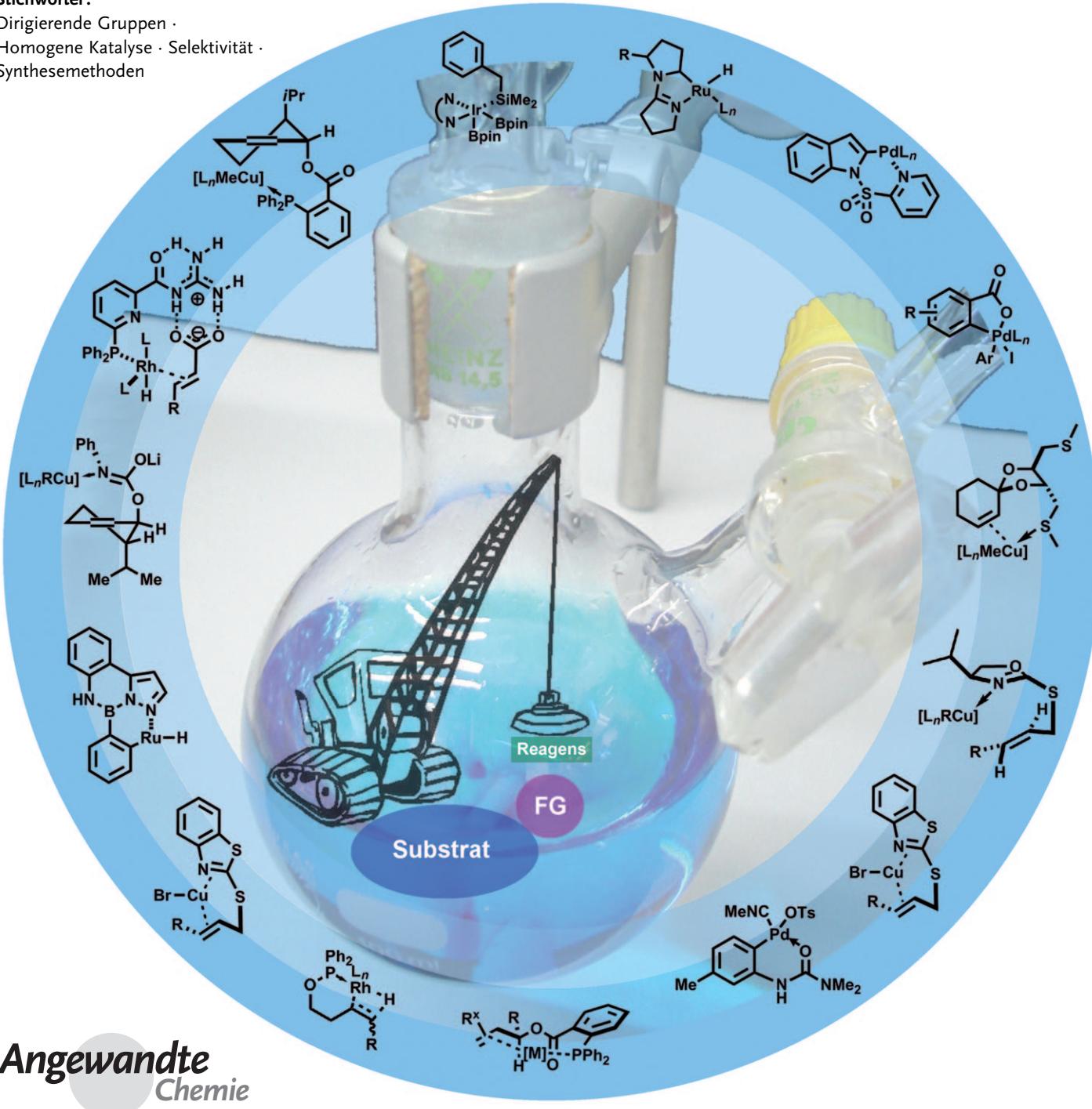


Entfernbare dirigierende Gruppen in der organischen Synthese und Katalyse

Géraldine Rousseau und Bernhard Breit*

Stichwörter:

Dirigierende Gruppen ·
Homogene Katalyse · Selektivität ·
Synthesemethoden



**Angewandte
Chemie**

Dirigierende Gruppen haben in den vergangenen Jahren breite Anwendung gefunden, um Reaktionsselektivitäten in einem breiten Spektrum an Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen und Reaktionen metallorganischer Reagentien zu steuern. In Fällen, in denen die im Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen nicht geeignet sind, um eine effiziente intramolekulare Reagens- oder Katalysator-Steuerung zu ermöglichen, kann das gezielte Einbringen von maßgeschneiderten und wieder entfernbaren reagensdirigierenden Gruppen eine Lösung für dieses Problem bieten. In diesem Aufsatz geben wir eine Überblick zum Stand der Forschung auf diesem Gebiet und schließen dabei sowohl den stöchiometrischen wie den katalytischen Einsatz dirigierender Gruppen ein.

1. Einleitung

Die Kontrolle sämtlicher Aspekte von Reaktionsselektivität gehört nach wie vor zu den großen Herausforderungen der organischen Synthese und homogenen Katalyse. Selektivitätskontrolle kann dabei vom Reagens oder vom Katalysator ausgehen und wird dann als Reagens- bzw. Katalysatorkontrolle der Selektivität bezeichnet. Alternativ dazu kann man substratinhärerente Strukturinformation nutzen, um die Trajektorie des angreifenden Reagens zu steuern. Dies wird allgemein als Substratkontrolle der Selektivität bezeichnet. Sind für diesen Fall repulsive, auf sterischen Effekten beruhende Wechselwirkungen zwischen Reagens und Substrat maßgeblich (die durch stereoelektronische Effekte moduliert sein können), so spricht man von passiver Substratkontrolle. Auf der anderen Seite kann man attraktive Substrat-Reagens-Wechselwirkungen nutzen, um die Trajektorie des Reagens zu steuern, was als aktive Substratkontrolle oder häufiger als substratdirigierte Reaktionen bezeichnet wird. Um die gewünschten attraktiven Wechselwirkungen zwischen Substrat und Reagens zu generieren, muss man auf die im Substrat vorhandenen polaren funktionellen Gruppen in der Nähe des Reaktionszentrums zurückgreifen. Diese ermöglichen dann entweder Wasserstoffbrücken, kovalente Bindungen oder Lewis-Säure-Base-Wechselwirkungen mit dem Reagens, was zu einer Präassoziation der Reaktionspartner führt, die im Übergangszustand des selektivitätsbestimmenden Reaktionsschrittes erhalten bleibt. Damit resultieren meist hoch geordnete cyclische oder polycyclische Übergangszustände, die eine effiziente energetische Differenzierung der konkurrierenden Reaktionspfade ermöglichen. Für diesen Fall wird der geschwindigkeits- und selektivitätsbestimmende Schritt intramolekularer Natur sein, und demzufolge erwartet man eine erhebliche Reaktionsbeschleunigung durch Verringerung der Aktivierungsentropie.

Dieser Effekt der Reaktionsbeschleunigung und Selektivitätskontrolle durch „Intramolekularisierung“ ist ein für die Enzymkatalyse gut bekanntes, generelles Phänomen.^[1] Zur Beschreibung und Quantifizierung verwendet man den Begriff der effektiven Molarität (EM), definiert als $EM = k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$.^[2] Die EM hat die Dimension einer Konzentration und entspricht der theoretischen Konzentration, die erforderlich

Aus dem Inhalt

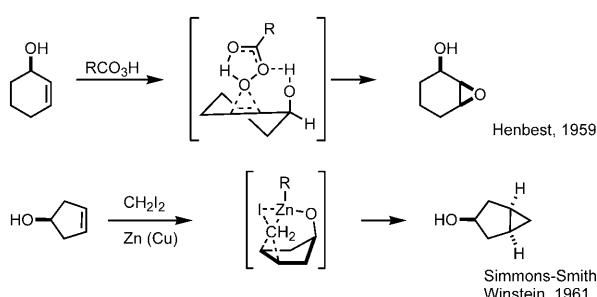
1. Einleitung	2499
2. Stöchiometrischer Einsatz von entfernbaren dirigierenden Gruppen	2501
3. Stöchiometrische Verwendung dirigierender Abgangsgruppen	2522
4. Sequentielle Verwendung entferbarer dirigierender Gruppen	2532
5. Katalytische dirigierende Gruppen	2534
6. Zusammenfassung und Ausblick	2540

ist, damit eine bimolekulare Reaktion die gleiche Reaktionsgeschwindigkeit wie die entsprechende intramolekulare Reaktion aufweist. In der Enzymkatalyse sind EM-Werte zwischen 10^5 und 10^8 M am häufigsten, in Extremfällen hat man Werte bis zu 10^{13} gefunden. Die in substratdirigierten Reaktionen gefundene Reaktionsbeschleunigung ist nur in wenigen Fällen quantifiziert worden, fällt aber gegenüber der Enzymkatalyse doch deutlich niedriger aus. Alternative Begriffe zur Beschreibung dieses Phänomens, die in der Literatur verwendet werden, sind „complex-induced proximity effect“ (CIPE), der hauptsächlich auf dem Gebiet der dirigierten Metallierung/Deprotonierung^[3] benutzt wird, und „Chelatkontrolle der Selektivität“.^[4]

Zwei klassische Beispiele für substratdirigierte Reaktionen sind die Hydroxy-dirigierte Epoxidierung mit Persäuren und die Alkoxid-dirigierte Simmons-Smith-Cyclopropanierung (Schema 1). 1959 berichteten Henbest und Wilson,^[5] dass die Umsetzung von 2-Cyclohexenol mit einer Persäure zur selektiven Bildung des *cis*-Epoxids führt. Dabei wird ein hoch geordneter polycyclischer Übergangszustand mit einer zusätzlichen Wasserstoffbrücke zwischen Substrat und Reagens durchlaufen. Zwei Jahre später beschrieben Winstein und Sonnenberg^[6] die Alkoxid-dirigierte Simmons-Smith-Cyclopropanierung von 3-Cyclopenten-1-ol unter Bildung des *cis*-Produkts als einzigem Stereoisomer. Winstein beobachtete ebenfalls, dass die Präkoordination des Zinkreagens über eine Zink-Alkoxid-Bindung zu einer Reaktionsbeschleunigung führt. So reagierte das entsprechende Cyclo-

[*] Dr. G. Rousseau, Prof. Dr. B. Breit

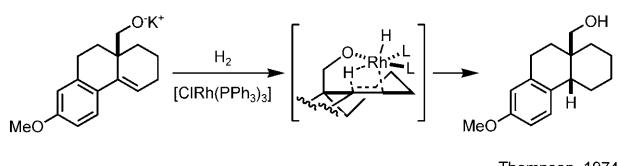
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS)
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg i. Bg. (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8715
E-Mail: bernhard.breit@chemie.uni-freiburg.de



Schema 1. Substratdirigierte Reaktionen.

pentenylacetat unter identischen Reaktionsbedingungen erheblich langsamer (3 % Umsatz).

Die ersten substratdirigierten katalytischen Reaktionen gehen zurück auf Arbeiten von Thompson und McPherson zur Alkoxid-dirigierten Rhodium-katalysierten Hydrierung (Schema 2).^[7] Für den erfolgreichen Einsatz einer dirigierenden Gruppe in einer katalytischen Reaktion musste diese die zusätzliche Eigenschaft der reversiblen Katalysatoranbindung gewährleisten, um Produktinhibierung zu vermeiden und Turnover zu ermöglichen.



Schema 2. Substratdirigierte katalytische Hydrierung.

Nach diesen frühen Arbeiten kennt man heute eine Vielzahl an dirigierten Reaktionen, die zu einem wichtigen Werkzeug in der organischen Synthese geworden sind, indem sie, unter Verzicht auf teure chirale Reagenzien und Katalysatoren, sowohl neue Funktionalitäten als auch Chiralitätszentren in einer voraussagbaren und zuverlässigen Weise einführen können. Diese auf dirigierenden Effekten klassischer funktioneller Gruppen basierenden Reaktionen wurden 1993 in einem wichtigen Übersichtsartikel von Evans, Hoveyda und Fu zusammengefasst.^[8]



Géraldine Rousseau studierte Chemie an der Universität Bordeaux und promovierte dort 2008 bei Professor Yannick Landais über die Desymmetrisierung von Cyclohexadienen. Zurzeit ist sie Postdoktorandin in der Gruppe von Professor Bernhard Breit an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Ihre Forschungsaktivitäten gelten der Entwicklung kooperativer Katalysatoren mit supramolekularen Wechselwirkungen.

Selbstverständlich haben auch substratkontrollierte Reaktionen ihre Grenzen. Ein gravierendes Problem tritt beispielsweise dann auf, wenn sich die im Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen in einer geometrisch ungeeigneten Position relativ zum Reaktionszentrum befinden und/oder die Art der funktionellen Gruppe nicht geeignet ist, um mit dem verwendeten Reagens oder Katalysator eine effiziente attraktive Wechselwirkung einzugehen. Dies gilt vor allem für späte Übergangsmetallkatalysatoren und metallorganische Reagenzien, die oft nicht effizient mit den klassischen Sauerstoff-haltigen funktionellen Gruppen organischer Substrate wie Hydroxy- oder Carbonsäuregruppen wechselwirken können. In solchen Fällen kann man diese Limitierung aber dadurch umgehen, dass man spezifisch eine reagens- (RDG) oder katalysatordirigierende Gruppe (CDG) in das Substrat einbaut, indem man entweder vorhandene funktionelle Gruppen modifiziert oder eine dirigierende Gruppe von neu auf installiert.

Eine solche Gruppe müsste das gewünschte Reagens präkoordinieren und einen intramolekularen Reaktionspfad möglich machen (Abbildung 1). Für den Fall, dass das Re-

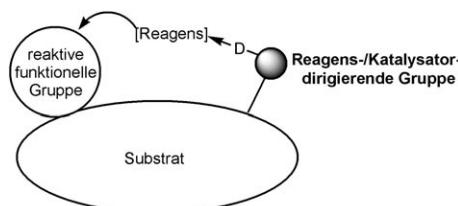


Abbildung 1. Konzept der reagens- bzw. katalysatordirigierenden Gruppe.

gens ein Katalysator ist, muss darüber hinaus die Reversibilität der Anbindung des Katalysators gewährleistet sein, um Turnover zu erzielen. Wichtige Kriterien für die Effizienz einer reagens- bzw. katalysatordirigierenden Gruppe sind demnach:

- einfacher Einbau der dirigierenden Gruppe in das Substrat;
- effiziente Kontrolle von Reaktivität/Selektivität;
- einfache Entfernung vom Substrat.



Bernhard Breit studierte Chemie an der Universität Kaiserslautern, wo er 1993 bei Professor Manfred Regitz promovierte. Nach einem Postdoktorat bei Professor Barry M. Trost an der Stanford University arbeitete er an der Philipps-Universität Marburg im Umfeld von Professor Reinhard W. Hoffmann, wo er 1998 die habilitierte. 1999 wurde er zum Professor an der Universität Heidelberg ernannt, und seit 2001 ist er Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung neuer Konzepte und Methoden für die organische Synthese einschließlich metallorganischer Reagenzien und homogener Katalyse.

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe entfernbare reagens-/katalysatordirigierender Gruppen für eine Vielzahl von Reaktionen einschließlich C-H- und C-C-Aktivierungen, Hydro- und Carbometallierungen sowie übergangsmetallkatalysierten Reaktionen und nucleophilen Additionen und Substitutionen mittels metallorganischer Reagentien entwickelt. Dieser Aufsatz fasst diese Arbeiten zusammen. Ausgelassen wurden alle dirigierten Reaktionen, die nicht-entfernbare oder nicht auf einfache Weise entfernbare dirigierende Gruppen beinhalten, oder solche, die funktionelle Standardgruppen verwenden. Ebenso werden dirigierte Metallierungen nicht berücksichtigt, da diese erst kürzlich umfassend beschrieben wurden.^[3,9]

Dirigierende Gruppen müssen in ein Substrat eingeführt und anschließend wieder entfernt werden, was zwei zusätzliche nichtproduktive Syntheseschritte notwendig macht. In manchen Reaktionen kann die dirigierende Gruppe als Abgangsgruppe dienen, sodass in diesem Fall der Abspaltungsschritt entfällt. Beispiele für diesen Reaktionstyp finden sich in Abschnitt 3. Andere Ansätze, um diesen Nachteil dirigierender Gruppen zu umgehen, werden in den Abschnitten 4 und 5 diskutiert. Dazu zählt die mehrfache Verwendung einer einzigen dirigierenden Gruppe in einer Sequenz dirigierter Reaktionen mit nachträglicher spurloser Abspaltung der dirigierenden Gruppe. Des Weiteren wurden supramolekulare dirigierende Gruppen entwickelt, die lediglich katalytische Mengen der dirigierenden Funktion benötigen.

Ein frühes Experiment, das dieses Gebiet zweifellos stimulierte, war Breslows positionsselektive CH-Aktivierung in einem Steroidgerüst (Schema 3).^[11] Ein Benzophenon-Chromophor wurde über eine Esterbindung mit der Hydroxyfunktion von 3α -Cholestanol (**1**) kovalent verknüpft. Photolytische Anregung des Carbonylchromophors in den T¹-Zustand hatte eine positionsselektive H-Abstraktion von C14 zur Folge mit nachfolgender Bildung einer C14-C15-Doppelbindung in 65% Ausbeute. Durch die kovalente Anbindung des Benzophenon-Chromophors war die Trajektorie, in der das Steroidgerüst angegriffen wurde, festgelegt und damit

die positionsselektive CH-Aktivierung möglich. Daher kann das Benzophenonsystem hier als entfernbare reagensdirigierende Gruppe betrachtet werden, wobei Licht die Rolle des Reagens übernimmt.

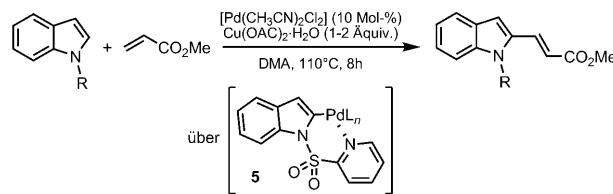
2. Stöchiometrischer Einsatz von entfernbaren dirigierenden Gruppen

2.1. Dirigierte Aktivierung unreaktiver Bindungen

2.1.1. C-H-Bindungsaktivierung

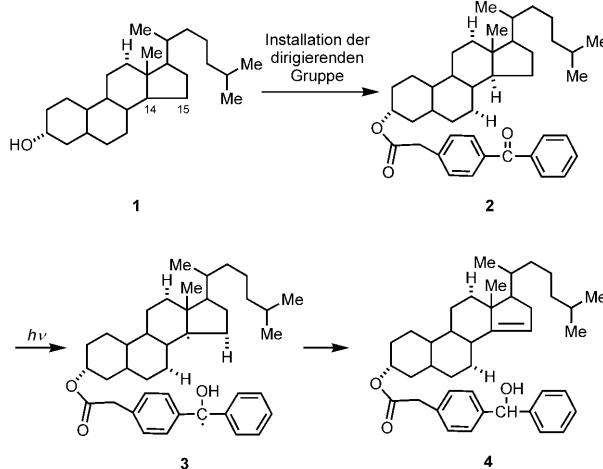
Die (2-Pyridyl)sulfonyl-Gruppe wurde von Carretero et al. zugleich als Schutzgruppe und dirigierende Gruppe zur Entwicklung einer Palladium-katalysierten C2-Alkenylierung von Indolen und Pyrrolen genutzt. Durch Permutation des N-Substituenten konnten Hinweise auf die Rolle der (2-Pyridyl)sulfonyl-Gruppe im Verlauf dieser Reaktion gewonnen werden. So fand man, dass für das unsubstituierte Indolsystem die Alkenylierung regioselektiv in 3-Position in 75% Ausbeute erfolgte (Tabelle 1, Eintrag 1). Das entsprechende Boc-Derivat ergab ein 62:38-Gemisch von C2/C3-Alkenylierungsprodukten bei geringem Umsatz (Tabelle 1, Eintrag 2). Etwas bessere Ausbeuten und Regioselektivitäten ergab das entsprechende Tosyl-substituierte Indol, wenngleich die Ergebnisse noch nicht zufriedenstellend waren (Tabelle 1, Eintrag 3). Das (3-Pyridyl)sulfonyl-Derivat ergab eine 100%ige Ausbeute des C2-Alkenylierungsprodukts (Tabelle 1, Eintrag 4).

Tabelle 1: Einfluss der N-Substituenten auf die C2-Alkenylierung von Indol mit Methylacrylat.^[a]



Nr.	R	C2:C3	Ausb. [%] ^[b]
1	H	< 2:98	75 (66)
2	Boc	68:32	10
3	Ts	87:13	45 (30)
4	(2-Pyridyl)SO ₂	> 98:2	100 (75)
5	(3-Pyridyl)SO ₂	76:24	27

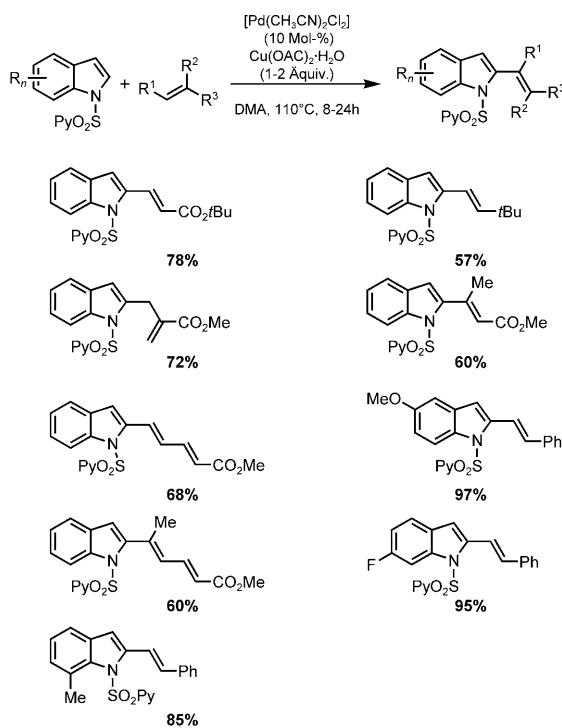
[a] DMA = *N,N*-Dimethylacetamid; Boc = tert-Butyloxycarbonyl; Ts = *p*-Toluolsulfonyl. [b] Umsatz (Ausbeute des isolierten Produkts).



Schema 3: Positionsselektive CH-Aktivierung in einem Steroidgerüst: ein frühes Beispiel für den Einsatz einer entfernbaren reagensdirigierenden Gruppe.

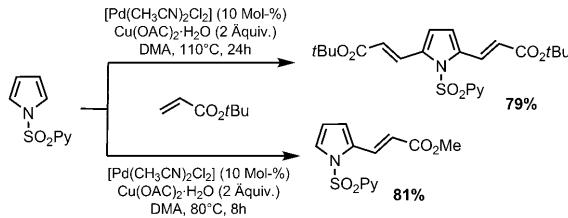
trag 3). Wurde das *N*-(2-Pyridyl)sulfonyl-Derivat verwendet, erzielte man vollständigen Umsatz bei exzellenter Regioselektivität zugunsten des C2-Regioisomers (Tabelle 1, Eintrag 4). Dagegen erhielt man für das analoge *N*-(3-Pyridyl)sulfonyl-Derivat nur geringen Umsatz und nahezu keine Regiokontrolle, was nahelegt, dass die guten Resultate, die mit dem 2-Pyridylsystem erzielt wurden, nicht auf elektronische Effekte zurückgeführt werden können. Die Schlüsselrolle der 2-Pyridylsulfonylgruppe ist damit die einer dirigierenden Gruppe, die vermutlich die Steuerung des CH-Aktivierungsschrittes unter Durchlaufen des Palladacyclus **5** übernimmt.

Diese Alkenylierung gelingt mit elektronenarmen, aber auch mit nicht-aktivierten Alkenen sowie 1,2-disubstituierten Systemen (Schema 4). Elektronenziehende Substituenten in C5-, C6- und C7-Position des Indolgerüsts werden toleriert.



Schema 4. Anwendungsbreite der Indolalkenylierung.

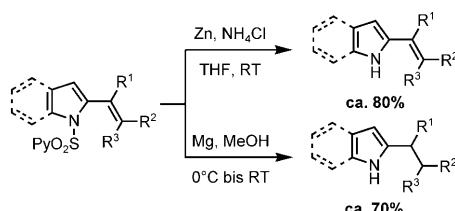
Die Methode konnte auch zur Funktionalisierung von Pyrrolen genutzt werden. Durch leichtes Variieren der Reaktionsbedingungen (Temperatur und Reaktionszeit, Schema 5) konnten selektiv mono- und disubstituierte sowie unsymmetrisch 2,5-disubstituierte Pyrrole erhalten werden.



Schema 5. Regioselektive C2- und C2/C5-Alkenylierungen von Pyrrolen.

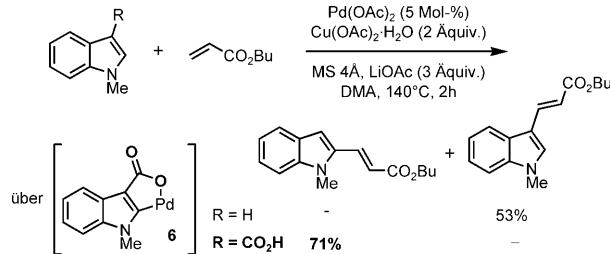
Die Entfernung der N-(2-Pyridyl)sulfonyl-Gruppe von Indolen und Pyrrolen gelang unter reduktiven Bedingungen mit Zn oder Mg unter Bildung entweder der 2-Alkenyl- bzw. der entsprechenden Alkyl-substituierten Indole und Pyrrole (Schema 6).

Eine Carbonsäurefunktion diente als spurlos entfernbare dirigierende Gruppe für eine C2-selektive Alkenylierung von



Schema 6. Entfernung der dirigierenden (2-Pyridyl)sulfonyl-Gruppe.

Indolen mit Acrylestern.^[11] Die Reaktion läuft vermutlich über den Palladacyclus **6**, der die Regioselektivität der Reaktion bestimmt (Schema 7).

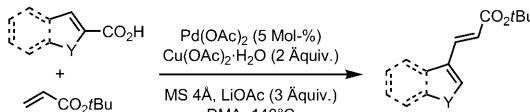


Schema 7. Einfluss einer Carbonsäurefunktion auf die Regioselektivität der Vinylierung.

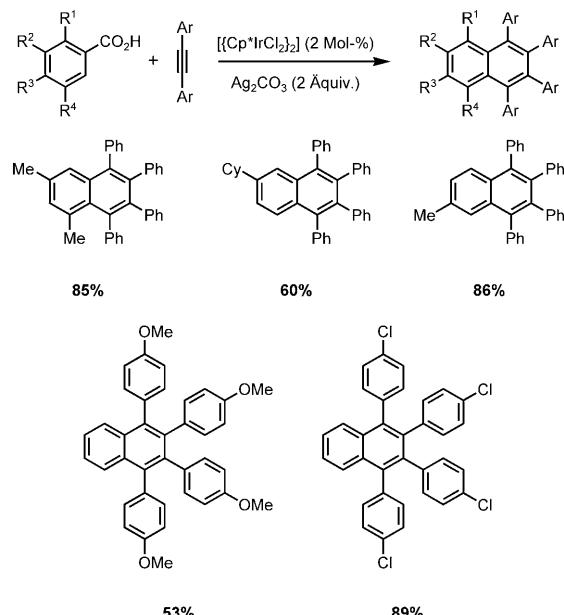
Die Methode konnte auf 2-Carbonsäure-funktionalisierte Heterocyclen ausgeweitet werden. In diesem Fall gelingt eine hoch regioselektive Alkenylierung mit Acrylsäureestern in der 3-Position. Entsprechende Indole, Pyrrole und Benzfurane ergaben perfekte Regioselektivitäten; für Benzothiophen, Furan und Thiophenderivate waren die Selektivitäten geringer (Tabelle 2).

Auch 1,3-Diaryl-funktionalisierte Alkine können in Gegenwart eines Iridium-Katalysators im Zuge einer decarb-

Tabelle 2: Reaktion von Heteroarencarbonsäuren mit Butylacrylat.



Nr.	Substrat X	t [h]	Ausb. [%]	C3:C2
1		1	85	100:0
2		1	74	100:0
3		4	51	> 95:5
4		4	48	7:1
5		5	39	≈ 1:1
6		8	65	5:1



Schema 8. Reaktion von Benzoesäurederivaten mit Diarylacetylenen unter Dehydrierung und Decarboxylierung. $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$.

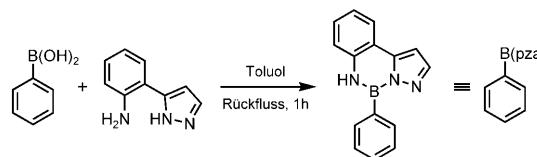
oxylierenden CH-Aktivierung mit Benzoesäurederivaten zu Naphthalinen gekuppelt werden (Schema 8).^[12]

Eine analoge Umsetzung gelang mit einem Palladium(II)-Katalysator für eine Reihe von Heteroarencarbonsäuren unter Bildung der anellierten Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten (Tabelle 3).^[13]

Tabelle 3: Reaktion von Heteroarencarbonsäuren mit Diphenylacetylenen.

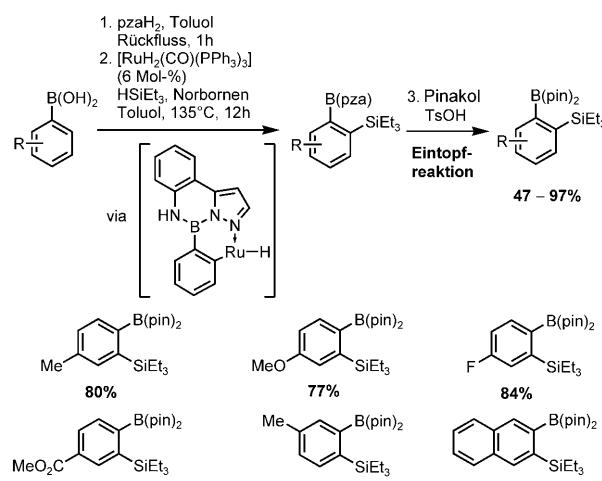
Nr.	Substrat X	Atmosphäre	t [h]	Ausb. [%]
1		N_2	8	72
2		N_2	10	61
3		Luft	10	70
4		Luft	6	44

2-Pyrazol-5-yl-anilin (pzaH_2) wurde als leicht einföhrbare und abspaltbare dirigierende Gruppe für die C-H-Funktionalisierung von Organoboronsäuren genutzt (Schema 9).^[14] So gelang die Ruthenium-katalysierte *ortho*-Silylierung mit Triethylsilan in guten Ausbeuten und vollständiger Regiokontrolle. Die *ortho*-dirigierende pza-Gruppe lässt sich einfach durch Kondensation der entsprechenden Boronsäure mit 2-Pyrazol-5-yl-anilin einführen (Schema 9).



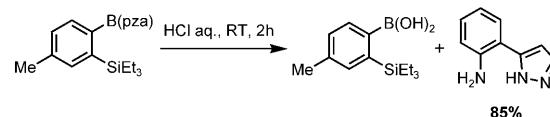
Schema 9. Einführung der dirigierenden pza-Gruppe.

Ein Eintopfverfahren beginnend mit der Einführung der pza-Gruppe gefolgt von der entsprechenden *ortho*-CH-Silylierung und Entfernung der pza-Funktion durch Umwandlung in das entsprechende Pinakolat liefert eine Reihe von *ortho*-silylierten Arylboronsäureestern in moderaten bis guten Ausbeuten (Schema 10). Sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten am Arenring werden toleriert.



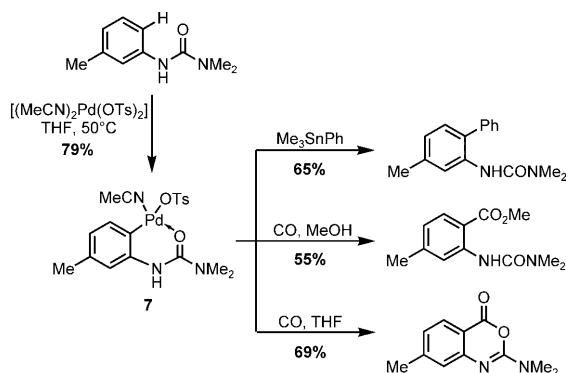
Schema 10. Eintopfverfahren zur *ortho*-Silylierung von Arylboronsäuren.

Die pza-Gruppe kann auch unter sauren Bedingungen leicht abgespalten und in guten Ausbeuten wiedergewonnen werden (Schema 11).



Schema 11. Entfernung der dirigierenden pza-Gruppe.

Das erste Beispiel einer Palladium(II)-vermittelten carbonylierenden *ortho*-CH-Aktivierung stammt von Booker-Millburn et al.^[15,16] Eine Harnstoff-Funktion diente als dirigierende Gruppe und ermöglichte die Bildung von biologisch interessanten und präparativ nützlichen Anthranilsäurederivaten und Heterocyclen (Schema 12). Zunächst wurden stöchiometrische Mengen an Palladium verwendet, und der

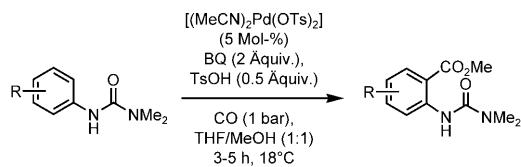


Schema 12. Bildung und Reaktionen des Palladacyclus **7**.

entsprechende Palladacyclus **7** wurde isoliert und charakterisiert. Ausgehend von **7** gelangen Stille-Arylierungen sowie eine Methoxycarbonylierung und eine Carbonylierung.

Eine Variante der Reaktion, die lediglich katalytische Mengen an Palladium(II)-Salzen benötigt, wurde ebenfalls entwickelt.^[15] Eine Reihe substituierter Harnstoffderivate wurde Carbonylierungsbedingungen unterworfen (5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2]$, 2 Äquiv. Benzochinon (BQ), 1 Äquiv. TsOH, 1 bar CO in Dichlormethan, 3–8 h bei 18°C), und man erhielt die entsprechenden cyclischen Imide in moderaten bis guten Ausbeuten (34–81%; nicht gezeigt) über eine intramolekulare nucleophile Abspaltung des entsprechenden Acyl-Palladium-Intermediats. Führte man die Reaktion dagegen in einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran durch, wurden die Anthranilsäurederivate gebildet (in ebenfalls moderaten bis guten Ausbeuten; Tabelle 4).

Tabelle 4: Pd^{II} -katalysierte Methoxycarbonylierung.

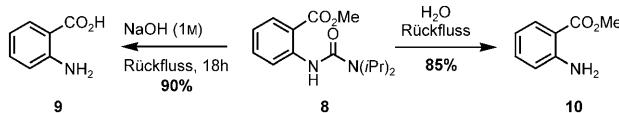


Nr.	R	Ausb. [%] ^[a]
1	H	88
2	<i>o</i> -Me	88
3	<i>m</i> -Me	84
4	<i>p</i> -Me	78
5	<i>p</i> -CF ₃	5 (30)
6	<i>o,p</i> -Me	56
7	<i>p</i> -CO ₂ Me	36 (46)

[a] In Klammern: Reaktion wurde bei 50°C durchgeführt.

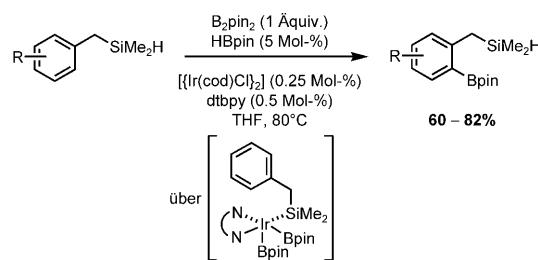
Die Diisopropylharnstoff-Funktion ließ sich unter vergleichsweise milden Bedingungen entfernen. So wurde **8** durch 18 h Erhitzen in Wasser entschützt, ohne dass eine Hydrolyse des Esters beobachtet wurde. Durch Hydrolyse in Gegenwart 1M Natronlauge erhielt man dagegen die Anthranilsäure **9** (Schema 13).

Eine Dimethylhydrosilyl-Funktion wurde als dirigierende Gruppe für eine Iridium-katalysierte *ortho*-CH-Borylierung



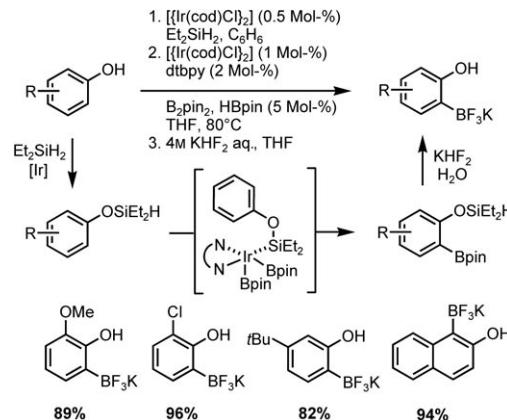
Schema 13. Hydrolyse des Aryldiisopropylharnstoffs **8**.

von Arenen, Phenolen und *N*-Alkylanilinen genutzt.^[16] Unter den in Schema 14 gezeigten Reaktionsbedingungen gehen Benzyldimethylsilane eine glatte und selektive *ortho*-Borylierung ein. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus favorisiert die Bildung einer Ir-Si-Bindung anstatt eines Silaboran-Intermediats.



Schema 14. Regioselektive *ortho*-Borylierung von Benzylhydrosilanen. cod = Cyclooctadien; dtbpy = 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin.

Benzylsilane sind gute dirigierende Gruppen, aber ihre Entfernung aus dem Substrat ist nicht einfach. Möglich ist ihre Abspaltung unter Umwandlung in Methylarene nach Behandlung mit Fluorid oder ihre Oxidation unter Bildung entsprechender Phenole.^[17] Hartwig et al. entwickelten alternativ eine leichter entfernbare dirigierende Silicium-haltige Funktion für die *ortho*-Borylierung von Phenolen und Anilinen (Schema 15).^[18] Im Eintopfverfahren wurde durch Umsetzung eines Phenols mit Diethylsilan die dirigierende Gruppe installiert und anschließend die Iridium-katalysierte *ortho*-Borylierung durchgeführt. Ebenfalls im gleichen Reaktionsgefäß gelang die Transformation der Boronsäureester in die reaktiveren Trifluoroboratsalze unter gleichzeitiger Abspaltung der dirigierenden Silylgruppe. Sowohl elektro-

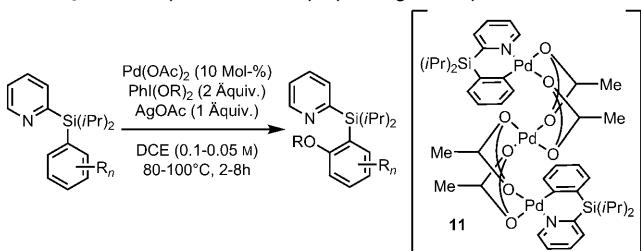


Schema 15. Eintopfverfahren zur *ortho*-Borylierung von Phenolen.

nenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten am Phenol wurden toleriert.

Mithilfe einer dirigierenden 2-Pyridylsilyl-Gruppe gelingt eine Palladium(II)-katalysierte CH-Hydroxylierung von Arenen in Gegenwart stöchiometrischer Mengen von hypervalenten Iod-Reagentien und Silberacetat als Oxidantien.^[19] Die Methode ermöglicht die selektive Monooxacylierung einer Vielzahl an substituierten Benzolderivaten (Tabelle 5). Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus legen nahe, dass ein dreikerniger Palladiumkomplex **11** als Intermediat durchlaufen wird.

Tabelle 5: Pd-katalysierte *ortho*-Oxacylierung von Arylsilanen.



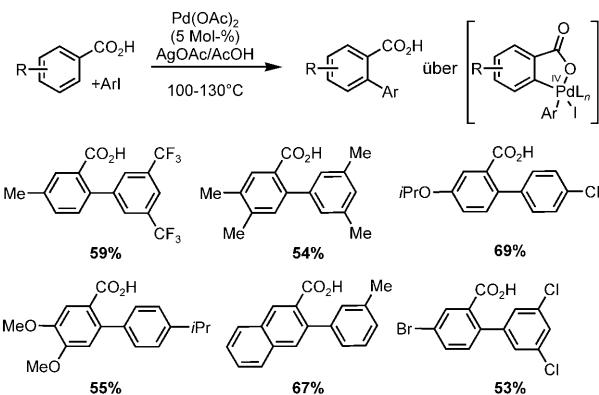
Nr.	R _n	R	Ausb. [%] ^[a]
1	–	Ac	80
2	–	Piv	80
3	<i>m</i> -MeO	Piv	60
4	<i>p</i> -MeO	Ac	84
5	<i>p</i> -Ph	Piv	79
6	<i>m,p</i> -Me	Piv	90
7	<i>p</i> -F	Piv	82
8	<i>p</i> -Br	Piv	77
9	<i>p</i> -Cl	Piv	74
10	<i>p</i> -CO ₂ Et	Piv	67
11	<i>p</i> -CON(iPr) ₂	Piv	79

Die Entfernung der dirigierenden Gruppe gelingt durch Einwirkung von Silberfluorid in Methanol (92 %, Schema 16) oder kann durch Umwandlung in ein Iodid erfolgen (AgF, N-Iodsuccinimid (NIS)). Bordesilylierung und Hiyama-Denmark-Kreuzkupplungsreaktionen sind weitere Transformationsmöglichkeiten für diese Substrate.



Schema 16: Entfernung der dirigierenden 2-Pyridylsilyl-Gruppe.

Daugulis et al. entwickelten eine Methode für die *ortho*-CH-Arylierung von Benzoësäuren.^[20] Dabei fungiert die Carbonsäurefunktion als dirigierende Gruppe. Mithilfe eines ligandenfreien Palladium(II)-Katalysators gelang die Kupplung verschiedener Benzoësäuren mit Aryliodiden. Die Reaktion benötigt stöchiometrische Mengen Silberacetat als Oxidationsmittel und läuft vermutlich über einen Pd^{II}/Pd^{IV}-

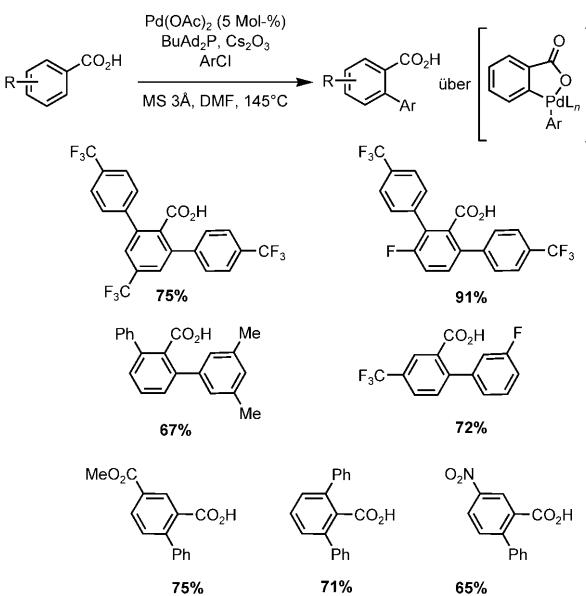


Schema 17: Arylierung von Benzoësäuren mit Aryliodiden.

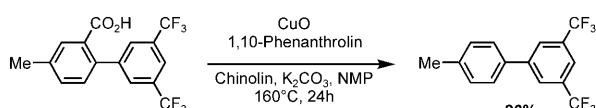
Zyklus. An beiden Reaktionspartnern werden sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten toleriert. Allerdings waren *ortho*-substituierte Aryliodide unreaktiv unter diesen Bedingungen (Schema 17).

Verwendet man einen Palladium-Katalysator, der mit einem sterisch anspruchsvollen elektronenreichen Trialkylphosphin modifiziert wurde, so lassen sich auch Chlorarene direkt in der *ortho*-Arylierung von Benzoësäurederivaten einsetzen. Auch hier ist die Reaktion unempfindlich gegenüber elektronischen Substituenteneffekten. Nitro- und Esterfunktionen können anwesend sein, während Halogenide mit Ausnahme von Fluoriden nicht toleriert werden. In diesem Fall ist ein Reaktionsmechanismus über einen Pd⁰/Pd^{II}-Zyklus am plausibelsten (Schema 18).

Die Entfernung einer aromatischen Carbonsäurefunktion gelingt mit einer von Gooßen et al. entwickelten Methode durch Umsetzung mit CuO/Chinolin in NMP unter vergleichsweise energischen Reaktionsbedingungen (Schema 19).^[20b]

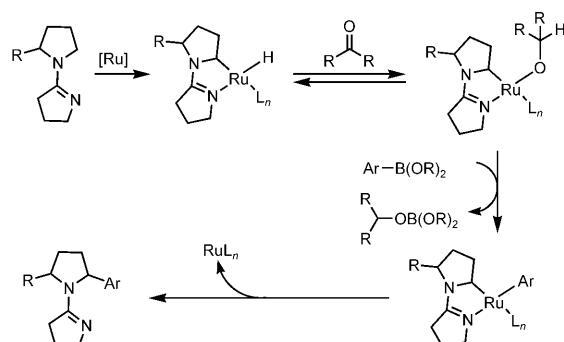


Schema 18: Arylierung von Benzoësäuren mit Arylchloriden.



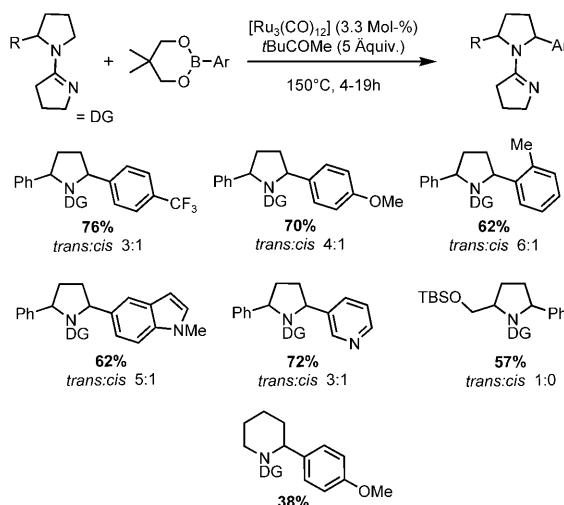
Schema 19. Entfernung der Carboxylatfunktion. NMP = *N*-Methylpyrrolidin.

2006 beschrieben Sames et al. eine Ruthenium-katalysierte α -Arylierung von 2-substituierten Pyrrolidinen und Piperidinen unter Verwendung einer dirigierenden Amidinfunktion.^[21] Die dirigierende Gruppe erleichtert die Insertion des Ruthenium-Katalysators in die C-H-Bindung. Das zunächst gebildete Metallhydrid wird durch Transmetallierung über ein Metallalkoxid-Intermediat in die Metallarylspezies überführt. Die finale reduktive Eliminierung knüpft die neue C-C-Bindung im Produkt und regeneriert den Ruthenium-Katalysator (Schema 20).

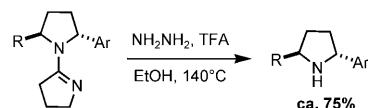


Schema 20. Dirigierte sp^3 -CH-Arylierung.

Eine große Bandbreite an Aryl- und Heteroarylboronsäureestern war mit den verwendeten Reaktionsbedingungen kompatibel. Gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten wurden für Pyrrolidin-Substrate erhalten, während die Ergebnisse für Piperidine schlechter waren (Schema 21).



Schema 21. α -Arylierung von Pyrrolidinen und Piperidinen.

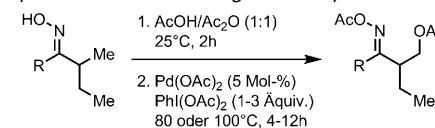


Schema 22. Entfernung der dirigierenden Amidinfunktion. TFA = Tri-fluoresigsäure.

Eine Entfernung der dirigierenden Amidinfunktion aus den Produkten war möglich, erforderte allerdings recht energetische Reaktionsbedingungen (Schema 22).

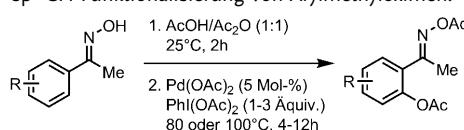
In situ generierte *O*-Acetyloxime wurden als nützliche und leicht umformbare dirigierende Gruppen für Palladium-katalysierte sp^3 -CH- und sp^2 -CH-Oxidationen verwendet.^[23] Während Dialkyl-substituierte Oxime selektiv am β -Kohlenstoff acetoxyliert wurden, erhielt man mit Arylmethyl-substituierten Oximen eine chemo- und regioselektive *ortho*-Arylacetoxylierung (Tabellen 6 und 7).

Tabelle 6: sp^3 -CH-Funktionalisierung von Dialkyloximen.



Nr.	R	Ausb. [%]
1	Ph(CH ₂) ₃	49
2	CH ₃	61
3	Cl(CH ₂) ₇	33
4		65

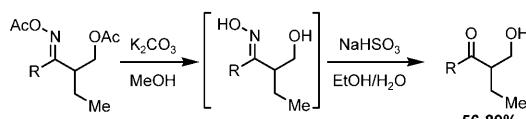
Tabelle 7: sp^2 -CH Funktionalisierung von Arylmethyloximen.



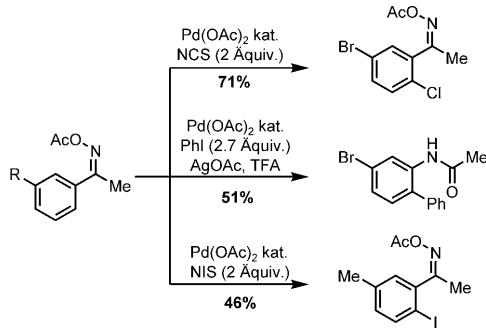
Nr.	R	Ausb. [%]
1	<i>m</i> -CF ₃	61
2	<i>m</i> -Br	86
3	<i>m</i> -Me	72
4	<i>m</i> -MeO	77
5	<i>m</i> -TBDPS ^[a]	79
6	<i>p</i> -tBu	80

[a] TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Die Entfernung der dirigierenden Oxinfunktion gelingt in zwei Schritten, die im Eintopfverfahren erfolgen können. Das Acetat wird zunächst unter milden basischen Bedingungen hydrolysiert (K_2CO_3 in MeOH) und das Oxim anschließend unter milden sauren Bedingungen zum β -Hydroxyketon gespalten (Schema 23).

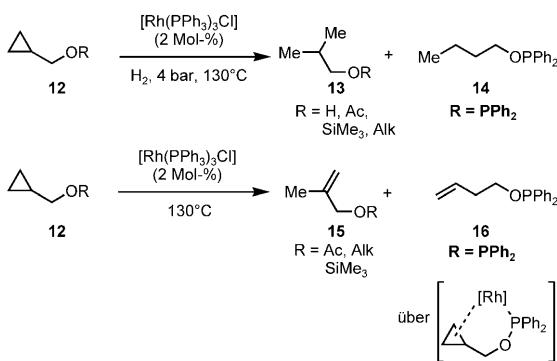
**Schema 23.** Entfernung der dirigierenden Oximgruppe.

Über erste Resultate zur Oxim-dirigierten *ortho*-Halo- genierung und Arylierung wurde ebenfalls schon berichtet (Schema 24).

**Schema 24.** Weitere Pd-katalysierte CH-Funktionalisierungen mit O-Acetylloximenen. NCS = N-Chlorsuccinimid.

2.1.2. C-C-Bindungsaktivierung

Eine Phosphinitgruppe diente als effiziente dirigierende Gruppe für eine selektive und katalytische C-C-Bindungsspaltung.^[24] Setzte man die Cyclopropyl-substituierten Carbinolderivate den Bedingungen einer katalytischen Hydrierung mit dem Wilkinson-Katalysator aus, erhielt man die beiden gesättigten Produkte **13** und **14**, die aus einer C-C-Spaltung und Hydrierung hervorgehen. Während man für das Trimethylsilyl(TMS)- und Acetat-geschützte Carbinol die Spaltung der distalen, sterisch besser zugänglichen Cyclopropanbindung unter Bildung des verzweigten Produkts **13** beobachtete, führte die Gegenwart der Phosphinitgruppe zu einer Umkehrung der Regioselektivität. Hier kam es ausschließlich zur Spaltung der proximalen Cyclopropanbindung unter Bildung des linearen Produkts **14**, vermutlich über das in Schema 25 gezeigte Chelatintermediat. In Abwesenheit

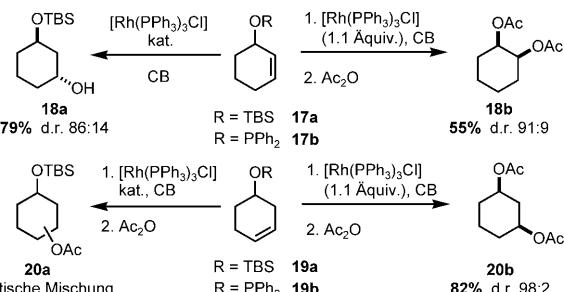
**Schema 25.** Dirigierte C-C-Bindungsspaltung.

von Wasserstoff kam es zu einer analogen Isomerisierung unter C-C-Bindungsspaltung. Erneut liefert das TMS- und Acetat-geschützte Substrat die verzweigten Methallylprodukte **15** unter Spaltung der distalen Cyclopropanbindung. Das entsprechende Phosphinit dirigiert die proximale Cyclopropanbindungsspaltung und lieferte selektiv das lineare Produkt **16**.

2.2. Dirigierte Hydro- und Carbometallierungen

2.2.1. Hydroborierung

Evans et al. berichteten 1988 über die Verwendung von Phosphiniten als effektive dirigierende Gruppen zur Steuerung des stereochemischen Verlaufs der Rhodium-vermittelten Hydroborierung mit Catecholboran (CB).^[25] Während die Hydroborierung des allylischen Phosphinites **17b** das 1,2-syn-Diolderivat **18b** ergab, führte die Hydroborierung des entsprechenden Silylathers **17a** vorzugsweise zum 1,3-anti-Isomer **18a** (Schema 26). Sogar das Homoallylphosphinit **19b**

**Schema 26.** Dirigierte Rhodium-vermittelte Hydroborierung und nicht-dirigierte Rhodium-katalysierte Hydroborierung.

konnte mit guter Stereokontrolle umgesetzt werden. Dagegen ergab die Reaktion des entsprechenden Silylathers **19a** eine statistische Mischung von Produkten. Auch eine Iridium-katalysierte dirigierte Hydroborierung mit Amiden als dirigierende Gruppen wurde entwickelt. Diese lassen sich allerdings in nachfolgenden Schritten nicht abspalten, sodass diese Chemie hier nicht diskutiert wird.^[25]

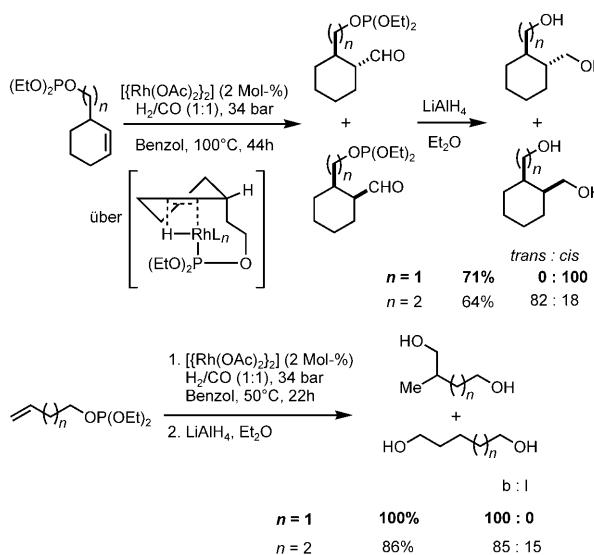
2.2.2. Hydroformylierung

2.2.2.1. Regioselektive Hydroformylierung

Im Jahr 1938 entdeckte Otto Roelen die Hydroformylierung von Alkenen. Im Zuge dieser Reaktion werden Kohlenmonoxid und Wasserstoff unter Bildung von C₁-verlängerten Aldehyden an die π-Bindung eines Alkens addiert.^[26] Heute repräsentiert diese Reaktion eine der wichtigsten Anwendungen der homogenen Katalyse in der Industrie mit der Produktion von ca. 9 Millionen Tonnen Oxoprodukten pro Jahr.^[27] Als katalytische Additionsreaktion erfüllt die Hydroformylierung alle Kriterien der Atomökonomie.^[28] Zusätzlich wird die präparativ wertvolle Aldehydfunktion eingeführt, was die Hydroformylierungsprodukte zu idealen Vorstufen für weitere C-C- und C-Heteroatom-Bindungsknüpfungen macht. Damit sollte die Hydroformylierung eine

attraktive Synthesemethode für die Anwendung in der modernen organischen Synthese sein, dennoch wurde diese Methode für eine lange Zeit nur selten eingesetzt.^[29] Dies war sicherlich auch dadurch bedingt, dass die simultane Kontrolle aller Selektivitätsparameter im Verlauf dieser Reaktion schwierig ist. Heute kennt man spezielle Katalysatoren, die eine gute Regiokontrolle zugunsten des linearen Regioisomers steuern. Um dagegen selektiven Zugang zum verzweigten Aldehyd-Regioisomer zu bekommen, unter gleichzeitiger Kontrolle der Stereochemie, muss man auf Phosphorbasierte dirigierende Gruppen zurückgreifen.^[30] Solche fest bindenden dirigierenden Gruppen sind essentiell, um mit dem stark bindenden Liganden CO, der im großen Überschuss vorliegt, zu konkurrieren. Weiterhin weiß man von einzähnigen Phosphinliganden, dass diese unter Hydroformylierungsbedingungen raschen reversiblen Austausch am Rhodiumzentrum eingehen und damit Katalysator-Turnover ermöglichen, d.h. Produktinhibierung vermeiden.^[31]

Phosphite wurden von Jackson et al. 1990 zur Kontrolle der Regioselektivität in Hydroformylierungen von cyclischen und acyclischen homoallylischen Olefinen eingeführt.^[32] In allen Fällen erhielt man das verzweigte Regioisomer als Folge der Koordination der Phosphitfunktion an das katalytisch aktive Rhodiumzentrum sowie die Präferenz eines 6-*exo*-trig gegenüber einem 7-*endo*-trig-Übergangszustand für die Selektivitätsbestimmende Hydrometallierung. Selbst kettenverlängerte Systeme ($n=2$, Schema 27) ergaben zwar etwas

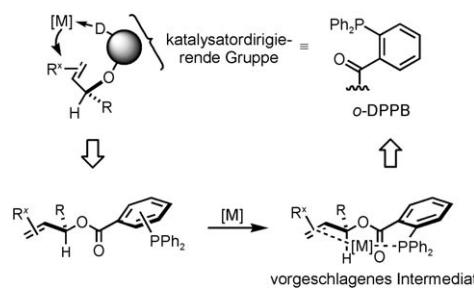


Schema 27. Phosphit-dirigierte Hydroformylierung.

geringere, aber dennoch bemerkenswerte Regio- und Diastereoselektivitäten. Die Phosphitfunktion kann durch Einwirkung von LiAlH₄ reduktiv unter Bildung der entsprechenden Diole abgespalten werden.

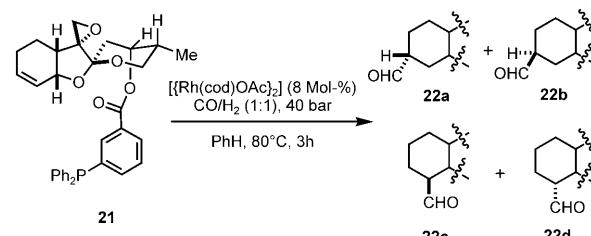
Die *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoësäure (*o*-DPPBA) hat sich als eine der nützlichsten dirigierenden Gruppen für die Hydroformylierung erwiesen. Die *o*-DPPB-Gruppe besitzt einen Triarylphosphin-Donor für die effiziente und reversible Bindung des Rhodium-Katalystors unter Hydro-

formylierungsbedingungen. Eine Esterverknüpfungseinheit ermöglicht die einfache Anbindung an ein Substrat sowie ihre Entfernung aus dem Produkt. Darüber hinaus beschränkt die Esterverknüpfung den dem Substrat zur Verfügung stehenden Konformationsraum, was unmittelbar die Zahl konkurrierender Übergangszustände limitiert (Schema 28). Letztlich wurde die Geometrie der *o*-DPPB-Gruppe so maßgeschneidert, dass eine reversible Bindung und Zuführung des Metalls in die Allyl- bzw. Homoallylposition eines Allyl-*o*-DPPB-Esters möglich wird.

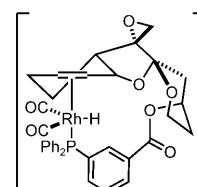


Schema 28. Entwicklung der katalysatordirigierenden *o*-DPPB-Gruppe.

Auch die *meta*-Variante (*m*-DPPB) hat sich als effiziente dirigierende Gruppe in der Hydroformylierung spezieller 1,2-disubstituierter Olefine erwiesen. Burke et al. nutzten dies in der Totalsynthese von (+)-Phylanthocin (Schema 29).^[33] Die regio- und stereoselektive Funktionalisierung der Olefingruppe in **21** stellte sich als problematisch heraus. Sowohl Versuche zur Hydrometallierung/Carbonylierung, Hydroborierung/Carbonylierung, Oxymercurierung sowie der nicht-dirigierten Hydroformylierung ergaben Produktmischungen von Regio- und Stereoisomeren. Während die Einführung der



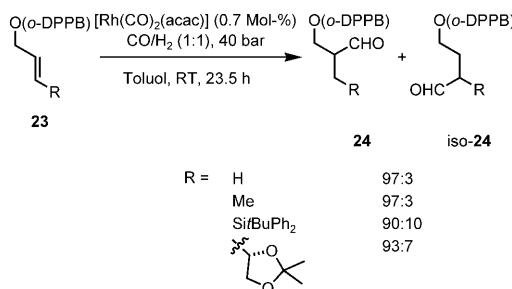
Nr.	R	Ausb. (%)	22a:22b:22c:22d
1	SiMe ₂ /Bu	53	40 : 38 : 22 : 0
2	<i>p</i> -DPPB	8	0 : 0 : 100 : 0
3	<i>m</i> -DPPB	92	77 : 3 : 10 : 10



Schema 29. *m*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung.

p-DPPB-Gruppe nur sehr geringe Umsätze ergab, wurde mit der entsprechenden *m*-DPPB-Gruppe der gewünschte Aldehyd in guten Ausbeuten und mit guten Regio- und Stereoselektivitäten erhalten. Die anschließende Entfernung der *m*-DPPB-Gruppe gelang durch Verseifung mit NaOH in MeOH bei 75 °C.

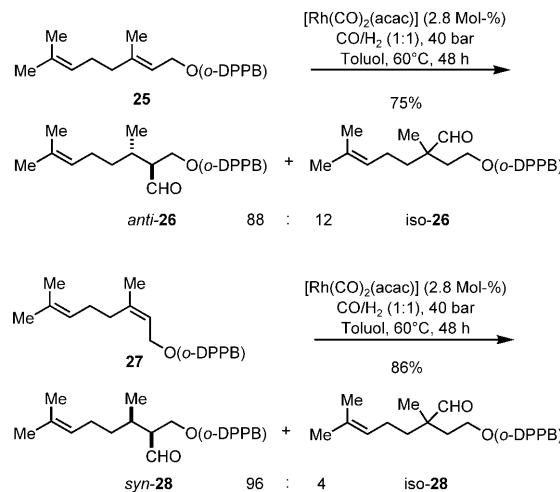
Die Hydroformylierung terminaler Alkene liefert normalerweise zwei regioisomere Aldehyde. Während man Katalysatoren kennt, die selektiv den linearen Aldehyd bilden, gibt es keinen Katalysator, der das verzweigte Regioisomer mit präparativ nützlicher Selektivität liefert. Noch schwieriger ist die Regioselektivitätskontrolle bei der Hydroformylierung 1,2-unsymmetrisch disubstituierter Alkene. Setzt man dagegen die Allyl-*o*-DPPB-Ester **23** Hydroformylierungsbedingungen aus, erhält man die verzweigten Aldehyde **24** in guten Ausbeuten und Regioselektivitäten (Schema 30).^[34]



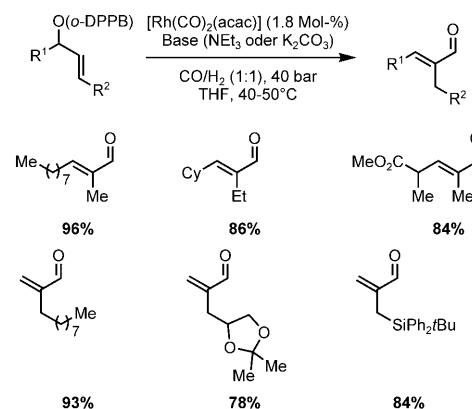
Schema 30. Dirigierte Hydroformylierung von Allyl-*o*-DPPB-Estern mono- und disubstituierter Alkene. acac = Acetylacetonat.

Generell werden trisubstituierte Alkene als schwierige Substrate für eine Hydroformylierung betrachtet, da die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydroformylierung exponentiell mit dem Substitutionsgrad am Olefin abnimmt. Man würde erwarten, dass ein intramolekularer Reaktionspfad für die Hydroformylierung zu einer signifikanten Reaktionsbeschleunigung aufgrund reduzierter Aktivierungsentropie führen sollte. In der Tat lassen sich mithilfe der *o*-DPPB-Gruppe sogar trisubstituierte Alkenfunktionen in Allylposition dirigiert hydroformylieren. Der durch die dirigierende Wirkung erzielte reaktionsbeschleunigende Effekt zeigt sich in der Hydroformylierung der Geranyl- und Neryl-*o*-DPPB-Ester **25** und **27**. Hier gelingt die positions- und regioselektive Hydroformylierung der trisubstituierten Doppelbindung in Allylposition, während eine zweite trisubstituierte Alkenfunktion, die sich in größerer Entfernung zur dirigierenden Gruppe befindet, unangetastet bleibt (Schema 31).^[34]

Eine dirigierte Tandemreaktion bestehend aus der Hydroformylierung und β-Eliminierung von Allyl-*o*-DPPB-Estern führt auf einfache Weise glatt zu α,β-ungesättigten Aldehyden. Dabei dient die *o*-DPPB-Gruppe zunächst als dirigierende Gruppe zur Steuerung der Regioselektivität im Hydroformylierungsschritt. Anschließend dient sie in Gegenwart milder Basen als Abgangsgruppe in einer E1_{CB}-Eliminierung. Die Reaktion ist recht generell für die Herstellung 1,1-disubstituierter und trisubstituierter Enale und kompatibel zu vielen funktionellen Gruppen (Schema 32).



Schema 31. Positions-, regio- und diastereoselektive Hydroformylierung von Geranyl- und Neryl-*o*-DPPB-Estern.



Schema 32. Tandem *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung/β-Eliminierung von Allyl-*o*-DPPB-Estern.

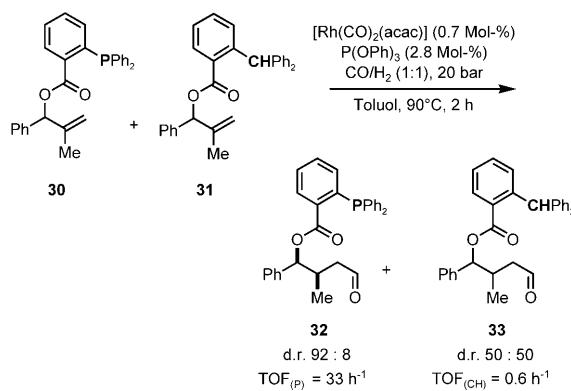
2.2.2.2. Diastereoselektive Hydroformylierung

Die diastereoselektive Hydroformylierung 1,1-disubstituierter Alkene gelingt mit *o*-DPPB als dirigierender Gruppe.^[36–38] Entsprechend der Keuleman-Regel, die besagt, dass im Verlauf der Hydroformylierung die Bildung quartärer Kohlenstoffzentren vermieden wird, liefern Methallylsubstrate **28** (Tabelle 8) ausschließlich den linearen Aldehyd. Damit verbleibt als Selektivitätsproblem für Substrate des Typs **28** die Kontrolle der Diastereoselektivität. Während die Hydroformylierung von Methallylalkoholen bzw. entsprechenden Acyl- und Silylderivaten nicht stereoselektiv und langsam verläuft, erhält man nach Einführung der *o*-DPPB-Gruppe einen glatten Reaktionsverlauf mit guten bis exzellenten Diastereoselektivitäten unter Bildung der entsprechenden *syn*-Aldehyde **29** (Tabelle 8).

Einsichten in die Rolle der *o*-DPPB-Gruppe erhielt man durch die Experimente, die in Schema 33 beschrieben sind. So wurde eine 1:1-Mischung des *o*-DPPB-Substrats **30** und des Phosphin-freien Substrats **31** Hydroformylierungsbedingungen ausgesetzt. Während **30** glatt die diastereoselektive

Tabelle 8: Diastereoselektive Hydroformylierung von Methallyl-*o*-DPPB-Estern.

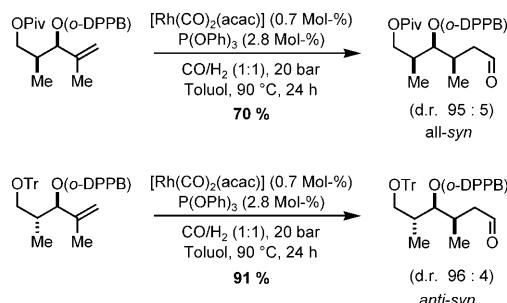
Nr.	R	Ausb. [%]	d.r. <i>syn:anti</i>
1	Et	83	73:27
2	iPr	97	96:4
3	Cy	81	95:5
4	Bn	75	80:20
5	Ph	99	92:8
6	CO ₂ Me	80	90:10
7		90	96:4



Scheme 33. Rolle der *o*-DPPB-Gruppe in der diastereoselektiven Hydroformylierung.

Hydroformylierung einging, war die Reaktion von Substrat **31** deutlich langsamer und lieferte ein 1:1-Gemisch der *syn*- und *anti*-Aldehyde **33**. Diese Ergebnisse bestätigen die Funktion der *o*-DPPB-Gruppe als katalysatordirigierende Gruppe.

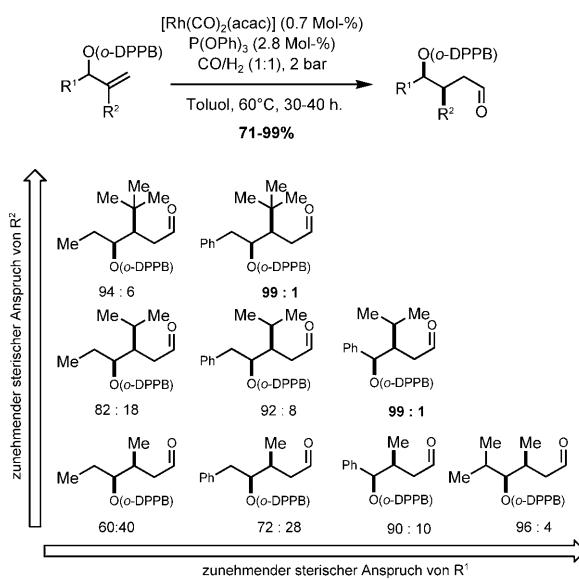
Die Methode konnte erfolgreich zum Aufbau von all-*syn*- und *anti-syn*-Stereotriaden, die zentrale Bausteine in Polypropionatsynthesen sind, angewendet werden (Schema 34).^[41,42] Unabhängig von der Relativkonfiguration (*syn*



Scheme 34. Diastereoselektive Hydroformylierung zum Aufbau von Stereotriaden. Piv = Pivaloyl, Tr = Trityl.

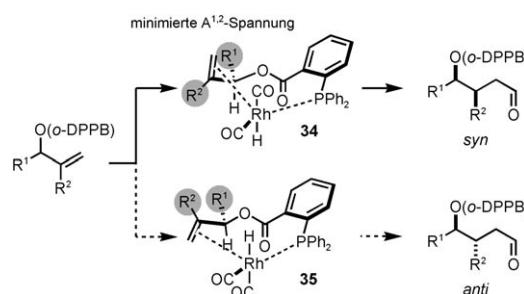
oder *anti*) in den Methallylsubstraten wurden im Hydroformylierungsschritt hohe Diastereoselektivitäten erzielt.

Detaillierte Studien zeigten, dass die Diastereoselektivität eine Funktion des sterischen Anspruchs sowohl des Substituenten R^1 am kontrollierenden Stereozentrum als auch des Substituenten R^2 in der 2-Position des Allylsystems ist. Erhöhung des sterischen Anspruchs führt in beiden Fällen zu einem Anstieg der Diastereoselektivität (Schema 35).^[43]



Scheme 35. Einfluss des sterischen Anspruchs der Substituenten R^1 und R^2 auf die Diastereoselektivität der Hydroformylierung von 2-substituierten Allyl-*o*-DPPB-Estern.

Zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs dieser Hydroformylierung sowie der Faktoren, die das Ausmaß der 1,2-Induktion bestimmen, muss der selektivitätsbestimmende Hydrometallierungschnitt ausgehend von den trigonal-pyramidalen Hydridoalkenkomplexen **34** und **35** betrachtet werden. Da dieser Schritt exotherm ist, können nach dem Hammond-Postulat die Olefinkomplexe selbst als gute Modelle für die konkurrierenden diastereomorphen Übergangszustände dienen (Schema 36). Eine Analyse der sterischen Wechselwirkungen in den beiden Intermediaten **34** und **35** zeigt, dass das dominante Kontrollelement die Vermeidung von $A^{1,2}$ -Spannung zwischen den Resten R^1 und R^2 ist, welches die Bildung des *anti*-Diastereomers ungünstig macht.



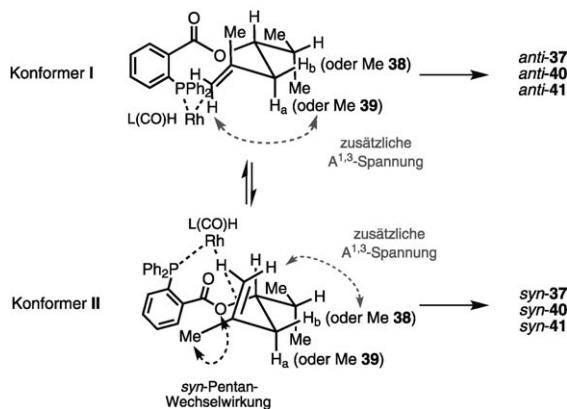
Scheme 36. Modell für die 1,2-asymmetrische Induktion.

Nicht nur eine 1,2- sondern auch eine 1,3-asymmetrische Induktion kann mithilfe der *o*-DPPB-Gruppe zur acyclischen Stereokontrolle in der Hydroformylierung genutzt werden. So führt die Hydroformylierung der Homoallyl-*o*-DPPB-Ester **36** zu den *anti*-Aldehyden **37** in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Tabelle 9).^[44,45] Analog zu den Methallylsubstraten ergab die Hydroformylierung des Phosphin-freien Homomethallylbenzoats niedrige Ausbeuten und Selektivitäten, was auch hier die dirigierende und aktivierende Rolle der *o*-DPPB-Gruppe bestätigt.

Tabelle 9: Dirigierte diastereoselektive Hydroformylierung von Homomethallyl-*o*-DPPB-Estern.

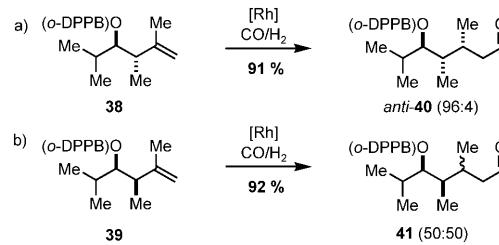
Nr.	R	Ausb. [%]	d.r. <i>syn:anti</i>
1	iPr	93	91:9
2	Cy	90	91:9
3	Ph	72	90:10
4	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	76	90:10
5		99	92:8

Die gefundene *anti*-Diastereoselektivität kann mit dem in Schema 37 gezeigten Modell erklärt werden. So muss man auch hier die beiden Konformationen des Rhodium-Olefin-Hydridokomplexes (**I** und **II**) analysieren. Nach einer Konformationsanalyse auf der Basis experimenteller und theoretischer Methoden weisen Homomethallyl-*o*-DPPB-Ester die Vorzugskonformation **I** auf. Das Konformer **II** ist aufgrund einer zusätzlichen repulsiven *syn*-Pentan-Spannung ungünstig. Eine Hydrometallierung über **I** führt zum experimentell gefundenen *anti*-Diastereomer (Schema 37).



Schema 37: Modell für die 1,3-asymmetrische Induktion.

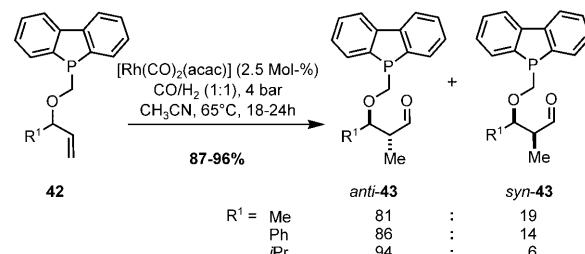
Um dieses Modell zu überprüfen, wurde der Einfluss eines weiteren tertiären stereogenen Zentrums in Allylposition untersucht. Der Austausch von H_b durch eine Methylgruppe würde Konformation **II** durch eine zusätzliche A^{1,3}-Spannung noch stärker beugünstigen, sodass man eine höhere Diastereoselektivität erwarten sollte. In der Tat erhielt man bei der Hydroformylierung von **38** (Schema 38a) den Aldehyd *anti*-**40** mit einer Diastereoselektivität von 96:4. Auch H_a wurde durch eine Methylgruppe ersetzt. In diesem Fall wird im Einklang mit dem Modell weder das *anti*- noch das *syn*-Diastereomer bevorzugt, und so liefert die Hydroformylierung von **39** ein 1:1-Gemisch der beiden Diastereomere **41** (Schema 38b).



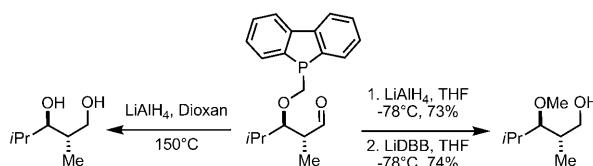
Schema 38: Einfluss eines zweiten Stereozentrums auf die 1,3-asymmetrische Induktion.

Ein schwierigeres Problem ist die Hydroformylierung von Allylalkoholderivaten mit einer terminalen Alkenfunktion. Für diesen Fall ist die gleichzeitige Kontrolle von Regio- und Diastereoselektivität nötig. Am interessantesten wäre eine verzweigt-selektive Hydroformylierung, da diese unmittelbar Propionat-Aldolprodukte zugänglich machen würde. Hierzu entwickelten Leighton et al. eine Dibenzophosphol-1-ylmethyl-Funktion als katalysatordirigierende Gruppe, die über eine Etherfunktion mit dem Allylalkoholsubstrat verknüpft wird. Die Hydroformylierung von **42** liefert in guten Regio- und Diastereoselektivitäten die *anti*-Aldol-Propionate **43** in guten Ausbeuten (Schema 39).^[46] Die besten Diastereoselektivitäten erhielt man für den Fall, dass R¹ ein sekundärer Alkylrest ist.

Der Einbau der katalysatordirigierenden Gruppe erfolgt ausgehend vom entsprechenden Methoxymethyl(MOM)-Ether des Allylalkohols. Dieser wird sukzessive mit Me₂BBr und Lithiodibenzophospholid behandelt. Die Entfernung der



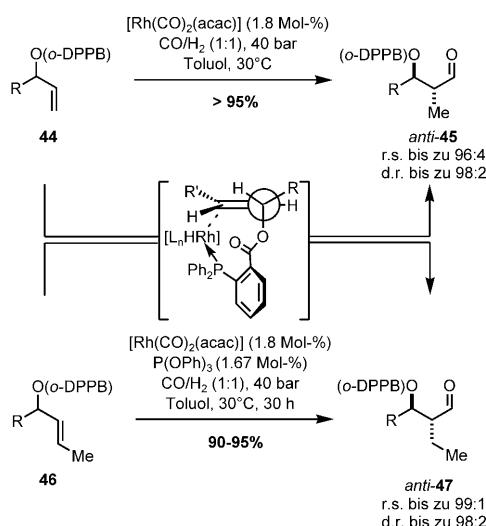
Schema 39: Ein Dibenzophosphol-1-ylmethyl-Substituent als katalysatordirigierende Gruppe für die regio- und diastereoselektive Hydroformylierung von Allylalkoholen.



Schema 40. Entfernung der Dibenzophospholylgruppe. LiDBB = Lithium-di-*tert*-butylbiphenyliid.

dirigierenden Gruppe erfordert energische reduktive Reaktionsbedingungen mit LiDBB oder LiAlH_4 in Dioxan bei 150°C (Schema 40).

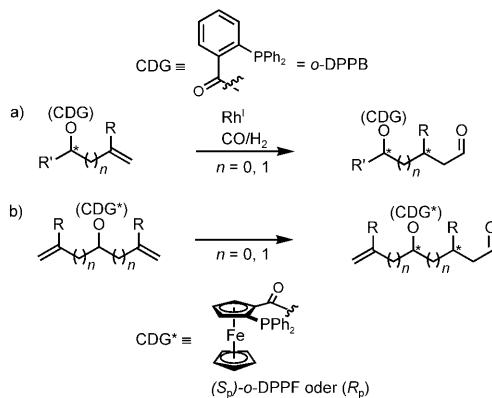
Bessere Selektivitäten erzielt man mit der *o*-DPPB-Gruppe als katalysatordirigierender Funktion.^[47] Ausgehend von den Allyl-*o*-DPPB-Estern erhält man die *anti*-Propionat-Aldolate **45** in sehr guten Ausbeuten, Regio- und Diastereo-selektivitäten. Solche Produkte sind über klassische Aldol- oder Allylmetalladditionen vergleichsweise schwierig aufzubauen. Auch Allylalkohole mit einer 1,2-*trans*-disubstituierten Alkenfunktion **46** konnten analog in guter Selektivität zu den *anti*-Aldolen **47** umgesetzt werden (Schema 41). Die Analyse des selektivitätsbestimmenden Hydrometallierungs-schrittes zeigt, dass die Minimierung von $\text{A}^{1,3}$ -Spannung für die gefundene Stereoinduktion maßgeblich ist.^[48]



Scheme 41. *o*-DPPB-dirigierte regio- und diastereoselektive Hydroformylierung von Allylestern mit terminaler und 1,2-disubstituierter Alkenfunktion.

2.2.2.3. Desymmetrisierende Hydroformylierung

Für die im vorherigen Abschnitt diskutierte diastereoselektive Hydroformylierung war das kontrollierende Stereozentrum integraler Bestandteil des Substrats (Schema 42 a). Verwendet man prochirale Substrate, müsste die Chiralitätsinformation Teil der katalysatordirigierenden Gruppe sein. Zu diesem Zweck wurde die *ortho*-Diphenylphosphanylferrocenoat-Gruppe (*o*-DPPF) als chirale Variante der *o*-DPPB-Gruppe entwickelt und damit die Hydro-

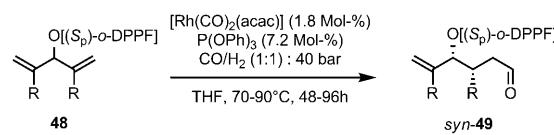


Scheme 42. Diastereoselektive sowie desymmetrisierende Hydroformylierung mit dirigierenden Gruppen.

formylierung von Dialkenylcarbinolen ($n=0$) und Diallylcarbinolen ($n=1$) untersucht (Schema 42). Eine stereoselektive Monohydroformylierung würde zwei stereogene Zentren in einem Zuge aufbauen und interessante Bausteine für die Polyketidsynthese liefern. Dies bedingt, dass man gleichzeitig sowohl eine Stereodiskriminierung diastereotoper Alkengruppen sowie diasterotoper Alkenseiten erzielen muss, was eine Herausforderung darstellt.

Die entsprechenden Dialkenylcarbinol-*o*-DPPF-Ester wurde synthetisiert und Hydroformylierungsbedingungen unterworfen (Tabelle 10).^[49–51] Als Hauptprodukte wurden

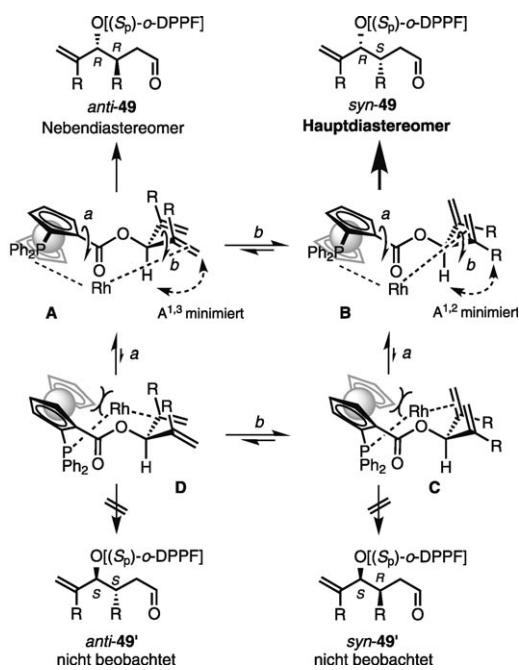
Tabelle 10: Desymmetrisierende Hydroformylierung von Dialkenyl-*o*-DPPF-Estern **48**.



Nr.	R	Ausb. [%]	d.r. <i>syn:anti</i>	ee [%]
1	Me	90	88:12	> 99
2	Et	80	93:7	> 99
3	iPr	80	> 98:2	> 99
4	tBu	82	> 99:1	> 99
5	CH_2SiMe_3	71	> 99:1	> 99

die *syn*-Aldehyde **49** mit guten bis exzellenten Diastereoselektivitäten und in enantiomerenreiner Form erhalten. Von den vier möglichen Diastereomeren wurde mit hoher Präferenz nur *syn*-**49** gebildet. Dies bedeutet, dass die Hydroformylierung mit guter bis sehr guter facialer Diastereoselektivität und exzellenter Differenzierung diastereotoper Alkengruppen erfolgt.

Die faciale Diastereoselektivität steigt mit dem sterischen Anspruch des Substituenten R (Tabelle 10). Dies ist analog zu den Beobachtungen, die man im Verlauf der *o*-DPPB-dirigierten Hydroformylierung von chiralen 2-substituierten Allylalkoholen gemacht hat (Schema 35). Ein dazu analoges Modell (Schema 36) lässt sich hier leicht durch Austausch der *o*-DPPB-Gruppe durch die planar-chirale *o*-DPPF-Gruppe



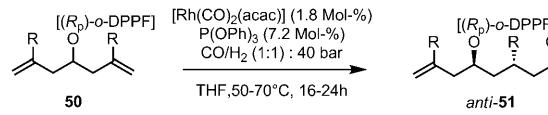
Schema 43. Stereochemisches Modell für die desymmetrisierende Hydroformylierung von *o*-DPPF-Ester **48**.

entwickeln (Schema 43). Auch hier schaut man auf die entsprechenden chelatisierten Rhodium-Alkenkomplexe **A–D**, die als Modelle für die konkurrierenden Übergangszustände des geschwindigkeits- und Selektivitätsbestimmenden Hydrometallierungsschrittes dienen. Für den (*S_P*)-*o*-DPPF-Ester **48** bestimmen die beiden diastereomeren Komplexe **A** und **B** die faciale Diastereoselektivität der Reaktion. Minimierung von $A^{1,2}$ -Spannung begünstigt dabei Komplex **B** und führt zum beobachteten *syn*-Hauptdiastereomer **49**. Reaktion über Chelatkomplex **A**, in dem $A^{1,3}$ -Spannung minimiert wurde, liefert das Nebendiastereomer *anti*-**49**. Da die $A^{1,2}$ -Spannung eine Funktion des sterischen Anspruchs des Substituenten R ist, versteht man, dass die Diastereoselektivität der Reaktion mit der Größe von R steigt. Um die Stereodiskriminierung der diastereotopen Alkengruppen zu verstehen, muss man die Komplexe **C** und **D** gegenüber **A** und **B** betrachten. Um von **A** nach **D** bzw. von **B** nach **C** zu gelangen, muss man entsprechend eine Bindungsrotation (a) vornehmen (Schema 43). Bei der Analyse von **C** und **D** wird deutlich, dass es zu einer starken sterischen Behinderung zwischen den Ferrocenylresten und dem Rhodiumzentrum kommt. Dies macht die perfekte Diastereoselektion der Alkengruppen plausibel.

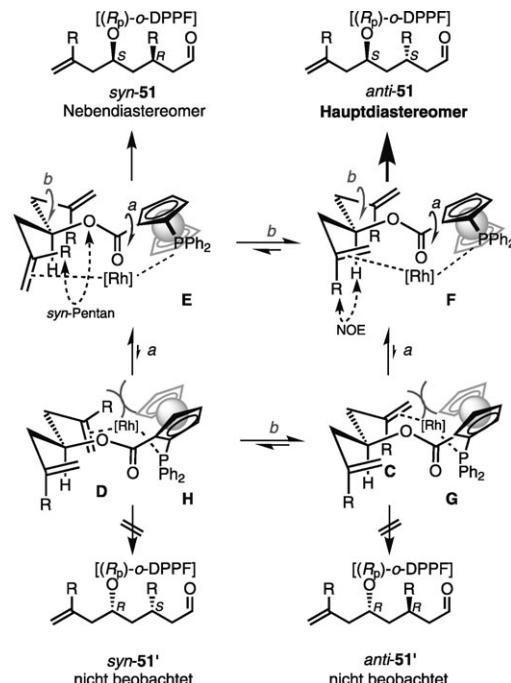
Diallylcarbinol-*o*-DPPF-Ester **50** sind ebenfalls exzellente Substrate für die desymmetrisierende *o*-DPPF-dirigierte Hydroformylierung. Man erhält die entsprechenden *anti*-Aldehyde **51** in guten Ausbeuten, exzellenten Diastereoselektivitäten und in enantiomerenreiner Form (Tabelle 11).^[52]

Ähnlich wie im vorherigen Fall lässt sich der stereochemische Verlauf der *o*-DPPF-dirigierten Hydroformylierung von Diallylcarbinolen durch Vergleich der diastereomeren chelatisierenden Rhodium-Alkenkomplexe **E–H** erklären (Schema 44). So konkurrieren die Komplexe **E** und **F** bei der

Tabelle 11: Desymmetrisierende Hydroformylierung von Diallylcarbinol-*o*-DPPF-Estern **50**.



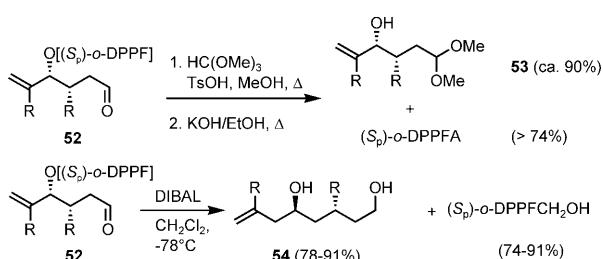
Nr.	R	Ausb. [%]	d.r. <i>syn:anti</i>	ee [%]
1	Me	83	96:4	> 99
2	Et	85	95:5	> 99
3	iPr	84	86:14	> 99
4	Ph	90	94:6	> 99
5	CH ₂ OTBS	80	96:4	> 99



Schema 44. Stereochemisches Modell für die desymmetrisierende Hydroformylierung von *o*-DPPF-Ester **50**.

facialen Diastereoselektion, während ein Vergleich der Stabilitäten der Komplexe **G** und **H** gegenüber **E** und **F** die Diskriminierung der diastereotopen Alkengruppen plausibel macht. Minimierung von *syn*-Pentan Spannung begünstigt das Intermediat **F**, was zum gefundenen Hauptdiastereomer **anti**-**51** führt. Wie im vorherigen Fall sind auch hier die Komplexe **G** und **H** energetisch ungünstig wegen der sterischen Hinderung zwischen der Ferrocenyleinheit und dem Rhodiumzentrum, sodass weder die Bildung des Diastereomers *syn*-**51'** noch *anti*-**51'** beobachtet wird.

Die Entfernung der *o*-DPPF-Gruppe erfolgt durch alkalische Hydrolyse nach Schützung des Aldehyds als Dimethylacetal. Man erhielt die Alkohole **53** in guten Ausbeuten und *o*-DPPFA konnte wiedergewonnen werden. Alternativ kann man die *o*-DPPF-Gruppe reduktiv durch Einwirkung von DIBAL spalten unter Bildung der 1,5-Diole **54** (Schema 45).



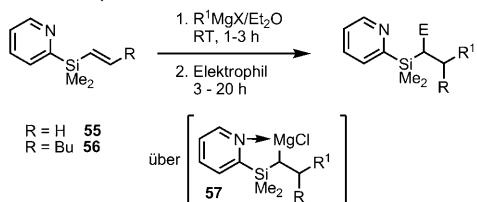
Schema 45. Entfernung und Wiedergewinnung der Katalysator-dirigierenden *o*-DPPF-Gruppe. DPPFA = *ortho*-Diphenylphosphanylferrocencarbonsäure; DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid.

2.2.3. Carbomagnesierung

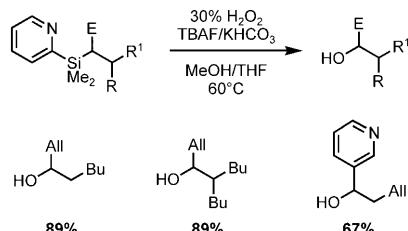
Unter Einsatz der dirigierenden 2-PySiMe₂-Gruppe entwickelten Yoshida et al. eine effiziente Carbomagnesierung von Vinylsilanen.^[53] Das primäre Carbomagnesierungsprodukt – die Grignard-Verbindung **57** – konnte mit verschiedenen Elektrophilen (Allylbromide, Iminiumsalze) entweder direkt abgefangen werden, oder aber in situ in einer nachfolgenden Kumada-Kupplung in Gegenwart eines Palladium-Katalysators mit Aryl- und Hetarylhalogeniden in guten Ausbeuten gekuppelt werden (Tabelle 12).

Wurden die Silanprodukte den Bedingungen einer Tamao-Fleming-Oxidation unterworfen, erhielt man unter Abspaltung der dirigierenden Gruppe die entsprechenden sekundären Alkohole (Schema 46).

Tabelle 12: Dreikomponentenkupplung von Vinylsilanen, Grignard-Reagentien und Elektrophilen.

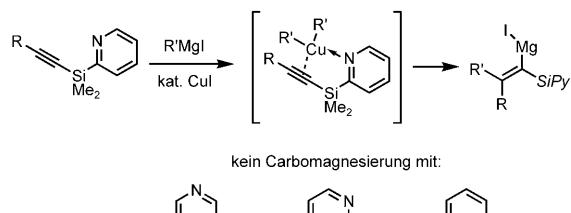


Nr.	Vinylsilan	Grignard-Reagens	Elektrophil	Produkt	Ausb. [%]
1	55	<i>i</i> PrMgCl	AllylBr	PyMe ₂ Si-CH(R)-CH(iPr)	91
2	55	<i>n</i> BuMgCl	AllylBr	PyMe ₂ Si-CH(R)-CH(Bu)	93
3	55	AllylMgBr	AllylBr	PyMe ₂ Si-CH(R)-CH(All)	91
4	56	<i>n</i> BuMgCl	AllylBr	PyMe ₂ Si-CH(R)-CH(Bu) ₂	90
5	55	<i>n</i> BuMgCl	H ₂ C=NMe ₂ ⁺ I ⁻	PyMe ₂ Si-CH(R)-CH(Me ₂ N)	91
6	55	<i>n</i> BuMgCl	PhI, [Pd(PPh ₃) ₄] (5 Mol-%)	PyMe ₂ Si-CH(R)-CH(Ph)	77
7	55	AllylMgBr	3-Brompyridin, [Pd(PPh ₃) ₄] (5 Mol-%)	PyMe ₂ Si-CH(R)-CH(C ₆ H ₄ -CH ₂ Br)	91



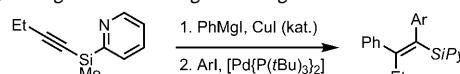
Schema 46. Oxidative Abspaltung der dirigierenden Gruppe. TBAF = *tert*-Butylammoniumfluorid.

Eine verwandte Kupfer-katalysierte Carbomagnesierung von 2-Pyridyl-substituierten Alkinen ergab die entsprechenden Alkenylmagnesium-Reagentien, die unmittelbar in einer nachfolgenden Kumada-Kupplung eingesetzt wurden.^[55] Kontrollexperimente mit den 3- und 4-Pyridylsilylderivaten und einem Phenyl-substituierten Substrat belegen die Rolle des 2-PySiMe₂-Substituenten als dirigierende Gruppe, welche sowohl Reaktivität als auch Regioselektivität kontrolliert (Schema 47, Tabelle 13).



Schema 47. Carbomagnesierung von 2-Pyridylsilyl-substituierten Alkinen.

Tabelle 13: Dirigierte Carbomagnesierung von Alkinen.

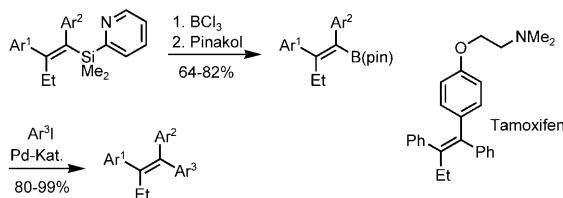


Nr.	Arl	Ausb. [%]	E:Z
1	PhI	80	92:8
2	I-C ₆ H ₄ -OMe	60	92:8
3	I-C ₆ H ₄ -CO ₂ Et	58	94:6

Die Nützlichkeit dieser Methodik wurde durch Herstellung einer Serie von Tamoxifen-analogen tetrasubstituierten Alkenderivaten illustriert (Schema 48). So wurde die 2-Pyridylsilyl-Funktion in einem effizienten Eintopfverfahren in einen Boronsäureester überführt. Dessen Einsatz in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Aryliodiden ermöglichte die Einführung des dritten Arylsubstituenten.^[56,57]

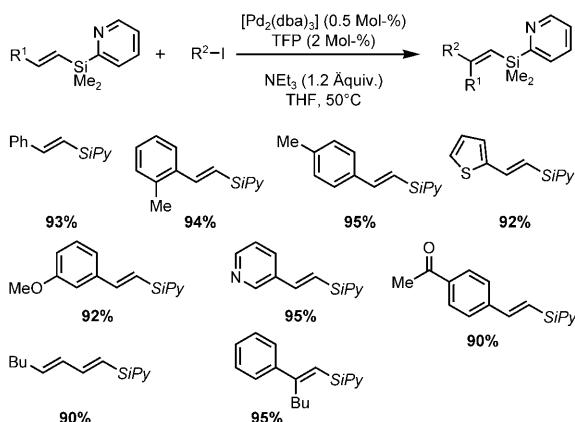
2.2.4. Mizoroki-Heck-Reaktionen

Die Mizoroki-Heck-Kupplung ist als wirkungsvolle Synthesemethode zur Herstellung substituierter Olefine gut eta-



Schema 48. Synthese von tetrasubstituierten Alkenen des Tamoxifen-Typs.

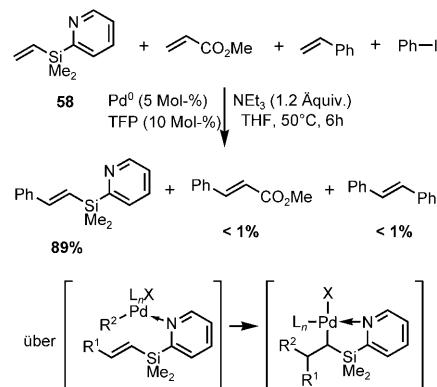
bliert. Nichtsdestotrotz gibt es eine Reihe von Substraten, in denen die Chemo- und Regioselektivität des Carbometallierungsstiftes problematisch sein kann. Hierzu zählen Vinylsilane, die durch Spaltung der C-Si-Bindung zu Nebenreaktionen führen. Verwendet man dagegen die 2-Pyridylmethylsilyl-Gruppe als dirigierenden Gruppe, verläuft die Heck-Reaktion glatt mit einer Reihe elektronisch und strukturell diversifizierter Aryl- und Heteroaryl iodide unter Bildung von di- und trisubstituierten Vinylsilanen in hohen Ausbeuten und mit vollständiger Stereokontrolle (> 99% E in allen Fällen, Schema 49).^[59]



Scheme 49. Mizoroki-Heck-Kupplung mit Pyridyl-substituierten Vinylsilanen. dba = Dibenzylidenacetone; TFP = Tri-2-furylphosphine.

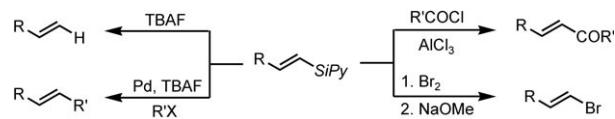
Ein Konkurrenzexperiment zwischen dem Silylpyridylsubstituierten Substrat **58**, Acrylsäuremethylester und Styrol in Gegenwart von Iodbenzol wurde durchgeführt. Unter diesen Bedingungen reagierte ausschließlich **58** zum Heck-Produkt, was die reaktionsbeschleunigende Wirkung der dirigierenden Pyridylgruppe eindrucksvoll zeigt (Schema 50).

Über die Rolle als dirigierende Gruppe hinaus kann die Pyridylsilylfunktion auch als „Phase-Tag“ dienen und so eine einfache Reinigung der Produkte ermöglichen.^[59b] Eine einfache Säure/Base-Behandlung ermöglicht es, die Produkte in 95 % Reinheit zu isolieren. Darüber hinaus lässt sich auch der Palladiumkatalysator wiedergewinnen. Die Entfernung der Pyridylsilylgruppe gelingt durch Protodesilylierung mit TBAF. Die erhaltenen Vinylsilanprodukte können aber auch über eine Hiyama-Kupplung oder durch Reaktion mit verschiedenen Elektrophilen weiterfunktionalisiert werden. So liefert die Umsetzung mit Säurechloriden in Gegenwart von



Scheme 50. Konkurrenzexperiment zur Rolle der Pyridylsilylgruppe als dirigierende Gruppe in der Heck-Reaktion.

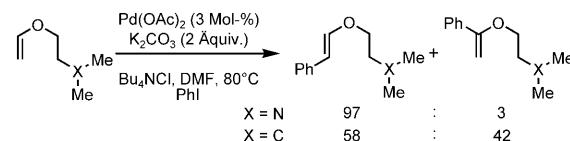
Aluminiumtrichlorid entsprechende Enone, während die Addition von Brom und nachfolgende β -Eliminierung induziert durch Natriummethanolat zu den *trans*-Bromolefinen führt (Schema 51).



Scheme 51. Entfernung der 2-PyMe₂Si-Gruppe.

Heck-Reaktionen von Vinyletheren zeigen geringe Regioselektivitäten. Bringt man dagegen eine geeignete Donorfunktion wie ein Amin in 5-Position ein, ermöglicht dies eine hoch regioselektive β -Arylierung von Enolethern mit Aryliodiden, -bromiden und -triflaten.^[60,61]

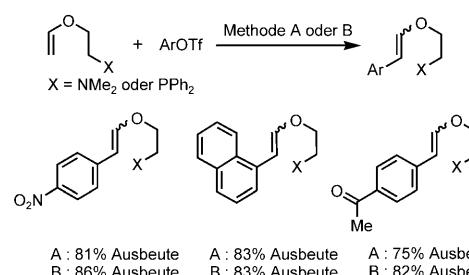
Ein Vergleich der Reaktivitäten des Amin-funktionalisierten Substrats mit dem entsprechenden Kohlenstoff-Analogon zeigt den starken dirigierenden Effekt der Aminfunktion (Schema 52).



Scheme 52. Einfluss der Aminfunktion auf die Regioselektivität der Heck-Reaktion.

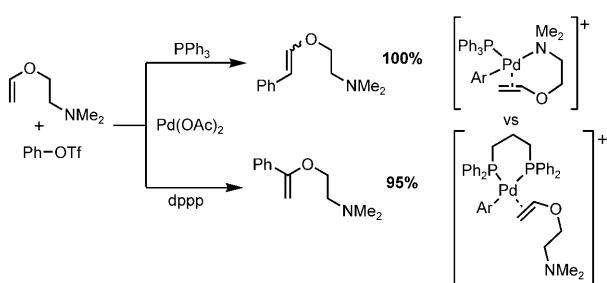
Sowohl tertiäre Amine als auch Phosphine können als dirigierende Funktionen dienen. Auf diese Weise gelingt die β -Arylierung mit funktionalisierten Aryltriflaten in guten Ausbeuten und exzellenten Regioselektivitäten (Schema 53).

Die Regioselektivität der Carbometallierung lässt sich auch durch die Wahl des Phosphinliganden steuern. So erfolgt in Gegenwart des einzähnigen Liganden Triphenylphosphin eine selektive β -Arylierung während mit dem zweizähnigen dppp-Liganden das α -arylierte Produkt in hohen Ausbeuten erhalten wird (Schema 54). Die Enolether können leicht in



Methode A : X = PPh₃, Pd(OAc)₂ (2 Mol-%), PPh₃ (28 Mol-%), Protonenschwamm, DMF, 80°C
Methode B : X = NMe₂, Pd(OAc)₂ (3 Mol-%), NEt₃ (2 Äquiv.), DMF, 80°C

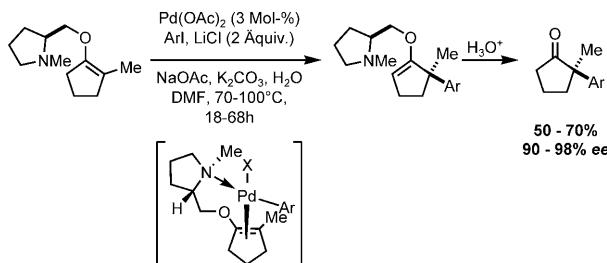
Schema 53. Selektive β-Arylierung von Enolethern.



Schema 54. Umschalten der Regioselektivität durch Ligandenkontrolle.

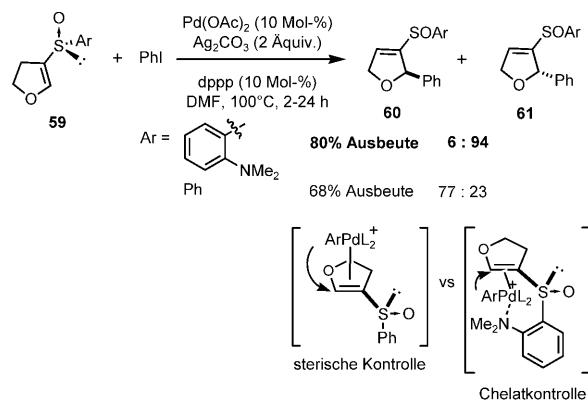
Gegenwart von Säure zu den entsprechenden Carbonylderivaten gespalten werden. Vermutlich ist im Falle des Pd/PPh₃-Katalysators die dirigierende Aminfunktion in der Lage, effizient mit dem einzähnigen Triphenylphosphin um eine Koordinationsstelle am Palladiumzentrum zu konkurrieren, sodass eine dirigierte Carbometallierung zum β-Arylierungsprodukt führt. Die höhere Bindungskonstante des Chelatliganden dppp unterdrückt eine Koordination der dirigierenden Aminfunktion an das Palladiumzentrum, und so erfolgt die Carbopalladierung sterisch kontrolliert zum α-Arylierungsprodukt.

Der Einbau einer chiralen dirigierenden Aminfunktion ermöglicht die asymmetrische α-Arylierung von Cyclopentanonen.^[62] So erzielte man mit einer vom Prolin abgeleiteten tertiären Pyrrolidinfunktion sehr gute Regio- und Stereokontrolle, und nach Säurespaltung der Enolether wurden die Cyclopentanone in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Die Reaktion gelingt mit *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierten Aryliodiden (Schema 55).



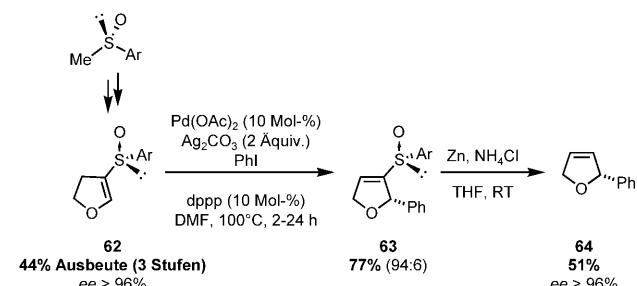
Schema 55. Chelatkontrollierte asymmetrische Heck-Arylierung.

Eine andere dirigierende Gruppe zur Steuerung des stereochemischen Verlaufs der Heck-Reaktion ist ein chirales Sulfoxid mit einem *N,N*-Dimethylaminophenyl-Substituenten.^[63] So erhält man ausgehend von den chiralen Sulfoxiden **59** durch Umsetzung mit Iodbenzol in Gegenwart eines Palladium-Katalysators die 2-Aryl-2,5-dihydrofurane **61** in beachtlicher Diastereoselektivität. Eine deutlich geringere Diastereoselektivität findet man, wenn der *ortho*-Dimethylaminophenyl-Substituent durch eine Phenylgruppe ausgetauscht wurde, was dessen Rolle als dirigierende Funktion nahelegt (Schema 56).



Schema 56. Eine chirale dirigierende Sulfoxidgruppe in der stereoselektiven Mizoroki-Heck-Reaktion.

Um optisch reine Produkte zu erhalten, wurde auch das enantiomerenreine Sulfoxid **62** hergestellt (44 % Ausbeute, ee > 96 %) und den Reaktionsbedingungen einer Heck-Reaktion in Gegenwart von Iodbenzol ausgesetzt (Schema 57). Die Abspaltung der Sulfoxidgruppe vom Produkt gelang unter reduktiven Bedingungen und lieferte das 2-Phenyl-2,5-dihydrofuran **64** (51 % Ausbeute, ee > 96 %).

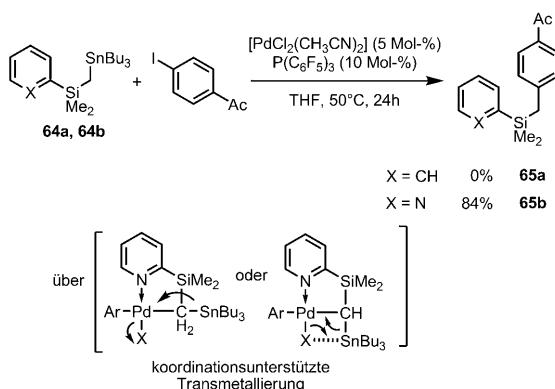


Schema 57. Synthese enantiomerenreiner 2,5-Dihydrofurane.

2.3. Dirigierte Kreuzkupplungen

2.3.1. Stille-Kupplung

Stille-Kupplungen mit Alkylstannanen sind in der Regel keine einfachen Reaktionen, da der entsprechende Transmetallierungsschritt zu langsam ist. Verwendet man jedoch das 2-PyMe₂Si-funktionalisierte Alkylstannan **64b**, gelingt die Stille-Kreuzkupplung mit Aryliodiden glatt (Schema 58). Bei

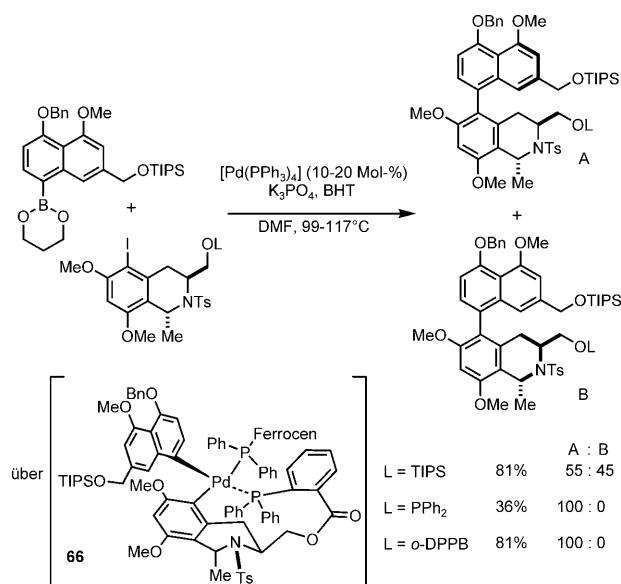


Schema 58. Dirigierte Stille-Kreuzkupplung.

Verwendung des Alkylstannans, in dem die Pyridylgruppe durch einen Phenylsubstituenten ersetzt wurde (**64a**), blieb die Stille-Reaktion aus. Demzufolge wirkte auch hier die 2-PyMe₂Si-Gruppe als dirigierende Gruppe, die vermutlich den geschwindigkeitsbestimmenden Transmetallierungsschritt beschleunigt.^[64]

2.3.2. Suzuki-Kupplung

Eine *o*-DPPB-dirigierte atropdiastereoselektive Suzuki-Biaryl kupplung wurde von Lipshutz et al. auf dem Weg zur Synthese von Korupensamin A, einem Alkaloid mit hoher antiviraler Aktivität, entwickelt (Schema 59).^[65] Erste Versuche mit dem TIPS-substituierten Aryliod zeigten, dass sterische Faktoren alleine nicht genügen, um ausreichende Atropdiastereoselektivität im Kupplungsschritt zu erzielen. Höhere Diastereoselektivitäten erhielt man beim Austausch der TIPS-Funktion durch ein Diphenylphosphinit, allerdings war die Ausbeute unbefriedigend. Das beste Ergebnisse wurde nach Anknüpfung der *o*-DPPB-Gruppe erzielt, welche



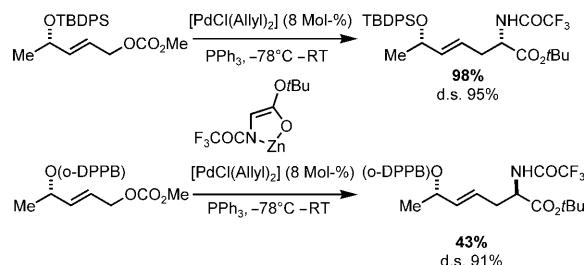
Schema 59. Biaryl kupplung, unterstützt durch die dirigierende *o*-DPPB-Gruppe. TIPS = Triisopropylsilyl; BHT = Butylhydroxytoluol.

das gewünschte Atropisomer in guter Ausbeute und exzellerter Stereokontrolle zugänglich machte. Als der selektivitätsbestimmende Schritt wurde die reduktive Eliminierung aus dem Chelatintermediat **66** vorgeschlagen (Schema 59).

2.4. Andere dirigierte Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen

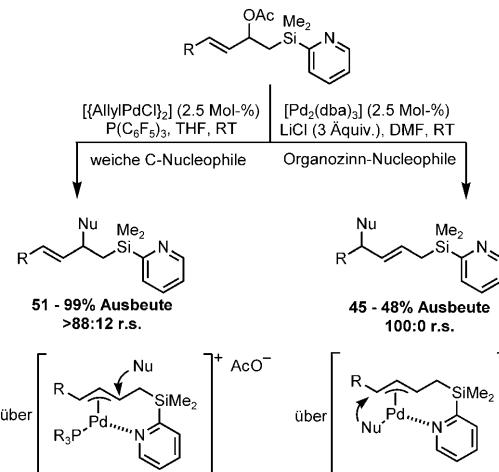
2.4.1. Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

Basierend auf älteren Arbeiten von Kraft und Kocovsky,^[66] haben Kazmaier et al. eine substratdirigierte allylische Alkylierung mit chelatisierten Zinkenolaten als Nucleophile entwickelt. In Abhängigkeit von der verwendeten O-Schutzgruppe erhielt man gute 1,5-Stereoinduktion. Während eine TBDPS-Schutzgruppe vermutlich unter passiver Substratkontrolle in hoher Diastereoselektivität das *syn*-Produkt lieferte, konnte man mit der katalysatordirigierenden *o*-DPPB-Gruppe den stereochemischen Verlauf zum entsprechenden *anti*-Diastereomer umdrehen (Schema 60).^[67]



Schema 60. Diastereoselektive Allylierung mit und ohne dirigierende Gruppe.

Die Regioselektivität der allylischen Substitution lässt sich mithilfe der 2-PyMe₂Si-Gruppe steuern.^[68] Je nach Art des verwendeten Nucleophils kann man zu beiden Regioisomeren in hoher Selektivität gelangen (Schema 61). Weiche Nucleophile wie Malonate addieren ausschließlich am stericus gehinderteren Allylterminus. Dies ist für die Palladium-

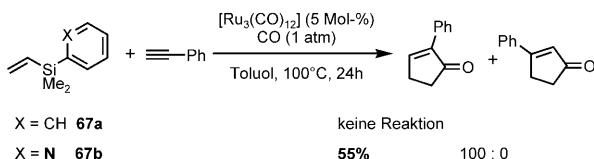


Schema 61. Durch 2-PyMe₂Si gesteuerte regioselektive Palladium-katalysierte allylische Substitution.

katalysierte allylische Substitution unüblich und wird hier auf die Chelatwirkung der dirigierenden Gruppe zurückgeführt. So führt diese zu einer Verzerrung des Allylliganden, was eine erhöhte positive Partialladung am sterisch gehinderten Allylterminus und damit höhere Reaktivität induziert.^[69] Bei Verwendung von Zinnorganylen als Nucleophile kommt es zur Addition am entgegengesetzten Allylterminus. Dies deutet auf einen Wechsel des Reaktionsmechanismus hin. So dürfte hier der erste Schritt eine Transmetallierung des Nucleophils von Zinn auf das Palladiumzentrum sein. Von diesem wird im Zuge der reduktiven Eliminierung das Nucleophil auf den sterisch weniger gehinderten Allylterminus gelenkt (Schema 61).

2.4.2. Pauson-Khand-Reaktionen

Während zahlreiche intramolekulare Pauson-Khand-Reaktionen bekannt sind, ist die Durchführung entsprechender intermolekularer Reaktionen hinsichtlich Chemo- und Regioselektivität schwierig. Itami und Yoshida zeigten, dass unter Einsatz der 2-PyMe₂Si-Funktion als dirigierender Gruppe eine Ruthenium-katalysierte Pauson-Khand-Reaktion des Vinylsilans **67b** mit Phenylacetylen unter vollständiger Regiokontrolle zum 2-Phenyl-substituierten Cyclopentenon gelingt.^[70] Ein Kontrollexperiment mit dem nicht zur Koordination befähigten Phenyl-substituierten Silan **67a** bestätigte die Rolle der Pyridylsilylgruppe als katalysatordirigierende Funktion. Interessanterweise kommt es unter den Reaktionsbedingungen zur spurlosen Entfernung der dirigierenden Gruppe (Schema 62).

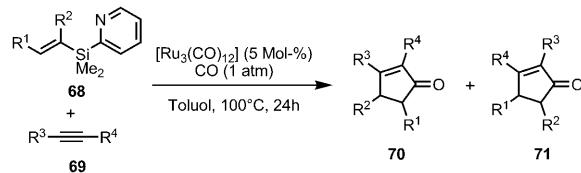


Schema 62. Einfluss der dirigierenden Gruppe in der intermolekularen Pauson-Khand-Reaktion.

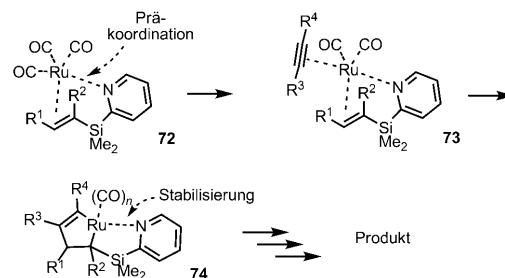
Auch mit substituierten Vinylsilanen konnten die entsprechenden Cyclopentenone mit guter Regioselektivität erhalten werden. Es sei darauf hingewiesen, dass diese Produkte bislang nicht in Pauson-Khand-Reaktionen unter klassischen Bedingungen herstellbar sind (Tabelle 14).

Eine mechanistische Erklärung für die gefundene Regioselektivität geht von einer Chelatkoordination des Vinylsilans über den Pyridyl-Stickstoff und die Alkenfunktion aus (Komplex **72**, Schema 63). Aufgrund des Chelateffekts kann das Alken effizient mit CO als Ligand konkurrieren. Im zweiten Schritt kommt es zur Alkinkoordination unter Bildung von **73**. Die nachfolgende oxidative Kupplung legt die Regiochemie der Reaktion fest, und man erhält über den Metallacyclus **74**, CO-Insertion und finale reduktive Eliminierung das beobachtete Produkt.

Tabelle 14: Katalytische intermolekulare Pauson-Khand-Reaktion mit substituierten Vinylsilanen und Alkinen.



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. [%]	70:71
1	H	H	Ph	Ph	88	—
2	H	H	Me	Ph	75	100:0
3	C ₄ H ₉	H	H	Ph	41	100:0
4	H	Me	H	C ₆ H ₁₃	40	62:38



Schema 63. Einfluss der dirigierenden Gruppe auf den Reaktionsmechanismus der Pauson-Khand-Reaktion.

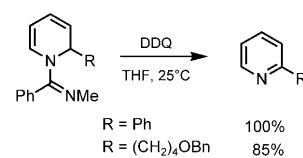
2.5. Dirigierte Reaktionen mit metallorganischen Nucleophilen

2.5.1. 1,2-Additionen

Über eine dirigierte regio- und stereoselektive Synthese von 2-substituierten Dihydropyridinen wurde 2001 von Charette et al. berichtet. Dabei geht man aus von *N*-Pyridinium-imidaten, in denen das freie Elektronenpaar der Imidatfunktion ideal ausgerichtet ist, um ein Organometallreagens in die 2-Position des Pyridinringes zu lenken. Die Substrate sind leicht durch Umsetzung von *N*-Methylbenzamid mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin zugänglich.^[71] Eine Vielzahl an Organomagnesium- und Organokupfer-Reagentien konnten erfolgreich addiert werden, und man erhielt die gewünschten 1,2-Dihydropyridine in guten Ausbeuten und mit hohen Regioselektivitäten (Tabelle 15).

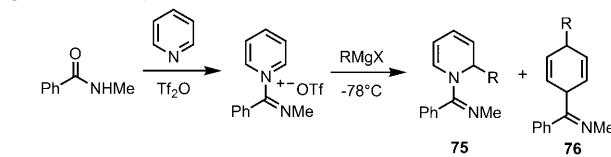
Die Oxidation der Dihydropyridine mit DDQ ergab die entsprechenden Pyridine unter gleichzeitiger Abspaltung der dirigierenden Gruppe (Schema 64).

Mithilfe einer von S-Valinol abgeleiteten chiralen dirigierenden Gruppe sind auch chirale 2-substituierte Piperidine



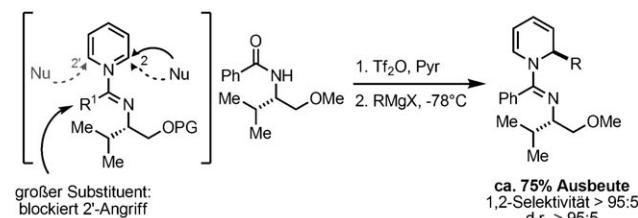
Schema 64. Oxidation von 1,2-Dihydropyridinen. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon.

Tabelle 15: Addition von Organomagnesium- und Organokupfer-Reagentien an *N*-Pyridiniumimidate.



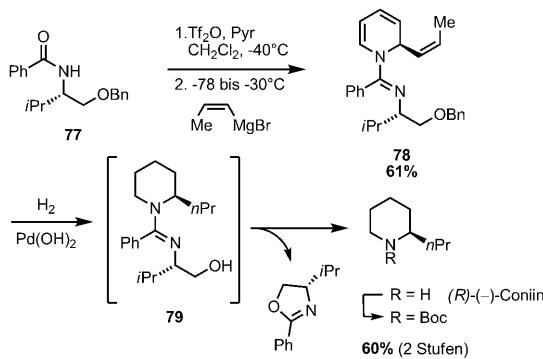
Nr.	RMgX	75:76	Ausb. [%]
1	MeMgBr	>95:5	83
2	PhMgBe	>95:5	84
3	MgBr	>95:5	86
4	EtMgBr	90:10	74
5	EtCuCNMgBr	92:8	65
6	2-FurylMgBr	>95:5	96
7	BnO $\text{CH}_2\text{CuCNMgBr}$	94:6	76

in guter optischer Reinheit zugänglich. Von den beiden möglichen Angriffswegen auf die diastereotopen 2- und 2'-Positionen des Pyridins (Schema 65) blockiert der R¹-Substituent die 2'-Position, während der Angriff an C2 ideal durch die Amidinfunktion gesteuert werden kann. Dabei wird das Nucleophil aus sterischen Gründen bevorzugt von der dem Isopropylsubstituenten gegenüberliegenden Seite auf das Pyridinsystem gelenkt.



Schema 65: Diastereoselektive Addition mithilfe einer chiralen dirigierenden Imidatgruppe.

Die Nützlichkeit der Methode wurde anhand der Totalsynthese von (–)-Coniin gezeigt, das in nur zwei Syntheseschritten ausgehend vom Amid 77 zugänglich war (Schema 66).^[72] So wurde im Eintopfverfahren zunächst das chirale Amidin an Pyridin geknüpft und anschließend das Propenyl-Grignard-Reagens addiert. Die katalytische Hy-

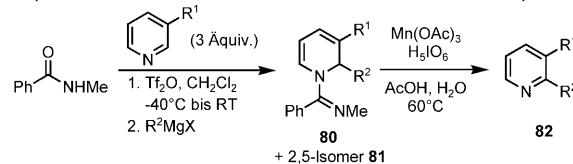


Schema 66: Synthese von (R)-(-)-Coniin.

drierung lieferte das Piperidinsystem unter gleichzeitiger Abspaltung des Auxiliars als entsprechendes Oxazolin unter Bildung von (R)-(-)-Coniin.

Der gleiche Reaktionstyp wurde auch zur Synthese von 2,3-disubstituierten Pyridinen genutzt, indem man von entsprechend 3-substituierten Pyridiniumsalzen ausging.^[73] Auch hier erhielt man die Additionsprodukte in guten Ausbeuten und Regioselektivitäten (Tabelle 16). Hier stellte sich allerdings der Oxidationschritt zu den Pyridinen als problematisch

Tabelle 16: Dirigierte Addition von Grignard-Reagentien an 3-substituierte Pyridiniumsalze und Oxidation zu 2,3-disubstituierten Pyridinen.



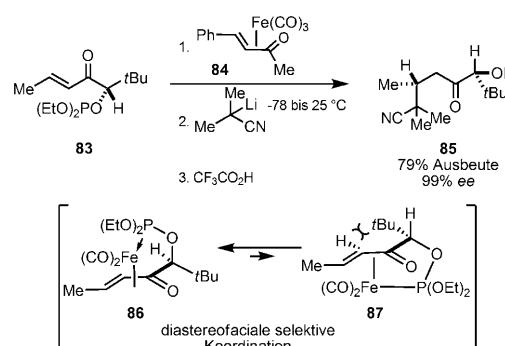
Nr.	R ¹	R ²	80:81	Ausb. 80 [%]	Ausb. 82 [%]
1	Me	Me	89:11	80	81
2	Me	Ph	79:21	72	80
3	OMe	Me	>95:5	100	—
4	OMe	Ph	>95:5	94	94
5	Cl	Me	95:5	85	63
6	Cl	Ph	78:22	66	91
7	Br	Me	92:8	80	57

heraus. Dieses Problem ließ sich durch Verwendung von Periodsäure in Gegenwart substöchiometrischer Mengen an Manganacetat als Oxidationsmittel lösen. Mit diesem Reagens erhielt man die 2,3-disubstituierten Pyridine 82 in guten Ausbeuten.

Eine diastereoselektive Variante dieser Reaktion fand Anwendung in der Synthese von zwei Verbindungen ((–)-L-733,061 und (–)-CP-99,994) einer neuen Klasse von hoch potenten nichtpeptidischen Substanz-P-Antagonisten.^[74]

2.5.2. 1,4-Additionen

Eine dirigierte konjugierte Addition an Phosphit-funktionalisierte Enone 83 wurde von Helquist et al. entwickelt (Schema 67). Dazu werden die Substrate 83 durch Umset-

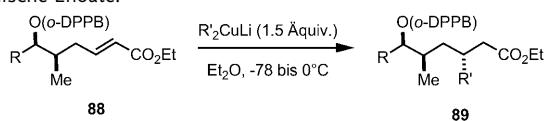


Schema 67: Phosphit-gesteuerte konjugierte Addition an Enon 83.

zung mit dem Eisenkomplex **84** und Verdrängung des Benzylidenaceton-Liganden chelatartig über Enon und Phosphitfunktion an das Eisenzentrum gebunden. Von den möglichen diastereomeren Komplexen ist aus sterischen Gründen **86** wohl am günstigsten. Durch die diastereofaciale selektive Koordination an Eisen ist einer der diastereotopen Enon-Halbräume blockiert, und der Angriff des Nucleophils α -Lithioisobutyronitril erfolgt als 1,4-Addition von der dem Eisenzentrum gegenüberliegenden Seite. Nach saurer Abspaltung der Phosphitfunktion erhielt man das Addukt **85** in guter Ausbeute und in diastereo- und enantiomerenreiner Form (Schema 67).

Auch die *o*-DPPB-Gruppe kann als dirigierende Gruppe bei der Addition von Cupraten an acyclische Enoate eingesetzt werden.^[76] Enoate vom Typ **88** sind dabei effizient durch Kombination der zuvor beschriebenen *o*-DPPB-dirigierten stereoselektiven Hydroformylierung gefolgt von einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinition zugänglich. Von δ -Methyl-substituierten Enoaten ist bekannt, dass diese im Allgemeinen nur stereounselektiv Dimethylcuprat addieren.^[77] Demgegenüber verläuft die konjugierte Addition von Dialkylcupraten an die Enoate **88** glatt in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten unter Bildung der *anti*-1,4-Additionsprodukte **89** (Tabelle 17).

Tabelle 17: *o*-DPPB-dirigierte konjugierte Addition von Cupraten an acyclische Enoate.



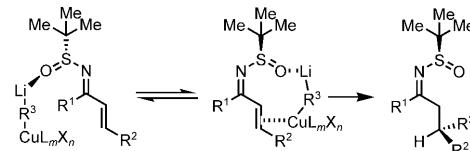
Nr.	R	R'	Ausb. [%]	d.r.
1	iPr	Me	93	95:5
2	iPr	nBu	68	95:5
3	iPr	CH=CH ₂	61	80:20
4		Me	68	95:5
5		Me	71	86:14
6		Me	60	85:15
7		Me	75	95:5

Auch *tert*-Butylsulfinylimine haben sich als effiziente dirigierende Gruppen für die konjugierte Addition von Cupraten an α,β -ungesättigte Systeme erwiesen.^[79] Die Einführung der Sulfinylimingruppe erfolgt durch Titan(IV)-vermittelte Kondensation der entsprechenden ungesättigten Aldehyde und Ketone mit dem zugrunde liegenden chiralen Sulfonamid. Die auf diese Weise erhaltenen enantiomerenreinen Sulfinylimine gingen glatt entsprechende konjugierte Additionen mit Yamamoto- und Gilman-Cupraten ein. Für sowohl cyclische als auch acyclische Systeme wurden gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Konjugierte Addition an chirale α,β -ungesättigte Sulfinylimine.

Nr.	R ³ [Cu]	Lösungsmittel	Produkt	Ausb. [%]	d.r.
1	Bu ₂ CuCN BF ₃ ·OEt ₂	THF		68	93:7
2	Bu ₂ CuCN BF ₃ ·OEt ₂	THF		76	92:8
3	Me ₂ CuLi	Et ₂ O		70	85:15
4	Me ₂ CuLi	Et ₂ O		91	96:4
5	Me ₂ CuLi	Et ₂ O		55	87:13

Die gefundene faciale Diastereoselektivität der 1,4-Addition kann mit dem in Schema 68 gezeigten Modell erklärt werden. Dabei kann von den miteinander im Gleichgewicht stehenden Iminoisomeren nur das *Z*-Isomer über Koordination des Sulfoxids an das Cupratreagens dessen diastereofaciale Angriff steuern.^[80]



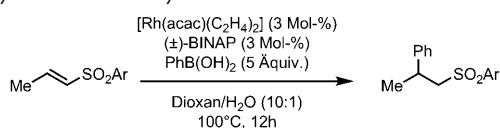
Schema 68. Modell für den Ursprung der facialem Diastereoselektion.

Auch Rhodium-katalysierte konjugierte Additionen von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Sulfone unter Verwendung einer chelatisierenden *ortho*-Pyridylsulfon-Funktion sind bekannt.^[81] Dabei hat die Anwesenheit der dirigierenden Funktion einen stark reaktionsbeschleunigenden Effekt. Weder das entsprechende Phenyl- noch das entsprechende *para*-Pyridyl-Derivat ergaben das Additionsprodukt (Tabelle 19).

In Gegenwart des chiralen Liganden (*S,S*)-Chiraphos konnten die entsprechenden Additionsprodukte in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden (76–92 % ee, Tabelle 20).

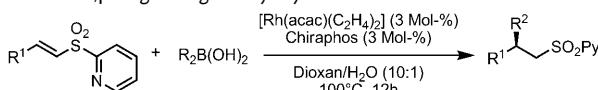
Ausgehend von β,β -disubstituierten α,β -ungesättigten 2-Pyridylsulfonen und Alkenylboronsäuren gelang der katalytische enantioselektive Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren (Tabelle 21).^[82]

Tabelle 19: Rhodium-katalysierte Reaktion unterschiedlich substituierter Propenylsulfone mit Phenylboronsäure.



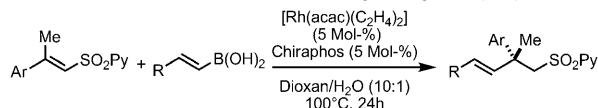
Nr.	Ar	Umsatz [%]
1	Ph	< 2
2		> 98
3		< 2

Tabelle 20: Enantioselektive Rhodium-katalysierte Addition von Boronsäuren an α,β -ungesättigte 2-Pyridylsulfone.



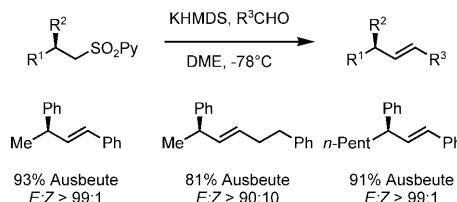
Nr.	R ¹	R ²	Ausb. [%]	ee [%]
1	Me	Ph	97	81
2	Me	p-F-C ₆ H ₄	98	84
3	Me	p-MeO-C ₆ H ₄	89	77
4	n-Pent	Ph	98	84
5	n-Pent	p-F-C ₆ H ₄	94	87
6	n-Pent	p-MeO-C ₆ H ₄	92	81
7	iPr	Ph	93	78
8	iPr	p-F-C ₆ H ₄	93	85
9	iPr	p-MeO-C ₆ H ₄	74	76
10	β -Naph	Ph	96	87
11	β -Naph	p-F-C ₆ H ₄	97	92
12	β -Naph	p-MeO-C ₆ H ₄	84	85

Tabelle 21: Rhodium-katalysierte konjugierte Addition von Alkenylboronsäuren an β,β -disubstituierte α,β -ungesättigte 2-Pyridylsulfone.



Nr.	R ¹	R ²	Ausb. [%]	ee [%]
1	Ph	Ph	60	94
2	Ph	Me	41	89
3	Ph	Bn	43	> 99
4	p-Cl-C ₆ H ₄	Ph	55	92
5	p-Cl-C ₆ H ₄	Me	59	90
6	p-Cl-C ₆ H ₄	Bn	71	88

Die auf diese Weise erhaltenen Sulfone mit stereogenem Zentrum in β -Position sind nützliche Bausteine in der organischen Synthese aufgrund ihrer vielfältigen Transformationsmöglichkeiten. Zum Beispiel lässt sich die Pyridylsulfonylgruppe im Zuge einer Julia-Kocienski-Olefinition unter Aufbau der entsprechenden *E*-Alkene glatt und in guten Diastereoselektivitäten eliminieren. Die Ausbeuten sind gut und eine Racemisierung des β -Stereozentrums bleibt aus (Schema 69).



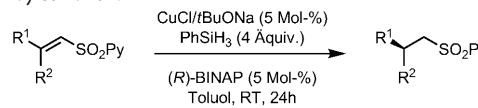
Schema 69: Eliminierung der Pyridylsulfonylgruppe durch Julia-Kocienski-Olefinition.

Die gleichen *ortho*-Pyridyl-funktionalisierten α,β -unge-sättigten Sulfone gehen auch eine effiziente Kupfer/BINAP-katalysierte konjugierte enantioselektive Reduktion mit Phenylsilan als stöchiometrischem Reduktionsmittel ein (Schema 70, Tabelle 22).^[83] Die Reaktion lässt sich auf diverse Substrate erfolgreich anwenden, wobei *E*- und *Z*-Ste-reoisomere zu entgegengesetzten Enantiomeren führen.



Schema 70: Kontrollexperiment zum Einfluss der dirigierenden Gruppe.

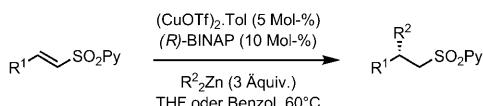
Tabelle 22: Enantioselektive konjugierte Reduktion von α,β -ungesättigten 2-Pyridylsulfonen.



Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]	ee [%]
1	Ph-CH(Me)-CH=CH-SO2Py (<i>E</i>)	Ph-CH(Me)-CH2-CH2-SO2Py (<i>S</i>)	92	93
2	Et-CH(Me)-CH=CH-SO2Py (<i>Z</i>)	Et-CH(Me)-CH2-CH2-SO2Py (<i>R</i>)	92	91
3	OTHP-CH(Me)-CH=CH-SO2Py (<i>E</i>)	OTHP-CH(Me)-CH2-CH2-SO2Py (<i>S</i>)	89	91
4	THPO-CH(Me)-CH=CH-SO2Py (<i>Z</i>)	THPO-CH(Me)-CH2-CH2-SO2Py (<i>R</i>)	91	91
5	tBu-CH(Me)-CH=CH-SO2Py (<i>E</i>)	tBu-CH(Me)-CH2-CH2-SO2Py (<i>S</i>)	93	91
6	(<i>E</i>)	(<i>S</i>)	93	90

In Gegenwart eines Kupfer/BINAP-Katalysators gelang auch eine enantioselektive konjugierte Addition von Dialkylzinkreagentien (Tabelle 23).^[84] Kontrollexperimente bestätigen auch hier, dass für den Erfolg der Reaktion eine dirigierende 2-Pyridylfunktion vorhanden sein muss.

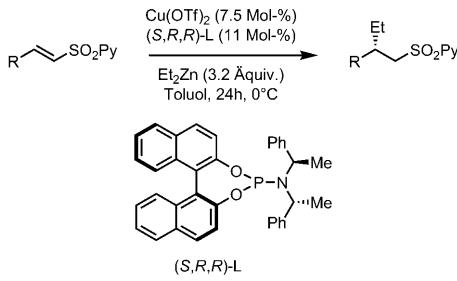
Tabelle 23: Kupfer-katalysierte Addition von Dialkylzinkreagentien an β -monosubstituierte Vinylsulfone.



Nr.	R ¹	R ²	Ausb. in Benzol (in THF) [%]	ee in Benzol (in THF) [%]
1	Ph	Et	93 (72)	92 (98)
2	p-MeO-C ₆ H ₄	Et	80 (61)	91 (98)
3	p-CF ₃ -C ₆ H ₄	Et	83 (57)	84 (94)
4	2-Naph	Et	77 (63)	88 (97)
5	iPr	Et	67 (55)	93 (96)
6	Me	Et	92 (93)	93 (88)
7	Ph	nBu	53	90
8	Ph	PhCH ₂ CH ₂	72	90

Der gleiche Reaktionstyp lässt sich auch mit einzähnigen Phosphoramiditen als chiralem Steuerliganden unter etwas milderden Reaktionsbedingungen durchführen (Tabelle 24).^[85]

Tabelle 24: Asymmetrische konjugierte Addition von Diethylzink an α,β -ungesättigte 2-Pyridylsulfone.



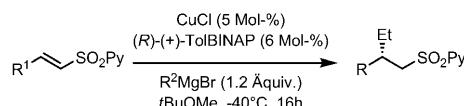
Nr.	R	Ausb. [%]	ee [%]
1	Ph	70	92
2	o-Cl-C ₆ H ₄	85	70
3	m-Cl-C ₆ H ₄	66	84
4	p-MeC ₆ H ₄	46	92
5	p-CF ₃ -C ₆ H ₄	84	96
6	p-Br-C ₆ H ₄	86	96
7	2-Naph	83	93

Ebenso gelingt die Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Grignard-Reagentien an 2-Pyridyl-funktionalisierte Sulfone.^[86] Hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhielt man mit TolBINAP als chiralem Liganden für eine Reihe unterschiedlicher Substrate (Tabelle 25). Auch hier war die Anwesenheit der 2-Pyridyl-Gruppe für einen glatten Reaktionsverlauf essentiell.

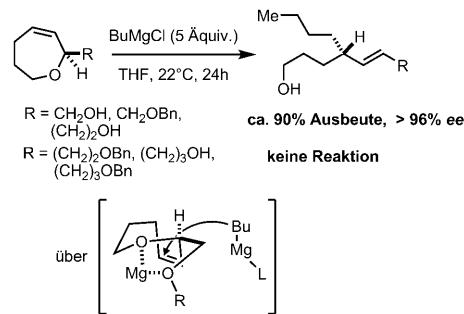
2.5.3. Allylische Substitution

Die diastereoselektive allylische Substitution an cyclischen Allylthern wie Oxepinen und Oxocenen wird durch geeignet positionierte Lewis-basische dirigierende Gruppen unterstützt (Schema 71).^[87] Diese dirigierenden Gruppen sind Bestandteil des Substituenten R am allylischen Stereozen-

Tabelle 25: Asymmetrische konjugierte Addition verschiedener Grignard-Reagentien an α,β -ungesättigte Sulfone.



Nr.	R ¹	R ²	Ausb. [%]	ee [%]
1	n-Pent	Et	97	93
2	iBu	Et	88	94
3	iPr	Et	93	88
4	Cy	Et	94	94
5	TBDPSOC ₂ H ₄	Et	91	92
6	PhCH ₂ CH ₂	Et	91	93
7	n-Pent	Me	80	89
8	n-Pent	nBu	88	93
9	n-Pent	PhCH ₂ CH ₂	87	87
10	n-Pent	But-3-enyl	95	94



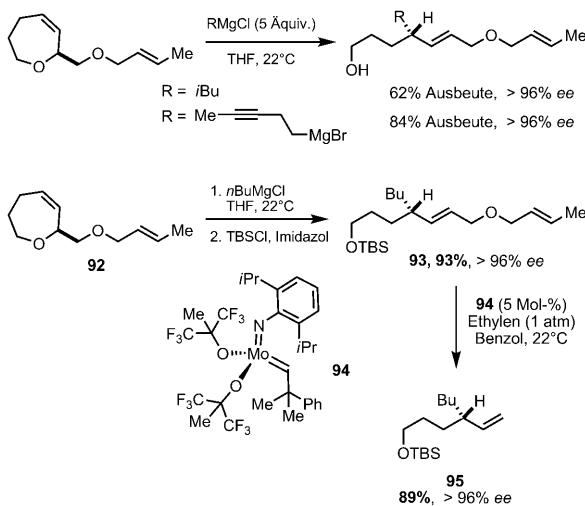
Schema 71. Diastereoselektive allylische Substitution an Oxepinen.

trum, und ihre Anwesenheit ist essentiell, um hohe Selektivität zu erzielen. Ein Modell für die Rolle dieser Gruppen im Verlauf der allylischen Substitution mit Grignard-Reagentien ist in Schema 71 gezeigt. Dabei wird die Reaktivkonformation des Allylathers durch Chelatkomplexierung mit einem Lewis-sauren Mg²⁺-Zentrum festgelegt und gleichzeitig die Abgangsgruppenqualität der Etherfunktion gesteigert.

Da die Lewis-basische dirigierende Seitenkette nicht unbedingt im finalen Produkt gewünscht ist, hat man eine Methode entwickelt, um diese wieder zu entfernen. Dies gelingt bei Verwendung eines Crotylathers als dirigierender Seitenkette, die ebenfalls in sehr guten Selektivitäten mit Grignard-Reagentien zu den entsprechenden Substitutionsprodukten abreaktiert. Durch Einwirkung des Schrock-Katalysators kann man im Zuge einer Ringschlussmetathese die dirigierende Gruppe elegant entfernen (Schema 72).

3. Stöchiometrische Verwendung dirigierender Abgangsgruppen

Einer der Hauptnachteile von entfernbaren dirigierenden Gruppen in der organischen Synthese ist die Notwendigkeit zusätzlicher Syntheseschritte zur Einführung und Abspaltung dieser Gruppen. Eine Möglichkeit, die Anzahl zusätzlicher Syntheseschritte zu reduzieren, ist die simultane Verwendung der dirigierenden Gruppe als Abgangsgruppe, die zugleich



Schema 72. Entfernung der dirigierenden Gruppe in einer Ringschluss-metathese.

auch den regio- und stereochemischen Verlauf der Reaktion steuern sollte. Dieses Konzept wurde erfolgreich in der allylischen und propargylychen Substitution unter Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren und metallorganischen Reagentien genutzt.

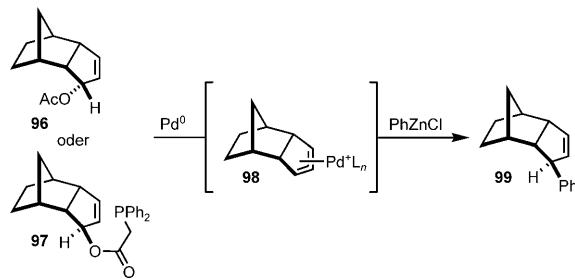
3.1. Allylische Substitution

3.1.1. Palladium-katalysierte allylische Substitution

Die Palladium-katalysierte allylische Substitution unter Verwendung „harter“ Organometallnucleophile verläuft in der Regel über einen *anti-syn*-Mechanismus unter Konfigurationsumkehr. So greift der Palladium(0)-Katalysator das Allylektrophil zunächst *anti* relativ zur Abgangsgruppe an. Anschließend addiert das Organometallnucleophil an das Palladiumzentrum und wird von diesem *syn* auf den Allylterminus durch reduktive Eliminierung übertragen. Verwendet man eine Acetat-Abgangsgruppe, die eine Phosphin-funktion trägt, so lässt sich der „natürliche“ stereochemische Verlauf derartiger allylischer Substitutionen umdrehen. So führt die Reaktion des *endo*-Allylacetats **96** mit Phenylzink-chlorid erwartungsgemäß unter Konfigurationsumkehr zum Substitutionsprodukt **99**. Startet man vom *exo*-Allylsystem **97**, verläuft die Reaktion mit Phenylzinkchlorid unter Konfigurationserhaltung und liefert ebenfalls **99**. Somit greift die Phosphin-haltige Abgangsgruppe in das Reaktionsgeschehen ein, bindet den Pd⁰-Katalysator und überträgt diesen *syn* relativ zur Abgangsgruppe (Schema 73).^[88,66]

3.1.2. Kupfer-vermittelte allylische Substitution

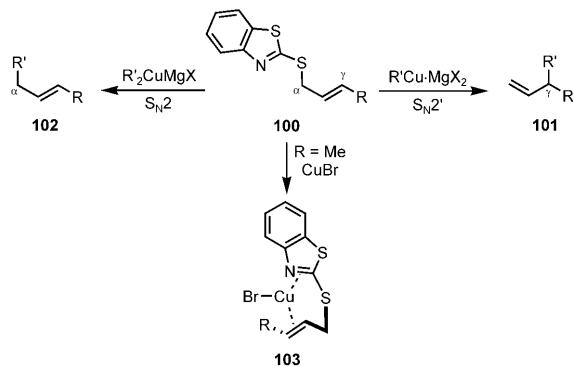
Der intrinsische stereochemische Verlauf für eine allylische Substitution mit Organokupferreagentien ist in Bezug auf die Abgangsgruppe die *anti*-Substitution. Diese kann in Gegenwart dirigierender Abgangsgruppen zugunsten einer *syn*-Substitution übersteuert werden. Geeignete dirigierende Abgangsgruppen enthalten Donoratome wie Stickstoff und



Schema 73. Nicht-dirigierte und dirigierte Bildung eines π -Allylpalladiumkomplexes.

Phosphor(III), die in der Lage sind, koordinative Bindungen zum Kupferorganyl zu bilden. Ein Vorteil des Einsatzes dirigierender Abgangsgruppen ist die Lösung des Regioselektivitätsproblems von S_N^2 -gegenüber S_N^2' -Reaktionspfaden in der Kupfer-vermittelten allylischen Substitution zugunsten des S_N^2' -Produkts.^[89]

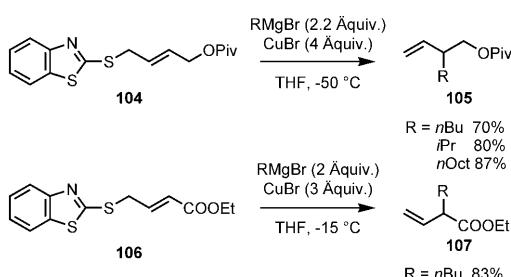
Heterocyclische Kohlensäurederivate haben sich als nützliche dirigierende Abgangsgruppen erwiesen.^[90] So liefert die Reaktion des Benzothiazols **100** mit Organokupferreagentien, die man ausgehend von $R'MgBr$ und einem Überschuss an Kupfer(I)-Salz generiert, das S_N^2 -Produkt **101** in hoher Regioselektivität (Schema 74). Dagegen erhielt man



Schema 74. Regioselektivität der allylischen Substitution in Abhängigkeit vom Kupferreagens.

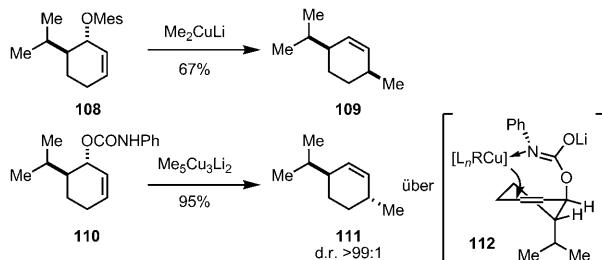
mit dem weniger elektrophilen Normant-Cuprat R_2CuMgX das S_N^2 -Produkt **102** über einen vermutlich nicht-dirigierten Reaktionspfad. Das Crotylderivat **100** ergab in Gegenwart von Kupferbromid den Komplex **103**.^[91] IR-spektroskopische Untersuchungen legen eine Chelatkoordination des Substrats an das Kupfer(I)-Zentrum über die C=N- und C=C-Bindung nahe. Der Austausch des Bromids in **103** gegen ein entsprechendes Kohlenstoffnucleophil ermöglicht einen intramolekularen Nucleophil-Transfer der für eine hohe Chemo- und Regioselektivität dieser Reaktion sorgt.

Die allylische Substitution des Benzothiazols **104** mit Organokupferreagentien ergab die Homoallylpivaloate **105** als einzige Regioisomere (Schema 75).^[92] Dies zeigt, dass die dirigierende Benzothiazolfunktion eine deutlich bessere Abgangsgruppe ist als eine Pivaloatfunktion.^[93] Ebenso glatt erhält man ausgehend vom Enoat **106** in hoher Chemo- und Regioselektivität das S_N^2 -Produkt **107**.^[94]



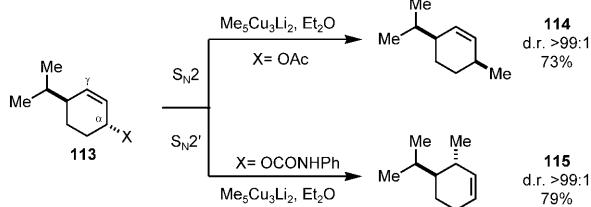
Scheme 75. Allylic Substitution with Benzothiazoles.

Auch Carbamate sind wirkungsvolle reagensdirigierende Abgangsgruppen. So führte die Reaktion des cyclischen Mesylats **108** zum erwarteten *anti*- S_N2' -Produkt **109**, während das analoge Carbamat **110** ausschließlich das *syn*-Substitutionsprodukt **111** lieferte (Schema 76).^[95] Man nimmt an, dass das Kupferreagens über den Carbamat-Stickstoff gebunden wird und das Nucleophil intramolekular und damit hochselektiv übertragen wird (Reaktivkonformation **112** in Schema 76).



Scheme 76. Nichtdirigierte und Carbamat-dirigierte allylische Substitution.

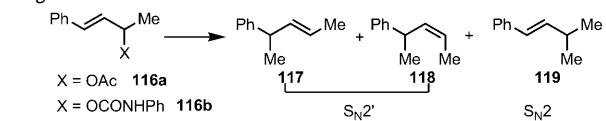
Der Einfluss der dirigierende Carbamatfunktion lässt sich ebenfalls an den Reaktionen des cyclischen Substrats **113** zeigen (Schema 77). In diesem Substrat ist der γ -Angriff sterisch gehindert, sodass die nicht-dirigierte Reaktion des Acetats mit einem „Higher-Order-Cuprat“ ausschließlich zum S_N2' -Produkt **114** führte. Das Carbamat ist andererseits in der Lage, den stereochemischen Verlauf zu invertieren und ausschließlich das S_N2' -Produkt **115** unter Übersteuerung sterischer Effekte zu liefern. Allylcarbamate ergeben generell hohe γ -Selektivität in allylischen Substitutionen mit Organokupferreagentien, selbst wenn sterische Effekte dem entgegenwirken.



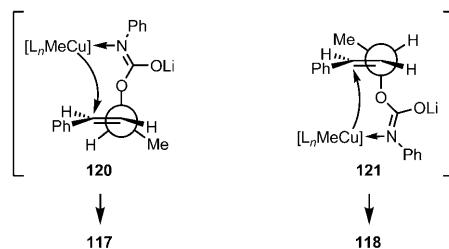
Scheme 77. Regioselectivität mit sterisch gehinderten Substraten.

Für acyclische Substrate ist die Situation schwieriger. Eine größere Zahl an Reaktivkonformationen ist zugänglich, und die dazugehörigen Übergangszustände konkurrieren entsprechend. So ergab die Reaktion des Allylsystems **116a** mit Lithiumdimethylcuprat hauptsächlich das S_N2' -Produkt (Tabelle 26, Eintrag 1), und zwar vermutlich deshalb, weil die Dekonjugation des Alkensystems im S_N2' -Produkt elektro- nisch ungünstig ist.^[98] Verwendet man dagegen das Carbamat **116b** (Tabelle 26, Eintrag 2) so wird ausschließlich γ -Alkylierung beobachtet.^[99] Allerdings kam es zur Bildung eines *E/Z*-Produktgemisches.

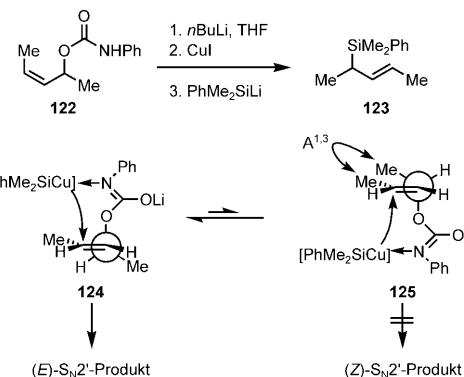
Tabelle 26: Reaktion acyclischer Allylsubstrate mit Organokupfer- reagentien.



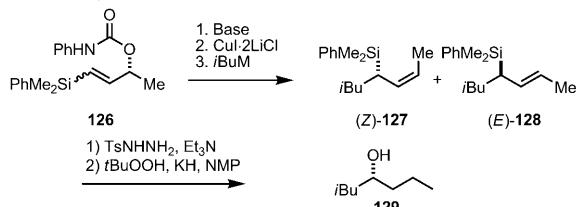
Nr.	X	Reagens	117/118/119	Ausb. [%]
1	OAc	MeCuLi, Et ₂ O	4:0:96	> 99
2	OCONHOPh	1. MeLi, THF 2. Cul 3. MeLi	89:11:0	nicht bestimmt



Die Bildung der beiden Alkenisomere lässt sich anhand der konkurrierenden Übergangszustände **120** und **121** gut verstehen (Tabelle 26). Die Minimierung von A^{1,3}-Spannung sollte **120** begünstigen und erklärt die bevorzugte Bildung des *trans*-Alkens **117**. Da die A^{1,3}-Spannung in einem *cis*-substituierten Alken erheblich zunimmt, ist es verständlich, dass das *Z*-Allylcarbamat **122** mit einem Silylcuprat ausschließlich über **124** zum *E*-Alken **123** reagiert (Schema 78).



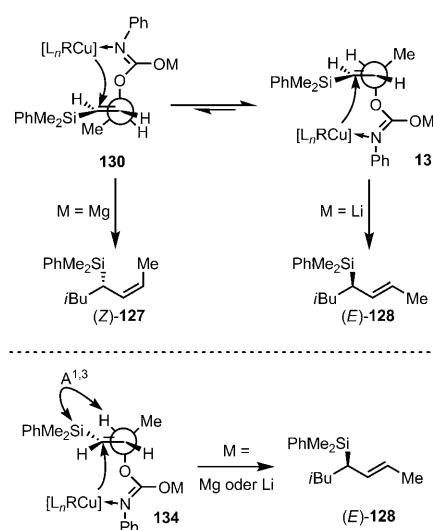
Scheme 78. Selektivitätsverbesserung mit *Z*-Olefinen.

Tabelle 27: Allylische Substitution mit Z-Selektivität.

Nr.	Substrat	Base	M	127:128	Ausb. [%]	ee 129 [%]
1	(E)-126	<i>n</i> BuLi	MgCl	94:6	90	88
2	(E)-126	<i>n</i> BuLi	Li	9:91	69	—
3	(Z)-126	MeLi	MgCl	3:97	93	92
4	(Z)-126	MeLi	Li	<1:99	93	94

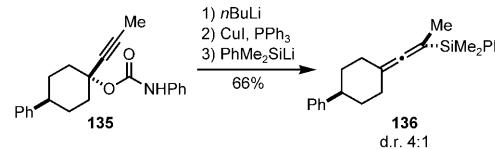
Sowohl *E*- als auch *Z*-Allylcaramate führen in der allylischen Substitution mit Organokupferreagentien bevorzugt oder ausschließlich zum *E*-Alken. Verwendete man dagegen das Silyl-substituierte Allylcaramat (*E*)-126 (Tabelle 27), so wurden mit Organomagnesium/Kupfer-Reagentien unerwartet hohe *Z*-Selektivitäten erhalten.^[100] Die Reaktion von enantiomerenreinem (*E*)-126 mit einem aus Isobutylmagnesiumchlorid hergestellten Organokupferreagens lieferte in hohen Ausbeuten das *Z*-Allylsilan 127 (Tabelle 27, Eintrag 1). Verwendete man dagegen das aus dem entsprechenden Lithiumorganyl erzeugte Organokupferreagens, wurde das *E*-Allylsilan 128 (Tabelle 27, Eintrag 2) erhalten. Andererseits führten beide Reagenstypen ausgehend vom *Z*-Caramat 126 stereoselektiv zum *E*-Allylsilan 128 (Tabelle 27, Einträge 3 und 4).

Als Erklärung für diese Befunde wurden die in Schema 79 gezeigten Übergangzustandsmodelle vorgeschlagen. So verläuft die allylische Substitution von *E*-Silan 126 über eines der beiden Rotamere 130 oder 131. In diesem Sinne lassen sich die mit den Lithium-Reagentien erzielten Resultate leicht ausgehend von der Reaktivkonformation 131 mit minimierter

**Schema 79.** Erklärung für die reagens- und substratabhängige Diastereoselektivität der allylischen Substitution der Carbamate 126.

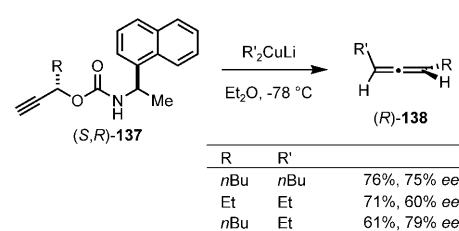
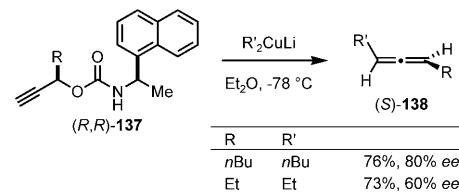
$\Delta^{1,3}$ -Spannung verstehen. In Gegenwart von Magnesium-Gegenionen ist wohl die Reaktivkonformation 130 begünstigt, die zur Bildung des *Z*-Alkens führt. Für das *Z*-Silan 126 dagegen bedingt die erhöhte $\Delta^{1,3}$ -Spannung, dass beide Reagenstypen ($M = \text{Mg}$ oder Li) die Reaktivkonformation 134 passieren und zum *E*-Allylsilan 128 reagieren.^[100b]

Verwandt zur allylischen Substitution ist die Substitution von Propargylderivaten, die zu substituierten Allenen führt. Da Propargylalkohole auf vielfältige Weise leicht in enantiomerreiner Form erhältlich sind, ist die propargyliche Substitution momentan der beste Syntheseweg zu chiralen Allenen.^[101,102] Wie im Fall der allylischen Substitution ist der intrinsische stereochemische Reaktionspfad ein *anti*-Angriff des Organometallnukleophils relativ zur Abgangsgruppe. Verwendet man dagegen eine reagensdirigierende Abgangsgruppe, so erhält man mit einem Silylorganokupferreagens das entsprechende *syn*-Substitutionsprodukt, das Allen 136, in guter Ausbeute und Diastereoselektivität (Schema 80).^[103] In Analogie zur allylischen Substitution kehrt sich durch die Anwesenheit der Carbamatgruppe und den durch sie induzierten intramolekularen Reagensangriff der stereochemische Verlauf der Substitutionsreaktion um.

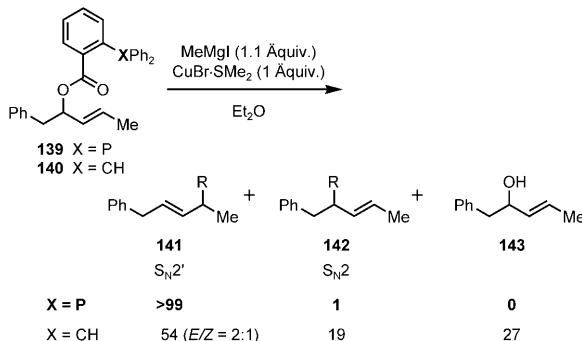
**Schema 80.** Propargyliche Substitution.

Enantiomerengereicherte Allene erhält man ausgehend von den diastereomeren Carbamaten (*R,R*)-137 und (*S,R*)-137.^[104] Propargyliche Substitution verschiedener Substrate mit Gilman-Cupraten ergab die chiralen Allene 138 in guten Ausbeuten und moderaten Enantioselektivitäten (60–80 % ee, Schema 81).

Die Geometrie der *o*-DPPB-Gruppe ist ideal, um ein Metallzentrum in die Allyl- oder Homoallylposition eines organischen Substrats zu dirigieren. Damit kann man erwar-

**Schema 81.** Propargyliche Substitution mit chiralen Carbamaten.

ten, dass diese Gruppe auch als dirigierende Abgangsgruppe in der allylischen Substitution mit Organokupferreagentien fungieren sollte. In der Tat liefert die Kupfer-vermittelte allylische Substitution des Allyl-*o*-DPPB-Esters **139** das S_N2' -Produkt **141** in hoher Chemo- und Regioselektivität (Schema 82).^[105] Ein Kontrollexperiment mit dem CH-Ester **140** ergab eine deutlich verringerte Reaktionsgeschwindigkeit sowie eine drastisch verminderte Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität. Dies unterstreicht die Rolle der *o*-DPPB-Funktion als reagensdirigierende Abgangsgruppe.



Schema 82. Regioselektivität der *o*-DPPB-dirigierten allylischen Substitution.

Exzellente Regio- und Stereoselektivitäten wurden mit primären und sekundären Alkyl- und Aryl-Grignard-Reagentien erhalten (Tabelle 28). Die besten Ergebnisse erzielte man bei Verwendung von 0.5 Äquivalenten an Kupfersalz (Tabelle 28, Einträge 3 und 4). Dies legt nahe, dass es sich bei der reaktiven Organometallspezies um Phosphin-koordinierte Organokupfersysteme handelt.

Die Koordinationseigenschaften von Allyl-*o*-DPPB-Estern gegenüber Kupfer(I)-Salzen wurde untersucht, und ein 2:1-Komplex (*o*-DPPB-Ester-CuBr) mit trigonal-planarer Koordinationsgeometrie am Kupferzentrum wurde isoliert und kristallographisch charakterisiert (Abbildung 2). Die selektive Bildung des 2:1-Komplexes legt nahe, dass die Verwendung von 0.5 Äquivalenten für den stöchiometrischen dirigierten Prozess ausreichend sein sollten. In der Tat hat sich im Experiment dies als die ideale Stöchiometrie für die *o*-DPPB-dirigierte allylische Substitution herausgestellt (Tabelle 28, Eintrag 4).

Die optimierten Reaktionsbedingungen für die dirigierte allylische Substitution wurden auf eine Serie von *o*-DPPB-Estern angewendet (Tabelle 29). In allen Fällen wurden die S_N2' -Produkte in

Tabelle 28: Addition von Grignard-Reagentien.

Nr.	CuBr-SMe ₂ (Äquiv.)	Grignard-Reagens	Ausb. [%]	E/Z
1	1	<i>n</i> BuMgCl	98	>99:1
2	1	<i>i</i> PrMgCl	84	97:3
3	1	PhMgBr	94	88:12
4 ^[a]	0.5	PhMgBr	94	97:3

[a] Et₂O/CH₂Cl₂ als Lösungsmittel.

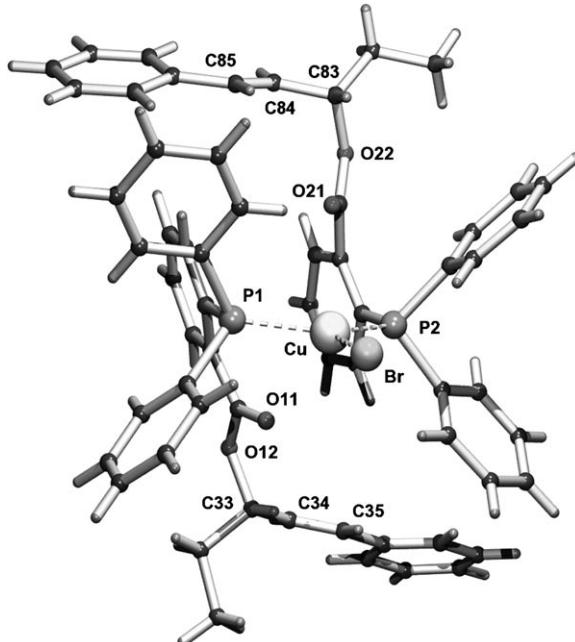
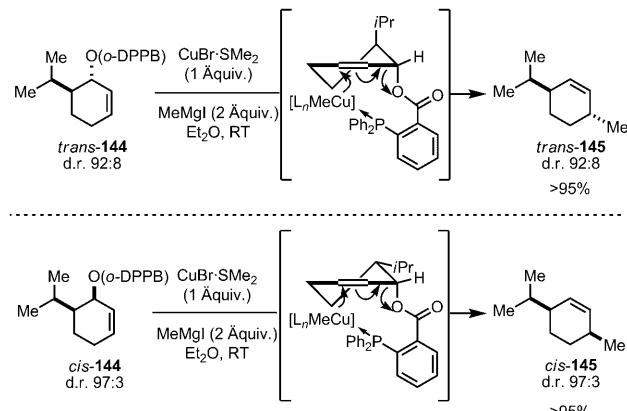


Abbildung 2. Komplexbildung zwischen einem *o*-DPPB-Allylester und Kupferbromid.

Tabelle 29: Regioselektivität der *o*-DPPB-dirigierten allylischen Substitution (Reaktionsbedingungen analog Tabelle 28, Einträge 1–3).

Nr.	Substrat	RMgX	Produkt	$S_N2':S_N2$ (S_N2' E:Z)	Ausb. [%]
1	<chem>C1CCCCC1CC(O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-])=C=C1</chem>	MeMgI	<chem>C1CCCCC1CC=C</chem>	>99:1	99
2	<chem>C=Cc1ccccc1CC(O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-])=C=C1</chem>	MeMgI	<chem>C=Cc1ccccc1CC=C</chem>	92:8	99
3	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-])=C=C1</chem>	MeMgI	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=C</chem>	95:5	91
4	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-])=C=C1</chem>	EtMgBr	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(C)=C</chem>	>98:2	80
5	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-])=C=C1</chem>	EtMgBr	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(C)=C</chem>	>98:2	95
6	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-])=C=C1</chem>	<i>n</i> BuMgBr	<chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(C)=CC(C)=C</chem>	>99:1	87
7	<chem>CC(C)=CC(c1ccccc1)O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-]=C=C1</chem>	MeMgI	<chem>CC(C)=CC(c1ccccc1)C=C</chem>	97:3 (96:4)	84
8	<chem>CC(C)=CC(c1ccccc1)O[O-][P(=O)(O-)(O-)](=O)[O-]=C=C1</chem>	MeMgI	<chem>CC(C)=CC(c1ccccc1)C=C</chem>	>99:1 (98:2)	88

hohen Ausbeuten und mit exzellenten Regioselektivitäten erhalten. Unabhängig von der Doppelbindungsgeometrie im Ausgangsmolekül können auch quartäre Kohlenstoffzentren mit exzellenter Regiokontrolle erzeugt werden (Tabelle 29, Einträge 4 und 5). Auch mit sekundären Allyl-*o*-DPPB-Estern waren die Regioselektivitäten perfekt und die isolierten Ausbeuten in der Regel hoch (Tabelle 29, Einträge 7 und 8).

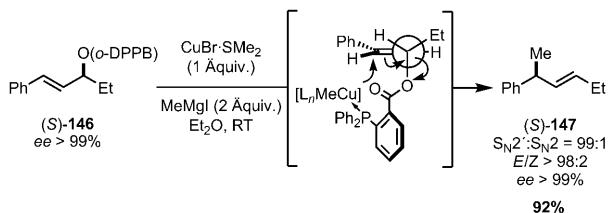


Schema 83. Stereochemischer Verlauf der *o*-DPPB-dirigierten allylischen Substitution mit dem cyclischen Substrat **144**.

Der stereochemische Verlauf der Substitutionsreaktionen mit *o*-DPPB-Estern wurde an den cyclischen Substraten *cis*-**144** und *trans*-**144** überprüft (Schema 83). So erhielt man für beide Substrate einen vollständig *syn*-selektiven Nucleophil-Transfer unter Bildung von *cis*- bzw. *trans*-Menthens (**145**). Selbst für *trans*-**144** war der 1,3-Chiralitätstransfer vollständig, obwohl in diesem Fall eine Reaktivkonformation mit einem Isopropylsubstituenten in einer pseudoaxialen Anordnung durchlaufen werden muss. Dies ist notwendig, damit die stereoelektronische Voraussetzung, die optimale Überlappung zwischen dem π -Orbital des Alkens und dem $\sigma^*(C-O)$ -Orbital der Abgangsgruppe, gewährleistet ist.

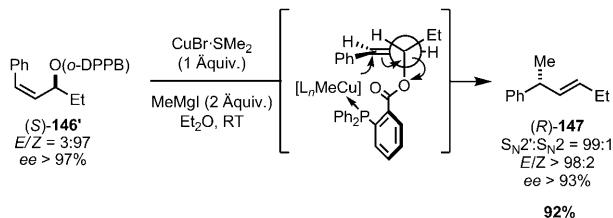
Die Kupfer-vermittelte allylische Substitution des acyclischen Substrats (*S*)-**146** ($> 99\% ee$) mit Methylmagnesium-iodid lieferte das S_N2' -Produkt (*S*)-**147** in hoher Ausbeute, Regio- und Stereoselektivität (Schema 84). Damit folgt die Reaktion auch in acyclischen Substraten einem *syn-SN2'*-Reaktionsweg mit perfektem 1,3-Chiralitätstransfer.

Entsprechend dem Übergangszustandsmodell in Schema 84 sollte eine Umkehr der Alkengeometrie im Edukt von *E* nach *Z* zum optischen Antipoden (*R*)-**147** führen. In



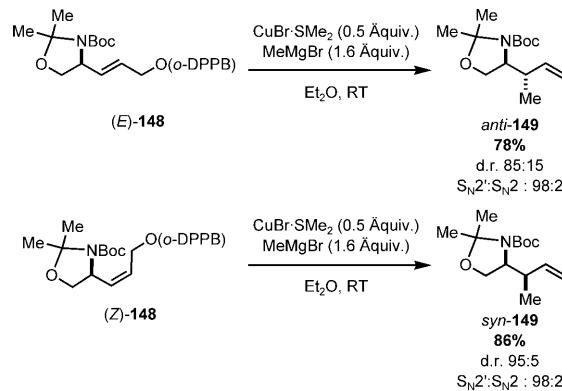
Schema 84. Stereoselektivität der *o*-DPPB-dirigierten allylischen Substitution mit dem acyclischen Substrat **146**.

der Tat führte die Umsetzung von (*S*)-**146'** mit der gleichen Absolutkonfiguration zu (*R*)-**147** mit perfektem 1,3-Chiralitätstransfer über eine dirigierte *syn*-Substitution (Schema 85).



Schema 85. *Z*-*o*-DPPB-Ester führen zum Produkt mit entgegengesetzter Absolutkonfiguration.

In all diesen Fällen war die *o*-DPPB-Gruppe direkt an die stereogene tertiäre Alkoholfunktion angeknüpft, und perfekter Chiralitätstransfer wurde für cyclische und acyclische Systeme beobachtet. Demgegenüber ist in den Substraten (*E*)- und (*Z*)-**148** die stereochemische Information nicht Teil des Allylalkoholsystems, sondern befindet sich relativ zum primären Allyl-*o*-DPPB-Ester in δ -Position (Schema 86).^[106] Nichtsdestotrotz führte die Reaktion des *E*-Allyl-*o*-DPPB-Esters **148** mit Methylmagnesiumbromid in Gegenwart eines Kupfer(I)-Salzes mit guter Diastereoselektivität zum *anti*-Substitutionsprodukt **149**. Eine höhere Diastereoselektivität lieferte der *Z*-Allyl-*o*-DPPB-Ester **148** unter Bildung des *syn*-Diastereomers **149**.



Schema 86. Allylische Substitution an Substraten mit stereochemischer Information in δ -Position.

Andere aliphatische Grignard-Reagentien können eingesetzt werden, und in allen Fällen erhielt man hohe Ausbeuten und Regioselektivitäten (Tabelle 30). Mit (*Z*)-**148** waren die Diastereoselektivitäten exzellent (Tabelle 30, Einträge 4–6). Für den entsprechenden *E*-*o*-DPPB-Ester **148** wurde die höchste Diastereoselektivität bei Einsatz von sekundären Alkyl-Grignard-Reagentien gefunden (Tabelle 30, Eintrag 3), während sie bei Verwendung primärer Alkyl-Grignard-Reagentien niedriger war (Tabelle 30, Einträge 1 und 2).

Eine Erklärung für den stereochemischen Verlauf dieser Substitutionsreaktionen ist in Abbildung 3 gezeigt. So sind für (*E*)-**148** die beiden Reaktivkonformationen **150** und **151**

Tabelle 30: Dirigierte allylische Substitution mit den *o*-DPPB-Estern (*E*)- und (*Z*)-**148**.

Nr.	Substrat	R	S _N 2':S _N 2	syn:anti	Ausb. [%]
1	(<i>E</i>)- 148	Et	96:4	15:85	91
2	(<i>E</i>)- 148	nBu	98:2	17:83	97
3	(<i>E</i>)- 148	iPr	98:2	7:93	97
4	(<i>Z</i>)- 148	Et	99:1	97:3	98
5	(<i>Z</i>)- 148	nBu	98:2	98:2	96
6	(<i>Z</i>)- 148	iPr	95:5	95:5	98

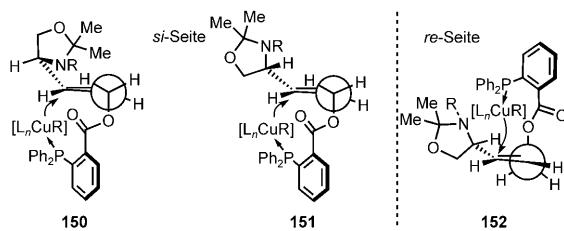
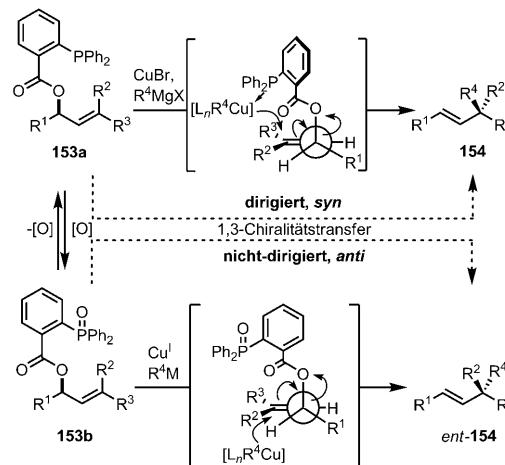


Abbildung 3. Vorgeschlagene Reaktivkonformationen in der allylischen Substitution der *o*-DPPB-Ester (*E*)- und (*Z*)-**148**.

plausibel. In beiden Fällen ist die A^{1,3}-Spannung minimiert, und ein dirigierter Angriff des Nucleophils von der sterisch günstigeren *si*-Alkenseite führt zum *anti*-Diastereomer. Im Falle von (*Z*)-**148** erklärt die Reaktivkonformation **152** die bevorzugte Bildung des *syn*-Diastereomers. Die in *Z*-Alkenen verstärkt auftretende A^{1,3}-Spannung könnte die Ursache für die höheren Diastereoselektivitäten sein, die man mit (*Z*)-**148** beobachtet. Die Methode konnte zur Synthese einer aus dem Pilz *Amanita castanopsis hongo* isolierten Aminosäure genutzt werden.^[107]

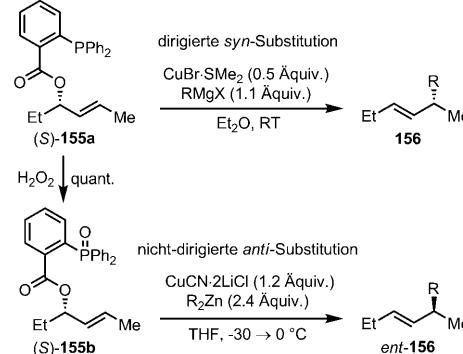
Interessanterweise kann man die dirigierende Wirkung der *o*-DPPB-Gruppe durch ein oxidatives Ein- und Ausschalten steuern.^[108] Dies ermöglicht die Herstellung beider optischer Antipoden ausgehend von einem einzigen Substrat-Enantiomer (Schema 87). Damit man ausgehend vom gleichen *o*-DPPB-Ester-Substrat Zugang zu beiden enantiomeren Substitutionsprodukten erhält, muss der Mechanismus der dirigierten *syn*-Substitution zu einer nicht-dirigierten *anti*-Substitution umgeschaltet werden. Dies würde bedingen, dass man die Fähigkeit der *o*-DPPB-Gruppe zur Bindung an Kupfer ausschaltet, was durch Oxidation zum entsprechenden Phosphinoxid **153b** möglich wäre. Dabei wird gleichzeitig die Abgangsgruppenqualität des Benzoats deutlich gesteigert, was sich wiederum günstig auf die γ -Selektivität der nicht-dirigierten allylischen Substitution auswirkt.

Die Realisierbarkeit dieses Konzepts wurde zunächst an den *o*-DPPB-Estern (*S*)-**155a** und (*S*)-**155b** gezeigt. In der dirigierten Variante ausgehend von (*S*)-**155a** mit Alkyl-, Aryl- und Benzyl-Grignard-Reagentien wurden konstant hohe Regio- und Stereoselektivitäten erhalten (Tabelle 31, Einträge 1–5). Lediglich im Falle des sterisch aufwendigen *tert*-



Schema 87. Oxidatives Ein- und Ausschalten der dirigierenden Wirkung der *o*-DPPB-Gruppe.

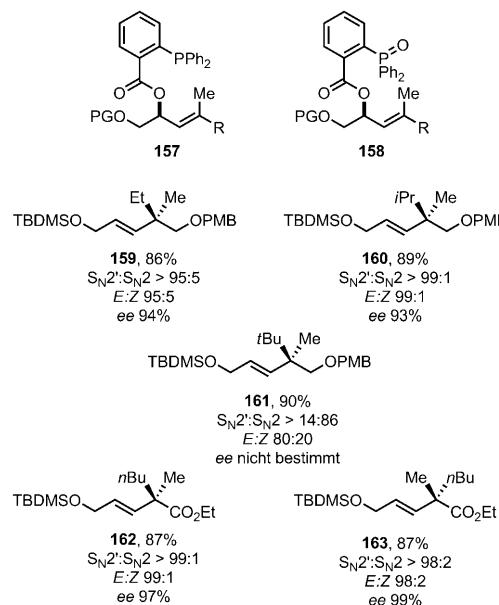
Tabelle 31: Dirigierte und nichtdirigierte allylische Substitution der Allylester (*S*)-**155a** und (*S*)-**155b**.



Nr.	Substrat	R	S _N 2':S _N 2	ee [%]	Ausb. [%]
1	(<i>S</i>)- 155a	nBu	98:2	97	96
2	(<i>S</i>)- 155a	3-Pent	97:3	95	90
3	(<i>S</i>)- 155a	tBu	97:3	80	96
4	(<i>S</i>)- 155a	Ph	98:2	94	94
5	(<i>S</i>)- 155a	Bn	97:3	93	97
6	(<i>S</i>)- 155b	nBu	94:6	97	92
7	(<i>S</i>)- 155b	tBu	75:25	74	68
8	(<i>S</i>)- 155b	Ph	93:7	94	86

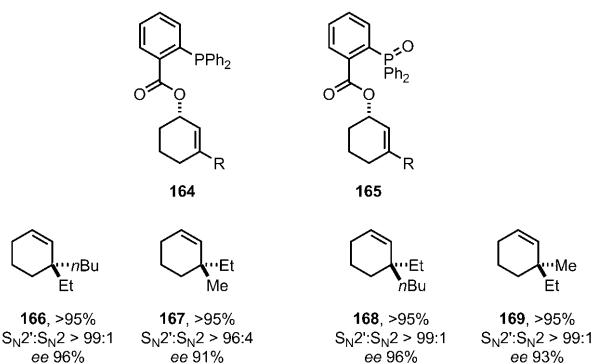
Butyl-Reagens war der Chiralitätstransfer niedriger (Tabelle 31, Eintrag 3). Einwirkung von Wasserstoffperoxid auf (*S*)-**155a** ergab quantitativ das Phosphinoxid (*S*)-**155b**. Dieses reagierte in Gegenwart eines Überschusses von aus Kupfercyanid und Dialkylzinkreagentien hergestellten Cupraten glatt zu den *anti*-S_N2'-Produkten mit sehr gutem Chiralitätstransfer.

Auch der stereospezifische Aufbau quartärer stereogener Zentren gelingt mit der dirigierenden/nicht-dirigierenden allylischen Substitutionsstrategie. Ausgehend von den hoch funktionalisierten *o*-DPPB-Estern **157** bzw. dem Phosphinoxid **158** (die aus dem chiralen Pool (D-Mannitol) leicht zugänglich sind), erhielt man die *syn*- bzw. *anti*-Substitutionsprodukte mit verschiedenen Kohlenstoffnucleophilen in ex-



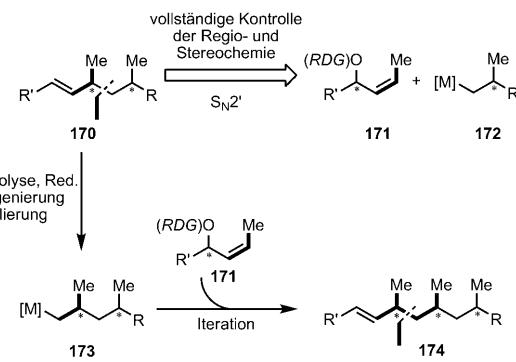
zellenten Regio- und Stereoselektivitäten (Schema 88). Problematisch war auch hier die Verwendung des *tert*-Butyl-Grignard-Reagens. In diesem Fall wurde aus sterischen Gründen vermehrt die Bildung des S_N2 -Produkts beobachtet.

Das Ein- und Ausschalten der dirigierenden *o*-DPPB-Funktion wurde auch an den cyclischen Substraten **164** und **165** untersucht. Auch hier wurden exzellente Selektivitäten für sowohl die dirigierte als auch die nicht-dirigierte Substitution erhalten (Schema 89).



Schema 89. Dirigierte und nicht-dirigierte allylische Substitution mit den cyclischen Substraten **164** und **165**.

Die Methode der allylischen Substitution von *o*-DPPB-Estern wie **171** konnte in einem iterativen Ansatz zum Aufbau des 1,3,*n*-Methyl-Substitutionsmusters von Deoxypropionaten angewendet werden (Schema 90).^[109] Der Schlüsselschritt ist die dirigierte S_N2' -Reaktion des Allyl-Elektrophils **171** mit dem Organometall-Nucleophil **172** unter Bildung der Dideoxypropionate **170**. Oxidative Alkenspaltung durch Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung liefert den

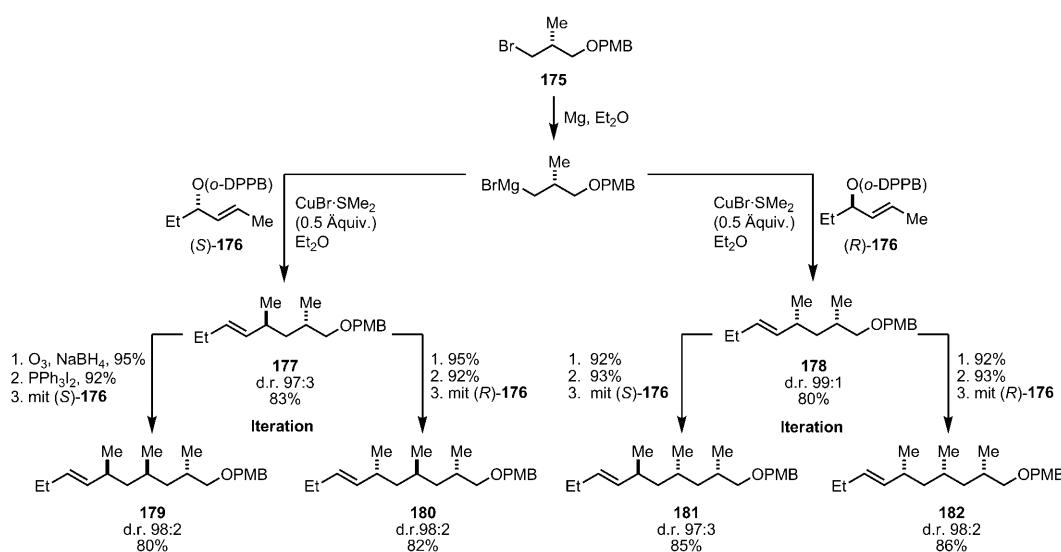


Schema 90. Iteratives Verfahren zum Aufbau von Desoxypropionat-Einheiten.

entsprechenden Alkohol. Halogenierung und Metallierung erzeugen das neue Organometall-Nucleophil **172**, das in einer weiteren allylischen Substitution mit **171** zum Tridesoxypropionat führt. Bereits nach zwei Zyklen erhält man komplexe Strukturen wie den Baustein **174**, die über den Rest R bzw. den Alkenterminus, der im Zuge der allylischen Substitution entsteht, leicht weiter funktionalisiert werden können.

Dieses Verfahren ermöglichte den Aufbau aller vier möglichen Diastereomere eines Tridesoxypropionats in enantiomerenreiner Form (Schema 91). So erhielt man ausgehend vom Bromid **175** durch allylische Substitution mit den enantiomerenreinen *o*-DPPB-Estern (*S*)-**176** und (*R*)-**176** die Didesoxypropionate **177** und **178** in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Dabei handelt es sich bei der Bildung des *syn*-Diastereomers um den matched-Fall und im Fall des *anti*-Isomers um den mismatched-Fall. Die Iteration dieser Sequenz gelang durch Alkenspaltung durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung gefolgt von einer Iodierung unter Standardbedingungen. Die so erhaltenen Iodide wurden durch Halogenmetallaustausch mit *i*BuLi gefolgt von einer Transmetallierung auf Magnesium in die neuen Organometallreagentien überführt. Die anschließenden allylischen Substitutionen mit den Allyl-Elektrophilen (*S*)-**176** und (*R*)-**176** in Gegenwart von Kupferbromid führten zu allen vier möglichen Tridesoxypropionaten in guten Ausbeuten, perfekter Regioselektivität und exzellenten Stereoselektivitäten in enantiomerenreiner Form. Die Nützlichkeit der Methode wurde durch die formale Totalsynthese von Borrelidin^[109] und die Totalsynthese zur Bestimmung der Absolut- und Relativkonfiguration des Kontaktpheromons 4,6,8,10,16,18-Heptamethyldocosan demonstriert (Abbildung 4).^[110]

Eine analoge Strategie für den flexiblen und stereospezifischen Aufbau von Propionat-, Acetatpropionat- und Acetat(desoxy)propionatmotiven wurde ebenfalls entwickelt (Schema 92).^[111] In diesem Fall ist der Schlüsselbaustein der Allyl-*o*-DPPB-Ester **183** mit einer zusätzlichen Sauerstofffunktion in Homoallylposition. Nach der allylischen Substitution entsteht eine Allylalkoholfunktion **184**, die eine Vielzahl an Polyketidmotiven zugänglich macht. So liefert die katalytische Hydrierung einen Acetat(desoxy)propionat-Baustein **185**. Alternativ kann man eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung durchführen und das entstandene Epoxid mit einem Hydrid-Nucleophil zum Acetatpropionat-



Schema 91. Iterative Synthese aller vier diastereomeren Tridesoxypropionate.

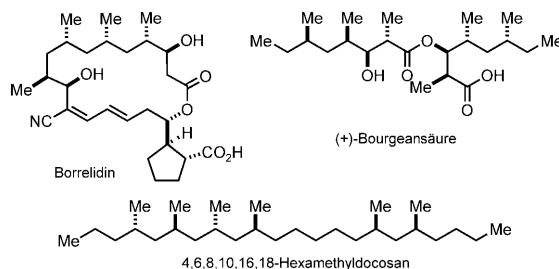
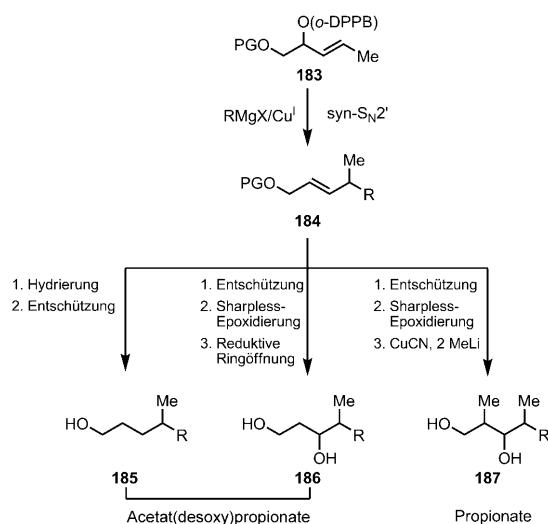


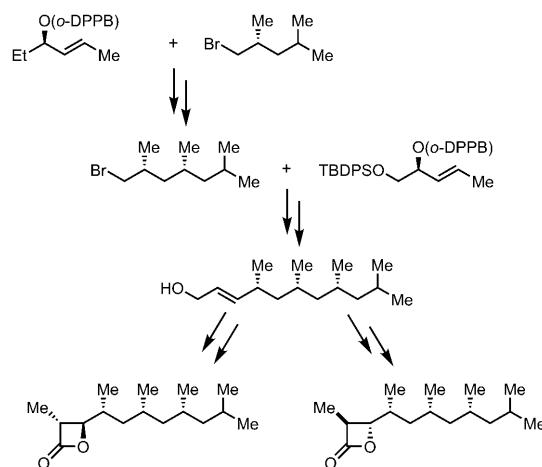
Abbildung 4. Anwendung der iterativen dirigierten allylischen Substitution in der Totalsynthese von Naturstoffen.



Schema 92. Iterative Strategie zum stereospezifischen Aufbau von Propionaten und Acetatpropionaten auf der Basis der o-DPPB-dirigierten allylischen Substitution.

Baustein **186** oder mit einem Methylcuprat-Nucleophil zum Propionat **187** öffnen. Die Nützlichkeit dieses Verfahrens wurde in der Totalsynthese des aus Flechten isolierten Metaboliten (+)-Bourgeansäure in zwölf Synthesestufen und einer Gesamtausbeute von 10% gezeigt (Abbildung 4).^[112]

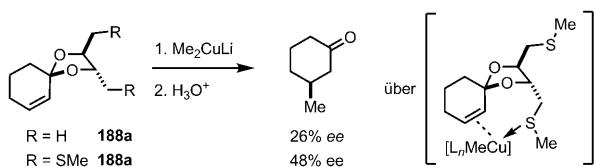
Ferner gelang die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Pheromons Vittatalacton durch Totalsynthese von zwei Diastereomeren (Schema 93).^[113]



Schema 93. Synthese von Vittatalacton und seinem Diastereomer.

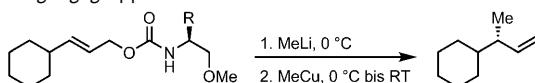
3.1.3. Chirale dirigierende Gruppen

Mit chiralen dirigierenden Abgangsgruppen lassen sich enantioselektive allylische Substitutionen mit prochiralen Allylsubstraten realisieren. Ein erstes Beispiel stammt von Alexakis et al., die chirale Acetale verwendeten, die von α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen und entsprechenden C_2 -symmetrischen Glycolen abgeleitet waren.^[114] Im Falle acyclischer Verbindungen wurden gute Ergebnisse auch mit nicht-dirigierenden Acetalgruppen erhalten (80–95% ee). Dagegen war für cyclische Systeme wie **188** die Einführung chelatisierender Sulfidfunktionen erforderlich, um die Enantioselektivität zu verbessern (Schema 94).



Auch von Aminoalkoholen abgeleitete Carbamate wurden als chirale dirigierende Abgangsgruppen in der allylischen Susbtitution untersucht (Tabelle 32).^[115] Dabei fand man, dass eine zusätzliche Methyletherfunktion essentiell für die asymmetrische Induktion ist, vermutlich aufgrund einer Chelatbindung an das Metallzentrum. Die besten Resultate erhielt man für R=Naphthyl mit einem 1,7-Chiralitätstransfer von 98 % (Tabelle 32, Eintrag 6).

Tabelle 32: Allylische Substitution mit chiralen Carbamaten als dirigierende Abgangsgruppen.



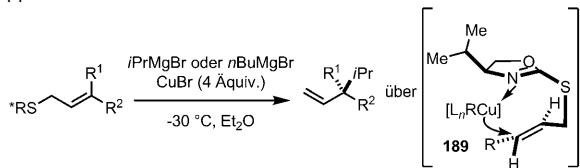
Nr.	R	Ausb. [%]	ee [%]
1	iPr	75	31
2	tBu	52	32
3	PhCH ₂	64	63
4	Ph	62	82
5	4-Anisyl	57	82
6	1-Naph ^[a]	56	95

[a] Substrat mit 97 % ee.

Als chirale Variante der zuvor vorgestellten Benzothiazole als dirigierende Abgangsgruppen wurden chirale Oxazolinylgruppen in der allylischen Substitution untersucht (Tabelle 33).^[116] Um hohe S_N2'-Selektivität zu erzielen, war hier die Verwendung eines großen Überschusses an Kupferbromid essentiell. Die erzielten Enantioselektivitäten hingen sowohl von der Struktur des Oxazolins als auch vom Substitutionsmuster des Substrats ab. Die besten Resultate wurden mit einem von Geraniol abgeleiteten Substrat erzielt (Tabelle 33, Einträge 2, 4 und 6). Bemerkenswert ist der Aufbau eines quartären Stereozentrums mit 98 % ee (Tabelle 33, Eintrag 4). Durch Kontrollexperimente mit Thiazolinen und Azolinen konnte man zeigen, dass das Stickstoffatom des Oxazolins einen dirigierenden Effekt ausübt, und der Übergangszustand **189** wurde vorgeschlagen.

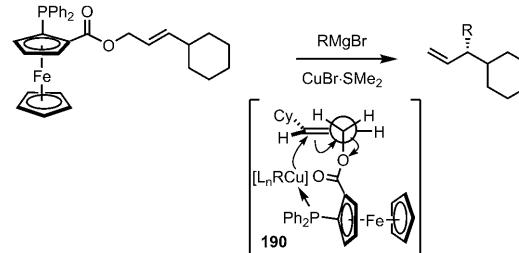
Auch die chirale Variante der *o*-DPPB-Gruppe, die planar-chirale *o*-DPPF-Funktion, wurde als dirigierende Abgangsgruppe in der allylischen Substitution untersucht.^[117] Mit einer Reihe von Grignard-Reagentien wurden gute Ausbeuten, hohe Regioselektivitäten und Enantioselektivitäten bis zu 95 % ee erzielt (Tabelle 34). Mit Aryl-Grignard-Reagentien waren die Selektivitäten geringer. Die beobachtete Stereochemie kann über die Reaktivkonformation **190** erklärt werden, in der das σ*-Orbital der Abgangsgruppe

Tabelle 33: Allylische Substitution mit chiralen Oxazolinyl-Abgangsgruppen.



Nr.	Substrat	Produkt	ee [%]
1	PivO-Substrat mit Ph-Substituenten	Alkylidene-Produkt mit iPr-Substituenten	58 (S)
2	PivO-Substrat mit Ph-Substituenten und zwei Me-Substituenten	Alkylidene-Produkt mit zwei Me-Substituenten	73
3	PivO-Substrat mit Ph-Substituenten und einem iPr-Substituenten	Alkylidene-Produkt mit einem iPr-Substituenten	78 (R)
4	PivO-Substrat mit Ph-Substituenten und drei Me-Substituenten	Alkylidene-Produkt mit drei Me-Substituenten	98
5	PivO-Substrat mit zwei iPr-Substituenten	Alkylidene-Produkt mit zwei iPr-Substituenten	50 (S)
6	PivO-Substrat mit einem iPr-Substituenten und zwei Me-Substituenten	Alkylidene-Produkt mit einem iPr-Substituenten und zwei Me-Substituenten	83

Tabelle 34: Allylische Substitution mit einer planar-chiralen Abgangsgruppe.



Nr.	RMgX	S _N 2':S _N 2	ee [%]	Ausb. [%]
1	MeMgI	93:7	82 (S)	56
2	nBuMgBr	93:7	95 (S)	77
3	iPrMgBr	98:2	81 (S)	82
4	PhMgBr	75:25	28 (R)	n.b.

optimal mit dem Alken-π-System überlappen kann. Minimierung von A^{1,3}-Spannung und intramolekularer Nucleophil-Transfer durch Koordination des Phosphins an das Kupferorganyl führen zum Aufbau der S-Absolutkonfiguration im Substitutionsprodukt (Tabelle 34, Einträge 1–3).

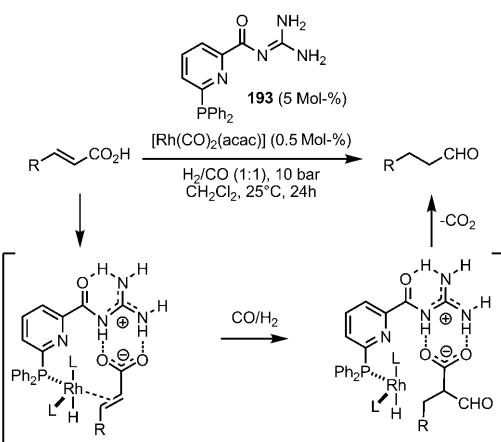
Auch von Zimtsäuren abgeleitete *o*-DPPF-Ester **191** wurden unter analogen Reaktionsbedingungen untersucht. Hier fand man etwas geringere Regio- und Stereoselektivitäten vermutlich wegen der ungünstigen Dekonjugation des π-Systems in den Substitutionsprodukten (Tabelle 35). Die Enantioselektivität der Reaktion wurde weder durch Donor- noch Akzeptorfunktionen am Arenring beeinflusst.

Tabelle 35: Allylische Substitution mit Zimtalkoholderivaten.

Nr.	R'	R	S _N 2':S _N 2	ee [%]	Ausb. [%]
1	H	nBu	87:13	78	86
2	H	Cy	98:2	71	100
3	OMe	nBu	84:16	65	60
4	Br	nBu	94:6	68	37

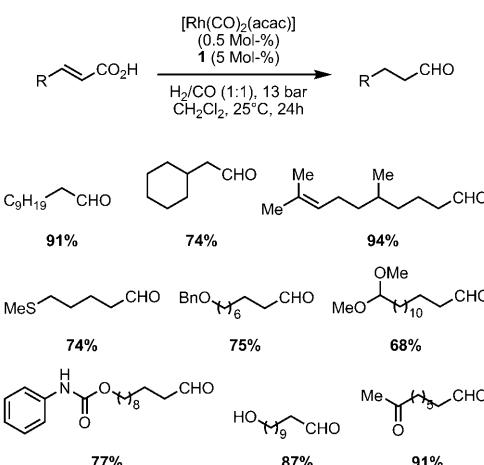
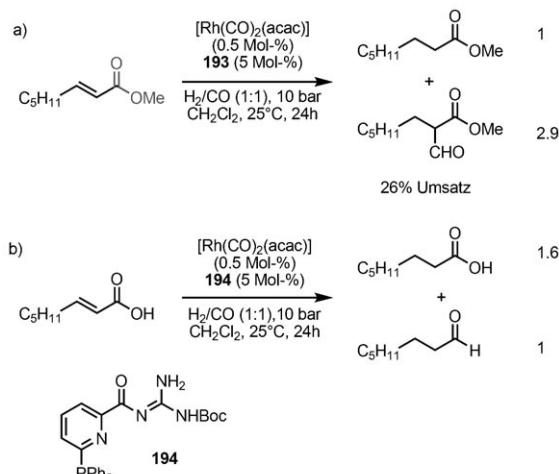
3.2. Hydroformylierung

Unter Verwendung eines supramolekularen Katalysatorsystems wurde eine katalytische Methode zur Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonsäuren zu aliphatischen Aldehyden über eine decarboxylierende Hydroformylierung entwickelt.^[118] Im Verlauf dieser Reaktion dient die Carbonsäurefunktion als temporäre dirigierende Gruppe, die in Wechselwirkung mit der komplementären Guanidinfunktion im Liganden system zu einer enzymartigen Substrataktivierung und Orientierung führt. Die dirigierende Gruppe wird im Anschluss an den Hydroformylierungsschritt spurlos durch In-situ-Decarboxylierung abgespalten (Schema 95).


Schema 95. Decarboxylierende Hydroformylierung von α,β -ungesättigten Carbonsäuren.

Eine Reihe von α,β -ungesättigten Carbonsäuren konnte zu den entsprechenden aliphatischen Aldehyden in exzellenten Ausbeuten umgesetzt werden (Schema 96). Die Reaktion ist mit vielen funktionellen Gruppen wie Thioethern, Acetalen, Carbamaten und ungeschützten Hydroxygruppen kompatibel. Selbst Ketone sowie weitere im Molekül vorhandene di- und trisubstituierte Alkene werden toleriert.

Um die Rolle jeder Komponente in dieser Reaktion zu klären, wurden Kontrollexperimente durchgeführt (Schema 97). So war bei Verwendung des entsprechenden Methylesters der Umsatz gering (26%), und man erhielt ein 1:2.9-Gemisch aus Hydrierungs- und Hydroformylierungsprodukt (Schema 97a). Verwendete man den Boc-geschützten Guanidinliganden 194 anstelle von 193, war die Chemo-


Schema 96. Reduktion α,β -ungesättigter Carbonsäuren zu aliphatischen Aldehyden.

Schema 97. Kontrollexperimente.

selektivität der Reaktion ebenfalls gering (Schema 97b). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Wechselwirkung der Carbonsäurefunktion im Substrat mit der komplementären Guanidinfunktion im Liganden essentiell für die Funktionsweise des Katalysesystems ist.

4. Sequentielle Verwendung entferbarer dirigierender Gruppen

Ein Weg, die Strategie reagensdirigierender Gruppen effizienter zu machen, wäre die Verwendung der selben dirigierenden Gruppe in einer Sequenz von Transformationen, bevor sie aus dem Produkt entfernt wird (Abbildung 5). Idealerweise sollte dieser Entfernungsschritt eine weitere gerüstaufbauende Reaktion sein und gleichzeitig die RDG so abspalten, dass sie wiederverwendet werden kann. Der Gesamtprozess würde in sehr effizienter Weise Substratkontrolle nutzen und könnte als RDG-kontrollierte organische Synthese bezeichnet werden. Während in jedem Einzelschritt die

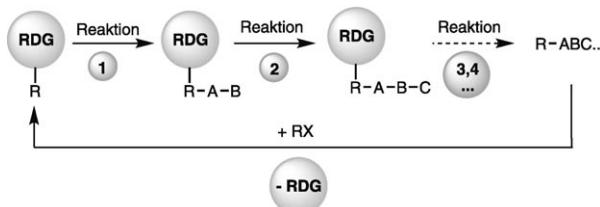
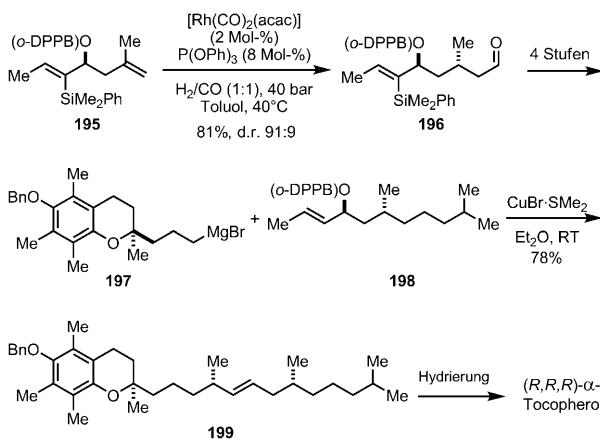


Abbildung 5. Konzept der sequentiellen Synthesen mithilfe reagensdirigierender Gruppen (RDGs): RDG-kontrollierte organische Synthese.

RDG in stöchiometrischer Menge benötigt würde, ist der Gesamtprozess jedoch katalytisch bezüglich der dirigierenden Gruppe und zeigt damit Ähnlichkeiten zu Biosynthesen wegen wie beispielsweise der Polyketidsynthese. Dort übernimmt das Coenzym A die Rolle der kovalent angeknüpften (als Thioester) dirigierenden Gruppe für die Heranführung der entsprechenden Enzyme zum Polyketidaufbau.

4.1. Die dirigierende *o*-DPPB-Gruppe

Eine RDG-kontrollierte Synthesestrategie auf der Basis von *o*-DPPB als dirigierender Gruppe wurde bereits in der Naturstoffsynthese realisiert. So gelang mit dieser Strategie die Synthese von α -Tocopherol, der biologisch aktivsten Komponente der Vitamin-E-Verbindungen (Schema 98).^[119]

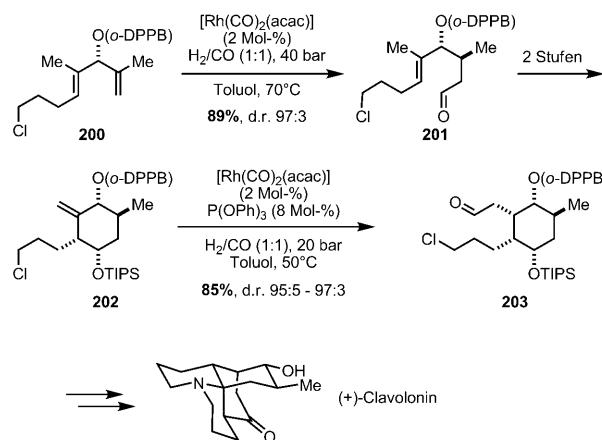


Schema 98. Totalsynthese von (R,R,R)- α -Tocopherol über eine *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung und allylische Substitution.

Zunächst diente die reagensdirigierende *o*-DPPB-Gruppe zur Kontrolle der Diastereoselektivität in der Rhodium-katalysierten Hydroformylierung des Homomethylallyl-Vorläufers **195**. Man erhielt den *anti*-Aldehyd **196** in 81 % Ausbeute und als 91:9-Mischung der beiden Diastereomere, die nach Reduktion getrennt werden konnten. Die gleiche *o*-DPPB-Gruppe diente im Anschluss als reagensdirigierende Abgangsgruppe im Verlauf einer dirigierten Kupfer-vermittelten allylischen Substitution des hochfunktionalisierten Grignard-Reagens **197** mit dem Allylektrophil **198**. Dieser Fragmentkupplungsschritt entfernte gleichzeitig die dirigierende *o*-DPPB-Gruppe, die als Carboxylat bei der Aufarbeitung der

Reaktion wiedergewonnen werden kann. Ein finaler katalytischer Reduktionsschritt entschützte die Phenolfunktion und hydrierte das Olefin unter Bildung des Naturstoffs in 13 Synthesestufen und 30 % Gesamtausbeute.

Ein weiteres Beispiel für eine RDG-kontrollierte organische Synthese nutzte ebenfalls die *o*-DPPB als dirigierende Gruppe für die Totalsynthese von drei Lycopodium-Alkaloiden (Schema 99).^[120] In dieser Synthese wurde das erste ste-



Schema 99. Totalsynthese von (+)-Clavololinin über zwei sukzessive *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierungsschritte.

reogene Zentrum durch eine asymmetrische Katalyse generiert. Alle weiteren fünf bzw. sechs stereogenen Zentren wurden ausschließlich über Substratkontrolle aufgebaut. Eine erste dirigierte Hydroformylierung des 1,1-disubstituierten Alkens **200** lieferte den *syn*-Aldehyd **201** in guter Ausbeute und hoher Diastereoselektivität. Nach einer Carbonyl-En-Cyclisierung zu einem Cyclohexanol und TIPS-Schützung erfolgte eine zweite dirigierte Hydroformylierung des hochfunktionalisierten Methylencyclohexans **202** unter stereoselektiver Bildung des Aldehyds **203**. Dieser wurde anschließend in die Alkaloide (+)-Clavololinin, (-)-Deacetyl-fawcettiin und (+)-Acetylfawcettiin überführt.

4.2. Die Pyridyldimethylsilyl-Gruppe

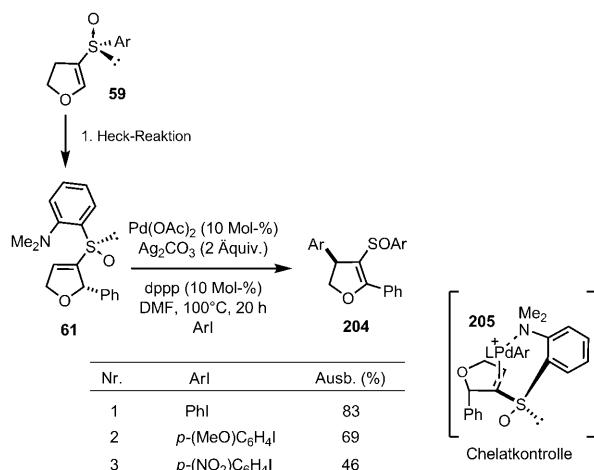
Yoshida, Itami et al. entwickelten auf der Basis der entfernbarer 2-PyMe₂Si-Gruppe eine diversitätsorientierte Synthese multisubstituierter Olefine. Eine sequentielle doppelte Mizoroki-Heck-Reaktion ergab tri- und tetrasubstituierte Olefine.^[121] Während mit dem unsubstituierten Vinylsilan gute Ausbeuten erhalten wurden (Tabelle 36, Einträge 1–4), war die Reaktionssequenz bei Verwendung eines β -substituierten Vinylsilans weniger effizient (Einträge 5 und 6).

Zwei Methoden zur Entfernung der dirigierenden Gruppe wurden entwickelt. So kann man die Pyridylsilylgruppe in einer nachfolgenden Hiyama-Kupplung mit Aryliodiden unter Bildung der entsprechenden Triarylethene produktiv nutzen (Schema 100).

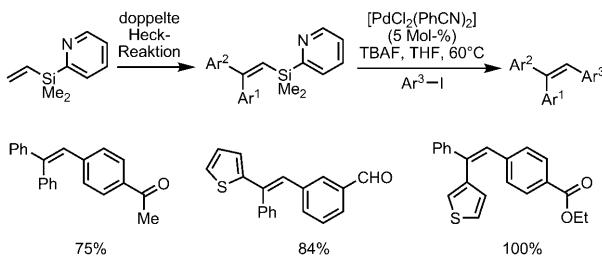
Alternativ lässt sich die Pyridylsilylgruppe durch Protodesilylierung unter Freisetzung der entsprechenden Di- und

Tabelle 36: Doppelte Mizoroki-Heck-Reaktion im Eintopfverfahren für die Synthese tri- und tetrasubstituierter Olefine.

Nr.	R'	Ar ¹ I	Ar ² I	Ausb. [%]
				1. [Pd ₂ (dbba) ₃] (2.5 Mol-%) TFP (5 Mol-%) NEt ₃ , MS 4Å, THF, 60°C Ar ¹ I
1	H	PhI	PhI	74
2	H	PhI	2-I-5-thienyl-I	68
3	H	PhI	3-I-5-thienyl-I	67
4	H	2-I-5-thienyl-I	3-I-5-thienyl-I	69
5	Ph	PhI	PhI	48
6	Ph	2-I-5-thienyl-I	2-I-5-thienyl-I	28

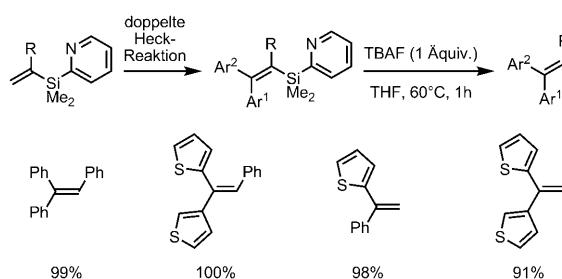


Schema 102. Sequentielle Mizoroki-Heck-Reaktionen, dirigiert durch eine Sulfoxidgruppe.



Schema 100. Stereoselektive Synthese trisubstituierter Olefine über doppelte Mizoroki-Heck- und Hiyama-Reaktionen.

Triarylethene entfernen (Schema 101). Durch Variieren der Reihenfolge der Aryliodid-Zugabe gelingt mit dieser Methode der rasche Aufbau diverser di- und triarylstsubstituierter Olefine in regio- und stereokontrollierter Weise.



Schema 101. Stereoselektive Synthese von di- und trisubstituierten Olefinen über doppelte Mizoroki-Heck-Reaktion mit nachfolgender Protodesilylierung.

4.3. Die dirigierende Sulfoxidgruppe

Die von Carretero et al. genutzte dirigierende Sulfoxidgruppe kam ebenfalls in einer sequentiellen Mizoroki-Heck-Reaktion zum Einsatz.^[63] Nach einer ersten Heck-Reaktion (Einzelheiten siehe Abschnitt 2.2.4) wurde das arylierte Dihydrofuran **61** mit hoher Stereoselektivität erhalten

(Schema 102). Dieses konnte unter ansonsten analogen Bedingungen in einer zweiten Heck-Reaktion mit verlängerten Reaktionszeiten zu den Bisaryl-substituierten Verbindungen **204** in moderaten Ausbeuten und guter Stereokontrolle funktionalisiert werden. Der stereochemische Verlauf der zweiten Heck-Reaktion wurde mit dem Chelat-Übergangszustandsmodell **205** erklärt. So erfolgt eine dirigierte regioselektive Carbometallierung auf der dem bereits installierten Phenylsubstituenten gegenüberliegenden Alkenseite.

5. Katalytische dirigierende Gruppen

Ein Hauptnachteil bei der Verwendung dirigierender Gruppen ist, dass man in der Regel stöchiometrische Mengen der dirigierenden Gruppe benötigt, die darüber hinaus in zusätzlichen Syntheseschritten in das Substrat eingebaut und später wieder abgespalten werden müssen. Ideal wäre dagegen die Verwendung katalytischer Mengen einer dirigierenden Gruppe. Um dieses Ziel zu erreichen müsste man eine katalysatordirigierende Gruppe entwickeln, die kovalent, aber reversibel an das Substrat bindet (Abbildung 6).

5.1. Verzweigt-selektive Hydroformylierung

Die Regiokontrolle bei der Hydroformylierung ist ein Problem von industrieller wie akademischer Bedeutung.^[122] So gibt es eine Reihe von Katalysatoren, die eine linear-selective Hydroformylierung terminaler Alkene ermöglichen. Auf der anderen Seite kennt man keinen universellen Katalysator für eine verzweigt-selective Hydroformylierung terminaler und interner Alkene. Kürzlich wurde über die Entwicklung von zwei Phosphor-basierten katalysatordirigierenden Gruppen berichtet, die beide in substöchiometrischen Mengen eingesetzt werden können und selektiv eine verzweigt-selective Hydroformylierung ermöglichen.^[30e, 123] Der Erfolg dieser Systeme beruht darauf, dass sie einerseits eine reversible Anbindung des Substrats über entsprechende

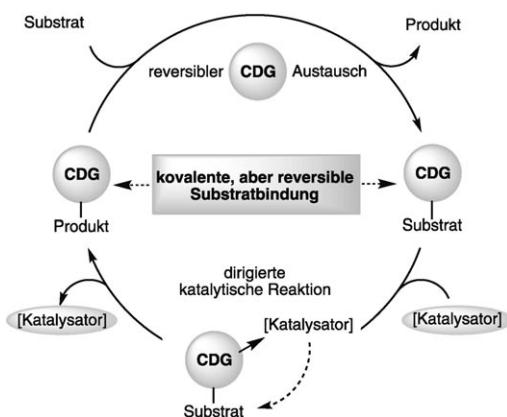
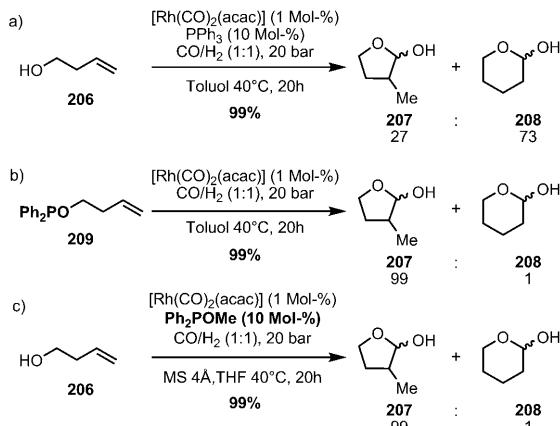


Abbildung 6. Konzept einer katalysatordirigierenden Gruppe (CDG), die dank einer reversiblen kovalenten Substratbindung in lediglich katalytischen Mengen benötigt wird.

protische Funktionen wie Hydroxygruppen ermöglichen und gleichzeitig den Metallkatalysator binden.

So fand man, dass Phosphinitgruppen exzellente katalysatordirigierende Gruppen für eine verzweigt-selektive Hydroformylierung von Homoallylalkoholen sind.^[30e] In orientierenden Experimenten wurde zunächst untersucht, inwiefern ein kovalent verknüpftes Diphenylphosphinit **209** die Regioselektivität der Hydroformylierung gegenüber dem Phosphin-freien Substrat **206** beeinflussen kann. Während für **206** die Reaktion bevorzugt zum linearen Produkt führt (Schema 103a), steuerte das Phosphinit in **209** die Reaktion voll-



Schema 103. Hydroformylierung von Homoallylalkohol mit und ohne dirigierende Phosphinitgruppe.

ständig selektiv zum verzweigten γ -Lactol **207** (Schema 103b). In Gegenwart von Molekularsieb war es möglich, mit nur 10 Mol-% von Ph₂POMe einen vollständigen Umsatz des Homoallylalkohols **206** mit perfekter Regiokontrolle zugunsten des verzweigten Produkts **207** zu erhalten (Schema 103c).

Der vorgeschlagene Reaktionsverlauf ist in Abbildung 7 dargestellt. Der erste Schritt ist eine Umesterung des Methylphosphinit mit dem Homoallylalkohol **210** unter Bildung

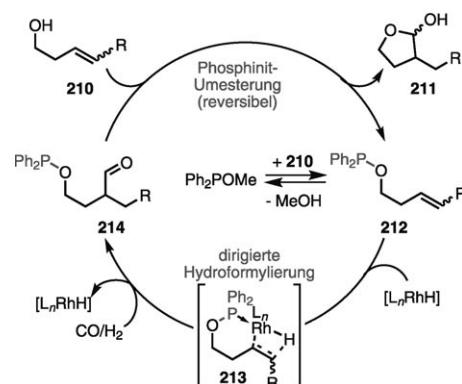


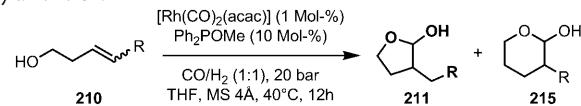
Abbildung 7. Vorgeschlagener Mechanismus der dirigierten Hydroformylierung mit Ph₂POMe als Ligand.

des Homoallylphosphinit **212**. Dieses durchläuft die dirigierte regioselektive Hydroformylierung, bei der der Übergangszustand einer 6-exo-trig- gegenüber der konkurrierenden 7-endo-trig-Hydrometallierung klar bevorzugt ist und die Phosphinit-haltigen Produkte **214** gebildet werden. Nachfolgende Umesterung mit dem Substrat setzt die γ -Lactole **211** frei und regeneriert Substratphosphinit **212**, das in einen neuen Katalysezyklus eintreten kann (Abbildung 7).

Sowohl terminale als auch interne Alkene konnten effizient mit hoher Regioselektivität hydroformyliert werden (Tabelle 37). Bemerkenswert ist die Reaktion mit einem Substrat, das eine weitere disubstituierte Alkenfunktion enthält (Tabelle 37, Eintrag 5). So fand man eine vollständig positions- und regioselektive Hydroformylierung der Homoallylposition unter Bildung der γ -Lactole **211**. Die Reaktion ist kompatibel mit einer Reihe funktioneller Gruppen wie Thioethern, Hydroxy- und Etherfunktionen (Tabelle 37).

Die Reaktion lässt sich auf Bishomoallylalkohole **216** ausweiten.^[30f] In diesem Fall befindet sich die an die kataly-

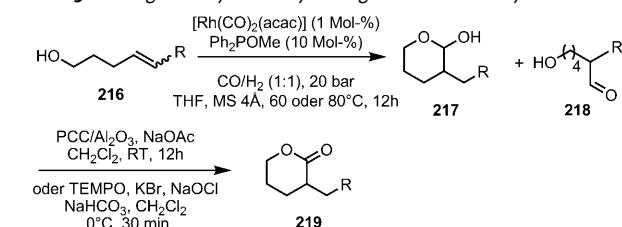
Tabelle 37: Verzweigt-selektive dirigierte Hydroformylierung von Homoallylalkoholen.



Nr.	Substrat	Umsatz [%]	Regioselektivität 211:215
1	HO-CH ₂ -CH=CH ₂	100	99:1
2	HO-CH ₂ -CH(Me)-CH=CH ₂	100	> 99:1
3	HO-CH ₂ -CH(Me)-CH=CH-CH ₂ -Me	100	> 99:1
4	HO-CH ₂ -CH(Me)-CH=CH-SMe	75	97:3
5	HO-CH ₂ -CH(Me)-CH=CH-CH(Me)-CH=CH-CH ₂ -Me	83	97:3
6	HO-CH ₂ -CH(Me)-CH=CH-CH(Me)-CH(Me)-CH=CH-CH ₂ -Me	93	99:1
7	HO-CH ₂ -CH(Me)-CH=CH-CH(Me)-CH(Me)-CH(Me)-OMe	98	99:1
8	HO-CH ₂ -CH(Me)-CH=CH-CH(Me)-CH(Me)-CH(Me)-OH	99	99:1

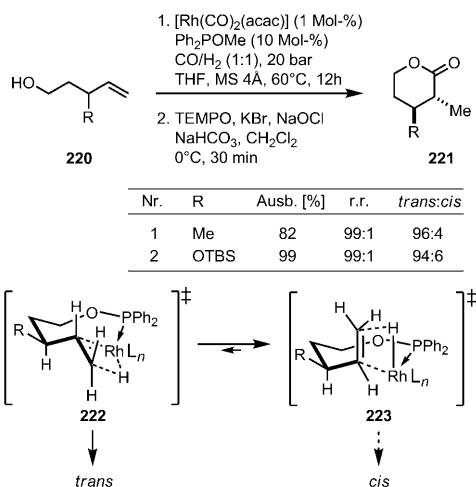
satordirigierende Phosphinitgruppe bindende Hydroxyfunktion in einer vergleichsweise weit entfernten 1,4-Anordnung. Unter analogen Reaktionsbedingungen und etwas erhöhter Reaktionstemperatur wurden gute Umsätze und exzellente Regioselektivitäten für die Bildung der δ -Lactole **217** gefunden (Tabelle 38). Diese lassen sich leicht zu den Lactonen **219** oxidieren.

Tabelle 38: Dirigierte Hydroformylierung von Bishomoallylalkoholen.



Nr.	Substrat	Umsatz [%]	Regioselektivität 217:218
1	<chem>OCC(O)C=CC=CC=C</chem>	86	97:3
2	<chem>OCC(O)C=CC=CC=C(C)CCCC</chem>	84	99:1
3	<chem>OCC(O)C=CC=CC=C(C)CCCC</chem>	87	99:1
4	<chem>OCC(O)C=CC=CC=C(C)C(C)C</chem>	77	99:1
5	<chem>OCC(O)C=CC=CC=C(c1ccccc1)C</chem>	88	98:2
6	<chem>OCC(O)C=CC=CC=C(C)C(C)C(C)O</chem>	69	97:3

Für Bishomoallylalkohole mit einem stereogenen Zentrum in 3-Position ($R = \text{Methyl}$ bzw. OTBS) gelang die dirigierte Hydroformylierung mit guter acyclischer Stereokontrolle (Schema 104). Eine Erklärung für den stereochemischen Verlauf dieser dirigierten Hydroformylierung liefert die

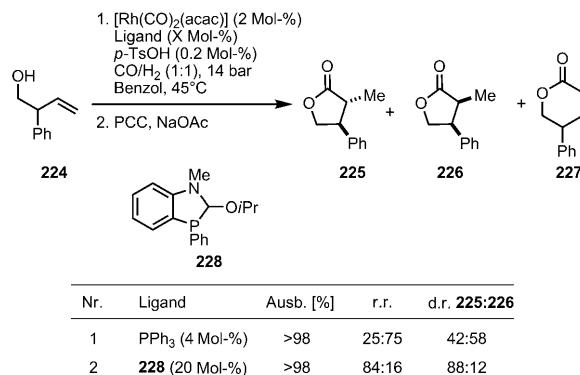


Schema 104. Acyclische Stereokontrolle bei der Hydroformylierung von 3-substituierten Bishomoallylalkoholen. TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-N-oxyl.

Betrachtung der konkurrierenden diastereomorphen Übergangszustände des Selektivitätsbestimmenden 7-exo-trig-Hydrometallierungsschrittes. So ist Übergangszustand **222**, in dem $\text{A}^{1,3}$ -Spannung minimiert ist, gegenüber **223**, in dem $\text{A}^{1,2}$ -Spannung minimiert ist, bevorzugt.

Kontrollexperimente, in denen Triphenylphosphin anstelle von Methoxyphosphinit verwendet wurde, sowie Reaktionen mit den entsprechenden Methylethersubstraten bewiesen klar die Rolle des Phosphinit als katalysatordirigierende Gruppe über eine reversible Substratbindung.

Auch das Phosphan-funktionalisierte Aminal **228** ermöglicht eine verzweigt-selective Hydroformylierung von 2-substituierten Homoallylalkoholen **224**.^[123] Entsprechende Versuche mit Triphenylphosphin als Ligand liefern dagegen Mischungen der regiosomeren Produkte. In diesem Fall waren höhere Katalysatorbeladungen und Ligandkonzentrationen erforderlich, um gute Selektivitäten und Reaktivitäten zu erhalten (Schema 105).



Schema 105. Nicht-dirigierte und dirigierte Hydroformylierung des Homoallylalkohols **224**. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

Die Reaktion wird wie im vorherigen Fall dadurch möglich, dass das Phosphansystem **228** gleichzeitig eine reversible Substratanbindung (hier über eine Transacetalisierung) ermöglicht und das katalytisch aktive Metallzentrum binden und an die Alkenfunktion intramolekular heranführen kann (Abbildung 8).

Eine Reihe 2-substituierter Homoallylalkohole **229** konnte unter den optimierten Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden γ -Lactonen **230** in guten Ausbeuten, Regio- und Diastereoselektivitäten umgesetzt werden (Tabelle 39).

Verwendete man den Methylether von **224**, so erhielt man ein Regiosomengemisch mit einem Verhältnis linear/verzweigt von 76:24, was den vorgeschlagenen Mechanismus über eine kovalente reversible Substratanbindung stützt.

Das gleiche Katalysatorsystem konnte auch für eine hoch regioselektive Hydroformylierung von Allylsulfonamiden eingesetzt werden. Dabei werden die verzweigten β -Aminoaldehyde in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 40).^[124]

Weiterhin fand man, dass mit diesem Katalysatorsystem eine dirigierte verzweigt-selective Hydroformylierung von 1,1-disubstituierten Olefinen zum Aufbau quartärer Zentren

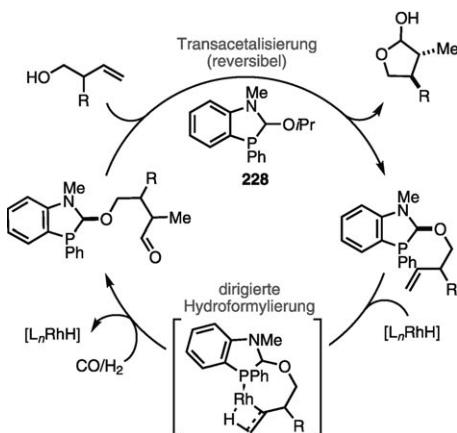
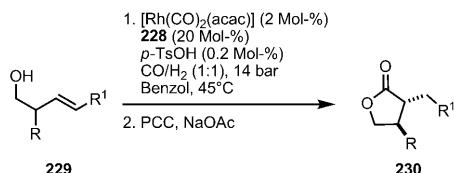


Abbildung 8. Vorgeschlagener Mechanismus der dirigierten Hydroforylierung mit Ligand **228**.

Tabelle 39: Anwendungsbreite der dirigierten Hydroformylierung von Homoallylkoholen mit **228**.



Nr.	Substrat	Ausb. [%]	r.r.	d.r.
1		94	86:14	89:11
2		> 98	82:18	87:13
3		86	84:16	88:12
4		75	88:12	80:20
5		86	65:35	87:13
6		88	98:2	> 98:2
7		70	95:5	92:8
8		69	94:6	78:22

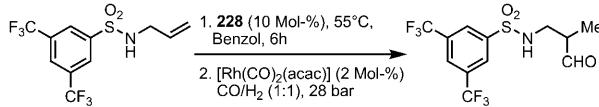
möglich ist.^[125] Mit Triphenylphosphin als Ligand wurden dagegen ausschließlich die erwarteten linearen Produkte gebildet (Tabelle 41).

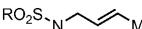
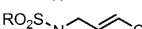
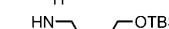
Verschiedene 2-Aryl- und 2-Hetaryl-substituierte Allylalkohole konnten zu den verzweigten Produkten umgesetzt werden (Tabelle 42). Eintrag 10 in Tabelle 42 zeigt, dass die Reaktion offenbar auf Aryl-substituierte Systeme beschränkt ist.

5.2. Rhodium-katalysierte ortho-Arylierung von Phenolen

Eine katalytische *ortho*-selektive Arylierung von Phenolen über eine dirigierte CH-Aktivierung ist attraktiv, da sie im

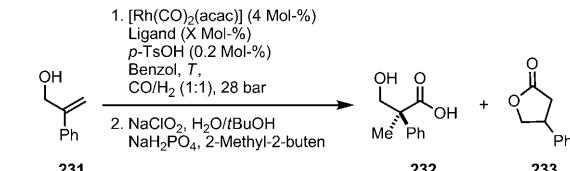
Tabelle 40: Regioselektive Hydroformylierung von Allylsulfonamiden.



Nr.	Substrat	Regioselek- tivität	Ausb. [%]
1		96:4	80
2		99:1	85
3		99:1	84
4		94:6	83
5		99:1	86
6		98:2	92
7		99:1	69
8		97:3	87
9		87:4:9 ^[a]	79
10		> 95:5	75

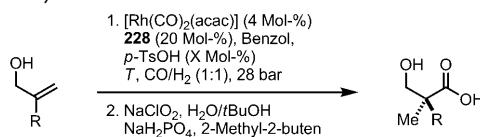
[a] Verhältnis verzweigtes/lineares/hydriertes Produkt.

Tabelle 41: Nicht-dirigierte und dirigierte Hydroformylierung des 1,1-disubstituierten Olefins 231.

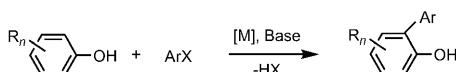


Nr.	Ligand	<i>p</i> [bar]	T [°C]	Ausb. [%]	verzweigt/ linear
1	PPh ₃ (8 Mol-%)	28	75	66	<2:98
2	228 (20 Mol-%)	28	45	73	97:3

Tabelle 42: Anwendungsbreite der dirigierten Hydroformylierung 2-substituierter Allylalkohole mit 228.



Nr.	R	T [°C]	<i>p</i> -TsOH (Mol-%)	verzweigt/ linear	Ausb. [%]
1	<i>p</i> -CF ₃ Ph	45	0.2	96:4	85
2	<i>p</i> -MeOPh	35	0.2	> 98:2	66
3	<i>p</i> -BrPh	35	0.05	94:6	71
4	<i>m</i> -ClPh	35	0.2	> 98:2	77
5	<i>p</i> -CO ₂ Meph	45	0.05	> 98:2	74
6	2-Naphthyl	35	0.05	95:5	85
7	3-Thienyl	45	0.2	95:5	70
8	3-Pyridyl	45	0.2	98:2	68
9	3-Furyl	55	0.05	> 98:2	64
10	Methyl	45	0.2	76:24	49



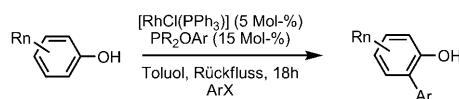
Schema 106. Katalytische *ortho*-Arylierung von Phenolen.

Gegensatz zu klassischen Kreuzkupplungen auf die entsprechend herzustellenden Zinn- bzw. Borreagentien verzichten kann (Schema 106).

Die Reaktion gelingt unter Einsatz des Wilkinson-Katalysators in Kombination mit einem Phosphinit als katalysatordirigierender Gruppe. Dabei wird über eine Umesterung am Phenol die katalysatordirigierende Phosphinitgruppe im Substrat gebunden. Der Koordination des Rhodium-Katalysators an das Phosphinit folgt eine dirigierte *ortho*-Metallierung. Nach reduktiver Eliminierung und Umesterung des Phosphiniten auf ein neues Substrat wird das Produkt der *ortho*-Arylierung freigesetzt (Abbildung 9).

Die Reaktion ist auf verschiedenste substituierte Phenole und Arylbromide anwendbar (Tabelle 43). So lassen sich nichtaktivierte und deaktivierte Arylbromide gleichermaßen einsetzen. Selbst sterisch gehinderte *ortho*-substituierte Arylbromide konnten aryliert werden (Tabelle 43, Eintrag 7). Bezüglich des Phenols war die Anwesenheit eines *ortho*-Substituenten essentiell, wobei sterisch aufwendigere Substituenten zu besseren Ausbeuten führten (Tabelle 43, Einträge 2 und 9).

Tabelle 43: Katalytische *ortho*-Arylierung von Phenolen.



Nr.	Phenol	Arylhalogenid	Phosphinit-Cokatalysator	Produkt	Ausb. [%]
1 ($R^1 = t\text{Bu}$)					96
2 ($R^1 = \text{H}$)					96
3 ($R^1 = t\text{Bu}$)					86
4 ($R^1 = \text{H}$)					79
5 ($R^1 = t\text{Bu}$)					81
6 ($R^1 = \text{H}$)					84
7					100
8					15
9					9
10					71

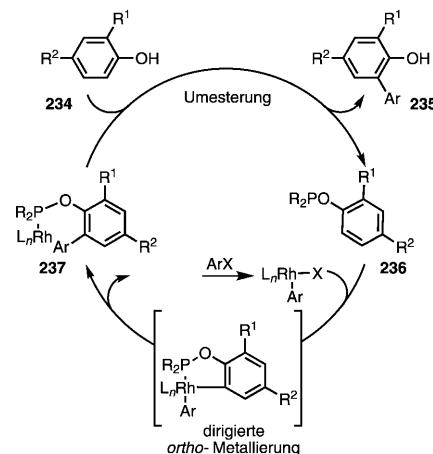
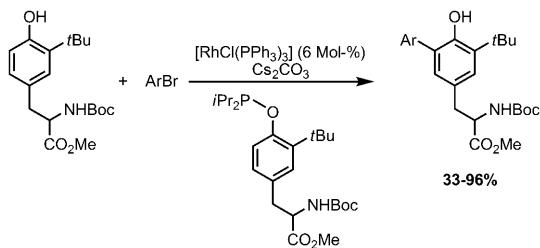


Abbildung 9. Vorgeschlagener Katalyzyzyklus der Phosphinit-dirigierten *ortho*-Arylierung von Phenolen.

Die Methode wurde zur direkten *ortho*-Arylierung von geschütztem racemischem 2-*tert*-Butyltyrosin mit einer Reihe von Arylbromiden genutzt (Schema 107).^[127]

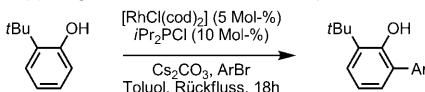
Ein Nachteil der Methode ist die notwendige Herstellung des jeweiligen substratgebundenen Phosphits als reversible katalysatordirigierende Gruppe. Um diesen zusätzlichen Schritt zu vermeiden, kann man von den kommerziell erhältlichen Chlorphosphinen ausgehen, die *in situ* durch Re-



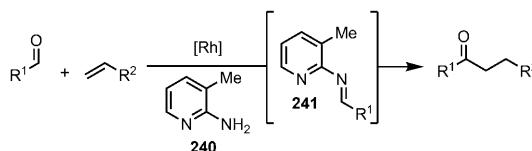
Schema 107. *ortho*-Arylierung von geschütztem racemischem 2-*tert*-Butyltyrosin.

aktion mit dem Phenolsubstrat die entsprechenden Phosphonite bilden.^[128] Mit diesem Verfahren erhielt man mit dem Katalysatorsystem $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]/\text{iPr}_2\text{PCl}$ analoge Ergebnisse (Tabelle 44). Auch hier bleibt die *ortho*-Arylierung auf *ortho*-substituierte Phenole beschränkt, und eine wünschenswerte selektive Mono-*ortho*-Arylierung von *ortho*-unsubstituierten Phenolen bleibt eine Herausforderung.

Tabelle 44: Kupplung des Phenols **238b** mit Arylbromiden.

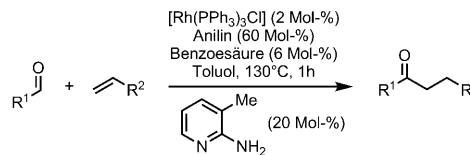


Nr.	ArBr	Produkt	Ausb. [%]
1	Br-C ₆ H ₄ -C(=O)-Me		89
2	Br-C ₆ H ₄ -Me		94
3	Br-C ₆ H ₄ -C=C		74
4	Br-C ₆ H ₄ -NMe ₂		77
5	Br-C ₆ H ₄ -Me		91



Schema 108. Chelatunterstützte intermolekulare Hydroacylierung.

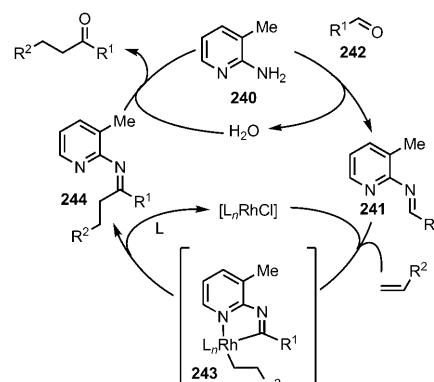
Tabelle 45: Intermolekulare Hydroacylierung von 1-Alkenen und Aldehyden.



Nr.	R ¹	R ²	Ausb. [%]
1	Ph	n-C ₄ H ₉	98
2	Ph	n-C ₃ H ₇	83
3	Ph	n-C ₆ H ₁₃	99
4	Ph	tBu	84
5	Ph	Me ₃ Si	95
6	Ph	C ₆ F ₅	98
7	Ph	PhOCH ₂	95
8	p-MeO-C ₆ H ₄	n-C ₄ H ₉	79
9	p-CF ₃ -C ₆ H ₄	n-C ₄ H ₉	71
10	p-Me ₂ N-C ₆ H ₄	n-C ₄ H ₉	60
11	PhCH ₂ CH ₂	n-C ₄ H ₉	71

Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus beginnt mit der Kondensation des Aldehyds **242** mit 2-Aminopicolin unter Bildung des Aldimins **241** (Schema 109). Chelatunterstützte CH-Aktivierung mit nachfolgender Hydrometallierung des Alkens liefert das Rhodium(III)-Intermediat **243**. Reduktive Eliminierung setzt das Imin **244** frei, das in Gegenwart von Wasser das Ketonprodukt bildet und den Aminopyridin-Katalysator regeneriert. Die Rolle der Zusätze Benzoesäure und Anilin ist vermutlich die einer gepufferten Protonenquelle, die den Transiminierungsschritt, der als geschwindigkeitsbestimmend gilt, beschleunigt.

Mit dem gleichen Katalysatorsysteme können auch Alkine in der Hydroacylierung eingesetzt werden.^[130] Dabei



Schema 109. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die ligandunterstützte Hydroacylierung.

5.3. Intermolekulare Rhodium-katalysierte Hydroacylierung

Ein effizientes chelatunterstütztes Katalysatorsystem wurde von Jun et al. entwickelt (Schema 108).^[129] Als Cokatalysator dient 2-Aminopicolin (**240**), das intermediär das Imin **241** bildet. Dadurch wird die normalerweise als Nebenreaktion auftretende Decarbonylierung des Aldehyds unterdrückt. Darüber hinaus ermöglicht der Cokatalysator über den Pyridin-Stickstoff die Koordination des katalytisch aktiven Rhodiumzentrums, sodass der schwierige CH-Aktivierungsschritt als intramolekulare Reaktion erleichtert wird.

Die Zugabe katalytischer Mengen Benzoesäure sowie Anilin ermöglichte die Anwendung der Reaktion auf ein größeres Substratspektrum und lieferte höhere Ausbeuten (Tabelle 45).

Tabelle 46: Rhodium-katalysierte Hydroacylierung von Aldehyden und 1-Alkinen.

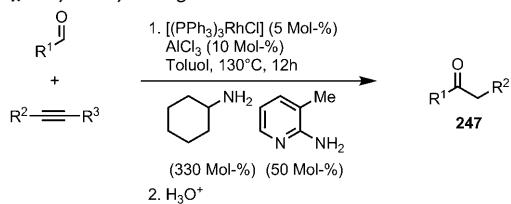


Nr.	R ¹	R ²	245:246	Ausb. [%]
1	Ph	nBu	100:0	92
2	Ph	nBu	100:0	93
3	Ph	PhCH ₂	100:0	66
4	p-CF ₃ C ₆ H ₄	nBu	100:0	95
5	p-MeOC ₆ H ₄	nBu	100:0	76
6	Naphthyl	nBu	100:0	83
7	3-Thiophenyl	nBu	100:0	96
8	3-Pyridyl	nBu	100:0	79
9	n-Pent	nBu	78:22	85
10	n-Pent	tBu	0:100	74
11	Cyclohexyl	nBu	81:19	98
12	Cyclohexyl	tBu	0:100	63

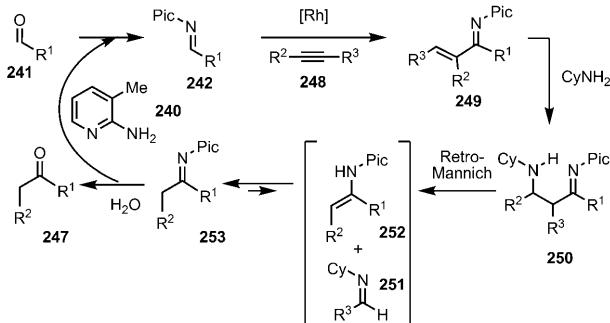
werden bevorzugt die verzweigten Enone **245** gebildet. Die besten Regioselektivitäten erhielt man für aromatische Aldehyde, während die Reaktion mit aliphatischen Aldehyden weniger selektiv verlief (Tabelle 46, Einträge 9 und 11). Bei Verwendung von *tert*-Butylalkin dagegen waren auch bei Einsatz aliphatischer Aldehyde die Regioselektivitäten zugunsten des linearen Produkts sehr gut. Die Regioselektivität scheint hier maßgeblich durch sterische Effekte gesteuert zu sein.

In Gegenwart des Additivs Cyclohexylamin können auch interne Alkine mit Aldehyden zur Reaktion gebracht werden, wobei sich die Ketone **247** in moderaten bis guten Ausbeuten bilden (Tabelle 47).^[131] Im Falle unsymmetrisch substituierter Alkine hängt die Regioselektivität und Reaktivität im wesentlichen von sterischen Faktoren ab. So erhielt man z. B. (Tabelle 47, Eintrag 4) ausschließlich 1-Phenylpentan-3-on in 33 % Ausbeute zusammen mit dem entsprechenden α,β-ungesättigten Keton, dem Hydrolyseprodukt eines als Intermediat postulierten Ketimins (**249**, siehe Schema 110).

Tabelle 47: Hydroacylierung mit internen Alkinen.



Nr.	R ¹	R ² , R ³	Ausb. [%]
1	PhCH ₂ CH ₂	Me, Me	90
2	PhCH ₂ CH ₂	Et, Et	91
3	PhCH ₂ CH ₂	Pr, Pr	94
4	PhCH ₂ CH ₂	Me, tBu	33
5	C ₅ H ₁₁	Pr, Pr	91
6	PhCH ₂	Et, Et	82
7	p-MeOC ₆ H ₄	Et, Et	54



Schema 110. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die Hydroacylierung mit internen Alkinen.

Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus beginnt mit einer chelatunterstützten Hydroacylierung unter Bildung des α,β-ungesättigten Ketimins **249**. Eine Michael-Addition von Cyclohexylamin liefert **250**, das in einer Retro-Mannich-Reaktion in Enamin **252** und Imin **251** zerfällt. Enaminhydrolyse führt zum Ketonprodukt **247** unter Regenerierung des Cokatalysators (Schema 110).

Mit diesem Katalysatorsystem sind weitere verwandte Reaktionen bekannt, die kürzlich zusammengefasst wurden. In den meisten Fällen werden jedoch stöchiometrische Mengen von 2-Aminopicolin als katalysatordirigierender Gruppe benötigt.^[123,133]

6. Zusammenfassung und Ausblick

Eine Substratkontrolle von Reaktionsselektivitäten ist dann besonders effizient, wenn man attraktive Substrat-Reagens- oder Substrat-Katalysator-Wechselwirkung nutzen kann, sodass der geschwindigkeits- und selektivitätsbestimmende Schritt intramolekular verläuft. Falls die im Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen ungeeignet sind, um die erforderlichen attraktiven Wechselwirkungen zum Reagens oder Katalysator zu bilden, können geeignete maßgeschneiderte und entfernbare dirigierende Gruppen gezielt in das Substrat eingebracht und genutzt werden. Eine Reihe von stöchiometrisch einzusetzenden dirigierenden Gruppen ist heute bekannt, deren Anwendung verschiedenste vormals unselektive Umsetzungen in hoch chemo-, regio- und stereoselektive Varianten transformieren kann, sodass auch die einhergehenden Nachteile – zusätzliche Syntheseschritte wie Installation und Entfernung vom Substrat – wettgemacht werden.

Um den Einsatz dirigierender Gruppen effizienter zu machen, wurden Strategien zur sequentiellen Nutzung einer dirigierenden Gruppe in einer Serie von Reaktionsschritten entwickelt. Noch attraktiver ist die Verwendung katalytischer dirigierender Gruppen, die dadurch möglich wird, dass man eine kovalente und gleichzeitig reversible Anbindung im Substrat ermöglicht. Erste Anwendungsbeispiele dieser Strategie sind realisiert worden, und weitere werden zweifellos in der näheren Zukunft folgen.

Diese Arbeit wurde vom Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt. B.B. dankt allen Mitarbeitern, deren Namen im Literaturteil genannt sind, für ihren Beitrag zu dieser Forschung. Die Autoren danken Dr. Cory Bausch für das Korrekturlesen des Manuskripts.

Eingegangen am 30. September 0000

- [1] a) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159–1162; b) X. Zhang, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 379–385.
- [2] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1981**, *17*, 183.
- [3] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.
- [4] Übersichten zur chelatkontrollierten Addition von Nucleophilen: a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556–569; b) M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462–468.
- [5] H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1958–1965.
- [6] S. Winstein, J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3235–3244.
- [7] H. W. Thompson, E. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6232–6233.
- [8] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [9] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [10] A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6633–6637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511–6515.
- [11] R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 533–580.
- [12] K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362–5367.
- [13] M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2337–2340.
- [14] H. Ihara, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502–7503.
- [15] C. E. Houlden, M. Hutchby, C. B. Bailey, J. Gair Ford, S. N. G. Tyler, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1862–1865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830–1833.
- [16] Erstes Beispiel einer solchen Reaktion: R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083.
- [17] a) B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1895–1898; b) Y. Lee, D. Seoomon, S. Kim, H. Han, S. Chang, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1741–1743.
- [18] T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534–7535.
- [19] N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270–8272.
- [20] L. J. Goossen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664.
- [21] S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220–14221.
- [22] a) F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936–5945; b) F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698–1699; c) Y. J. Park, E.-A. Jo, C.-H. Jun, *Chem. Commun.* **2005**, 1185–1187.
- [23] S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 532–535.
- [24] S. C. Bart, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 886–887.
- [25] a) D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917–6918; b) D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671–6679.
- [26] O. Roelen, (Chemische Verwertungsgesellschaft, mbH Oberhausen), German Patent DE 849 548, **1938/1952**; O. Roelen, (Chemische Verwertungsgesellschaft, mbH Oberhausen), U.S. Patent 2 327 066, **1943**; [Chem. Abstr. **1944**, *38*, 550].
- [27] K. Weissmer, H. J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **2003**, S. 127.
- [28] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [29] B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1–36.
- [30] Linear-selective Hydroformylation: a) E. Billig, A. G. Abatjoglou, D. R. Bryant, (UCC), U.S. Patent 4,769,498, **1988**; [Chem. Abstr. **1989**, *111*, 117287]; b) G. D. Cuny, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066–2068; c) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081–3089; d) B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608–6609. Branched-selective Hydroformylation: e) C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7456–7459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7346–7349; f) C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 979–982; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967–970.
- [31] B. Breit in *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 24 (Hrsg.: N. Chatani), Springer, Berlin, **2007**, S. 145–168.
- [32] a) W. R. Jackson, P. Perlmutter, E. E. Tasdelen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 763–764; b) W. R. Jackson, M. R. Moffat, P. Perlmutter, E. E. Tasdelen, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 823–824.
- [33] S. D. Burke, J. E. Cobb, K. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2138–2151.
- [34] B. Breit, C. U. Grünanger, O. Abillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2497–2503.
- [35] A. Bruch, A. Gebert, B. Breit, *Synthesis* **2008**, 2169–2176.
- [36] B. Breit, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3021–3023; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2835–2837.
- [37] B. Breit, *Liebigs Ann.* **1997**, 1841–1851.
- [38] B. Breit, S. K. Zahn, *Polyhedron* **2000**, *19*, 513–515.
- [39] C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 47.
- [40] T. Doi, H. Komatsu, K. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6877–6880.
- [41] B. Breit, S. K. Zahn, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4870–4877.
- [42] B. Breit, M. Dauber, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2819–2827.
- [43] B. Breit, G. Heckmann, S. K. Zahn, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 425–434.
- [44] B. Breit, *Chem. Commun.* **1997**, 591–592.
- [45] B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1123–1134.
- [46] I. J. Krauss, C. C. Y. Wang, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11514–11515.
- [47] B. Breit, P. Demel, A. Gebert, *Chem. Commun.* **2004**, 114–115.
- [48] A. Gebert, Dissertation, Universität Freiburg, **2007**.
- [49] B. Breit, D. Breuninger, *Synthesis* **2005**, 2782–2786.
- [50] B. Breit, D. Breuninger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10244–10245.
- [51] B. Breit, D. Breuninger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3916–3929.
- [52] B. Breit, D. Breuninger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3930–3941.
- [53] K. Itami, K. Mitsudo, J. i. Yoshida, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2399–2401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2337–2339.
- [54] Übersichten zur oxidativen Spaltung der C-Si-Bindung: a) K. Tamao in *Advances in Silicon Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: G. L. Larson), JAI, Greenwich, **1996**, S. 1; b) I. Fleming, *Chemtracts:*

- Org. Chem.* **1996**, 1; c) G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7599–7662.
- [55] K. Itami, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14670–14671.
- [56] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [57] a) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, 302, 613–618; b) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46–58.
- [58] *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Hoboken, **2009**.
- [59] a) K. Itami, K. Mitsudo, T. Kamei, T. Koike, T. Nokami, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12013–12014; b) J.-i. Yoshida, K. Itami, K. Mitsudo, S. Suga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3403–3406.
- [60] a) C. M. Andersson, J. Larsson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5757–5761; b) M. Larhed, C. M. Andersson, A. Hallberg, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 212–217; c) M. Larhed, C.-M. Andersson, A. Hallberg, *Tetrahedron* **1991**, 50, 285–304.
- [61] D. Badone, U. Guzzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3603–3606.
- [62] P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3430–3431.
- [63] a) N. D. Buezo, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7129–7130; b) J. C. de La Rosa, N. Díaz, J. C. Carretero, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4107–4111; c) N. Díaz Buezo, J. C. de La Rosa, J. Priego, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3890–3900.
- [64] K. Itami, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8773–8779.
- [65] B. H. Lipshutz, J. M. Keith, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3743–3746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3530–3533.
- [66] Bezuglich nicht-entfernbbarer dirigierender Gruppen in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution: a) M. E. Krafft, A. M. Wilson, Z. Fu, M. J. Procter, O. A. Dasse, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1748–1749; b) M. E. Krafft, Z. Fu, M. J. Procter, A. M. Wilson, O. A. Dasse, C. Hirosawa, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1083–1090; c) C. N. Farthing, P. Kocovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6661–6672.
- [67] U. Kazmaier, T. Lindner, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3368–3371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3303–3306.
- [68] K. Itami, T. Koike, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6957–6958.
- [69] P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 265–284.
- [70] a) K. Itami, K. Mitsudo, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3631–3634; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3481–3484; b) K. Itami, K. Mitsudo, K. Fujita, Y. Ohashi, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11058–11066.
- [71] a) A. B. Charette, P. Chua, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908–909; b) A. B. Charette, M. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1677–1680.
- [72] A. B. Charette, M. Grenon, A. Lemire, M. Pourashraf, J. Martel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11829–11830.
- [73] A. Lemire, M. Grenon, M. Pourashraf, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3517–3520.
- [74] Eine Übersicht über Substanz P: P. Datar, S. Srivastava, E. Coutinho, G. Govil, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, 4, 75–103.
- [75] W. Y. Zhang, D. J. Jakielka, A. Maul, C. Knors, J. W. Lauher, P. Helquist, D. Enders, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4652–4660.
- [76] a) B. Breit, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 535–538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 525–527; b) B. Breit, P. Demel, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2833–2846.
- [77] a) B. H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 127–130; b) B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, D. A. Parker, S. L. Nguyen, K. E. McCarthy, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 437–447.
- [78] a) B. Breit, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 535–538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 525–527; b) B. Breit, P. Demel, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2833–2846.
- [79] J. P. McMahon, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5393–5396.
- [80] Eine Übersicht zum Mechanismus und zu strukturellen Aspekten der 1,4-Addition und verwandten Reaktionen: S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393–401.
- [81] a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195–3198; b) P. Mauleón, I. Alonso, M. R. Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9924–9935.
- [82] P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961–4963.
- [83] T. Llamas, R. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3393–3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329–3332.
- [84] J.-N. Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2315–2318.
- [85] P. H. Bos, B. Macia, M. A. Fernandez-Ibanez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 47–49.
- [86] P. H. Bos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4219–4222.
- [87] a) N. M. Heron, J. A. Adams, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6205–6206; b) J. A. Adams, N. M. Heron, A.-M. Koss, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 854–860.
- [88] I. Stary, P. Kocovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4981–4982.
- [89] B. Breit, Y. Schmidt, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2928–2951.
- [90] V. Calò, L. Lopez, W. Carlucci, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2953–2956.
- [91] V. Calò, L. Lopez, G. Pesce, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 231, 179–183.
- [92] V. Calò, C. De Nitti, L. Lopez, A. Scilimati, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6051–6058.
- [93] Zur allylischen Substitution von Pivaloaten: T. L. Underiner, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2563–2572.
- [94] V. Calò, L. Lopez, G. Pesce, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1252–1253.
- [95] A. Kreft, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1035–1036.
- [96] C. Gallina, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3093–3096.
- [97] K. Tamao, A. Kawachi, Y. Tanaka, H. Ohtani, Y. Ito, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5765–5772.
- [98] H. L. Goering, E. P. Seitz, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5304–5308.
- [99] H. L. Goering, S. S. Kantner, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 715–721.
- [100] a) J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12998–12999; b) J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1601–1614.
- [101] a) M. Müller, M. Wolberg, T. Schubert, W. Hummel, *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.* **2005**, 92, 261–287; b) C. Raminelli, J. V. Comasseto, L. H. Andrade, A. L. M. Porto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3117–3122.
- [102] Zur asymmetrischen Addition von Alkylzinkreagentien: a) L. Pu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9873–9886; b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757–824.
- [103] I. Fleming, K. Takaki, A. P. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2269–2273.
- [104] W. H. Pirkle, C. W. Boeder, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1950–1952.
- [105] a) B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 429–432; b) P. Demel, M. Keller, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6669–6683.
- [106] T. Spangenberg, A. L. Schoenfelder, B. Breit, A. Mann, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3881–3884.
- [107] Y. Morimoto, M. Takaishi, T. Kinoshita, K. Sakaguchi, K. Shiba, *Chem. Commun.* **2002**, 42–43.
- [108] a) B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3874–3877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3786–3789; b) B. Breit, P. Demel, D. Grauer, C. Studte, *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 586–597.

- [109] a) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3878–3880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3790–3792; b) C. Herber, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6684–6691; c) B. G. Vong, S. H. Kim, S. Abraham, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4037–4041; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947–3951.
- [110] a) C. Herber, B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5401–5403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5267–5269; b) C. Herber, B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3512–3519.
- [111] T. Reiss, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6345–6348.
- [112] T. Reiss, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3286–3289.
- [113] a) Y. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4767–4769; b) Y. Schmidt, K. Lehr, U. Breuninger, G. Brand, T. Reiss, B. Breit, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4424–4433.
- [114] a) A. Alexakis, P. Mangeney, A. Ghribi, I. Marek, R. Sedrani, C. Guir, J. F. Normant, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 49–56; b) A. Alexakis, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477–511.
- [115] S. E. Denmark, L. K. Marble, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1984–1986.
- [116] V. Calò, A. Nacci, V. Fiandanese, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10799.
- [117] B. Breit, D. Breuninger, *Synthesis* **2005**, 147–157.
- [118] a) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4010–4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946–3949; b) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 317–321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311–315.
- [119] C. Rein, P. Demel, R. A. Outten, T. Netscher, B. Breit, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8824–8827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8670–8673.
- [120] K. M. Laemmerhold, B. Breit, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2417–2420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2367–2370.
- [121] K. Itami, T. Nokami, Y. Ishimura, K. Mitsudo, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577–11585.
- [122] P. W. N. M. van Leeuwen, C. P. Casey, G. T. Whiteker in *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Hrsg.: P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer, Dordrecht, **2000**, S. 63–75.
- [123] T. E. Lightburn, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9210–9211.
- [124] A. D. Worthy, M. M. Gagnon, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2764–2767.
- [125] X. Sun, K. Frimpong, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11841–11843.
- [126] a) R. B. Bedford, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Limmert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 116–118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 112–114; b) R. B. Bedford, M. E. Limmert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669–8682.
- [127] R. B. Bedford, M. F. Haddow, R. L. Webster, C. J. Mitchell, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3119–3127.
- [128] R. B. Bedford, M. Betham, A. J. M. Caffyn, J. P. H. Charmant, L. C. Lewis-Alleyne, P. D. Long, D. Polo-Ceron, S. Prashar, *Chem. Commun.* **2008**, 990–992.
- [129] a) C.-H. Jun, E.-A. Jo, J.-W. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1869–1881; b) C.-H. Jun, H. Lee, J.-B. Hong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1200–1201; c) C.-H. Jun, D.-Y. Lee, H. Lee, J.-B. Hong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3214–3216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3070–3072.
- [130] C.-H. Jun, H. Lee, J.-B. Hong, B.-I. Kwon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2250–2251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2146–2147.
- [131] D.-Y. Lee, B.-S. Hong, E.-G. Cho, H. Lee, C.-H. Jun, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6372–6373.
- [132] Y. J. Park, B.-I. Kwon, J.-A. Ahn, H. Lee, C.-H. Jun, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13892–13893.
- [133] C.-H. Jun, C.-W. Huh, S.-J. Na, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 150–152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 145–147.