-9

2006 194 S. mit 94 Abb. Broschur € 49,90

Wer mit der HPLC arbeitet, hat mit einer Vielzahl von Fallstrichen und Fehlerquellen zu tun. Mit 13 neuen Beispielen schildert Veronika Meyer in dieser dritten Auflage fast 100 dieser Probleme.

Alle Beispiele werden mit einem knappen, aussagekräftigem Text und einer informativen Abbildung dargestellt. Jeder Anwender findet so schnell heraus, wie er Fehlerquellen beseitigen und Fallstricken aus dem Weg gehen kann.

„Eine praxisnahe Hilfe für zuverlässige und richtige Analysenergebnisse!“ sicher ist sicher

Engl. Ausgabe:

VERONIKA R. MEYER

Pitfalls and Errors of HPLC in Pictures

2., überarb. u. erw. Aufl.

ISBN: 978-3527-31372-3

2006 199 S. mit 87 Abb. Broschur € 47,90

