

# Kreuzkupplungen von Organosiliciumverbindungen in der Naturstoffsynthese

Scott E. Denmark\* und Jack H.-C. Liu

Kreuzkupplungen · Palladiumkatalyse · Organosiliciumreagentien · Silanole · Tandemreaktionen

**G**egenüber anderen Varianten von Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen wurden solche mit siliciumorganischen Donoren in der Synthese von Naturstoffen bislang vergleichsweise wenig genutzt. Jüngere Fortschritte wie 1) die Entwicklung milder Reaktionsbedingungen, 2) die Ausweitung des Anwendungsbereichs auf eine größere Zahl von Substraten, 3) die Entwicklung von effizienten Verfahren zur stereoselektiven Einführung der Siliciumgruppe, 4) die Entwicklung zahlreicher sequenzieller Prozesse und 5) das Aufkommen von difunktionellen Bis(silyl)reagentien als Rückgrat für Syntheseprodukte, unterstreichen das heutige Niveau von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen. In den nachfolgenden Fallstudien wird die strategische Rolle, die Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen bei der Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen spielen, anhand ausgewählter Zielverbindungen erläutert.

## 1. Einleitung

Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsreaktionen sind von zentraler Bedeutung in der organischen Chemie. In der Naturstoffsynthese hängt der Erfolg einer Strategie oftmals davon ab, wie schnell und selektiv das Kohlenstoffgerüst aufgebaut werden kann. Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen, die zu den leistungsfähigsten Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zählen, wurden in den letzten Jahrzehnten ausgiebig in der Totalsynthese eingesetzt.<sup>[1]</sup> Die beliebtesten Varianten dieser Kreuzkupplungsverfahren sind in den Rang der Namensreaktionen aufgestiegen, beispielsweise die Negishi-, Suzuki-Miyaura- und Stille-Migita-Kosugi-Kupplungen. Dagegen wurde Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen weit weniger oft eingesetzt, obwohl mit der Hiyama-Kupplung eine ähnlich renommierte Namensreaktion existiert.<sup>[2]</sup> Doch die einzigartigen Vorteile der siliciumorganischen

Verbindungen blieben nicht verborgen: Hierzu zählen die hohe Stabilität und geringe Toxizität sowie die Leichtigkeit, mit der sie in verschiedene Substrate eingeführt werden können, was die Entwicklung von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen erleichterte. Darüber

hinaus konnte unsere Arbeitsgruppe die lange bestehenden Probleme infolge der Inkompatibilität vieler funktioneller Gruppen mit dem Fluoridaktivator lösen, indem sie Brønsted-Basen zur Aktivierung von Organosilanolen nutzte. Diese fluoridfreie Alternative ergänzt das herkömmliche Verfahren und erweitert die Vielseitigkeit von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen wesentlich.<sup>[2b,c]</sup> Dieser Fortschritt spielt bei Totalsynthesen, in denen häufig Silylschutzgruppen angewendet werden, eine besonders wichtige Rolle.

Trotz ihrer Hydrolyseempfindlichkeit waren Halogensilanole die ersten breit genutzten siliciumorganischen Kreuzkupplungsreagentien.<sup>[3]</sup> Bald darauf wurden stabilere Varianten wie Triallylsilanole,<sup>[4]</sup> Alkoxyorganosilanole<sup>[5]</sup> und [(2-Hydroxymethyl)phenyl]dimethylsilanole<sup>[6]</sup> entwickelt, und unsere Forschungsgruppe führte die Dimethylsilanole ein, die sowohl bei Fluoridaktivierung<sup>[7]</sup> als auch bei fluoridfreier<sup>[8]</sup> Reaktionsführung eingesetzt werden können. Darüber hinaus wurden „maskierte“ Silanoläquivalente wie Alkoxydimethylsilanole,<sup>[9]</sup> Benzyltrimethylsilanole,<sup>[10]</sup> Phenyltrimethylsilanole,<sup>[11]</sup> 2-Thienyldimethylsilanole<sup>[10d,12]</sup> und 2-Pyridyldimethylsilanole<sup>[13]</sup> entwickelt. Diese Reagentien sind unter harschen Reaktionsbedingungen sogar noch stabiler, und die „maskierenden“ Gruppen werden erst in Gegenwart von Fluorid und Wasser unter Freisetzung des Silanols gespalten. Unter

[\*] Prof. Dr. S. E. Denmark, Dr. J. H.-C. Liu  
Roger Adams Laboratory  
University of Illinois at Urbana-Champaign  
600 South Mathews Avenue, Urbana, IL 61801 (USA)  
Fax: (+1) 217-333-3984  
E-Mail: sdenmark@illinois.edu

fluoridfreien Bedingungen sieht die bevorzugte Reaktionsvorschrift eine stöchiometrische Überführung der Silanole in ihre entsprechenden Alkalimetallsalze vor.<sup>[14]</sup> Ein wesentlicher Vorteil von zuvor gebildeten Silanolaten besteht darin, dass sie selbstaktivierend sind und die Kupplung ohne Basenzugabe eingehen. Weitere Vorteile gegenüber der Erzeugung *in situ* umfassen beispielsweise erhöhte Reaktivität, einfache Handhabung (die meisten Arylsilanolate sind freifließende Feststoffe, während es sich bei den meisten Silanolen um viskose Flüssigkeiten handelt) sowie erhöhte Stabilität für die langfristige Lagerung.

Ein Kennzeichen der siliciumorganischen Chemie ist die Vielzahl vorhandener Methoden zur Einführung verschiedener Silylgruppen.<sup>[15]</sup> Diese Auswahl an Reaktionen wurde nun um Kreuzkupplungen erweitert, die hocheffiziente Synthesen ermöglichen. Das wohl einfachste Beispiel für diese Art der Umsetzung stellt die von uns<sup>[16]</sup> und anderen<sup>[10c,e]</sup> unabhängig entwickelte Sequenz aus intermolekularer Hydrosilylierung und Kreuzkupplung mit Organosiliciumverbindungen dar. Intramolekulare Varianten dieser Reaktion wurden zur Steuerung der Regio- und Stereoselektivität bei der Einführung der siliciumorganischen Gruppe genutzt. So führt beispielsweise die intramolekulare *syn*-<sup>[15j,17]</sup> und *anti*-Hydrosilylierung<sup>[18]</sup> von Homopropargyloxyhydrosilanen mit anschließender Kreuzkupplung zu den entsprechenden hochsubstituierten *E*- bzw. *Z*-Homoallylalkoholen. Darüber hinaus können Homopropargyloxyisilane über intramolekulare Silylformylierung/Kreuzkupplung<sup>[19]</sup> oder Silylcyanierung/Kreuzkupplung<sup>[20]</sup> in  $\beta$ -disubstituierte  $\delta$ -Hydroxy-*Z*- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyden oder Nitrile mit ausschließlich *Z*-Konfiguration überführt werden. Weitere sequenzielle Verfahren umfassen Ringschlussmetathese/Kreuzkupplung zur Herstellung von *Z*-Homoallylalkoholen,<sup>[21]</sup> Silylcarbocyclisierung/Kreuzkupplung zur Herstellung von *Z*-Alkyldicyclopentanen,<sup>[10a]</sup> sowie Eninkupplung/Allylcyclisierung/Kreuzkupplung als Zugang zu 2-Vinyl-4-(*E*)-benzylidentetrahydropyran.<sup>[10b]</sup> In jedem der aufgeführten Verfahren erfolgt die Kreuzkupplung unter Aktivierung der Organosilicium-Zwischenstufe mit Fluorid. Außerdem verbindet ein jüngst beschriebenes Herstellungsverfahren für 2,3-disubstituierte Indole eine Larock-Indolsynthese mit einer fluoridfreien Kreuzkupplung.<sup>[22]</sup> Weil Fluoridaktivierung und fluoridfreie Aktivierung komplementäre Verfahren sind, gelingen

schließlich auch selektive Kupplungen mit unsymmetrischen 1,4-Bis(silyl)dienen, die an einem Ende ein Silanol und am anderen ein „maskiertes“ Silanoläquivalent tragen. Durch schrittweise Umsetzung der 1,4-Bis(silyl)diene, zunächst in einer fluoridfreien Kreuzkupplung und anschließend unter Fluoridaktivierung, können diese als Rückgrat zur Verknüpfung zweier unterschiedlicher Kreuzkupplungspartner genutzt werden. Auf diese Weise ist eine breite Palette unsymmetrischer Diene und Polyene zugänglich.

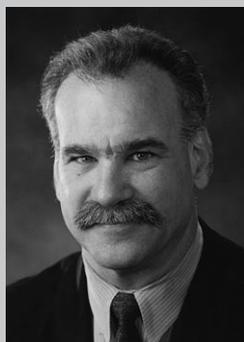
Die Stabilität und Vielseitigkeit von siliciumorganischen Reagentien bietet eine solide Grundlage für strategische Anwendungen von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen in der Naturstoffsynthese. Das Repertoire an Tandemprozessen, die einen schnellen Zugang zu komplexen Strukturen ermöglichen, stellt einen der Vorteile von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen gegenüber anderen Varianten dar. In den Folge legen wir besonderen Wert auf die verschiedenen Verfahren zur Einführung der Kohlenstoff-Silicium-Bindung sowie auf die verschiedenen Rollen, die Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen in den jeweiligen Totalsynthesen spielen.

## 2. Studien an Zielverbindungen

### 2.1. NK-104<sup>[23]</sup>

In einer der ersten präparativen Anwendungen von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen nutzten Hiyama und Mitarbeiter eine Reaktionsfolge aus Hydrosilylierung und Kreuzkupplung, um die beiden Hauptfragmente des Biarylkerne des synthetischen HMG-CoA-Reduktasehemmers NK-104 zu vereinigen (Schema 1). Zur Optimierung von Ausbeute und Selektivität dieses Verfahrens führten die Autoren zunächst eine Modellstudie mit dem Alkin **1** und Halogenbenzolen durch, um das ideale Silylierungsreagens und den besten Platinkatalysator für die Hydrosilylierung zu identifizieren. Die Autoren erkannten dabei, dass die Wahl des Hydrosilylierungsreagenzes auch das Ergebnis der nachfolgenden Kreuzkupplung beeinflusst (Tabelle 1).

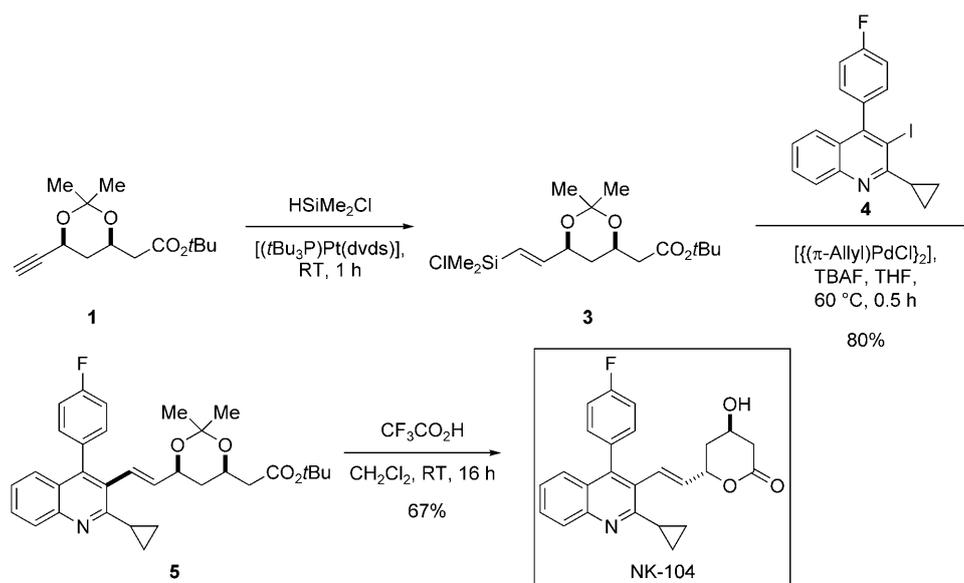
Im Rahmen dieser Optimierung wurde das Alkin **1** zunächst hydrosilyliert, und nach 1 Stunde wurde das Rohprodukt dieser Reaktion direkt in der Kreuzkupplung mit Iod-



Scott E. Denmark wurde 1953 in Lynbrook, New York geboren. Er erhielt sein SB vom MIT (1975, unter Anleitung von Richard H. Holm und Daniel S. Kemp) und sein DSc Tech. von der ETH Zürich (1980, unter Anleitung von Albert Eschenmoser). Im gleichen Jahr begann er seine Laufbahn an der University of Illinois. Er wurde 1986 zum außerordentlichen Professor und 1987 zum ordentlichen Professor befördert und ist seit 1991 Reynold C. Fuson Professor of Chemistry. Seine Forschungsschwerpunkte umfassen die Erfindung neuer Synthesereaktionen, Organoelementchemie sowie stereoselektive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen. In seinem Antrittsjahr wurde Prof. Denmark zum ACS Fellow gewählt.



Jack Hung-Chang Liu wurde 1979 in Taipei, Taiwan geboren. Er erhielt sein BSc von der University of Toronto in 2002 (unter Anleitung von Robert A. Batey und Mark Lautens). Anschließend arbeitete er in der Gruppe von Scott E. Denmark an der University of Illinois in Urbana-Champaign an der Entwicklung und Anwendung von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen. Nach seiner Promotion im Jahr 2009 wechselte er als Postdoktorand in die Gruppe von F. Dean Toste an der University of California in Berkeley.



Scheme 1. Schlüsselschritte in der Synthese von NK-104.<sup>[23a,b]</sup>

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionssequenz aus Hydrosilylierung und Kreuzkupplung von **1** (siehe Lit. [23a, b]).<sup>[a]</sup>

Nr.	HSiR <sub>3</sub>	Pt-Kat.	PhX	2a/2b/2c	Ausbeute (gesamt) [%]
1 <sup>[b]</sup>	HSiMe(OEt) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	PhI	70:28:2	91
2 <sup>[b]</sup>	HSiMe(OiPr) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	PhI	72:18:10	77
3 <sup>[b]</sup>	HSiMe(OEt) <sub>2</sub>	[(tBu <sub>3</sub> P)Pt(dvds)]	PhI	89:1:10	80
4 <sup>[c]</sup>	HSiMe <sub>2</sub> Cl	[(tBu <sub>3</sub> P)Pt(dvds)]	PhI	96:4:0	78
5 <sup>[c]</sup>	HSiMe <sub>2</sub> Cl	[(tBu <sub>3</sub> P)Pt(dvds)]	PhBr	95:5:0	82

[a] Reaktionsbedingungen: 1. HSiR<sub>3</sub> (1.2 Äquiv.), Pt-Kat. (5 Mol-%), RT, 1 h; 2. PhX (1.1 Äquiv.), [(π-Allyl)PdCl]<sub>2</sub> (2.5 Mol-%), TBAF (1.5 Äquiv.), THF, 60 °C, 1,5 h, wenn nicht anders angegeben. [b] (EtO)<sub>3</sub>P (5 Mol-%) zusammen mit [(π-Allyl)PdCl]<sub>2</sub>. [c] 2.0 Äquiv. TBAF verwendet. dvds = 1,3-Divinyl-1,1,3,3-tetramethylsiloxan, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, THF = Tetrahydrofuran.

benzol in Gegenwart von TBAF und [(π-Allyl)PdCl]<sub>2</sub> eingesetzt. Bei Verwendung von HSiMe(OEt)<sub>2</sub> in der H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O-katalysierten Hydrosilylierung wurden zwei Konstitutionsisomere **2a** und **2b** sowie das protodesilylierte Produkt **2c** im Verhältnis 70:28:2 erhalten (Nr. 1). Versuche, das Produktverhältnis durch Verwendung des sperrigeren Silylierungsreagenzes HSiMe(OiPr)<sub>2</sub> (Nr. 2) sowie eines sperrigen Katalysators [(tBu<sub>3</sub>P)Pt(dvds)] (Nr. 3) auf die gewünschte Seite zu verschieben, führten nur zu einer geringfügigen Verbesserung bei geringerer Ausbeute. Die Kombination von Chlordimethylsilan und [(tBu<sub>3</sub>P)Pt(dvds)] war sowohl bei der Hydrosilylierung (Konstitutionsselektivität)

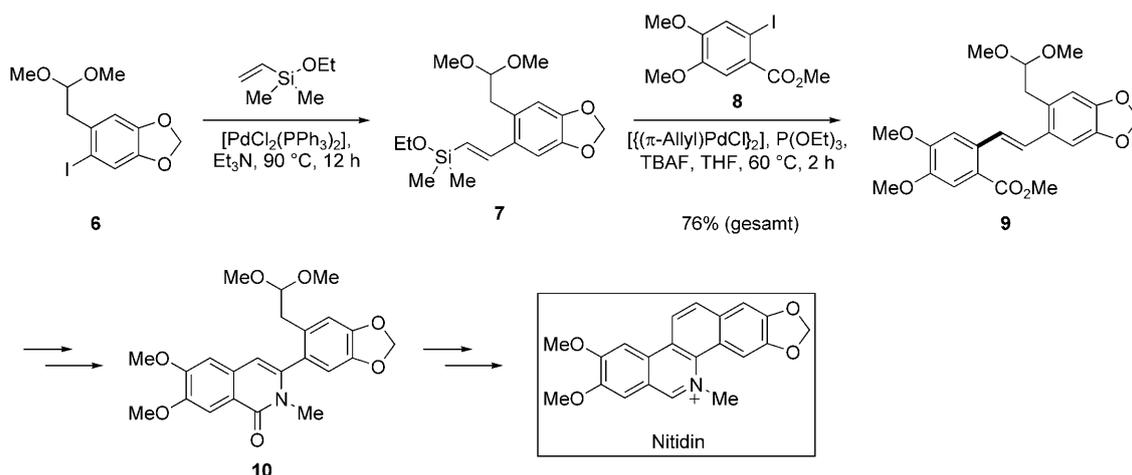
als auch bei der Kreuzkupplung (Verhinderung von Protodesilylierung; Nr. 4) überlegen. Interessanterweise konnten die gleichen Reaktionsbedingungen auf die Kreuzkupplung von Arylbromiden übertragen werden. Die Umsetzung von Brombenzol erfolgte mit nahezu unverändertem Produktverhältnis und unveränderter Ausbeute (Nr. 5). Die optimalen Reaktionsbedingungen (Nr. 4) gestatteten einen reibungslosen Ablauf der Sequenz aus Hydrosilylierung und Kreuzkupplung von **1**. Bei der abschließenden Reaktionssequenz wurde Alkenylchlorosilan **3** (als Rohprodukt) mit **4** zu **5** gekuppelt (80 % Ausbeute), das dann durch Säurebehandlung leicht in NK-104 überführt wurde (Schema 1).

## 2.2. Formale Synthese von Nitidin<sup>[24]</sup>

Bei der formalen Totalsynthese des Leukämiemittels Nitidin nutzten Hanaoka und Mitarbeiter eine interessante Sequenz aus Heck-Reaktion und Kreuzkupplung zur Vereinigung der beiden oxygenierten Benzoluntereinheiten in Stilben **9** (Schema 2). Käufliches Ethoxydimethylvinylsilan diente als Rückgrat beim Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von **10**, der Zwischenverbindung einer bereits bekannten Nitidin-Synthese.<sup>[25]</sup> Im ersten Schritt dieser Sequenz reagiert das Aryliodid **6** zunächst in einer [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-katalysierten Heck-Reaktion mit Ethoxydimethylvinylsilan zu dem Ethoxydimethylstyrylsilan **7**.<sup>[26]</sup> Ohne weitere Aufreinigung wird **7** mit dem Aryliodid **8** vereinigt, und die Mischung wird in Gegenwart von [(π-Allyl)PdCl]<sub>2</sub><sup>[51]</sup> und TBAF zum Kreuzkupplungsprodukt **10** umgesetzt (76 % Ausbeute).

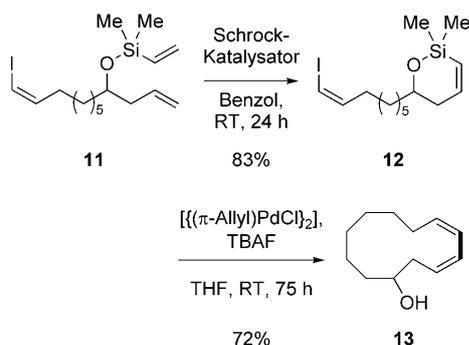
## 2.3. Brasilenin<sup>[27]</sup>

Die Kombination von Ringschlussmetathese (RCM) und Kreuzkupplung mit Organosiliciumverbindungen eröffnet einen allgemeinen Zugang zu Ringsystemen mittlerer Größe,



**Scheme 2.** Die Reaktionsfolge aus Heck-Reaktion und Kreuzkupplung in der Formalsynthese von Nitidin.<sup>[24]</sup>

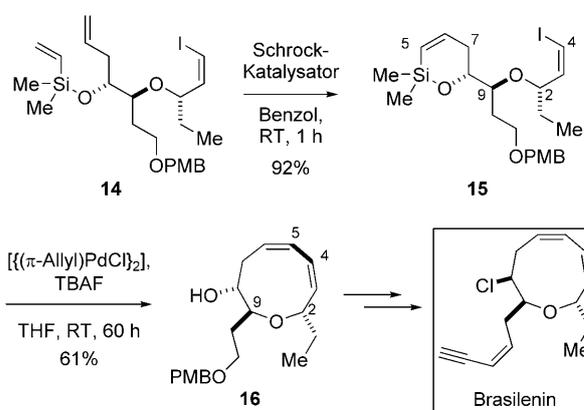
die eine 1,3-*cis,cis*-Dien-Einheit enthalten.<sup>[28]</sup> Diese in Schema 3 dargestellte Reaktionsfolge ist vielseitig anwendbar, da die Ringgröße und die Position der latenten funktionellen



**Scheme 3.** Die Bildung mittlerer Ringe durch sequenzielle RCM/intramolekulare Kreuzkupplung.<sup>[28]</sup>

Gruppen durch die Längen der entsprechenden Komponenten in den Ausgangsverbindungen bestimmt werden können. Der Vinylsilylether **11** in Schema 3 enthält bezüglich des hydroxylierten Kohlenstoffatoms zwei unterschiedliche Alkentermini. Die Länge dieser Ketten bestimmt die Ringgröße des Produkts sowie die Position, an der die Hydroxygruppe freigesetzt wird. In diesem Tandemprozess geht die Vinylsilan-Einheit zunächst eine Ringschlussmetathese<sup>[29]</sup> in Gegenwart des Schrock-Katalysators<sup>[30]</sup> zu dem cyclischen Alkenylsilylether **12** ein. In einer nachfolgenden intramolekularen Kreuzkupplung wird **12** dann unter Bildung des mittelgroßen Rings umgesetzt. Trotz ungünstiger entropischer und enthalpischer Parameter<sup>[31]</sup> können bis zu zwölfgliedrige Ringe (beispielsweise in **13**) isomerenrein hergestellt werden.

Die Leistungsstärke dieser Reaktionssequenz wird an der von unserer Arbeitsgruppe kürzlich veröffentlichten Total-synthese des marinen Fraßhemmers Brasilenin deutlich (Schema 4).<sup>[27]</sup> Das hervorsteckende Strukturmerkmal von Brasilenin ist der neungliedrige cyclische Ether mit einer 1,3-*cis,cis*-Dien-Einheit. Die Schlüsselverbindung **14**, die bereits



**Scheme 4.** Die entscheidenden Ringschlussreaktionen in der Totalsynthese von Brasilenin.<sup>[27]</sup> PMB = *para*-Methoxybenzyl.

sämtliche Kohlenstoffatome und stereogenen Zentren des Brasilenins enthält, wird zunächst in einer effizienten RCM-Reaktion unter Verwendung des Schrock-Katalysators zu dem sechsgliedrigen cyclischen Alkenylsilylether **15** umgesetzt. In der nachfolgenden Kreuzkupplung wird der sechsgliedrige Siloxanring durch Zugabe von TBAF und  $[(\pi\text{-Allyl})\text{PdCl}_2]$  unter Bildung der C4-C5-Bindung in den neungliedrigen cyclischen Ether umgewandelt. Der stereospezifische Verlauf der Kreuzkupplung gewährleistet die Einführung des konjugierten *Z,Z*-konfigurierten Diens an der gewünschten Position innerhalb des neungliedrigen Ethers **16**. Die Synthese von Brasilenin konnte anschließend durch einfache Einführung eines Chlorsubstituenten an C8 und Erzeugung der Eninseitenkette nach Literaturvorschriften vervollständigt werden.

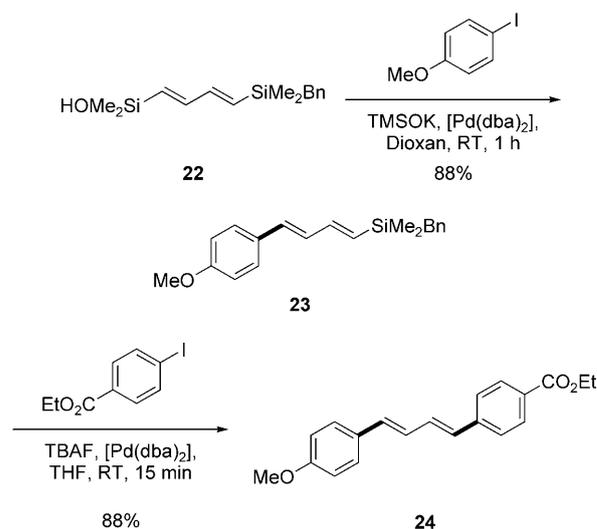
#### 2.4. Herboxidien/GEX 1A<sup>[32]</sup>

Ein bedeutsamer Vorteil von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen ist die Stabilität der siliciumorganischen Gruppen unter zahlreichen Reaktionsbedingungen.

Daher kann die Silylgruppe bei der Synthese komplexer Verbindungen schon zu einem frühen Zeitpunkt eingeführt werden (wenn die Syntheseroute dies erfordert) und bis zur Bildung der entscheidenden Bindungen beibehalten werden. Die kürzlich von Huang und Panek beschriebene Totalsynthese des phytotoxischen Antitumorwirkstoffs Herboxidien/GEX 1A unterstreicht diesen Vorzug der Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen. Bereits früh in der Synthese wird das Allylsilan **17** mit (*E*)-3-Benzyltrimethylsilylmethacrolein in einer Lewis-Säure-katalysierten [4+2]-Cycloaddition zu dem Dihydropyran **18** umgesetzt (Schema 5).<sup>[33]</sup> Bei der Umwandlung in das Kreuzkupplungssubstrat **19** wird die Alkenylbenzyltrimethylsilylgruppe, ein „maskiertes“ Alkenylsilanoläquivalent, über vier Reaktionsschritte hinweg beibehalten, in denen unter anderem das starke Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid, das basische Nucleophil 4-Dimethylaminopyridin und hohe Temperaturen (DMF unter Rückfluss) zum Einsatz kommen. Die Umsetzung von Benzylsilan **19** mit TBAF und  $[(\pi\text{-Allyl})\text{PdCl}_2]$  führt zur Kreuzkupplung mit dem C<sub>14</sub>-Alkenyliodid **20** unter Bildung der fortgeschrittenen Zwischenverbindung **21**,<sup>[10]</sup> die das vollständige Kohlenstoffgerüst von Herboxidien/GEX 1A aufweist (Schema 5).

### 2.5. RK-397<sup>[34]</sup>

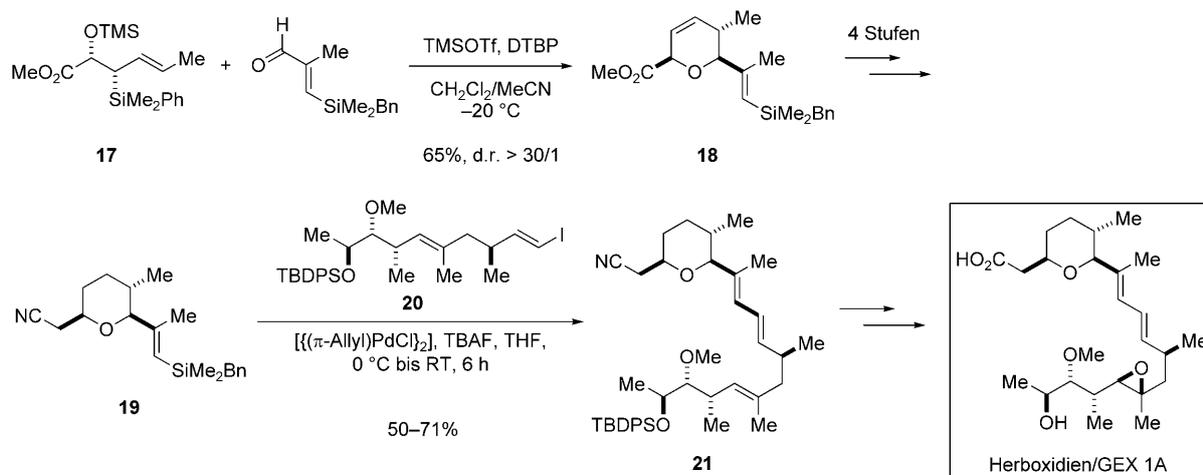
Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen sind nicht nur breit anwendbar, sie bieten darüber hinaus auch aus mechanistischer Sicht die einzigartige Möglichkeit, die Transmetallierung auf zweierlei Weise durchzuführen.<sup>[35]</sup> Diese Dualität hat erheblichen präparativen Nutzen, da die beiden Mechanismen unter sehr unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wirken. Durch das Studium der Verknüpfungseinheit (*E,E*)-[(4-Benzyltrimethylsilyl)-1,3-butadienyl]-dimethylsilanol (**22**; Schema 6) in Sequenzen aus Brønsted-Base- und fluoridaktivierten Kreuzkupplungen konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass beide Aktivierungsmodi erfolgreich auf ein Reagens angewendet werden können.<sup>[10d]</sup> Dieses



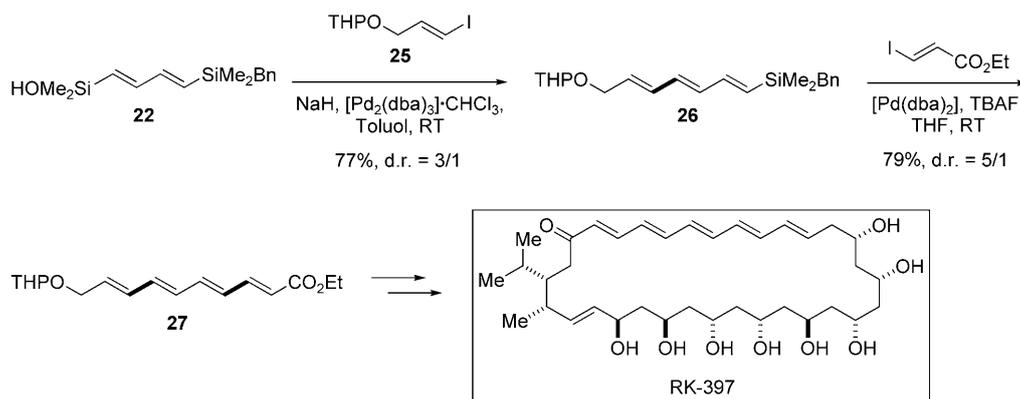
**Schema 6.** Sequenzielle Kreuzkupplungen von 1,4-Bis(silyl)dien **22**.<sup>[10d]</sup> dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone.

difunktionelle Reagens kann mit zwei Elektrophilen unter komplementären Bedingungen reagieren und somit zum Aufbau von unsymmetrischen Polyenen verwendet werden. In der ersten Kreuzkupplung wird **22** mit der Brønsted-Base Kaliumtrimethylsilanolat (TMSOK) in Gegenwart eines Aryliodids und  $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$  bei Raumtemperatur umgesetzt. Das in situ hergestellte Silanolat reagiert in einer direkten Kreuzkupplung zu dem (1-Aryl-1,3-butadienyl)benzylsilan **23**, während das mit der Benzylsilylgruppe substituierte Ende unter diesen Bedingungen inert ist. Bei anschließendem Versetzen von **23** mit TBAF unter ansonsten ähnlichen Reaktionsbedingungen wie bei der ersten Kreuzkupplung führt die zweite Kreuzkupplung glatt zu dem unsymmetrischen 1,4-Diaryl-1,3-butadien **24** (Schema 6).

Die Totalsynthese des Polyen-Polyol-Antipilzmittels RK-397 macht deutlich, was durch die beiden komplementären Aktivierungsmodi in Kreuzkupplungen mit Organosilicium-



**Schema 5.** Entscheidende Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in der Totalsynthese von Herboxidien/GEX 1A.<sup>[32]</sup> Bn = Benzyl, DTBP = 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl.



**Schema 7.** Herstellung des unsymmetrischen Polyenfragments von RK-397 aus **22**.<sup>[34]</sup> THP = Tetrahydropyran.

verbindungen erreicht werden kann (Schema 7). Während in Schema 6 beide Elektrophile Aryliodide waren, sind zum Aufbau des Polyenfragments von RK-397 zwei Kreuzkuppelungen mit weniger reaktiven<sup>[7]</sup> Alkenyliodiden erforderlich. Aus diesem Grund wird bei der Kreuzkuppelung von **22** mit dem Alkenyliodid **25** NaH anstelle von TMSOK als Brønsted-Basis eingesetzt, weil die stöchiometrische Bildung des Silanolats mit einer solchen starken Base die Reaktivität erhöht.<sup>[14]</sup> Unter diesen Bedingungen reagiert das Silanolat nun glatt in der Kreuzkuppelung. Die Zwischenstufe **26** wird dann in einer fluoridaktivierten Kreuzkuppelung mit Ethyl-(*E*)-3-iodpropiolat zu dem Tetraen **27** umgesetzt. Zur Vervollständigung der Totalsynthese von RK-397 wurde dieses Schlüsselfragment mit dem Polyolfragment vereinigt.

## 2.6. Papulacandin D<sup>[36]</sup>

Einer der wichtigsten Gesichtspunkte von Kreuzkuppelungen mit Organosiliciumverbindungen ohne Zusatz von Fluoridionen liegt in der Kompatibilität mit Silylschutzgruppen und mit Verbindungen, die in Gegenwart von Fluoridionen zur Protodesilylierung neigen. Beide Merkmale spielten eine wesentliche Rolle in der kürzlich von uns beschriebenen Synthese des *C*-Arylglycosid-Antibiotikums Papulacandin D.<sup>[36]</sup> Im Schlüsselschritt musste eine Kreuzkuppelung eines 2-Pyranylsilanols mit einem Arylhalogenid erfolgen. Eine ähnliche Umsetzung wurde bereits im Frühstadium der Entwicklung von Kreuzkuppelungen mit Silanolen untersucht (Schema 8).<sup>[7d]</sup> Das Dihydropyranylsilanol **28** (hergestellt durch Lithiierung von Dihydropyran und nachfolgendes Abfangen mit Hexamethyltrisiloxan) eignet sich hervor-

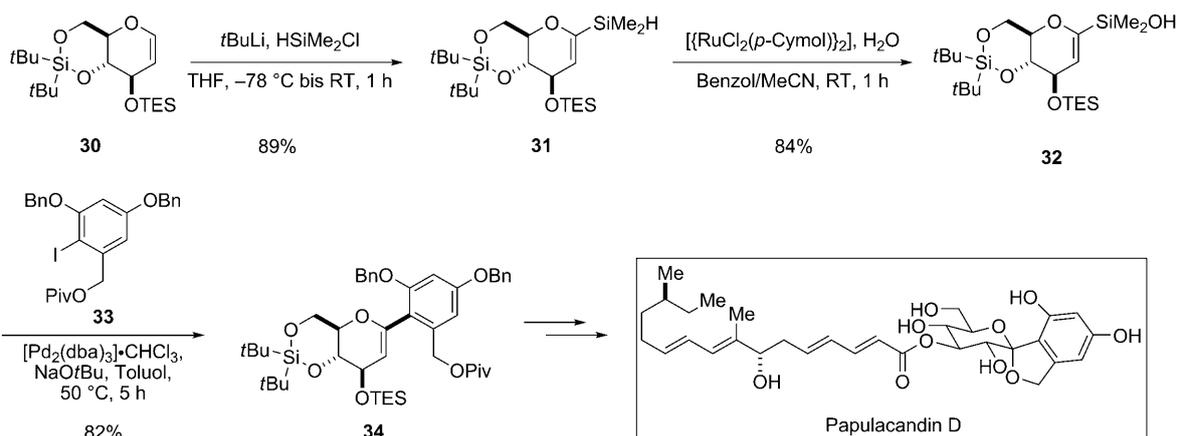
gend für fluoridaktivierte Kreuzkuppelungen. Versetzen einer Mischung von **28** und einem Aryliodid mit TBAF und einer unterstöchiometrischen Menge  $[(\pi\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$  führt zu einer raschen Kreuzkuppelung unter Bildung des 2-Aryldihydropyrans **29** in guter Ausbeute.

Während diese Beispiele zeigen, dass  $\alpha$ -Oxyalkenylsilanole prinzipiell geeignete Substrate für Kreuzkuppelungen darstellen, ist die Gegenwart von Fluoridionen unter den Reaktionsbedingungen eindeutig unvereinbar mit den in der Totalsynthese von Papulacandin D vorgesehenen Silyletherschutzgruppen. Es war daher notwendig, eine fluoridfreie Kreuzkuppelung zu entwickeln.

In der Synthese musste das silylgeschützte Glycol **32** in einer Kreuzkuppelung mit dem geschützten Iodresorcin-Derivat **33** umgesetzt werden (Schema 9). Durch Lithiierung des silylgeschützten Glycols **30** an der C1-Position und nachfolgendes Abfangen mit Chlordimethylsilan wurde zunächst das Hydrosilan **31** hergestellt, das dann in einer rutheniumkatalysierten oxidativen Hydrolyse in das basenempfindliche Silanol **32** überführt wird. Die entscheidende Kreuzkuppelung von **32** war eine Herausforderung, da das Aryliodid **33** wegen der *ortho*-Disubstitution nicht nur sehr sperrig, sondern darüber hinaus auch noch elektronenreich ist. Selbst fluoridfreie Aktivoren führten zu einem beträchtlichen Maß an Protodesilylierung an der C1-Position. Letztlich gelang diese kritische Umsetzung aber sehr effizient mit Natrium-*tert*-butoxid als Brønsted-Basis und  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  als Katalysator. Das *C*-Arylglycol **34**, welches das gesamte Kohlenstoffgerüst des Zuckerfragments von Papulacandin D enthält, wurde in guter Ausbeute erhalten.



**Schema 8.** Die Herstellung und Kreuzkuppelung von Dihydropyranylsilanol **28**.<sup>[7d]</sup>

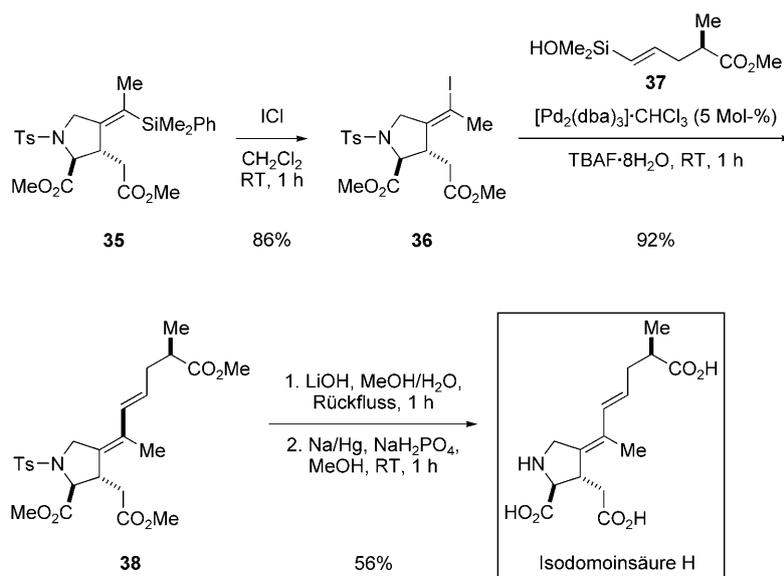


Scheme 9. Die Bildung des C-Arylglycosids von Papulacandin D.<sup>[36]</sup> Piv = Pivaloyl, TES = Triethylsilyl.

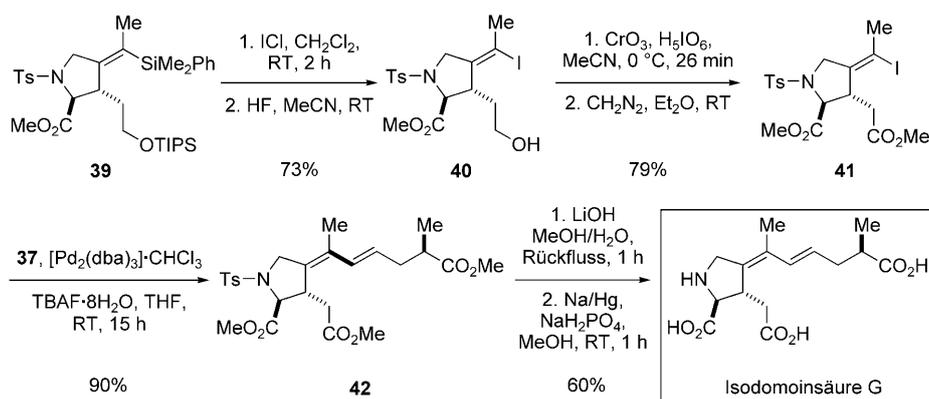
### 2.7. Isodomoinsäure G und H<sup>[37]</sup>

Während es sich bei den meisten der im Vorstehenden beschriebenen Zielverbindungen um sauerstoffreiche Naturstoffe handelt, stellen Isodomoinsäure G und H, zwei neuroaktive marine Naturstoffe, die ersten Alkaloide dar, die durch Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen hergestellt wurden. Die ursprüngliche Strategie zum Aufbau dieser Strukturen wurde durch eine von unserer Arbeitsgruppe kürzlich beschriebene Sequenz aus Silylcarbocyclisierung und Kreuzkupplung angeregt,<sup>[10a]</sup> bei der ein Siliciumdonor und 5-Iodpentenoat als Akzeptor eingesetzt wurden, die **35** bzw. **37** entsprachen. Überraschenderweise konnte dabei, selbst nach umfassendem Variieren der Reaktionsbedingungen, das entscheidende Kreuzkupplungsprodukt nicht nachgewiesen werden. Das Misslingen dieser Kupplungsreaktion führte dazu, dass die Rollen des Donors und des Akzeptors getauscht wurden.

Entsprechend führte die Umsetzung von Alkenylphenyldimethylsilan **35** mit Iodmonochlorid zu einer Ioddesilylierung unter vollständiger Inversion der Doppelbindungskonfiguration, wobei vermutlich die benachbarte Carbonylgruppe beteiligt ist. (Schema 10).<sup>[38]</sup> Bei der Kreuzkupplung von **36** ist die Hydratisierung des Fluorids von entscheidender Bedeutung. Bei Verwendung der Tri-, Tetra- oder Hexahydrate von TBAF erfolgte die Umsetzung nur in bescheidenen Ausbeuten und kam innerhalb von 2 Stunden zum Stillstand. Dagegen erhöhte die Verwendung von TBAF·8H<sub>2</sub>O drastisch die Reaktionsgeschwindigkeit. In Gegenwart dieses Aktivators verläuft die Kupplung mit dem Silanol **37** sehr rasch unter Bildung des geschützten Produkts **38** in 92 % Ausbeute. Die abschließenden Syntheseschritte umfassen die Verseifung der drei Methylestergruppen in **38** mit LiOH und die anschließende Detosylierung mit Natriumamalgam<sup>[39]</sup> unter Bildung von Isodomoinsäure H.



Scheme 10. Schlüsselschritte bei der Synthese von Isodomoinsäure H.<sup>[37]</sup> Ts = 4-Toluolsulfonyl.



**Scheme 11.** Die letzten Stufen in der Synthese von Isodomoinsäure G.<sup>[37]</sup> TIPS = Triisopropylsilyl.

Zur Synthese von Isodomoinsäure G (Schema 11) wurde die Inversion bei der Ioddesilylierung durch Verwendung von **39** unterdrückt, weil das Sauerstoffatom des Triisopropylsilyl ethers nicht eingreift. Die Umsetzung von **39** mit Iodmonochlorid ergibt das *E*-Alkenyliodid **40** in 73 % Ausbeute unter strenger Retention der Doppelbindungskonfiguration. Zur Vervollständigung der Totalsynthese wird das *E*-Alkenyliodid **41** mithilfe der oben beschriebenen Reaktionsfolge von Kreuzkupplung und Entschützung in Isodomoinsäure G überführt.

### 3. Zusammenfassung und Ausblick

Die vielfältigen Strukturen der in diesem Kurzaufsatz beschriebenen natürlichen und nichtnatürlichen Syntheseeziele zeigen die Vielseitigkeit der mit Fluorid oder mit Brønsted-Basen aktivierten Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen. Im Besonderen wurden in der Synthese von RK-397 mit dem gleichen Substrat beide Aktivierungsmodi zu einer Sequenz kombiniert, die ein unsymmetrisches Polyen liefert. Zur selektiven Einführung der Siliciumgruppe wurde eine breite Palette von Reaktionen entwickelt: neben herkömmlichen Methoden wie der Lithierung gefolgt von einer Abfangreaktion mit einem Silylierungsreagens (Papuacandin D) oder der Hydrosilylierung (NK-104) auch weniger häufige Verfahren wie die [4+2]-Cyclisierung (Herboxidien/GEX 1A), Heck-Reaktion (Nitidin), Ringschlussmetathese (Brasilenin) oder eine carbonylierende Silylcarbocyclisierung (Isodomoinsäuren G und H). Die Einbeziehung einer milden Kreuzkupplung in die Synthesestrategie gestattet einen zügigen Aufbau selbst komplexer Verbindungen. Darüber hinaus können siliciumhaltige Zwischenverbindungen seit dem Aufkommen von „maskierten“ Silanoläquivalenten selbst harschen Reaktionsbedingungen ausgesetzt werden, wie die Synthese von Herboxidien/GEX 1A deutlich zeigt.

Das Repertoire von Bedingungen, unter denen Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen in der Naturstoffsynthese eingesetzt werden, ist allerdings bei weitem noch nicht erschöpft, da bisher lediglich Alkenyl-Alkenyl- und Alkenyl-Aryl-Kreuzkupplungen angewendet wurden. Ein vielversprechendes neues Anwendungsgebiet für Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen ist die Total-

synthese von heteroaromatischen Naturstoffen. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte bereits ausführlich Kreuzkupplungen einer ganzen Reihe von heteroaromatischen Substraten wie Indolyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-,<sup>[8b,14b,d]</sup> Isoxazolyl-<sup>[8a]</sup> und Benzofuranysilanole.<sup>[14a]</sup> Eine kürzlich von Larock entwickelte Reaktionssequenz aus Indolsynthese und Kreuzkupplung führt direkt zu 2,3-disubstituierten Indolen, einem in Therapeutika häufig anzutreffenden Strukturmotiv.<sup>[22]</sup>

In Anbetracht der hier aufgezeigten Möglichkeiten ist es vorhersehbar, dass weitere Naturstoffe oder synthetische Verbindungen mithilfe von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen hergestellt werden. Wir hoffen, dass die vorgestellten Strategien dazu ermuntern werden, diese vernachlässigte und doch so wertvolle Reaktion häufiger zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu nutzen. Idealerweise sollten neue sequenzielle Verfahren entwickelt werden, die unter Einbeziehung von Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen die Auswahl an zugänglichen Strukturen erweitern. In den vergangenen vierzig Jahren hat die siliciumorganische Chemie die organische Synthese merklich bereichert, und wir erwarten, dass ihre Erfolge im Bereich der Kreuzkupplungen nicht weniger beeindruckend sein werden.

*Wir bedanken uns bei den National Institutes of Health für die großzügige finanzielle Unterstützung (GM63167).*

Eingegangen am 9. Oktober 2009

Online veröffentlicht am 23. März 2010

Übersetzt von Dr. Achim Krotz, San Diego

[1] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.

[2] Übersichten zu Kreuzkupplungen mit Organosiliciumverbindungen: a) S. E. Denmark, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2915–2927; b) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486–1499; c) S. E. Denmark, J. D. Baird, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4954–4963; d) Y. Nakao, A. K. Sahoo, H. Imanaka, A. Yada, T. Hiyama, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 435–440; e) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, Wiley, Wessex, England, **2004**, S. 339–348; f) S. E. Denmark, R. F. Sweis in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Second, Completely Revised and Enlarged Edition*,

- (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kapitel 4; g) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75–85; h) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835–846; i) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1531–1541; j) T. Hiyama, E. Shirakawa, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61–85; k) P. DeShong, C. J. Handy, M. E. Mowery, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1655–1658; l) T. Hiyama in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Weinheim, Wiley-VCH, **1998**, Kapitel 10; m) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471–1478; n) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845–853; o) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, *48*, 834–843.
- [3] a) N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3626–3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556–3558; b) F. Homsí, K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 208–216; c) F. Homsí, K. Nozaki, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5869–5872; d) K. Kanie, K. Mizuno, M. Kuroboshi, S. Takehara, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2523–2535; e) E. Hagiwara, K.-i. Gouda, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 439–442; f) H. Matsushashi, S. Asai, K. Hirabayashi, Y. Hatanaka, A. Mori, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1943–1952; g) H. Matsushashi, S. Asai, K. Hirabayashi, Y. Hatanaka, A. Mori, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 437–444; h) K.-i. Gouda, E. Hagiwara, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7232–7233; i) H. Matsushashi, Y. Hatanaka, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Heterocycles* **1996**, *42*, 375–384; j) K. Takahashi, T. Minami, Y. Ohara, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 2649–2656; k) H. Matsushashi, Y. Kuroboshi, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6507–6510; l) Y. Hatanaka, K. Goda, T. Okahara, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8301–8316; m) K. Takahashi, T. Minami, Y. Ohara, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8263–8266; n) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2113–2126; o) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Heterocycles* **1990**, *30*, 303–306; p) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1711–1714; q) Y. Hatanaka, Y. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268–270.
- [4] a) A. K. Sahoo, Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 632–633; b) A. K. Sahoo, T. Oda, Y. Nakao, T. Hiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1715–1727; c) Y. Nakao, T. Oda, A. K. Sahoo, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 570–573.
- [5] a) X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302–3303; b) J.-Y. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616–5617; c) H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053–2055; d) K. Shibata, K. Miyazawa, Y. Goto, *Chem. Commun.* **1997**, 1309–1310; e) W. M. Seganišh, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1137–1143; f) W. T. McElroy, P. DeShong, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4779–4782; g) M. E. Mowery, P. DeShong, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137–2140; h) M. E. Mowery, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3266–3270; i) M. E. Mowery, A. Yada, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1684–1688; j) K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6051–6054.
- [6] a) Y. Nakao, S. Ebata, J. Chen, H. Imanaka, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 606–607; b) Y. Nakao, H. Imanaka, J. Chen, A. Yada, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 585–603; c) Y. Nakao, J. Chen, M. Tanaka, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11694–11695; d) Y. Nakao, A. K. Sahoo, A. Yada, J. Chen, T. Hiyama, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2006**, *7*, 536–543; e) Y. Nakao, H. Imanaka, A. K. Sahoo, A. Yada, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952–6953.
- [7] a) S. E. Denmark, W. Pan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 98–104; b) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3771–3774; c) S. Chang, S. H. Yang, P. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4833–4835; d) S. E. Denmark, L. Neuville, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3221–3224; e) S. E. Denmark, D. Wehrli, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565–568.
- [8] a) S. E. Denmark, J. M. Kallenmeyn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2839–2842; b) S. E. Denmark, J. D. Baird, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3649–3652; c) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1703–1714; d) S. E. Denmark, S. A. Tymonko, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9151–9154; e) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1357–1360; f) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439–6440; g) K. Hirabayashi, A. Mori, J. Kawashima, M. Suguro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342–5349; h) K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299–302.
- [9] a) H. Ito, H.-o. Sensui, K. Arimoto, K. Miura, A. Hosomi, *Chem. Lett.* **1997**, 639–640; b) K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6051–6054.
- [10] a) S. E. Denmark, J. H.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3737–3744; b) B. M. Trost, M. R. Machacek, B. D. Faulk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745–6754; c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655; d) S. E. Denmark, S. A. Tymonko, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004–8005; e) B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1895–1898.
- [11] J. C. Anderson, S. Anguille, R. Bailey, *Chem. Commun.* **2002**, 2018–2019.
- [12] K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2002**, 138–139.
- [13] K. Itami, T. Nokami, Y. Ishimura, K. Mitsudo, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577–11585.
- [14] a) S. E. Denmark, R. C. Smith, W.-T. T. Chang, J. M. Muhuhi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3104–3118; b) S. E. Denmark, J. D. Baird, C. S. Regens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1440–1445; c) S. E. Denmark, J. M. Kallenmeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15958–15959; d) S. E. Denmark, J. D. Baird, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 793–795.
- [15] M. A. Brook, *Silicon in Organic, Organometallic and Polymer Chemistry*, Wiley, New York, **2000**.
- [16] S. E. Denmark, Z. Wang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1073–1076.
- [17] S. E. Denmark, W. Pan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 61–64.
- [18] S. E. Denmark, W. Pan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4163–4166.
- [19] S. E. Denmark, T. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5153–5159.
- [20] M. Sugino, H. Kinugasa, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8635–8638.
- [21] S. E. Denmark, S.-M. Yang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1749–1752.
- [22] S. E. Denmark, J. D. Baird, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3120–3129.
- [23] a) T. Hiyama, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 609–612; b) K. Takahashi, T. Minami, Y. Ohara, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 2649–2656; c) K. Takahashi, T. Minami, Y. Ohara, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8263–8266; d) T. Minami, K. Takahashi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 513–516.
- [24] T. Minami, A. Nishimoto, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9505–9508.
- [25] M. Hanaoka, H. Yamagishi, M. Marutani, C. Mukai, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2348–2354.
- [26] H. Yamashita, B. L. Roan, M. Tanaka, *Chem. Lett.* **1990**, 2175–2176.
- [27] a) S. E. Denmark, S.-M. Yang in *Strategy and Tactics in Organic Synthesis*, Band 6 (Hrsg.: M. A. Harmata), Elsevier, Amsterdam, **2005**, S. 100–136; b) S. E. Denmark, S.-M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432–12440; c) S. E. Denmark, S.-M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15196–15197.
- [28] a) S. E. Denmark, S.-M. Yang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9695–9708; b) S. E. Denmark, S.-M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102–2103.
- [29] Neuere Übersichten: a) S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816; b) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251; c) K. C. Majumdar, H. Rahaman, B. Roy, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1339–1365; d) K. C. Nicolaou,

- P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; e) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238; f) M. D. McReynolds, J. M. Dougherty, P. R. Hanson, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239–2258; g) S.-Y. Yeol, S. Chang in *Handbook of Metathesis, Band II* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; h) T. M. Trnka, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; i) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; j) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [30] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886; Übersichten zu Schrock-Katalysatoren: a) R. R. Schrock, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3211–3226; b) R. R. Schrock, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *213*, 21–30; c) R. R. Schrock in *Handbook of Metathesis, Band I* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 8–32; d) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740–4782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592–4633; e) R. R. Schrock, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141–8153; f) R. R. Schrock, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *1*, 1–36.
- [31] a) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102; b) J. F. Liebman, A. Greenberg, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311–365.
- [32] Y. Zhang, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3141–3143.
- [33] H. Huang, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836–9837.
- [34] S. E. Denmark, S. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8971–8973.
- [35] a) S. E. Denmark, R. F. Sweis, D. Wehrli, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4865–4875; b) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4876–4882.
- [36] a) T. Kobayashi, C. S. Regens, S. E. Denmark, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2008**, *66*, 616–628; b) S. E. Denmark, C. S. Regens, T. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774–2776.
- [37] S. E. Denmark, J. H.-C. Liu, J. M. Muhuhi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14188–14189.
- [38] D. P. Stamos, A. G. Taylor, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647–8650.
- [39] a) H. Yamada, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4569–4574; b) S. G. Pyne, M. J. Hensel, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5719–5728; c) S. G. Pyne, M. J. Hensel, S. R. Byrn, A. T. McKenzie, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5960–5962.