

Inamide: vielseitige Bausteine für die organische Synthese

Gwilherm Evano,* Alexis Coste und Kévin Jouvin

Stichwörter:

Alkine · Reaktivität · Synthesemethoden ·
Inamide · Inamine



Inamide zeichnen sich durch ein außergewöhnlich ausgefeiltes Gleichgewicht von Stabilität und Reaktivität aus. Sie bieten eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Einführung einer Stickstoff-Funktionalität in organische Moleküle und werden zunehmend als besonders nützliche und vielseitige Bausteine für die organische Synthese angesehen. Aktuelle Durchbrüche bei der Herstellung von Inamiden haben das Interesse an der Chemie von Stickstoff-substituierten Alkinen wiederbelebt, und seit Anfang des 21. Jahrhunderts ist eine stetig wachsende Zahl an Publikationen zur Entwicklung neuer Reaktionen oder Sequenzen ausgehend von Inamiden zu verzeichnen. Dieser Aufsatz wird die wesentlichen Entwicklungen in diesem Bereich erörtern.

1. Einleitung: keine Laborkuriosität mehr

Unter den Alkinen ist die Klasse der Heteroatom-substituierten Alkine wahrscheinlich die vielseitigste. Besonders nützlich ist die Untergruppe mit direkter Bindung eines Stickstoffatoms an die Dreifachbindung: die Inamine.^[1] Durch die elektronenschiebende Wirkung des Stickstoffatoms wird die Dreifachbindung stark polarisiert, was zu einer außergewöhnlich hohen Reaktivität und einer starken Differenzierung der beiden sp-hybridisierten Kohlenstoffatome führt. Das erste Inamin isolierten Zaugg et al. 1958 nach einer „*ungewöhnlichen Reaktion von Propargylbromid mit Phenothiazin*“,^[2] und fünf Jahre später führte Viehe die erste praktische Synthese durch.^[3] Die Reaktivität derartiger Verbindungen wurde wegen ihres offenkundigen Nutzens für die organische Synthese in den folgenden zwanzig Jahren genau erforscht. Anders als bei den Enaminen blieb die Verwendbarkeit der Inamine jedoch lange begrenzt, und obwohl sie bereits für elegante, effiziente und selektive Umsetzungen eingesetzt wurden, betrachteten die meisten organischen Chemiker sie doch eher als Laborkuriosität. Die Gründe hierfür liegen wahrscheinlich in der schwierigen Herstellung, Handhabung und Empfindlichkeit dieser Verbindungen.

Ungefähr seit dem Jahr 2000 stoßen nun die Inamide auf immer mehr Interesse. Wegen ihres Inamin-Charakters ist ihre Dreifachbindung nach wie vor recht stark polarisiert, wobei die stabilisierend wirkende, elektronenziehende Gruppe diese Polarität etwas ausgleicht (die meisten Inamide sind stabil gegen wässrige Aufarbeitung, Kieselgel, Aufheizen usw.) und auch effizient dirigierend wirken kann (Abbildung 1). Diese Merkmale haben in Kombination mit den jüngsten Durchbrüchen in der Synthese die Verwendbarkeit von Inamiden für die Entwicklung hocheffizienter Reaktionssequenzen, die auf klassische Weise mit Inaminen kaum durchzuführen sind, erhöht.

Einen ausführlichen Überblick über die Chemie der Inamide verfassten Hsung et al. 2001.^[1c,4,5] Der hier vorliegende Aufsatz, der übrigens nach Ficinis Übersichtsartikel „*Ynamines: Versatile Tools in Organic Synthesis*“^[1a] benannt wurde, deckt nun die jüngeren Entwicklungen bei den Synthesen und Reaktionen von Inamiden **1**, Incarbamaten **2**,

Aus dem Inhalt

1. Einleitung: keine Laborkuriosität mehr	2903
2. Synthese von Inamiden: die Entwicklung von allgemeinen und praktischen Verfahren	2903
3. Neueste Entwicklungen in der Inamid-Chemie: nahezu unbegrenzte Möglichkeiten	2906
4. N-Alkinylheteroarene	2917
5. Inamide in der Naturstoffsynthese	2918
6. Schlussfolgerungen und Ausblick	2918

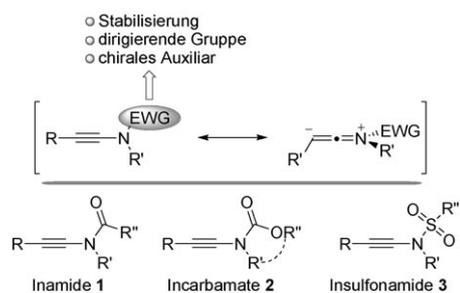


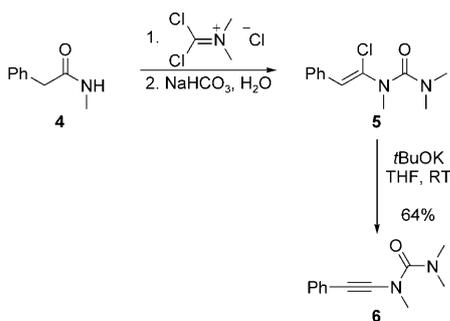
Abbildung 1. Die gängigsten Klassen von „Inamiden“. EWG = elektronenziehende Gruppe.

Insulfonamiden **3** und ähnlichen Verbindungen^[6] seit dem Jahr 2000 ab. Besondere Aufmerksamkeit wird auf die Bedingungen gelegt, unter denen die Inamide ihren großen Synthesenutzen entfalten können. Der Einfachheit halber werden in diesem Aufsatz alle elektronenarmen Inamine als „Inamide“ bezeichnet.

2. Synthese von Inamiden: die Entwicklung von allgemeinen und praktischen Verfahren

Rein historisch gesehen ist das erste Inamid, das Harnstoff-Derivat **6**, 1972 von Viehe et al. aus dem entsprechenden

[*] Dr. G. Evano, A. Coste, K. Jouvin
 Institut Lavoisier de Versailles, UMR CNRS 8180
 Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines
 45, avenue des Etats-Unis, 78035 Versailles Cedex (Frankreich)
 Fax: (+33) 1-3925-4452
 E-Mail: evano@chimie.uvsq.fr

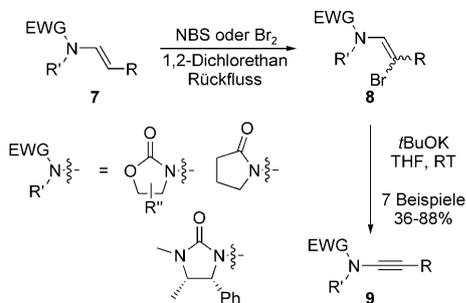


Schema 1. 1972: Die erste Synthese eines Inamidis.

α -Chlor-Enamid **5** durch Eliminierung von HCl hergestellt worden. Vorstufe von **5** war das Benzylamid **4** (Schema 1).^[7]

2.1. Synthese von Inamidin zu Beginn des 21. Jahrhunderts

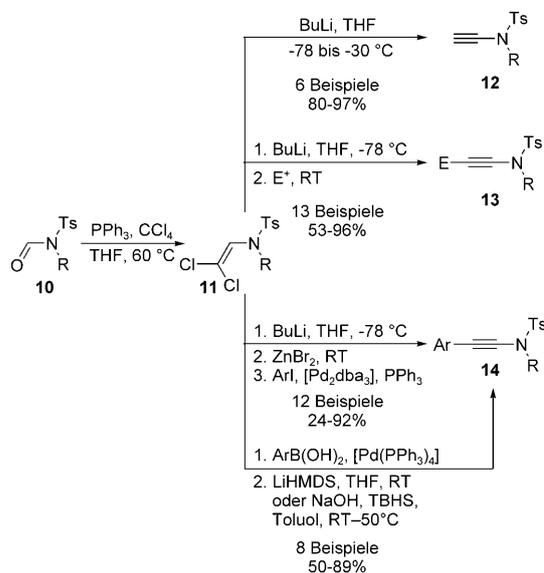
Gemäß dieser frühen Arbeit von Viehe et al. können Inamide also aus Halogen-Enamiden durch eine Eliminierungsreaktion erhalten werden. Obwohl dieses Verfahren stark von der Verfügbarkeit des Ausgangs-Halogen-Enamids abhängt und eine sehr eingeschränkte Substratbandbreite hat, war es doch lange der üblichste Herstellungsweg. 2001 erweiterten Hsung et al. die Methode auf die β -Brom-Enamide **8**, die durch Bromierung der Enamide **7** in guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 2). Auch wenn die Eliminierung nur mit dem *Z*-Isomer von **8** möglich war, konnten doch auf diese Art die von Pyrrolidinon, Oxazolidinon und



Schema 2. Inamid-Synthese durch Eliminierung von β -Brom-Enamiden. NBS = *N*-Bromsuccinimid.

Imidazolidinon abgeleiteten Inamide **9** in akzeptablen Ausbeuten hergestellt werden.^[8] Durch Eliminierung von Vinyltriflaten wurden Benzotriazol-abgeleitete Inamide hergestellt.^[9]

Auch die leicht durch Reaktion der Formamide **10** mit Triphenylphosphin und Tetrachlormethan erhältlichen β,β -Dichlor-Enamide **11** haben sich als geeignete Substrate für die Synthese von Inamidin erwiesen (Schema 3). Durch Re-



Schema 3. Inamid-Synthese ausgehend von β,β -Dichlor-Enamiden. E^+ = Elektrophil, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazanid, TBHS = Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

aktion mit einer starken Base bei tiefen Temperaturen und anschließende Hydrolyse des resultierenden metallierten Alkins lassen sie sich problemlos in die jeweiligen Inamide **12** umwandeln.^[10] Über eine Sonogashira-Kreuzkupplung reagieren diese Zwischenprodukte weiter zu den aromatisch substituierten Inamidin **14**.^[11] Wird vor der Beendigung der Reaktion ein Elektrophil zugegeben, entstehen die doppelt substituierten Inamide **13**, und zwar in höherer Ausbeute als bei direkter Funktionalisierung des terminalen Inamids.^[12] Alternativ ist auch eine Transmetallierung mit Zinkbromid und anschließender Negishi-Kupplung möglich, was zu den aromatisch substituierten Inamidin **14** in akzeptabler bis



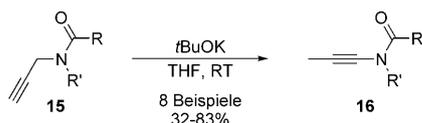
Gwilherm Evano studierte Chemie an der Ecole Normale Supérieure in Paris und promovierte 2002 an der Université Pierre et Marie Curie bei François Couty und Claude Agami. Nach einem Postdoktorat bei James S. Panek an der Boston University wechselte er 2004 zum CNRS als Chargé de Recherche an der Université de Versailles. Seine Forschungsschwerpunkte sind die asymmetrische Synthese und die Reaktivität von Stickstoff-Heterocyclen, Kupfer-katalysierte Umsetzungen sowie die Totalsynthese von Naturstoffen und/oder biologisch relevanten Produkten.



Alexis Coste wurde 1982 geboren und studierte Chemie an der Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale. Seit 2007 promoviert er mit einem Stipendium des Institut National Du Cancer bei François Couty und Gwilherm Evano an der Université de Versailles. Schwerpunktmäßig arbeitet er an der Entwicklung von Kupfer-katalysierten Umsetzungen und ihrer Anwendung in der Naturstoffsynthese sowie an der Entwicklung von Proteasom-Inhibitoren in einem Tumor-Targeting-Ansatz.

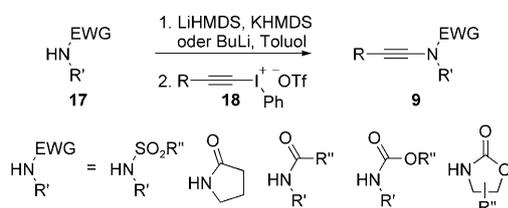
guter Ausbeute führt.^[13] Wie Cossy, Meyer et al.^[14] zeigen konnten, lassen sich aromatisch substituierte Inamide auch durch Inversion der Reaktionssequenz (Suzuki-Miyaura-Kupplung mit anschließender Eliminierung des resultierenden β -Chlor-Enamids) effizient herstellen.

Eine weitere Methode zur Herstellung von Inamiden ist die Isomerisierung von Propargylamiden **15** (Schema 4).^[15] Mit diesem Verfahren wurden Inamide mit Methylsubstituent (**16**) hergestellt, allerdings ist die Reaktion stark von der Art der elektronenziehenden Gruppe abhängig. Tatsächlich wird nur die Amidfunktion toleriert – ansonsten hält die Reaktion auf der Stufe des Allenamids an.^[8]



Schema 4. Inamid-Synthese durch Isomerisierung von Propargylamiden.

Die letzte erwähnenswerte (und vor der Entdeckung Kupfer-katalysierter Alkinylierungen wohl auch populärste) Methode geht von hypervalenten Iodonium-Salzen aus. Nachdem zunächst Stang et al. in einer grundlegenden Arbeit^[16] Inamine mit capto-dativen Substituenten (Push-pull-Systeme) durch Reaktion von Lithiumamiden mit Alkynyliodonium-Salzen **18** hergestellt hatten, erweiterten Witulski et al.^[17] sowie Rainier und Imbriglio^[18] das Verfahren auf die Synthese von Inamiden (Schema 5).^[19] Diese Methode hat den Nachteil, dass die Ausgangs-Iodonium-Salze nur mit Silyl-, aromatischen oder elektronenziehenden Gruppen



Schema 5. Inamid-Synthese ausgehend von Alkynyliodonium-Salzen. KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazanid, OTf⁻ = Trifluormethansulfonat.



Kévin Jouvin wurde 1985 geboren und studierte Chemie an der Universität Joseph Fourier in Grenoble (Frankreich) mit Forschungsarbeiten bei Martine Demeunynck. Derzeit forscht er im Rahmen seiner Doktorarbeit bei François Couty und Gwilherm Evano an der Universität de Versailles an der Entwicklung von neuen Umsetzungen mit Inamiden und deren Anwendung für die Naturstoffsynthese sowie an neuen Kupfer-katalysierten Reaktionen.

substituiert sein dürfen und daher nur begrenzt zur Verfügung stehen.

Während es Ende des 20. Jahrhunderts durchaus effiziente Verfahren zur Herstellung von Inamiden gab, hatten doch alle Methoden das Problem einer zu geringen Substratbandbreite, drastischer Reaktionsbedingungen oder langer Reaktionssequenzen. Wahrscheinlich aus diesem Grund waren bis dahin nur wenige Forschungsgruppen mit der Reaktivität und der Entwicklung von Reaktionen von Inamiden befasst. Vor ungefähr zehn Jahren änderte sich die Situation jedoch durch das Aufkommen hoch effizienter, Kupfer-katalysierter Verfahren schlagartig. Diese wohl bislang effizienteste Methode wird in Abschnitt 2.2 diskutiert.

2.2. Allgemeine Verfahren zur Alkinylierung von Amidem: Kupfer als Wegweiser

2.2.1. Alkinylierung von N-Nucleophilen mit Bromalkinen

Der größte Durchbruch in der Inamid-Synthese gelang 2003 der Forschungsgruppe um Hsung. Inspiriert von der Renaissance der Kupfer-Katalyse^[20] und den Arbeiten von Buchwald et al. zur Arylierung von Amidem,^[21] entwickelten Hsung und Mitarbeiter zunächst eine Kupfer-katalysierte Kupplung von Bromalkinen und Amidem mit *N,N'*-Dimethylethylendiamin als Ligand und eröffneten so einen gegenüber älteren Verfahren deutlich verbesserten Zugang zu Inamiden (Schema 6a).^[22] Große Nachteile bestanden allerdings in der Erfordernis hoher Temperaturen und in der kleinen Substratbandbreite. Oxazolidinone waren gute Substrate für die Kupplung, Amide waren aber kaum und Sulfonamide gar nicht geeignet. Danheiser und Mitarbeiter entwickelten eine Lösung für dieses Problem. Bei Einsatz stöchiometrischer Mengen Kupferiodid zusammen mit Kaliumhexamethyldisilazanid läuft die Reaktion mit Carbamaten und Sulfonamidem bei Raumtemperatur ab, benötigt aber immer noch eine starke Base (Schema 6b).^[23] Ausgehend von ihrem alten Kupplungsverfahren publizierten Hsung et al. schließlich 2004 nach Durchmustern verschiedener Kupferquellen und Liganden ein allgemeines und mildes Verfahren. Besonders erfolgreich war die Verwendung von Kupfersulfat-Pentahydrat in Kombination mit 1,10-Phenanthrolin, die eine Reaktionsführung mit Kaliumphosphat als Base bei 60–95 °C ermöglichte (Schema 6c).^[24] Der Erfolg der Reaktion wird entscheidend von der Qualität des Kaliumphosphats beeinflusst.^[25]

Auch Eisentrichlorid erwies sich als effizienter Katalysator für die Alkinylierung von Amidem.^[26] Allerdings waren laut einem jüngsten Bericht von Buchwald und Bolm die Reaktionsprodukte der bisherigen FeCl₃-katalysierten Reaktionen tatsächlich eher von der Gegenwart von Spuren anderer Metalle beeinflusst, insbesondere von Kupfer.^[27]

Ohne Zweifel handelt es sich bei den Kupfer-katalysierten Verfahren um den derzeit effizientesten Zugang zu Inamiden. Allerdings muss für die Reaktion im Vorfeld ein Bromalkin hergestellt werden, was manchmal schwierig sein kann, auch wenn die überwiegende Mehrzahl der Bromalkine normalerweise durch Bromierung der entsprechenden terminalen Alkine in ausgezeichneten Ausbeuten gebildet wird.

Die hier gewählte Klassifizierung ist nicht völlig eindeutig, und es mag auch andere, ebenso gute Klassifizierungsmöglichkeiten geben. Die Einteilung der Additionen (in α - oder β -Position) erfolgt schlicht gemäß dem ersten in das Inamid eingeführten Substituenten (außer H).

Gemeinsam ist allen Reaktionen, dass ihre Produkte entweder durch die Stickstoff-bedingte Polarisierung der Dreifachbindung oder aber durch eine mögliche Chelatisierung des Reagens durch die elektronenziehende Gruppe bestimmt werden. Abbildung 2 fasst die allgemeine Reaktivität der Inamide zusammen.

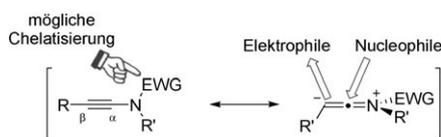


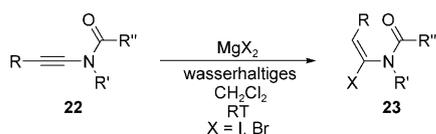
Abbildung 2. Allgemeine Reaktivität von Inamiden.

3.1. Addition in α -Position

Die Addition verschiedener Reagentien in α -Position zum Stickstoffatom wurde intensiv erforscht. Meistens wird dafür das Inamid mit einer Lewis/Brønsted-Säure oder einem Übergangsmetall aktiviert.

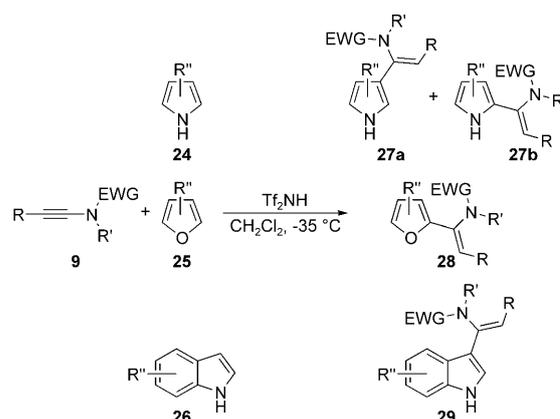
3.1.1. Brønsted-Säure-katalysierte Addition in α -Position

Hsung und Mitarbeiter beschrieben 2003 eine effiziente, stereoselektive Hydrohalogenierung der Inamide **22** unter milden Bedingungen. Durch Umsetzung mit MgBr_2 oder MgI_2 in wasserhaltigem Dichlormethan wurden die jeweiligen *E*- α -Halogen-Enamide **23** in ausgezeichneter Ausbeute und mit guter Selektivität erhalten (Schema 9).^[31] Entscheidend für den Erfolg der Reaktion ist die Gegenwart von Wasser, wahrscheinlich wegen einer In-situ-Bildung von HX aus Magnesium-Salz und Wasser.



Schema 9. Stereoselektive Hydrohalogenierung von Inamiden.

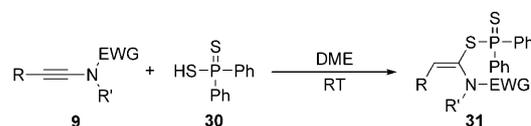
In den letzten fünf Jahren wurden vielfältige Nucleophile sauber in die α -Position von Inamiden eingebaut, indem das Inamid durch eine geeignete Säure unter Bildung eines intermediären Keteniminium-Ions aktiviert wurde. Diese Reaktion ist besonders für aromatische Verbindungen sehr wertvoll, denn die Produkte der formalen Hydroarylierung werden mit hoher Regio- und Stereoselektivität gebildet. In diesem Zusammenhang zeigte Zhang, dass mit Trifluormethansulfonimid als Aktivator die 1-Azavinylpyrrole **27**, -furane **28** und -indole **29** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten werden (Schema 10). Mit Furanen und Indolen läuft die Reaktion hoch regioselektiv ab und führt zu den C2- und C3-Vinylie-



Schema 10. Stereoselektive Hydroarylierung von Inamiden.

rungsprodukten **28** bzw. **29**; Pyrrole sind weniger selektiv. Bei allen Reaktionen werden die Enamide überwiegend als *Z*-Isomer aufgebaut.^[32] Mit aromatischen Inamiden, deren Arylrest über einen Stickstoff-Anker angeknüpft war, wurde eine elegante intramolekulare Variante durchgeführt. Diese Variante fand in einer knappen Syntheseroute zu (\pm)-Desbromarborescin A und C Eingang (siehe Abschnitt 5).^[33] In diesem Fall können auch einfache Arene für die formale Hydroarylierung verwendet werden.

Nach dem gleichen Schema entstehen bei der Reaktion von Inamiden mit Diphenyldithiophosphinsäure (**30**) die *E*-Keten-*N,S*-Acetale **31** (Schema 11). Auch diese Addition, bei der zunächst das elektronenreiche Alkin protoniert wird und anschließend die nucleophile Addition des Diphenyldithiophosphinat-Ions erfolgt, läuft in *syn*-Stellung ab.^[34]

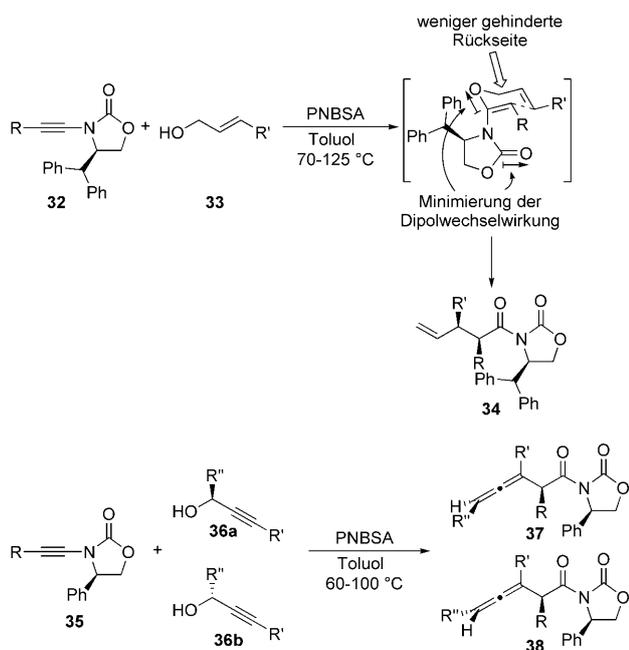


Schema 11. Stereoselektive Hydrothiolierung von Inamiden. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

Werden als Nucleophil Allylalkohole **33** oder Propargylalkohole **36** und als Substrat chirale, Oxazolidinon-abgeleitete Inamide wie **32** oder **35** verwendet, kommt es nach der Addition an die Dreifachbindung zu einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung (Schema 12). Der beste Katalysator für diese hoch effiziente Ficiñ-Claisen-^[35] und Saucy-Marbet-Umlagerungen^[36] ist die *p*-Nitrobenzolsulfonsäure, und als Produkte entstehen die Homoallylamide **34** bzw. Homoallenylamide **37/38** mit akzeptabler Diastereoselektivität. Diese Umlagerungsreaktionen illustrieren hervorragend, wie sich chirale Inamide bei der Entwicklung von effizienten asymmetrischen Reaktionen einsetzen lassen.

3.1.2. Übergangsmetall-katalysierte Addition in α -Position

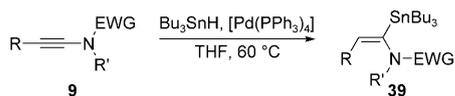
Wegen der Polarisierung durch das Stickstoffatom und der gleichzeitigen Möglichkeit, mit der elektronenziehenden



Scheme 12. Stereoselektive Ficini-Claisen- und Saucy-Marbet-Umlagerung mit chiralen Inamiden. PNBSA = *p*-Nitrobenzolsulfonsäure.

Gruppe ein Chelat zu bilden, sind Inamide ausgezeichnete Substrate für Übergangsmetall-katalysierte Umsetzungen. Entsprechende Reaktionen wurden mit den verschiedensten Katalysatoren durchgeführt. Als besonders effizient erwies sich die Einführung eines Substituenten am Inamid- α -Kohlenstoffatom, da dies einen sehr einfachen und stereokontrollierten Zugang zu mehrfach substituierten Enamiden oder Heterocyclen eröffnet.

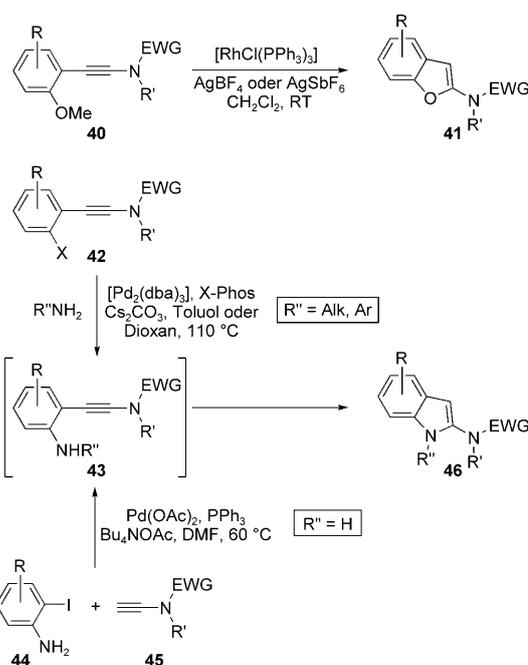
In diesem Zusammenhang beschrieben Cintrat und Buissonneau eine hoch regio- und stereokontrollierte Synthese von α -Stannyl-Enamiden **39** durch eine Hydrostannylierung der Inamide **9** (Schema 13).^[37] Hierfür wurde lediglich das



Scheme 13. Hydrostannylierung von Inamiden.

Inamid mit Tributylzinnhydrid zusammen mit $[Pd(PPh_3)_4]$ in THF bei 60 °C erhitzt, was die Enamide **39** mit guter Ausbeute und Selektivität lieferte. Nur *N*-Tosyl-Inamine ergaben größere Mengen β -Isomer. Die entstandenen Stannyl-Enamide **39** haben sich als ausgezeichnete Partner für die Kreuzkupplung und die Transmetallierung erwiesen. Auch die Reaktivität von anderen Organozinn-Reagentien wie $Bu_3SnSiMe_3$ oder Alkylzinn-Derivaten wurde genauer untersucht.^[38]

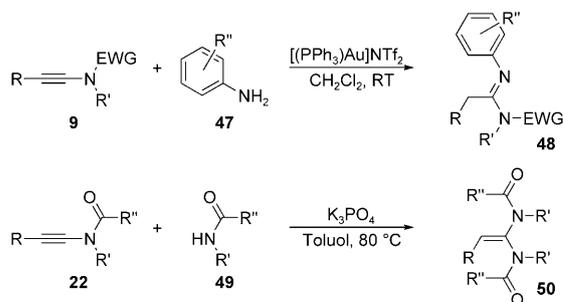
Wird von geeignet funktionalisierten Substraten ausgegangen, sind intramolekulare Additionsreaktionen an Inamide besonders effektiv für die Herstellung von Heterocyclen wie 2-Aminobenzofuranen **41** oder Indolen **46**. Die Verbindungen **41** wurden durch eine Rhodium-katalysierte



Scheme 14. Synthese von Benzofuranen und Indolen durch intramolekulare Addition an Inamide. dba = Dibenzylidenacetone.

Demethylierung/Cyclisierung ausgehend von den *o*-Anisol-substituierten Inamiden **40** erhalten (Schema 14).^[39] Für diese Cyclisierung wird zusätzlich Silbertetrafluoroborat benötigt, das synergistisch mit dem Wilkinson-Katalysator zur Demethylierung beiträgt. Die 2-Aminoindole **46** wurden nach einer ähnlichen Strategie hergestellt; Schlüsselschritt war dabei eine intramolekulare Hydroaminierung der *o*-Aminoaryl-Inamid-Zwischenstufen **43**. Diese wurden entweder durch Aminierung der entsprechenden *o*-Halogen-Derivate **42**^[40] oder durch eine Palladium-katalysierte kupferfreie Sonogashira-Kupplung der terminalen Inamide **45** mit den *o*-Iodanilinen **44** erhalten.^[41]

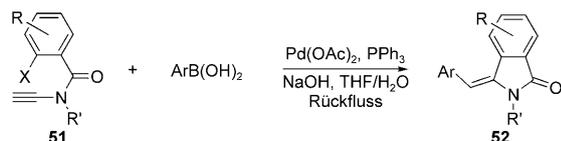
Im Zusammenhang mit dieser Arbeit führte die Forschungsgruppe um Skrydstrup als nächsten Schritt die intermolekulare Hydroaminierung mit den Anilinen **47** durch. Diese Reaktion wurde effizient durch $[(PPh_3)Au]NTf_2$ katalysiert und führte zu den Imidoylen **48** mit wie üblich ausgezeichneter Regioselectivität (Schema 15).^[42] Skrydstrup et al. und wir konnten zeigen, dass auch Carbamate^[25] und Lactame^[30] **49** ausgezeichnete Reaktionspartner sein können. Die



Scheme 15. Intermolekulare Hydroaminierung von Inamiden.

stabilen Keten-*N,N*-Acetale **50** wurden durch bloßes Erhitzen mit Kaliumphosphat in Toluol bei 80 °C in guten Ausbeuten erhalten. Weder ein Katalysator noch eine weitere Aktivierung waren nötig.

Moleküle können auch mit einer aromatischen Gruppe in α -Position funktionalisiert werden. An Zwischenstufen wie **51** erfolgt dafür zunächst eine intramolekulare Carbopalladierung. Anschließend reagiert der entstandene σ -Vinylpalladium-Komplex mit Boronsäuren, was einen effizienten und stereoselektiven Zugang zu den 3-(Arylmethylen)isoindolinonen **52** eröffnet (Schema 16).^[43] Diese Methode kam für die Totalsynthese von Lennoxamin (siehe Abschnitt 5) zum Einsatz. Strukturell verwandte Substanzen zu **51** können auch radikalisch cyclisiert werden, worauf in Abschnitt 3.1.3 kurz eingegangen wird.

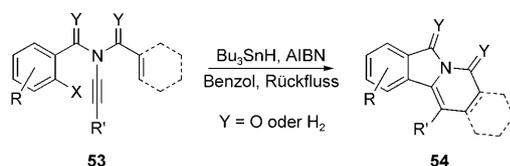


Schema 16. Intramolekulare Carbopalladierung von Inamiden: effiziente Synthese von Isoindolinonen. X = Br, I.

Weitere Möglichkeiten einer Substitution in α -Position von Inamiden sind eine Gold-Cyclisierung von Inamiden, die mit einer propargylenen *tert*-Butylcarbonat-Einheit ausgestattet sind,^[44] und eine Palladium-katalysierte Kupplung mit Alkenen.^[45] Für beide Reaktionen wurde jedoch nur je ein Beispiel beschrieben.

3.1.3. Radikalische Addition in α -Position

Malacria und Mitarbeiter untersuchten die Reaktivität der Inamide **53** in radikalischen Umsetzungen und konnten dabei zeigen, dass die aus den Inamiden **53** erzeugten Arylradikale in einer Reaktionskaskade weiterreagieren, in der auf eine 5-*exo*-dig-Cyclisierung eine 6-*endo*-trig-Radikal-Abfangreaktion folgt. Mit dieser Strategie können Heterocyclen wie Isoindole oder die Isoindoline **54** effizient hergestellt werden (Schema 17).^[46]



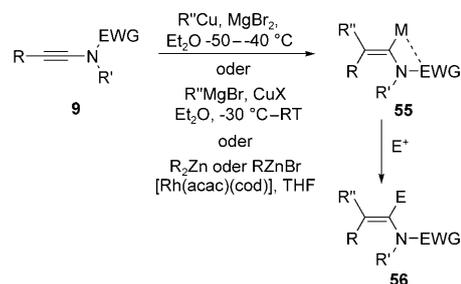
Schema 17. Intramolekulare radikalische Addition in α -Position. X = Br, I.

3.2. Addition in β -Position

Je nach Substrat und Umsetzung kann die Regioselektivität der Addition auch umgekehrt und so die β -Position funktionalisiert werden. Wie schon bei der Addition in α -Position erfolgt auch hier die Einteilung nach dem ersten in das Inamid eingeführten Substituenten, auch wenn anschlie-

ßend die Möglichkeit einer weiteren Funktionalisierung in α -Position besteht (und häufig, z. B. bei Metallierungen, auch wahrgenommen wird). Die Umkehr der Regioselektivität gegenüber den in Abschnitt 3.1 besprochenen Reaktionen erfolgt entweder aus sterischen Gründen – besonders bei intramolekularen Reaktionen – oder wegen einer Chelatbildung mit der elektronenziehenden Gruppe.

Ein Beispiel ist die Carbometallierung von Inamiden, die von Marek et al. eingehend untersucht wurde. Weil die elektronenziehende Gruppe als Chelatbildner besonders effizient den Angriff dirigiert, entsteht bei der Carbocuprierung und der Kupfer-katalysierten Carbomagnesierung von Inamiden nur ein einziges Regioisomer **56**. Die Vinylkupfer-Zwischenstufe **55** wird dabei mit einem Elektrophil abgefangen (Schema 18).^[47] Die Regioselektivität ist hier gegen-

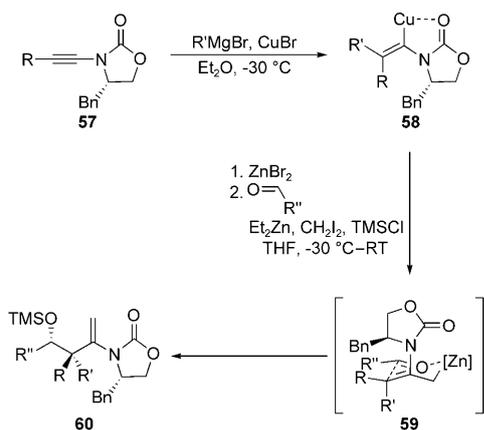


Schema 18. Carbometallierung von Inamiden. acac = Acetylacetonat, cod = Cycloocta-1,5-dien.

über jener bei der Umsetzung von Inaminen vollständig umgekehrt, was den starken Einfluss der Carbonyl- oder Sulfonylgruppe verdeutlicht. Kürzlich beschrieben Gourdet und Lam ein alternatives Verfahren, bei dem [Rh(acac)(cod)] glatt die Carbozinkierung von Inamiden katalysiert. Die dabei entstehenden metallierten Enamide **55** konnten weiter durch Elektrophile abgefangen oder für Nigishi-Kupplungen verwendet werden.^[48] Mit einem Tri(2-furyl)phosphin-modifizierten Rhodiumkatalysator kann die Reaktion auch in Richtung einer Hydrozinkierung gebracht werden; als Organozink-Reagens wirkt dabei Diethylzink.^[49]

Mit *N*-Allyl-Inamiden als Substrat folgt im Anschluss an die Carbomagnesierung eine Aza-Claisen-Umlagerung, was bei Erhitzen Homoallylnitrile ergibt.^[50] Auch eine Silyl-Cuprierung wurde untersucht, die nach einer Protonolyse mit guter Ausbeute und hoher Regio- und Stereoselektivität zu den *E*- β -Silyl-Enamiden führt.^[51]

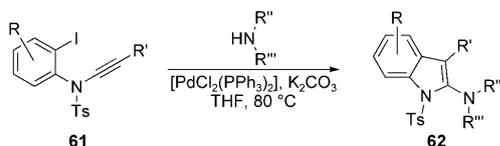
Marek et al. bauten diese Carbometallierung von Inamiden kürzlich in eine elegante Eintopfsequenz ein, die quartäre All-Kohlenstoff-Stereozentren ergab.^[52] Zunächst wurden am chiralen Inamid **57** eine regioselektive Carbometallierung und eine Transmetallierung durchgeführt. Eine anschließende Homologisierung mit einem Zink-Carbenoid führte zu einer Allylzink-Zwischenstufe, die wiederum mit einem Aldehyd über einen sechsgliedrigen Sessel-Übergangszustand **59** und nach Abfangen mit Trimethylsilylchlorid zum Aldolsurrogat **60** mit guter Ausbeute und ausgezeichneter Selektivität weiterreagierte (Schema 19). Dieser alternative Ansatz zur



Scheme 19. Carbometallierung von Inamiden zur Erzeugung quartärer All-Kohlenstoff-Stereozentren. TMS = Trimethylsilyl.

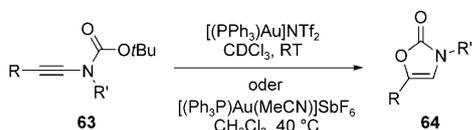
Herstellung von Aldolen sollte definitiv häufiger in der organischen Synthese angewendet werden!

Auch ausgehend von 2-Iodaryl-Inamiden wie **61** kann eine Arylgruppe auf das β -Kohlenstoffatom übertragen werden. Mit katalytischen Mengen Palladium(II) und einem sekundären Amin werden die 3-substituierten 2-Aminoindole **62** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten (Schema 20).^[53] Dieses Verfahren ergänzt andere Inamid-Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoindolen (Schema 14).



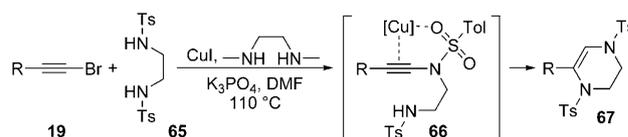
Scheme 20. Palladium-katalysierte Synthese von Indolen aus Inamiden.

Außer zur Stabilisierung der Inamin-Funktion kann eine elektronenziehende Gruppe auch für eine intramolekulare Inamid-Funktionalisierung herangezogen werden. Besonders geeignet hierfür ist die *tert*-Butoxycarbonyl (Boc)-Gruppe, wie die Gruppen um Hashmi^[54] und Gagosz^[55] anhand einer Gold-katalysierten Cyclisierung der Incarbamate **63** zur Herstellung der Oxazolone **64** zeigten (Schema 21).



Scheme 21. Synthese von Oxazolonen durch Gold-katalysierte Cyclisierung von *N*-Boc-Inaminen.

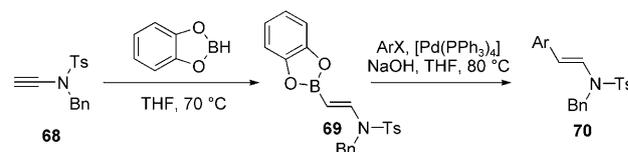
Nach Urabe und Mitarbeitern sind auch Sulfonamide für die intramolekulare Addition in β -Position geeignet. Eine Eintopf-Alkinylierung/Hydroaminierung mit Bissulfonamiden führte über die Inamide **66** zu den Tetrahydropyrazinen **67** (Schema 22).^[56] Die Regioselektivität dieser intramolekularen Hydroaminierung ist umgekehrt zu jener der intermo-



Scheme 22. Synthese von Tetrahydropyrazinen.

lekularen Version unter Bildung von Keten-*N,N*-Acetalen (Schema 15). Die exklusive 6-*endo*-dig-Cyclisierung der intramolekularen Variante resultiert wahrscheinlich aus einer Chelatisierung des Kupfer-Salzes durch die Sulfonylamino-Gruppe.

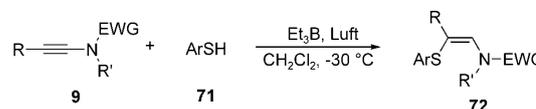
Wie in Schema 23 gezeigt, können Inamide auch durch eine Hydroborierung an ihrem β -Kohlenstoffatom funktionalisiert werden. Bei der Reaktion mit Catecholboran ent-



Scheme 23. Hydroborierung von Inamiden.

steht zunächst stereoselektiv das instabile Monohydroborierungsprodukt **69**. Durch eine In-situ-Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden werden schließlich die geschützten Styryl-amide **70** erhalten.^[57] Bei dieser Studie wurde nur das Inamid **68** untersucht, sodass die Reaktivität der anderen Inamid-Klassen, z.B. nicht-terminaler Inamide, noch zu erforschen ist. Ein Jahr später wurde noch ein Beispiel einer Metall-katalysierten Hydroborierung mit Pinakolboran genannt.^[58]

Yorimitsu et al. berichteten über eine regio- und stereoselektive radikalische Addition von Thiolen an Inamide. Hierbei führte die Reaktion mit einem Arylthiol **71** und Triethylboran an Luft mit ausgezeichneter Ausbeute und Selektivität zu den *E*- β -Thiophenyl-Enamiden **72** (Schema 24).^[59] Dabei addiert wahrscheinlich das elektronenarme Thiylradikal an die β -Position des Inamids, wo die höhere Elektronendichte vorhanden ist. Anschließend abstrahiert das *Z*-Isomer des Vinylradikals selektiv ein Wasserstoffatom vom Arylthiol.



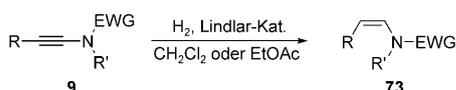
Scheme 24. Stereoselektive Hydrothiolierung von Inamiden.

Bei den meisten oben beschriebenen Umsetzungen wird die Dreifachbindung des Ausgangs-Inamids nach der Addition zu einer Doppelbindung verändert. Dadurch entstehen mehrfach substituierte Enamide oder, bei intramolekularen Umsetzungen, Heterocyclen. Auch Enamide mit unterschiedlichem Substitutionsmuster können aus Inamiden

durch Reduktion oder reduktive Kupplung erhalten werden, was Thema des Abschnitts 3.3 ist.

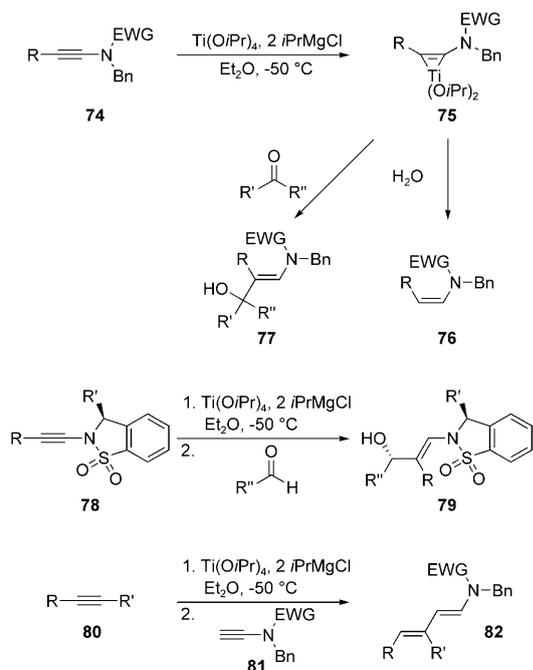
3.3. Reduktion/reduktive Kupplung

Eine der einfachsten Umsetzungen von Inamiden ist ihre Reduktion zu den *Z*-Enamiden **73** durch Lindlar-Hydrierung. In Anbetracht der jüngsten Fortschritte bei der Inamid-Synthese ist diese Methode sicherlich vielversprechend für die Herstellung von Enamiden. 2006 veröffentlichten Hsung et al. dazu eine ausführliche Studie. Die Autoren konnten mit dieser Strategie *Z*-Enamide mit guten Ausbeuten und Selektivitäten herstellen (Schema 25).^[24b] Probleme gab es einzig bei raumfüllenden Substituenten am Inamid.



Schema 25. Hydrierung von Inamiden.

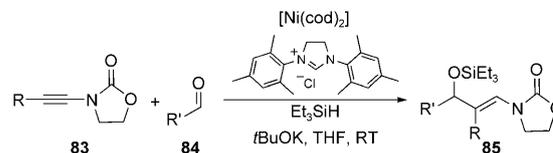
Die Inamide **74** können auch durch Umwandlung in einen $[\text{Ti}^{\text{IV}}(\eta^2\text{-Alkin})]$ -Komplex **75** und anschließende Hydrolyse stereoselektiv zu den Enamiden **76** reduziert werden. Mit Aldehyden und Ketonen reagiert **75** mit definierter Stereochemie zu den Hydroxymethyl-Enamiden **77** (Schema 26).^[60] Mit den *N*-Alkynylsultamen **78** als Ausgangsmaterial wurde bei der Reaktion eine starke 1,5-asymmetrische Induktion erzielt.^[60b,61] Alternativ wurden die Dienamide **82** durch Kupplung von mehreren Alkin-Titan-Komplexen mit den terminalen Inamiden **81** erzeugt.^[60] Durch diese Sequenzen können hoch effizient mehrfach substituierte Enamide her-



Schema 26. Titan-katalysierte Reduktion und Kupplung von Inamiden.

gestellt werden, die auf andere Weise nur sehr schwierig zu erhalten wären.

Verwandte Produkte können auch durch Hydroaluminierung von Inamiden mit propargylierter Hydroxygruppe^[60c,62] oder durch eine Nickel-katalysierte Mehrkomponentenkupplung von Inamiden mit Aldehyden und Triethylsilan synthetisiert werden (Schema 27).^[63] Am besten lief



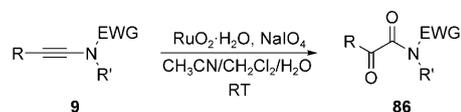
Schema 27. Dreikomponentenkupplung von Inamid, Aldehyd und Triethylsilan.

diese Kupplung mit katalytischen Mengen an $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden (IMes) als Ligand ab und führte zu den jeweiligen α -Silyloxy-Enamiden **85**. Für ein besseres Verständnis dieser Reaktion koordinierten die Autoren den Aldehyd an den Nickel-Komplex, sodass die Reaktion mit dem Inamid zu einem Oxanickelacyclus führte, der letztlich durch eine σ -Bindungsmetathese mit Triethylsilan gespalten wurde.

Während die Reduktion und reduktive Kupplung von Inamiden einen eleganten regio- und stereokontrollierten Zugang zu mehrfach substituierten Enamiden eröffnen können, hat die Oxidation von Inamiden einen tiefgreifenden Einfluss auf ihr Gerüst. Diese oxidativen Prozesse, die den präparativen Nutzen der Inamide noch deutlicher unterstreichen, werden in Abschnitt 3.4 behandelt.

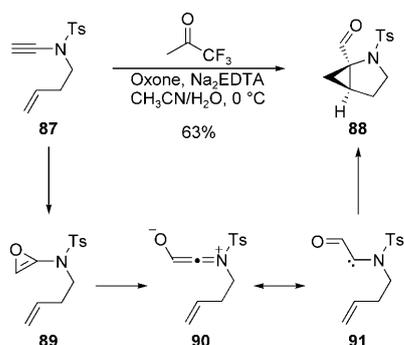
3.4. Oxidation von Inamiden

2008 beschrieben Hsung und Mitarbeiter die Herstellung von α -Ketoimiden durch Oxidation von Inamiden. Unter allen für diese Oxidation geprüften Bedingungen erwies sich der Einsatz von $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ oder 3,3-Dimethyldioxiran als am effizientesten.^[64] Während das erste System in den meisten Fällen höhere Ausbeuten ergab, wurde für die Reaktion von Olefin-haltigen Inamiden mit dem Dioxiran eine hohe Chemoselektivität festgestellt (Schema 28).



Schema 28. Oxidation von Inamiden.

Für die Bildung von Ketoimiden und – allgemeiner – für die Oxidation von Inamiden kommt eine ganze Reihe von möglichen Reaktionswegen infrage. Nahezu gleichzeitig zeigten Meyer, Cossy et al. sowie Hsung und Al-Rashid mit *En*-Inamiden wie **87**, dass als Zwischenstufen Push-Pull-Carbene gebildet werden (Schema 29).^[65] Nach Versetzen mit einem geeigneten Oxidationsmittel wird zuerst chemoselektiv



Scheme 29. Push-pull-Carbene als Zwischenstufen bei der Oxidation von Inamiden – ein effizienter Zugang zu anellierten Cyclopropanen. EDTA = Ethylendiamintetraacetat.

das Inamid epoxidiert, da es wegen der Delokalisierung des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom etwas elektronenreicher als das Alken ist. Darauf sollte das instabile Oxiren **89** eine Ringöffnung zum α -Oxo- α -azacarbon **91** eingehen, das wiederum durch das Alken abgefangen wird. Allerdings waren diese Reaktionen, außer im Fall von Inamiden mit Propargylalkohol-Einheit, recht substratabhängig: Mit *tert*-Butylhydroperoxid und in Gegenwart von Vanadylacetylacetonat gelang die Umsetzung einer ganzen Reihe an Substraten zu den entsprechenden anellierten Cyclopropanen in guten Ausbeuten.

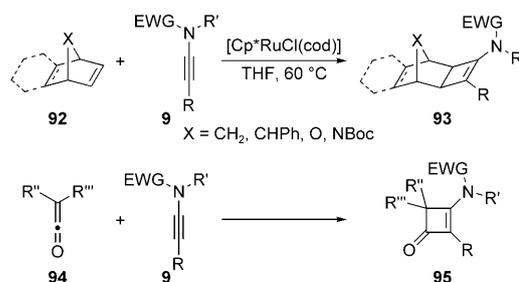
Die hier vorgestellten Reaktionen wurden erst vor kurzem beschrieben und sind spezifisch auf Inamide zugeschnitten. Andererseits wurden in der Vergangenheit auch Cycloadditionen mit Inaminen intensiv untersucht. Solche Reaktionen wurden ebenfalls auf Inamide angewendet, und in den letzten zehn Jahren zeigte sich ihre Leistungsfähigkeit für die Synthese von Carbo- und Heterocyclen immer deutlicher. Um diese Reaktionen geht es in Abschnitt 3.5.

3.5. Cycloadditionen mit Inamiden

Inamide wurden für sämtliche Arten von Cycloadditionen und ähnliche Prozesse verwendet. Cycloadditionen bieten die Möglichkeit, mehrere Molekülgerüste direkt miteinander zu verknüpfen, und können effizient durch verschiedene Übergangsmetalle katalysiert werden. Sie werden hier in der folgenden Reihenfolge besprochen: [2 + 2]-, [4 + 2]-, [3 + 2]-, [2 + 2 + 1]- und [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen.

3.5.1. [2+2]-Cycloaddition

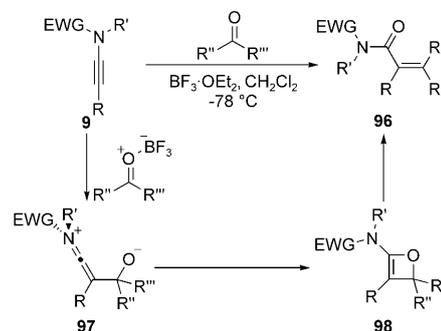
In einer Weiterführung ihrer Studie zur Ruthenium-katalysierten [2 + 2]-Cycloaddition untersuchten Tam und Mitarbeiter die Reaktion der bi- und tricyclischen Alkene **92** und der Inamide **9**.^[66] Letztere waren mit den Bedingungen einer Ruthenium-katalysierten Cycloaddition verträglich und ergaben die entsprechenden Aminocyclobutene **93** in moderater bis guter Ausbeute (Schema 30). Unter Verwendung chiraler, Oxazolidinon-abgeleiteter Inamide wurde auch die Diastereoselektivität untersucht, die sich aber nur als mäßig herausstellte. Inamide reagieren auch glatt mit den Ketonen



Scheme 30. [2+2]-Cycloaddition mit Inamiden. Cp* = C₅Me₅.

94 durch [2 + 2]-Cycloaddition zu einer Reihe von Aminocyclobutenonen **95**, wie die Forschungsgruppe um Danheiser nachwies.^[67] Diese Reaktion ist effizienter als jene mit Inaminen, die häufig durch die Bildung von Allen-Nebenprodukten durch stufenweise Additionsschritte erschwert wird.

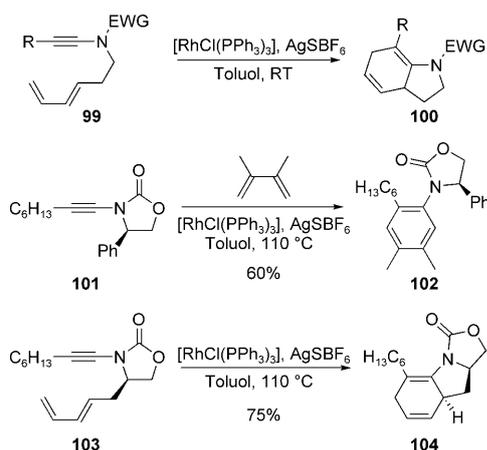
Hsung et al. untersuchten eine formale, durch Lewis-Säuren aktivierte [2 + 2]-Cycloaddition von Inamiden und Aldehyden oder Ketonen. Mit dieser Cycloaddition gelangen eine Zwei-Kohlenstoff-Homologisierung von Aldehyden und Ketonen^[68] sowie eine intramolekulare Incarbonyl-Ringschlussmetathese.^[69] Als Zwischenstufe könnte dabei durch stufenweise Cycloaddition das Oxeten **98** entstehen. Dessen Ringöffnung erklärt dann die Bildung der α,β -ungesättigten Amide **96** (Schema 31). Eine ähnliche Reaktion von Inamiden und Iminen, die zu α,β -ungesättigten Amidinen führt, wurde ebenfalls beschrieben.^[70]



Scheme 31. Stufenweise [2 + 2]-Cycloaddition mit Carbonylverbindungen.

3.5.2. [4+2]-Cycloaddition

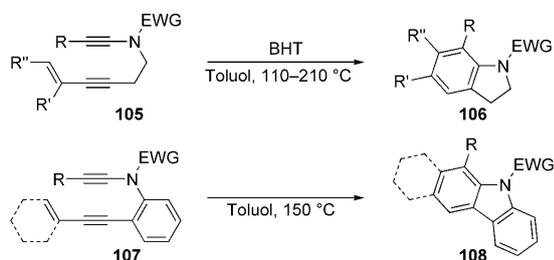
Über [4 + 2]-Cycloadditionen mit Inamiden wurde erst in jüngerer Zeit berichtet. [4 + 2]-Cycloadditionen sind schon lange ein unentbehrliches Hilfsmittel in der organischen Synthese. Mit Inamiden sind sie besonders effizient und ermöglichen die Einführung eines Stickstoffatoms in das Endmolekül. Wie in den Beispielen in Schema 32 gezeigt, verwendeten Witulski et al. einen kationischen Rhodium-Komplex als Katalysator und gelangten so bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute zu den Tetrahydroindolen **100** (unter unkatalysierten, thermischen Bedingungen war die Ausbeute ge-



Scheme 32. Rhodium-katalysierte [4 + 2]-Cycloaddition mit Inamiden.

ringer).^[71] Später zeigten Hsung et al., dass dieses System auch effizient intermolekulare Reaktionen katalysiert (z. B. zu **102**), auch wenn hierfür unter Rückfluss in Toluol erhitzt werden musste. Des Weiteren ermöglichten Oxazolidinon-abgeleitete Inamide eine diastereoselektive Cycloaddition (**104** wurde als alleiniges Isomer gebildet).^[24b]

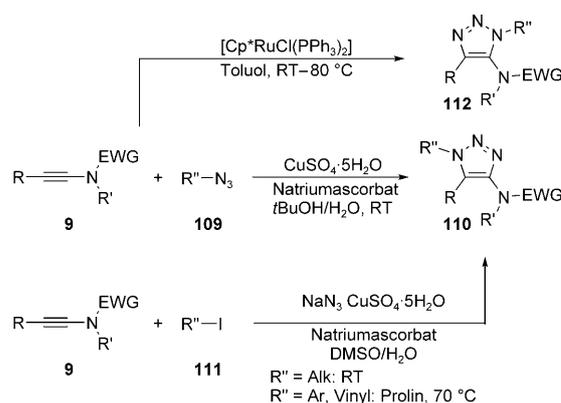
Schließlich entwickelten Danheiser und Dunetz^[72] sowie Saá et al.^[13b,73] die Originalverfahren weiter und gelangten so durch thermische Cycloaddition von Inamiden mit Enin-Einheit zu den Indolinen **106** bzw. den Carbazolen **108** (Schema 33). Durch intramolekulare Cycloaddition von Alkinen und konjugierten En-Inamiden wurden auch 4-substituierte Indoline hergestellt.



Scheme 33. [4 + 2]-Cycloaddition mit Enin-haltigen Inamiden. BHT = Butylhydroxytoluol.

3.5.3. Dipolare [3 + 2]-Cycloaddition

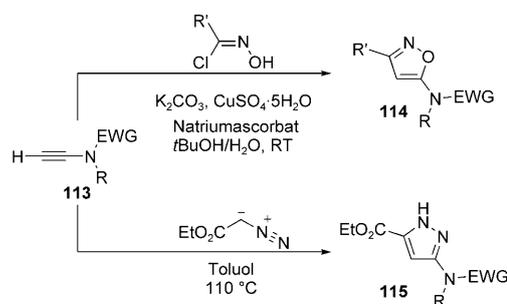
Erst 2006 beschrieben Hsung et al.^[74] sowie Cintrat und IJsselstijn^[75] [3 + 2]-Cycloadditionen von Inamiden mit Aziden. Wichtig ist hier die Polarisierung durch das Stickstoffatom, die unter thermischen Bedingungen meistens zu einem einzigen Regioisomer führt (**110**; Schema 34). Milder sind die katalytischen Bedingungen nach Fokin/Sharpless, die die Herstellung einer ganzen Reihe von 4-Amino-1,2,3-triazolen **110** ermöglichen. Auch durch eine Tandem-Azidierung/Cycloaddition können diese Heterocyclus aufgebaut werden. Ausgangsmaterial sind die Aryl-, Vinyl-^[74] oder Alkylidide



Scheme 34. Huisgen-Cycloaddition mit Inamiden.

111^[76] sowie Natriumazid. In den ersten beiden Beispielen wird zusätzlich Prolin für die Kupfer-katalysierte Azidierung benötigt. Wird von terminalen Inamiden^[77] ausgegangen, kann die Vinylkupfer-Zwischenstufe in situ mit Allyl-/Propargyliodid reagieren und so eine Funktionalisierung in der C-5-Position von **110** ermöglichen. Mit Tosylazid und einem zusätzlichen Amin werden am Ende der Reaktion α -Aminoamide isoliert.^[78] Wie auch schon bei anderen Alkinen beobachtet, kann die Regioselektivität der Huisgen-Cycloaddition durch Wechsel vom Kupfer-Katalysator zu [Cp*RuCl(PPh₃)₂] umgekehrt werden. Der Ruthenium-Katalysator führt vorwiegend zu den 5-Amino-1,2,3-triazolen **112**.^[79]

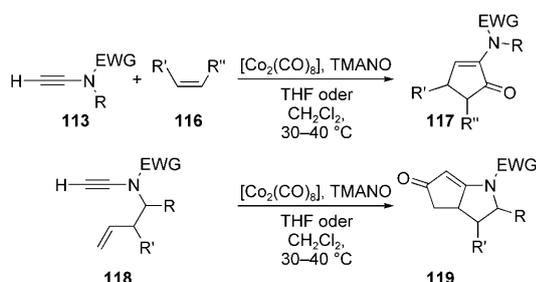
Für die [3 + 2]-Cycloaddition wurden noch weitere Dipolreagentien wie Nitriloxide und Diazoacetat verwendet. Diese führen zu den Isoxazolen **114** bzw. Pyrazolen **115** in mäßiger bis guter Ausbeute (Schema 35).^[80]



Scheme 35. [3 + 2]-Cycloaddition von Inamiden mit Nitriloxiden und Diazoacetaten.

3.5.4. [2 + 2 + 1]-Cycloaddition: Pauson-Khand-Reaktion

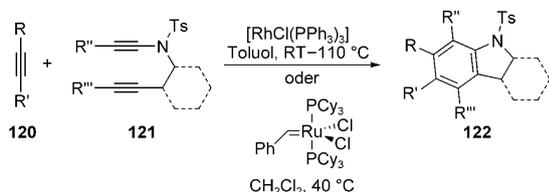
Die Inter- und intramolekulare Pauson-Khand-Reaktion mit Inamiden, bei der funktionalisierte Cyclopentenone wie **117** oder **119** entstehen (Schema 36), wurde intensiv von den Forschungsgruppen um Witulski und Rainier untersucht und von Hsung et al. in ihrer Übersicht aus dem Jahr 2001^[1c] ausführlich beschrieben. Kürzlich wurde auch eine ungewöhnliche *endo*-Addition mit Norbornadien beobachtet.^[81]



Scheme 36. Pauson-Khand-Reaktion mit Inamiden. TMANO = Trime-thylamin-N-oxid.

3.5.5. [2+2+2]-Cycloaddition

Inamide sind auch interessante Reaktionspartner für Cyclotrimerisierungen oder – allgemeiner – [2+2+2]-Cycloadditionen, denn ihre polarisierte Dreifachbindung kann den regiochemischen Verlauf der Reaktion erheblich beeinflussen. Ausgehend von den In-Inamiden **121** werden die Indoline oder Carbazole **122** mit hoher Effizienz gebildet (Schema 37).^[17c,f] Die Regioselektivität der Reaktion beruht

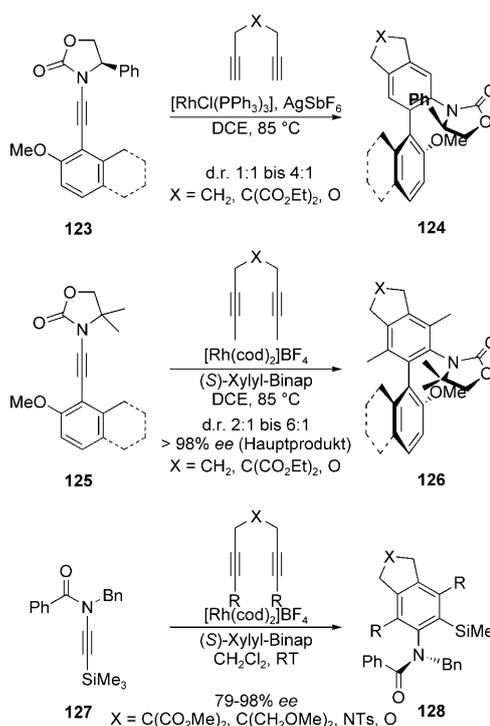


Scheme 37. Indoline und Carbazole durch [2+2+2]-Cycloaddition von In-Inamiden. Cy = Cyclohexyl.

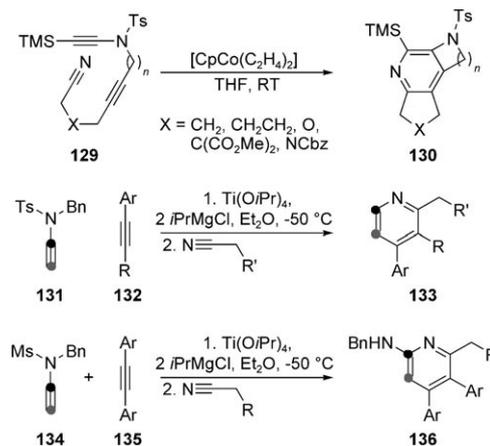
auf sterischen Wechselwirkungen der Substituenten des In-Inamids und ließ sich elegant durch Wechsel vom Wilkinson zum Grubbs-Katalysator umkehren. Die terminalen Inamide (**121**, R'' = H) und Alkine (**120**, R oder R' = H) konnten so selektiv zu 4,5- bzw. 4,6-disubstituierten Indolinen umgesetzt werden.^[17e]

Durch Kombination von Inamiden und 1,5-Diinen mit einem Rhodium-Katalysator entstehen Anilide. Bei ausreichender Raumfüllung der Substituenten am Inamid können zwei Atropisomere isoliert werden. Hsung et al. untersuchten die Cyclotrimerisierung der chiralen Inamide **123**, die mit sperrigen Arylgruppen ausgestattet sind, und erhielten die chiralen N,O-Biaryle **124** (Schema 38),^[82] wenn auch mit eher geringer Diastereoselektivität. Mehr Effizienz brachte die enantioselektive Cyclotrimerisierung, mit der nacheinander Tanaka et al. und Hsung et al. die axial-chiralen Anilide **128**^[83] bzw. Biaryle **126**^[84] synthetisieren konnten.

Auch Nitrile können an den Cyclotrimerisierungen beteiligt sein, wie kürzlich Aubert et al. nachwiesen: Ausgehend von den acyclischen Vorstufen **129**, die eine Nitril-Funktion, ein internes Alkin und ein Inamid enthalten, synthetisierten sie die tricyclischen, anellierten 3-Aminopyridine **130** in ausgezeichneter Ausbeute (Schema 39).^[85] Eine elegante intermolekulare Titan-katalysierte Reaktion von einem Nitril, einem terminalen Inamid und einem Alkin wurde von Sato,



Scheme 38. Stereoselektive Cyclotrimerisierung von Diinen und Inamiden. Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, DCE = 1,2-Dichlorethan.



Scheme 39. Synthese von Pyridinen aus Inamiden. Cbz = Benzyloxy-carbonyl, Cp = Cyclopentadienyl, Ms = Methansulfonyl.

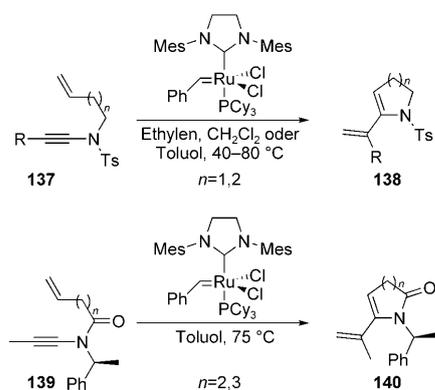
Urabe et al.^[86a] beschrieben. Je nach der Art der Sulfonylgruppe am Inamin **131** oder **134** wurden selektiv die Pyridine **133** bzw. die 2-Aminopyridine **136** erhalten. Schließlich konnte ein Push-pull-Dien-Inamid in einer Ruthenium-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition zu einem tricyclischen Decahydro-1-aza-as-indacen umgesetzt werden, allerdings nur in mäßiger Ausbeute.^[86b]

Diese ausgewählten Beispiele machen deutlich, dass Inamide und Alkine ausgezeichnete Reaktionspartner sind, um die unterschiedlichsten Ringsysteme durch [2+2+2]-Cycloadditionen aufzubauen. Auch elektronenarme Inamine können zusammen mit den richtigen Metathesekatalysatoren

sehr gut mit Alkenen reagieren. Beispiele von Ringschlussmetathesen mit En-Inamiden werden in Abschnitt 3.6 besprochen.

3.6. Ringschlussmetathese von En-Inamiden

Von allen Ringschlussmetathesen (RCMs) ist die intramolekulare Enin-Metathese besonders vielversprechend. Hier wandert nach Spaltung der Enin-Doppelbindung der Alkylden-Teil des Alkens zum Alkin-Kohlenstoffatom, was ein cyclisiertes Produkt mit 1,3-Dien-Einheit ergibt. In den letzten zehn Jahren wurden mehrere Beispiele zu Enin-RCMs veröffentlicht, die ersten 2002 von Mori und Mitarbeitern. Diese setzten die En-Inamide **137** glatt mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation zu den ungesättigten Pyrrolidinen oder Piperidinen **138** um (Schema 40).^[87] Im



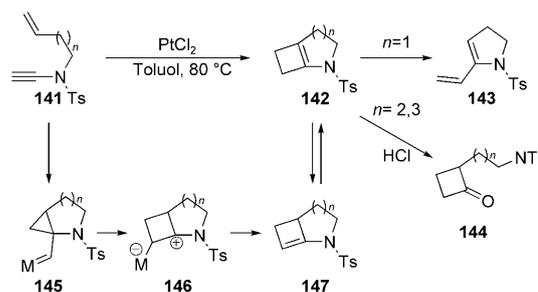
Schema 40. RCM von En-Inamiden. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

gleichen Jahr wies die Forschungsgruppe um Hsung nach, dass auch En-Inamide wie **139** hervorragende Substrate für die RCM sind. Die Autoren untersuchten anschließend die Tandem-Cyclisierung von Inamiden mit zwei Olefinfunktionen und erhielten dabei verschiedene bicyclische Lactame. Offensichtlich war diese Reaktion – was auch logisch ist – stark vom Substitutionsmuster der beiden Alkene abhängig.^[88] Cyclische Amido-Diene wie **138** und **140** ließen sich hervorragend für Diels-Alder-Reaktionen einsetzen. Eine völlig andere Reaktion lief jedoch ab, wenn der Grubbs-Katalysator durch einen anderen Ruthenium-Komplex, $[\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})]$, ersetzt wurde – in diesem Fall kam es zu einer alkenylierenden Cyclisierung.^[89]

3.7. Gold- und Platin-katalysierte Cycloisomerisierung

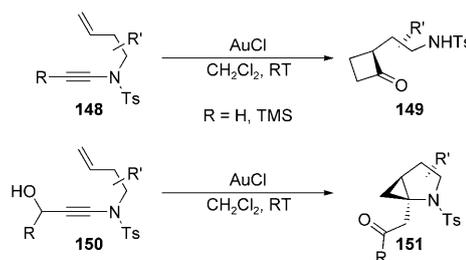
En-Inamide sind vielversprechende Substrate für Cycloisomerisierungen. Fensterbank et al. konnten nachweisen, dass die Umsetzung mit Platin(II)-chlorid in Toluol bei 80 °C zu den bicyclischen Cyclobutenen **142** führt. Ausgehend vom homoallylischen Inamid ($n = 1$), ging das Zwischenprodukt **142** eine electrocyclische Ringöffnung zum formalen Metatheseprodukt **143** ein. Wurde mit höheren Homologen ($n =$

2,3) begonnen, fand eine weitere Isomerisierung zu den bicyclischen Cyclobutenamiden **142** oder **147** statt, die wiederum in situ zu den Cyclobutanonen **144** hydrolysierten. Eine Alkylsubstitution an der Dreifachbindung und am Alken wird toleriert, auch wenn die Öffnung des Aminocyclobutens im zweiten Fall auf der Amino-Stufe stehen bleiben kann. Vermutlich entsteht das Aminocyclobuten aus einer einleitenden π -Komplexierung des Alkins, die zunächst zum Cyclopropylplatin-carben **145** ($M = \text{PtCl}_2$) führt. Anschließend kommt es zur Ringexpansion/Demetallierung/Isomerisierung (Schema 41). Die bicyclischen Cyclobutenamide **147** wurden zudem einer Ozonolyse unterzogen.^[46b,90]



Schema 41. Platin-katalysierte Cycloisomerisierung von En-Inamiden.

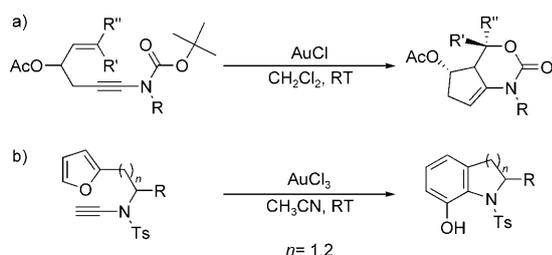
Um eine Ringöffnung des Cyclobutens **142** ($n = 1$) und/oder eine Gerüstumlagerung von **145** zu vermeiden, wurde die Reaktion unter milden Reaktionsbedingungen mit Goldchlorid als Katalysator durchgeführt. Auf diese Weise gelang es, das bei der Cycloisomerisierung gebildete Stereozentrum zu bewahren, sodass effizient die Cyclobutenone **149** gebildet wurden. Die Diastereoselektivität der En-Inamide, die in α - oder β -Position Substituenten tragen, war gleichfalls hoch (Schema 42).^[91] Auch mit 1,2-disubstituierten Alkenen



Schema 42. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Homoallyl-Inamiden.

lassen sich diastereoselektiv 2,3-disubstituierte Cyclobutenone herstellen.^[92] Bei En-Inamiden mit Propargylalkohol-Gruppe **150** bleibt die Struktur des als Zwischenprodukt entstehenden Cyclopropylpyrrolidins **145** ($M = \text{AuCl}$) erhalten. Solche Substrate gehen keine Ringexpansion ein, aber eine 1,2-Hydridverschiebung führt mit ausgezeichneter Stereokontrolle zu den Bicyclen **151**.

Bei den in Schema 43a gezeigten En-Inamiden mit Boc-Gruppe am Stickstoffatom wird die kationische Zwischen-

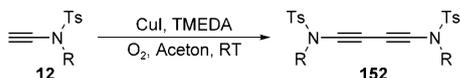


Scheme 43. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von En-Inamiden.

verbindung, die durch Reaktion mit Goldchlorid erzeugt wurde, von dem als internes Nucleophil wirkenden Carbamat abgefangen. Die Reaktion führt mit guter Stereoselektivität zu Urethanen.^[93] Wird das Alken durch ein Furan ausgetauscht, wie in Schema 43b dargestellt, entstehen effizient Dihydroindole sowie die gezeigten Tetrahydrochinoline, wie die Forschungsgruppe um Hashmi elegant demonstrierte.^[94]

3.8. Funktionalisierung terminaler Inamide

Außer Reaktionen unter Beteiligung ihrer polarisierten Dreifachbindung können terminale Inamide auch eine Reihe von Kupplungsreaktionen eingehen, bei denen immer das acide Wasserstoffatom abstrahiert wird. Wie am Anfang dieses Aufsatzes angesprochen, sind die metallierten Inamide ausgezeichnete Partner für die Sonogashira-^[13] und Negishi-Kupplung (siehe Schema 3).^[11] Bei Umsetzung mit Kupfer(I)-iodid und *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) in Aceton und einer Sauerstoffatmosphäre können sie sogar mit sich selbst zu den Bis-Inamiden **152** kuppeln (Schema 44).^[13b,95]

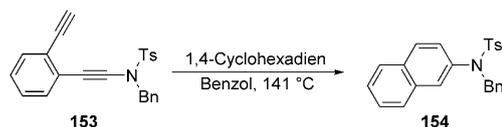


Scheme 44. Homokupplung von terminalen Inamiden.

3.9. Sonstige Reaktionen von Inamiden

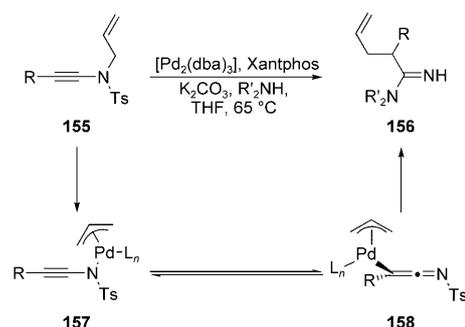
Wenn man einen Übersichtsartikel schreibt, ist es oftmals nicht einfach, eine geeignete Klassifizierung zu finden. Manche Umsetzungen fallen schlicht in keine bestimmte Kategorie und enden dann meist im Abschnitt „Verschiedenes“. Bevor wir also diesen Aufsatz mit einer kurzen Übersicht über heteroaromatische Inamine und Inamide in der Naturstoffsynthese beschließen, werden wir noch kurz auf weitere, kürzlich erst veröffentlichte Reaktionen mit Inamiden eingehen. Zum Beispiel wurden die aromatischen Alkine **153** mit Inamid-Funktion in *ortho*-Position unter thermischen Bedingungen zu den Bergman-Produkten **154** cyclisiert (Schema 45).^[96] Bei Verbindungen mit einem Drei-Kohlenstoffatom-Anker zwischen Alkin und Inamid läuft die Reaktion glatt bei 40 °C ab und folgt eher einem polaren als dem klassischen, diradikalischen Reaktionsmechanismus.^[97]

Kürzlich beschrieben Hsung et al. eine effiziente N-zu-C-Allylübertragung ausgehend von den *N*-Allyl-Inamiden **155**



Scheme 45. Bergman-Cyclisierung von Inamiden.

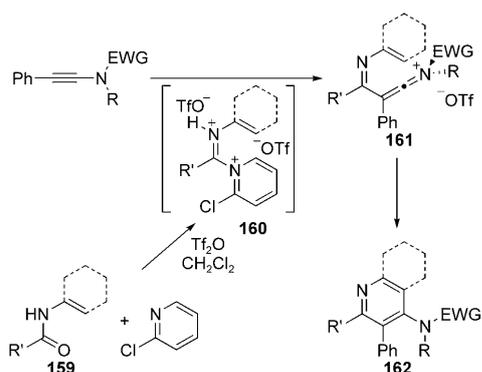
unter Palladium-Katalyse. Dabei inseriert zunächst das Palladiumatom unter Bildung von **157** in die C-N-Bindung, und anschließend entstehen durch Palladiumverschiebung die Inamido- π -Allyl-Palladium-Komplexe **158**, die wiederum durch sekundäre Amine zu den Amidinen **156** in ausgezeichneter Ausbeute abgefangen werden (Schema 46).^[98] Während diese formale Aza-Claisen-Reaktion also die Wanderung der Allylgruppe ermöglicht, ergibt eine unkatalysierte, thermische Wanderung der beiden Substituenten vom Stickstoff- zum β -Kohlenstoffatom ein Nitril als Endprodukt.^[99]



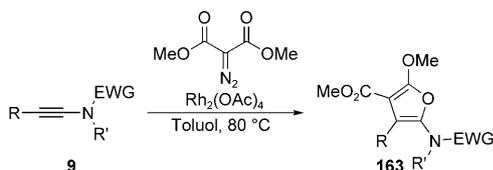
Scheme 46. Palladium-katalysierte Allyl-Übertragung von Inamiden.

Wie in Abschnitt 3.1 erwähnt, eignen sich Inamide auch ausgezeichnet als Vorstufen für Keteniminium-Ionen, vor allem in Gegenwart eines starken Elektrophils. Entsprechend wurden durch Reaktion mit den aktivierten, aus den Enamiden **159** hervorgegangenen Elektrophilen **160** mit 2-Chlorpyridin und Trifluormethansulfonsäureanhydrid die Keteniminium-Ionen **161** gebildet. Wie Movassaghi et al. demonstrierten, können durch Anellierung dieser Zwischenprodukte effizient Pyridine oder die Chinoline **162** hergestellt werden (Schema 47).^[100]

Eine weitere innovative Umsetzung ist die Reaktion eines Inamids und eines Diazomalonats in der Gegenwart von Rhodium(II)-Salzen. Zumindest theoretisch sollten sich so Amidocyclopropene erhalten lassen. Diese Reaktion eröffnet einen eleganten Zugang zu den mehrfach substituierten 2-Amidofuranen **163** (Schema 48). Auch andere Diazoverbindungen oder Iodonium-Ylide können für diese formale [3 + 2]-Cycloaddition^[101] verwendet werden. Zwar konnten 2-Amidocyclopropene als Zwischenprodukte noch nicht direkt nachgewiesen werden, aber Woerpel und Clark zeigten für die entsprechenden Silicium-Homologen, dass in Gegenwart von Silberphosphat durch Silyltransfer zwischen Inamid und dem Cyclohexen-abgeleiteten Silacyclopropan glatt 2-Amidosilacyclopropen gebildet wird.^[102]



Scheme 47. Synthese von 4-Aminopyridinen aus Inamiden.



Scheme 48. Rhodium-katalysierte Cyclopropanierung von Inamiden.

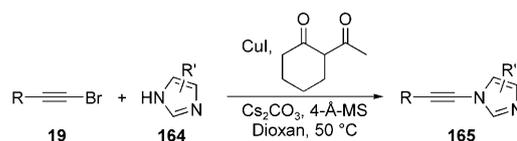
Schließlich wurde ein Inamid mit Propargylalkohol-Gruppe noch durch Meyer-Schuster-Umlagerung in Gegenwart von Gold- und Molybdän-Komplexen zum α,β -ungesättigten Amid umgesetzt, wovon es jedoch nur ein Beispiel gibt.^[103]

An diesem Punkt des Aufsatzes sollte die enorme Vielfältigkeit der Inamide offensichtlich geworden sein, die diese Verbindungsklasse besonders geeignet für die Entwicklung innovativer und eleganter Syntheserouten macht. Eine recht ähnliche Reaktivität wie Inamide zeigen *N*-Alkynylheterocyclen^[6] – mit der Ausnahme von *N*-Alkynylheteroarenen, deren Eigenschaften in Abschnitt 4 kurz erläutert werden sollen.

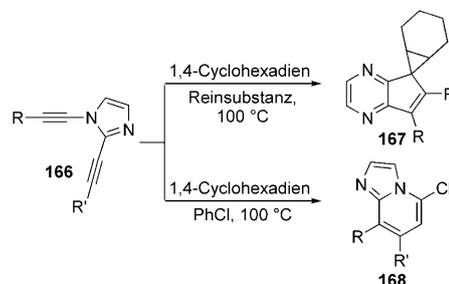
4. *N*-Alkynylheteroarene

N-Alkynylimidazole und *N*-Alkynylbenzotriazole bilden eine interessante Variation der Inamine. Wie diese verdanken sie ihre hohe Stabilität der Delokalisierung des freien Elektronenpaars am Stickstoffatom. Während Katritsky et al.^[6] sich bereits in einer Übersicht mit der Stabilität dieser Verbindungen befasst haben, wurde die Reaktivität der Imidazolderivate erst kürzlich von Kerwin et al. untersucht. Die Autoren entwickelten eine praktische Synthese auf der Grundlage einer Alkynylierung von Imidazolen mit Bromalkinen (Schema 49).^[104]

Unter den für diese elektronenarmen Inamine spezifischen Reaktionen wurde vor allem die Thermolyse der 1,2-Dialkynylimidazole **166** intensiv erforscht: Anstelle der erwarteten Aza-Bergman-Produkte entstanden die Cyclopentapyrazine **167** oder die Imidazopyridine **168** in eher geringer Ausbeute (Schema 50).^[105]

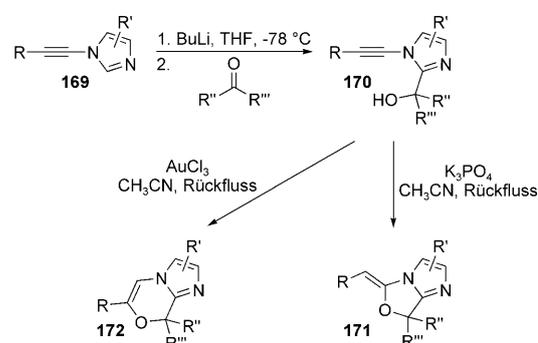


Scheme 49. Kupfer-katalysierte Synthese von *N*-Alkynylimidazolen.



Scheme 50. Thermolyse von 1,2-Dialkynylimidazolen.

Eine weitere interessante Reaktion der *N*-Alkynylimidazole ist die Metallierung des Heterocyclus. Tatsächlich kann dieser Heterocyclus am Kohlenstoffatom in 2-Position sauber lithiiert und das Zwischenprodukt nachfolgend mit verschiedenen Elektrophilen, wie Aldehyden und Ketonen, abgefangen werden (Schema 51). Wird die Reaktion jedoch mit



Scheme 51. Lithiierung/Abfangen/Cyclisierung von *N*-Alkynylimidazolen.

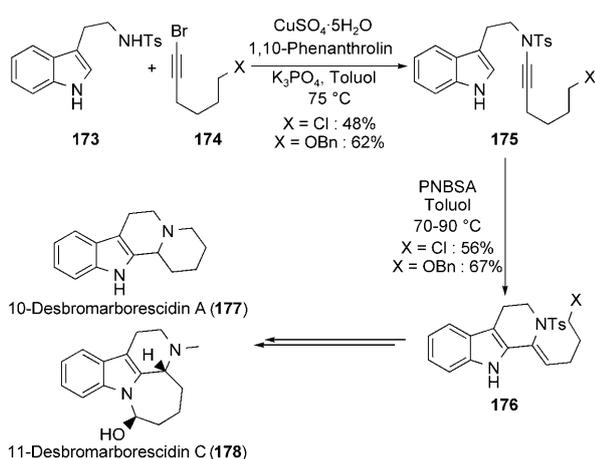
Wasser abgefangen, addiert das entstandene Alkoxid an die Inamin-Einheit. Mit 1M HCl anstelle von Wasser wurden die (Hydroxymethyl)alkynylimidazole **170** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten.^[106] Diese Zwischenprodukte reagierten unter Base- oder Gold-Katalyse weiter in einer 5-*exo*-dig- bzw. 6-*endo*-dig-Cyclisierung.

Die Inamide bieten vielfache Möglichkeiten zum Einbau von Stickstoff-haltigen Gruppen in organische Verbindungen. Da nunmehr effiziente Verfahren zu ihrer Synthese verfügbar sind, können sie jetzt in maßgeschneiderten Reaktionen zur Herstellung von Naturstoffen eingesetzt werden.

5. Inamide in der Naturstoffsynthese

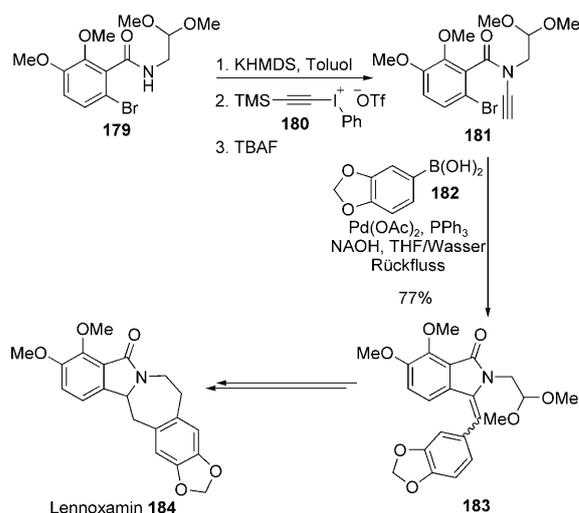
Die Entscheidung, ein Inamin als Schlüsselverbindung einer Totalsynthese zu nutzen, ist riskant. Inamide hingegen sind wegen ihrer höheren Stabilität und zugleich außerordentlichen Reaktivität vielversprechende Substrate für die Herstellung heterocyclischer Naturstoffe und ermöglichen hoch effiziente, neuartige retrosynthetische Zerlegungen. Die folgenden Beispiele werden dies belegen.

2005 beschrieben Hsung et al. eine elegante Synthese von Desbromarborescidin A (**177**) und C (**178**) durch eine effiziente Aren-Inamid-Cyclisierung. Den Anfang der Synthese machte eine milde Alkinylierung von *N*-Tosyltryptamin (**173**) durch die Bromalkine **174**, die zu den gewünschten Inamiden **175** in mäßiger bis guter Ausbeute führte. Diese Aren-Inamide **175** fungierten als Vorstufe für die Keteniminium-Verbindungen. Eine Pictet-Spengler-Cyclisierung der zuvor mit *para*-Nitrobenzolsulfonsäure aktivierten Inamide **175** führte zu den Heterotricyclen **176** (Schema 52).^[33] Diese hoch effiziente Cyclisierung eines Aren-Inamids repräsentiert eine der ersten Anwendungen von Inamiden in der Naturstoffsynthese.



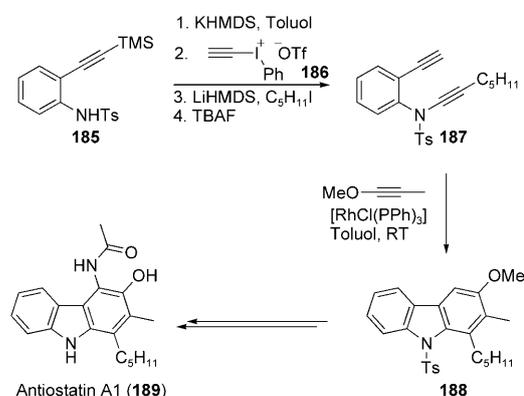
Schema 52. Inamide in der Synthese von Desbromarboresciden.

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, verläuft ein effizienter Weg zu 3-(Arylmethylen)isoindolin-1-onen über Palladium-katalysierte Heck-Suzuki-Miyaura-Dominoreaktionen in der Gegenwart einer Arylboronsäure (Schema 16). Diese Sequenz wurde kürzlich in eine elegante Synthese des Isoindolobenzazepin-Alkaloids Lennoxamin **184** eingebaut.^[43b,107] Das für den Schlüsselschritt der Cyclisierung erforderliche Inamid **181** wurde durch Alkinylierung von Benzamid **179** mit dem Alkynyliodoniumtriflat **180** und anschließende Desilylierung erhalten (Schema 53). Nach einer Cyclisierung mithilfe einer Kombination von Palladiumacetat und Triphenylphosphin wurde das entstandene Vinylpalladium mit der Boronsäure **182** verknüpft und so der Isoindolinon-Kern von Lennoxamin (**184**) synthetisiert. Das Zielmolekül wurde schließlich durch Hydrierung des Enamids und Bildung des Siebenrings erhalten.



Schema 53. Inamide in der Synthese von Lennoxamin. TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

Im abschließenden Beispiel wendeten Witulski und Mitarbeiter bei der Totalsynthese des natürlichen Antioxidans Antiostatin A₁ (**189**) eine [2+2+2]-Cycloaddition an (Schema 54). Zur Herstellung der acyclischen Vorstufe wurde zunächst das aromatische Sulfonamid **185** mit dem Iodoniumsalz **186** alkyliert, nachfolgend das terminale Inamid alkyliert und schließlich das Alkin desilyliert. Der Carbazol-Kern von Antiostatin A konnte dann durch eine hoch regioselektive Rhodium-katalysierte Cyclotrimerisierung gebildet werden. Das Zielmolekül wurde nach Funktionalisierung des Carbazols gebildet.^[108]



Schema 54. Inamide in der Synthese von Antiostatin A₁.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Verlauf der letzten zehn Jahre ist es dank zuverlässiger und effizienter Synthesemethoden gelungen, das präparative Potenzial von Inamiden zu nutzen. Inzwischen ist bewiesen, dass Inamide tatsächlich leicht im Multigramm-Maßstab hergestellt werden können (Abbildung 3), und niemand sollte sich davor scheuen, solche Moleküle herzustellen. Wegen ihrer Stabilität ist außerdem eine leichte Handhabung der



Abbildung 3. Synthese von Inamiden im Gramm-Maßstab: gar nicht so schwierig ...

Inamide möglich (sie vertragen wässrige Aufarbeitungen, Kieselgel, Aufheizen ...). Auch nicht vergessen werden sollte, dass viele der Verbindungen sich sogar monatelang bei Raumtemperatur aufbewahren lassen, ohne die geringste Neigung zur Zersetzung zu zeigen (mit der Ausnahme Alkylsubstituierter Insulfonamide, die oft leicht zu Amiden hydrolysiert werden und daher nur kurz aufbewahrt werden können). Freilich gibt es noch keine ideale Herstellungsmethode, und für Verbesserungen ist noch viel Raum.

Die Reaktivität der Inamide ist verblüffend: Dank der Polarisierung ihrer Dreifachbindung können sie hoch regio-selektive Reaktionen eingehen, und die elektronenziehende Gruppe am Stickstoffatom kann sehr effizient dirigierend/chelatisierend wirken. Die Nützlichkeit der Inamide zeigt sich inzwischen anhand eines eindrucksvollen Reaktionsspektrums unter anderem in pericyclischen, ionischen und radikalischen Umsetzungen. Die Zahl an Publikationen über das chemische Verhalten der Inamide wächst kontinuierlich (Abbildung 4). In einem Übersichtsartikel bemerkte allerdings ein Autor, dass ein wichtiger Punkt noch relativ unerforscht sei: die präzise Quantifizierung der Reaktivität. Daher sollte nun eine quantitative Analyse sämtlicher Inamid-Klassen (Ladungsdichte, Reaktionsgeschwindigkeit, Nucleophilie) und ein Vergleich mit anderen Heteroatomsubstituierten Alkinen (z.B. Inolether und Inamine) vorge-

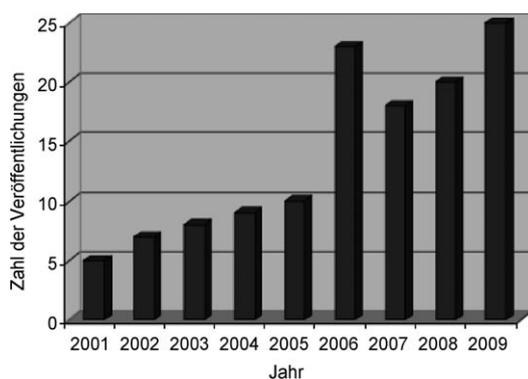


Abbildung 4. Zahl der Publikationen über Inamide pro Jahr seit 2001. (Der hohe Wert aus dem Jahr 2006 resultiert aus der Sonderausgabe von *Tetrahedron* über die „Chemistry of Electron-Deficient Ynamines and Ynamides“.)

nommen werden. Genau daran arbeitet derzeit unsere Forschungsgruppe. Unser Ziel ist es, die Reaktivität besser zu verstehen und darauf aufbauend neue Umsetzungen mit Inamiden zu entwickeln.

Zum Abschluss möchten wir den Leser daran erinnern, dass sich das Gebiet der Inamide wahrscheinlich erst im Anfangsstadium befindet und von kreativen Forschern sicher noch auf viele weitere neue Reaktionen in der organischen Synthese ausgedehnt werden wird. Wir dürfen also auf die weiteren Entwicklungen gespannt sein.

G. Evano dankt dem CNRS, der Université de Versailles und dem ANR (Project ProteInh) für finanzielle Unterstützung. A.C. dankt dem National Cancer Institute für ein Doktorandenstipendium. Bei Vanessa Razafimahaleo und Prof. François Couty (Institut Lavoisier, Versailles) bedanken wir uns für die Hilfe bei der Erstellung dieses Manuskripts und bei Dr. Christophe Meyer (ESPCI) für das sorgfältige Durchlesen sowie wertvolle Anmerkungen.

Eingegangen am 16. Januar 2009

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- Übersichten zur Chemie der Inamine: a) J. Ficini, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1449–1486; b) G. Himbert in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* (Hrsg.: H. Kropf, E. Schuamann), Georg Thieme, Stuttgart, **1993**, S. 3267–3443; c) C. A. Zificsak, J. A. Mulder, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, L.-L. Wei, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7575–7606.
- H. E. Zaugg, L. R. Swett, G. R. Stone, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1389–1390.
- H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 638; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 477.
- Synthese von Inamiden: J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, *Synlett* **2003**, 1379–1390.
- Einige Buchkapitel: a) M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Antoline, K. C. M. Kurtz, L. Shen, B. W. Slafer, Y. Zhang in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 21* (Hrsg.: S. M. Weinreb), Georg Thieme, Stuttgart, **2005**, S. 387–476; b) B. Witulski, C. Alayrac in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 24* (Hrsg.: A. de Meijere), Georg Thieme, Stuttgart, **2005**, S. 1031–1058.
- Übersichtsartikel zu Ethinyl-Heterocyclen: A. R. Katritzky, R. Jiang, S. K. Singh, *Heterocycles* **2004**, 63, 1455–1475.
- Z. Janousek, J. Collard, H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 917.
- L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zificsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, 57, 459–466.
- A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, M. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7526–7529.
- a) D. Brückner, *Synlett* **2000**, 1402–1404; b) D. Brückner, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3809–3814.
- M. R. Tracey, Y. Zhang, M. O. Frederick, J. A. Mulder, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2209–2212.
- D. Rodríguez, M. F. Martínez-Esperón, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2007**, 1963–1965.
- a) D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2004**, 783–786; b) M. F. Martínez-Esperón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3843–3855.
- S. Couty, M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett* **2007**, 905–910.

- [15] J. Huang, H. Xiong, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, J. A. Mulder, T. P. Grebe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417–2420.
- [16] P. Murch, B. L. Williamson, P. J. Stang, *Synthesis* **1994**, 1255–1256.
- [17] a) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 495–498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489–492; b) B. Witulski, M. Gössmann, *Chem. Commun.* **1999**, 1879–1880; c) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2521–2524; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426–2430; d) B. Witulski, M. Gössmann, *Synlett* **2000**, 1793–1797; e) B. Witulski, T. Stengel, J. M. Fernández-Hernández, *Chem. Commun.* **2000**, 1965–1966; f) B. Witulski, C. Alayrac, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3415–3418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281–3284.
- [18] a) J. D. Rainier, J. E. Imbriglio, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2037–2039; b) J. D. Rainier, J. E. Imbriglio, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7272–7276.
- [19] Eine sehr frühe Arbeit: K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknecht, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440–5452.
- [20] Übersichtsartikel: G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.
- [21] A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729.
- [22] M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368–2369.
- [23] a) J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011–4014; b) A. L. Kohnen, J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 88–101.
- [24] a) Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154; b) X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170–4177; c) I. K. Sagamova, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 359.
- [25] K. Dooleweerd, H. Birkedal, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.
- [26] B. Yao, Z. Liang, T. Niu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630–4633.
- [27] S. L. Buchwald, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5694–5695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586–5587.
- [28] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
- [29] A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4445–4449; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385.
- [30] A. Coste, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454–4457.
- [31] J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zifcsak, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547–1550.
- [32] a) Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6483–6486; b) Y. Zhang, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917–3927.
- [33] Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Slafer, A. Davis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047–1050.
- [34] a) H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 40–41; b) S. Kanemura, A. Kondoh, H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 506–514.
- [35] J. A. Mulder, R. P. Hsung, M. O. Frederick, M. R. Tracey, C. A. Zifcsak, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1383–1386.
- [36] a) M. O. Frederick, R. P. Hsung, R. H. Lambeth, J. A. Mulder, M. A. Tracey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2663–2666; b) K. C. M. Kurtz, M. O. Frederick, R. H. Lambeth, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3928–3938.
- [37] D. Buissonneaud, J.-C. Cintrat, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3139–3143.
- [38] a) S. Minière, J.-C. Cintrat, *Synthesis* **2001**, 705–707; b) S. Naud, J.-C. Cintrat, *Synthesis* **2003**, 1391–1397.
- [39] J. Oppenheimer, W. L. Johnson, M. R. Tracey, R. P. Hsung, P.-Y. Yao, R. Liu, K. Zhao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2361–2364.
- [40] P.-Y. Yao, Y. Zhang, R. P. Hsung, K. Zhao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4275–4278.
- [41] K. Dooleweerd, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 221–224.
- [42] S. Kramer, K. Dooleweerd, A. T. Lindhardt, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4208–4211.
- [43] a) S. Couty, B. Liégault, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2511–2514; b) S. Couty, B. Liégault, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3882–3895.
- [44] A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515–518.
- [45] A. T. Lindhardt (né Hansen), M. L. H. Mantel, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2708–2712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2668–2672.
- [46] a) F. Marion, C. Courillon, M. Malacria, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5095–5097; b) F. Marion, J. Coulomb, A. Servais, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3856–3871.
- [47] H. Chechik-Lankin, S. Livshin, I. Marek, *Synlett* **2005**, 2098–2100.
- [48] B. Gourdet, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802–3803.
- [49] B. Gourdet, M. E. Rudkin, C. A. Watts, H. W. Lam, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7849–7858.
- [50] H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 32–33.
- [51] H. Yasui, H. Yorimitsu, H. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 373–379.
- [52] J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128–132.
- [53] B. Witulski, C. Alayrac, L. Tevzadze-Saefel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4392–4396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4257–4260.
- [54] A. S. K. Hashmi, R. Salathé, W. Frey, *Synlett* **2007**, 1763–1766.
- [55] F. M. Istrate, A. K. Buzas, I. D. Jurberg, Y. Odabachian, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925–928.
- [56] Y. Fukudome, H. Naito, T. Hata, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1820–1821.
- [57] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473–8480.
- [58] R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 369–373.
- [59] A. Sato, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Synlett* **2009**, 28–31.
- [60] a) R. Tanaka, S. Hirano, H. Urabe, F. Sato, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 67–70; b) S. Hirano, Y. Fukudome, R. Tanaka, F. Sato, H. Urabe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896–3916; c) M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3245–3248.
- [61] S. Hirano, R. Tanaka, H. Urabe, F. Sato, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 727–729.
- [62] M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2902–2906.
- [63] N. Saito, T. Katayama, Y. Sato, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3829–3832.
- [64] Z. F. Al-Rashid, W. L. Johnson, R. P. Hsung, Y. Wei, P.-Y. Yao, R. Liu, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8780–8784.
- [65] a) S. Couty, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett* **2007**, 2819–2822; b) Z. F. Al-Rashid, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 661–663.
- [66] a) N. Riddell, K. Villeneuve, W. Tam, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3681–3684; b) K. Villeneuve, N. Riddell, W. Tam, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3823–3836.
- [67] A. L. Kohnen, X. Y. Mak, T. Y. Lam, J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3815–3822.
- [68] L. You, Z. F. Al-Rashid, R. Figueroa, S. K. Ghosh, G. Li, T. Lu, R. P. Hsung, *Synlett* **2007**, 1656–1662.
- [69] K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 231–234.
- [70] N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7026–7030.

- [71] B. Witulski, J. Lumtscher, U. Bergsträßer, *Synlett* **2003**, 708–710.
- [72] J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5776–5777.
- [73] a) M. F. Martínez-Esperón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2213–2216; b) M. F. Martínez-Esperón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3674–3686.
- [74] X. Zhang, R. P. Hsung, L. You, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2679–2682.
- [75] M. IJsselstijn, J.-C. Cintrat, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3837–3842.
- [76] X. Zhang, H. Li, L. You, Y. Tang, R. P. Hsung, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2437–2442.
- [77] X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, *Chem. Commun.* **2007**, 2420–2422.
- [78] J. Y. Kim, S. H. Kim, S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1745–1749.
- [79] S. Oppiliart, G. Mousseau, L. Zhang, G. Jia, P. Thuéry, B. Rousseau, J.-C. Cintrat, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8094–8098.
- [80] H. Li, L. You, X. Zhang, W. L. Johnson, R. Figueroa, R. P. Hsung, *Heterocycles* **2007**, *74*, 553–568. Ru-katalysierte Cycloaddition eines Nitriloxids mit einem Inamid: S. Grecian, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8409–8411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8285–8287.
- [81] L. Shen, R. P. Hsung, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9353–9358.
- [82] M. R. Tracey, J. Oppenheimer, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8629–8632.
- [83] a) K. Tanaka, K. Takeishi, K. Noguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586–4587; b) K. Tanaka, K. Takeishi, *Synthesis* **2007**, 2920–2923.
- [84] a) J. Oppenheimer, R. P. Hsung, R. Figueroa, W. L. Johnson, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3969–3972; b) J. Oppenheimer, W. L. Johnson, R. Figueroa, R. Hayashi, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5001–5012.
- [85] P. Garcia, S. Moulin, Y. Miclo, D. Leboeuf, V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2129–2139.
- [86] a) R. Tanaka, A. Yuza, Y. Watai, D. Suzuki, Y. Takayama, F. Sato, M. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7774–7780; b) D. Tanaka, Y. Sato, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7730–7731.
- [87] a) N. Saito, Y. Sato, M. Mori, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 803–805; b) M. Mori, H. Wakamatsu, N. Saito, Y. Sato, R. Narita, Y. Sato, R. Fujita, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3872–3881.
- [88] J. Huang, H. Xiong, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, J. A. Mulder, T. P. Grebe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417–2420.
- [89] M. Mori, D. Tanaka, N. Sato, Y. Sato, *Organometallics* **2008**, *27*, 6313–6320.
- [90] F. Marion, J. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509–1511.
- [91] S. Couty, C. Meyer, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6878–6882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6726–6730.
- [92] S. Couty, B. Liegault, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1809–1832.
- [93] A. Buzas, F. Istrate, X. F. Le Goff, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 515–519.
- [94] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. W. Bats, W. Frey, F. Rominger, T. Oeser, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6672–6678.
- [95] D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2004**, 377–379.
- [96] M. Klein, B. König, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1087–1092.
- [97] A. Poloukhine, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12062–12063.
- [98] Y. Zhang, K. A. DeKorver, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 899–902.
- [99] M. Bendikov, H. M. Duong, E. Bolanos, F. Wudl, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 783–786.
- [100] M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096–10097.
- [101] H. Li, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4462–4465.
- [102] T. B. Clark, K. A. Woerpel, *Organometallics* **2005**, *24*, 6212–6219.
- [103] M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867–1870.
- [104] C. Laroche, J. Li, M. W. Freyer, S. M. Kerwin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6462–6465.
- [105] a) A. K. Nadipuram, W. M. David, D. Kumar, S. M. Kerwin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4543–4546; b) S. M. Kerwin, A. Nadipuram, *Synlett* **2004**, 1404–1408; c) A. K. Nadipuram, S. M. Kerwin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 353–356; d) A. Nadipuram, S. M. Kerwin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3798–3808.
- [106] a) C. Laroche, S. M. Kerwin, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5194–5197; b) C. Laroche, S. M. Kerwin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9229–9232.
- [107] S. Couty, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 767–769.
- [108] C. Alayrac, D. Schollmeyer, B. Witulski, *Chem. Commun.* **2009**, 1464–1466.