

Jenseits der Pummerer-Reaktion: Entwicklungen in der Chemie der Thioniumionen

Laura H. S. Smith, Susannah C. Coote, Helen F. Sneddon und David J. Procter*

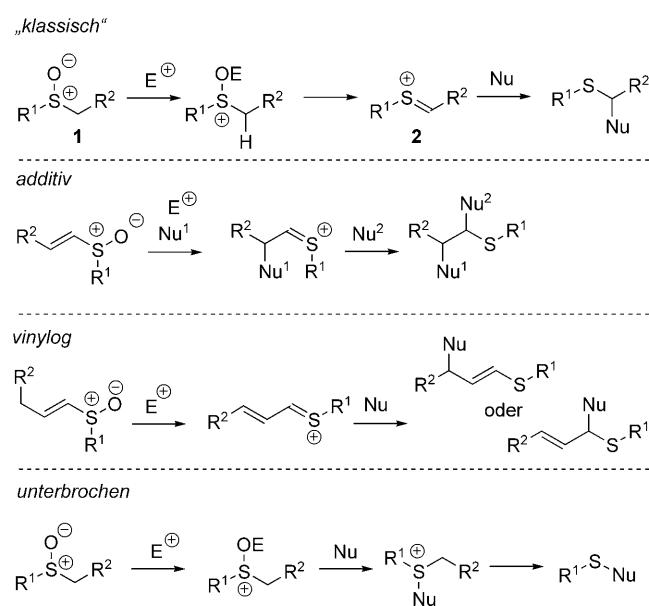
Cyclisierungen · Heterocyclen · Pummerer-Reaktion ·
Schwefel · Thioniumionen

Seit den frühen 1960er Jahren hat sich die Pummerer-Reaktion zu einem unentbehrlichen Syntheseverfahren in der organischen Chemie entwickelt. Viele interessante Fortschritte in den vergangenen Jahren unterstreichen die breite Anwendbarkeit und den Nutzen dieser Methode sowie die Vielseitigkeit von Thioniumionen als Intermediate.

1. Einleitung

Als Ausgangsmaterial der klassischen Pummerer-Reaktion^[1] dient ein Alkylsulfoxid **1**: Auf die O-Aktivierung folgt eine Eliminierung unter Bildung des Thioniumions **2**, das von einem Nucleophil angegriffen wird. Für gewöhnlich wird das Sulfoxid mit Acetanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA), Trifluormethansulfonsäureanhydrid ($\text{ Tf}_2\text{O}$) oder einem Chlorsilan aktiviert. Gängige Nucleophile umfassen Acetat, Arene, Alkene, Amide und Phenole, da diese im Allgemeinen nicht mit den Elektrophilen reagieren, die zur Aktivierung des Sulfoxids verwendet werden. Eine direkte Aktivierung des Sulfids mit Oxidationsmitteln wie *N*-Chlorsuccinimid (NCS) oder Stang-Reagens $\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$ ist ebenfalls möglich. Die Verwendung aromatischer oder vinylierter Sulfoxide ermöglicht additive oder vinylogre Pummerer-Reaktionen. Einige aktivierte Sulfoxide werden von dem Nucleophil am Schwefelatom angegriffen, was unterbrochene Pummerer-Reaktionen zur Folge hat (Schema 1).

Hier werden Fortschritte auf dem Gebiet der Pummerer-Reaktion und der Chemie der Thioniumionen behandelt, die seit dem Erscheinen der Übersichten von Padwa,^[2] Feldman^[3] und Kita^[4] beschrieben wurden. Neue Anwendungen in der Naturstoffsynthese, der Nucleosidsynthese und Fluorphasen-Methoden sind ein weiterer Beweis für die Vielseitigkeit der Pummerer-Reaktion.



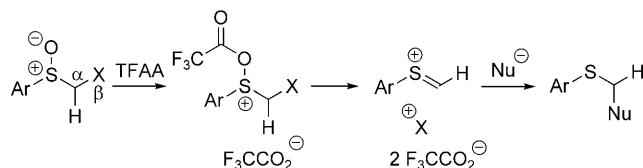
Schema 1. Die „klassische“ Pummerer-Reaktion und deren additive, vinylogre und unterbrochene Variante.

2. Allgemeine Anwendungen der Pummerer-Reaktion

2.1. Pummerer-Fragmentierungen

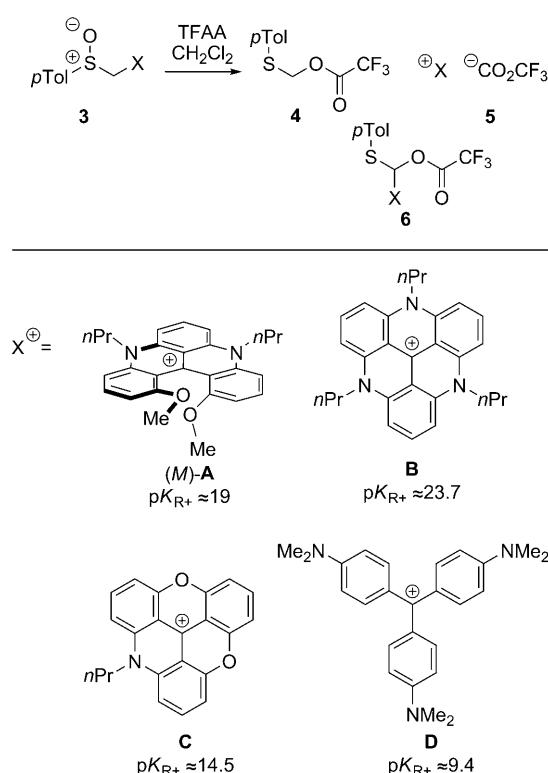
Lacour und Mitarbeiter beschrieben eine neue Pummerer-Fragmentierung, in der durch Spaltung der $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ -Bindung eines aktivierte Sulfoxids ein Thioniumionen erzeugt wird (Schema 2; X ist eine elektronenreiche Triarylmethin-Gruppe).^[5] Um die Grenzen dieser Reaktion auszuloten, wurden mechanistische Untersuchungen durchgeführt.^[6] Die Sulfoxide **rac-3A** (d.r. 1.5:1) und **3B** ergaben unter Einwirkung von TFAA die Verbindung **4** und die entsprechenden

[*] L. H. S. Smith, Dr. S. C. Coote, Prof. D. J. Procter
School of Chemistry, University of Manchester
Oxford Road, Manchester M13 9PL (Großbritannien)
Fax: (+44) 161-275-4939
E-Mail: david.j.procter@manchester.ac.uk
Homepage: <http://people.man.ac.uk/~mbdssdp2/>
Dr. H. F. Sneddon
Medicines Research Centre, GlaxoSmithKline
Gunnels Wood Road, Stevenage, Herts, SG1 2NY (Großbritannien)



Schema 2. Pummerer-Fragmentierung.

stark gefärbten Salze **5A** und **5B** in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 3). Das Sulfoxid **3D** führte ausschließlich zu dem Produkt der Pummerer-Umlagerung **6D** (in 59 % Ausbeute isoliert), wobei NMR-spektroskopisch kein Salz **5D** detektiert werden konnte. **3C** ergab nach Aktivierung ein

Schema 3. Substrate und Produkte der Pummerer-Fragmentierung.
pTol = para-Tolyl.

David Procter promovierte 1995 an der University of Leeds im Arbeitskreis von Prof. Chris Rayner. Nach einem Aufenthalt als Postdoktorand an der Florida State University in Tallahassee im Arbeitskreis von Prof. Robert Holton nahm er 1997 einen Lehrauftrag an der University of Glasgow an. Im September 2004 wechselte er nach Manchester, wo er im Oktober 2008 zum Professor befördert wurde. Seine Interessen liegen auf dem Gebiet der Organoschwefelchemie, der Entwicklung neuer organischer Reaktionen unter Verwendung von Sml_2 und der Naturstoffsynthese.

Gemisch, das unter anderem das Salz **5C** (48 %) und das Produkt der Pummerer-Umlagerung **6C** enthielt; dieses konnte nicht isoliert werden, was darauf hindeutet, dass gleichzeitig Fragmentierungen und Umlagerungen abliefen. Diese Ergebnisse deuten an, dass ein $\text{p}K_{\text{R}^+}$ -Wert über 14.5 für eine Fragmentierung notwendig ist. Diese Reaktion wurde zur Trennung chiraler kationischer Farbstoffe verwendet: Die Behandlung von *rac*-**A** mit (*R*)-Methyl-*p*-tolylsulfoxid und Lithiumdiisopropylamid (LDA) ergab zwei trennbare diastereomere Sulfoxide, die in Gegenwart von HPF_6^- in Aceton fragmentierten und die beiden Enantiomere von **A** als PF_6^- -Salze mit mehr als 98 % ee lieferten.^[5]

2.2. Vinylige Pummerer-Reaktionen

Feldman und Mitarbeiter entwickelten eine neue Synthesemethode für spirocyclische Oxindole, die auf Pummerer-Reaktionen von Indol-2-sulfoxiden oder -sulfiden mit einer angehängten Carboxylatgruppe oder aktivierte Alkenfunktionen (Allylsilanen, Silylenolethern oder Silyketeniminen) beruht.^[7] Die Indol-2-sulfide **7a**, **8a** und **9a** wurden mit Stang-Reagens aktiviert, die Indol-2-sulfoxide **7b**, **8b** und **9b** mit Tf_2O in Gegenwart von 2,6-Lutidin (Schema 4). Die spirocyclischen Oxindol-Derivate wurden generell in guten Ausbeuten erhalten, und außerdem wurde eine vollständige Regioselektivität für die Cyclisierung an C3 des Indols beobachtet.

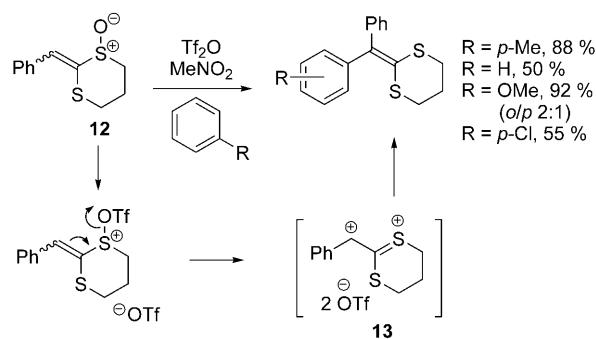
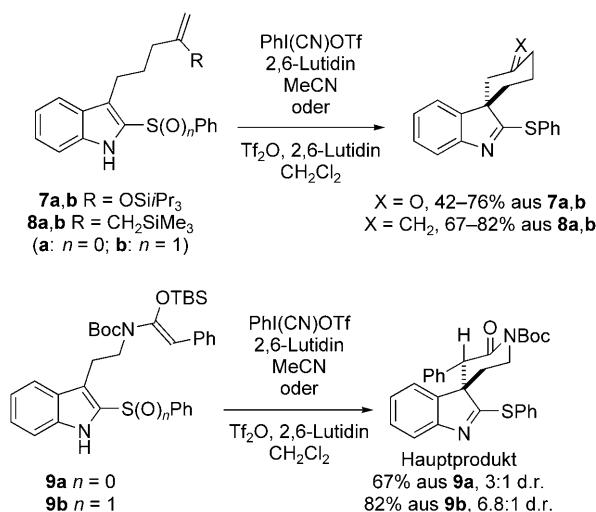
Interessanterweise ergab der Enolether **10** unter den Bedingungen einer Pummerer-Reaktion nicht das erwartete Produkt der C-C-Verknüpfung; stattdessen führte eine Cyclisierung über das Stickstoffatom des bicyclischen Systems schließlich zum Spiroazetidin **11** (Schema 5).^[8]

Yorimitsu und Oshima konnten zeigen, dass Arylketendithioacetalmonoxide wie **12** eine erweiterte intermolekulare Pummerer-Reaktion eingehen, wenn sie durch Tf_2O in Gegenwart eines aromatischen Nucleophils aktiviert wurden.^[9] Vermutlich verläuft diese Reaktion über ein dikationisches Intermediat **13**. Das polarste untersuchte Lösungsmittel, Nitromethan, eignete sich am besten, was auf Kationenstabilisierungseffekte zurückgeführt werden könnte (Schema 6).

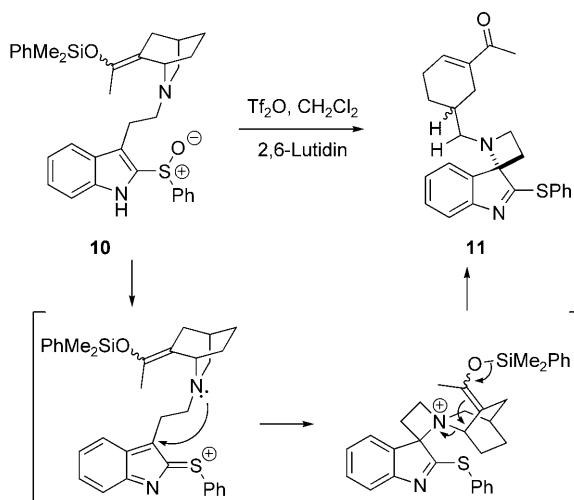
Die elektronenziehende Trifluormethylgruppe in 2-(2,2,2-Trifluorethyliden)-1,3-dithianmonoxid **14** könnte das postulierte dikationische Intermediat, ein Analogon von **13**, destabilisieren. Die Regioselektivität der Reaktion für $\text{R}^1 \neq \text{H}$



Susannah Coote studierte an der University of York und der Université Joseph Fourier (Frankreich). Sie promovierte 2007 unter der Anleitung von Prof. Peter O'Brien an der University of York. Nach einem Aufenthalt als Postdoktorandin an der Université Paris-Sud 11 (Frankreich) in der Gruppe von Prof. Cyrille Kouklovsky trat sie 2009 der Gruppe von David Procter in Manchester bei, um als Postdoctoral Research Associate an Strategien für Fluorphasensynthesen zu arbeiten.



Schema 6. Pummerer-Reaktion von Ketendithioacetal-Derivaten.

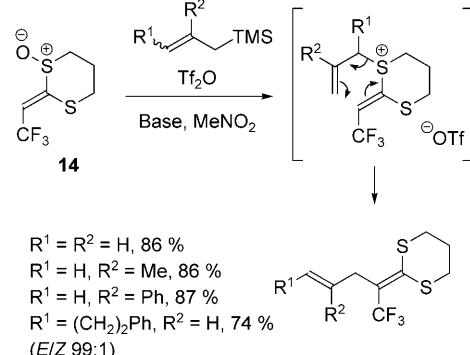


Schema 5. Pummerer-Cyclisierung zur Bildung eines Spiroazetidins.

stützt die Hypothese, dass **14** unter den Bedingungen einer Pummerer-Reaktion mit einem Allylsilan-Nucleophil durch Angriff am Schwefelatom reagiert (unterbrochene Pummerer-Reaktion) und nachfolgend eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung stattfindet (Schema 7).^[10]



Laura Smith erhielt 2008 von der University of Leeds ihren Abschluss. Zur Zeit fertigt sie unter der Anleitung von David Procter in Manchester ihre Doktorarbeit an. Darin befasst sie sich unter anderem mit der Anwendung verknüpfender Pummerer-Reaktionen zur Synthese von Naturstoffen mit Antitumorwirkung.



Schema 7. Reaktion von Ketendithioacetal-Derivaten mit Allylsilanen. TMS = Trimethylsilyl.

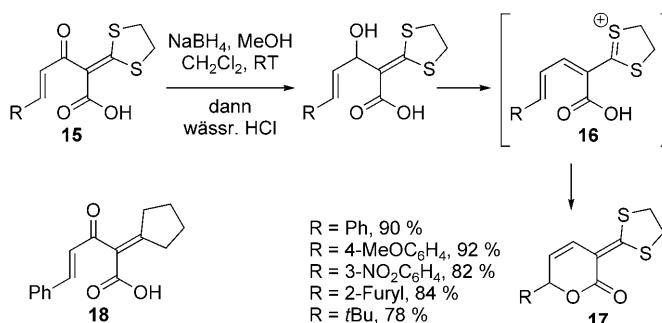
Wie von Wang, Liu et al. beschrieben, spielen erweiterte Thioniumionen auch bei der Cyclisierung des Ketendithioacets **15** eine Rolle, in der substituierte ungesättigte δ -Lactone **17** gebildet werden.^[11] Man glaubt, dass die Reaktion über das Thioniumion **16** verläuft, das dann eine erweiterte Pummerer-Reaktion eingeht. Der Versuch der Lactonisierung des carbocyclischen Analogons **18** ergab nur die entsprechende Hydroxysäure, was die Bedeutung von Thioniumionen in der Reaktion illustriert (Schema 8).

2.3. Pummerer-Reaktionen zum Aufbau von Heteroarenen

Satoh und Miyagawa entwickelten ausgehend von Alkenylarylketonen eine zweistufige Vorschrift zur Synthese von

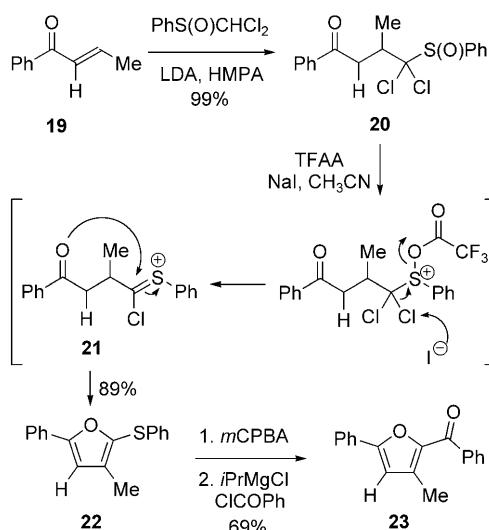


Helen Sneddon studierte Naturwissenschaften an der University of Cambridge und promovierte 2005 unter Anleitung von Prof. Steven Ley in organischer Chemie. Anschließend war sie zunächst als Postdoktorandin in der Gruppe von Prof. Larry Overman an der University of California, Irvine, tätig, bevor sie 2007 eine Anstellung als Medizinalchemiker bei GlaxoSmithKline antrat.



Schema 8. Lactonisierung von Ketosäuren über ein Thioniumion-Intermediat.

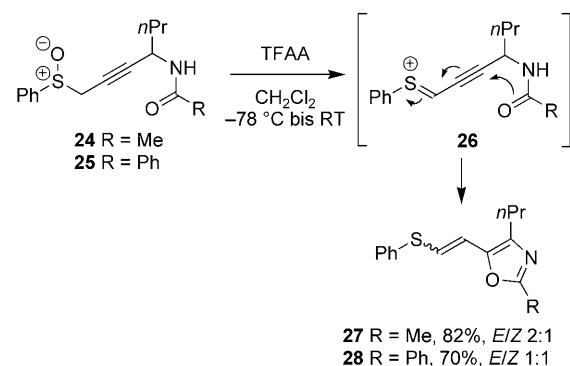
2-Aryl-5-(phenylsulfanyl)furanen, die auf einer Pummerer-Cyclisierung beruht.^[12] Dabei ergab die konjugierte Addition von lithiiertem Dichlormethylphenylsulfoxid an **19** in hoher Ausbeute die Zwischenstufe **20** (Schema 9).^[12] Diese Ver-



Schema 9. Furan-Synthese durch eine Pummerer-Cyclisierung.
HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

bindung wurde dann mit TFAA und NaI behandelt, um in guter Ausbeute zu dem Furan **22** zu gelangen. Es wird angenommen, dass diese Umsetzung wie eine Pummerer-Reaktion über das Thioniumion **21** verläuft. Zur weiteren Funktionalisierung wurde die Phenylsulfanyl-Gruppe in **22** mit *meta*-Chlorperbenzoësäure (*m*CPBA) zum Sulfoxid oxidiert und anschließend einem Sulfoxid-Metall-Austausch mit *i*PrMgCl unterworfen. Nachfolgendes Abfangen des 2-Magnesiofurans mit einer Reihe von Elektrophilen einschließlich Benzoylchlorid öffnete einen Zugang zu substituierten 2-Arylfuranen wie **23** (Schema 9).

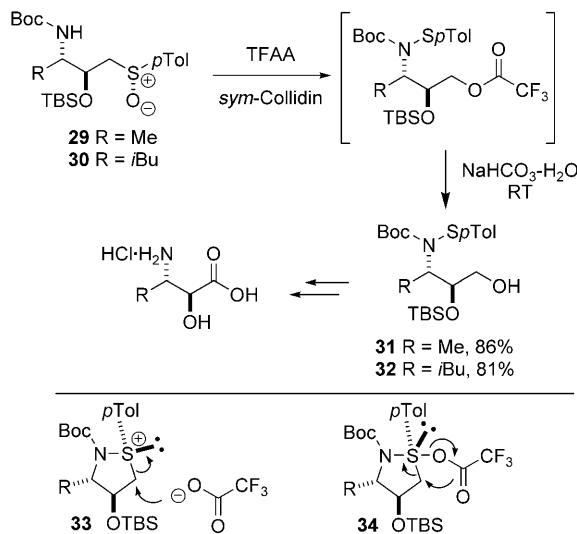
Zhou et al. nutzten einen Pummerer-Prozess zur Synthese von 5-Vinyl-1,3-oxazolen wie **27** und **28**.^[13] Die Behandlung von Propargylsulfoxiden wie **24** und **25** mit TFAA ergab die konjugierten Thioniumionen **26**, die intramolekular durch ein Amid-Nucleophil abgefangen wurden (Schema 10).



Schema 10. Synthese von Oxazolen mithilfe einer Pummerer-Reaktion zwischen entfernten Gruppen.

2.5. Unterbrochene Pummerer-Reaktionen

Yuste, García Ruano und Mitarbeiter wendeten bei einer Synthese von α -Hydroxy- β -aminosäuren eine nichtoxidative Pummerer-Reaktion an, die von der Gruppe von Zanda entwickelt wurde,^[14] um ein chirales Sulfoxid-Auxiliar zu entfernen, das zuvor eine stereoselektive Ketonreduktion gesteuert hatte.^[15] Die Behandlung der Sulfoxide **29** und **30** mit TFAA und *sym*-Collidin ergab nach der Hydrolyse der intermediately gebildeten Trifluoracetate die Alkohole **31** und **32** in guter Ausbeute (Schema 11). Vermutlich verläuft die

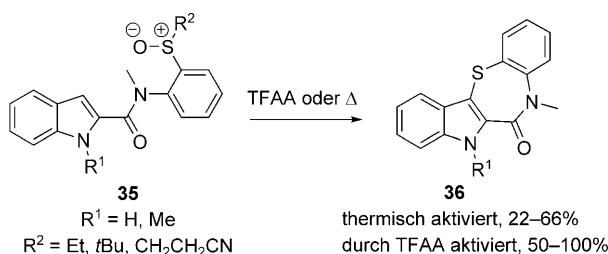


Schema 11. Entfernen einer stereodirigierenden Sulfoxid-Gruppe durch eine Pummerer-Reaktion.

Reaktion über die Salze **33** und/oder die Sulfurane **34**, derartige Zwischenstufen konnten NMR-spektroskopisch aber nicht nachgewiesen werden. Versuche, die Salze **33** mit alternativen Nucleophilen abzufangen, waren ebenfalls erfolglos, was vielleicht auf einen intramolekularen Verlauf hindeutet, in dem das Trifluoracetat übertragen und die C-S-Bindung gebrochen wird (Schema 11).

Bates und Mitarbeiter beschrieben die Umwandlung des 2-Indolanilids **35** zu dem Indolo[3,2-*b*]-1,5-benzothiazepinon

36 durch eine unterbrochene Pummerer-Reaktion (Schema 12).^[16] Die Reaktion wurde entweder thermisch (Erhitzen in Chloroform oder Xylo) oder unter elektrophiler Aktivierung (Behandeln mit TFAA) durchgeführt. Eine Umsetzung erfolgte nur in Abwesenheit amidischer Wasserstoffatome, weil diese durch Bildung einer N–H···O–S-Wasserstoffbrücke die *trans*-Konformation des Amids stabilisieren würden, in der das Schwefelatom nicht mit den π -Elektronen des Indolrings wechselwirken kann (Schema 12).



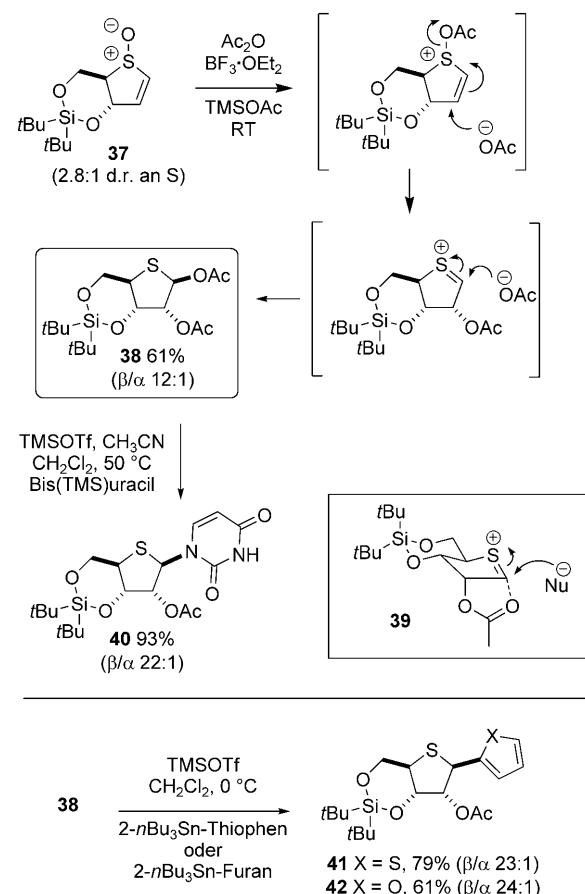
Schema 12. Unterbrochene Pummerer-Reaktion zur Bildung von Benzothiazapinonenen.

reung (Behandeln mit TFAA) durchgeführt. Eine Umsetzung erfolgte nur in Abwesenheit amidischer Wasserstoffatome, weil diese durch Bildung einer N–H···O–S-Wasserstoffbrücke die *trans*-Konformation des Amids stabilisieren würden, in der das Schwefelatom nicht mit den π -Elektronen des Indolrings wechselwirken kann (Schema 12).

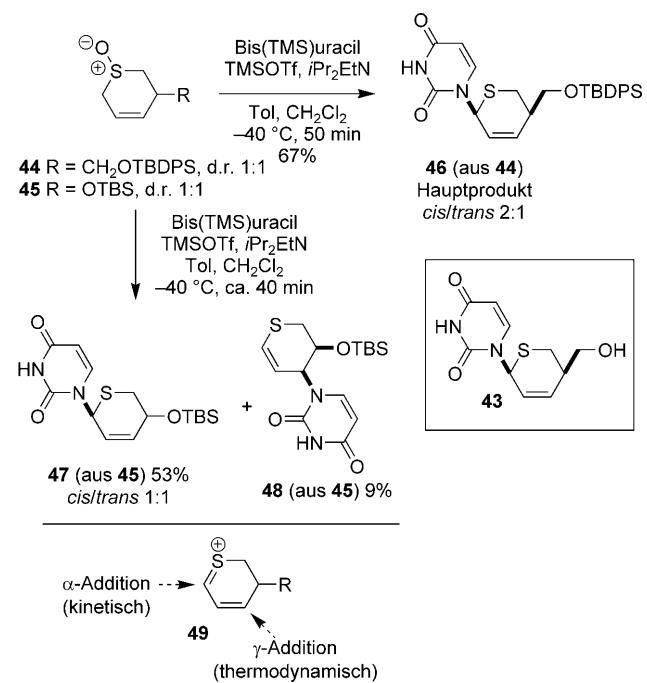
3. Pummerer-Reaktionen in der Synthese von Thio- und Selenonucleosiden

Seit den bahnbrechenden Arbeiten der Gruppen von O’Neil^[17] und Yoshimura^[18] wurde die Pummerer-Reaktion ausgiebig zur Synthese von Thionucleosiden genutzt. Haraguchi et al. haben vor kurzem eine herkömmliche Pummerer-Reaktion mit einer additiven Pummerer-Reaktion kombiniert, um Thioribofuranosen und Thio-C-nucleoside herzustellen.^[19] Die Behandlung des Vinylsulfoxids **37** mit Ac_2O und $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ in Gegenwart von TMSOAc ergab den Diacetatglycosyl-Donor **38** in 61 % Ausbeute (Schema 13). Der Zusatz von TMSOAc war notwendig, um eine Öffnung der Silylen-Schutzgruppe einzuschränken. **38** wurde nachfolgend als Vorstufe für das Thioniumion **39** untersucht, das eine nucleophile Addition von der β -Seite einging, die in mäßigen bis guten Ausbeuten zu **40**, **41** und **42** führte (Schema 13).

Yoshimura, Takahata et al. nutzten eine Pummerer-Thioglycosylierung, um das Thiopyranonucleosid **43** zu synthetisieren.^[20,21] Die Studie gab Aufschluss über die Regioselektivität der Addition an die konjugierten Thioniumionen-Intermediate **49**. Während das Sulfoxid **44** eine Pummerer-Reaktion einging, die selektiv das α -Addukt **46** ergab, entstand mit dem Sulfoxid **45** eine kleine Menge des γ -Addukts **48** (Schema 14). Wurde das α -Addukt **47** erneut den Bedingungen einer Pummerer-Reaktion ausgesetzt, kam es zu einer glatten Umwandlung zu dem γ -Addukt **48** (67 %), was darauf hindeutet, dass die α -Addukte die kinetischen Produkte sind, während es sich bei den γ -Addukten um die thermodynamischen Produkte handelt. Sulfoxide mit unterschiedlichen Konfigurationen am Schwefelatom reagierten unterschiedlich schnell, führten aber zu ähnlichen Ergebnissen, was darauf schließen lässt, dass ein gemeinsames konjugiertes Thioniumion gebildet wurde. Folglich kann die Regioselektivität der



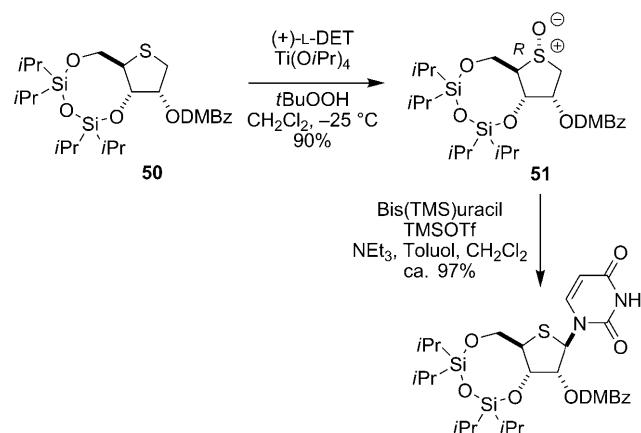
Schema 13. Synthese von Thionucleosiden und deren Analoga durch eine Pummerer-Reaktion.



Schema 14. Bildung von Thiopyranonucleosiden durch eine vinylogie Pummerer-Reaktion. $\text{TBDPS} = \text{tert-Butyldiphenylsilyl}$, $\text{Tol} = \text{Toluol}$.

Addition an konjugierte Thioniumionen von den Substituenten des Thioniumions sowie der Reaktionstemperatur und -dauer abhängen (Schema 14). Darüber hinaus haben Gulea und Mitarbeiter die Regioselektivität bei der Addition an β,γ -ungesättigte Thioniumionen untersucht, die aus (2-Methylsulfanyl-2-phosphanyl)thiopyran-1-oxiden entstanden. Mit Trifluoracetat als Nucleophil beobachteten sie ausschließlich eine Reaktion in γ -Stellung.^[22]

Die Konfiguration am Schwefelatom in Sulfoxid-Derivaten kann für Pummerer-Thioglycosylierungen äußerst wichtig sein. Bhat et al. fanden heraus, dass nur mit den *R*-Sulfoxiden **51** eine glatte Thioglycosierung ablief, während die analogen *S*-Sulfoxide Nebenreaktionen eingingen. Das *R*-Sulfoxid **51** wurde daher selektiv durch eine asymmetrische Oxidation des Sulfids **50** hergestellt (Schema 15).^[23]



Schema 15. Stereoselektive Oxidation und Pummerer-Reaktion des erhaltenen Sulfoxids. DMBz = 2,4-Dimethoxybenzoyl, DET = Diethyltartrat.

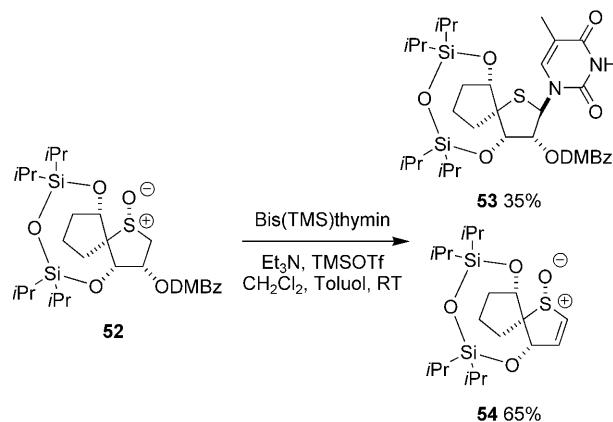
Die Konfiguration am Schwefelatom in **52** war ebenfalls entscheidend in Paquettes und Dongs Zugang zu thiaspirocyclischen Ribonucleosiden.^[24] Eine Pummerer-Glycosylierung des Sulfoxids **52** ergab als Hauptprodukt das unerwünschte Vinylsulfoxid **54**, während das gewünschte β -Addukt **53** in 35 % Ausbeute isoliert wurde. Das analoge Sulfoxid, das am Schwefelatom die andere Konfiguration aufwies, ergab ausschließlich das zu **54** analoge Sulfoxid und nicht einmal Spuren der Pummerer-Addukte (Schema 16).

Chu und Mitarbeiter verwendeten die Pummerer-Thioglycosylierung von Thietansulfoxiden zur Synthese mehrerer Thietanose-Nucleoside.^[25] Schließlich nutzten Pinto et al. eine analoge Pummerer-Glycosylierung des Selenoxids **55** in der Synthese mehrerer Selenonucleoside (Schema 17).^[26]

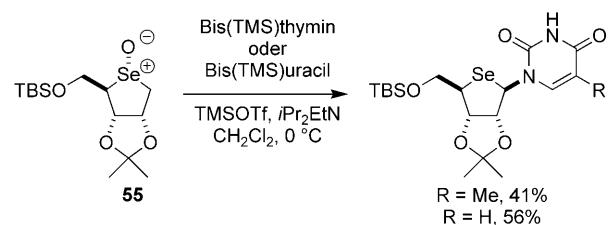
4. Alternative Wege zu Thioniumionen für Pummerer-Reaktionen

4.1. Die verknüpfende Pummerer-Reaktion

Die Gruppe von Procter erzeugte Thioniumionen durch Verknüpfung von Aldehyden und Thiolen mit anschließender

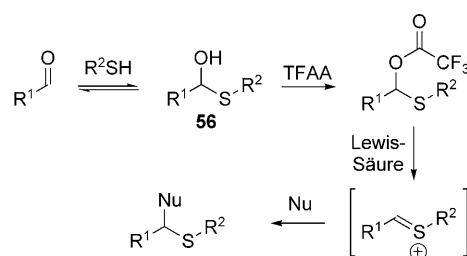


Schema 16. Synthese von thiaspirocyclischen Nucleosiden.



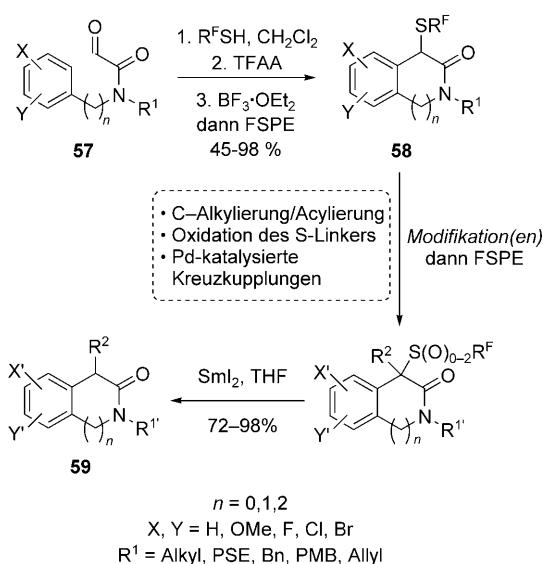
Schema 17. Synthese von Selenonucleosiden durch eine Pummerer-Reaktion.

Aktivierung der Thiohalbacetal-Intermediate **56** *in situ* (Schema 18).^[27,28] Diese verknüpfende Pummerer-Reaktion hat etliche Vorteile: Sie geht von leicht zugänglichen Startmaterialien aus, erfordert nicht die Synthese von Sulfiden und Sulfoxiden, und sie überträgt als konvergentes Verfahren die Strukturmerkmale des Aldehyds, des Thiols und des Nucleophils auf das Produkt.



Schema 18. Ein Weg zu Thioniumionen über Verknüpfung.

Die verknüpfende Pummerer-Reaktion wurde im Rahmen einer cyclisierenden Markierungsstrategie in der Fluorphasensynthese von Stickstoffheterocyclen angewendet. Die leicht erhältlichen Glyoxamide **57** wurden mit einem perfluorierten Thiol ($C_8F_{17}CH_2CH_2SH$; R^FSH), dann mit TFAA und schließlich mit $BF_3\cdot Et_2O$ umgesetzt, um die Heterocyclen **58** in guten Ausbeuten zu erhalten (Schema 19). Oxindole, Tetrahydroisoquinolone und Tetrahydrobenzazepinone können durch einfache Variationen der Glyoxamid-Substrate synthetisiert werden. Somit wird gleichzeitig mit der Einführung einer perfluorierten Markierung und dem Aufbau



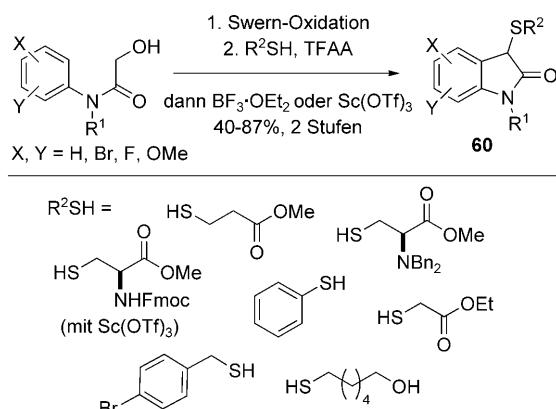
Schema 19. Verknüpfende Pummerer-Reaktion unter Cyclisierung und die Modifikation der erhaltenen Heterocyclen. $\text{R}^{\text{F}} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17}$, $\text{Bn} = \text{Benzyl}$, $\text{PMB} = 4\text{-Methoxybenzyl}$, $\text{PSE} = 2\text{-Phenylsulfonylethyl}$.

eines robusten Schwefel-Linkers die strategisch relevante Cyclisierung ausgelöst.^[29] Die perfluorierte Markierung ermöglicht es, die Produkte durch Fluorphasen-Festphasen-Extraktion (FSPE) zu reinigen. Der markierte Heterocyclus, der in dieser Pummerer-Reaktion gebildet wurde, kann auf vielerlei Arten variiert werden. Die Einbindung des Schwefelatoms in die perfluorierte Markierung vereinfacht zum Beispiel Alkylierungen und Acylierungen, und nach der Oxidation des Schwefel-Linkers zum Sulfon lassen sich effiziente Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen ausführen (zum Beispiel Sonogashira-/Suzuki-Kreuzkupplungen, Buchwald-Hartwig-Aminierungen). Abschließend wurde die perfluorierte Markierung durch Reduktion mit Samarium(II)-iodid spurlos entfernt, wodurch die Stickstoffheterocyclen **59** erhalten wurden (Schema 19).^[27,28]

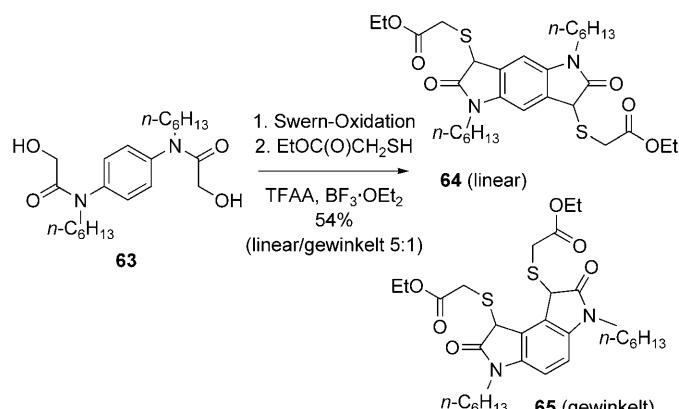
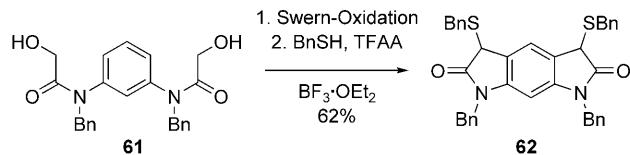
Procter et al. kombinierten außerdem eine Reihe funktionalisierter Alkyl- und Arylthiole mit Glyoxamiden von sekundären Arylaminen in der verknüpfenden Pummerer-Reaktion.^[30] Die Oxindole **60** wurden in mäßigen bis guten Ausbeuten über zwei Stufen erhalten. Diese Methode konnte auch auf Thiole mit einer Reihe verschiedener Funktionalitäten angewendet werden (aromatische Ringe, Ester, Bromide, Amino- und Hydroxygruppen; Schema 20).

Eine Erweiterung dieser Arbeit führte zur Entwicklung der ersten in zwei Richtungen ablaufenden, doppelten Pummerer-Cyclisierungen: Die Reaktion von leicht zugänglichen Bis-1,3-glyoxamiden wie **61** mit einer Reihe funktionalisierter Thiole ergab die erwarteten Bis(oxindole) **62** in akzeptablen Gesamtausbeuten. Die Umsetzung der verwandten Bis-1,4-glyoxamide **63** mit Thiolen lieferte Gemische der Oxindole **64** und **65**, in denen die linearen Isomere die Hauptprodukte waren (Regioselektivität 2:1 bis > 5:1; Schema 21).^[30]

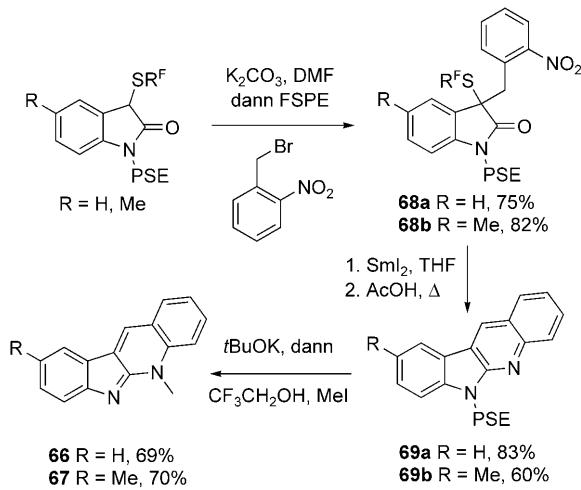
Die verknüpfende Pummerer-Cyclisierung wurde bei der Fluorphasensynthese des Indolochinolin-Naturstoffs Neocryptolepin (**66**), der als sequenzselektiver DNA-Interkalator dient, und seines Analogons **67** verwendet (Schema 22).^[31]



Schema 20. Anwendungsbreite der verknüpfenden Pummerer-Reaktion. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.



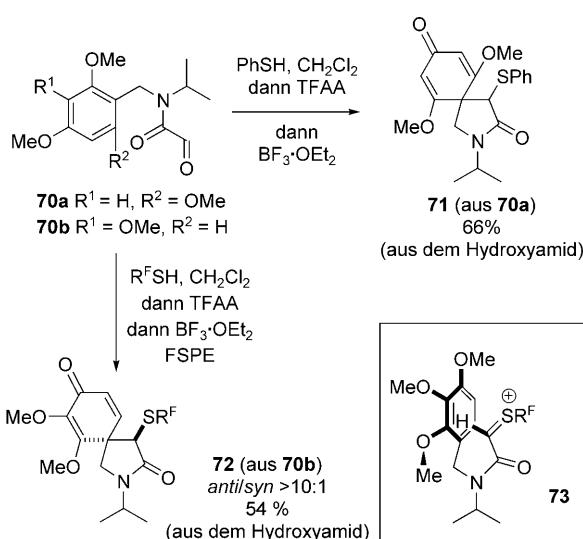
Schema 21. Doppelte verknüpfende Pummerer-Reaktionen.



Schema 22. Verknüpfende Pummerer-Cyclisierung in einer Fluorphasensynthese von Neocryptolepin (**66**). $\text{R}^{\text{F}} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17}$.

Mithilfe einer Pummerer-Cyclisierung wurde ein markiertes Oxindol erhalten, das dann mit 2-Nitrobenzylbromid alkyliert wurde. Die Reinigung durch FSPE lieferte die Oxindole **68**, die mit Samarium(II)-iodid unter Abspaltung der perfluorierten Markierung und Reduktion der Nitrogruppe reagierten; eine Cyclisierung unter sauren Bedingungen führte dann zu **69**. Abschließend liefern die Entfernung der PSE-Gruppe und eine Methylierung Neocryptolepin (**66**) und dessen Analogon **67** (Schema 22).

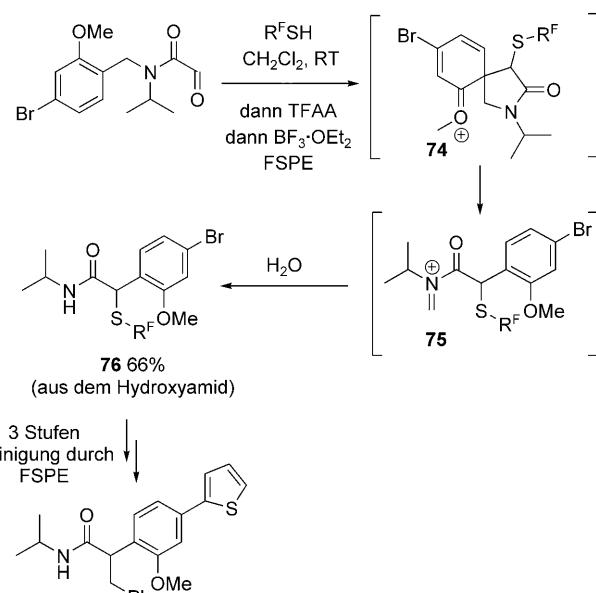
Die Gruppe von Procter hat außerdem einen verknüpfenden Zugang zu Thioniumionen durch desaromatisierende Cyclisierung untersucht, um azaspirocyclische Cyclohexadienone herzustellen.^[32] So lieferte die Behandlung der *N*-Isopropylglyoxamide **70a** und **70b** mit Benzolthiol und dem käuflichen perfluorierten Thiol $C_8F_{17}CH_2CH_2SH$ die Spirocyclen **71** bzw. **72** in mäßigen Ausbeuten (Schema 23). Die



Schema 23. Bildung von azaspirocyclischen Cyclohexadienonen.
 $R^F = CH_2CH_2C_8F_{17}$.

Spirocyclisierung des unsymmetrischen Glyoxamids **70b** verlief weitgehend stereoselektiv und ergab das *anti*-Produkt **72** über den Übergangszustand **73**. Die während der Cyclisierung der Thioniumionen eingeführte Alkyl- oder Arylsulfanylgruppe kann als Ansatzpunkt für Modifizierungen, als Phasenmarkierung und zur Steuerung der Stereoselektivität in den nachfolgenden Umwandlungen des azaspirocyclischen Gerüsts dienen.

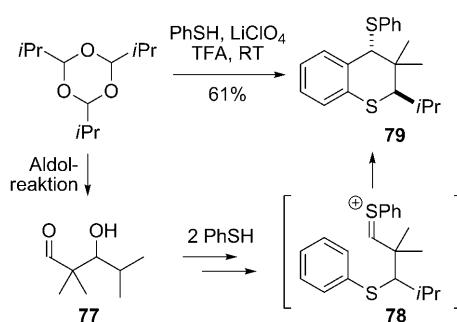
In einigen Fällen zerfielen die während der Cyclisierung der Thioniumionen gebildeten kationischen spirocyclischen Intermediates, zum Beispiel **74**, das nach Hydrolyse eines intermediately gebildeten *N*-Acyliminiumions **75** die Produkte eines Aryltransfer ergab (Schema 24). Diese Reaktion entspricht einer intramolekularen Arylierung eines Thioniumions und stellt eine nützliche Alternative zu intermolekularen Varianten dar, da sie regiospezifisch ist, ausgesprochen gut für sperrige Arylgruppen funktioniert (einschließlich doppelt *ortho*-substituierter Arylgruppen) und mit guter Gesamtausbeute abläuft. Procter et al. erforschten die Reaktion im Rahmen einer Fluorphasensynthese von medizinisch relevan-



Schema 24. Verknüpfende Pummerer-Reaktion in einer Fluorphasensynthese von α -Arylacetamiden. $R^F = CH_2CH_2C_8F_{17}$.

varianten α -Arylacetamiden.^[33] Die Auslösung des Aryltransfers durch ein perfluoriertes Thiol ermöglicht es, die Zwischenprodukte mithilfe von FSPE zu reinigen. Im Unterschied zu herkömmlichen Fluorphasensynthesen wird die perfluorierte Markierung als Teil einer Schlüsselreaktion eingeführt und nicht in einem zusätzlichen Schritt.

Mahrwald und Seifert haben vor kurzem hochsubstituierte Thiochromane wie **79** ausgehend von Benzolthiol und Aldehyden oder Trioxanen synthetisiert.^[34] Der Reaktionsmechanismus wurde noch nicht aufgeklärt, doch es wird angenommen, dass zunächst eine Aldolkondensation zu **77** führt, bevor eine Cyclisierung einer kationischen Spezies wie des Thioniumions **78** das Produkt **79** ergibt (Schema 25).

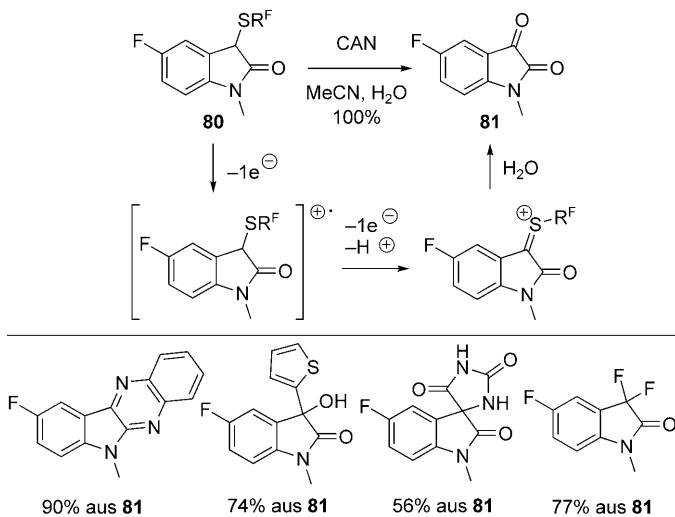


Schema 25. Synthese eines Thiochromans über das Thionium-Intermediat **78**.

4.2. Durch Elektronentransferoxidation ausgelöste Pummerer-Reaktionen

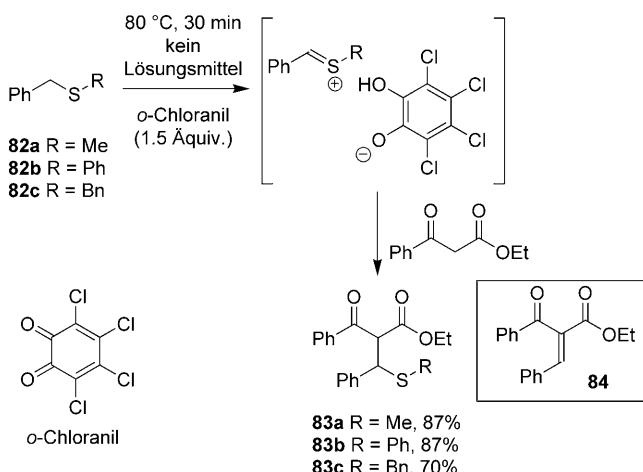
Im Rahmen ihrer Untersuchungen zu Fluorphasensynthesen mithilfe eines Schwefel-Linkers entwickelten Procter et al. eine modifizierte Vorschrift zur oxidativen Abspaltung

der Markierung, die zur reduktiven Abspaltung mit Samarium(II)-iodid (siehe Schema 19, Schema 22 und Schema 24) komplementär ist.^[35] In diesem Fall führte die Behandlung markierter Oxindole wie **80** mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) zu einer Pummerer-Reaktion, bei der Isatine wie **81** – nützliche Intermediate zum Aufbau vielfältiger Strukturen – in hervorragenden Ausbeuten gebildet wurden (Schema 26).



Schema 26. Durch CAN ausgelöste Pummerer-Reaktion zur Entfernung der perfluorierten Markierung. R^F = CH₂CH₂C₈F₁₇.

Einen weiteren Weg von Sulfiden zu Thioniumionen, der die entsprechenden Sulfoxide umgeht, beschrieben Li und Mitarbeiter. Sie nutzten die direkte Oxidation der Sulfide **82** zu den Thioniumionen unter Elektronentransfer auf das Orthochinon *o*-Chloranil.^[36] Die so erhaltenen Thioniumionen reagieren mit einer Reihe von 1,3-Dicarbonylverbindungen in guten Ausbeuten zu den erwarteten Sulfiden **83** (Schema 27).

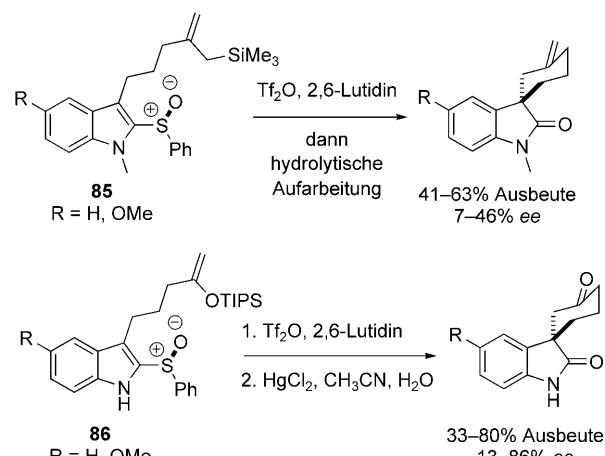


Schema 27. Durch eine Elektronentransferoxidation ausgelöster Pummerer-Prozess.

Die Verwendung eines Überschusses an Oxidationsmittel und eine Erhöhung der Temperatur (100 °C) führten unter Eliminierung der Organosulfanyl-Gruppe direkt zu den Knoevenagel-Produkten **84**.

5. Asymmetrische Pummerer-Reaktionen

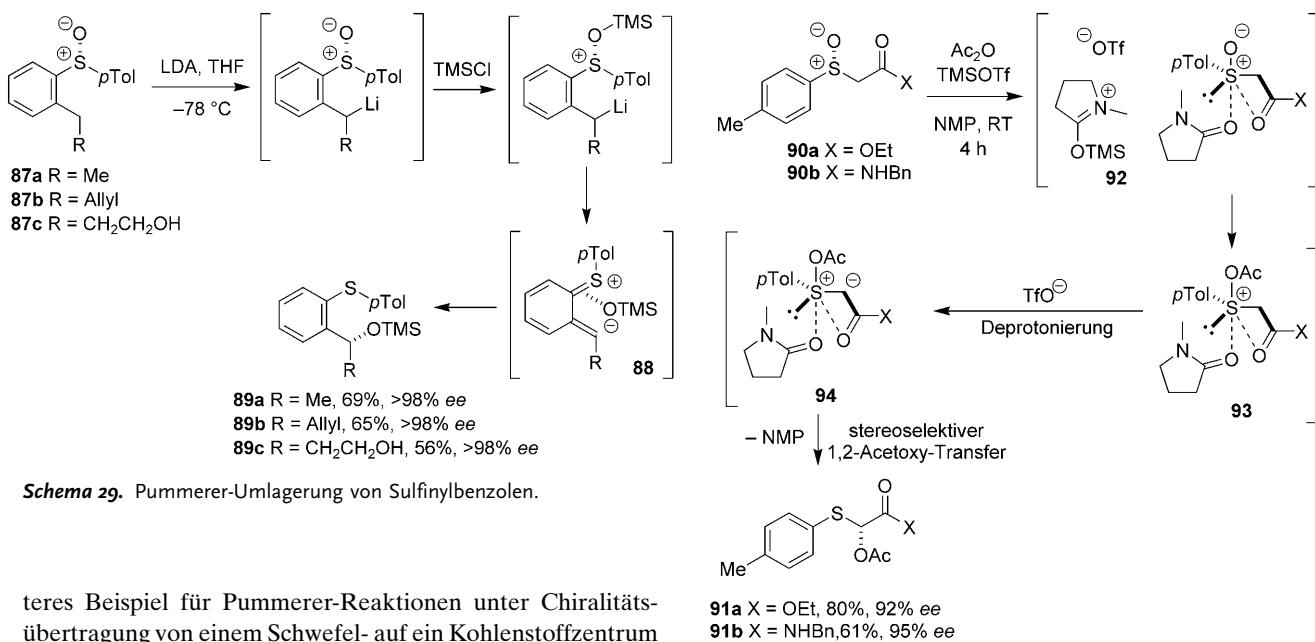
Die Untersuchungen der Gruppe von Feldman zur Synthese spirocyclischer Indole mithilfe der Pummerer-Reaktion (siehe Abschnitt 2.2) wurden dahingehend erweitert, dass Reaktionen der enantiomerenreinen Indol-2-sulfoxide **85** und **86** mit einer anhängenden Allylsilan- bzw. Silylenolether-Funktion einbezogen wurden (Schema 28).^[37] Die Aktivie-



Schema 28. Bildung enantiomerenangereicherter Spirooxindole. TIPS = Triisopropylsilyl.

rung des Sulfoxids mit Tf₂O in Gegenwart von 2,6-Lutidin führte in mäßigen bis guten Ausbeuten zu spirocyclischen Oxindolen. Dabei trat ein moderater Chiralitätstransfer vom Schwefel- zum Kohlenstoffzentrum auf. Der Effekt der Temperatur und des Lösungsmittels auf die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss des Produkts wurden untersucht: Eine Reaktion in MeCN bei –40 °C ergab das beste Ergebnis für das Allylsilan **85**, wohingegen eine Reaktion in Et₂O bei –110 °C im Fall des Silylenolethers **86** optimal war. Es wurde angenommen, dass diese Reaktionen entweder über eine S_N2'-ähnliche additive Pummerer-Sequenz ablaufen würden, oder über ein enges Ionenpaar, das im Zuge einer S_N1-ähnlichen vinylogen Pummerer-Reaktion entstünde.

García Ruano, Padwa und Mitarbeiter beschrieben eine hoch stereoselektive Umlagerung der *ortho*-Sulfinylalkylbenzole **87**. Diese Reaktion verläuft vermutlich über ein konjugiertes Thioniumion-Intermediat **88**, das mit seinem Gegenion ein Kontaktionenpaar bildet (Schema 29).^[38] Die Umlagerung wird durch eine Lithiierung mit LDA in Benzylstellung und die Aktivierung des Sulfoxid-Sauerstoffatoms mit TMSCl ausgelöst. Dann könnte eine vinylogen Pummerer-Umlagerung stattfinden, bei der die stereochemische Information im engen Ionenpaar übertragen wird. Die stereoselektive Umlagerung ist eine nützliche Synthesemethode für enantiomerenangereicherte Benzylalkohole **89** und ein wei-



Schema 29. Pummerer-Umlagerung von Sulfinylbenzolen.

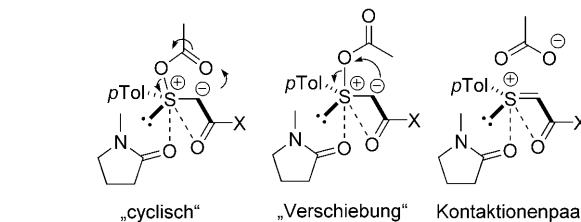
teres Beispiel für Pummerer-Reaktionen unter Chiralitätsübertragung von einem Schwefel- auf ein Kohlenstoffzentrum (Schema 29).

Nagao et al. beschrieben hoch stereoselektive asymmetrische Pummerer-Reaktionen, die sowohl inter- als auch intramolekulare S-O-Kontakte nutzen.^[39] Während intramolekulare Wechselwirkungen dieser Art in Röntgenstrukturanalysen beobachtet werden konnten, sind intermolekulare Wechselwirkungen wesentlich schwieriger zu erkennen. Mit Hilfe von Kaltspray-Ionierungsmassenspektrometrie (CSI-MS) wiesen Nagao und Mitarbeiter die Molekülionen für Komplexe von Sulfoxiden mit Amiden wie *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) und *N*-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP) nach. Nachfolgend wurde in der asymmetrischen Pummerer-Reaktion enantiomerenreiner Sulfoxide wie **90a,b** eine Kombination aus inter- und intramolekularen S-O-Kontakten genutzt, um die Acetoxyulfide **91a,b** mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu erhalten (Schema 30). Die Verwendung von NMP oder DMA als Lösungsmittel erwies sich als ebenso wesentlich für einen guten Chiralitätstransfer wie die Gegebenheit einer β -Carbonylgruppe. Die Reaktion läuft vermutlich über den NMP-TMSOTf-Komplex **92** ab (^1H -NMRspektroskopisch detektiert und in Gegenwart von Ac_2O als Acetylierungskatalysator ausgewiesen), der die Acetylierung der Sulfoxide **90** (mit inter- und intramolekularen S-O-Kontakten dargestellt) vermittelt. Eine Deprotonierung der Sulfuran-ähnlichen Intermediate **93** liefert dann die Ylide **94**, die einem stereoselektiven 1,2-Acetoxy-Transfer unterliegen. Der 1,2-Acetoxy-Transfer kann nach einem „cyclischen“ Mechanismus oder durch „Verschiebung“ ablaufen^[40] oder aber über ein Kontaktionenpaar^[41] (Schema 30).

6. Pummerer-Reaktionen in der Naturstoffsynthese

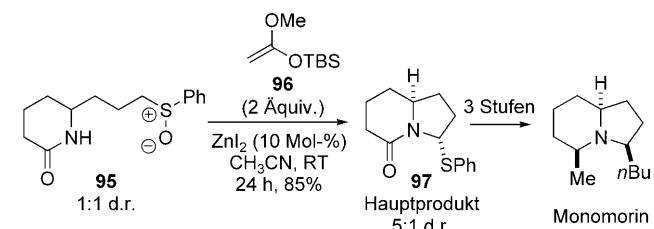
6.1. Eine Synthese von Monomorin

Kuhakarn und Mitarbeiter stellten über eine Pummerer-Cyclisierung das Intermediat **97** her, das den Zugang zu mehreren Indolizidin-Alkaloiden eröffnet.^[42] Die Cyclisie-



Schema 30. Eine asymmetrische Pummerer-Reaktion von Nagaos Arbeitsgruppe nutzt inter- und intramolekulare S-O-Kontakte.

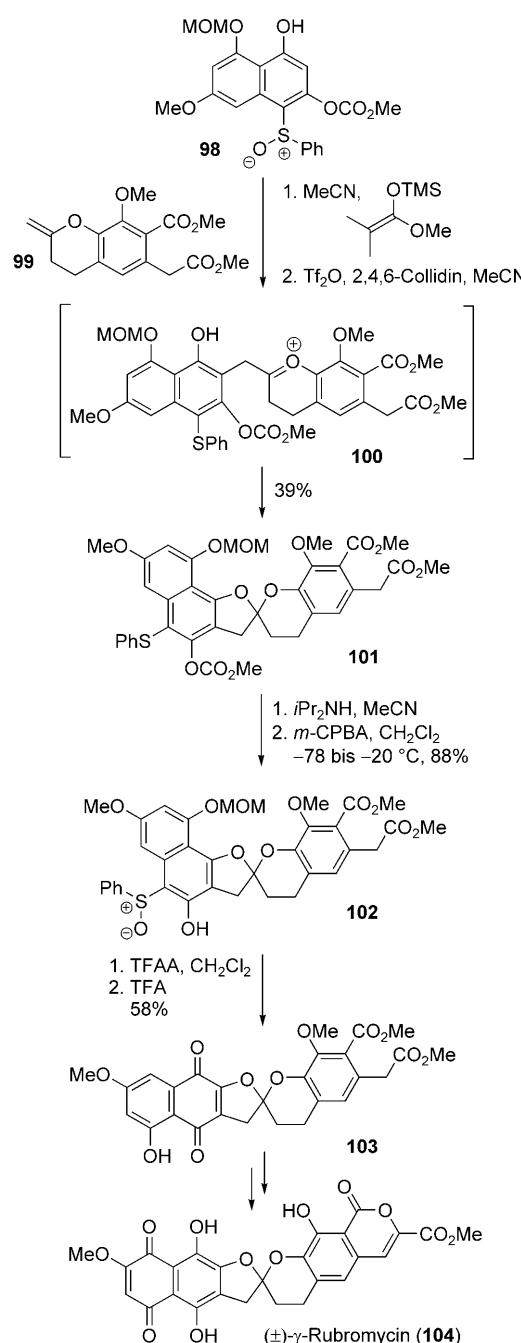
rung des Sulfoxids **95** erfolgte nach Aktivierung mit Kitas O-silyliertem Ketenacetal **96**. Üblichere Aktivierungsreagentien wie TFAA oder TMSOTf lösten die Pummerer-Reaktion nicht aus (Schema 31).



Schema 31. Pummerer-Cyclisierung in der Synthese von Monomorin.

6.2. Kitas Zugang zu (\pm) - γ -Rubromycin

Kitas et al. verwendeten zwei Pummerer-Reaktionen an aromatischen Ringen als Schlüsselschritte in ihrer Totalsynthese von (\pm) - γ -Rubromycin (**104**),^[43] einem Antibiotikum und Inhibitor der reversen Transkriptase des HI-Virus 1 und der humanen Telomerase (Schema 32). γ -Rubromycin weist als besonderes Strukturmerkmal ein Spiroketal auf, das für die biologische Aktivität wichtig ist. In der ersten Pummerer-Reaktion, unter Aktivierung des Sulfoxids **98** und 1,4-Angriff

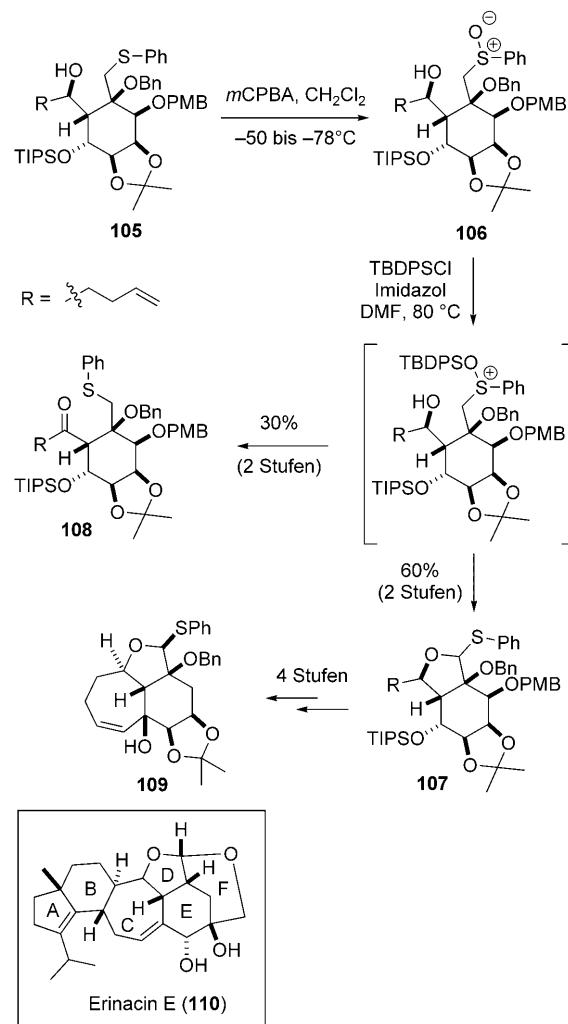


Schema 32. Synthese von γ -Rubromycin nach Kita und Mitarbeitern. MOM = Methoxymethyl, TFA = Trifluoressigsäure.

des Enolethers **99**, wurde ein Oxoniumion **100** produziert, das zu dem Spiroketal **101** cyclisierte. Nach Entschützung und Oxidation zum Sulfoxid **102** führte eine zweite Pummerer-Reaktion, in der die Sulfanylgruppe entfernt wurde und eine säurevermittelte Ketal-Umlagerung stattfand, zu **103**, das in sieben Schritten in (\pm) - γ -Rubromycin umgewandelt wurde (Schema 32).

6.3. Das CDE-Ringsystem von Erinacin E

Kobayashi et al. verwendeten eine Pummerer-Reaktion bei ihrem Zugang zu dem CDE-Ringsystem **109** von Erinacin E (**110**),^[44] einem Stimulator der Synthese von Nervenwachstumsfaktoren (Schema 33). Das gewünschte Interme-



Schema 33. Zugang zu dem Gerüst von Erinacin E nach Kobayashi und Mitarbeitern.

diat **107** konnte nicht durch eine direkte Aktivierung des Sulfids **105** mit NCS oder durch Behandlung des entsprechenden Sulfoxids **106** mit TFAA erhalten werden, weil eine konkurrierende Alkoholacylierung auftrat. Dagegen ermöglichte die Aktivierung des Sulfoxids **106** durch ein sperriges Silylchlorid die Isolierung des gewünschten Produkts **107** in guter Ausbeute. Außerdem wurde das als Nebenprodukt gebildete Keton **108** isoliert, das vermutlich das Ergebnis einer unterbrochenen Pummerer-Reaktion mit anschließender basevermittelten Eliminierung war (Schema 33).

6.4. Feldmans Synthese der Phakellin-Alkaloide

Die Gruppe von Feldman nutzte erweiterte Pummerer-Reaktionen in den Synthesen der drei Naturstoffe Dibromphakellin (**112**), Dibromphakellstatin (**113**) und Dibromagelaspongin (**114**) ausgehend von der Zwischenstufe **111** (Abbildung 1).^[45–48]

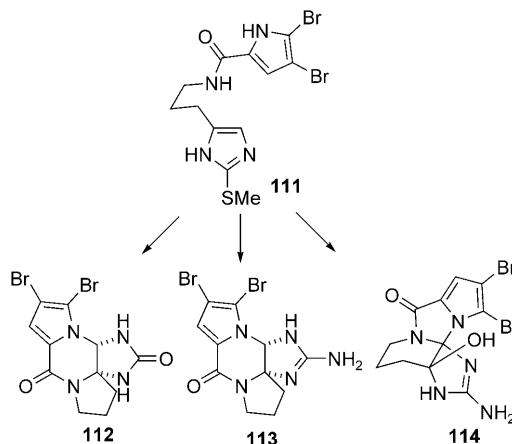
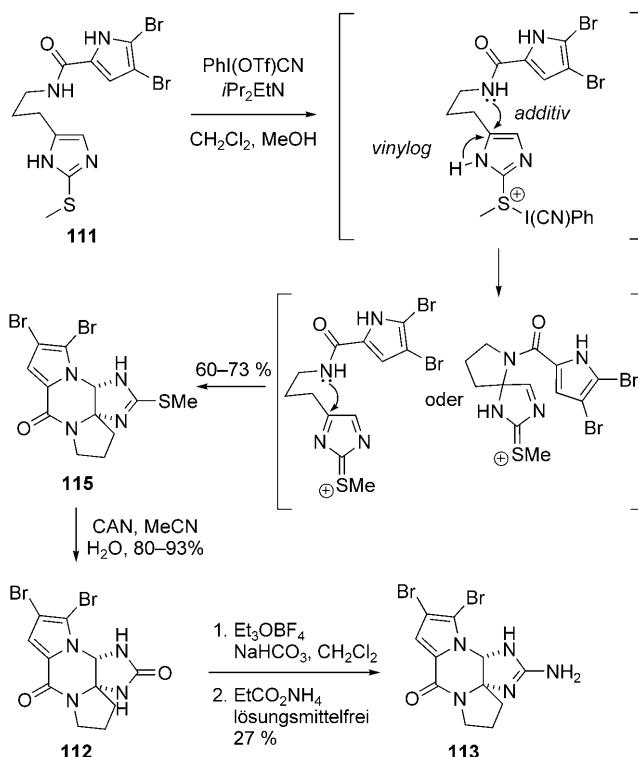


Abbildung 1. Die Naturstoffe Dibromphakellin (**112**), Dibromphakellstatin (**113**) und Dibromagelaspongin (**114**).

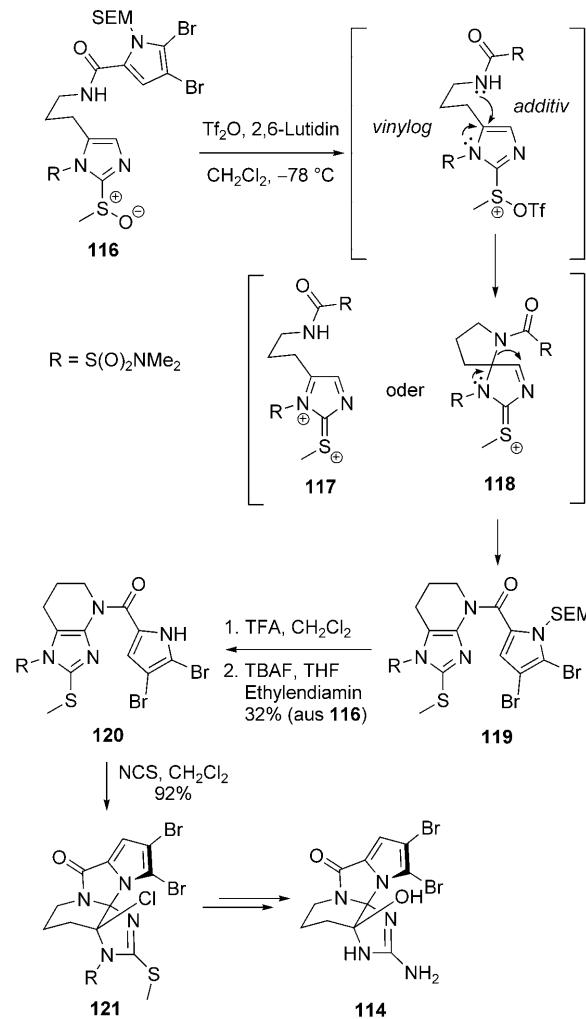
Nach Aktivierung mit dem Stang-Reagens ging **111** eine Reaktionskaskade ein, bei der der Tetracyclus **115** gebildet wurde, der in einem Schritt durch eine CAN-vermittelte Pummerer-Reaktion in Dibromphakellstatin (**112**) umgewandelt wurde (Schema 34). Diese Verbindung wurde dann



Schema 34. Synthese von Dibromphakellstatin und Dibromphakellin nach Feldman und Mitarbeitern.

in zwei weiteren Schritten zu Dibromphakellin (**113**) umgesetzt. Der genaue Reaktionsmechanismus der Cyclisierungs-kaskade wurde noch nicht ermittelt, aber ein additiver oder ein vinyloger Reaktionsweg erscheinen plausibel. Beide Wege umfassen den Angriff des Amid-Stickstoffatoms am Imidazolring, gefolgt von einem Angriff des Stickstoffatoms des Pyrrolrings (Schema 34).^[45]

Für die Synthese von Dibromagelaspongin nutzte die Gruppe von Feldman eine Sequenz mit zwei Pummerer-Reaktionen (Schema 35). Das Sulfoxid **116** wurde unter Stan-



Schema 35. Synthese von Dibromagelaspongin über zwei erweiterte Pummerer-Reaktionen nach Feldman und Mitarbeitern. SEM = [2-(Tri-methylsilyl)ethoxy]methyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, NCS = *N*-Chlorsuccinimid.

dardbedingungen für Pummerer-Reaktionen aktiviert und cyclisierte zu **119**; die Sulfonamid-Schutzgruppe am Imidazolring veränderte dabei die Regioselektivität im Vergleich zur Dibromphakellin-Synthese. Die Reaktion kann entweder über einen vinylogen Mechanismus ablaufen (Bildung des Dikations **117** und Angriff des Amids unter Aufbau fünf- oder sechsgliedriger Ringe) oder über einen additiven Mechanismus (Angriff des Amid-Stickstoffatoms zur Bildung von **118**,

gefolgt von einer 1,2-Umlagerung). Nach Abspaltung der SEM-Schutzgruppe führte die Behandlung von **120** mit NCS in hervorragender Ausbeute zum Tetracyclus **121**. Trotz umfangreicher Studien ist der Reaktionsmechanismus nach wie vor unklar, wenngleich eine anfängliche elektrophile Chlorierung des Schwefelatoms wahrscheinlich ist. Das Intermediat **121** wurde in fünf weiteren Schritten in Dibromagelaspargin (**114**) umgewandelt (Schema 35).^[46–48]

7. Zusammenfassung und Ausblick

Pummerer-Reaktionen und Thioniumionen wurden erfolgreich zur Synthese einer Vielzahl wertvoller Verbindungen und Naturstoffe eingesetzt; die wichtigsten Fortschritte umfassen neue Methoden zur Bildung der Thioniumionen, die Anwendung von Thioniumionen in Cyclisierungskaskaden und die Entwicklung asymmetrischer Pummerer-Reaktionen. Die in diesem Kurzaufsatz diskutierten Beispiele illustrieren die Bedeutung dieser Entdeckungen, die die Grundlage für zukünftige Fortschritte auf diesem spannenden Gebiet bilden.

Eingegangen am 28. Januar 2010
Online veröffentlicht am 25. Juni 2010
Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] a) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 228; b) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1401.
- [2] S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2401.
- [3] K. S. Feldman, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5003.
- [4] S. Akai, Y. Kita, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 274, 35.
- [5] B. Laleu, P. Mobician, C. Herse, B. W. Laursen, G. Hopfgartner, G. Bernardinelli, J. Lacour, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1879.
- [6] B. Laleu, M. S. Machado, J. Lacour, *Chem. Commun.* **2006**, 2786.
- [7] K. S. Feldman, D. B. Vidulova, A. G. Karatjas, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6429.
- [8] K. S. Feldman, A. Y. Nuriye, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1914.
- [9] S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 786.
- [10] S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2185.
- [11] J. Liu, M. Wang, B. Li, Q. Liu, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4401.
- [12] T. Miyagawa, T. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4849.
- [13] G. Xu, K. Chen, H. Zhou, *Synthesis* **2009**, 3565.
- [14] A. Arnone, P. Bravo, L. Bruche, M. Crucianelli, L. Vichi, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7301.
- [15] R. Sánchez-Obregón, F. Salgado, B. Ortiz, E. Diaz, F. Yuste, F. Walls, J. L. García Ruano, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10521.
- [16] M. E. Eggers, P. V. Jog, D. K. Bates, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12185.
- [17] I. A. O'Neil, K. M. Hamilton, *Synlett* **1992**, 791.
- [18] Y. Yoshimura, K. Kitano, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 822.
- [19] K. Haraguchi, H. Matsui, S. Takami, H. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2616.
- [20] Y. Yoshimura, Y. Yamazaki, M. Kawahata, K. Yamaguchi, H. Takahata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4519.
- [21] Y. Yoshimura, Y. Yamazaki, Y. Saito, H. Takahata, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9091.
- [22] M. Denancé, R. Legay, A.-C. Gaumont, M. Gulea, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4329.
- [23] P. Dande, T. P. Prakash, N. Sioufi, H. Gaus, R. Jarres, A. Berdeja, E. E. Swayze, R. H. Griffey, B. Bhat, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1624.
- [24] L. A. Paquette, S. Dong, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5655.
- [25] H. Choo, X. Chen, V. Yadav, J. Wang, R. F. Schinazi, C. K. Chu, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1635.
- [26] K. Jayakanthan, B. D. Johnston, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 1790.
- [27] L. A. McAllister, R. A. McCormick, S. Brand, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 452.
- [28] L. A. McAllister, R. A. McCormick, K. M. James, S. Brand, N. Willetts, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1032.
- [29] a) Eine Übersicht über Schwefel- und Selen-Linker in Synthesen mit Phasenmarkierungen: L. A. McAllister, R. A. McCormick, D. J. Procter, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11527; b) weitere Beispiele zur Verwendung dieses Linker-Systems: K. L. Turner, T. M. Baker, S. Islam, D. J. Procter, M. Stefaniak, *Org. Lett.* **2006**, 8, 329; c) L. A. McAllister, K. L. Turner, S. Brand, M. Stefaniak, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6497.
- [30] M. Miller, W. Tsang, A. Merritt, D. J. Procter, *Chem. Commun.* **2007**, 498.
- [31] a) M. Miller, J. C. Vogel, W. Tsang, A. Merritt, D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 589; b) K. M. James, N. Willetts, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1203.
- [32] C. Ovens, N. G. Martin, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1441.
- [33] C. Ovens, J. C. Vogel, N. G. Martin, D. J. Procter, *Chem. Commun.* **2009**, 3101.
- [34] A. Seifert, R. Mahrwald, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6466.
- [35] R. A. McCormick, K. M. James, N. Willetts, D. J. Procter, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 709. Siehe auch Lit. [28].
- [36] Z. Li, H. Li, X. Guo, L. Cao, R. Yu, H. Li, S. Pan, *Org. Lett.* **2008**, 10, 803.
- [37] K. S. Feldman, A. G. Karatjas, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4137.
- [38] J. L. García Ruano, J. Alemán, M. T. Aranda, M. J. Arévalo, A. Padwa, *Org. Lett.* **2005**, 7, 19.
- [39] Y. Nagao, S. Miyamoto, M. Miyamoto, H. Takeshige, K. Hayashi, S. Sano, M. Shiro, K. Yamaguchi, Y. Sei, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9722.
- [40] T. Numata, O. Itoh, T. Yoshimura, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 257.
- [41] Y. Kita, N. Shibata, *Synlett* **1996**, 289.
- [42] C. Kuhakarn, P. Seehasombat, T. Jaipetch, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1663.
- [43] S. Akai, K. Kakiguchi, Y. Nakamura, I. Kuriwaki, T. Dohi, S. Harada, O. Kubo, N. Morita, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7458.
- [44] S. Kobayashi, A. Ishii, M. Toyota, *Synlett* **2008**, 1086.
- [45] K. S. Feldman, A. P. Skoumbourdis, M. D. Fodor, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8076.
- [46] K. S. Feldman, M. D. Fodor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14964.
- [47] K. S. Feldman, M. D. Fodor, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3449.
- [48] K. S. Feldman, M. D. Fodor, A. P. Skoumbourdis, *Synthesis* **2009**, 3162.