

Funktionalisierung von C-H-Bindungen: neue Synthesemethoden für Naturstoffe und Pharmazeutika


Junichiro Yamaguchi,* Atsushi D. Yamaguchi und Kenichiro Itami*

Stichwörter:

C-H-Funktionalisierung · Naturstoffe ·

Pharmazeutika ·

Synthesemethoden



Ideale Synthese

Die direkte Funktionalisierung von C-H-Bindungen in organischen Molekülen hat sich in jüngster Zeit zu einer wirksamen und idealen Methode entwickelt, mit der Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen geknüpft werden können. Der Aufsatz gibt einen Überblick über die Strategien, die durch Funktionalisierung von C-H-Bindungen eine rasche Synthese von biologisch aktiven Verbindungen wie Naturstoffen und pharmazeutischen Zielsubstanzen ermöglichen.

1. Einleitung

Die direkte Funktionalisierung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen in organischen Molekülen hat sich in jüngster Zeit als effiziente und ideale Methode zum Knüpfen von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen erwiesen. Diese Strategie verkürzt nicht nur bekannte Synthesen wertvoller Wirkstoffe, sondern trägt auch dazu bei, dass Chemiker die Betrachtungsweise der chemischen Reaktivität und die Planung einer chemischen Synthese überdenken. In jüngster Zeit wurde ein wachsendes Repertoire an Reaktionen zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen beschrieben, darunter die Arylierung,^[1] Alkylierung,^[2] Alkenylierung,^[3] Insertion,^[4] Aminierung,^[5] Oxidation,^[6] Borylierung^[7] und Halogenierung.^[8] Trotz bedeutender Fortschritte in der Methodenentwicklung bleibt die Anwendung der C-H-Funktionalisierung auf die Synthese von strukturell komplexen Verbindungen für Chemiker eine gewaltige Herausforderung.^[9] Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über Strategien zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen, die eine rasche Synthese von biologisch aktiven Verbindungen wie Naturstoffen und pharmazeutischen Zielsubstanzen ermöglichen.

2. Überblick über C-H-Funktionalisierungen und ihre Anwendung in der Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika

Der Begriff „C-H-Funktionalisierung“ (Synonyme sind C-H-Aktivierung, C-H-Bindungsaktivierung und C-H-Umwandlung) lässt sich in weiterem Sinn als die Umwandlung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen in Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen definieren. Chemiker in verschiedenen Arbeitsgebieten (z. B. der Organometallchemie, der Totalsynthese oder der Methodenentwicklung) haben eine Reihe von Begriffen vorge schlagen, die eine vereinheitlichte Definition schwierig machen. In diesem Aufsatz werden die C-H-Funktionalisierungsreaktionen daher nicht zwangsläufig anhand ihres Mechanismus klassifiziert, sondern eher aufgrund der Gesamtstrukturänderung, die eine bestimmte Umwandlung bewirkt. Die eher „klassischen“ Umsetzungen wie Friedel-Crafts-Acylierung/Alkylierung, oxidative Phenol-Phenol-Kupplung, allylische Oxidation mit Selendioxid oder der stöchiometrischen Menge eines Übergangsmetallkatalysators wie Chrom und *ortho*- oder Fernmetallierung^[10] mit starken Basen wie Alkylolithiumderivaten in stöchiometrischer Menge werden

Aus dem Inhalt

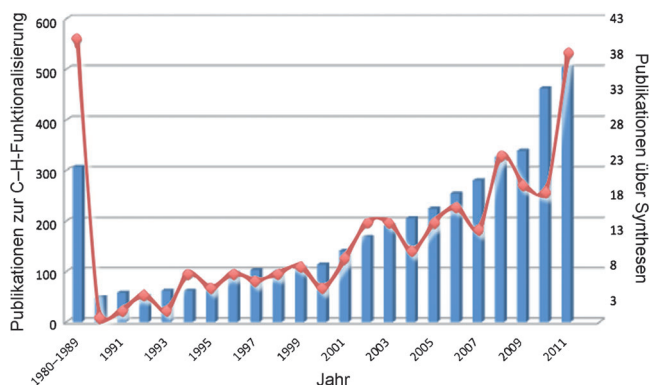
1. Einleitung	9093
2. Überblick über C-H-Funktionalisierungen und ihre Anwendung in der Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika	9093
3. C-C-Bindungsbildung durch C-H-Funktionalisierung	9095
4. C-Heteroatom-Bindungsbildung durch C-H-Funktionalisierung	9124
5. Zusammenfassung und Ausblick	9135

hier jedoch nicht behandelt. Stattdessen bilden neuere Entwicklungen in der C-H-Funktionalisierung unter Übergangsmetallkatalyse sowie die innovative Nutzung von C-H-Bindungen für die Synthese von strukturell komplexen organischen Verbindungen den Schwerpunkt dieses Aufsatzes.

Das Konzept der „C-H-Funktionalisierung“ hat als ideale Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen bei Synthesechemikern erhebliche Beachtung gefunden, sodass auf diesem Gebiet ein verstärkter Wettbewerb stattfand. Tatsächlich ist die Zahl der Publikationen zum Thema „C-H-Funktionalisierung“ beträchtlich gestiegen, und 2011 wurden hierzu mehr als 500 Arbeiten veröffentlicht (Schema 1, blaue Balken). Obwohl die Entwicklung neuer Reaktionen und Katalysatoren weiterhin rasch vorangeht, sind erfolgreiche Anwendungen dieser Methoden auf die Synthese komplexer Naturstoffe noch recht selten (nehmen aber mit ähnlichem Tempo zu; Schema 1, rote Punkte und Linien). Allerdings würde eine an der Totalsynthese orientierte Denkweise bei der Untersuchung der C-H-Funktionalisierung vermutlich dazu beitragen, nützliche Reaktion mit breiter Anwendbarkeit zu entwickeln.

Beispielsweise erfolgte die Weiterentwicklung der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung aus der Notwendigkeit heraus, sie in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe wie Palytoxin, Taxol, Dynemicin A und Brevetoxin A anzuwenden.^[11] Zudem wurde sie für großtechnische industrielle Synthesen biologisch wirksamer Verbindungen eingesetzt, z. B. des Herbizids Prosulforon, des entzündungshemmenden Wirkstoffs Naproxen, des Asthmamedikaments Singulair,

[*] Prof. Dr. J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, Prof. Dr. K. Itami
Department of Chemistry, Graduate School of Science
Nagoya University, Chikusa, Nagoya 464-8602 (Japan)
E-Mail: junichiro@chem.nagoya-u.ac.jp
itami.kenichiro@a.mbox.nagoya-u.ac.jp
Homepage: <http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp>



Schema 1. Zahl der Publikationen zum Thema der C-H-Funktionalisierung (blaue Balken) und zur Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika durch C-H-Funktionalisierung (rote Punkte und Linie) zwischen 1980 und 2011. Die Daten für das Balkendiagramm wurden im Februar 2012 durch eine Suche mit SciFinder mit den Begriffen „C-H functionalization“, „C-H activation“ und „carbon-hydrogen activation“ erhalten. Die Daten für das Liniendiagramm wurden durch manuelles Zählen der betreffenden Artikel nach eingehender Literaturrecherche erhalten.

eines 5-HT₁-A-Agonisten und des Fungizids Boscalid^[12] – erst dadurch erwies sie sich als nützliche und zuverlässige Synthesemethode. Ein ähnlicher Effekt trat bei der Olefinmetathese auf und wird wahrscheinlich bald auf dem Gebiet der Organokatalyse zu beobachten sein. Eine Beurteilung der Anwendbarkeit bekannter Methoden auf eine konkrete Synthese ermöglicht es, aktuelle Anforderungen einzuschätzen und zu erkennen, was mit modernen Reaktionen durchführbar ist und was nicht.

Die chronologische Entwicklung früher beschriebener C-H-Funktionalisierungsreaktionen und ihre Anwendbarkeit auf die Synthese biologisch wirksamer Verbindungen ist in Schema 2 gezeigt. Frühe Beiträge zur C-H-Funktionalisierung erschienen vor allem zwischen 1970 und 1990. So entdeckten Moritani und Fujiwara 1967 die C-H-Alkenylierung von Benzol mit Styrol (d.h. einem Alken)^[13] und erweiterten diese Reaktion 1970 auf die Kupplung zwischen zwei Arenen (siehe Abschnitte 3.1.3 und 3.2.1). 1982 beschrieb Bergman die Aktivierung einer Alkan-C-H-Bindung durch oxidative Addition an einen Übergangsmetallkomplex.^[14] Nakamura

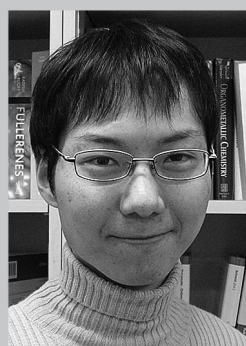
et al. entdeckten 1982 die intermolekulare palladiumkatalysierte C-H-Arylierung von Heteroarenen mit Arylhalogeniden (siehe Abschnitt 3.1.3).^[15] 1989 berichteten Jordan et al. über die katalytische C-H-Alkylierung von Pyridin (als Beispiel für ein elektronenarmes Heteroaren),^[16f] und 1993 entdeckte Murai die rutheniumkatalysierte direkte Alkylierung von aromatischen Verbindungen.^[17] Trotz dieser wichtigen Beiträge und Erkenntnisse auf dem Gebiet der C-H-Funktionalisierung wurde das meiste davon als eher esoterisch und praxisuntauglich angesehen, was die weitere Forschung und Entwicklung erschwerte.

Über die Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika durch C-H-Funktionalisierung war im gleichen Zeitraum zwar ebenfalls berichtet worden, aber die meisten dieser Arbeiten betrafen intramolekulare Umwandlungen von C-H in C-C- oder C-X-Bindungen (X = Heteroatom). Die Anwendung der C-H-Funktionalisierung auf die Synthese strukturell komplexer Verbindungen begann in Wahrheit erst zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Mit der Leistung dieser Synthesen ging die Methodenentwicklung einher, denn für die Synthese komplexer Moleküle wurden leistungsfähigere Reaktionen als notwendig erachtet.

Eine ideale Synthese würde Teilstücke ähnlicher Größe konvergent verknüpfen und die benötigten C-C-Bindungen der Zielverbindung nur durch Kupplung von C-H-Bindungen aufbauen. Eine solche „direkte“ Synthese durch C-H-Funktionalisierung wäre zwangsläufig auch eine stufenökonomische Synthese (Schema 3). Beispielsweise erforderte die 1979 von Kishi beschriebene Synthese von racemischem Austamid (**1**) 29 Stufen,^[18a] dagegen war die auf einer C-H-Alkylierung basierende Synthese von (+)-**1** durch Corey im Jahr 2002 in nur fünf Stufen beendet.^[18b] Eindrucksvoll ist auch ein Vergleich der 2003 veröffentlichten 67-stufigen Synthese von (–)-Tetrodotoxin (**2**) durch Isobe^[19a] mit der 32-stufigen Synthese durch Du Bois,^[19b] in der die im selben Jahr beschriebene Methode der C-H-Insertion und C-H-Aminierung genutzt wurde. Weitere Beispiele sind die Totalsynthesen von (–)-Incarvillein (**3**), das 2004 von Kibayashi in 20 Stufen^[20a] und 2008 von Ellman und Bergman in elf Stufen synthetisiert wurde,^[20b] und von Dragmacidin D (**4**), dessen 25-stufige Synthese durch Stoltz (2002)^[21a] der 15-stufigen Herstellung durch Yamaguchi und Itami (2011) gegenübersteht.^[21b] Zudem lassen sich „klassische“ Synthesestrategien und -tak-



Junichiro Yamaguchi wurde 1979 in Tokio (Japan) geboren. Er promovierte 2007 an der Tokyo University of Science unter Anleitung von Professor Yujiro Hayashi. Nach einem Postdoktorat in der Gruppe von Prof. Phil S. Baran am Scripps Research Institute (JSPS-Postdoc-Stipendium) wurde er 2008 Dozent an der Universität Nagoya, wo er mit Prof. Kenichiro Itami arbeitete, und 2012 Associate Professor. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Totalsynthese von Naturstoffen und neue Synthesemethoden.



Atsushi D. Yamaguchi wurde 1987 in Aichi (Japan) geboren. Er erhielt seinen Bachelor in Chemie von der Universität Nagoya und arbeitet zurzeit Doktorand in der Gruppe von Prof. Kenichiro Itami an der Synthese biologisch aktiver Verbindungen durch C-H-Funktionalisierung.

tiken durch Anwendung der C-H-Funktionalisierung grundlegend ändern.

In der Synthese von 6-Desoxyerythronolid B (**5**)^[22] sorgte eine allylische C-H-Oxidationsstrategie für eine neuartige retrosynthetische Analyse (davor war die Makrolactonisierung einer Secosäure das übliche Verfahren). Eine C-H-Arylierungsmethode ermöglichte in der Synthese von Piperarbornin B (**6**)^[23] einen fantasievollen strategischen Bindungsbruch, um das unsymmetrisch substituierte Diarylcyclobutangerüst aufzubauen (diese Strukturelemente wurden allgemein durch [2+2]-Photocycloaddition hergestellt). Die technische Synthese von Verbindungen durch C-H-Funktionalisierung kommt langsam zur Anwendung, wie die industrielle Synthese von Flubendiamid (**7**)^[24] und die Synthese des GABA-Agonisten **8** im Kilogramm-Maßstab^[25] beispielhaft zeigen. Demzufolge hat mit der Einführung der C-H-Funktionalisierung in Bezug auf die Art und Weise, wie biologisch aktive Verbindungen synthetisiert werden, eine Revolution begonnen.

In diesem Aufsatz werden fast alle Synthesen von Naturstoffen und Pharmazeutika, die über eine C-H-Funktionalisierung verlaufen, aufgeführt und besprochen und anhand der Bildung ihrer Kohlenstoff-Kohlenstoff- (Abschnitt 3) oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung (Abschnitt 4) klassifiziert. Als allgemeiner Hinweis für den Leser sind in diesem Aufsatz Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, die durch C-H-Funktionalisierung gebildet wurden, als fett gedruckte blaue bzw. rote Linien dargestellt.

3. C-C-Bindungsbildung durch C-H-Funktionalisierung

3.1. Aromatische C-H-Arylierung (Bildung von Aryl-Aryl-Bindungen)

3.1.1. Klassische aromatische C-H-Arylierung (Biarylkupplung von elektronenreichen Arenen)

(Hetero-)Biarylstrukturen gehören zu den Hauptstrukturmotiven in Naturstoffen und pharmazeutischen Verbindungen, daher ist die Bildung von Biarylen durch Knüpfen von Aryl-Aryl-Bindungen eine wichtige Methode in der organischen Synthese. Die derzeit zuverlässigste Syntheseme-

thode für Biarylverbindungen ist die Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplung von Arylmetallderivaten mit Arylhalogeniden (C-M/C-X-Kupplung, M = Metall), vor allem die Kumada-Tamao-Corriu-, die Negishi-, die Migita-Kosugi-Stille-, die Suzuki-Miyaura- und die Hiyama-Kreuzkupplungsreaktionen.^[26] Vor diesen wichtigen Entdeckungen war jedoch die oxidative Kupplung (C-H/C-H-Kupplung) elektronenreicher Arene (z. B. Phenole und geschützte Phenole) und Heteroarene die bevorzugte Methode zur Bildung von Aryl-Aryl-Bindungen. Eine weitere häufig verwendete Methode zur Herstellung von (Hetero-)Biarylen war die radikalische oder photochemische Verknüpfung elektronenreicher Arene mit Arylhalogeniden (C-H/C-X-Kupplung). Diese „klassischen“ Kupplungsreaktionen wurden in der organischen Synthese lange zur Herstellung von Naturstoffen eingesetzt, typische Beispiele sowie die zugehörigen Reaktionsbedingungen zeigt Schema 4.

1993 berichteten Evans et al. über die Synthese der Vancomycin-Untereinheit **10** durch eine oxidative Kupplungsreaktion (C-H/C-H-Kupplung) (Schema 5).^[27] Hierzu wurde das Tripeptid **9** in Gegenwart von VOF₃ in einer CF₃CO₂H/(CF₃CO)₂O-Lösung mit 58 % Ausbeute zum entsprechenden Biarylprodukt **10** cyclisiert.

Im Zusammenhang mit einer Totalsynthese von Diazonamid A (**14**) beschrieb Harran 2003 eine photochemisch vermittelte intramolekulare C-H/C-X-Kupplung (Schema 6).^[28] Die Umsetzung des Arylbromids **11** mit LiOH unter Lichteinstrahlung führte über das intermediäre Diradikal **12** mit 72 % Ausbeute zum Verknüpfungsprodukt **13**.

Auch wenn in den beiden oben beschriebenen eindrucksvollen Arbeiten „klassische“ C-H-Arylierungen genutzt wurden, ist es oft schwierig, ohne Anwendung von Arylmetall/Arylhalogenid-Kreuzkupplungen die Chemo- und Regioselektivität zu steuern und (außer bei Phenolen und elektronenreichen (Hetero-)Arenen) eine ausreichend hohe Reaktivität sicherzustellen. Der Lösung dieser Selektivitäts- und Reaktivitätsprobleme dient die rasche Entwicklung der Übergangsmetallkatalysierten C-H-Arylierung von Arenen – sowohl im Zusammenhang mit der Methodenentwicklung als auch mit der Naturstoffsynthese.

3.1.2. Metallkatalysierte intramolekulare aromatische C-H-Arylierung (C-H/C-X-Kupplung)

Die metallkatalysierte intramolekulare Kupplung von Aren-C-H-Bindungen mit Arylhalogeniden (C-H/C-X-Kupplung) wurde meist unter Palladiumkatalyse als zweckmäßige und effiziente Methode zum Aufbau von Biaryleinheiten genutzt. Schema 7 zeigt typische Beispiele für (Hetero-)Biarylgerüste, die sich mit dieser Methode aufbauen lassen, wobei elektronenreiche, elektroneutrale und elektronenarme Arene miteinander verknüpft wurden. Verschiedene, über Seitenketten angehängte Arylhalogenide oder Aryltriflate können in tricyclische (Hetero-)Biaryleinheiten überführt werden.

Erste Anwendungen der intramolekularen C-H-Arylierung auf die Totalsynthese stammen vor allem von Bringmann et al., die 1986 für die Synthese von (–)-Ancistrocladin (**18**) eine palladiumkatalysierte C-H-Kupplung nutzten



Kenichiro Itami wurde 1971 in Pittsburgh, USA, geboren und wuchs in Tokio auf. Er studierte Chemie an der Universität Kyoto, Japan, und promovierte 1998 unter Anleitung von Prof. Yoshihiko Ito. Von 1997 bis 1998 war er Doktorand bei Prof. Jan-E. Bäckvall an der Universität Uppsala, Schweden. Im Herbst 1998 begann seine akademische Laufbahn als Dozent (bei Prof. Jun-ichi Yoshida) an der Universität Kyoto. 2005 wurde er Privatdozent (bei Professor Ryoji Noyori) an der Universität Nagoya, wo er 2008 eine Professur erhielt. Der Schwerpunkt seiner Forschung ist die Entwicklung neuer Synthesemethoden, Strategien und Konzepte, die der Lösung schwieriger Syntheseaufgaben und damit der Realisierung „idealer“ chemischer Synthesen dienen.

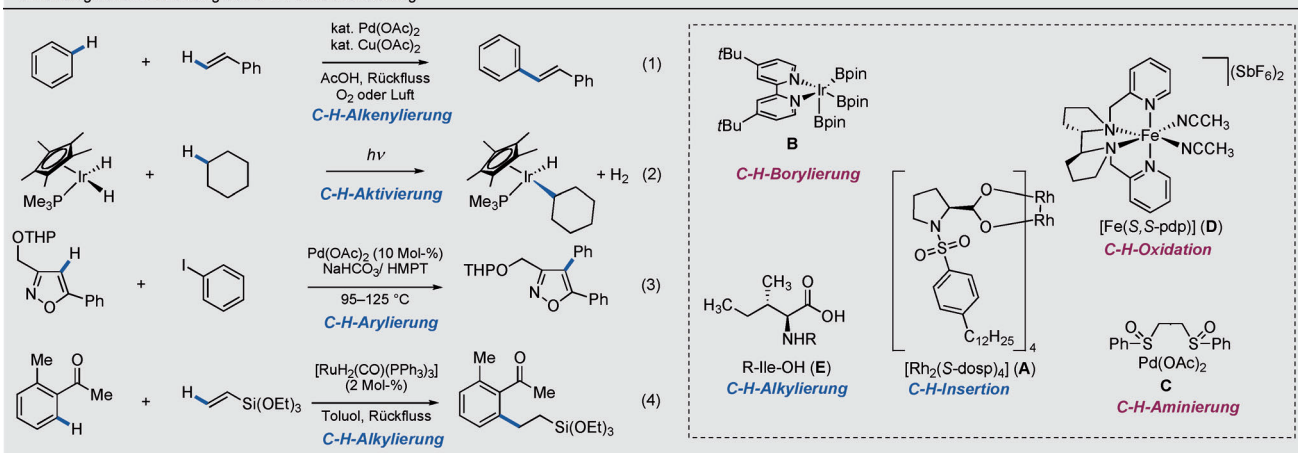
Chronologische Entwicklung von Synthesen von Naturstoffen und Pharmazeutika mittels C-H-Funktionalisierung

Dihydroconessin [1958, Corey (Schema 76)] C-H-Halogenierung	Fumagillin [1999, Taber (Schema 59)] C-H-Insertion	Elisapterosin B [2006, Davies (Schema 74)] C-H-Insertion	Palau' amin [2010, Baran (Schema 96)] C-H-Oxidation
Cephalosporin C [1966, Woodward (Schema 78)] C-H-Aminierung	Flubendiamid [2001, Tsubata (Schema 94)] C-H-Halogenierung	Rhazinicin [2008, Gaunt (Lit. 37)] C-H-Alkylierung	Pygmalin [2010, Baran (Schema 89)] C-H-Oxidation
Ishwaran [1977, Cory (Schema 56)] C-H-Insertion	B-4-Kern von Teleocidin [2002, Sames (Schema 49)] C-H-Alkylierung	Incarvillein [2008, Ellman und Bergman (Schema 46)] C-H-Alkylierung	Complanadin A [2010, Sarpong (Schema 100)] C-H-Borylierung
Ibogamin [1978, Trost (Schema 33)] C-H-Alkylierung	Ephedradin A [2003, Fukuyama (Schema 75)] C-H-Insertion	Cortistatin A [2009, Baran (Schema 90)] C-H-Halogenierung	Celogentin C [2010, Chen (Schema 53)] C-H-Arylierung
Ancistrocladin [1986, Bringmann (Schema 8)] C-H-Arylierung	Tetrodotoxin [2003, Du Bois (Schema 65, 84)] C-H-Insertion	CP-99,994 [2009, Shi (Schema 93)] allylische C-H-Aminierung	N-Methylwelwitindolinon-C- isothiocyanat [2011, Garg (Schema 88)] C-H-Aminierung
Prodigiosin [1988, Boger (Schema 15)] C-H-Arylierung	Okaramine N [2003, Corey (Schema 36)] C-H-Alkylierung	6-Deoxyerythronolid B [2009, White (Schema 91)] C-H-Oxidation	Taiwanischinol B [2011, Hartwig (Schema 101)] C-H-Borylierung
	Dracmacidin F [2004, Stoltz (Schema 37)] C-H-Alkylierung	Rhazinilam [2005, Trauner (Schema 13)] C-H-Arylierungen	Lithospermisäure [2011, Yu (Schema 40)] C-H-Insertion
	GABA- $\alpha_{2/3}$ -Agonist [2005, Gauthier, Jr (Schema 19)] C-H-Arylierung	Conocarpan [2009, Hashimoto (Schema 75)] C-H-Insertion	Dracmacidin D [2011, Itami und Yamaguchi (Schema 31)] C-H-Arylierung
	Lithospermisäure [2005, Ellman und Bergman (Schema 39)] C-H-Alkylierung		Piperarbornen B [2012, Baran (Schema 55)] C-H-Arylierung



[1967, Moritani und Fujiwara (Gl. 1; Lit. 13)] C-H-Alkylierung Moritani-Fujiwara-Reaktion	[1992, Moore (Lit. 16g)] C-H-Acylierung Het-H/Carbonyl-Kupplung	[2002, Hartwig und Miyaura (Lit. 16n)] C-H-Borylierung Ir-Katalysator B
[1972, Shilov (Lit. 16a)] C-H-Halogenierung Pt-katalysierte C(sp ³)-H-Chlorierung	[1993, Murai (Gl. 4; Lit. 17)] C-H-Alkylierung Ru-katalysierte C-H-Aktivierung	[2004, Ellman und Bergman (Lit. 16o)] C-H-Alkylierung enantioselektive intramolekulare C-H-Alkylierung
[1974, Scott und DeCicco (Lit. 16b)] C-H-Insertion Cu-Carbenoid-Insertion	[1997, Miura (Lit. 16h)] C-H-Arylierung frühes Beispiel einer regioselektiven C-H-Arylierung	[2004, Sanford (Lit. 16p)] C-H-Oxidation dirigierende Gruppe und Ph(OAc) ₂
[1982, Bergman (Gl. 2; Lit. 14)] C-H-Aktivierung Ir-vermittelte C(sp ³)-H-Aktivierung	[1997, Davies (Lit. 16i)] C-H-Insertion chiraler Katalysator A	[2004, White (Lit. 16q)] allylische C-H-Oxidation White-Katalysator C
[1982, Ames (Lit. 16c)] C-H-Arylierung Ar-H/Ar-X-Kupplung	[1998, Miura (Lit. 16j)] C-H-Arylierung Het-H/Ar-X-Kupplung	[2004, Baran (Lit. 16r)] C-H-Alkylierung Het-H/Carbonyl-Kupplung
[1982, Nakamura (Gl. 3; Lit. 15)] C-H-Arylierung Het-H/Ar-X-Kupplung	[2000, Smith, III (Lit. 16k)] C-H-Borylierung	[2005, Daugulis (Lit. 16s)] C-H-Arylierung C(sp ³)-H/Ar-X-Kupplung
[1985, Ohta (Lit. 16d)] C-H-Arylierung Ar-H/Ar-X-Kupplung	[2000, Hartwig (Lit. 16l)] C-H-Borylierung C(sp ³)-H-Borylierung	[2006, Lu (Lit. 16t)] C-H-Arylierung frühes Beispiel einer Aren-Aren-Kupplung
[1986, Lewis (Lit. 16e)] C-H-Alkylierung Ar-H/C-H-Kupplung	[2001, Du Bois (Lit. 16m)] C-H-Aminierung Nitrenoid-Insertion	[2006, Echavarren (Lit. 16u)] C-H-Arylierung konzentrierter Metallierungs-Deprotonierungs(CMD)-Mechanismus
[1989, Jordan (Lit. 16f)] C-H-Alkylierung Ar-H/C-H-Kupplung		[2006, Yu (Lit. 16v)] C-H-Alkylierung frühes Beispiel einer C(sp ³)-H /C(sp ³)-Kupplung

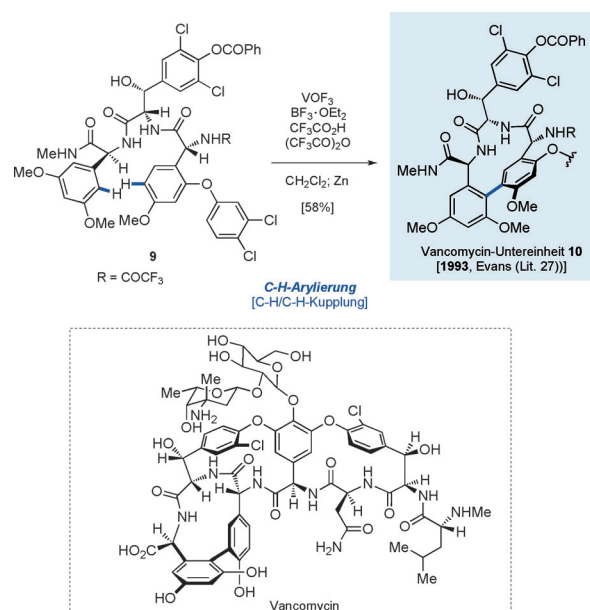
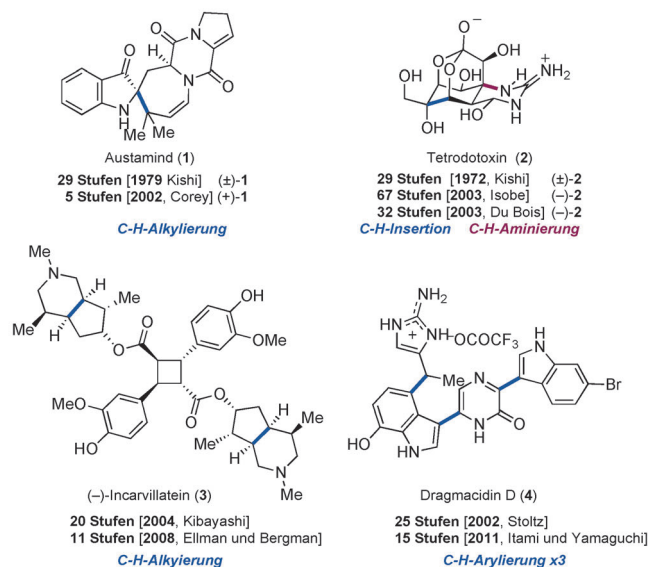
Chronologische Entwicklung der C-H-Funktionalisierung



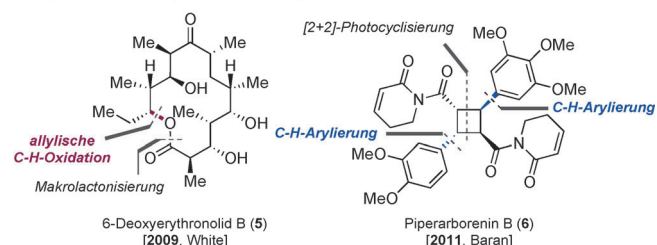
Schema 2. Chronologische Entwicklung der C-H-Funktionalisierung und deren Anwendung zur Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika.

C-H-Funktionalisierungen in der Naturstoffsynthese

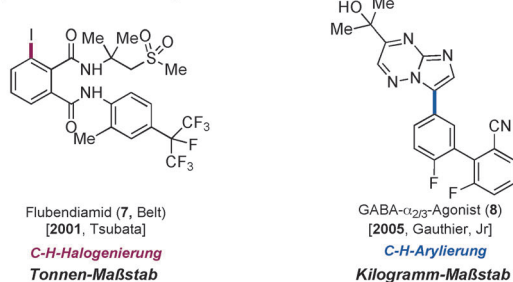
Beispiele stufenökonomischer Synthesen



Beispiele neuer retrosynthetischer Analysen

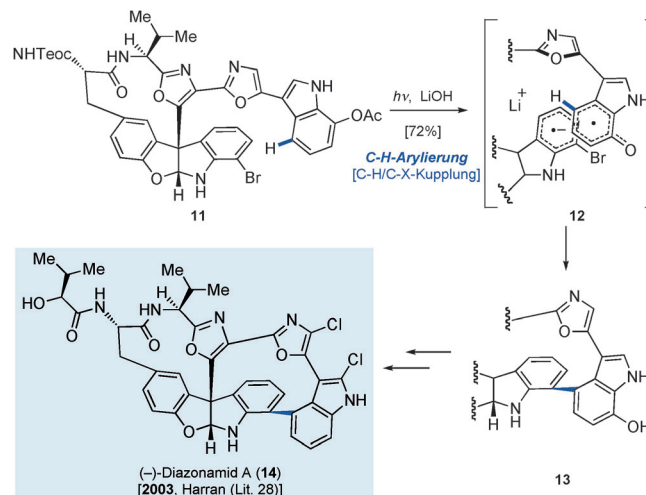


Beispiele industrieller Großsynthesen

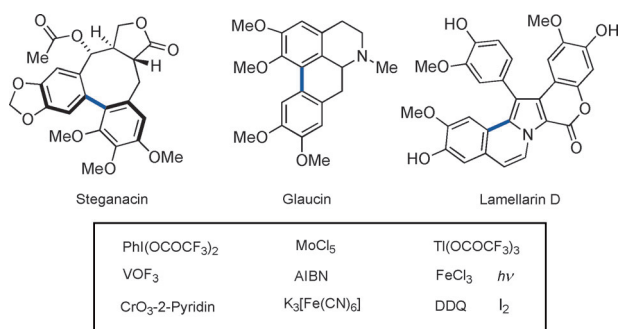


Schema 3. Ausgewählte Beispiele für die Entwicklung der Synthese von biologisch aktiven Verbindungen mit dem Aufkommen der C-H-Funktionalisierung.

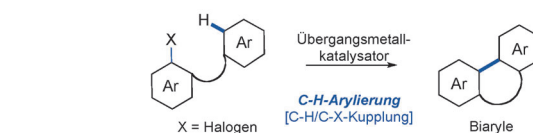
Schema 5. VOF₃-vermittelte aromatische C-H-Arylierung: Synthese der Vancomycin-Untereinheit 10.



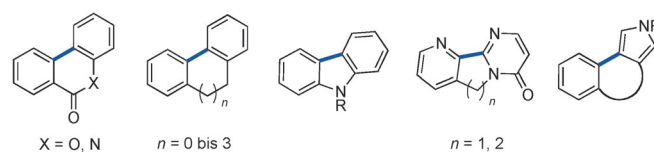
Schema 6. Totalsynthese von Diazonamid A (14) durch „klassische“ C-H/C-X-Kupplung (Harran et al.).



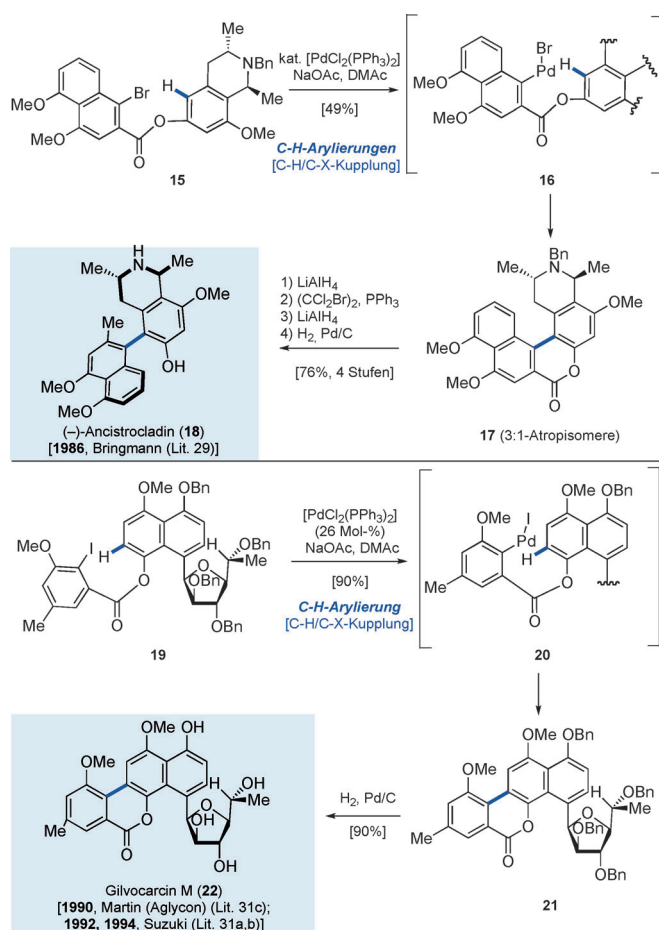
Schema 4. Typische Beispiele für Naturstoffe, die durch „klassische“ C-H-Biarylkupplungen synthetisiert wurden.



Beispiele von (Hetero)biaryl-Gerüsten



Schema 7. Metallkatalysierte intramolekulare C-H/C-X-Biarylkupplung zur Synthese biologisch aktiver Biarylverbindungen.



Scheme 8. Pd-katalysierte intramolekulare C-H/C-X-Biarylkupplung: Synthesen von (-)-Ancistrocladin (**18**) und (-)-Gilvocarcin M (**22**).

(Schema 8).^[29] Das durch Kondensation eines Acylchlorids mit einem Phenol hergestellte Arylnaphthalincarboxylat **15** reagierte mit $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ als Katalysator und NaOAc in Dimethylacetamid (DMAc) mit 49 % Ausbeute zum Lacton **17** (3:1-Gemisch der Atropisomere). Der Mechanismus der C-H-Arylierung verläuft sehr wahrscheinlich über die folgenden Schritte: 1) oxidative Addition der Kohlenstoff-Brom-Bindung an Pd^0 unter Bildung der Zwischenstufe **16**, 2) C-H-Palladierung des benachbarten aromatischen Rings und 3) reduktive Eliminierung von Pd^0 . Nach Abtrennen des nicht erwünschten Atropisomers beendeten die Reduktion der Ester- zur Methylgruppe und die Abspaltung der Benzoylgruppe die erste Totalsynthese von **18**. Die zweistufige Sequenz aus Arylesterbildung und intramolekularer C-H-Kupplung ist für die Synthese von Biaryl-Naturstoffen besonders nützlich. Im Vergleich zu den Photolysebedingungen^[30] ist die Methode der C-H-Arylierung experimentell einfacher und verläuft mit höherer Ausbeute.

Weitere Beispiele für die intramolekulare C-H-Arylierung wurden 1992 und 1994 beschrieben, als Suzuki et al. eine direkte Arylierung in der Synthese von (-)-Gilvocarcin M (**22**) verwendeten.^[31a,b] Die entscheidende C-H-Arylierung (**19**→**21**) hatten Martin et al. zwar schon an ähnlichen Verbindungen bei der Synthese eines Gilvocarcin-Aglycons

durchgeführt,^[31c] von großem Nutzen war aber die Entdeckung, dass die Kupplungsreaktion in Gegenwart einer komplexen Zuckereinheit mit ausgezeichneter Ausbeute verläuft. Nach der erfolgreichen C-H-Kupplung führte die Abspaltung der vier Benzylgruppen durch Hydrierung mit 90 % Ausbeute zu (-)-Gilvocarcin M (**22**).

Danach berichteten viele Syntheschemiker, darunter Bringmann und Suzuki, im Zusammenhang mit der Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika über die Anwendung der intramolekularen C-H-Kupplung zur Bildung von Biarylgerüsten aus 2-Halogenarylestern (Schema 9).^[32]

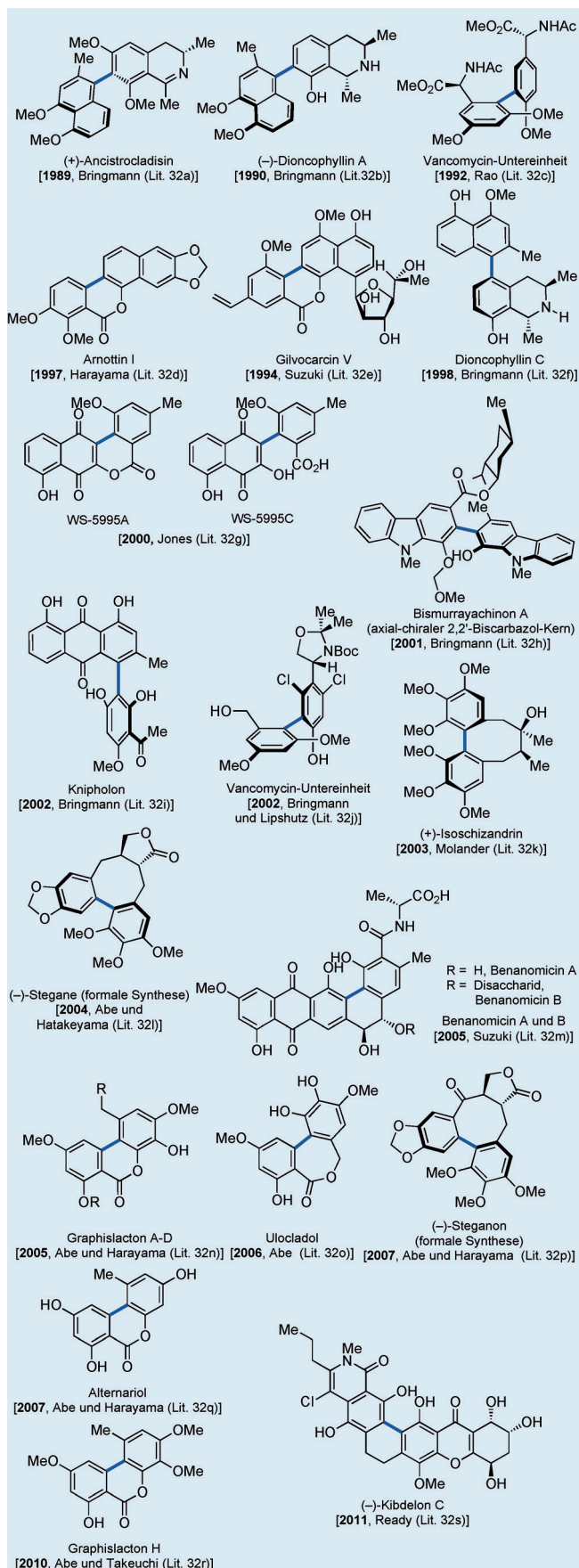
Mit der palladiumkatalysierten intramolekularen C-H/C-X-Biarylkupplung lassen sich nicht nur Biaryle mit Ester-Brücken (Pseudolactoneinheit), sondern auch Biaryle mit Keton-, Amid-, Alkyl- und Amin-Brücken effizient herstellen (Schema 10). So wendeten Jones et al. in einer im Jahr 2000 erschienenen Arbeit die von Bringmann beschriebene Methode auf die formale Synthese von Stealthin C (**25**) an.^[32g] Das 2-(2-Iodobenzoyl)naphthalin **23** reagierte unter Mikrowellenbestrahlung mit einem Palladiumkatalysator und einer Base unter intramolekularer C-H-Kupplung zu der über ein Keton verknüpften Biarylverbindung **24**. 2001 berichteten Harayama et al. über eine ähnliche Kupplungsreaktion mit dem *N*-Naphthylbenzamid **26**. Nach Reduktion der Amidgruppe im Produkt **27** und Abspaltung der MOM-Schutzgruppe war die Totalsynthese von Norchelerythrin (**28**) beendet.^[33]

Fagnou et al. beschrieben 2004 eine formale Synthese der Aporphinalkaloide Nuciferin (**32**) und Nomuciferin (**33**).^[34] Es waren bereits zahlreiche Methoden zur Herstellung von Aporphinalkaloiden bekannt, aber die Bildung der entscheidenden Aryl-Aryl-Bindung war hinsichtlich der Effizienz (Ausbeute und Katalysatormenge) weiterhin von großer Bedeutung. Schließlich führte eine intramolekulare, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -katalysierte C-H-Kupplung von Bromarenen in Gegenwart von PhDavePhos **30**^[35] und KOAc mit 99 % Ausbeute zu **31**. Diese wichtige Zwischenverbindung wurde anschließend nach bekannten Verfahren in **32** und **33** überführt.^[36]

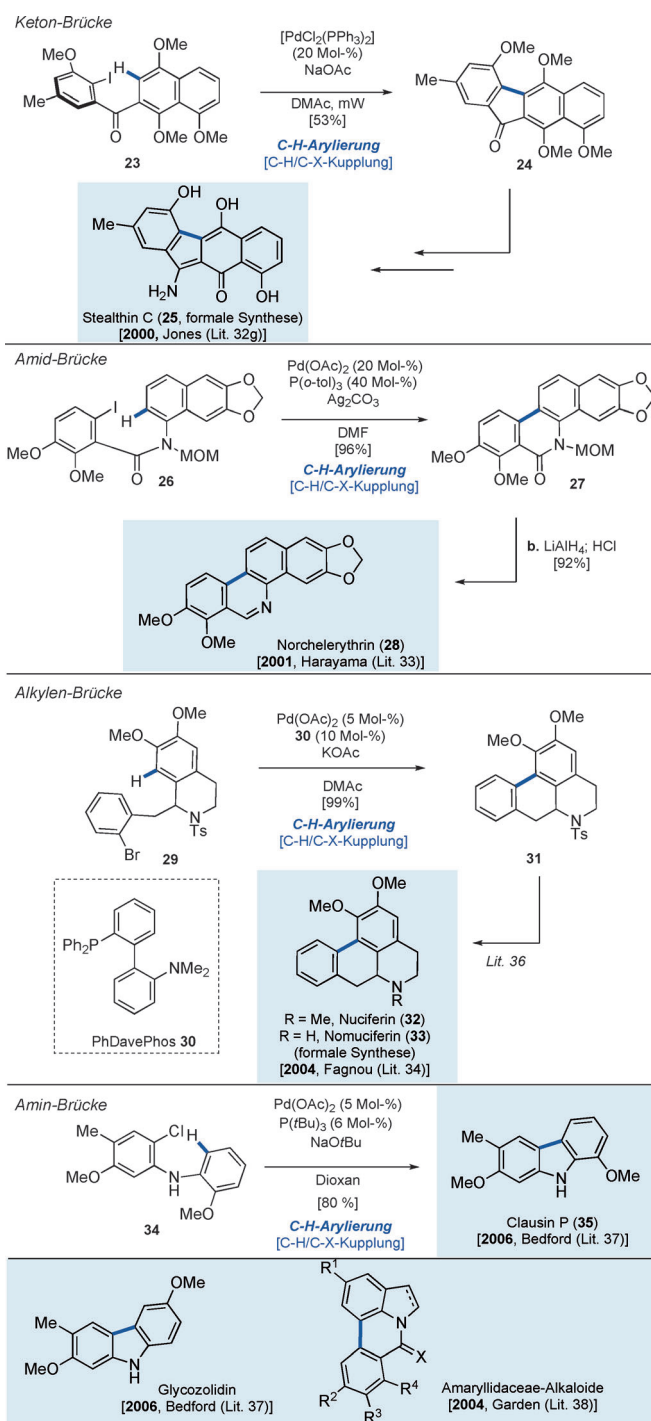
Die intramolekulare C-H-Kupplung erwies sich auch als effiziente Synthesemethode für Carbazolalkaloide mit Aminverknüpfungen, wie Bedford et al. 2006 berichteten.^[37] Die Buchwald-Hartwig-Kupplung eines Arylbromids mit einem Anilinderivat lieferte das Arylchlorid **34**, das in situ unter Palladiumkatalyse leicht und mit 80 % Ausbeute zu Clausin P (**35**) cyclisierte. Die gleichen Autoren synthetisierten auch Glycozolidin, die Synthese der ähnlichen Amaryl-lidaceae-Alkaloide wurden hingegen von Garden et al. beschrieben.^[38]

In einer Arbeit von 2004 berichteten Harayama et al. über eine intramolekulare C-H-Arylierung zwischen zwei Heteroarenen (Schema 11).^[39] Die Kupplungsvorstufe **35**, die durch *N*-Alkylierung von 4-Chinazolinon mit 2-Brom-3-(brommethyl)chinolin synthetisiert wurde, cyclisierte in Gegenwart eines Palladiumkatalysators zu Luotonin A (**36**), das in 66 % Ausbeute erhalten wurde. Dieser Naturstoff wurde anschließend in zwei Stufen zu Luotonin B (**37**) hydroxyliert.

Fagnou et al. beschrieben 2005 die formale Synthese von (-)-Allocochicin (**42**) durch eine palladiumkatalysierte intramolekulare C-H/C-X-Biarylkupplung (Schema 12).^[40]

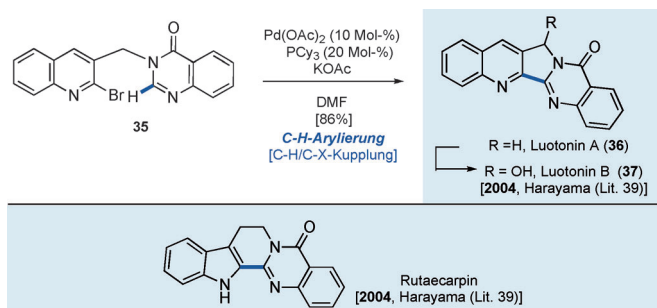


Schema 9. Biologisch aktive Verbindungen, die durch intramolekulare C-H/C-X-Biarylkupplung synthetisiert wurden.

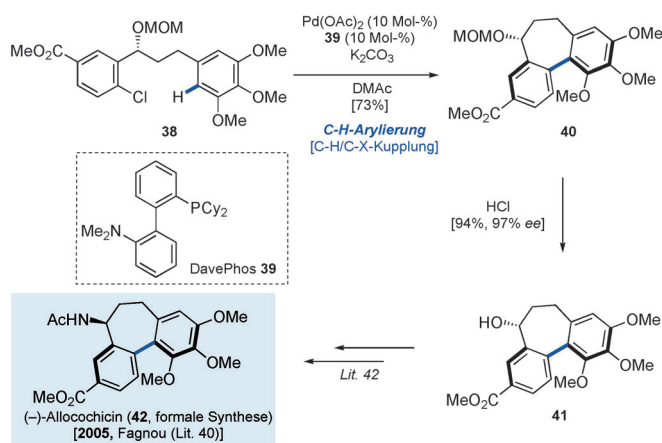


Schema 10. Pd-katalysierte intramolekulare C-H/C-X-Biarylkupplung: Anwendung auf die Synthese verschiedener Naturstoffe.

Obwohl die Bildung eines Siebenrings allgemein schwierig ist, konnten Bedingungen bestimmt werden, die zum gewünschten Makrocyclus **40** führen. Dieser wurde mit 73 % Ausbeute durch intramolekulare Biarylkupplung der Diarylpropanvorstufe **38** mit dem Katalysatorsystem Pd(OAc)₂/DavePhos (**39**)^[41] und K₂CO₃ in DMAc bei 145 °C erhalten. Die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe mit HCl in Methanol lie-



Schema 11. Intramolekulare C-H/C-X-Kupplung zweier Heteroarene.



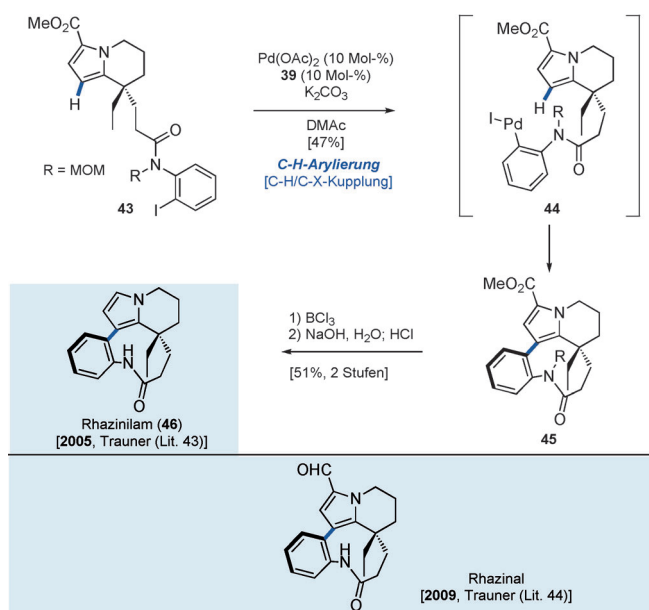
Schema 12. Formale Synthese von (–)-Allocochicin (**42**) durch Pd-katalysierte C-H-Biarylkupplung.

ferte mit 94 % Ausbeute den Alkohol **41**, der dann nach bekannten Methoden in **42** überführt wurde.^[42]

Ebenfalls aus dem Jahr 2005 stammt die von Trauner et al. beschriebene Synthese von Rhazinilam (**46**) durch palladiumkatalysierte intramolekulare C-H-Arylierung einer Pyrroleinheit mit einem Iodaren (Schema 13).^[43] Dazu wurde die Verbindung **43** unter ähnlichen Bedingungen wie in dem von Fagnou beschriebene Arylierungsschritt über die Zwischenstufe **44** zum Kupplungsprodukt **45** umgesetzt. Nach Abspaltung der MOM-Schutzgruppe und Decarboxylierung war die Synthese von **46** beendet. 2009 berichtete Trauner im Zusammenhang mit der Synthese von Rhazinal, einer ähnlichen Verbindung wie **46**, über eine weitere Anwendung dieser intramolekularen Kupplungsstrategie.^[44] Im Übrigen haben auch Sames und Gaunt die Synthese von **46** und verwandten Verbindungen mit anderen C-H-Funktionalisierungsstrategien beschrieben (siehe Schema 95 und Schema 36).

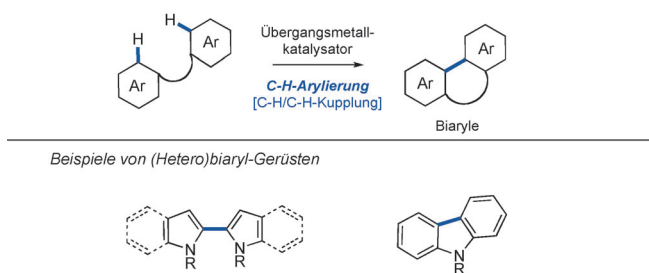
3.1.3. Metallkatalysierte intramolekulare C-H/C-H-Biarylkupplung

Die palladiumkatalysierte Homokupplung von Benzol ist vermutlich die eindrucksvollste Umwandlung auf dem Gebiet der C-H-Funktionalisierung. So entdeckten Moritani und Fujiwara 1970 ein Katalysatorsystem (Alken/PdCl₂-Katalysator und AgNO₃ als Cokatalysator), das Benzol quantitativ



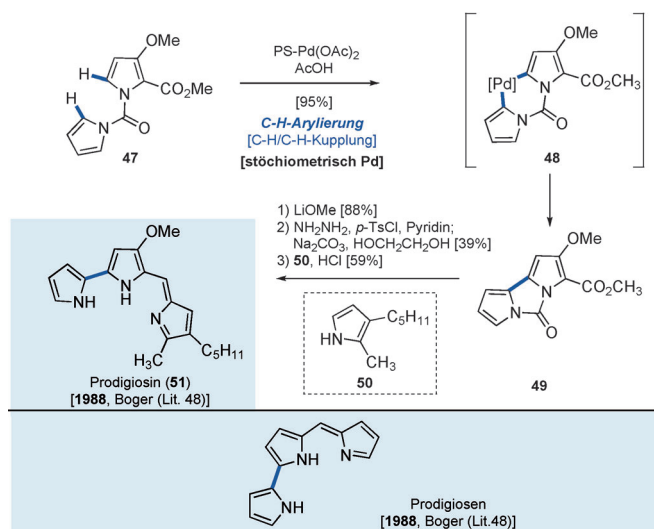
Schema 13. Synthese von Rhazinilam (**46**) und Rhazinal durch intramolekulare C-H/C-X-Biarylkupplung (Trauner et al.).

zu Biphenyl verknüpft.^[45] Diese Kupplungsmethode ist der direkteste Weg zur Knüpfung von Biarylbindungen: Insgesamt erfolgt eine oxidative Bildung der C-C-Bindung unter Abspaltung von zwei Protonen. Die Effizienz (TON), Reaktivität und Regioselektivität der Reaktion stellen aber trotz jüngster Fortschritte auf diesem Gebiet noch Herausforderungen dar.^[46] Inzwischen ist die intramolekulare Variante der palladiumkatalysierten C-H/C-H-Kupplung zwischen zwei Arenen seit einigen Jahrzehnten in Gebrauch.^[47] Ihre Anwendung auf die Synthese von Naturstoffen, vor allem solche mit Bisindol-, Bispyrrol- und Carbazoleinheiten, wird in diesem Abschnitt besprochen (Schema 14).



Schema 14. Intramolekulare C-H/C-H-Kupplung zweier aromatischer Ringe.

1988 berichteten Boger et al. über die Synthese von Naturstoffen unter Verwendung einer intramolekularen C-H/C-H-Kupplungsstrategie (Schema 15). So führte die Umsetzung des 1,1'-Carbonyldipyrrol-derivats **47** mit einem polymergebundenen Pd(OAc)₂-Katalysator in AcOH mit 95 % Ausbeute zu **49**. Diese Umwandlung verläuft höchstwahrscheinlich über eine doppelte C-H-Palladierung der beiden Pyrrolringe an Pd^{II} mit anschließender reduktiver Eliminierung von **49** aus der Zwischenstufe **48**. Drei weitere Reaktionsschritte



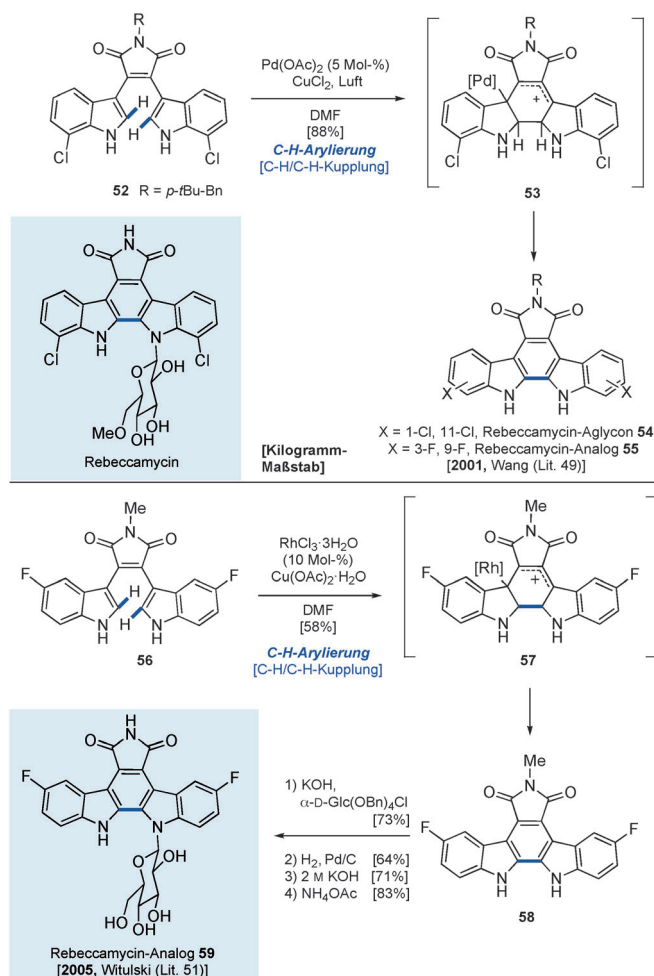
Schema 15. Synthese von Prodigiosin (51) und Prodigiosen durch Boger et al. 1988.

beendeten die Totalsynthese von Prodigiosin (51).^[48] Mit dieser C-H/C-H-Kupplungsstrategie wurde auch die verwandte Verbindung Prodigiosen synthetisiert.

2001 nutzten Wang et al. bei Bristol-Myers Squibb die palladiumkatalysierte C-H/C-H-Kupplung für die Synthese des Rebeccamycin-Aglycons **54** (Schema 16).^[49] Der Aufbau des Indolo[2,3-*a*]-pyrrolo[3,4-*c*]carbazol-Ringsystems aus dem Bisindolylmaleimid **52** war zwar bereits mit Oxidationsmitteln wie DDQ, Phenyliodbis(trifluoracetat) (PIFA), Phenylioddiacetat (PIDA), I_2 , CuCl_2 und einem Palladiumkomplex in stöchiometrischer Menge gelungen,^[50] es gab aber keine Berichte darüber, dass diese Umwandlung auch unter katalytischen Bedingungen mit guter Ausbeute abläuft. In Gegenwart von 5 Mol-% Pd(OAc)_2 und CuCl_2 als Cooxidans gelang die gewünschte oxidative Cyclisierung an der Luft ohne Schützen der Indol-NH-Gruppe; sie führte wahrscheinlich über die Zwischenstufe **53** mit 88 % Ausbeute zum Produkt **54**. Diese Methode ist besonders zweckmäßig, denn unter sonst gleichen Bedingungen wurde das Rebeccamycin-Analogon **55** in einer Menge von mehr als 3 kg mit 81 % Ausbeute erhalten.

Eine ähnliche Kupplungsreaktion unter Rhodiumkatalyse wurde 2005 von Witulski beschrieben.^[51] Für die Cyclisierung von **56** wurde ein ähnlicher Mechanismus angenommen wie für die palladiumkatalysierte Umsetzung (d.h. über die Zwischenstufe **57**). Die Reaktion gehörte zu einer kurzen sechsstufigen Synthese des gegen Topoisomerase I wirksamen Rebeccamycin-Analogons **59**.

Wir haben hier einige Carbazolsynthesen beschrieben, die eine palladiumkatalysierte intramolekulare C-H/C-X-Kupplung nutzen (vor allem Schema 9 in Abschnitt 3.1.2). Idealer ist allerdings eine intramolekulare oxidative Kupplung zweier Arene (Ar-H/Ar-H-Kupplung), da hierbei einfache Arene direkt ohne vorherige Funktionalisierung eingesetzt werden können.^[52] Diese Strategie nutzten Miller et al. in einer Synthese von Ellipticin (**61**), das mit der stöchiometrischen Menge Pd(OAc)_2 in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ und AcOH in allerdings etwas



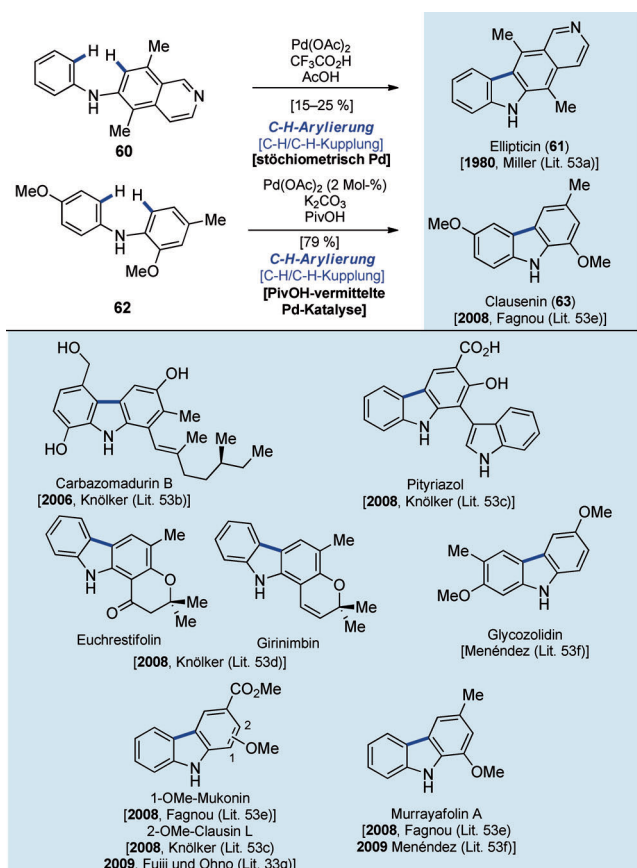
Schema 16. Synthese des Aglycons und eines Analogons von Rebeccamycin durch intramolekulare C-H/C-H-Biarylkupplung.

niedrigerer Ausbeute (15–25 %) erhalten wurde. Fagnou et al. entdeckten später, dass sich die Ausbeute bei diesem Reaktionstyp mit $t\text{BuCO}_2\text{H}$ (PivOH) als Additiv deutlich steigern lässt. So reagierte die Verbindung **62** unter Palladiumkatalyse und in Gegenwart von PivOH mit 79 % Ausbeute zu Clausenin (**63**). Von den gleichen Autoren stammen auch die kurzen Synthesen von Mukonin, Clausin L und Murrayafolin A. Diese beeindruckenden kurzen Totalsynthesen sind in Schema 17 skizziert.^[53]

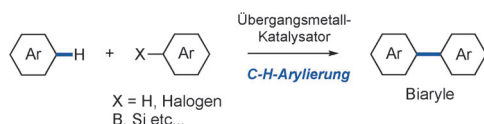
Das Substratspektrum für diese Reaktionen ist zwar noch klein, aber die intramolekulare C-H/C-H-Kupplungsstrategie steht am Beginn ihrer Entwicklung in der Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika.

3.1.4. Metallkatalysierte intermolekulare aromatische C-H-Arylierung

Bisher wurden zahlreiche Arten der intermolekularen C-H-Arylierung von Arenen unter Bildung von Biarylverbindungen entwickelt, vor allem solche mit Übergangsmetallkatalysatoren (Schema 18).^[1] Obwohl die schnelle Knüpfung von Aryl-Aryl-Bindungen auf diesem Weg dem „Idealzustand“ in der Synthese dadurch nahe kommen kann, dass auf



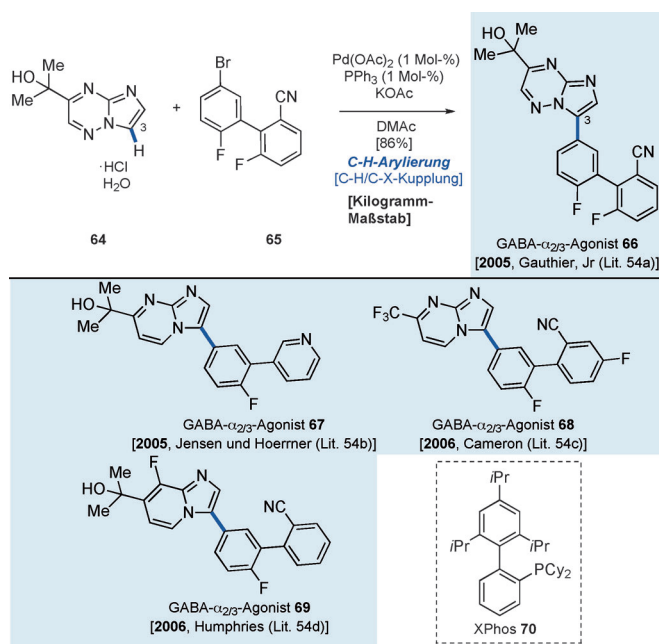
Scheme 17. Intramolekulare C-H/C-H-Biarylkupplung: Synthese von Carbazolalkaloiden.



Scheme 18. Intermolekulare aromatische C-H-Arylierung.

den Präfunktionalisierungsschritt verzichtet wird, ist die Anwendung dieser Reaktionen auf die Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika noch selten. Dies beruht zum Teil auf allgemeinen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der intermolekularen C-H-Arylierung: Oft ist es schwer, die Chemo- und Regioselektivität zu steuern und für ausreichende Reaktivität zu sorgen. Dennoch gelang es mehreren Arbeitsgruppen, darunter unserer, bioaktive Verbindungen mit einer intermolekularen C-H-Arylierungsstrategie zu synthetisieren.

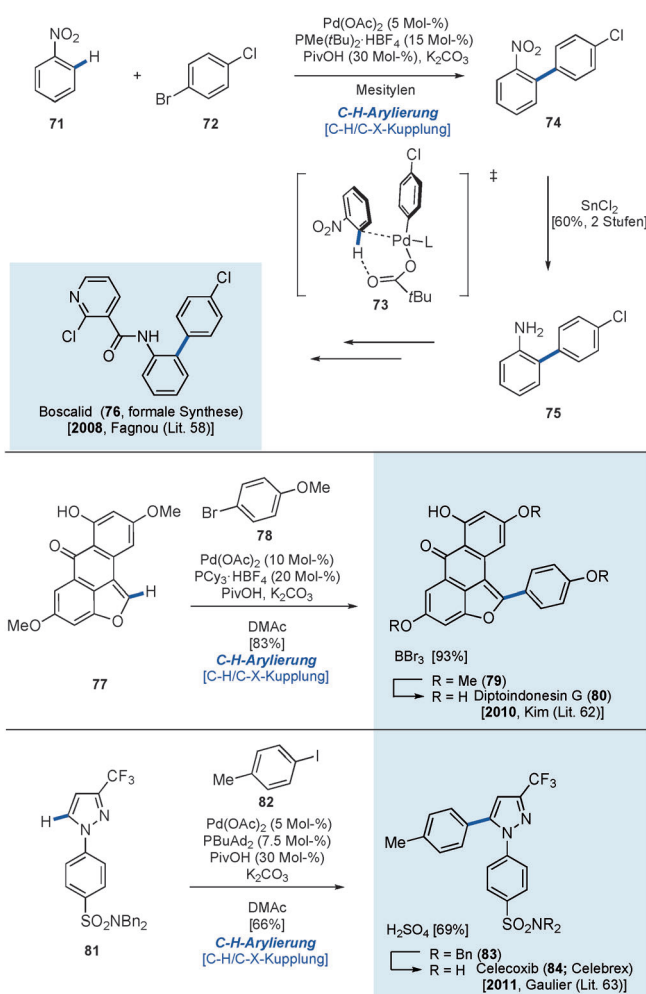
Die erste Anwendung der übergangsmetallkatalysierten intermolekularen C-H-Arylierung von Arenen auf die Synthese biologisch wirksamer Verbindungen [γ -Aminobuttersäure(GABA)-Agonisten; Schema 19] beschrieben Forscher bei Merck 2005 und 2006.^[54] Es war bereits bekannt, dass elektronenreiche Heteroarene wie Furane, Thiophene, Imidazole und Oxazole vor allem unter Palladiumkatalyse an den am stärksten nucleophilen Positionen direkt mit Arylhalogeniden verknüpfen werden können (palladiumkatalysierte



Scheme 19. Synthese eines GABA- $\alpha_{2/3}$ -Agonisten durch palladiumkatalysierte C-H-Arylierung von Imidazopyrimidinen.

C-H/C-X-Kupplung von Heteroarenen mit Halogenarenen).^[55] Bei einem Imidazo[1,2-a]pyrimidin (z. B. in **64**) ist die C3-Position am stärksten nucleophil, und die Forscher bei Merck erkannten, dass sich auch dieses Heteroarene für eine direkte Kupplung mit Halogenarenen einsetzen lässt.^[56] So reagierte das Imidazopyrimidin **64** mit dem Arylbromid **65** in Gegenwart des Katalysators Pd(OAc)₂/PPh₃ und KOAc zum entsprechenden Kupplungsprodukt **66**, das als einziges Regioisomer in ausgezeichnete Ausbeute anfiel. Diese direkte Kupplungsreaktion wurde auch im Kilogramm-Maßstab durchgeführt. Die Synthese des GABA- $\alpha_{2/3}$ -Agonisten **69** erfolgte mit einer leicht modifizierten Methode (mit dem Arylchlorid, dem Liganden XPhos (**70**)^[57] und Bu₄NHSO₄ als Additiv).^[54c]

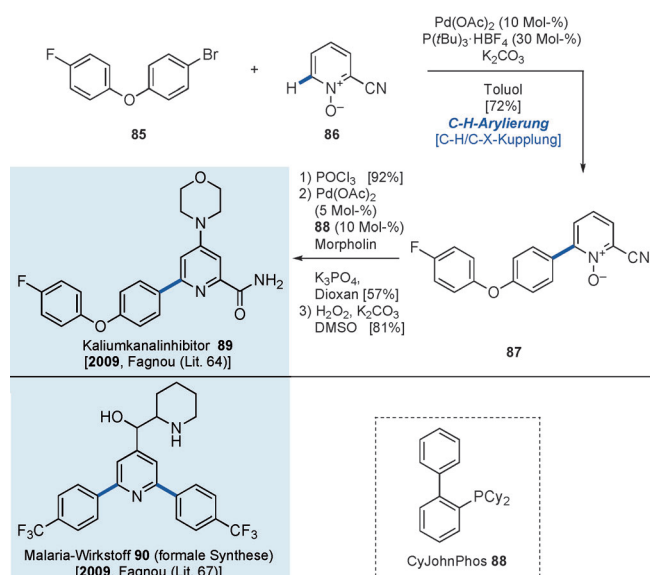
In einer Arbeit von 2008 beschreiben Fagnou et al. eine formale Synthese der kommerziell erhältlichen Agrarchemikalie Boscalid (**76**) mit der von ihnen entwickelten C-H-Arylierungsmethode (Schema 20).^[58] Die Arbeitsgruppe um Fagnou entdeckte und untersuchte verschiedene C-H-Arylierungsmethoden, vor allem solche mit einem Pd/PivOH-System,^[59] und schlug auch den konzertierten Metallierungs-/Deprotonierungs(CMD)-Mechanismus für palladiumkatalysierte C-H-Arylierungen von elektronenarmen Arenen mit Halogenarenen vor.^[60] So führte die Umsetzung von 1-Brom-4-chlorbenzol (**72**) mit Nitrobenzol (**71**), dem Katalysator Pd(OAc)₂/PMe(rBu)₂, PivOH und K₂CO₃ in Mesitylen zum Kupplungsprodukt **74**, aus dem durch Reduktion der Nitrogruppe das Anilin **75**, eine Zwischenstufe der Synthese von Boscalid (**76**), erhalten wurde. Die Verwendung von PivOH war entscheidend für die Effizienz dieser Kupplung, denn es scheint eine wichtige Aufgabe im CMD-Mechanismus, beispielsweise im Übergangszustand **73**, zu haben.^[61] Die Methode ist auch auf elektronenreiche Arene anwendbar, wie die Synthese von Diptoidonesin G (**80**) durch die Arbeits-



Scheme 20. Formale Synthese von Boscalid (**76**) und Synthesen von Diptoidonesin G (**80**) und Celecoxib (**84**) durch palladiumkatalysierte konzentrierte Metallierung/Deprotonierung.

gruppe von Kim zeigt, bei der ein ähnliches Katalysatorsystem das Benzofuran **77** mit dem Bromaren **78** verknüpfte.^[62] Ein weiteres Beispiel ist die von Gaulier et al. beschriebene Synthese von Celecoxib (**84**; Celebrex) durch C-H-Arylierung des Pyrazols **81** mit dem Arylbromid **82** in Gegenwart eines ähnlichen Katalysatorsystems.^[63]

In der 2009 erschienenen Synthese des Natriumkanal-Inhibitors **89** durch Fagnou et al. ist die palladiumkatalysierte C-H-Arylierung eines Azin-N-oxids mit einem Halogenaren eine Schlüsselreaktion (Schema 21).^[64] Die Verknüpfung von Azinderivaten mit Arenen durch konventionelle Kreuzkupplungsmethoden wie der Suzuki-Miyaura-Kupplung ist wegen der Instabilität von Azinboronsäuren häufig mit Schwierigkeiten verbunden. Ein direkterer Syntheseweg verwendet Azin-N-oxide, die normalerweise elektronenärmer sind als die zugehörigen Azine, nach In-situ-Abspaltung ihrer am stärksten sauren Protonen durch Pd^{II} als Nucleophile.^[65] So reagierte das Pyridin-N-oxid **86** mit dem Arylbromid **85** unter Palladiumkatalyse mit 72 % Ausbeute zum entsprechenden Kupplungsprodukt **87**. Dieses wurde über eine Reaktionssequenz aus Desoxygenierungs- und Chlorie-

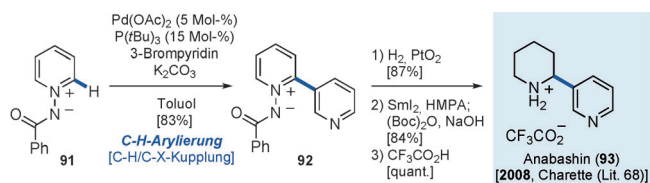


Scheme 21. Direkte Kupplung von Azin-N-oxiden mit Halogenaren: Synthese von biologisch aktiven Verbindungen mit einer Pyridineinheit.

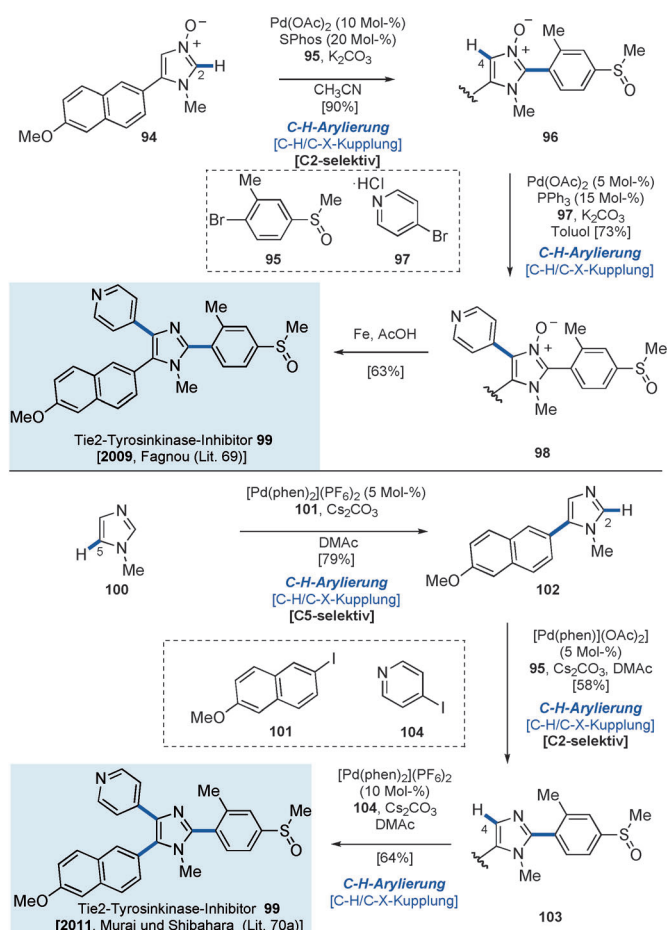
rungsschritten, Buchwald-Hartwig-Aminierung des erhaltenen Arylchlorids mit Morpholin^[66] und Hydrolyse der Nitrilgruppe mit guter Gesamtausbeute in die Zielverbindung **89** überführt. Damit verbesserte diese Methode die Effizienz der Synthese arylierter Pyridinverbindungen. Anzumerken ist, dass die Methode auch auf die Synthese der gegen Malaria wirkenden Verbindung **90** angewendet wurde (formale Synthese).^[67]

Charette et al. beschrieben 2008 eine direkte C-H-Arylierung von Pyridin-N-oxid-Analoga, z. B. Iminopyridiumyliden, mit Arylhalogeniden. Das Iminopyridiumylid **91** kann ähnlich wie Pyridin-N-oxid durch Aktivierung der C2-Position mit einem Palladiumkatalysator arylierte Produkte wie **92** ergeben. Durch Hydrierung von **92**, SmI_2 -vermittelte reduktive Spaltung der Stickstoff-Stickstoff-Bindung und Schützen des sekundären Amins wurde eine Boc-geschützte Zwischenstufe erhalten, deren Umsetzung mit $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ mit guter Ausbeute über drei Stufen zu Anabashin (**93**) führte (Schema 22).^[68]

Mit den oben beschriebenen Reaktionen von N-Oxiden lassen sich auch stickstoffhaltige fünfgliedrige Heteroarene wie Thiazole, Oxazole und Imidazole funktionalisieren. Ein Beispiel dafür ist die Synthese des Tie2-Tyrosinkinase-Inhibitors **99** durch mehrfache C-H-Arylierung des Imidazol-N-oxids **94** (Schema 23).^[69] Zunächst führte die palladiumkatalysierte C-H-Arylierung des C5-arylierten Imidazol-N-oxid



Scheme 22. Palladiumkatalysierte C-H-Arylierung von N-Iminopyridiumyliden: Synthese von Anabashin (**93**).



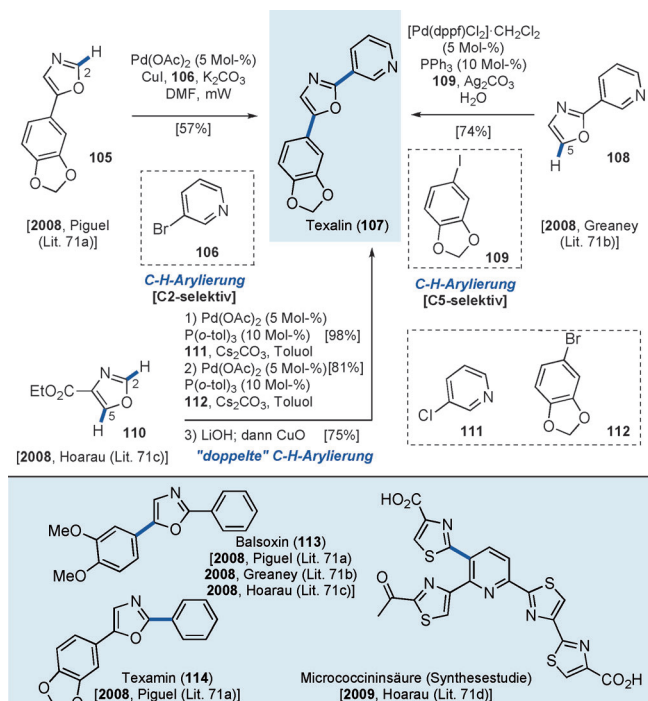
Schema 23. Synthese des Tie2-Tyrosinkinase-Inhibitors **99** durch mehrere C-H-Arylierungen von Azol-*N*-oxid oder Azol.

94 mit dem Arylbromid **95** bei 70°C völlig regioselektiv an der C2-Position des Imidazol-*N*-oxids (die auch das am stärksten acide Proton in **94** trägt) und mit 90% Ausbeute zum Kupplungsprodukt **96**. Dieses wurde anschließend unter Palladiumkatalyse bei erhöhter Temperatur (110°C) an der C5-Position mit Pyridylbromid (**97**) zum bisarylierten Imidazol-*N*-oxid **98** verknüpft (73% Ausbeute). Die Regioselektivität dieser beiden aufeinander folgenden C-H-Arylierungsschritte (C2 und C5) wurde durch die Reaktionstemperatur gesteuert. Die Reduktion des *N*-Oxids **98** mit Eisen in Essigsäure beendete schließlich die Synthese von **99**.

2010 gelang Murai und Shibahara die Synthese der gleichen Zielverbindungen **99** durch sequenzielle C-H-Arylierung von Imidazol mit dem von ihnen entwickelten Katalysatorsystem.^[70a] Sie entdeckten, dass in der C-H-Arylierung von 1,3-Oxazolen die kationische Palladiumverbindung [Pd(phen)₂](PF₆)₂ wirksamer ist als neutrale Pd-Katalysatoren,^[70b] und belegten die Anwendung des Katalysators anhand der Synthese von **99**. Ausgehend von einfachem *N*-Methylimidazol (**100**) führte die C5-selektive C-H-Arylierung mit dem Aryliodid **101** in Gegenwart von [Pd(phen)₂](PF₆)₂ und Cs₂CO₃ mit 79% Ausbeute zum Kupplungsprodukt **102**. Die nachfolgende C2-selektive Kupplung des Imidazols **102** verlief mit mittlerer Ausbeute, und danach beendete die

Einführung der letzten Pyridineinheit mit dem gleichen kationischen Palladiumkatalysator die Synthese von **99**.

Piguel, Greaney und Hoarau synthetisierten 2008 unabhängig voneinander Texalin (**107**), einen Naturstoff mit antituberkulöser Wirkung, und nutzten dafür eigene palladiumkatalysierten C-H-Kupplungsmethoden (Schema 24).^[71] Piguel entwickelte die Kupplungsreaktion zwischen dem

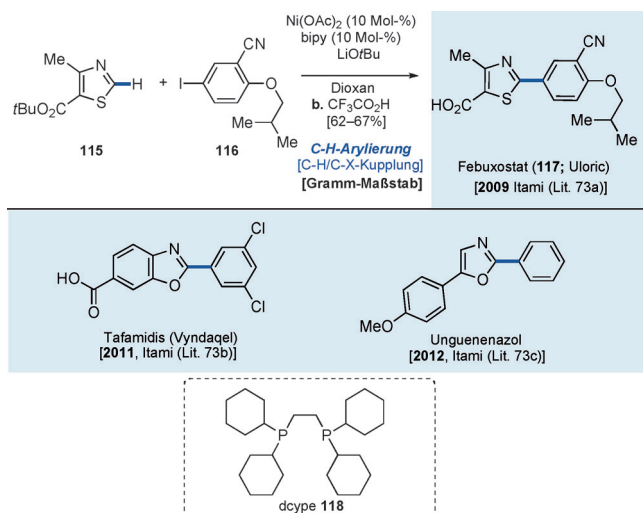


Schema 24. Synthese von Naturstoffen wie Texalin (**107**) mit einer 1,3-Azoleinheit unter Verwendung verschiedener Palladiumkatalysatoren.

Oxazol **105** und dem Bromaren **106** mit dem Katalysatorsystem Pd(OAc)₂/CuI/K₂CO₃ unter Mikrowellenbestrahlung und synthetisierte so **107** und die verwandte Verbindung Texamin (**114**).^[71a] Greaneys Zugang zu **107** beruhte auf einer palladiumkatalysierten C5-Arylierung von Oxazol in Wasser; mit dieser Methode wurde auch Balsoxin (**113**), eine Verbindung mit antimykobakterieller Wirkung, synthetisiert.^[71b] Hoarau gelang die Synthese von **107** durch zwei aufeinander folgende C-H-Arylierungen des Oxazols **110** an der C2- und der C5-Position und anschließende Decarboxylierung.^[71c] Unsere Arbeitsgruppe synthetisierte **107**, **113** und **114** mit neuen Katalysatorsystemen auf Nickelbasis (siehe unten). Weiterhin berichtete Hoarau über eine Studie zur Synthese von Micrococinsäure, deren Schlüsselschritt die Bildung der Thiazol-Pyridin-Bindung durch palladiumkatalysierte C-H-Arylierung ist.^[71d]

Der Nutzen dieser katalytischen Reaktionen ist zwar beeindruckend, aber Palladiumkomplexe sind auch teuer, selbst wenn sie in katalytischen Mengen eingesetzt werden. Kürzlich wurde über C-H-Arylierungsmethoden mit häufig vorkommenden Metallen wie Kupfer oder Eisen berichtet.^[72] Wir haben 2009 die erste preiswerte nickelkatalysierte C-H-Arylierung von Azolen mit Halogenarenen entwickelt.^[73a]

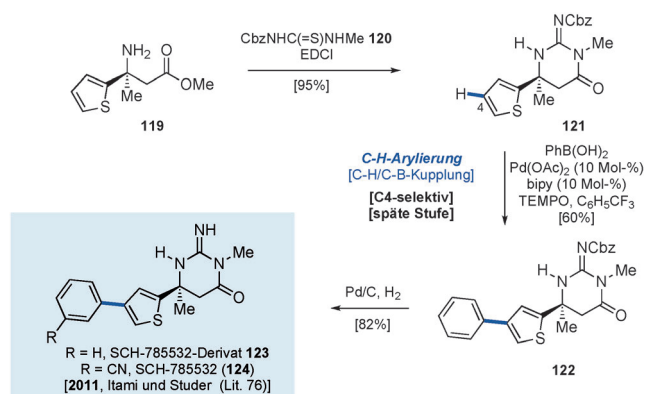
Mit diesem Katalysatorsystem auf Nickelbasis gelang uns die rasche Synthese von Febuxostat (**117**; Uloric,^[74] Schema 24), einem Inhibitor der Xanthinoxidase, der bei Teijin Pharma als neuer Wirkstoff zur Behandlung von Gicht und Hyperurikämie entwickelt wurde. In Gegenwart des Katalysators Ni(OAc)₂/bipy und LiOtBu oder Mg(OtBu)₂ reagierte das Thiazol **115** mit dem Iodaren **116** in 1,4-Dioxan unter C-H/C-X-Kupplung zum entsprechenden Produkt, dessen Umsetzung mit CF₃CO₂H in 62–67 % Gesamtausbeute zu **117** führte. Die Synthese ist äußerst effizient, denn beide Kupplungspartner (**115** und **116**) sind in je einem Schritt schnell aus käuflichen Verbindungen zugänglich. Mit dieser Methode wurden auch Tafamidis (Vyndaqel; zur Behandlung der Transthyretin-assoziierten Amyloidpolyneuropathie) und Texalin (**107**; Schema 25) synthetisiert.^[73b]



Schema 25. Synthesen von Febuxostat, Tafamidis und Unguenenazol durch nickelkatalysierte C-H-Arylierung.

2012 entdeckten wir, dass das neue Katalysatorsystem [Ni(cod)₂]/dcype [1,2-Bis(dichlorophosphanyl)ethan] eine C-H-Arylierung von Azolen mit Phenolderivaten vermitteln kann.^[73c] Diese Ergebnisse erweiterten nicht nur den Anwendungsbereich der Biarylkupplung auf die Vielfalt von C-H/C-O-Verknüpfungen, sondern sollten auch neuartige Reaktivitäten von Phenolderivaten mit dem [Ni(cod)₂]/dcype-Katalysator aufdecken. Mit diesem neuen Nickelkatalysator gelang uns auch eine kurze Synthese der Oxazolalkaloide Texamin (**114**) und Unguenenazol (Schema 25).

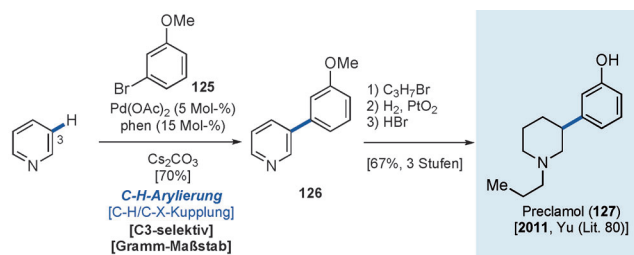
Die C-H-Arylierung von Heteroarenen wurde zwar bei zahlreichen Gelegenheiten beschrieben, aber es ist schwierig, die jedem Heteroaren eigene Regioselektivität zu ändern.^[75] Beispielsweise verläuft die C-H-Arylierung von Thiophen mit Arylierungsmitteln normalerweise in α -Stellung (C2 oder C5 des Thiophenrings). Die Synthese von 2,4-disubstituierten Thiophenen wie SCH-785532 (**124**; R = CN), eine wichtige Verbindung zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung, verlangt jedoch eine Methode, mit der Thiophenderivate β -selektiv aryliert werden können. Nach eingehenden Untersuchungen gelang es uns, das natürliche Reaktivitätsprofil des Thiophenrings zu umgehen. Wir entwickelten ein durch Pd/



Schema 26. Synthese des SCH-785532-Derivats **123** durch β -selektive Arylierung von Thiophenen mit Arylboronsäuren.

bipy/TEMPO katalysiertes Verfahren zur β -selektiven C-H-Arylierung von Thiophenen mit Arylboronsäuren und wendeten es auf eine kurze enantioselektive Synthese der Kernstruktur von SCH-785532 (**123**; R = H) an (Schema 26).^[76] Hierzu wurde der Ester **119**, der aus 2-Acetylthiophen nach der von Ellman beschriebenen Iminmethode^[77] leicht erhältlich ist, durch Kondensation mit **120** in ausgezeichneter Ausbeute zu **121** umgesetzt. Die β -selektive Arylierung des Thiophens **121** mit Phenylboronsäure in Gegenwart von Pd(OAc)₂/bipy/TEMPO verlief glatt und lieferte vollkommen regioselektiv das β -arylierte Thiophen **122** mit 60 % Ausbeute. Die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe im Kupplungsprodukt **122** beendete die Synthese von **123**. Diese Methode sollte in der Wirkstoff-Forschung von Nutzen sein, da sie die Einführung verschiedener Arene in die Thiopheneinheit in einem späten Synthesestadium ermöglicht.

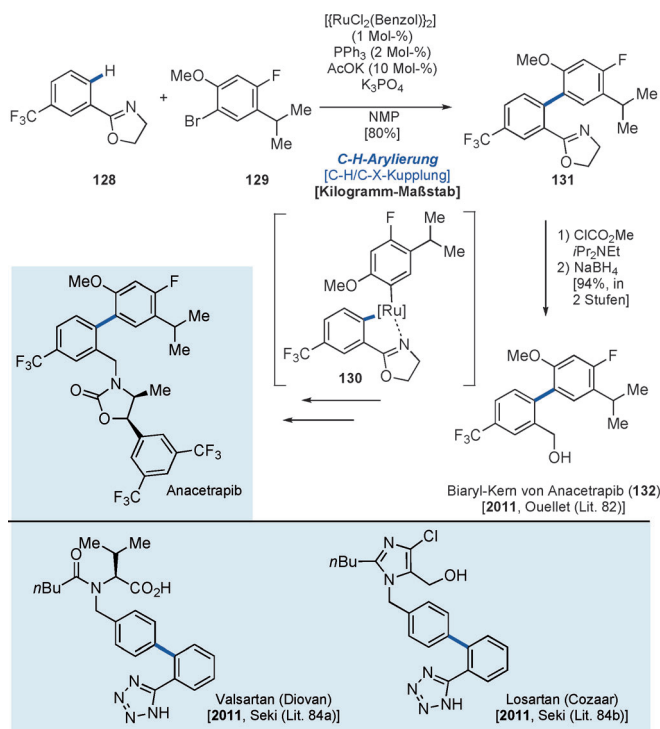
Ellman und Bergman beschrieben die erste effiziente C-H-Arylierung von elektronenarmen Heteroarenen wie Pyridinen; sie erfolgte unter Rhodiumkatalyse an der C2-Position von Pyridin.^[78] Yu und Sames berichteten kürzlich über eine durch dirigierende Gruppen gestützte C3- oder C4-Arylierung von Pyridin.^[79] Danach beschrieb die Arbeitsgruppe von Yu 2011 auch eine C3-selektive C-H-Arylierung von Pyridinderivaten und ihre Anwendung auf eine Synthese von Preclamol (**127**; Schema 27) im Gramm-Maßstab.^[80] Durch C3-selektive Kupplung von Pyridin im Überschuss (37 Äquiv.) mit 1-Brom-3-methoxybenzol (**125**) in Gegenwart des Katalysatorsystems Pd(OAc)₂/1,10-Phenanthrolin(phen)/Cs₂CO₃ wurde das gewünschte Kupplungsprodukt **126** in 70 % Ausbeute erhalten. Eine nachfolgende Reaktionssequenz aus



Schema 27. Synthese von Preclamol (**127**) durch C3-selektive Arylierung von Pyridin.

1) *N*-Alkylierung von **126** mit 1-Brompropan, 2) Hydrierung des Pyridiniumrings zum Piperidin mit H_2/PtO_2 und 3) Abspaltung der Methylgruppe lieferte **127** in guter Ausbeute.

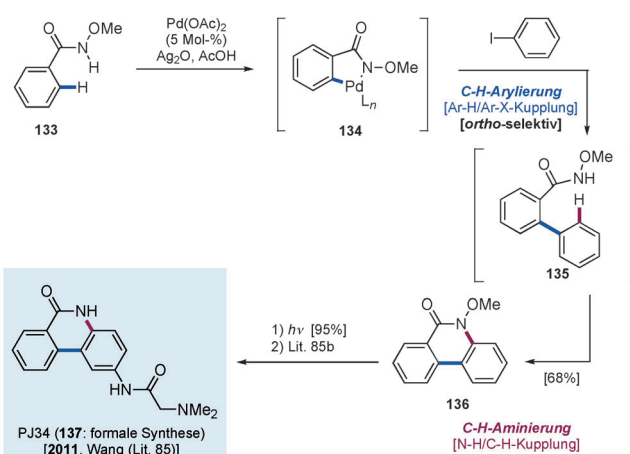
2011 wurde die durch dirigierende Gruppen wie Oxazoline, Tetrazole, *N*-Methoxyamide und Carboxylate^[81] gestützte C-H-Biarylkupplung auf die Synthese biologisch aktiver Verbindungen angewendet. Ouellet et al. bei Merck berichteten über die Synthese der Kernstruktur von Anacetrapib (**132**), das ein wirksamer und selektiver Inhibitor von CETP (Cholesterylester-Transferprotein) ist, mit einer rutheniumkatalysierten C-H-Arylierung als Schlüsselschritt (Schema 28).^[82] Hierbei ergab die C-H-Arylierung des Ox-



Schema 28. Durch dirigierende Gruppen gestützte C-H-Arylierung unter Rutheniumkatalyse: Synthese des Biarylsystems von Anacetrapib (**132**) und Synthese von Valsartan und Losartan.

azolins **128** mit dem Bromanisol **129** in Gegenwart des stabilen Rutheniumkatalysatorsystems, das auf den von Ackermann beschriebenen Bedingungen beruht,^[83] über die Zwischenstufe **130** das Biaryl **131**. Bemerkenswert ist, dass diese Reaktion im Kilogramm-Maßstab durchgeführt werden kann. Durch *N*-Alkylierung und nachfolgende reduktive Spaltung wurde die den Katalysator dirigierende Oxazolineinheit in eine Hydroxymethylgruppe überführt, sodass die Anacetrapib-Biaryl-Kernstruktur **132** resultierte. Seki beschrieb außerdem die Synthese von Valsartan (Diovan) und Losartan (Cozaar) mit einem ähnlichen Katalysator und Triazol als dirigierender Gruppe.^[84]

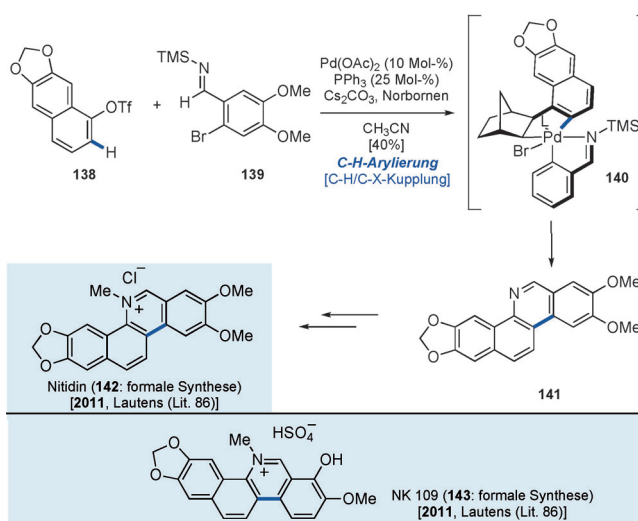
In einer 2011 erschienenen Arbeit berichtete Wang über eine formale Synthese des PARP-Inhibitors PJ34 [**137**; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerase], in der zwei direkte C-H-Funktionalisierungsarten genutzt wurden: die C-H-



Schema 29. Durch dirigierende Gruppen gestützte C-H-Arylierung und Aminierung: formale Synthese von PJ34 (**137**).

Arylierung und die C-H-Aminierung (Schema 29).^[85a] Die Reaktivität der C-H-Arylierung wurde mit *N*-Methoxyamid als der dirigierenden Gruppe erhöht. So lieferte die $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -katalysierte Umsetzung von *N*-Methoxybenzamid (**133**) mit Iodobenzol und Ag_2O in AcOH durch direkte *ortho*-C-H-Palladierung zunächst den fünfgliedrigen Palladacyclus **134**, aus dem danach – möglicherweise durch oxidative Addition von Iodobenzol an die Pd^{II} -Spezies – die Biarylwischenstufe **135** gebildet wurde. Die nachfolgende intramolekulare oxidative N-H/C-H-Kupplung (C-H-Aminierung) von **135** ergab das tricyclische Produkt **136** in 68% Ausbeute.

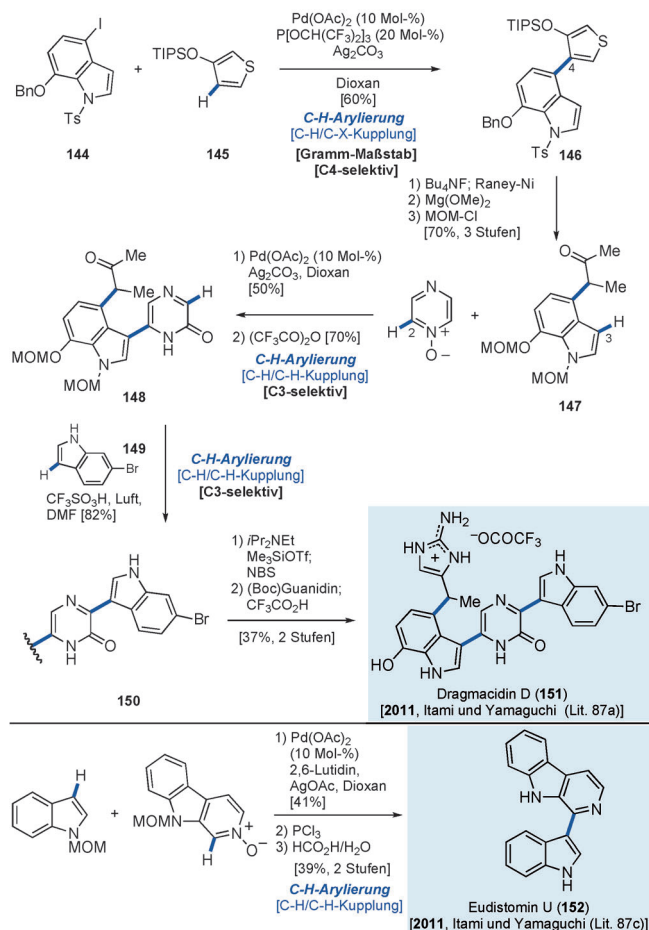
Lautens et al. nutzten kürzlich eine direkte sequenzielle Arylierungs-/*N*-Arylierungsstrategie für die formale Synthese von Nitidin (**142**) und NK 109 (**143**) (Schema 30).^[86] Hierzu wurde ein Gemisch des Aryltriflats **138** und des Imins **139** mit einem Palladiumkatalysator und Norbornen zum Kupplungsprodukt **141** umgesetzt. Der Mechanismus dieser interessanten Reaktion könnte über folgende Schritte verlaufen: 1) oxidative C-OTf-Addition von **138** an Pd^0 , 2) Carbopalla-



Schema 30. Formale Synthese von Nitidin (**142**) und NK109 (**143**) durch sequenzielle C-H-Arylierung/*N*-Arylierung eines Aryltriflats.

dierung an Norbornen, 3) intramolekulare Aren-C-H-Palladierung, 4) oxidative C-Br-Addition von **139** an den entstandenen Palladacyclus unter Bildung der Pd^{IV}-Zwischenstufe **140** und 5) chemoselektive reduktive Eliminierung mit gleichzeitiger Decarbopalladierung (Freisetzung von Norbornen).

Wir berichteten 2012 über die Synthese des komplexen marinen Naturstoffs Dragmacidin D (**151**) durch drei direkte C-H-Kupplungsreaktionen (Schema 31).^[87a] Zunächst wurde das Iodindol **144** mit 3-Triisopropylsilylthiophen (**145**) in



Schema 31. Totalsynthese von Dragmacidin D (**151**) und Eudistomin U (**152**) durch eine C-H/C-H-Kupplung zwischen einem Indol und einem Azin.

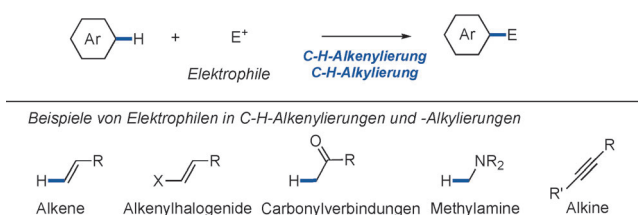
Gegenwart von Pd(OAc)₂/P[OCH(CF₃)₂]₃ als Katalysator und Ag₂CO₃ zu **146** verknüpft, das mit 60% Ausbeute und vollständiger C4-Regioselektivität erhalten wurde.^[87b] Das Heterobiaryl **146** wurde über eine dreistufige Reaktionssequenz in das Keton **147** überführt, dessen anschließende C-H/C-H-Kupplung mit Pyrazin-N-oxid unter Palladiumkatalyse [Pd(OAc)₂, 2,6-Lutidin, AgOAc] das entsprechende Kupplungsprodukt lieferte. Diese katalytische C-H/C-H-Kupplung wurde auch in einer kurzen Totalsynthese von Eudistomin U (**152**) verwendet.^[87c] Die Umsetzung des aus **147** erhaltenen Kupplungsprodukts mit Trifluoressigsäureanhydrid ergab das Pyrazinon **148**, das mit 6-Bromindol (**149**) und einer katalytischen Menge CF₃SO₃H an der Luft eine oxidative C-H/C-H-

Kupplungsreaktion unter gleichzeitiger Abspaltung der beiden MOM-Gruppen zum entsprechenden Kupplungsprodukt **150** einging. Die abschließende zweistufige Umwandlung von **150** in Dragmacidin D (**151**) erforderte 1) die Umsetzung mit iPr₂NEt/Me₃SiOTf und danach mit N-Bromsuccinimid und 2) die Bildung des Aminoimidazols aus dem erhaltenen α-Bromketon und Boc-Guanidin mit anschließender Abspaltung der Boc-Schutzgruppe. Diese Totalsynthese von Dragmacidin D (**151**) durch C-H-Kupplungen war in 15 Stufen beendet und damit zehn Stufen kürzer als die vorherige Synthese durch Suzuki-Miyaura-Kupplungen.^[88]

3.2 C(sp²)-H-Alkenylierung/Alkylierung

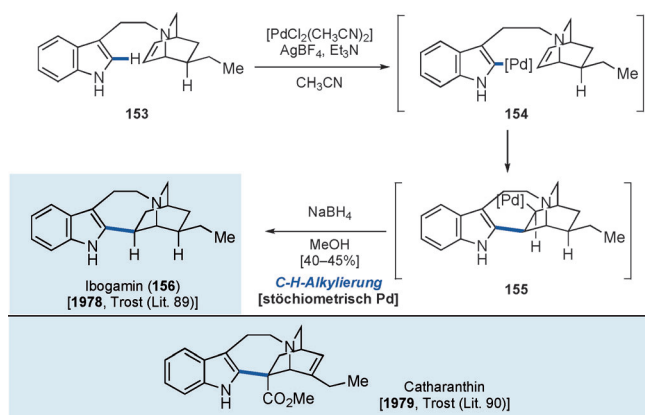
3.2.1. Aromatische C-H-Alkenylierung/Alkylierung

Es gibt eine Reihe hervorragender Synthesen von Naturstoffen und pharmazeutisch wirksamen Verbindungen, die über eine direkte Alkenylierung/Alkylierung aromatischer C-H-Bindungen verlaufen. Beispiele für Synthesen, die über Friedel-Crafts-Alkylierungen verlaufen, werden in diesem Aufsatz nicht besprochen. Im Zusammenhang mit der C-H-Aktivierung sind C-H-Alkenylierungsreaktionen mit Alkenen und Palladiumkatalysatoren besonders erfolgreich; sie werden heute oft als Moritani-Fujiwara-Reaktionen bezeichnet (können aber auch als oxidative Mizoroki-Heck-Reaktionen betrachtet werden und führen zu Ar-H/Alken-Kupplungen).^[13] Auch die übergangsmetallkatalysierte, durch chelatbildende Gruppen vermittelte C-H-Aktivierung von Arenen kann herangezogen werden (C-H-Alkenylierung/Alkylierung nach Murai)^[17]. Darüber hinaus wurden verschiedene formale C-H-Alkenylierungen/Alkylierungen zwischen Aren-C-H-Bindungen und Elektrophilen wie Alkenylhalogeniden, Carbonylverbindungen, Alkinen und Methylaminen entwickelt. Gegenstand dieses Abschnitts ist die Synthese biologisch aktiver Verbindungen unter Anwendung solcher C-H-Alkenylierungs-/Alkylierungsreaktionen (Schema 32).



Schema 32. Aromatische C-H-Alkylierung und C-H-Alkenylierung.

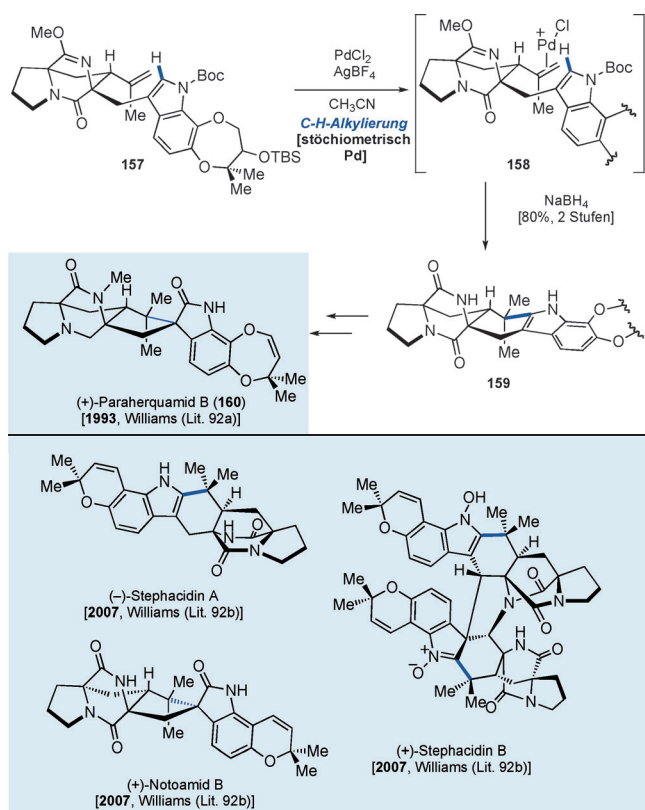
1978 vollendeten Trost et al. eine Totalsynthese von Ibogamin (**156**), bei der eine reduktive intramolekulare C-H-Alkylierung als Schlüsselschritt diente (Schema 33).^[89] Dabei reagierte das Indol **153** in Gegenwart eines Pd^{II}-Komplexes und nachfolgender intramolekularer Carbopalladierung zur Alkylpalladium-Zwischenstufe **155**, die mit NaBH₄ in 45% Gesamtausbeute zu **156** umgesetzt wurde. Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete auch über die Totalsynthese von Ca-



Schema 33. Synthese von Ibogamin (**156**) durch C-H-Alkylierung (Trost et al.).

tharanthin, die auf einem ähnlichen strategischen Bindungsbruch beruht.^[90] Auch wenn der Pd^{II}-Komplex in stöchiometrischer Menge eingesetzt wurde, ist die Effizienz der direkten Aren-Alken-Kupplung (Het-H/Alken-Kupplung) ein wertvolles Ergebnis dieser grundlegenden Synthese.

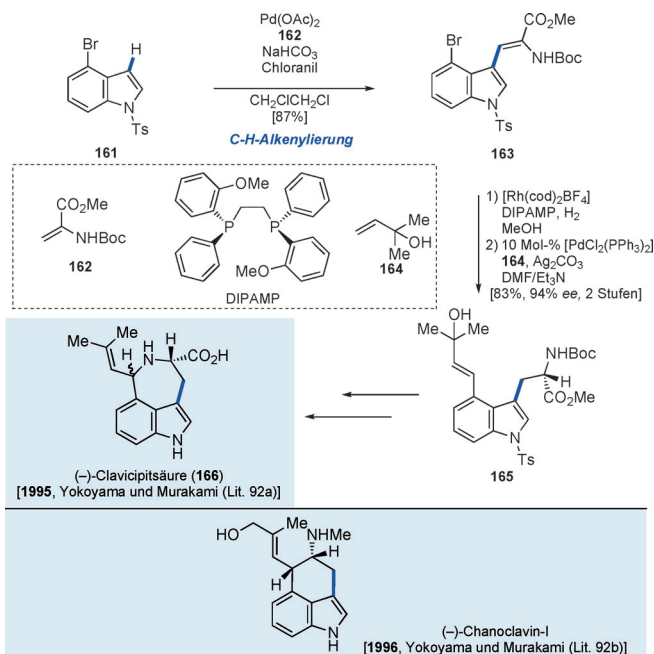
Über die Totalsynthese des strukturell komplexeren Naturstoffs (+)-Paraherquamid B (**160**) mit einer ähnlichen reduktiven C-H-Alkylierungsstrategie berichteten Williams et al. 1993 (Schema 34).^[91a] Die Umsetzung des Indols **157** mit Pd^{II} nach der von Trost beschriebenen C-H-Alkylierungsmethode lieferte die zugehörige heptacyclische Verbindung



Schema 34. Durch Palladium vermittelte reduktive C-H-Alkylierung von Indolen in der Naturstoffsynthese.

159, die über mehrere Stufen in (+)-Paraherquamid B (**160**) überführt wurde. 2007 gelang Williams et al. auch eine kurze asymmetrische, stereokontrollierte Totalsynthese der Stephacidine A und B sowie von Notoamid B.^[91b]

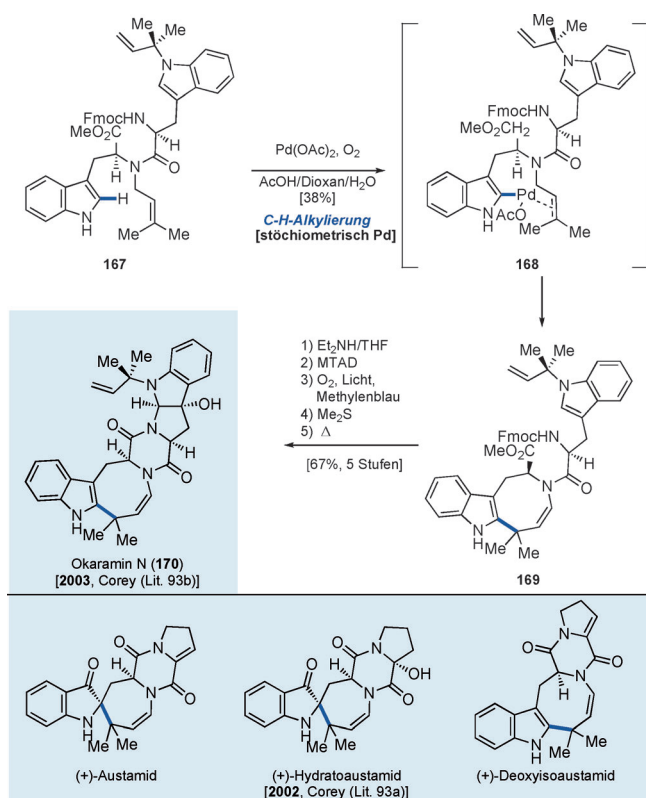
Yokoyama, Murakami et al. berichteten 1995 über eine asymmetrische Totalsynthese von (-)-Clavicipitsäure (**166**) durch intermolekulare C-H/C-H-Kupplung zwischen einem Indol und einem Alken (Schema 35).^[92a] Diese Synthese begann mit der palladiumkatalysierten Verknüpfung des



Schema 35. Intermolekulare C-H-Alkenylierung: Synthesen von Clavicipitsäure (**166**) und Chanoclavin I.

Bromindols **161** mit *N*-Boc-Dehydroalaninmethylester (**162**). Die früher beschriebenen Bedingungen (1.0 Äquiv. Pd(OAc)₂ in AcOH bei 120 °C)^[92c] erwiesen sich zwar als unwirksam, aber mit der stöchiometrischen Menge Pd(OAc)₂ und Chloranil als Oxidationsmittel in Trichlorbenzol bei 90 °C wurde das alkenylierte Produkt **163** in 87 % Ausbeute erhalten. Es wurde durch asymmetrische Hydrierung mit einem Rh-dipamp-Katalysator (94 % ee) und nachfolgende Heck-Vinylierung in Gegenwart von Ag₂CO₃ mit 83 % Gesamtausbeute in das Kupplungsprodukt **165** überführt, aus dem in wenigen Stufen Clavicipitsäure (**166**) erhalten wurde. Eine andere Arbeit dieser Autoren beschreibt die Synthese von (-)-Chanoclavin I.^[92b]

2002 und 2003 verwendeten Corey et al. eine intramolekulare C-H-Alkylierung als Schlüsselschritt in der Totalsynthese der Alkaloide Okaramin N (**170**), Austamid, Hydratoaustamid und Desoxyisoaustamid,^[93] die Indoloazocineinheiten enthalten (Schema 36). Die einzige zuvor beschriebene Synthese dieser Indolalkaloide war die wegweisende Synthese von racemischem Austamid in 29 Stufen durch Kishi. Dagegen synthetisierte Coreys Arbeitsgruppe Austamid in nur fünf Stufen durch palladiumkatalysierte Indolcyclisierung (C-H-Alkylierung eines Indols mit einem

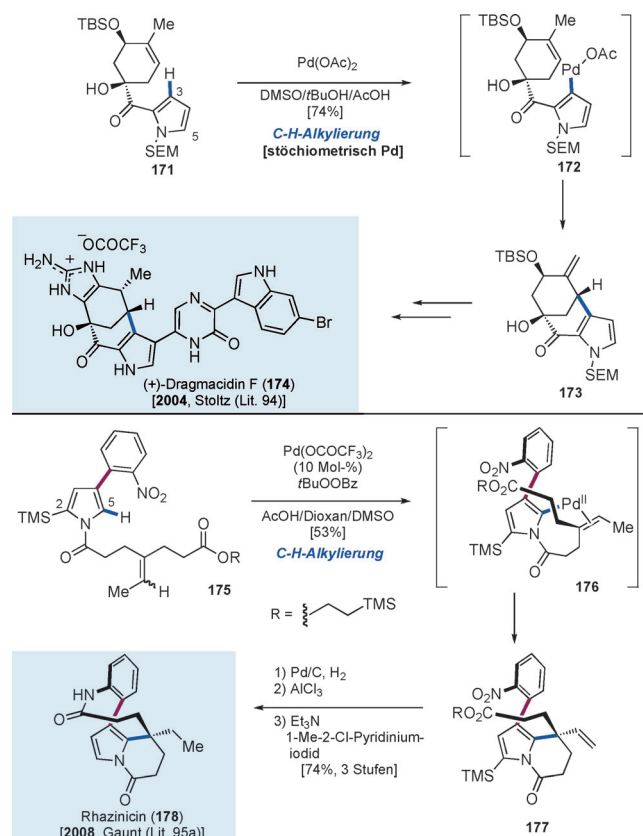


Schema 36. Synthese von Indoloazocin-Alkaloiden durch Corey et al.

Alken).^[93a] Des Weiteren berichteten sie über eine effiziente Cyclisierungsreaktion in der Synthese von Okaramin N (**170**; Schema 36). Das aus Tryptophan leicht erhältliche Bisindol **167** wurde mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 Äquiv.) in $\text{AcOH}/\text{Dioxan}/\text{H}_2\text{O}$ unter 1 atm O_2 zum Indoloazocin **169** umgesetzt (38% Ausbeute; 44% bezogen auf wiedergewonnene Ausgangsverbindung).^[93b] Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe durch oxidative Cyclisierung nach einem von den Autoren entwickelten Verfahren beendete die Totalsynthese von **170**.

Intramolekulare C-H-Alkylierungen sind auch auf Pyrrole anwendbar, wie Stoltz et al. 2004 mit der Totalsynthese von (+)-Dragmacidin F (**174**) nachwiesen (Schema 37).^[94] Im Schlüsselschritt dieser Synthese reagierte das Pyrrol **171** mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.0 Äquiv.) und DMSO in *t*BuOH und AcOH unter palladiumkatalysierter C-H-Alkylierung zum Cyclisierungsprodukt **173** (74% Ausbeute). Bemerkenswert ist, dass die oxidative Mizoroki-Heck-Cyclisierung selektiv an der C3-Position erfolgt und über die Zwischenstufe **172** das Produkt **173** als einziges Regioisomer liefert. Nach 13 weiteren Stufen war die erste Totalsynthese von **174** beendet.

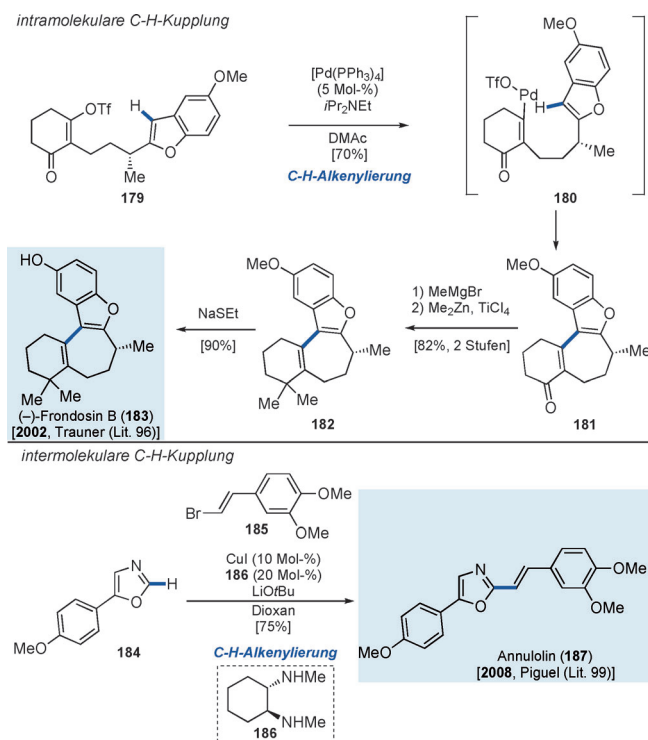
2008 gelang Gaunt et al. eine kurze Totalsynthese von Rhazinicin (**178**) durch intramolekulare C-H-Alkylierung von Pyrrol.^[95a] Sie hatten bereits den Regioselektivitätswechsel (an den C4- und C5-Positionen) bei der Synthese alkenylierter Pyrrole durch katalytische C-H-Alkenylierung beschrieben^[95b] und planten daher die Anwendung ihrer C5-selektiven C-H-Alkenylierung auf dieses System. Das Pyrrol **175** wurde durch regioselektive iridiumkatalysierte C-H-Borylierung einer Pyrrolvorstufe (zu Einzelheiten der Reaktion siehe Abschnitt 4.3) und nachfolgende Suzuki-Miyaura-Kupplung



Schema 37. Totalsynthese von Dragmacidin F (**174**) und Rhazinicin (**178**) durch palladiumkatalysierte aromatische C-H-Alkylierung.

mit *o*-Nitrobenzoboronsäure im selben Reaktionsgefäß hergestellt. Die Umsetzung von **175** mit dem Katalysator $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ und *t*BuOOBz lieferte den Palladiumkomplex **176**, der unter intramolekularer Carbopalladierung und nachfolgender Abspaltung eines β -Wasserstoffatoms das cyclisierte Produkt **177** als Einzelisomer in 53% Ausbeute ergab. Durch Hydrierung der Nitro- und der Alkengruppe, Abspaltung der TMS-Gruppe und abschließende Makrolactamisierung wurde **178** in insgesamt elf Stufen erhalten.

Trauner et al. beschrieben 2002 die Totalsynthese von (–)-Frondosin B (**183**) (Schema 38),^[96] in der eine palladiumkatalysierte C-H-Alkenylierung von Benzofuran mit einem Enoltriflat zur Bildung des Siebenrings von **183** führte. Obwohl ähnliche intra- und intermolekulare Kupplungsreaktionen zwischen Heteroarenen und Aryliodiden bereits bekannt waren,^[97] stand ihre Anwendung auf die Synthese von Naturstoffen bis dahin noch aus. Die Umsetzung des Triflats **179** mit dem Katalysator $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und *i*Pr₂NEt in DMAc führte mit 70% Ausbeute zum cyclisierten Produkt **181**. Der Mechanismus der Kupplungsreaktion ist zwar noch nicht geklärt, doch die folgenden Schritte könnten an dem Katalysezyklus beteiligt sein: 1) oxidative C-OTf-Addition von **179** an Pd^0 , 2) C-H-Palladierung der Benzofuraneinheit in **180** und 3) reduktive Eliminierung mit gleichzeitiger Regeneration der Pd^0 -Verbindung. Die Umwandlung der Keto- in eine *gem*-Dimethylgruppe und die anschließende Demethylierung der Methoxygruppe mit NaSEt beendeten die Totalsynthese von *ent*-**183**. Diese Synthese durch Trauner

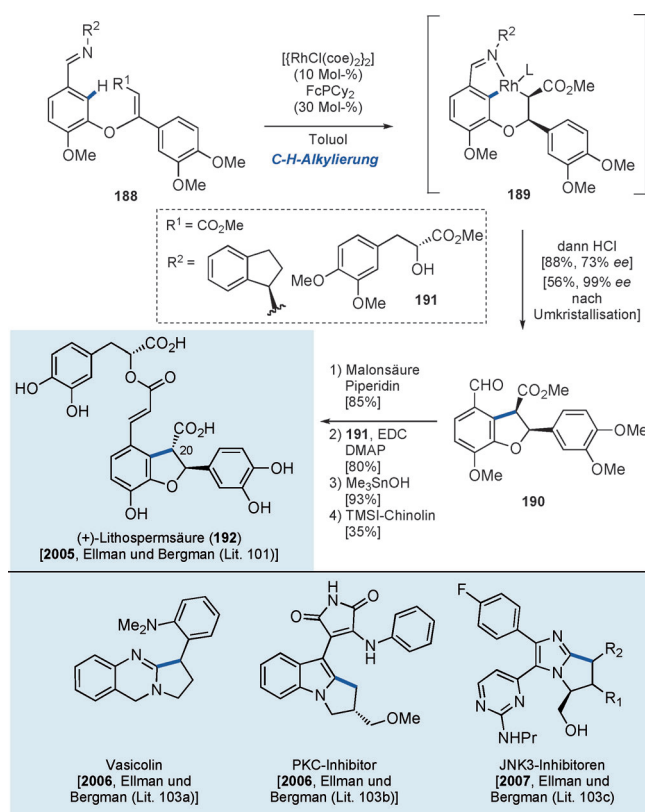


Schema 38. Totalsynthese von *ent*-(–)-Fronodosin B (**183**) und Annulolin (**187**).

gehört zu den ersten Anwendungen einer Aryl-H/Alkenyl-halogenid-Kupplung. Kürzlich hat MacMillan eindrucksvolle kurze Synthesen von (+)-**183** und seinen Analoga beschrieben.^[98]

2009 berichteten Piguel et al. über die Synthese von Annulolin (**187**), dem ersten isolierten Naturstoff mit einem Oxazolring.^[99] Dazu wurde das 5-Aryloxazol **184** mit dem Bromalken **185** in Gegenwart eines Kupferkatalysators (CuI und das Diamin **186**) und LiOtBu zu **187** verknüpft (75 % Ausbeute). Es sind zwar mehrere ähnliche direkte Kupplungen mit Übergangsmetallkatalysatoren bekannt,^[100] aber die Arbeit von Piguel ist die einzige Synthese eines (allerdings strukturell einfachen) Naturstoffs durch intermolekulare aromatische C-H-Alkenylierung.

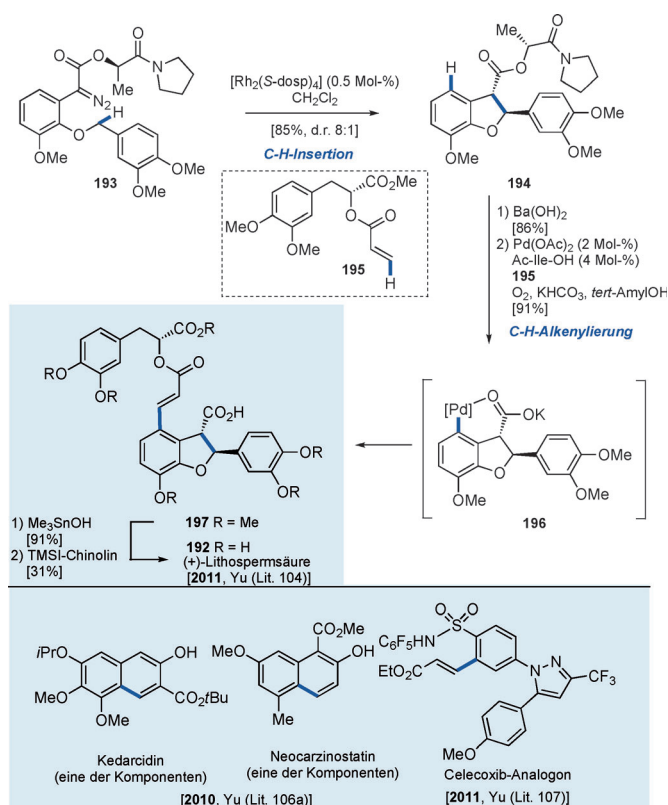
Die erste Totalsynthese von (+)-Lithospermsäure (**192**) durch diastereoselektive intramolekulare C-H-Alkylierung unter Rhodiumkatalyse haben Ellman und Bergman 2005 beschrieben (Schema 39).^[101] Sie hatten zuvor die Synthese chiraler Dihydrobenzofurane, der Kernstruktur von **192**, durch C-H-Aktivierung mit dirigierenden Gruppen entwickelt.^[102] Das Imin **188** reagierte in Gegenwart von 10 Mol-% des Komplexes $[[RhCl(coe)_2]_2]$ und 30 Mol-% Ferrocenyl-PCy₂ (FcPCy₂) über die Zwischenstufe **189** mit 88 % Ausbeute und 73 % ee zum Dihydrobenzofuran **190**. Die anschließende Reaktionssequenz aus 1) Knoevenagel-Kondensation von **190** mit Malonsäure, 2) Decarboxylierung, 3) Epimerisierung des C20-Chiralitätszentrums, 4) Kondensation mit **191** und nachfolgende Hydrolyse des Methylrests und 5) Demethylierung beendete die asymmetrische Totalsynthese von **192**. Diese Synthese ist ein eindrucksvolles Beispiel für die Anwendung der durch dirigierende Gruppen



Schema 39. Asymmetrische intramolekulare Alkylierung durch rhodiumkatalysierte C-H-Aktivierung in der Naturstoffsynthese.

gestützten C-H-Alkylierung unter Übergangsmetallkatalyse (C-H-Aktivierungsreaktion nach Murai) auf die Synthese komplexer Naturstoffe. Die gleiche Arbeitsgruppe verwendete ihre neue rhodiumkatalysierte C-H-Aktivierungsmethode auch für die Synthese von Vasicolin und biologisch aktive Verbindungen wie PKC- und JNK3-Inhibitoren (Schema 39).^[103]

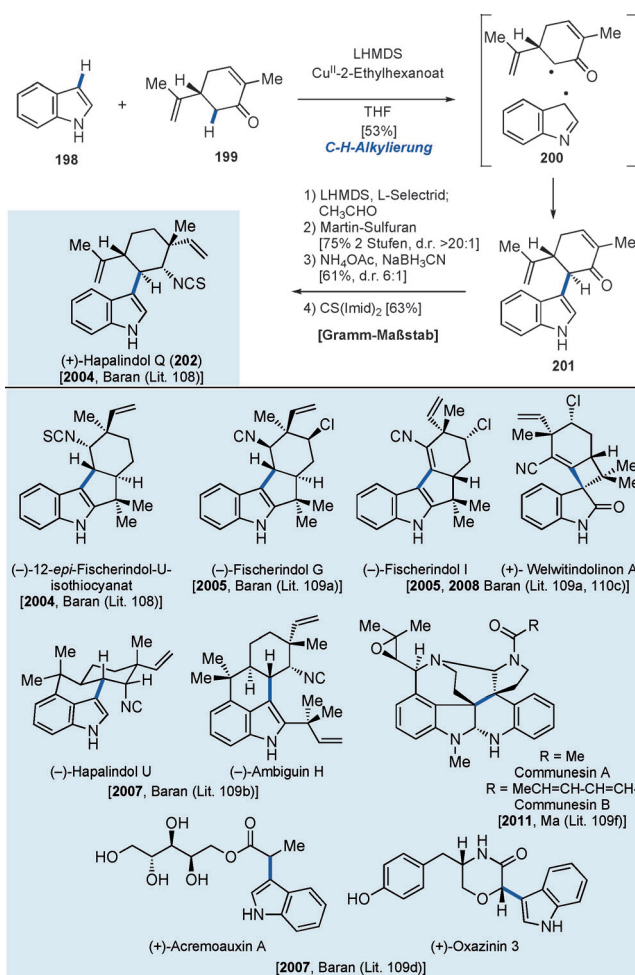
Erst vor kurzem beendeten Wang und Yu die zweite Totalsynthese von (+)-Lithospermsäure (**192**) (Schema 40).^[104] Für den Aufbau der Dihydrobenzofuran-Einheit und das Anknüpfen der Seitenkette nutzten sie zwei verschiedene C-H-Funktionalisierungen: eine intramolekulare C-H-Insertion (siehe Abschnitt 3.4) und eine intermolekulare C-H-Alkenylierung. Die Umsetzung der Diazoverbindung **193** mit $[Rh_2(S-dosp)_4]$ (Davies-Katalysator; dosp = (*S*)-*N*-(Dodecylbenzolsulfonyl)prolinat)^[105] bei Raumtemperatur bewirkte den C-H-Einschub und lieferte das *trans*-Dihydrobenzofuran **194** in 85 % Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität (d.r. = 8:1). Nach Hydrolyse des chiralen Auxiliars erfolgte die C-H-Alkenylierung der erhaltenen Carbonsäure mit dem Acrylat **195**, die in Gegenwart von 2 Mol-% Pd(OAc)₂, 4 Mol-% Ac-Ile-OH und 2.0 Äquiv. KHCO₃ unter Sauerstoffatmosphäre mit 91 % Ausbeute und vollständig *para*-regioselektiv zum Kupplungsprodukt **197** führte. Wie die Zwischenstufe **196** zeigt, spielt der Carboxylatrest im Substrat als schwach koordinierende dirigierende Gruppe eine Schlüsselrolle. Die Autoren hatten zuvor nachgewiesen, dass die wichtige palladiumkatalysierte C-H-Alkenylierung von



Scheme 40. Palladiumkatalysierte intermolekulare aromatische C-H-Alkenylierung: Anwendung auf die Synthese von (+)-Lithospermic acid (**192**), der Kernstrukturen von Kedaricin und Neocarzinostatin und eines Celecoxib-Analogons.

Arenen das zugehörige Kupplungsprodukte in guter Ausbeute liefert, wenn ein Aminosäureligand und eine geeignete anorganische Base verwendet werden.^[106] Mit der vollständigen zweistufigen Demethylierung nach bekannten Verfahren^[101] war die Totalsynthese von **192** beendet. Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete außerdem über die Anwendung ihrer palladiumkatalysierten intermolekularen C-H-Alkenylierung auf die Synthese aromatischer Komponenten von Naturstoffen und die Derivatisierung eines pharmazeutischen Produkts (Celecoxib) (siehe Schema 40).^[106a,107]

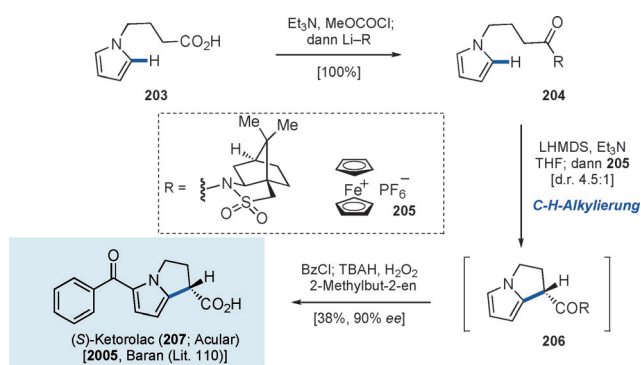
Baran et al. entwickelten 2004 eine oxidative Kreuzkupplung einfacher Indole mit Carbonylverbindungen und nutzten sie für die interessante Totalsynthese von (+)-Hapalindol Q (**202**) (Schema 41).^[108] Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus unterscheidet sich diese Kupplungsreaktion völlig von der oben beschriebenen übergangsmetallkatalysierten aromatischen C-H-Alkylierung/Alkenylierung. Das Indol (**198**) reagierte mit (*R*)-Carvon (**199**) und LHMDS in Gegenwart von Cu^{II}-2-Ethylhexanoat zum Kupplungsprodukt **201**. Der Mechanismus der C-C-Verknüpfung ist zwar noch nicht geklärt, es handelt sich aber um eine formale C-H/C-H-Kreuzkupplung, die möglicherweise über folgende Schritte verläuft: 1) Aus Indol sowie aus Carvon entstehen Anionen; 2) diese Anionen werden zu den entsprechenden Radikalen oxidiert, die mithilfe von Kupfer einander angenähert werden (siehe **200**); 3) durch Kreuzkupplung von **200** entsteht das Kupplungsprodukt **201**. Nach



Scheme 41. Oxidative Kreuzkupplung von Indolen mit Carbonylverbindungen: Anwendung auf die Synthese von Naturstoffen.

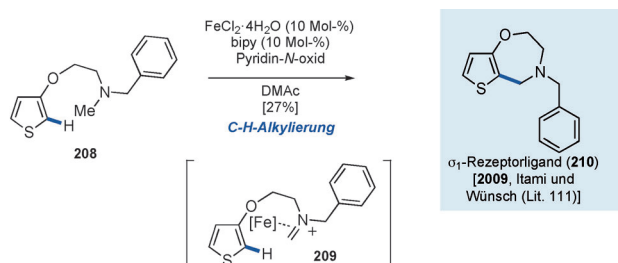
weiteren Schritten war die Totalsynthese von (+)-Hapalindol Q (**202**) in sechs Stufen und mit 22 % Gesamtausbeute (aus **199**) beendet. Mit der gleichen Hauptreaktion wurden auch verwandte Alkaloide, z. B. Fischerindol I, Welwitindolinon A und Ambiguin H, sowie andere Naturstoffe wie Acremoauxin A und Oxazin 3 synthetisiert.^[109] Erst kürzlich berichteten Ma et al. über die Totalsynthesen der Communesine A und B mit dieser Methode.^[109e]

Die Strategie der oxidativen Kreuzkupplung zwischen Indolen und Carbonylverbindungen lässt sich auch auf die Kupplung von Pyrrolen anwenden. Beispielsweise berichteten Baran et al. über die enantioselektive Synthese von (*S*)-Ketorolac (**207**; Acular), einem weit verbreiteten pharmazeutischen Wirkstoff (Schema 42).^[110] Sie begann mit der Amidierung der Pyrrolcarbonsäure **203** (die durch Addition von Pyrrol an Butyrolacton leicht erhältlich ist) mit einem chiralen Auxiliär. Das erhaltene Amid **204** reagierte mit LHMDS, NEt₃ und Ferroceniumhexafluorophosphat (**205**) unter oxidativer intramolekularer C-H-Kupplung zum Produkt **206** (4.5:1-Diastereomerenmischung). Schließlich wurde das bicyclische Zwischenprodukt **206** benzyliert und danach durch hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliärs in die gewünschte Verbindung **207** überführt.



Scheme 42. C-H-Alkylierung von Pyrrolen: Synthese von (S)-Ketorolac (207).

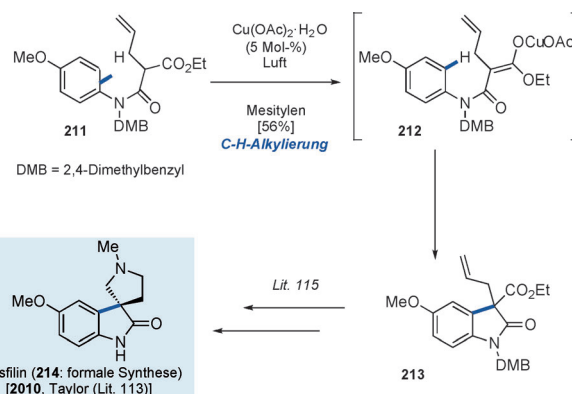
2009 beschrieben Itami, Wunsch et al. die eisenkatalysierte oxidative Kupplung von Heteroarenen mit Methylaminen und synthetisierten so die heterobicyclische Verbindung **210** (Schema 43).^[111] Die Umsetzung des Thiophens **208**



Scheme 43. Eisenkatalysierte oxidative C-H-Alkylierung von Heteroarenen mit Methylaminen.

mit dem Katalysatorsystem $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/2,2$ -Bipyridin und Pyridin-*N*-oxid führte mit 27% Ausbeute zu **210**. Der Reaktionsmechanismus ist zwar noch nicht unbekannt, aber wahrscheinlich verläuft die Reaktion über ein metallgebundenes Iminiumderivat wie **209**, das dann den Thiophenring elektrophil substituiert.^[112] Wie sich herausstellte, besitzt das Kupplungsprodukt **210** gute Bindungsaffinität gegenüber dem σ_1 -Rezeptorprotein. Diese neue Art der oxidativen C-H-Kupplung ist auch auf die intermolekulare Verknüpfung von Thiophenen, Furanen und Indolen mit Methylaminen anwendbar.

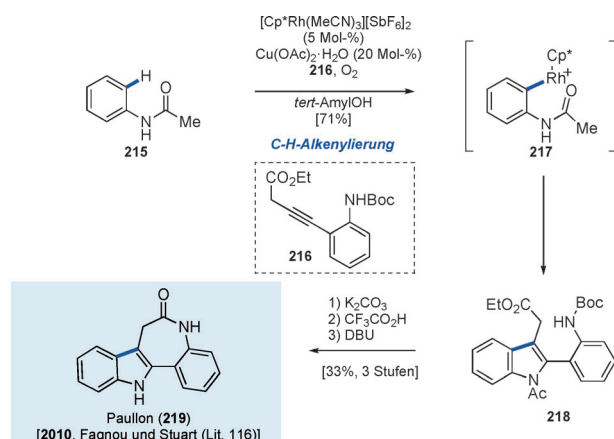
Eine formale Synthese von Horsfilin (**214**), einem Oxindol-Alkaloid mit krebshemmender und schmerzstillender Wirkung, durch kupferkatalysierte intermolekulare C-H-Kupplung beschrieben Taylor et al. 2010 (Schema 44).^[113] Sie hatten zuvor über eine Synthesemethode für Oxindole mit der stöchiometrischen Katalysatormenge (1.0 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) und 1.1 Äquiv. KOtBu in DMF bei 110°C an der Luft berichtet.^[114] Nach einer leichten Änderung der Bedingungen (ohne Base, in Mesitylen und bei 165°C) konnte die Reaktion katalytisch geführt werden (5 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), und mit diesem Katalysatorsystem sollte das Spirooxindol **214** synthetisiert werden. So wurde durch intramolekulare C-H/C-H-Kupplung des Amids **211** das zuge-



Scheme 44. Kupferkatalysierte oxidative Kupplung zur Synthese von Oxindolen: formale Synthese von Horsfilin (214).

hörige Kupplungsprodukt **213** in 56% Ausbeute erhalten. Die weitere Umwandlung des Oxindols **213** in Horsfilin (**214**) war bereits bekannt und erfolgte nach beschriebenen Methoden.^[115] Diese C-H-Alkylierung ist eine effektive Methode zum Aufbau quartärer Zentren ohne vorherige Funktionalisierung.

Kürzlich haben Stuart und Fagnou eine oxidative Larock-Heterocyclensynthese unter Rhodiumkatalyse beschrieben und sie auf die Synthese von Paullon (**219**) angewendet (Schema 45).^[116] Die Larock-Heterocyclensynthese ist eine



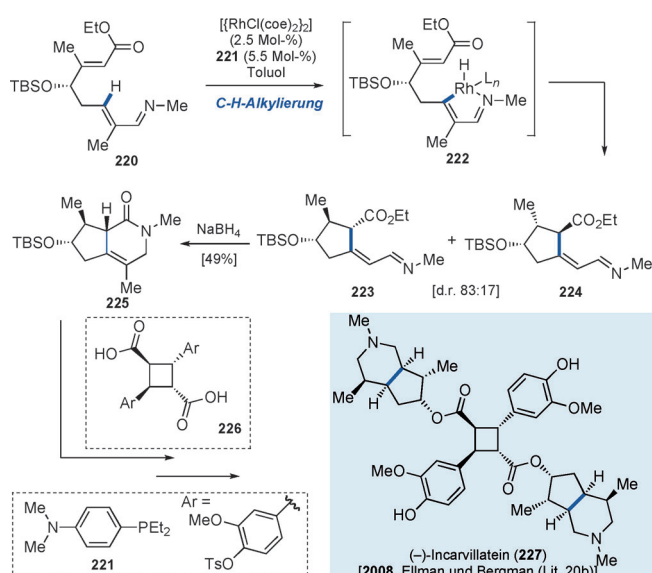
Scheme 45. Rhodiumkatalysierte oxidative Kupplung von Acetanilid und Alkin: Anwendung auf die Synthese von Paullon (219).

moderne übergangsmetallkatalysierte intermolekulare Methode zur Synthese von Indolen, Pyrrolen und anderen Heterocyclen.^[117] Allerdings müssen die Ausgangsverbindungen für diese Reaktion vorher als Aryl- und Alkenylhalogenide funktionalisiert werden. Die von Stuart und Fagnou entwickelte Methode ermöglichte dagegen einen direkten Zugang zum Indolringsystem durch rhodiumkatalysierte C-H-Funktionalisierung von Acetanilidderivaten mit Alkinen. Für die Synthese von **219** wurden Acetanilid (**215**) und das Alkin **216** mit einem Rhodiumkatalysator und $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ als Oxidationsmittel an der Luft zum disubstituierten Indol **218** verknüpft (71% Ausbeute). Nach Abspaltung der Acetyl-

und Boc-Schutzgruppen und anschließender Umsetzung mit DBU wurde **219** in insgesamt acht Stufen erhalten.

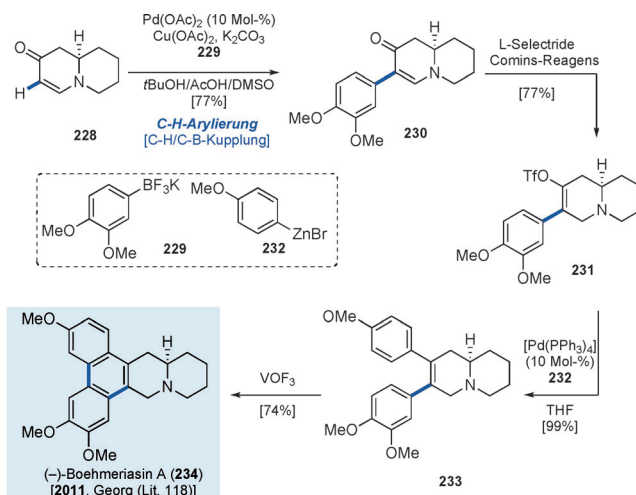
3.2.2. Arylierung, Alkenylierung und Alkylierung von Alken-C-H-Bindungen

2008 beschrieben Ellman und Bergman eine asymmetrische Synthese von (–)-Incarvillein (**227**) durch intramolekulare Alken-C-H-Alkylierung unter Rhodiumkatalyse (Schema 46).^[20b] Kibayashi et al. hatten das Monoterpen-



Schema 46. Enantioselective Totalsynthese von (–)-Incarvillein (**227**) durch rhodiumkatalysierte Alken-C-H-Alkylierung.

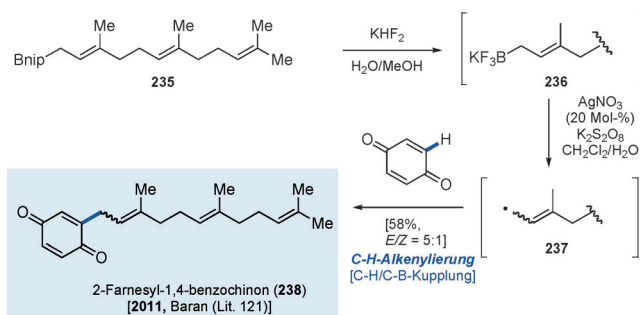
alkaloid **227** und seine Analoga vorher in mehr als 20 Stufen synthetisiert.^[20a] Die von Ellman und Bergman entwickelte C-H-Aktivierungsmethode mit einem Rhodiumkatalysator (zu weiteren Beispielen siehe Abschnitt 3.2.1) ermöglichte hingegen eine kürzere Synthese von (–)-Incarvillein (**227**) in 11 Stufen. Die Alkylierung der C(sp²)-H-Bindung im Imin **220** wurde mit $[\{\text{RhCl}(\text{coe})_2\}_2]$ und verschiedenen Liganden in Toluol untersucht. Bei Verwendung von 5 Mol-% Rh-Katalysator und 11 Mol-% FcPCy_2 (ein bereits bekanntes Katalysatorsystem für die C-H-Alkylierung, siehe Schema 39) verlief die C-H-Aktivierung und Cyclisierung über die Zwischenstufe **222** zu einem Diastereomergemisch der Produkte **223** und **224** (d.r. = 53:47). Nach einer weiteren Prüfung der Liganden konnte die Diastereoselektivität mit 2.5 Mol-% Rh-Katalysator und 5.5 Mol-% $(\text{DMAPh})\text{PEt}_2$ **221** als Ligand auf 83:17 gesteigert werden. Die Umsetzung des Rohgemischs aus **223** und **224** mit NaBH_4 und anschließende Cyclisierung lieferte das Lactam **225** nach chromatographischer Abtrennung des unerwünschten Isomers in 49% Gesamtausbeute aus **220**. Mit der Reduktion des Lactams **225** und Abspaltung der TBS-Gruppe, nachfolgender Mitsunobu-Inversion mit der Cyclobutanedicarbonsäure **226** und Entfernen der Schutzgruppen war die Synthese von (–)-Incarvillein (**227**) beendet.



Schema 47. Alken-C-H-Arylierung: Totalsynthese von Boehmeriasin A (**234**).

Eine Alken-C-H-Arylierung ist die entscheidende Reaktion in der 2011 veröffentlichten Totalsynthese der beiden Enantiomere von Boehmeriasin A (**234**) durch Georg et al. (Schema 47),^[118] die zuvor eine palladiumkatalysierte C-H-Arylierung von Enaminonen mit Organotrifluorboraten beschrieben hatten.^[119] So wurde das Enaminon **228** in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und einer geeigneten Base mit dem Kaliumorganotrifluorborat **229** zum Kupplungsprodukt **230** verknüpft (77% Ausbeute). Dieses reagierte mit L-Selectride zum entsprechenden Enolat, das mit dem von Comins beschriebenen Reagens^[120] zum Triflat **231** abgefangen wurde. Die Negishi-Kupplung von **231** mit dem Organozinkreagens **232** führte mit ausgezeichneter Ausbeute zum Kupplungsprodukt **233**, aus dem durch eine abschließende oxidative Biarylkupplung mit VOF_3 Boehmeriasin A (**234**) gebildet wurde. Diese kurze Synthesestrategie ist ein Beispiel dafür, dass C-H-Arylierungen in einem späten Synthesestadium einen effizienten und raschen Zugang zu einem chiralen Tetrahydroindolizinongerrüst bieten.

2011 berichteten Baran et al., dass die C(sp²)-H-Bindung von Benzochinonderivaten mit Aryl-/Alkenylboronsäuren oder -boronaten unter Silberkatalyse aryliert/alkenyliert werden kann und wendeten die Reaktion auf die Synthese von 2-Farnesyl-1,4-benzochinon (**238**) an (Schema 48).^[121] Dazu wurde das Pinacolboronat von Farnesol (**235**) in das



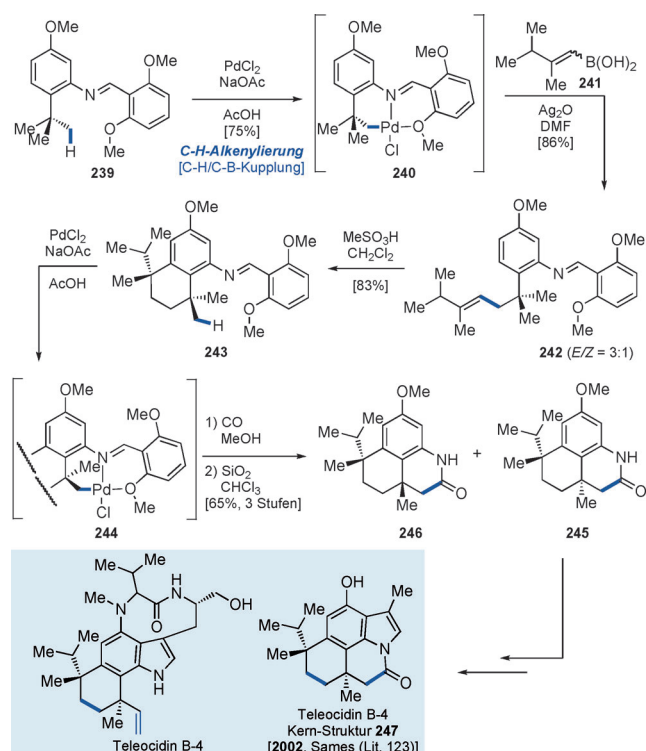
Schema 48. Alken-C-H-Alkenylierung unter Minisci-Bedingungen: Synthese von 2-Farnesyl-1,4-benzochinon (**238**).

Kaliumtrifluorborat **236** überführt und danach mit Benzoquinon in Gegenwart von 20 Mol-% AgNO_3 und 3.0 Äquiv. $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Reaktionsbedingungen nach Minisci)^[122] zu 2-Farnesyl-1,4-benzochinon (**238**) verknüpft (58 % Ausbeute). Man nimmt an, dass diese katalytische C-C-Verknüpfung über die Allylradikal-Zwischenstufe **237** verläuft.

Auch wenn die C-H-Funktionalisierung von Alkenen zur Herstellung biologisch aktiver Verbindungen bisher selten angewendet wird, ist sie für die Synthese strukturell komplexerer Naturstoffe potenziell von Nutzen.

3.3. Funktionalisierung von $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindungen

Zu den ersten bemerkenswerten Anwendungen der Funktionalisierung von $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindungen in der Naturstoffsynthese gehört die Synthese von Teleocidin B-4 (mit der Kernstruktur **247**) durch Sames et al. (Schema 49).^[123] Sie

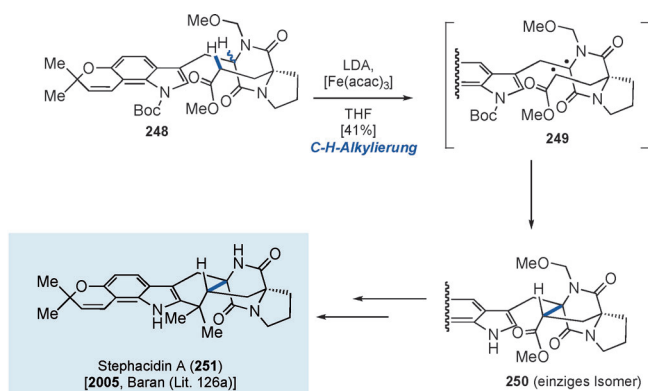


Schema 49. Synthese der Kernstruktur **247** von Teleocidin B-4.

planten zunächst, eine der Methylgruppen des *tert*-Butylsubstituenten in der Verbindung **239** durch C-H-Aktivierung direkt zu alkenylieren. Es war bekannt, dass chelatisierte palladacyclische Zwischenstufen wie **240** direkt funktionalisiert werden können,^[124] aber die Transmetallierung mit Borsäuren war noch nicht beschrieben. Die Umsetzung des Palladiumkomplexes **240** mit der Vinylboronsäure **241** führte in Gegenwart von Ag_2O mit 65 % Gesamtausbeute aus **239** zum alkenylierten Produkt **242**, dessen anschließende Friedel-Crafts-Alkylierung zum cyclisierten Produkt **243** mit Methansulfonsäure induziert wurde. Das Imin **243** wurde wieder mit stöchiometrischen Mengen PdCl_2 und NaOAc

zum Diastereomergemisch des Palladacyclus **244** umgesetzt, das mit CO-Gas und MeOH und danach mit SiO_2 unter Cyclisierung zu den Lactamen **245** und **246** reagierte (65 % Ausbeute über drei Stufen; d.r. = 6:1). Der Aufbau einer Indoleinheit beendete die Synthese der Kernstruktur von Teleocidin B-4.^[125] Diese Synthese beweist die Effizienz der C-H-Funktionalisierung in komplizierten Molekulanordnungen und bietet neue retrosynthetische Analyseformen in der Naturstoffsynthese.

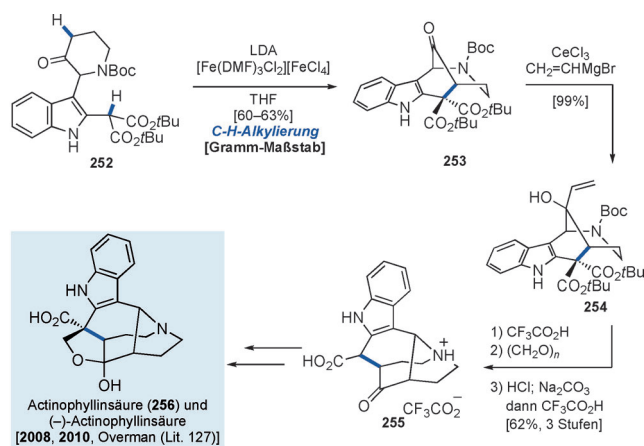
2005 gelang Baran et al. die erste Synthese des heptacyclischen Alkaloids Stephacidin A (**251**) durch oxidative Kupplung zweier $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindungen in α -Stellung zu Carbonylgruppen (Schema 50).^[126a] Die Arbeitsgruppe hatte be-



Schema 50. Totalsynthese von Stephacidin A (**251**) durch Baran et al.

reits eine kupferkatalysierte oxidative Kupplung von Indolen/Pyrrolen und Carbonylverbindungen zur Synthese strukturell komplexer Naturstoffe beschrieben (siehe Abschnitt 3.2.1, Schema 41 und 42). Unter leicht modifizierten Kupplungsbedingungen cyclisierte **248** mit 2.2 Äquiv. LDA und $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (anstelle eines Kupferkomplexes) zu dem Einzelisomer **250**. Für den Mechanismus dieser Kupplungsreaktion wurden folgende Schritte angenommen: 1) Deprotonierung der beiden C-H-Bindungen, 2) Oxidation durch den Eisenkomplex zur radikalischen Zwischenstufe **249** und 3) stereoselektive C-C-Verknüpfung zu **250**. Die erhaltene Stereoselektivität resultiert vermutlich aus einer „Kopf-Kopf“-Orientierung der beiden betreffenden Carbonylgruppen.^[126c] Weiterhin gelangen Baran et al. die Totalsynthesen von Avrainvillamid (einem Analogon von Stephacidin A) und Stephacidin B (dem Dimer von Stephacidin A).^[126b] Diese bemerkenswerte Enolat-Kupplung hat sich damit als vereinfachender strategischer Bindungsbruch in der Synthese von Naturstoffen erwiesen.

Overman et al. berichteten 2008 über die erste Totalsynthese von Actinophyllinsäure (**256**) mit der von Baran beschriebenen oxidativen Kupplung (Schema 51).^[127a] Die Umsetzung des Indols **252** mit LDA und einem Eisen(III)-Komplex in stöchiometrischer Menge bewirkte die C-H/C-H-Kupplung zu dem Keto-verbrückten Hexahydro-1,5-methanoazocino[4,3-*b*]indol-Ringsystem **253**, das völlig regioselektiv in 60–63 % Ausbeute erhalten wurde. Diese oxidative Kupplungsreaktion lässt sich in Mengen bis zu zehn Gramm

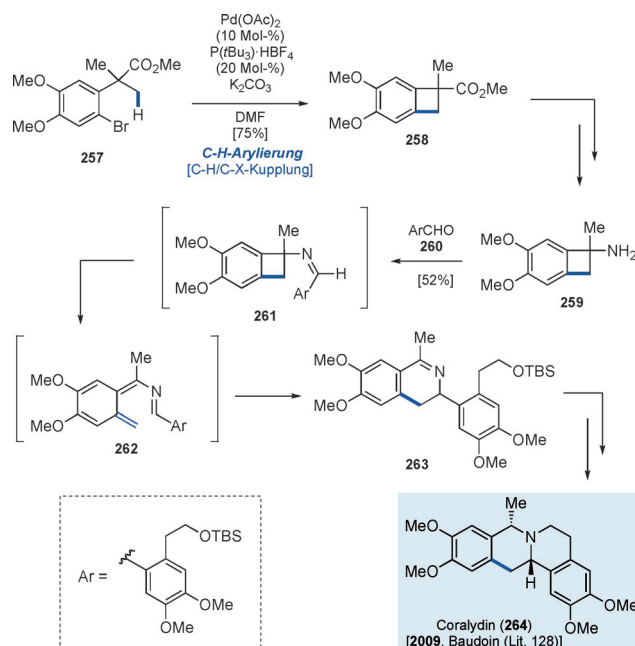


Scheme 51. Totalsynthese von Actinophyllinsäure (256).

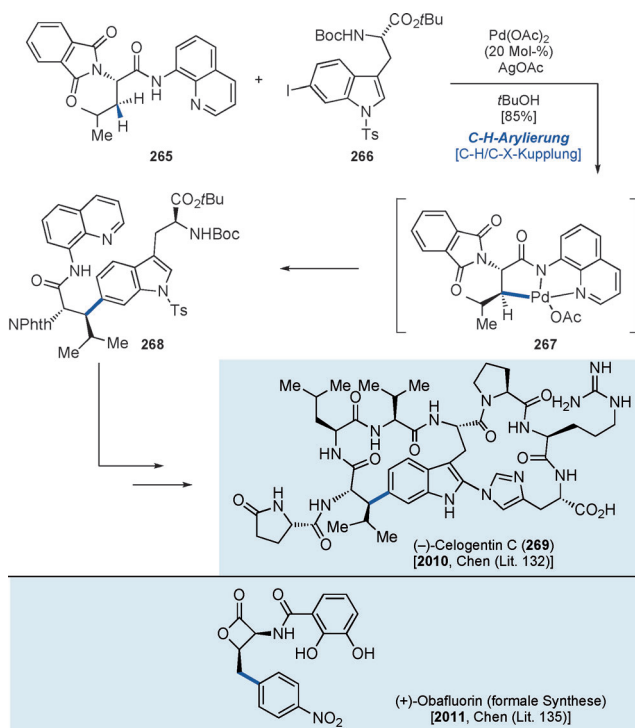
durchführen. **253** reagierte mit Vinylmagnesiumbromid in Gegenwart von CeCl_3 unter Einführung einer Vinylgruppe zu **254**, das nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure durch Zugabe von Paraformaldehyd und Camphersulfonsäure als Katalysator eine Aza-Cope-Mannich-Umlagerung einging. Der entstandene Diester wurde anschließend hydrolysiert, decarboxyliert und mit Trifluoressigsäure zum Ammoniumtrifluoracetat **255** umgesetzt. Eine abschließende zweistufige Reaktionssequenz beendete die Totalsynthese von racemischer Actinophyllinsäure (**256**) mit einer Gesamtausbeute von 8% (Schema 51). Zwei Jahre später beschrieben Overman et al. eine Totalsynthese der zweiten Generation von racemischen **256** mit 22% Gesamtausbeute sowie eine enantioselektive Synthese von (–)-**256**.^[127b]

In einer Arbeit von 2009 berichteten Baudoin et al. über die Synthese des Tetrahydroisochinolin-Alkaloids Coralydin (**264**) durch eine intramolekulare $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Arylierungs-/Elektrocyclisierungsstrategie (Schema 52).^[128] Zuvor hatten sie eine kurze Synthese von Benzocyclobutenen durch palladiumkatalysierte C-H-Aktivierung von Methylgruppen entwickelt.^[129] Ihr Syntheseplan sah die Umwandlung eines Iminobenzocyclobuten wie **261** durch eine Reaktionssequenz aus elektrocyclischer 4π -Ringöffnung und 6π -Ringschluss über die *o*-Chinodimethan-Zwischenstufe **262** in das Dihydroisochinolin **263** vor.^[130] Das Brombenzolderivat **257** wurde daher mit dem Katalysator $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{tBu})_3\cdot\text{HBF}_4$ und K_2CO_3 in DMF durch intramolekulare $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Arylierung mit 75% Ausbeute zum Benzocyclobuten **258** umgesetzt.^[131] Nach Hydrolyse der Estergruppe in **258** wurde die entstandene Carbonsäure durch Curtius-Umlagerung in das Amin **259** überführt. Dieses reagierte mit dem Arylaldehyd **260** zum Imin **261**, dessen Ringöffnungs-/Ringschluss-Elektrocyclisierung zur Kernstruktur von Coralydin (**263**) führte.

In einer 2010 erschienenen Arbeit nutzten Chen et al. die intermolekulare $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Arylierung für eine Totalsynthese von (–)-Celogentin C (**269**) (Schema 53).^[132] Wie Corey vorher entdeckt hatte, kann die C-H-Bindung an der β -Position von *N*-(8-Chinolinylnyl)- α -phthalamidoamiden wie **265** mit Aryliodiden und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator aryliert werden.^[133a] Daugulis hat ebenfalls eine Methode zur Funktio-



Scheme 52. Intramolekulare $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Arylierung: Totalsynthese von Coralydin (**264**).

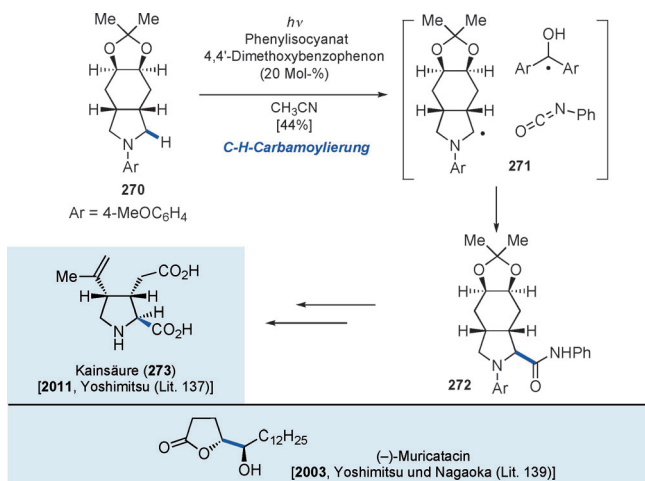


Scheme 53. Totalsynthese von (–)-Celogentin C (**269**) durch stereo-selektive $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Arylierung.

nalisation ähnlicher, nicht aktivierter $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindungen beschrieben.^[133b,c] Chen et al. nutzten diese durch dirigierende Gruppen gestützten Reaktionen in ihrer Synthese und setzten die Verbindung **265** mit dem Katalysator $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 1.5 Äquiv. AgOAc als Oxidationsmittel zur Pd^{II} -Zwischenverbindung **267** um. Die Weiterreaktion dieses Palladacyclus mit dem Iodindol **266** führte mit ausgezeichneter

Ausbeute zum Kupplungsprodukt **268**. Nach einigen weiteren Umsetzungen^[134] war die Totalsynthese von Celogentin C (**269**) in insgesamt 23 Stufen beendet. Dies ist die erste Anwendung einer palladiumkatalysierten intermolekularen Arylierung von C(sp³)-H-Bindungen in der Naturstoffsynthese. Auf einer ähnlichen Strategie beruhte auch eine formale Synthese von Obafluorin.^[135]

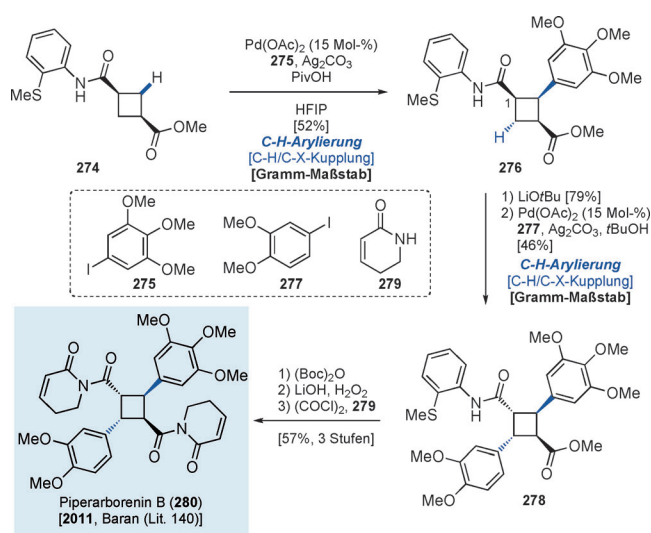
Wegweisende Untersuchungen zu photochemischen Umwandlungen tertiärer Amine^[136] inspirierten Yoshimitsu et al., eine C-H-Carbamoylierungsreaktion zu entwickeln und auf die Synthese von Kainsäure anzuwenden (**273**; Schema 54).^[137] Diese Synthese begann mit der Photolyse des



Schema 54. C-H-Carbamoylierung unter Photolysebedingungen: Totalsynthese von Kainsäure (**273**).

Amins **270** mit Phenylisocyanat in Gegenwart eines Sensibilisators (20 Mol-% 4,4'-Dimethoxybenzophenon), die das Amid **272** in 44% Ausbeute lieferte. Der Mechanismus verläuft vermutlich über die Bildung des α -Aminoalkylradikals **271** durch photochemische Reaktion von **270** mit dem angeregten Sensibilisator (Schema 54); durch anschließende radikalische Addition von **271** an Phenylisocyanat gefolgt von einer Wasserstoffabstraktion kann **272** entstehen. Einige weitere Umwandlungen beendeten die Totalsynthese von Kainsäure (**273**). Dieser Naturstoff ist als Synthesziel besonders interessant, und bisher sind mehr als 20 Totalsynthesen bekannt.^[138] Die hier besprochene Synthese durch Yoshimitsu ist vielleicht nicht die effizienteste, sie enthält aber gegenüber anderen Synthesen neue interessante Merkmale. Yoshimitsu und Nagaoka haben außerdem die Synthese von Muricatacin durch eine Radikal-vermittelte C(sp³)-H-Addition an einen Aldehyd beschrieben.^[139]

Erst kürzlich berichtete die Arbeitsgruppe von Baran über die Totalsynthese von Piperarbornin B (**280**), einem dimeren Naturstoff mit Cyclobutanring, durch sequenzielle C(sp³)-H-Arylierung (Schema 55).^[140] So lieferte die C(sp³)-H-Arylierung des Cyclobutans **274** mit 5-Iod-1,2,3-trimethoxybenzol (**275**), dem Katalysator Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ und PivOH in Hexafluorisopropylalkohol (HFIP) das Produkt **276** völlig regio- und stereoselektiv in Gramm-Mengen mit



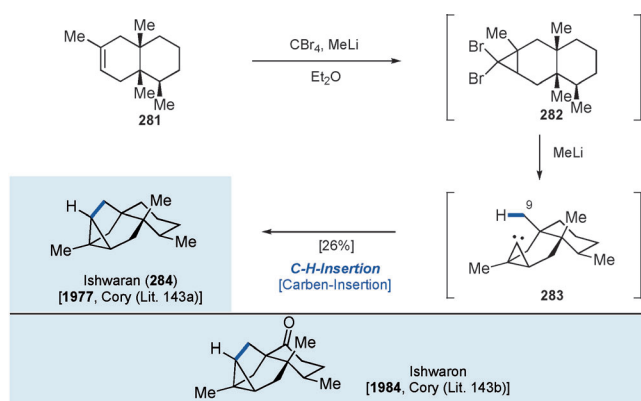
Schema 55. Totalsynthese von Piperarbornin B (**280**) durch sequenzielle C-H-Arylierung von zwei C(sp³)-H-Bindungen.

52% Ausbeute. Für diese Umwandlung war die Verwendung der [2-(Methylthio)phenyl]carbamoylgruppe^[141] als chelatisierende Einheit entscheidend. Nach der Epimerisierung des C1-Chiralitätszentrums in **276** führte die zweite C(sp³)-H-Arylierung mit 4-Iod-1,2-dimethoxybenzol (**277**) unter ähnlichen Bedingungen völlig stereoselektiv zum Kupplungsprodukt **278**. Den Abschluss der Totalsynthese von Piperarbornin B (**280**) bildeten die Abspaltung der chelatisierende Gruppe unter den von Evans beschriebenen Bedingungen^[142] und die nachfolgende Kondensation mit Dihydropyridon (**279**). Die [2+2]-Photocycloaddition zweier Alkene ist zwar ein typischer Weg zum Aufbau von Cyclobutanverbindungen, aber diese C-H-Funktionalisierung bietet ohne Zweifel eine neue Strategie in der Cyclobutansynthese, indem sie Probleme bei der Kreuzdimerisierung wie die Bildung von Homodimeren oder geringe Regio- und Stereoselektivität umgeht.

3.4 C-H-Insertion von Carbenen und Metallcarbenoiden

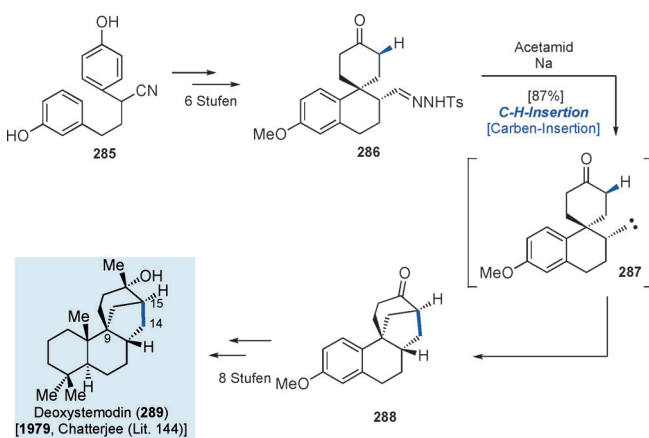
3.4.1. Erste Beispiele für die C-H-Insertion von Carbenen (nichtübergangsmetallkatalysierte Reaktionen)

In einem frühen Beitrag von 1977 berichteten Cory et al. über die Anwendung der durch Nichtübergangsmetalle katalysierten C-H-Insertion auf die Synthese von Naturstoffen.^[143a] Ihre Synthesepanung für das tetracyclische Sesquiterpen Ishwaran (**284**) sah die Einschlebung des Cyclopropylcarbens **283** in die C-H-Bindung der C9-Position unter Bildung des gewünschten Sechsrings vor (Schema 56). Durch Dibromcyclopropanierung von **281** mit CBr₄ und Base und nachfolgende Zugabe von MeLi wurde das Carben **283** hergestellt, dessen Insertionsreaktion tatsächlich mit 26% Ausbeute zu Ishwaran (**284**) führte. Damit bot diese Reaktion eine neue Form der „chemischen Logik“ in der Naturstoffsynthese. Sieben Jahre später gelang der Arbeitsgruppe von Cory auch die Totalsynthese von Ishwaran, einem oxidierten Analogon von **284**.^[143b]



Scheme 56. Früher Beitrag zur Anwendung einer Carben-Insertionsreaktion: kurze Totalsynthese von Ishwaran (284).

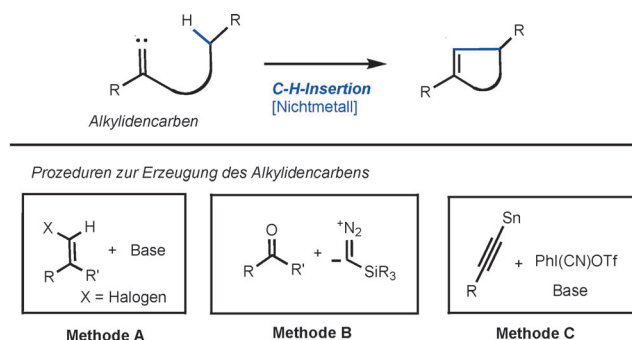
1979 verwendete Chatterjee in der Synthese von Desoxygenated (289) ebenfalls eine C-H-Einschubmethode.^[144] Darin sollte das tetracyclische Gerüst von 288 durch eine intramolekulare oxidative Phenolkupplung des Bisphenols 285 und eine Carbeninsertion unter Bildung der C14-C15-Bindung aufgebaut werden (Schema 57). Das Bisphenol 285 wurde in sechs Stufen, darunter eine intramolekulare oxidative Phenolkupplung, in das Tosylhydrazon 286 überführt,^[145] das mit Natrium in Acetamid bei 140°C unter C-H-Insertion des Carbenintermediats 287 zur tetracyclischen Verbindung 288 reagierte. Nach einigen weiteren Reaktionen war die Synthese von Desoxygenated (289) beendet.



Scheme 57. Totalsynthese von Desoxygenated (289) durch C-H-Insertion.

3.4.2. C-H-Insertion von Alkylidencarbenen

Alkylidencarbene sind vielseitige Intermediate, die sich zur C-H-Funktionalisierung nutzen lassen.^[146] Im Allgemeinen verläuft die Insertion von Alkylidencarbenen in primäre, sekundäre und benzyliche sowie tertiäre C-H-Bindungen stereokontrolliert unter Bildung fünfgliedriger carbocyclischer (d.h. Cyclopenten) oder heterocyclischer Ringsysteme (d.h. Furan). Alkylidencarbene sind zwar auf vielen Arten zugänglich,^[147] aber in der Synthese von Naturstoffen wurden

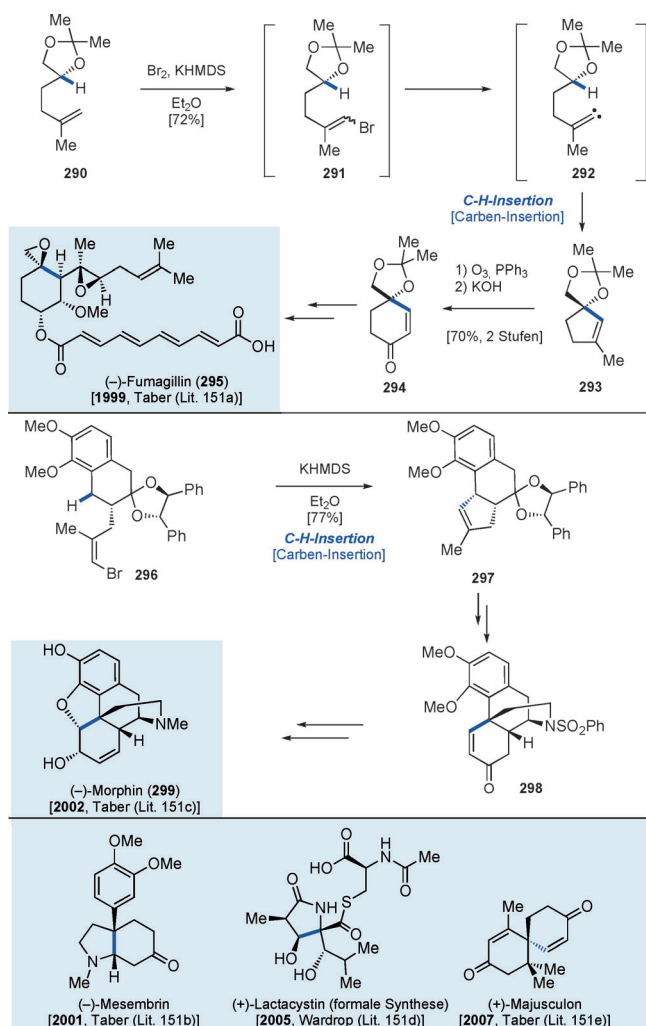


Scheme 58. Schematische Darstellung der C-H-Insertion von Alkylidencarbenen und typische Methoden ihrer Herstellung.

drei spezielle Methoden häufig genutzt: 1) die α -Eliminierung aus terminalen 1-Halogenalkenen (Schema 58, Methode A) durch Umsetzung von Vinylhalogeniden mit starken Basen (KO^tBu , KHMDs);^[148] 2) die Bildung von Diazoalkenen aus Carbonylverbindungen (Methode B) durch Reaktion des Anions von (Trimethylsilyl)diazomethan (TMSCN_2^-) mit Carbonylverbindungen;^[149] 3) die Bildung von Alkynylidoniumsalzen aus Alkinen (Methode C) durch Umsetzung eines Alkynylstannans mit $\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$ und anschließende Zugabe einer geeigneten Base (z. B. Natrium-*p*-toluolsulfonat oder Natriumbenzolsulfonat).^[150] In diesem Abschnitt werden Naturstoffsynthesen vorgestellt, die auf C-H-Insertionsreaktionen von Alkylidencarbenen beruhen.

Die Herstellung von Alkylidencarbenen durch α -Eliminierung aus terminalen 1-Halogenalkenen (Schema 58, Methode A) hat in der Totalsynthese von Naturstoffen einige Anwendungen gefunden, vor allem durch Taber et al.^[151] Diese Arbeitsgruppe berichtete beispielsweise 1999 über die Totalsynthese von (–)-Fumagillin (295), einem bekannten Angiogenesehemmer (Schema 59). Dieser Naturstoff war wegen seiner interessanten biologischen Wirkung und Strukturmerkmale ein beliebtes Synthesziel in der organischen Chemie.^[152] Taber et al. beschrieben die zweite enantioselektive Totalsynthese von 295. Zu den Schlüsselreaktionen gehörte die stereoselektive Insertion des in situ aus dem Alken 290 gebildeten Alkylidencarbens 292. Das so erhaltene Insertionsprodukt 293 wurde durch Ozonolyse und Rezyklisierung in das Cyclohexanon 294 überführt, aus dem in mehreren Syntheseschritten (–)-Fumagillin (295) erhalten wurde.

Eine weitere beliebte und von vielen Chemikern synthetisierte Zielverbindung ist Morphin (299).^[153] 2002 beschrieben Taber et al. eine C-H-Insertionsstrategie zum Aufbau des tricyclischen Kohlenstoffgerüsts von 299.^[151c] Dabei wurde eine ähnliche Reaktionssequenz verwendet wie bei der Synthese von Fumagillin: Die Umsetzung des Bromalkens 296 mit KHMDs führte mit 77 % Ausbeute zum Cyclopenten 297, das über eine Reihe von Reaktionsschritten in (–)-Morphin (299) überführt wurde. Diese Arbeit kann vielleicht nicht als die beste Morphinsynthese angesehen werden, aber ihre strategischen Bindungsbrüche inspirierten zu neuen Synthesekonzepten. Später wurden die Synthesen von (–)-Mesembrin und (+)-Majusculon durch Taber und die formale Synthese von (+)-Lactacystin durch Wardrop beschrieben, in

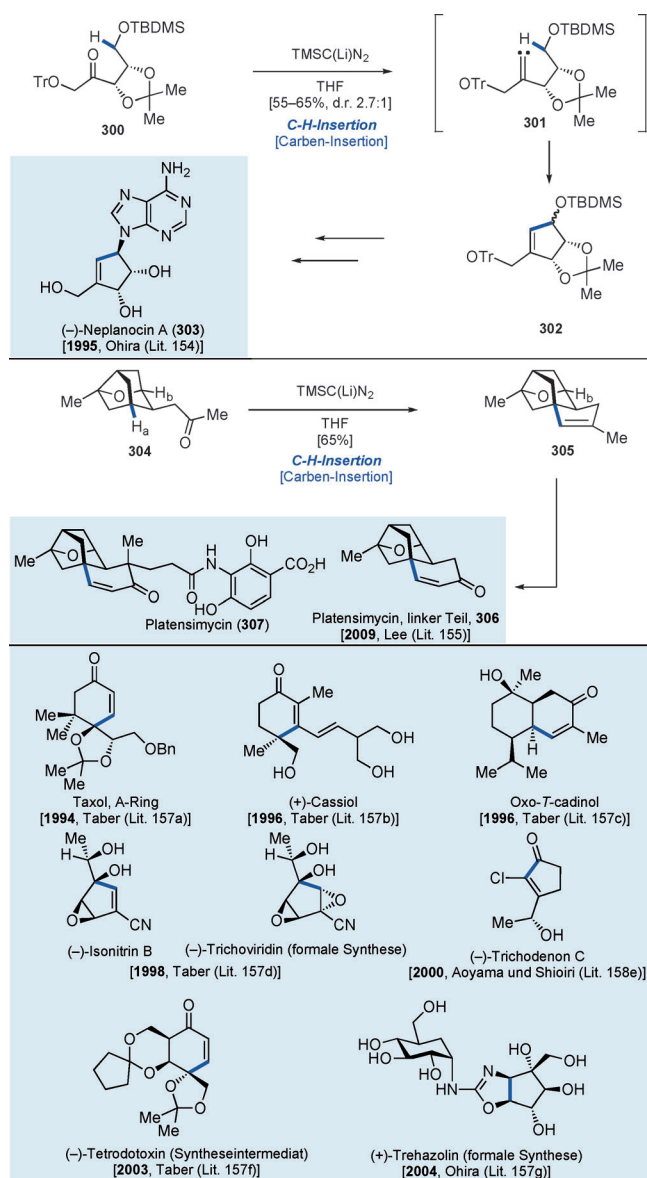


Scheme 59. C-H-Insertion von Alkylidencarbenen in der Totalsynthese I.

denen ähnliche strategische C-H-Insertionen angewendet wurden (Schema 56).^[151b,d,e]

1995 berichteten Ohira et al. über die Synthese von Neplanocin A (**303**)^[154] mit einer von ihnen entwickelten Methode zur Bildung von Alkylidencarbenen (Schema 58, Methode B). Durch Umsetzung des Ketons **300** mit Li-TMSCN₂ entstand das Alkylidencarben **301**, dessen Insertion in die C-(sp³)-H-Bindung geminal zu der Silyloxygruppe das Cyclopenten **302** lieferte. Nach wenigen Umwandlungen der funktionellen Gruppen, anschließender Einführung der Adenineinheit unter Mitsunobu-Bedingungen und Abspaltung der Tritylschutzgruppe war die Totalsynthese von Neplanocin A (**303**) beendet (Schema 60).

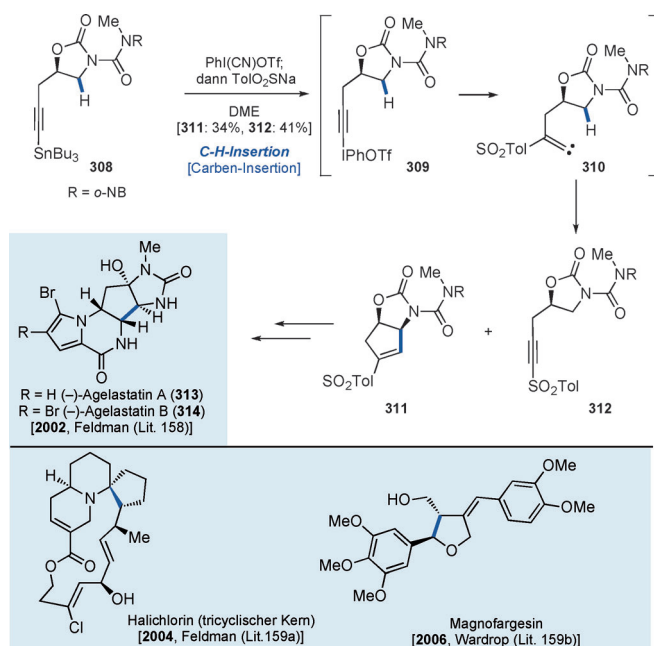
Die Arbeitsgruppe von Lee beschrieb 2009 eine formale Synthese von Platensimycin (**307**).^[155] Darin wurde das Keton **304** mit Li-TMSCN₂ zu der tetracyclischen Käfigverbindung **305** umgesetzt (65 % Ausbeute). Obwohl das aus **304** gebildete reaktive Alkylidencarben zwei benachbarte C-H-Bindungen (H_a und H_b) hat, verlief die Reaktion mit hoher Regioselektivität zugunsten der C-H_a-Insertion. Nach wenigen weiteren Umsetzungen waren die Synthese des nichtaroma-



Scheme 60. C-H-Insertion von Alkylidencarbenen in der Totalsynthese II.

tischen Teils von Platensimycin (**306**) und dank der von Nicolaou et al. beschriebenen Methoden^[156] auch eine formale Synthese von Platensimycin (**307**) beendet. Weitere Beispiele für Naturstoffsynthesen unter Beteiligung einer C-H-Insertion von Alkylidencarbenen, die aus Ketonen und lithiierten Trimethylsilyldiazomethanen erhalten werden, sind in Schema 60 zusammengestellt.^[157]

Die Synthese von Agelastatin A (**313**) und B (**314**) durch die Arbeitsgruppe von Feldman beschreibt die erste Verwendung von Carbenen, die aus Alkynyliodoniumsalzen erhalten wurden (siehe Schema 58, Methode C), in der Naturstoffsynthese (Schema 61).^[158] Das aus dem Oxalidinon **308** mit dem Stang-Reagens^[150] (PhI(CN)OTf) erhaltene Alkynyliodoniumsalz **309** wurde mit Natriumtoluolsulfonat in siedendem DME mit 34 % Ausbeute zum gewünschten C-H-Insertionsprodukt **311** umgesetzt. Diese bicyclische Verbin-



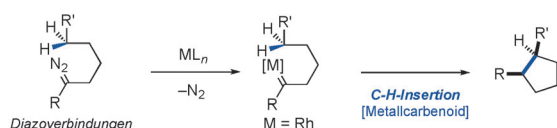
Scheme 61. C-H-Insertion von Alkyldencarbenen in der Totalsynthese III.

ung überführten Feldman et al. anschließend in Agelastatin A (**313**) und B (**314**).

Weiterhin berichteten Feldman et al. über die Synthese des tricyclischen Gerüsts von Halichlorin, und Wardrop et al. gelang die Totalsynthese von Magnofargesin mit einer ähnlichen Methode.^[159]

3.4.3. C-H-Insertion von Metallcarbenoiden

Eine weitere häufig verwendete Methode zur Funktionalisierung von C(sp³)-H-Bindungen ist Insertion mit einer Diazoverbindung und einem Übergangsmetallkatalysator (Schema 62). Durch Umsetzung von Diazoverbindungen mit



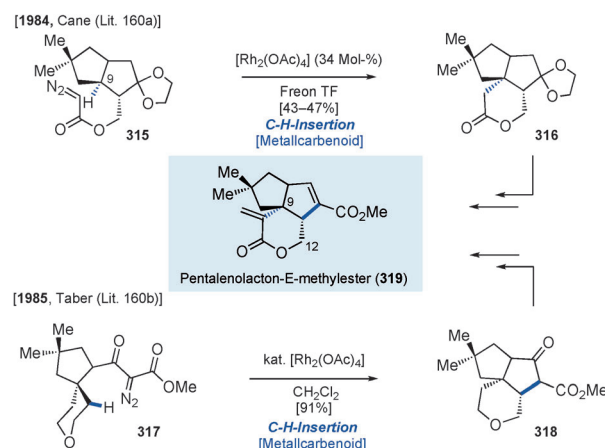
Scheme 62. Allgemeines Schema zur metallkatalysierten C-H-Insertion von Diazoverbindungen.

bestimmten Metallkomplexen, z.B. zweikernigem Rhodium(II), entstehen Metallcarbenoide. Diese zerfallen häufig, indem sie sich intramolekular in benachbarte C-H-Bindungen einschleiben und cyclische Verbindungen bilden (meist Fünf- oder Sechsringe).

Diese C-H-Insertion über Metallcarbenoide ist heute in Bezug auf Chemo-, Regio- und Stereoselektivität gut bekannt und wegen ihrer niedrigen Katalysatorbeladung und hohen Reaktivität bemerkenswert. Es gibt zahlreiche Methoden und Naturstoffsynthesen, die C-H-Insertionen von Metallcarbenoiden nutzen, und eine Reihe ausgezeichneter Übersichten

und Bücher hierzu.^[4] Der vorliegende Aufsatz beschränkt sich daher auf erste Arbeiten zu diesem Thema und bedeutende Leistungen auf diesem Gebiet.

1984 und 1985 berichteten die Arbeitsgruppen von Cane und Taber unabhängig voneinander über Totalsynthesen von Pentalenolacton-E-methylester (**319**) durch intramolekulare C-H-Insertion von Metallcarbenoiden (Schema 63).^[160] Die Schlüsselreaktion in der Arbeit von Cane war die Umsetzung

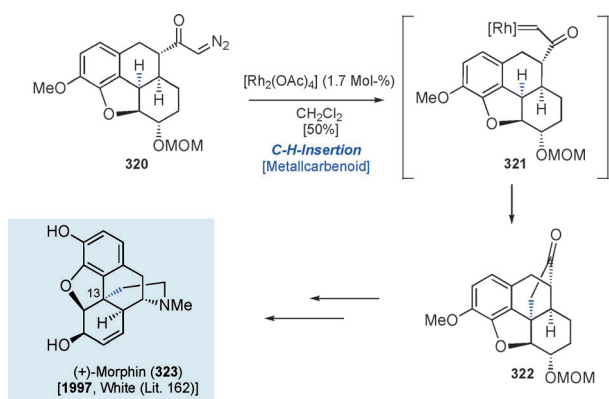


Scheme 63. Frühe Beiträge zur metallkatalysierten C-H-Insertion: Anwendung auf die Synthese von Pentalenolacton-E-methylester (**319**).

der Diazoverbindung **315**, die mit $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ als Katalysator in siedendem Freon TF (1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluormethan)^[161] ein Rhodiumcarbenoid bildete, dessen Insertion in die C-H-Bindung am tertiären Kohlenstoffatom C9 mit 43–47% Ausbeute zur tricyclischen Verbindung **316** führte.^[160a] Dagegen beruhte die Synthese einer ähnlichen tricyclischen Verbindung durch Taber auf einem anderen strategischen Bindungsbruch.^[160b] Die Umsetzung des Diazoketoesters **317** mit dem Katalysator $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ in Dichlormethan bei Raumtemperatur ermöglichte die glatte C-H-Insertion am sekundären Kohlenstoffatom C12 und lieferte **318** in 91% Ausbeute. Diese beiden ersten Beispiele zeigen die Anwendbarkeit der C-H-Insertion von Metallcarbenoiden auf die Totalsynthese von Naturstoffen.

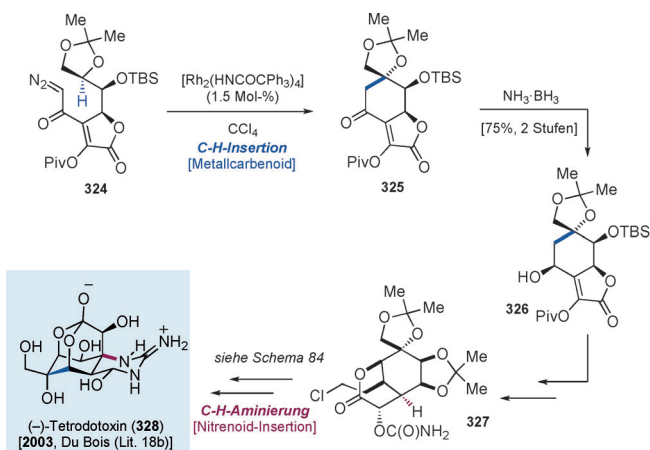
White et al. beschrieben 1997 die Totalsynthese von (+)-Morphin (**323**; Schema 64).^[162] Ihr Syntheseplan sah eine C-H-Insertion mit einem Metallcarbenoid als Zugang zu dem quartären Kohlenstoffatom C13 in **323** vor. Nach der Herstellung des Diazoketons **320** erfolgte die C-H-Insertion in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators regio- und stereoselektiv zu **322**. Nach einigen weiteren Umsetzungen war die Synthese des nichtnatürlichen Enantiomers (+)-Morphin (**323**) in insgesamt 28 Stufen beendet. Morphin war in den vergangenen 60 Jahren ein beliebtes Synthesziel (zu einer weiteren Synthese siehe Abschnitt 3.4.2), aber diese Synthese ist erst die zweite asymmetrische Synthese der berühmten Verbindung.

Tetradotoxin (**328**) ist als einer der strukturell kompliziertesten Naturstoffe bekannt, daher ist seine Synthese selbst in racemischer Form eine äußerst anspruchsvolle Aufgabe. 1972 gelang Kishi et al. die wegweisende Synthese von race-



Schema 64. Totalsynthese von (+)-Morphin (**323**) durch C-H-Insertion.

mischem Tetrodotoxin (**328**) in 29 Stufen,^[19d] aber bis in das 21. Jahrhundert stellte sich niemand der Herausforderung einer zweiten Synthese, ganz zu schweigen von einer asymmetrischen Synthese. Isobe et al. benötigten für die 2003 beschriebene erste asymmetrische Synthese von (–)-**328**^[19a] allerdings 67 Synthesestufen, was die Schwierigkeiten beim Aufbau dieser komplizierten Verbindung unterstreicht. Im selben Jahr berichtete die Arbeitsgruppe von Du Bois über eine eindrucksvolle 32-stufige asymmetrische Synthese von (–)-**328**, die auf einer modernen C-H-Funktionalisierung beruhte (Schema 65).^[19b] Zu den wichtigsten Reaktionen ge-

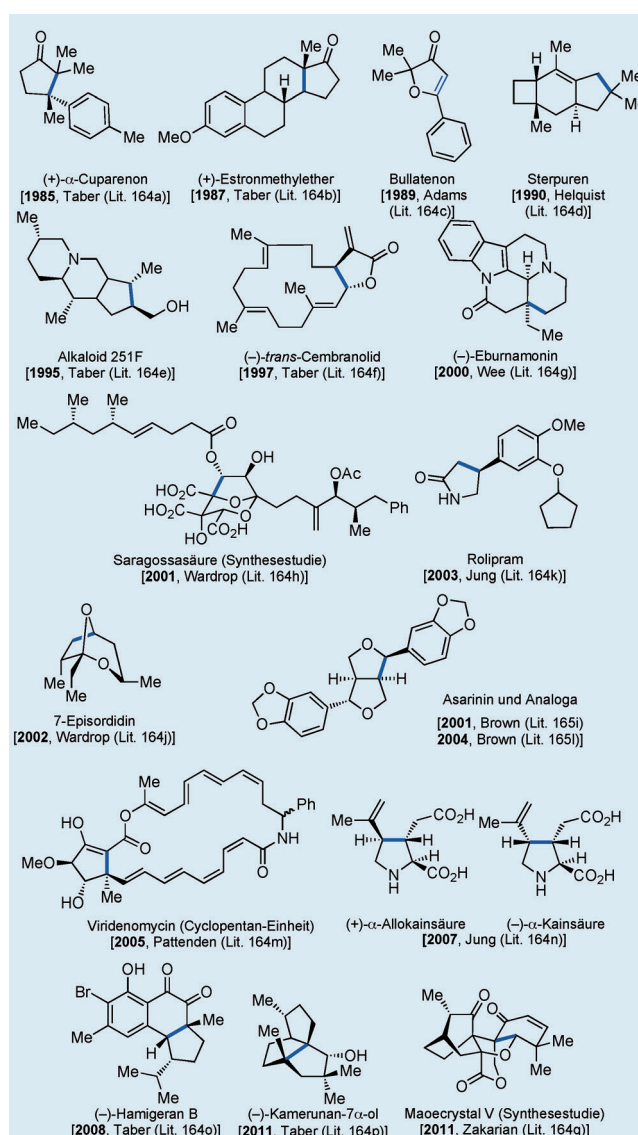


Schema 65. Synthese von (–)-Tetrodotoxin (**328**).

hörte eine rhodiumkatalysierte intramolekulare C-H-Insertion, die das Diazoketon **324** in Gegenwart von 1.5 Mol-% $[\text{Rh}_2(\text{HNCOCHPh}_3)_4]$ in das Cyclohexanon **325** überführte.^[163] Dieses wurde nach stereoselektiver Reduktion zu **326** über mehrere Stufen zum Carbamat **327** umgesetzt. Der zweite Schlüsselschritt, eine C-H-Aminierung von **327**, wird in diesem Aufsatz in Abschnitt 4.1.3 besprochen.

Weitere Zielverbindungen von Total-, Partial- und formalen Synthesen unter Beteiligung von C-H-Insertionen sind in Schema 66 zusammengestellt.^[164]

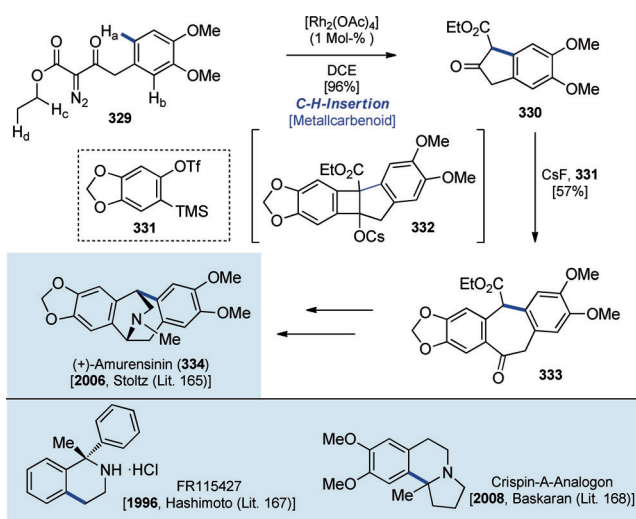
Die Strategie der katalytischen C-H-Insertion von Metallcarbenoiden ist auch auf aromatische C-H-Bindungen



Schema 66. Synthese von Naturstoffen durch C-H-Insertion von Metallcarbenoiden.

anwendbar. So verwendeten Stoltz et al. 2006 in der Totalsynthese von (+)-Amurensinin (**334**) eine selektive aromatische C-H-Insertion (Schema 67).^[165] Der Diazoketoester **329** enthält vier C-H-Bindungen (H_a – H_d), die eine Insertion eingehen können, aber die Umsetzung mit einem Rhodiumkatalysator lieferte den β-Ketoester **330** völlig regioselektiv und mit 96% Ausbeute. Die nachfolgende CsF-vermittelte Kupplung des β-Ketoesters **330** mit dem Aren **331** ergab den Siebenring **333**. Der Reaktionsmechanismus verläuft vermutlich über die Bildung eines intermediären Benz-ins aus **331**,^[166] gefolgt von zwei nucleophilen Additionsreaktionen (eine formale [2+2]-Reaktion) unter Bildung von **332** und anschließender Ringerweiterung. Die Einführung der Stickstoffgruppe beendete die Synthese von (+)-Amurensinin (**334**).

Ähnliche aromatische C-H-Insertionen nutzten Hashimoto et al. 1996 für ihre Synthese von FR115427^[167] und die



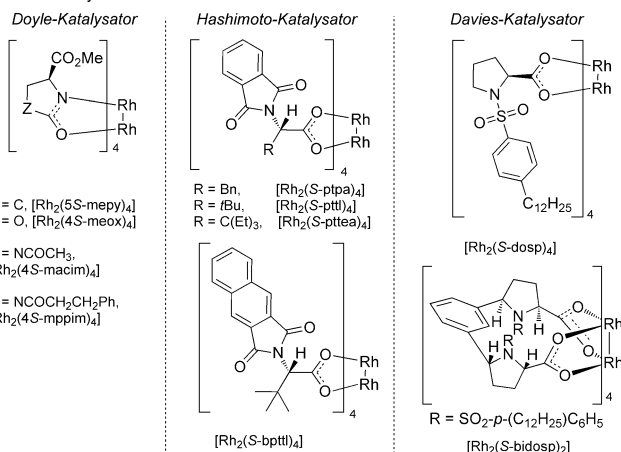
Schema 67. Totalsynthese von (+)-Amurensinin (**334**) durch katalytische aromatische C-H-Insertion.

Arbeitsgruppe von Baskaran 2008 für die Synthese eines Methylanalogons von Crispin A.^[168]

3.4.4. Enantioselektive C-H-Insertion durch Rhodiumkatalyse

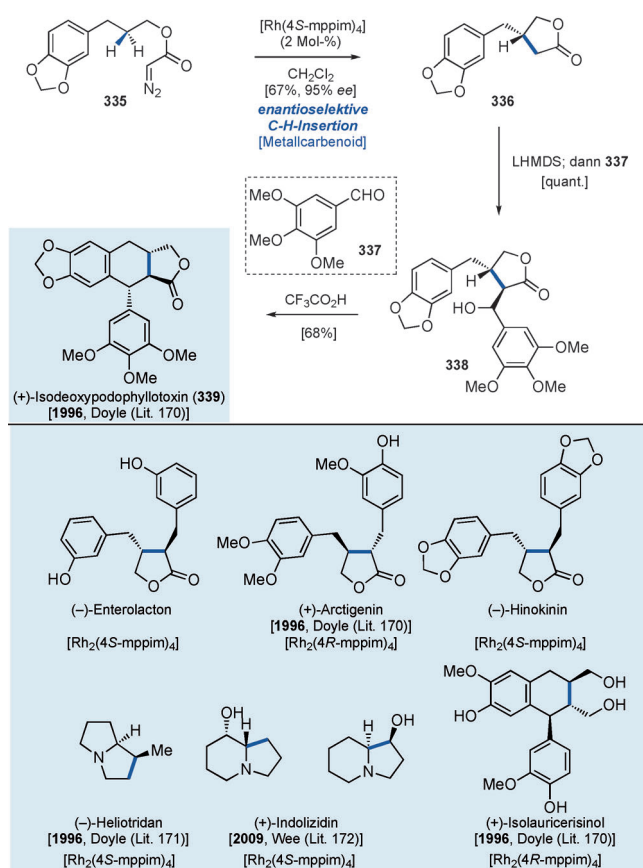
Doyle, Hashimoto und Davies haben chirale Rhodiumkatalysatoren für asymmetrische C-H-Insertionen entwickelt, typische Beispiele sind in Schema 68 zusammengestellt. Dieser Abschnitt beschreibt die Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika durch enantioselektive C-H-Insertion unter Rhodiumkatalyse.

Chirale Rh-Katalysatoren für die enantioselektive C-H-Insertion



Schema 68. Chirale Rhodiumkatalysatoren für die enantioselektive C-H-Insertion.

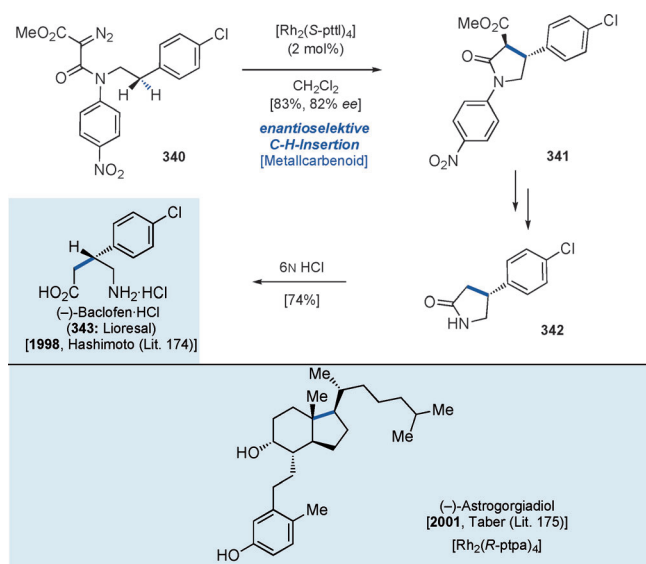
1991 entwickelten Doyle et al. $[Rh_2(5S-mepy)_4]$ als Katalysator für C-H-Insertionen^[169] und modifizierten ihn 1996 zu $[Rh_2(4S-meox)_4]$, $[Rh_2(4S-macim)_4]$ und $[Rh_2(4S-mppim)_4]$.^[170] Diese Katalysatoren wurden später in der Totalsynthese von Lignanlactonen verwendet (Schema 69).^[171] Die Synthese von Isodesoxydophyllotoxin (**339**) begann



Schema 69. Doyle-Katalysator: Anwendung auf die Synthese von Lignanlactonen, (-)-Heliotridan und Indolizidin.

mit der Umsetzung des Diazo-ketons **335** mit dem Katalysator $[Rh_2(4S-mppim)_4]$, die das Lacton **336** in 67 % Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselektivität (95 % *ee*) lieferte. Die Aldolreaktion von **336** mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**337**) in Gegenwart von LHMDS führte zu **338**, aus dem nach Zugabe von CF_3CO_2H (+)-Isodesoxydophyllotoxin (**339**) mit 36 % Gesamtausbeute aus käuflichen Ausgangsverbindungen erhalten wurde. Doyle et al. synthetisierten nach der gleichen Methode weitere Lignanlactone, z. B. (-)-Enterolacton, (+)-Arctigenin, (-)-Hinokinin und (+)-Isolauricerinol.^[170] Synthesen von Imidazolidin-Alkaloiden haben die Arbeitsgruppen von Doyle (1996)^[171] und von Wee (2009) beschrieben.^[172]

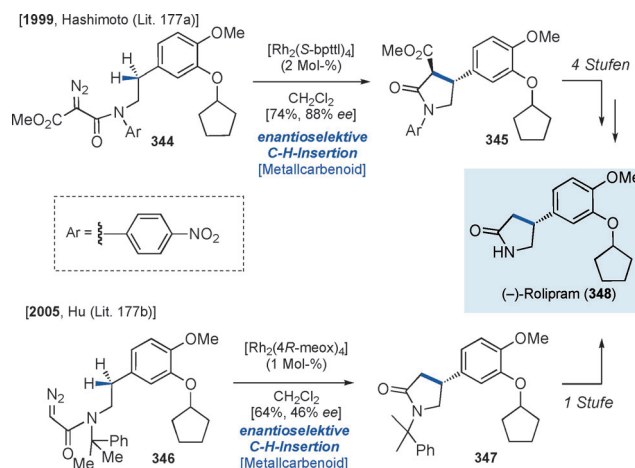
Hashimoto et al. berichteten 1994 über die Entwicklung von $[Rh_2(S-pttl)_4]$ als Katalysator^[173] für enantioselektive C-H-Insertionen und wendeten ihn 1998 auf die Synthese des typischen GABA_B-Rezeptors (-)-Baclofen-HCl (**343**; Lioresal) an (Schema 70).^[174] Darin führte die Umsetzung des Diazo-β-ketoesters **340** mit 2 Mol-% $[Rh_2(S-pttl)_4]$ (einem modifizierten $[Rh_2(S-ptpa)_4]$ -Katalysator bei Raumtemperatur mit 83 % Ausbeute und 82 % *ee* zum C-H-Insertionsprodukt **341**. Die nachfolgende Decarboxylierung von **341**, Abspaltung der N-Schutzgruppe und saure Hydrolyse des erhaltenen Lactams **342** beendeten die Synthese von (-)-Baclofen-HCl (**343**). Des Weiteren hat Taber die Totalsynthese von (-)-Astrogorgiadiol mit dem Katalysator $[Rh_2(R-ptpa)_4]$ beschrieben.^[175]



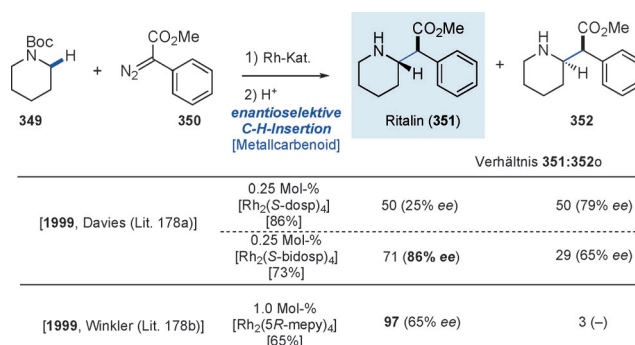
Schema 70. Hashimoto-Katalysator: Totalsynthese von (–)-Baclofen-HCl (**343**) und (–)-Astorgiadiol.

1999 verwendeten Hashimoto et al. den von ihnen entwickelten Katalysator $[\text{Rh}_2(\text{S-bpttl})_4]$ ^[176] in der enantioselektiven Synthese von (–)-Rolipram (**348**).^[177a] Die Umsetzung des β -Diazoketoesters **344** mit 2 Mol-% $[\text{Rh}_2(\text{S-bpttl})_4]$ in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur führte mit 74% Ausbeute und 88% *ee* zum cyclisierten Produkt **345**. Eine vierstufige Reaktionssequenz beendete die Synthese von (–)-Rolipram (**348**) in insgesamt neun Stufen. 2005 nutzten Hu et al. für die Synthese von **348** ebenfalls eine asymmetrische C-H-Insertion mit einem Rhodiumkatalysator.^[177b] Generell sind β -Diazoketoester wegen der zusätzlichen elektronenziehenden Gruppe gegenüber Rhodiumkatalysatoren weniger reaktiv als Diazoketone. Durch die Verwendung des Diazoketons **346** als Substrat für die C-H-Insertion verringerte sich jedoch die Zahl der Synthesestufen. Außerdem wurde mit einer Cumyl(2,2-Dimethylbenzyl)-Einheit als *N*-Schutzgruppe die Reaktivität und Regioselektivität erhöht.^[177c] Nach Prüfen verschiedener Katalysatoren wurde $[\text{Rh}_2(4\text{R-meox})_4]$ (Doyle-Katalysator)^[170] für die Schlüsselumwandlung gewählt, der die gewünschte C-H-Insertion zum cyclisierten Produkt **347** katalysierte (64% Ausbeute, 46% *ee*). Der Enantiomerenüberschuss war zwar niedriger als in der von Hashimoto beschriebenen Synthese, bemerkenswert ist aber die einstufige Umwandlung von **347** in Rolipram (**348**) (Schema 71).

Davies et al. berichteten 1997 über die erste intermolekulare enantioselektive C-H-Insertion in Cyclohexane und Tetrahydrofurane mit dem von ihnen entwickelten Katalysator $[\text{Rh}_2(\text{S-dosp})_4]$ (Davies-Katalysator),^[105] den sie wenig später (1999) in der Synthese von *threo*-Methylphenidat (**351**; Ritalin) verwendeten.^[178a] In der Zwischenzeit synthetisierte Winkler unabhängig davon **351** mit dem gleichen Kuppelungspartner, aber einem anderen Rhodiumkatalysator (Schema 72).^[178b] In beiden Synthesen führte die Umsetzung von Boc-Piperidin (**349**) mit dem Diazoester **350** in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators nach Abspaltung der Boc-Gruppe zu **351** und seinem Diastereomer. Mit $[\text{Rh}_2(\text{S-dosp})_4]$



Schema 71. Enantioselektive Synthesen von (–)-Rolipram (**348**).

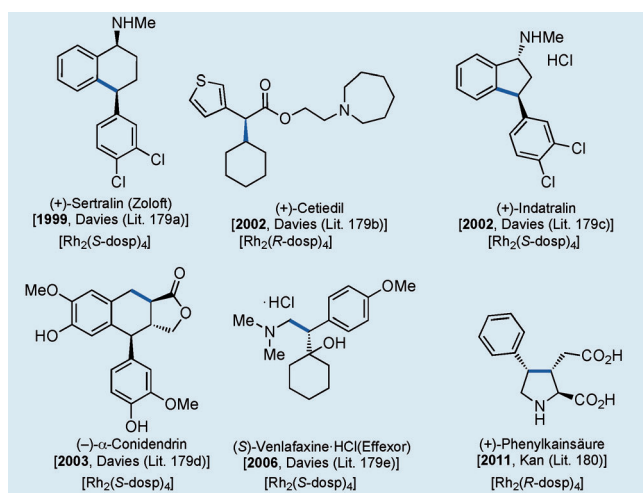


Schema 72. Enantioselektive Synthese von Ritalin (**351**) durch intermolekulare asymmetrische C-H-Insertion.

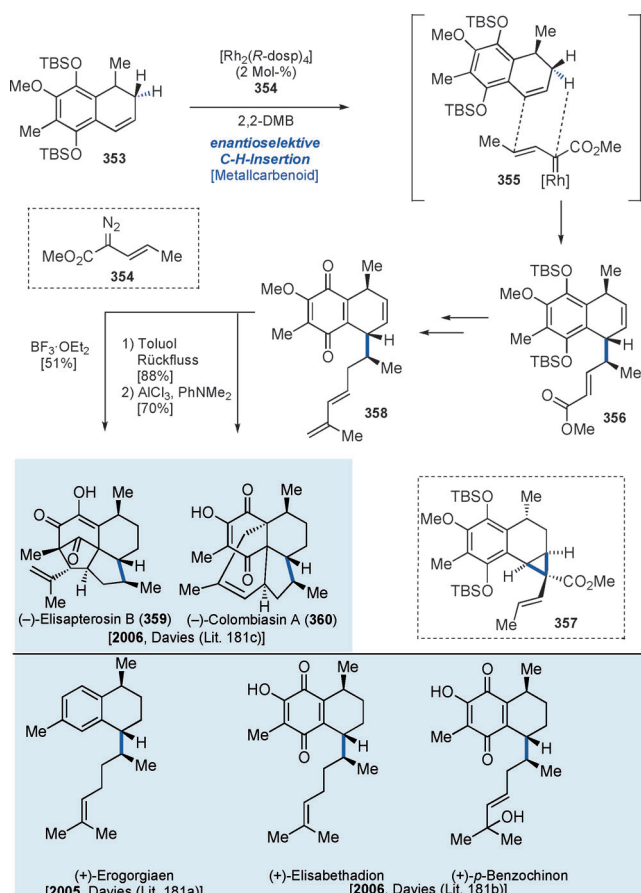
als Katalysator lieferte die Reaktion das gewünschte Produkt **351** sowie das unerwünschte Diastereomer (d.r. = 50:50) mit 25% *ee* bzw. 79% *ee*. Bei einem Liganden-Screening stellte sich die Wirksamkeit von $[\text{Rh}_2(\text{S-bidosp})_4]$ heraus; dieser Katalysator ergab das gewünschte Produkt **351** als Hauptdiastereomer (d.r. = 71:29) und mit guter Enantioselektivität (86% *ee*). Der Doyle-Katalysator $[\text{Rh}_2(5\text{R-mepy})_4]$ lieferte das gewünschte Produkt dagegen mit hoher Diastereoselektivität (d.r. = 97:3) und mittlerer Enantioselektivität (65% *ee*). Diese wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der intermolekularen enantioselektiven C-H-Insertion haben Synthesechemiker stark motiviert und beeinflusst.

Die Arbeitsgruppe von Davies erweiterte danach die Anwendung ihres Katalysators $[\text{Rh}_2(\text{S-dosp})_4]$, wie die Synthesen zahlreicher biologisch aktiver Verbindungen belegen (Schema 73).^[179] Erst vor kurzem haben auch Kan et al. über die enantioselektive Synthese von (+)-Phenylkainsäure mit diesem Katalysator berichtet (Schema 73).^[180]

In den Jahren 2005 und 2006 synthetisierten Davies et al. die Diterpene (+)-Erogorgiaen,^[181a] (+)-Elisabethadion, (+)-*p*-Benzochinon,^[181b] (–)-Elisapterosin B (**359**) und (–)-Colombiasin A (**360**) durch rhodiumkatalysierte enantioselektive C-H-Insertion mit nachfolgender Cope-Umlagerung (Schema 74). Zu der Zeit war bereits ein biomimetischer Zugang zu **359** und **360** aus der gemeinsamen Vorstufe **358**



Schema 73. Enantioselective C-H-Insertion in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen.

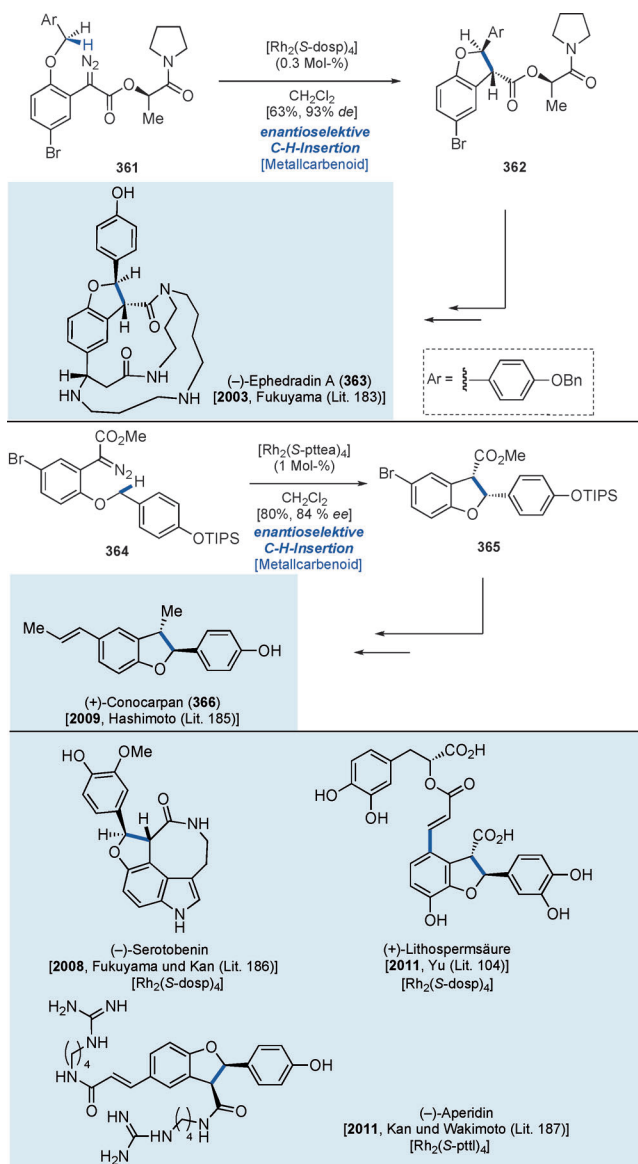


Schema 74. Enantioselective Synthese von Elisapterosin B (**359**) und (–)-Colombiasin A (**360**) durch C-H-Insertion/Cope-Umlagerung.

bekannt.^[182] Der Syntheseplanung zufolge konnte das Chinon **358** durch C-H-Insertion eines Rhodiumcarbenoids und nachfolgende Cope-Umlagerung regio- und stereoselektiv gebildet werden. Tatsächlich ergab die Umsetzung von **353** mit dem Katalysator $[\text{Rh}_2(R\text{-dosp})_4]$ das gewünschte Produkt **356** sowie das Nebenprodukt **357**, das durch Cyclopropanierung des Alkens mit dem Rhodiumcarbenoid entsteht. Mit

der Umwandlung von **356** in **358** war die enantioselektive Totalsynthese von (–)-Elisapterosin B (**359**) und (–)-Columbiasin A (**360**) beendet.^[181c]

Durch enantioselektive C-H-Insertion mit chiralen Rhodiumkatalysatoren wurden nicht nur Cyclopentane, sondern auch Dihydrobenzofurane hergestellt. Die folgenden Beispiele beschreiben intramolekulare C-H-Insertionen als Synthesestrategie für Naturstoffe mit Dihydrobenzofuran-einheiten (Schema 75).



Schema 75. Intramolekulare enantioselective C-H-Insertion: Synthesen von Naturstoffen mit Benzofuraneinheiten.

2003 beendeten Fukuyama et al. eine Totalsynthese von (–)-Ephedradin A (**363**), deren Schlüsselreaktion eine intramolekulare enantioselektive C-H-Insertion ist.^[183] Bei der zuerst durchgeführten C-H-Insertion des Diazoesters **361** war jedoch der Enantiomerenüberschuss des Dihydrobenzofurans **362** zu niedrig (32 % *ee*).^[184] Nach eingehenden Untersuchungen gelang die stereoselektive C-H-Insertion durch

ein angehängtes chirales α -Alkoxyamid-Auxiliar, das die Bildung von **362** mit hoher Diastereoselektivität (93 % *de*) in Gegenwart von 0.3 Mol-% Davies-Katalysator ermöglichte. Die chirale Induktion hing stark von dem Auxiliar und nicht von dem Katalysator ab. Die Synthese von (–)-Ephedradin A (**363**) war nach 13 weiteren Umsetzungen beendet.

Hashimoto et al. berichteten 2009 über die Synthese des Dibenzo-furans (+)-Conocarpan (**366**) mit einem von ihnen entwickelten Katalysator.^[185] Dabei führte die Umsetzung des Diazoesters **364** mit 1 Mol-% $[\text{Rh}_2(\text{S-pttea})_4]$ (modifizierter $[\text{Rh}_2(\text{S-pttl})_4]$ -Katalysator) in CH_2Cl_2 bei -60°C mit 80 % Ausbeute und 84 % *ee* zum Dihydrobenzofuran **365**. Später wurden die durch chirale Rhodiumkomplexe katalysierten Synthesen von (–)-Serotonin durch Fukuyama und Kan,^[186] von (+)-Lithospermsäure durch Yu (siehe Schema 40 in Abschnitt 3.2.1)^[104] und von (–)-Aperidin durch Kan und Wakimoto^[187] beschrieben.

Katalysatoren, die in der Synthese polyfunktionalisierter biologisch aktiver Verbindungen genutzt wurden, bilden zwar einen Schwerpunkt dieses Aufsatzes, es wurden aber auch viele andere katalytisch wirksame Verbindungen beschrieben, und die Entwicklung von Katalysatoren für die C-H-Insertion von Metallcarbenoiden und die C-H-Aminierung von Metallnitrenoiden ist noch nicht abgeschlossen.^[188]

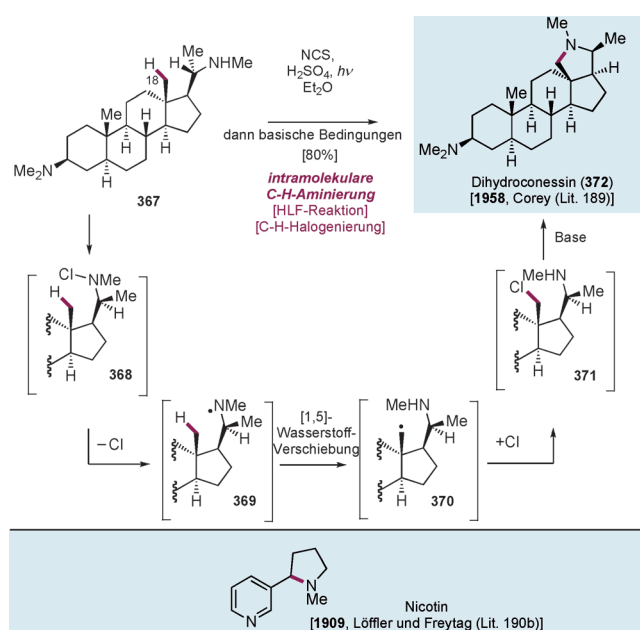
4. C-Heteroatom-Bindungs-bildung durch C-H-Funktionalisierung

4.1. Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen durch „klassische“ C-H-Funktionalisierung

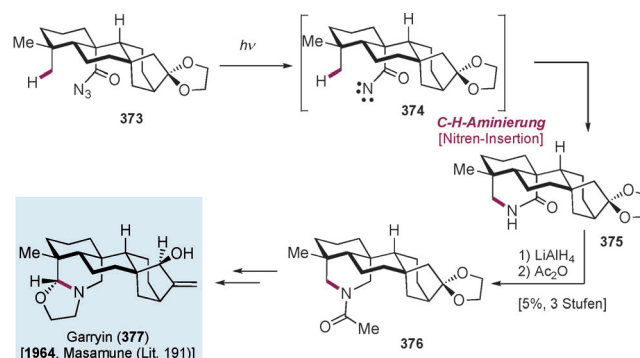
In jüngster Zeit wurden verschiedene Naturstoffe und Pharmazeutika mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Halogenatomen durch Aminierungen, Oxidationen und Halogenierungen von C-H-Bindungen synthetisiert. Es sei jedoch angemerkt, dass über wegweisende Entdeckungen zu Methoden der C-H-Funktionalisierung schon vor mehr als 50 Jahren erstmals berichtet wurde.

In einer Arbeit von 1958 beschrieb Corey die Synthese von Dihydroconessin (**377**) unter Anwendung einer intramolekularen C-H-Halogenierung (Schema 76).^[189] Die betreffende C-H-Halogenierungsmethode (die insgesamt aber eine C-H-Aminierungsmethode ist) wird als Hofmann-Löffler-Freytag (HLF)-Reaktion bezeichnet. Die ursprüngliche Reaktion wurde 1879 von Hofmann entwickelt;^[190a] Löffler und Freytag erweiterten 1909 ihr Substratspektrum,^[190b] und ihnen gelang auch die Synthese von Nicotin mit dieser Methode.^[190c] In der von Corey beschriebenen Synthese entsteht durch Reaktion des Steroidderivats **367** mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und H_2SO_4 das *N*-Chlor-Intermediat **368**, dessen Weiterreaktion zu der C18-chlorierten Verbindung **371** unter Einwirkung von Licht insgesamt einem Chloratomtransfer entspricht. Bei basischer Aufarbeitung cyclisierte das Amin an das Alkylchlorid unter Bildung von Dihydroconessin (**372**); zu ähnlichen Beispielen siehe Abschnitt 4.4).

Masamune beschrieb 1964 die Totalsynthese von Garryin (**377**) durch eine Nitreninsertion (Schema 77).^[191] Das aus dem instabilen Acylazid **373** durch Lichteinwirkung herge-



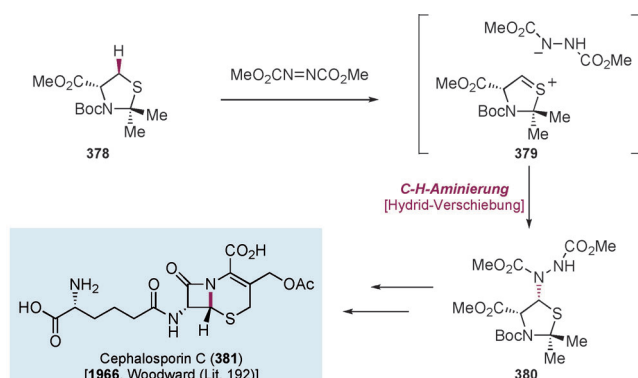
Schema 76. Formale C-H-Aminierungssequenz: Synthese von Dihydroconessin (**372**) durch die Hofmann-Löffler-Freytag (HLF)-Reaktion (Corey et al.).



Schema 77. Totalsynthese von Garryin (**377**) durch Masamune et al.

stellte Acylnitren **374** reagierte unter direkter Aminierung der Methyl-C-H-Bindung zum Lactam **375**, aus dem durch Umsetzung mit LiAlH_4 und nachfolgende Acetylierung des entstandenenamins das Piperidin **376** in 5 % Ausbeute über drei Stufen erhalten wurde. Nach wenigen weiteren Umsetzungen war die Synthese von Garryin (**377**) beendet. Trotz ihrer schlechten Ausbeute ist diese direkte Aminierung ein eindrucksvolles Ergebnis aus der Anfangszeit der C-H-Aminierung (zu weiteren Beispielen siehe Abschnitt 4.2).

1966 berichteten Woodward et al. über die Totalsynthese von Cephalosporin C (**381**) durch eine klassische C-H-Aminierung (Schema 78).^[192] Ihre Synthesestrategie erforderte die Oxidation der Methylen-C-H-Bindung in Nachbarschaft zum Schwefelatom des Cysteinderivats **378**. Hierzu wurde **378** einfach in Gegenwart von Dimethylazodicarboxylat (DMAD) erhitzt, wobei das Produkt **380** völlig chemo- und stereoselektiv erhalten wurde. Diese ungewöhnliche Aminierung verlief wahrscheinlich über folgenden Mechanismus:



Schema 78. Synthese von Cephalosporin C (381) durch eine klassische C-H-Aminierungsreaktion.

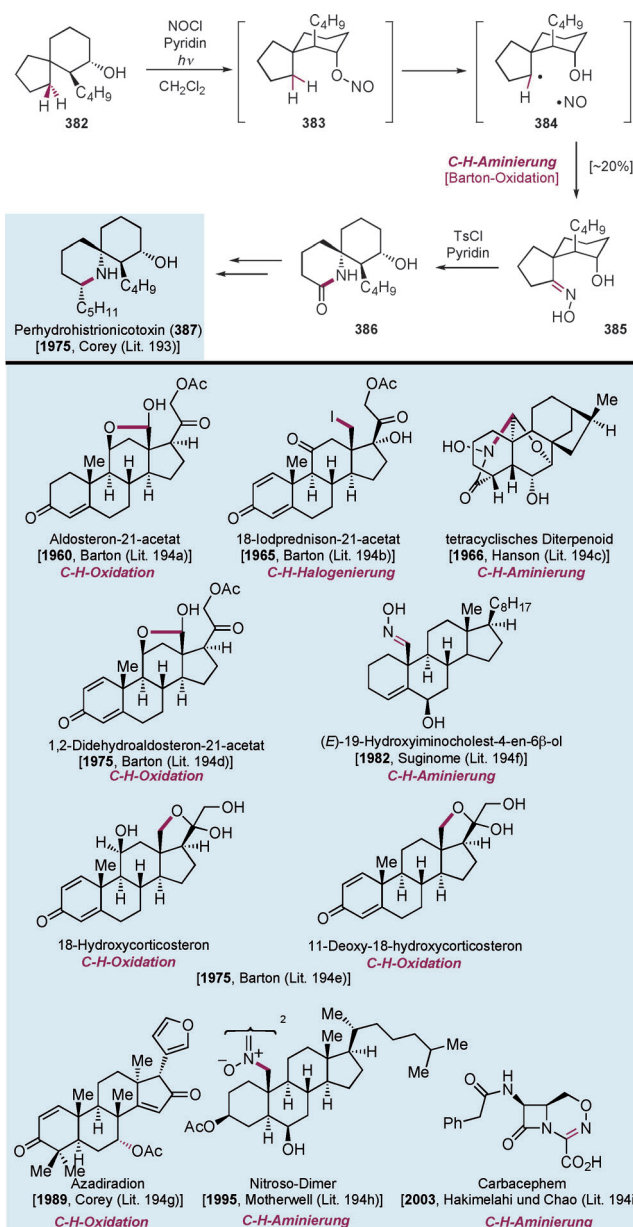
Durch Hydridverschiebung von 378 zu DMAD entsteht zunächst ein Stickstoff-Anion, dessen nucleophiler Angriff auf das entstandene Sulfonium-Kation 379 zu 380 führt. Diese C-N-Verknüpfung ist zwar substratspezifisch, aber auch ein charakteristisches Beispiel in der Synthese strukturell komplexer Naturstoffe durch C-H-Aminierung.

Corey et al. beschrieben 1975 die Totalsynthese von Perhydrohistrionicotoxin (387) über eine Barton-Oxidation, d. h., die durch Licht vermittelte direkte Oximbildung aus einer sp^3 -C-H-Bindung (Schema 79).^[193] Auf diese Weise wurde aus dem Alkohol 382 durch Einwirken von Nitrosylchlorid, Pyridin und Licht das Oxim 385 erhalten. Mechanistisch könnte 382 zunächst in das Nitrit 383 überführt werden, aus dem dann durch Spaltung einer O-N-Bindung und nachfolgende ortsspezifische 1,5-Wasserstoffabstraktion aus einer $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindung die radikalische Zwischenstufe 384 entstehen könnte; aus dieser kann durch Kupplung mit dem Nitroxyl-Radikal und Isomerisierung das Oxim 385 entstehen. Das durch Beckmann-Umlagerung von 385 gebildete Lactam 386 wurde anschließend weiter zu Perhydrohistrionicotoxin (387) funktionalisiert. Diese Reaktionssequenz ist sowohl eine C-H-Aminierungsmethode als auch die formale Insertion eines Stickstoffatoms in eine C-C-Bindung.

Obwohl die hier besprochenen vier Beispiele für die Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen durch „klassische“ C-H-Funktionalisierungsmethoden lange bekannt waren, betrachteten die meisten Chemiker sie als nicht zweckmäßig zum Aufbau komplexer Verbindungen. Man hielt diese Reaktionen für „ausgefallen“ und nur auf bestimmte Substrate anwendbar. In den letzten Jahren wurden sie aber im Zusammenhang sowohl mit der Methodenentwicklung als auch mit der Naturstoffsynthese wieder aufgegriffen und verbessert.

4.2. C-H-Insertion von Nitrenen (C-H-Aminierung)

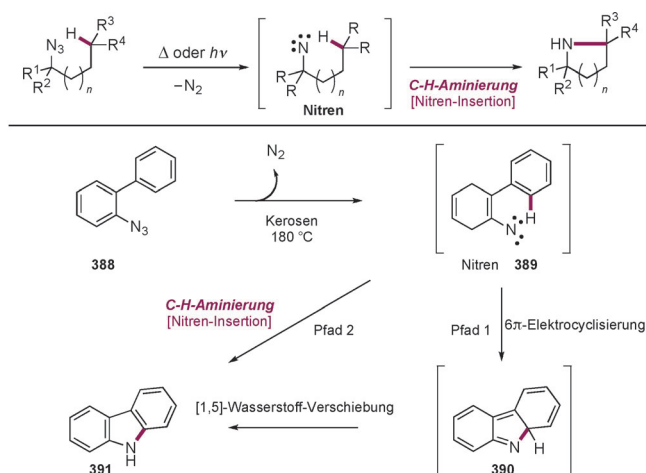
Die C-H-Insertion von Nitrenen ist besonders interessant, weil Nitrene hoch reaktiv und aus Aziden durch Einwirkung von Licht oder Wärme leicht zugänglich sind. 1951 synthetisierten Smith und Brown Carbazol (391) aus 2-Azidobiphenyl (388) durch eine Nitren-Insertion (Schema 80).^[195] Beim Er-



Schema 79. „Formale“ C-H-Aminierungs-(C-H-Oxidations)-Sequenz: Totalsynthese von Perhydrohistrionicotoxin (387) durch Corey und ähnliche C-H-Funktionalisierungen von Steroiden.^[194]

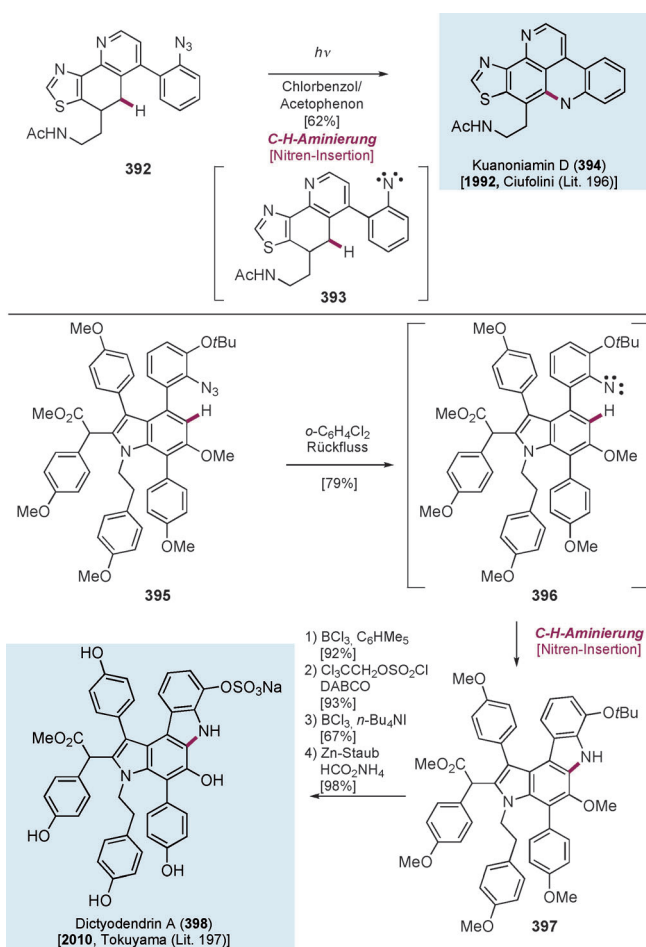
hitzen auf 180°C in Kerosin spaltete das Azid 388 Stickstoff ab und bildete das intermediäre Nitren 389. Dieses Intermediat könnte über eine 6π -Elektrocyclisierung zu 390 mit anschließender 1,5-Wasserstoffatomverschiebung zu 391 weiterreagieren; eine andere mechanistische Möglichkeit wäre die direkte Bildung von 391 durch C-H-Insertion des Nitrens 389 (C-H-Aminierung). Ungeachtet des Reaktionsmechanismus sind zahlreiche Synthesen von komplexen Verbindungen durch diese Reaktion beschrieben. In diesem Abschnitt werden drei typische Synthesen von biologisch aktiven Verbindungen unter Verwendung von Nitrenen vorgestellt.

1991 berichteten Ciufolini et al. über die Synthese von Kuanoniamin D (394) durch Insertion eines Nitrens (Schema 81).^[196] Das Azid 392 setzte bei Bestrahlung mit



Schema 80. C-H-Insertion eines intermediären Nitrens (C-H-Aminierung).

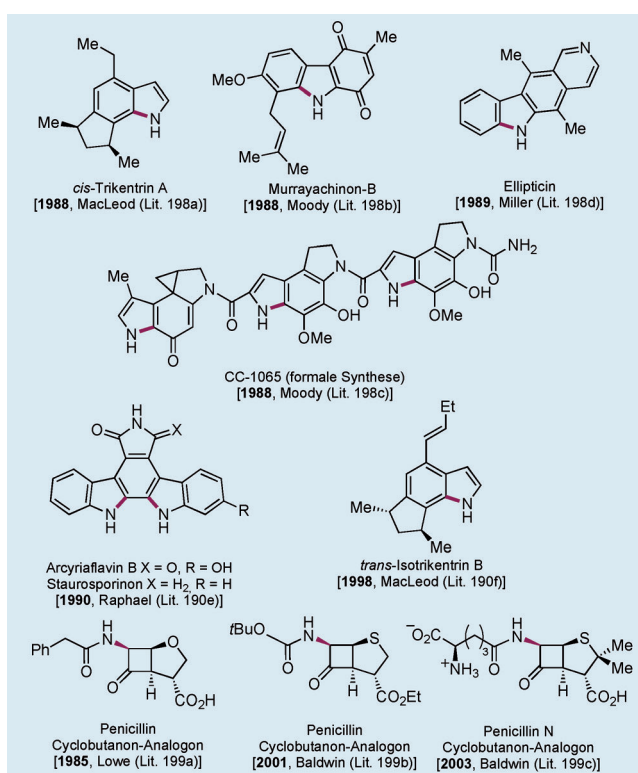
Licht Stickstoffgas frei und bildete das Nitren **393**, das im nachfolgenden C-H-Aminierungsschritt nicht am Pyridin- sondern am Cyclohexanring reagierte und mit 62 % Ausbeute **394** lieferte. Tokuyama et al. beschrieben 2010 eine kurze Synthese von Dictyodendrin A (**398**), das Inhibitorwirkung



Schema 81. Synthesen von Kuanoniamin D (**394**) und Dictyodendrin A (**398**) durch Nitreninsertion.

gegen Telomerase hat, und nutzten dafür eine Nitreninsertion als Schlüsselschritt.^[197] Durch Erhitzen des Azids **395** in Dichlorbenzol wurde thermisch das zugehörige Nitren **396** gebildet, dessen Insertion in die C-H-Bindung des Benzolrings mit 79 % Ausbeute zu **397** führte. Nach selektiver Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe und Umwandlung des erhaltenen Phenols in ein Trichlorethylsulfat wurde **398** durch Abspaltung aller Methylgruppen und der Trichlorethylgruppe erhalten.

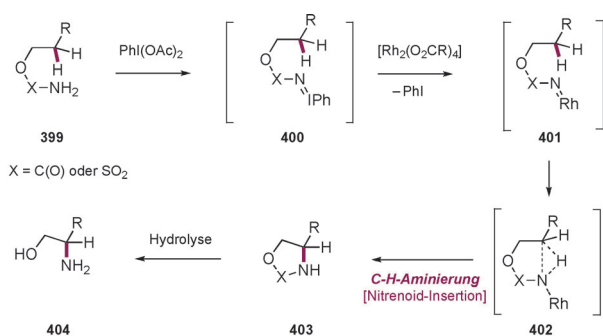
Nitreninsertionen wurden in Total- oder formalen Synthesen von Naturstoffen wie *cis*-Triketrin A, Murrayachinon-B, CC-1065, Ellipticin (**61**), Arcyriaflavin B (**36**), Staurosporinon und *trans*-Isotrikentrin B verwendet (Schema 82).^[198] Darüber hinaus wurde die Nitreninsertion auch zur Herstellung von Penicillin-Analoga herangezogen, auch wenn es sich dabei nicht um eine Totalsynthese handelte (Schema 82).^[199]



Schema 82. Durch Nitreninsertion synthetisierte strukturell komplexe Verbindungen.

4.3 C-H-Insertion von Metallnitrenen (C-H-Aminierung)

Aus der wegweisenden Arbeit von Breslow aus dem Jahr 1983 geht hervor, dass ein Rhodium(II)-Komplex in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge Iodbenzoldiacetat, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, die intramolekulare C-H-Aminierung von 2,5-Diisopropylbenzolsulfonamid in dessen C(sp³)-H-Bindung bewirkt.^[200] Knapp zwei Jahrzehnte später, 2001, untersuchten Du Bois et al. diese Reaktion eingehend und entdeckten, dass Carbamate (oder Sulfamatester) mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ in Gegen-



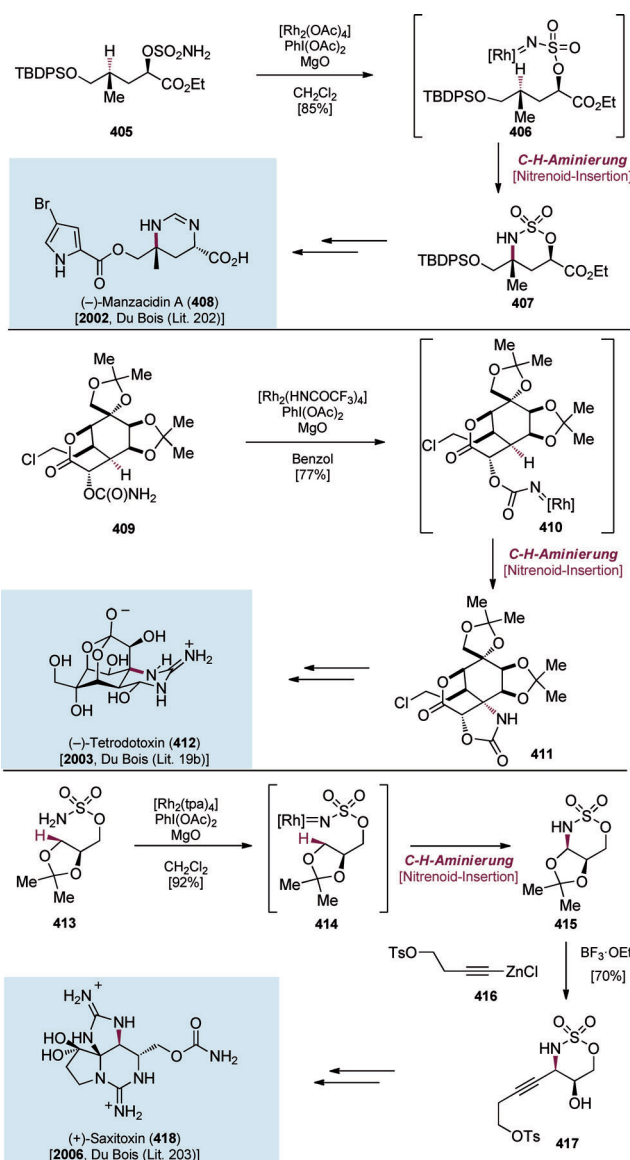
Schema 83. C-H-Aminierung mit Metallnitrenoiden nach Du Bois.

wart eines Rh^{II}-Katalysators mit hohen Ausbeuten zu Oxazolidinonen (oder Oxathiazinanen) reagieren. Schema 83 zeigt einen plausiblen Mechanismus für diese Reaktion.^[201a,b] Demnach kann aus **399** und PhI(OAc)₂ das Iminoiodinan **400** entstehen und mit einem Rh^{II}-Komplex das Rh-Nitrenoid **401** bilden; anschließend kann eine C(sp³)-H-Insertion zu **403** führen. Aus Oxazolidinonen (X = C=O) und Oxathiazinanen (X = SO₂) lassen sich durch Hydrolyse 1,3-difunktionisierte Amine **404** herstellen. Diese Reaktion kann sogar bei Raumtemperatur ablaufen, und mit chiralen Liganden sind auch enantioselektive Varianten möglich.^[200c]

Angesichts dieser Vorteile wurden viele Totalsynthesen strukturell komplexer Naturstoffe durchgeführt, wovon hier zunächst die drei typischen Synthesen durch Du Bois et al. vorgestellt werden (Schema 84).

In einer 2002 veröffentlichten Arbeit zur Totalsynthese des Brompyrrol-Alkaloids (–)-Manzacidin A (**408**) wendeten Du Bois et al. die von ihnen entwickelte C-H-Aminierungsmethode erstmals an.^[202] Hierzu wurde das aus Ethylglyoxylat hergestellte Sulfamat **405** mit [Rh₂(OAc)₄], PhI(OAc)₂ und Magnesiumoxid als Base zum Rhodiumnitrenoid **406** umgesetzt. Die stereospezifische Insertion des Nitrenoids in die Methin-C-H-Bindung führte mit 85 % Ausbeute zum Oxathiazinan **407**. Sechs weitere Reaktionsschritte vollendeten die Totalsynthese von (–)-Manzacidin A (**408**) aus käuflichen Ausgangsverbindungen mit 28 % Gesamtausbeute. Des Weiteren wurde (+)-Manzacidin C synthetisiert, das sich von **408** durch das C2-Chiralitätszentrum unterscheidet und demnach ein Diastereomer von **408** ist.

Im folgenden Jahr gelang der gleichen Arbeitsgruppe die Synthese von (–)-Tetrodotoxin (**412**) durch zwei verschiedene C-H-Bindungsfunktionalisierungen (C-H-Insertion eines Metallcarbenoids und eines Metallnitrenoids).^[19b] Selbst mit dem hoch funktionalisierten Cyclohexanderivat **409** (das durch Carbeninsertion hergestellt wurde; siehe Abschnitt 3.4.3) verlief die intramolekulare C-H-Aminierung zwischen dem Carbamat und einer tertiären C(sp³)-H-Bindung am Cyclohexanring glatt über das Rh-Nitrenoid **410** zum Carbamat **411**. Dieses wurde über wenige weitere Stufen in (–)-Tetrodotoxin (**412**) überführt. Diese C-H-Funktionalisierung in einem späten Synthesestadium (vor allem unter Beteiligung hoch reaktiver Heteroatomgruppen wie Aminen) in der Synthese eines komplexen Naturstoffs ist eine beeindruckende Anwendung der Methode. 2006 gelang der Arbeitsgruppe auch die Totalsynthese von (+)-Saxitoxin (**418**)

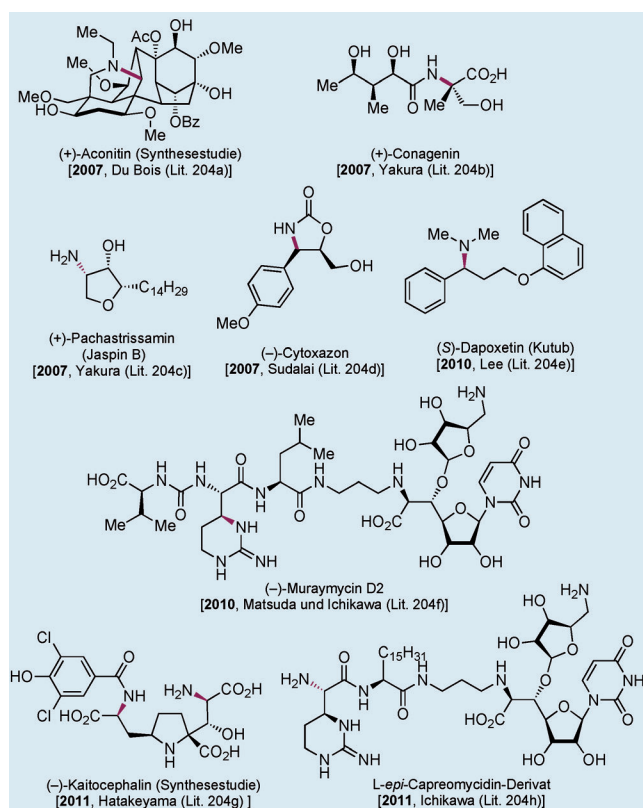


Schema 84. Totalsynthesen von (–)-Manzacidin A (**408**), (–)-Tetrodotoxin (**412**) und (+)-Saxitoxin (**418**).

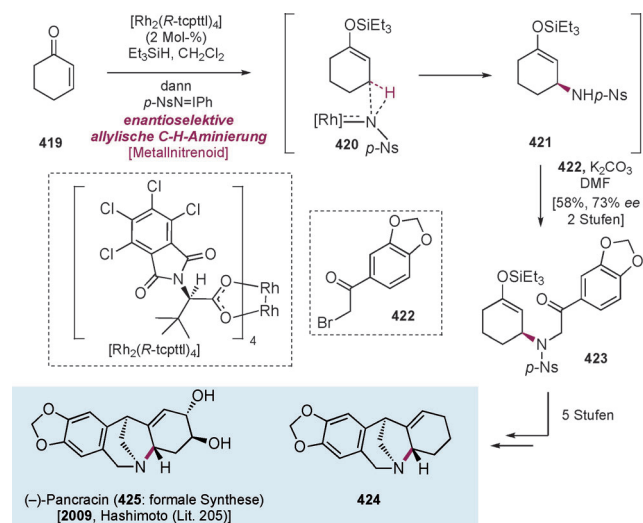
mit ihrer bewährten C-H-Aminierung (**413**→**415**), der eine diastereoselektive Alkenylierung mit dem Zinkacetylid **416** folgte.^[203]

Die von Du Bois entwickelte C-H-Aminierung wurde auch in Synthesestudien von (–)-Aconitin und (–)-Kaitocephalin sowie den Synthesen von (+)-Conagenin, (+)-Pachastrissamin, (–)-Cytoxon, (S)-Dapoxetin, (–)-Murraymycin D2 und Derivaten von L-*epi*-Capreomycinidin verwendet. Die Reaktion verfügt über ein breites Substratspektrum, ist mit zahlreichen funktionellen Gruppen vereinbar und hat sich als zuverlässige Schlüsselreaktion in der Synthese komplexer Naturstoffe erwiesen (Schema 85).^[204]

Hashimoto et al. entwickelten 2009 eine enantioselektive allylische C-H-Aminierung mit einem chiralen Rhodiumnitrenoid, die sie in einer formalen Synthese von (–)-Pancracin (**425**) verwendeten (Schema 86).^[205] Zuvor hatten sie über die Modifizierung ihres ursprünglichen Katalysators [Rh₂(S-



Schema 85. Rhodiumkatalysierte Nitreninsertion in der Naturstoffsynthese.

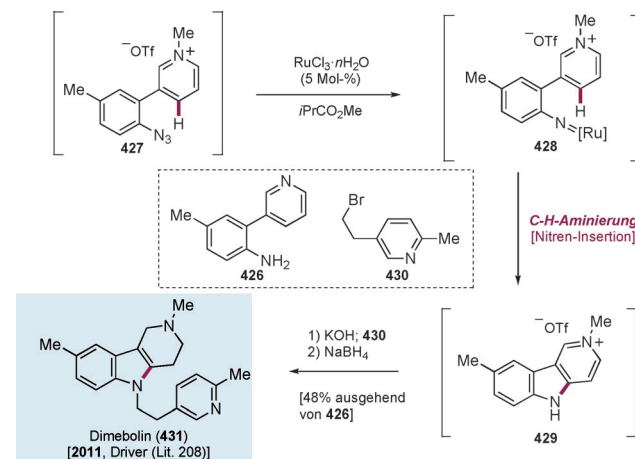


Schema 86. Intermolekulare enantioselektive Nitreninsertion: formale Synthese von (-)-Pancracin (425).

pttl)₄] (siehe Abschnitt 3.4.4) zu $[Rh_2(S\text{-}tcpttl)_4]$ berichtet, bei der vier Wasserstoffatome an der Phthalimideinheit durch vier Chloratome ersetzt wurden.^[206] Die Umsetzung des Cyclohexenons **419** mit Et_3SiH und 2 Mol-% $[Rh_2(S\text{-}tcpttl)_4]$ und danach mit [(2-Nitrophenylsulfonyl)imino]phenyliodinan (NsN=IPh) führte über das intermediäre Rhodiumnitrenoid **420** zum Amin **421**. Dessen N-Alkylierung mit dem Bromketon **422** lieferte **423** mit 58% Ausbeute über zwei Stufen und 73% ee. Fünf weitere Reaktionen überführten **423**

in die Verbindung **424**, die der von Overman beschriebenen Zwischenstufe^[207] in der Totalsynthese von (-)-(425) entspricht; damit ist diese Sequenz eine formale Synthese von (-)-(425).

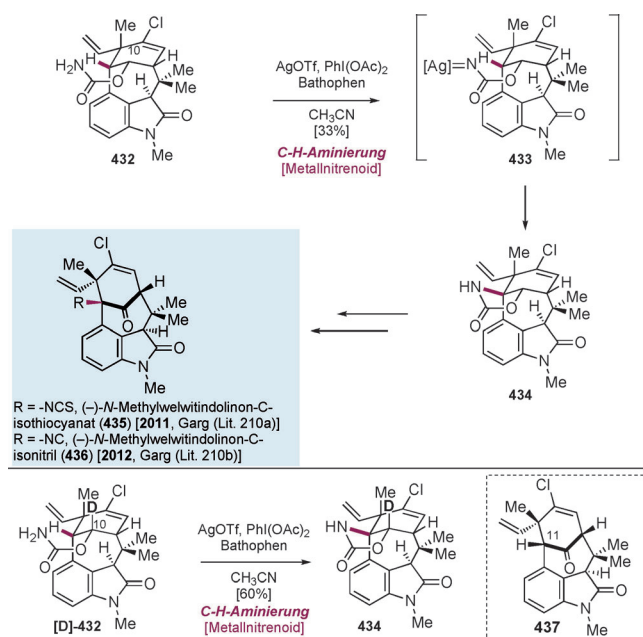
In einer 2011 erschienenen Arbeit synthetisierten Driver et al. Dimebolin (**431**) durch eine von ihnen entwickelte rutheniumkatalysierte Nitrenoid-Insertion (Schema 87).^[208] Hierzu wurde zunächst das Azid **427** in zwei Stufen aus **426**



Schema 87. Rutheniumkatalysierte Nitreninsertion: Synthese von Dimebolin (**431**).

durch Umsetzung mit Natriumnitrit und Natriumazid und nachfolgende Alkylierung des Pyridinrings hergestellt. Durch Zugabe einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid-hydrat zu **427** entstand höchstwahrscheinlich das Rutheniumnitrenoid **428**,^[209] das dann eine regioselektive C-H-Aminierung an der C4-Position des Pyridinium-Ions einging und das γ -Carboliniumprodukt **429** mit 91% Ausbeute lieferte. Die Deprotonierung der N-H-Bindung in **429** und nachfolgende Alkylierung mit **430** führte die benötigte Pyridinseitenkette ein. Die abschließende Umsetzung mit Natriumborhydrid beendete die Synthese der Zielverbindung **431** mit 48% Ausbeute aus **426**.

Garg et al. berichteten 2011 über die Totalsynthese von (-)-N-Methylwelwitindolinon-C-isothiocyanat (**435**) sowie des Isonitrils (**436**) und seiner Analoga, für die eine C-H-Aminierung im späten Synthesestadium genutzt wurde (Schema 88).^[210a] Versuche, durch Umsetzung mit verschiedenen Rhodiumkomplexen eine Nitreninsertion an C11 des mit einem Indolsystem verknüpften Carbamats **432** zu bewirken, lieferten anstelle des gewünschten Produkts **434** das Keton **437**. Man nahm an, dass dieses Produkt über einen Mechanismus entsteht, der mit einer Insertion in die C10-H-Bindung beginnt. Weitere Untersuchungen ergaben die Wirksamkeit einer Silberkatalyse.^[211] So führte die Umsetzung des Carbamats **432** mit $AgOTf$, $PhI(OAc)_2$ und Bathophenanthrolin (Bathophen) über das intermediäre Silbernitrenoid **433** mit 33% Ausbeute zum Aminierungsprodukt **434**. Eine dreistufige Reaktionssequenz beendete die Totalsynthese von (-)-N-Methylwelwitindolinon-C-isothiocyanat (**435**). 2012 modifizierte die Arbeitsgruppe mehrere Schritte

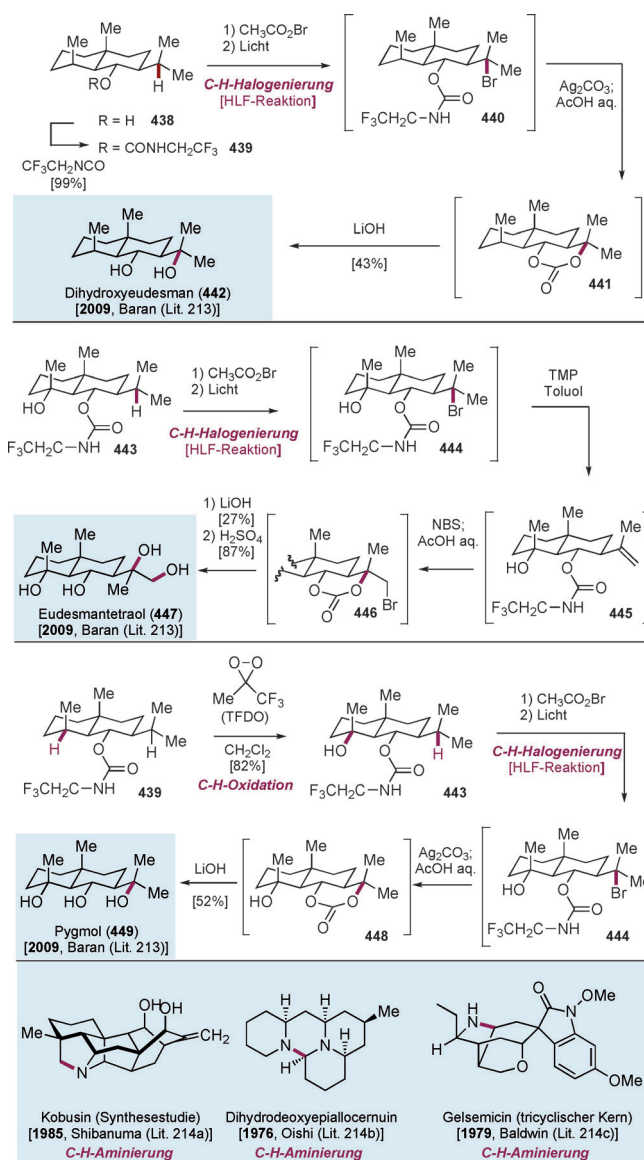


Schema 88. Totalsynthese von (-)-N-Methylwelwitindolinon-C-isothiocyanat (435) und (-)-N-Methylwelwitindolinon-C-isonitril (436).

der Synthese von (-)-435 und vollendete auch die Totalsynthese von (-)-N-Methylwelwitindolinon-C-isonitril (436).^[210b] Eine der Modifizierungen betraf den C-H-Aminierungsschritt, wobei die Verwendung des C10-deuterierten Carbamats [D]-432 die direkte Aminierung der C10-H-Bindung durch den kinetischen Isotopeneffekt von Deuterium verhindern sollte. Tatsächlich verlief die C-H-Aminierung von [D]-432 erfolgreich und führte mit bis zu 60 % Ausbeute zum gewünschten Produkt 434.

4.4 C-H-Oxidationen durch HLF- und Suárez-Reaktionen

2008 erweiterten Baran et al. die Anwendbarkeit von HLF-Reaktionen auf die Synthese, indem sie eine Herstellungsmethode für 1,3-Diole entwickelten (insgesamt eine C-H-Oxidation)^[212] und später über die Synthese von Eudesman-Terpenen durch ortsspezifische C-H-Oxidationen berichteten (Schema 89).^[213] Ihre „zweiphasige“ Methode zur Synthese von Terpenen beruhte auf der Terpenbiosynthese, die in zwei getrennten Phasen abläuft: einer „Cyclase-Phase“ und einer „Oxidase-Phase“. Die Synthese begann mit dem Aufbau des Kohlenstoffgerüsts einer bestimmten Terpenfamilie (Cyclase-Phase), das anschließend durch aufeinander folgende C-H-Oxidationen funktionalisiert wurde und so den Zugang zu höher oxidierten Verbindungen der Reihe ermöglichte (Oxidase-Phase). Beispielsweise wurde für die Synthese von Dihydroxyeudesman (442) das leicht herstellbare Dihydrojunenol (438) in das Carbamat 439 überführt, aus dem durch N-Bromierung und Bestrahlen mit Licht über eine HLF-Reaktion (C-H-Halogenierung) die Zwischenverbindung 440 erhalten wurde. Die anschließende Umsetzung des Bromids 440 mit Ag₂CO₃ induzierte die Cyclisierung zum Carbonat 441, dessen Hydrolyse Dihydroxyeudesman (442)

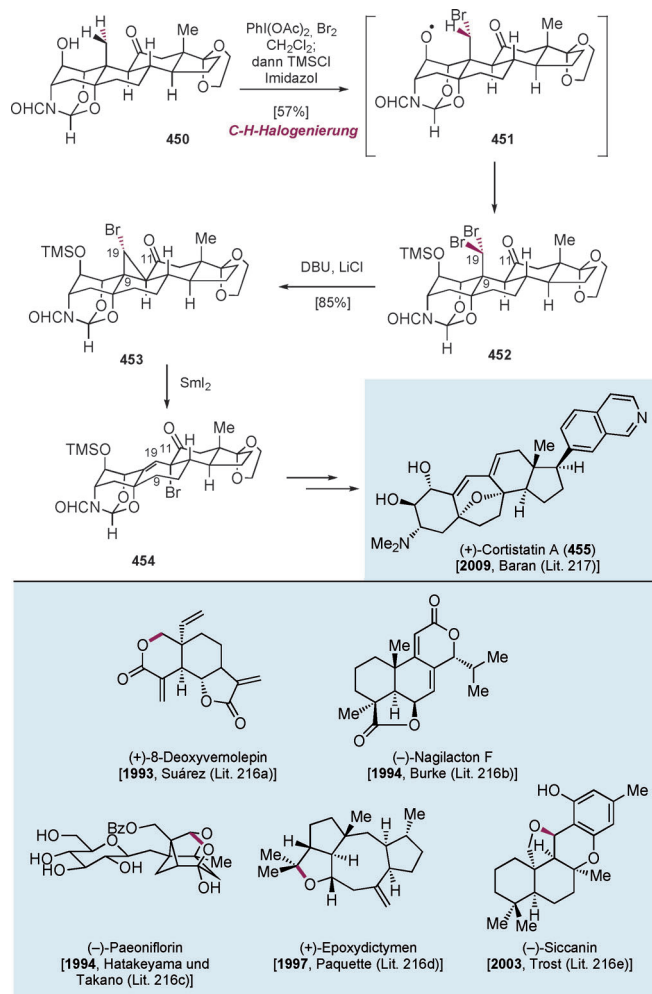


Schema 89. C-H-Hydroxylierung durch HLF-Reaktion: Anwendung in der Naturstoffsynthese.^[214]

lieferte; damit resultierte insgesamt eine C-H-Hydroxylierung. Mit dieser „Oxidase-Phase“ wurden vier Terpene mit unterschiedlichen Oxidationsstufen synthetisiert, darunter Eudesmantetraol (447) und Pygmal (449) (Schema 89).

Suárez et al. modifizierten die HLF-Reaktion 1985, sodass die Verwendung von PhI(OAc)₂ in Gegenwart von Iod unter Bestrahlung mit einer Wolframlampe neutralere Bedingungen ermöglichte.^[215] Diese (auch als Suárez-Reaktion bezeichnete) Modifizierung der HLF-Reaktion hat ihren Nutzen in einer Reihe von Steroidsynthesen bewiesen. Eine Erweiterung der Reaktion ist die Herstellung von Alkoxy-Radikalen aus Alkoholen, die in der Naturstoffsynthese vielfach Anwendung gefunden hat (Schema 90).^[216]

In einer Arbeit von 2008 bewies die Arbeitsgruppe von Baran den Nutzen der Suárez-Reaktion in der Totalsynthese von (+)-Cortistatin A (455), einem wirksamen Angiogenesehemmer.^[217] Diese Verbindung wurde wegen ihrer faszinie-

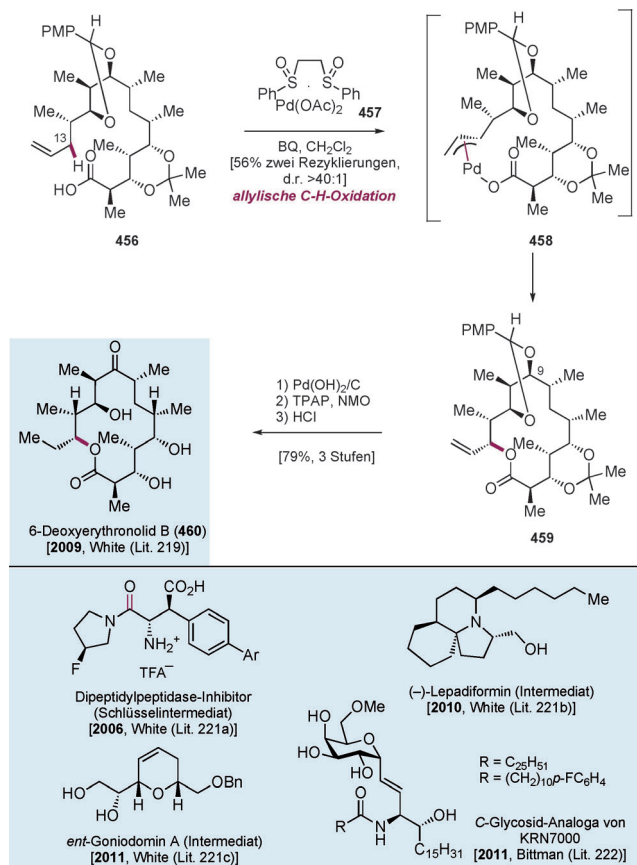


Scheme 90. Die Suárez-Reaktion in der Naturstoffsynthese.

renden Struktur und interessanten biologischen Wirkung bisher von etlichen Chemikern synthetisiert.^[218] Baran et al. planten, den Siebenring in **455** durch Ringerweiterung eines Sechsrings, wie er in einem preiswerten Steroid vorliegt, und nachfolgende Reaktionen der funktionellen Gruppen aufzubauen. Dazu wurde der aus käuflichem Prednison in sieben Stufen hergestellte Alkohol **450** mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, Br_2 , TMSCl und Imidazol unter Bestrahlung mit Licht durch doppelte C-H-Bromierung (Suárez-Reaktion) zum Dibromid **452** umgesetzt (57% Ausbeute). Dieses reagierte mit DBU und LiCl zum Cyclopropan **453**, dessen nachfolgende Ringöffnung und Isomerisierung mit SmI_2 das Cycloheptyl- α -bromketon **454** lieferte. Mit einigen weiteren Umsetzungen von **454** war die Semisynthese von Cortistatin A (**455**) beendet.

4.5. Metallkatalysierte allylische C-H-Aminierung und C-H-Oxidation

2009 beschrieben White et al. die Anwendung der von ihnen entwickelten Methode der allylischen C-H-Oxidation auf die Synthese von 6-Desoxyerythronolid B (**460**; Schema 91).^[219] Solche Polyketid-Makrolidantibiotika sind

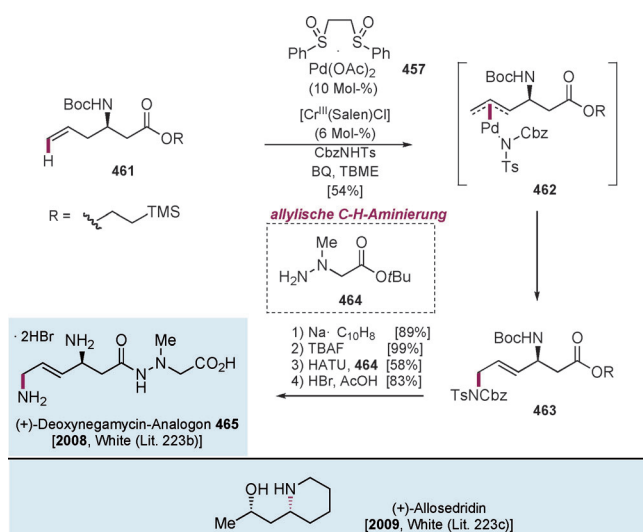


Scheme 91. Anwendung der allylischen C-H-Oxidation auf die Totalsynthese von Naturstoffen.

für Syntheschemiker interessant, weil sie viele Chiralitätszentren und einen Makrocyclus enthalten und beide wichtige Ziele in der Methodenentwicklung sind. Es wurden zwar zahlreiche Totalsynthesen solcher Makrolide beschrieben,^[220] aber die bekannten Strategien beruhten meist auf der Synthese von ω -Hydroxysäuren, die in einem späten Synthesestadium makrocyclisiert wurden. Die Arbeitsgruppe von White verfolgte stattdessen einen strategischen Bindungsbruch des Makrolids **460** zu einer Alkensäure, sodass eine intramolekulare C-H-Oxidation in einer späten Synthesestufe erforderlich wurde. Zunächst wurde die Vorstufe **456** der C-H-Oxidation durch gut bekannte Methoden der Polyketidsynthese (z. B. die Evans-Aldolreaktion und die diastereoselektive Reduktion von Ketongruppen) in 18 Stufen hergestellt. Die anschließende intramolekulare C-H-Oxidation/Makrocyclisierung dieser linearen Vorstufe mit dem stabilen Palladiumkatalysator **457** und Benzochinon als Oxidationsmittel führte über das π -Allylpalladiumcarboxylat **458** zu dem 14-gliedrigen Makrolid **459**, das nach zweimaliger Rückgewinnung der Ausgangsverbindung in 56% Ausbeute und fast vollständig chemo-, regio- und stereoselektiv erhalten wurde. Nach Hydrierung des terminalen Alkens und Abspaltung der *p*-Methoxyphenylmethyl(PMP)-Acetalgruppe mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, gefolgt von selektiver Oxidation des C9-Alkohols und Entfernung der Acetonid-Schutzgruppe war die Synthese von (-)-6-Desoxyerythronolid B (**460**) in 22 Stufen und mit 7.8%

Gesamtausbeute beendet. Diese Synthese bietet nicht nur einen neuen Zugang zu Makroliden, sondern ermöglicht auch die C-H-Funktionalisierung einer komplizierten Verbindung in einem späten Synthesestadium. Darüber hinaus nutzten White et al. die allylische C-H-Oxidation für die Synthese einer wichtigen Zwischenverbindung für einen Dipeptidyl-peptidase-Inhibitor und für formale Synthesen von Lepidiformin und *ent*-Goniodomin A.^[221] Bittman et al. berichteten 2011 über die Synthese von KRN7000-C-Glycosid-Analoga durch allylische C-H-Oxidation.^[222]

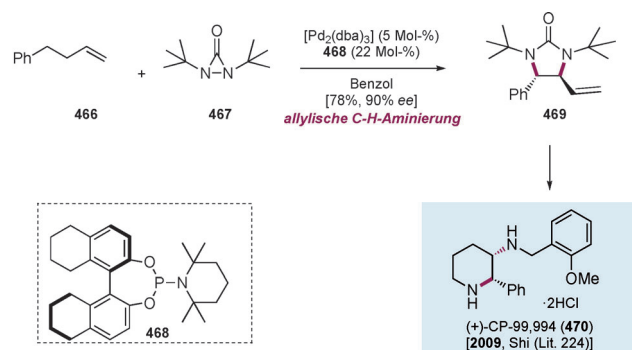
Das oben beschriebene System für die allylische C-H-Oxidation kann auch für die C-H-Aminierung genutzt werden. 2008 entwickelten White et al. eine katalytische intermolekulare lineare allylische C-H-Aminierung^[223a] und wendeten sie auf die Synthese des (+)-Desoxyne-gamycin-Analogons **465** an (Schema 92). Der Ester **461** reagierte mit *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*p*-toluolsulfonamid (CbzNHTs) in



Schema 92. Allylische C-H-Aminierung: Anwendung auf die Synthese des (+)-Desoxyne-gamycin-Analogons (**465**) und von (+)-Allosedridin.

Gegenwart von 10 Mol-% Bissulfoxid/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 6 Mol-% des Komplexes $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{Salen})\text{Cl}]$ und 2.0 Äquiv. Benzochinon in *tert*-Butylmethylether (TBME) mit 54% Ausbeute zum Amin **463**. Nach Abspaltung der Tosyl- und Trimethylsilyl-ethylgruppen, nachfolgender Kondensation mit **464** und Umsetzung mit Säure war die Synthese des (+)-Desoxyne-gamycin-Analogons **465** beendet.^[223b]

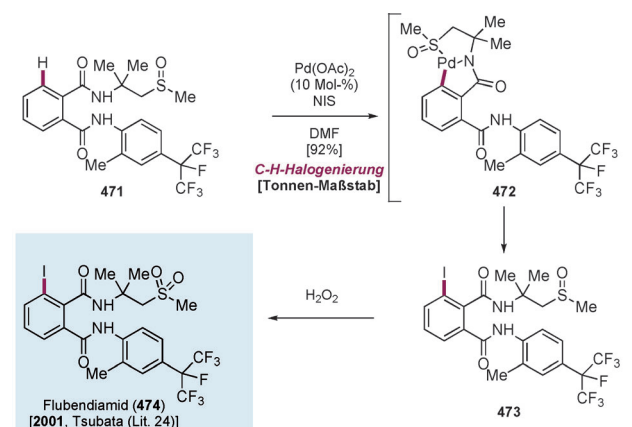
2009 berichteten Shi et al. über eine enantioselektive Synthese von (+)-CP-99,994 (**470**) durch allylische C-H-Aminierung (C-H-Diaminierung).^[224] Sie entdeckten, dass terminale Alkene wie **466** am allylischen und am homoallylischen Kohlenstoffatom zum vicinalen Diamin **469** aminiert werden können (Schema 93).^[225] Zudem entstand das Produkt in Gegenwart des chiralen Phosphoramidits **468** mit hoher Enantioselektivität. Die weitere Funktionalisierung des Harnstoffderivats **469** führte in 13 Stufen und mit 20% Gesamtausbeute zu (+)-CP-99,994 (**470**).



Schema 93. Enantioselektive allylische C-H-Aminierung: Synthese von (+)-CP-99,994 (**470**) durch Shi.

4.6. Metallkatalysierte C-H-Halogenierung und C-H-Aminierung

Tsubata et al. bei Nihon Nohyaku beschrieben 2001 die Synthese des neuen Benzoldicarbamid-Insektizids Flubendiamid (**474**), die eine aromatische C-H-Iodierung als Schlüsselschritt enthielt (Schema 94).^[24] Die ursprüngliche Synthese von **474** war wegen ihrer Länge und gefährlicher Reaktions-

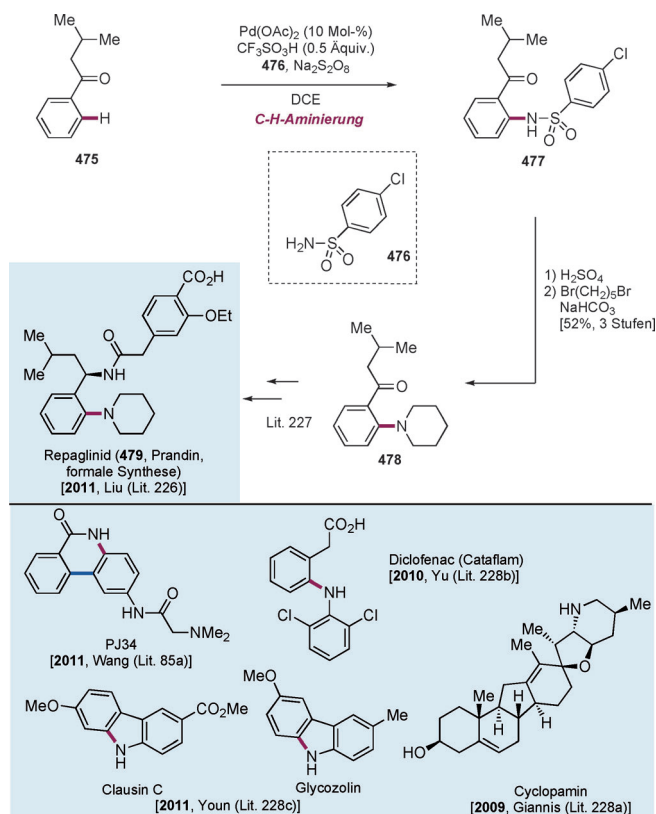


Schema 94. Industrielle Synthese von Flubendiamid (**474**) durch palladiumkatalysierte C-H-Halogenierung.

schritte (darunter eine Sandmeyer-Reaktion zur Einführung von Iod in das aromatische System) großtechnisch nur schwer durchführbar, doch die Hauptschwierigkeit wurde mit einer C-H-Iodierung in einem späten Synthesestadium gelöst. Dabei lieferte die Umsetzung des Phthalamids **471** mit *N*-Iodsuccinimid und dem Katalysator $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in DMF das gewünschte Produkt **473** in angemessener Ausbeute. Die auftretende Regioselektivität lässt sich mit der Annahme erklären, dass die Chelatisierung der Sulfoxid- und der Amidgruppe an Palladium die C-H-Palladierung an der gewünschten Position erzwingt. Die Sulfoxideinheit in **473** wurde anschließend mit Wasserstoffperoxid in das entsprechende Sulfon überführt, womit die kurze Synthese von Flubendiamid (**474**) beendet war. Später wurde der Syntheseweg industrialisiert, und 2007 kam das Insektizid **474** auf den Markt. 2010 wurde es im 100-Tonnen-Maßstab produziert

und gehörte zu den zehn meistverkauften Insektiziden weltweit. Auch wenn die Verbindung kein pharmazeutischer Wirkstoff ist, wurde sie hier als Meilenstein auf dem Gebiet der C-H-Funktionalisierung vorgestellt.

2011 berichteten Liu et al. über eine palladiumkatalysierte *ortho*-C-H-Aminierung (Amidierung) aromatischer Ketone, die sie auf die Synthese von Repaglinid (**479**; Prandin; Scheme 95), einen Wirkstoff gegen Typ-II-Diabetes, anwendeten.^[226] Dazu wurde das Keton **475** mit dem Sulfonamid



Scheme 95. Palladiumkatalysierte intramolekulare C-H-Aminierung: Anwendung auf die Synthese biologischer aktiver Verbindungen.

476 in Gegenwart von Pd(OAc)_2 als Katalysator, Trifluormethansulfonsäure und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ zum *ortho*-Amidierungsprodukt **477** verknüpft. Die Abspaltung der 4-Chlorbenzolsulfonamidgruppe und nachfolgende Alkylierung mit 1,5-Dibrompentan führte mit 52% Ausbeute über drei Stufen zum Amin **478**, das wie bereits beschrieben^[227] in Repaglinid (**479**) überführt wurde.

Ähnliche palladiumkatalysierte intermolekulare Aminierungen haben auch andere Arbeitsgruppen für die Synthese von PJ34 (siehe Abschnitte 3 und 3.1.4, Scheme 28),^[85a] den Carbazolalkaloiden Clausin C und Glycozolin, Diclofenac und Cyclopamin genutzt.^[228]

4.7. C-H-Oxidation am N-substituierten Kohlenstoffatom

Zwischen 2008 und 2010 berichteten Baran et al. über die erste Synthese der dimeren Pyrrolimidazol-Alkaloide Axinellamin A (**485**) und B (**486**), Massadinchlorid, Massadin und Palau'amin (**490**) (Schema 96).^[229] Das von Sheuer et al. 1993 isolierte Palau'amin (**490**) hat wegen seiner komplexen Struktur bei Synthesechemikern großes Interesse gefunden, doch trotz intensiver Bemühungen in vielen Arbeitsgruppen^[230] war die Totalsynthese von **490** oder verwandten Verbindungen vorher noch nicht beschrieben worden. Auch wenn die Synthese der Pyrrolimidazol-Alkaloide viele Puzzleteile und interessante Schritte enthält, konzentriert sich dieser Aufsatz auf eine wichtige Reaktion in diesen Synthesen: die C-H-Oxidation an einem Kohlenstoffatom, das ein Stickstoffatom trägt (Schema 96).

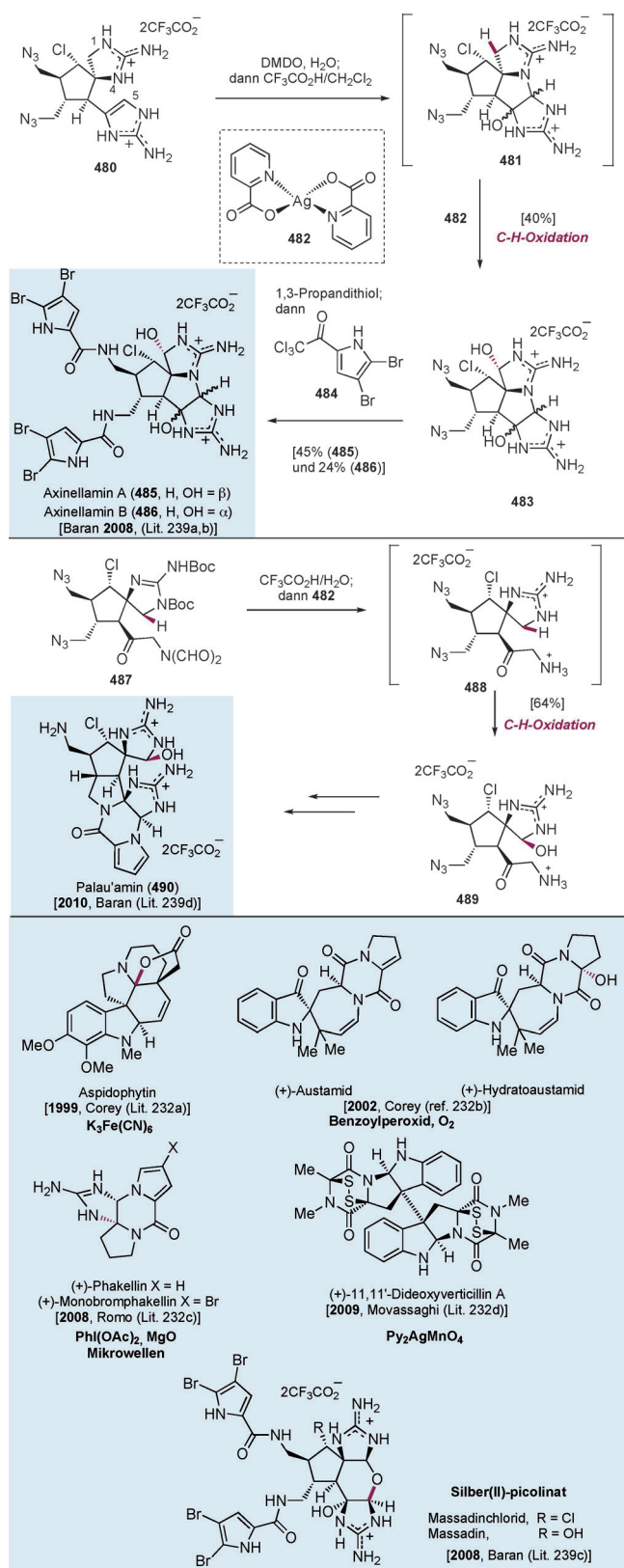
Ausgehend von der spirocyclischen Guanidinium-Zwischenstufe **480** erforderte der Zugang zu den Naturstoffen **485** und **486** einen höheren Oxidationszustand an den Positionen C1 und C5. Die Oxidation der Aminoimidazoleinheit gelang mit Dimethyldioxiran (DMDO), ihr folgte ein nucleophiler Angriff des Guanidin-Stickstoffatoms, der den Tetracyclus **481** als Gemisch aus zwei Diastereomeren lieferte. Nach eingehenden Untersuchungen führte die C-H-Oxidation der C1-Methylengruppe mit einem Überschuss Silber(II)-picolinat (**482**)^[231] zu einem Gemisch der gewünschten Verbindungen **483** (40% Ausbeute aus **480**). Diese wurden durch Reduktion der Azidgruppen und anschließende Verknüpfung mit zwei Brompyrroleinheiten in die Axinellamine A (**485**) und B (**486**) überführt.^[239a,b] Bei der Synthese von Palau'amin (**490**) erfolgte die Hydroxylierung der C1-Methylengruppe im Spirocyclus **487** mit dem gleichen Oxidationsmittel; das Produkt **489** führte schließlich zur ersten Totalsynthese von Palau'amin (**490**).^[239d]

Schema 96 enthält weitere Beispiele für C-H-Oxidationen an einem stickstoffsubstituierten Kohlenstoffatom in der Naturstoffsynthese, die mit einem Oxidationsmittel in stöchiometrischer Menge (außer Chromoxidantien) durchgeführt werden.^[232]

In vielen weiteren Synthesen strukturell komplexer Verbindungen wurden C-H-Oxidationen oder C-H-Aminierungen als wichtige Reaktionen zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen genutzt. Beispiele hierfür sind in Schema 97 zusammengestellt.^[233]

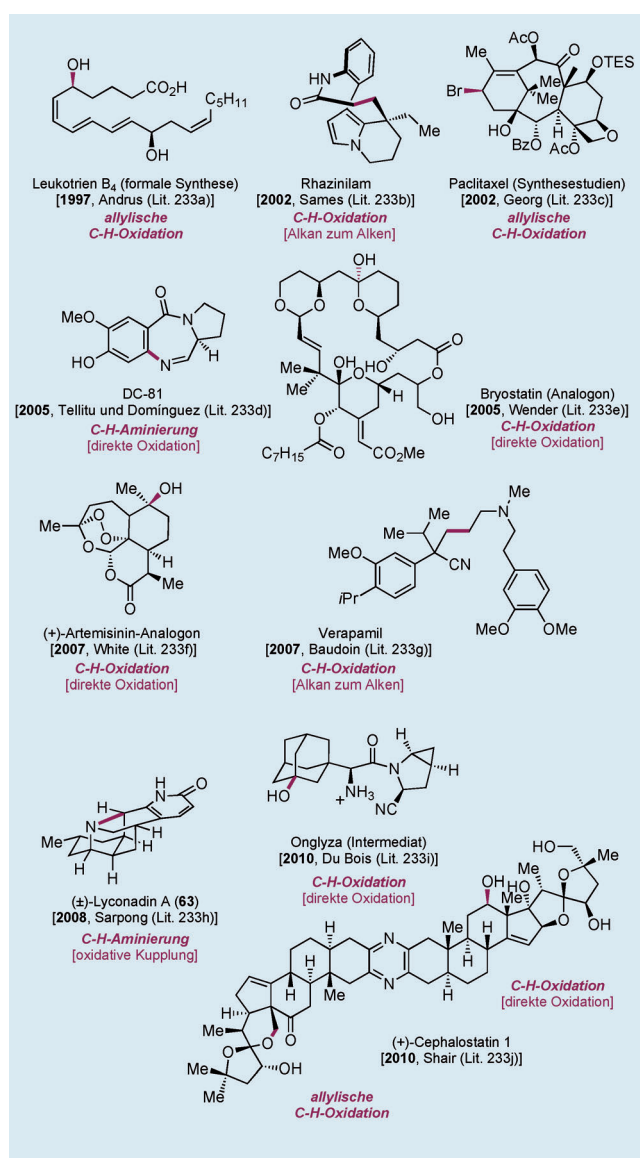
4.8. C-H-Borylierung

Die direkte Borylierung von C-H-Bindungen^[234] ist eine direkte und wertvolle Methode in der organischen Synthesechemie, weil sich das Reaktionsprodukt in der vielseitigen palladiumkatalysierten Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung einsetzen lässt. Die Gesamtreaktion ist demnach die Umwandlung einer C-H-Bindung in eine C-C-Bindung. Es gibt zwar viele Arten von C-H-Bindungen (z. B. von Arenen, Alkenen und Alkanen), die eine C-H-Borylierung eingehen können, aber auch zunehmende Anforderungen, Boratome in C-H-Bindungen von komplexen Naturstoffen und Pharmazeutika einzuführen, wofür milde Reaktionsbedingungen, Verein-



Schema 96. C-H-Oxidation eines N-substituierten Kohlenstoffatoms in der Naturstoffsynthese.

barkeit mit funktionellen Gruppen und Ortsspezifität unerlässlich sind. Die bisher am häufigsten genutzte Art der



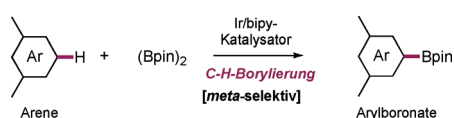
Schema 97. Durch C-H-Oxidation oder C-H-Aminierung synthetisierte Verbindungen.

Umwandlung von C-H- in C-B-Bindungen ist die aromatische C-H-Borylierung und zum Teil die Alken-C-H-Borylierung mit Iridiumkatalysatoren. Erste Arbeiten zu dieser Reaktion erschienen 1999, als Smith et al. eine iridiumkatalysierte C-H-Borylierung von Benzol mit Pinacolboran entdeckten.^[235] Danach berichteten Hartwig et al. über eine rhodiumkatalysierte C-H-Borylierung von Alkanen und Arenen.^[236] Beide Arbeitsgruppen beschrieben 2000 ähnliche Borylierungsreaktionen mit Rhodiumkatalysatoren.^[237] Allerdings erforderten diese ersten Reaktionen Bedingungen wie 1) einen Überschuss der Substrate (≈ 60 Äquivalente), 2) die Verwendung instabiler Katalysatoren mit begrenztem Umsatz und 3) hohe Temperaturen zwischen 150 und 200°C.

2002 führten die gemeinsamen Arbeiten von Hartwig, Miyaura und Ishiyama zu einer regioselektiven C-H-Borylierung von Arenen mit einem Ir/bipy-Katalysatorsystem.^[238] Die Reaktion verlief bei 80°C mit 58–95 % Ausbeute zu den

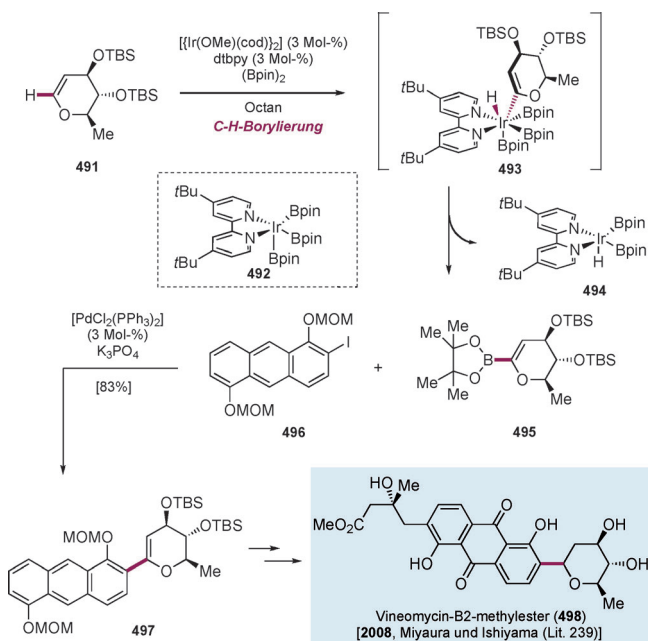
borylierten Arenen; darüber hinaus lieferte sie sogar bei Raumtemperatur mit bemerkenswert hohen Umsatzzahlen (8000 Umsätze) und gesenkter Arenbeladung (≈ 2.0 Äquivalente) Produkte, wenn als Ligand 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (dtbpy) verwendet wurde. Die Selektivität der Borylierung hing stark von den sterischen Gegebenheiten des Substrats ab, daher ergab die Reaktion im Allgemeinen Gemische *para*- und *meta*-borylierter Arene (Verhältnis *para*/*meta* = 1:2).

Diese aromatische C-H-Borylierung ist für die Synthese nützlich, denn *meta*-substituierte Benzolderivate sind mit anderen Methoden wie der elektrophilen aromatischen Substitution oder der durch dirigierende Gruppen gestützten C-H-Funktionalisierung nur schwer erhältlich. Die Ir-katalysierte C-H-Borylierung hat daher großes Interesse bei Synthesechemikern gefunden, sie wird heute oft als „Hartwig-Miyaura-Borylierung“ bezeichnet (Schema 98). Erst kürzlich haben mehrere Chemiker die Totalsynthese strukturell komplexer Naturstoffe mit dieser Ir-katalysierten Reaktion als Schlüsselschritt beschrieben.



Schema 98. Iridiumkatalysierte aromatische C-H-Borylierung.

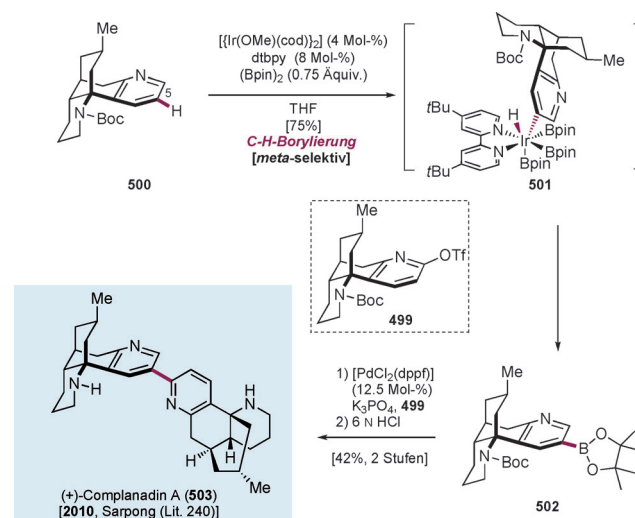
Dazu gehört eine 2008 erschienene Arbeit, in der Miyaura, Ishiyama et al. die von ihnen entwickelte C-H-Borylierungsmethode auf die Synthese von Vineomycin-B2-methylester (**498**; Schema 99) anwendeten.^[239] In Gegenwart des Katalysators $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})_2]/\text{dtbpy}$ fand die C-H-Borylierung des Dihydropyrans **491** selektiv an der γ -Position statt und führte mit ausgezeichnete Ausbeute zum Boronat **495**.



Schema 99. Totalsynthese von Vineomycin-B₂-methylester (**498**).

Dabei entsteht vermutlich aus **491**, B_2pin_2 und $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})_2]/\text{dtbpy}$ die Ir^V-Verbindung **493**, die danach reduktiv das Vinylboronat **495** eliminiert. Durch oxidative Addition von $(\text{Bpin})_2$ an das Iridiumhydrid **494** und nachfolgende reduktive Eliminierung von HBpin kann der aktive Katalysator **492** regeneriert werden. Das Boronat **495** (1.1 Äquiv.) wurde anschließend mit dem Aryliodid **496** über eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zu **497** verknüpft (83 % Ausbeute bezogen auf **496**). Nach weiteren Umsetzungen war die Totalsynthese von Vineomycin-B2-methylester (**498**) beendet.

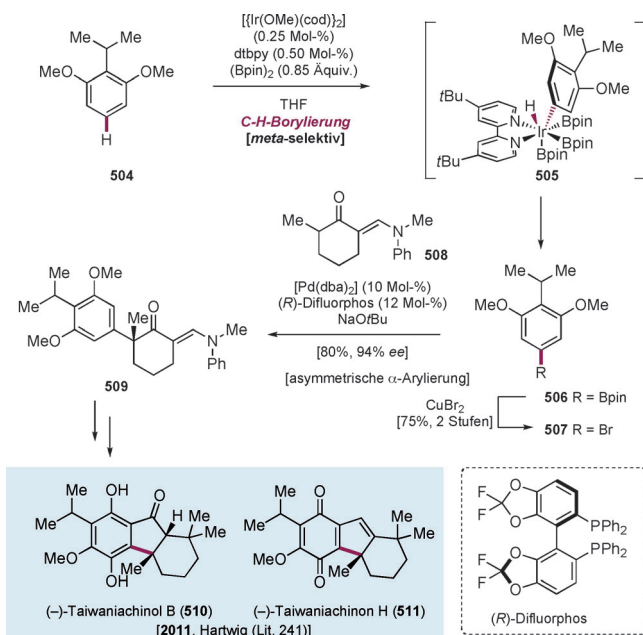
2010 beschrieben Sarpong et al. eine gut durchdachte Anwendung der C-H-Borylierung auf die Synthese des unsymmetrischen Lycopindimers (+)-Complanadin A (**503**; Schema 100).^[240] Das aus **499** durch Abspaltung der Triflatgruppe leicht erhältliche Pyridinderivat **500** wurde unter den



Schema 100. Totalsynthese von (+)-Complanadin A (**503**).

Standardbedingungen der Hartwig-Miyaura-C-H-Borylierung umgesetzt, die das Boronat **502** als einziges Regioisomer (an der C3-Position des Pyridinrings) mit 75 % Ausbeute ergaben. Diese Regioselektivität entsprach derjenigen, die Miyaura und Hartwig bei der Pyridinfunktionalisierung bemerkt hatten und schien überwiegend durch sterische Faktoren bestimmt zu sein. Die anschließende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von **502** mit dem Triflat **499** führte in insgesamt acht Stufen zu Complanadin A (**503**). Diese Strategie bietet die Möglichkeit, viele Lycopin-Analoga und ihre Derivate sowie symmetrische und unsymmetrische Lycopindimere zu synthetisieren.

Hartwig et al. nutzten für die Synthese von (–)-Taiwanichinol B (**510**) und der analogen Verbindung (–)-Taiwanichinon H (**511**) die von ihnen entwickelten Methoden der iridiumkatalysierten C-H-Borylierung und der palladiumkatalysierten asymmetrischen α -Arylierung (Schema 101). Ihre Synthese begann mit der C-H-Borylierung des Arens **504**, der eine Bromierung des erhaltenen Boronatesters **506** mit Kupferbromid folgte. Im Allgemeinen erfolgt die elektrophile aromatische Bromierung in *ortho*-Stellung zu den beiden

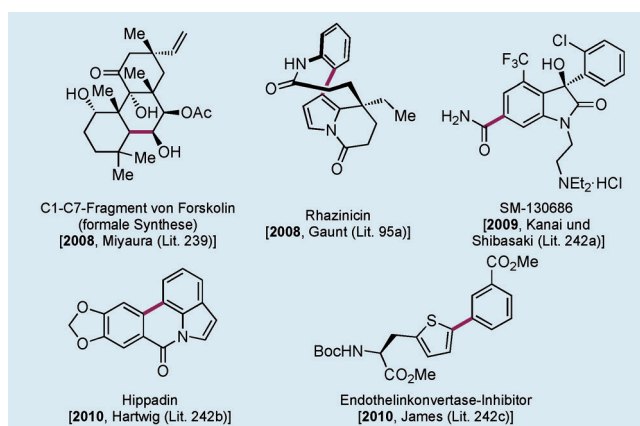


Scheme 101. Totalsynthesen von (-)-Taiwaniachinon H (511) und (-)-Taiwaniachinon B (510) durch iridiumkatalysierte C-H-Borylierung und palladiumkatalysierte asymmetrische α -Arylierung.

Methoxygruppen, aber mit einer zweistufigen Bromierungssequenz wurde diese unerwünschte Regioselektivität umgangen (75 % Ausbeute der Eintopfreaktion im Gramm-Maßstab). Durch anschließende enantioselective α -Arylierung des Cyclohexanons **508** mit dem Arylbromid **507** in Gegenwart des Katalysators $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/(\text{R})$ -Difluorophos entstand das α -Arylcyclohexanon **509** mit 80 % Ausbeute und 94 % *ee*. Ausgehend von dieser Zwischenverbindung gelang die erste enantioselective Totalsynthese von **510** und **511** in insgesamt zehn bzw. zwölf Stufen.^[241]

Weitere bemerkenswerte Leistungen unter Anwendung der aromatischen C-H-Borylierung sind die formale Synthese von Forskolin durch Miyaura,^[239] die Totalsynthese von Rhazinin durch Gaunt,^[95a] die Synthese von SM-130686 durch Kanai und Shibasaki, die Totalsynthese von Hippadin durch Hartwig sowie die Synthese eines Endothelinkonvertase-Inhibitors durch James (Schema 102).^[242]

Im diesem Abschnitt wurde die Synthese strukturell komplexer Naturstoffe durch C-H-Borylierung, insbesondere die iridiumkatalysierte Borylierung von Arenen, beschrieben. In jüngster Zeit haben viele Arbeitsgruppen weitere Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, noch mehr Katalysatoren zu entwickeln, die Reaktionsbedingungen zu optimieren und das Substratspektrum zu erweitern (auch auf nicht-aromatische Substrate). Wir gehen davon aus, dass diese iridiumkatalysierte Reaktion oder C-H-Borylierungen, die noch entdeckt werden müssen, in naher Zukunft zu weiteren durchdachten strategischen Bindungsbrüchen in der retrosynthetischen Analyse führen.



Scheme 102. Synthesen biologisch aktiver Verbindungen durch C-H-Borylierung.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Aufsatz haben wir Synthesen von Naturstoffen und Pharmazeutika beschrieben, die durch die Entwicklung von C-H-Funktionalisierungsmethoden ermöglicht wurden und von historischen Meilensteinen bis hin zu jüngsten Errungenschaften reichen. Wir haben versucht, diese C-H-Funktionalisierungen in breite Kategorien zu unterteilen, aber sehr wahrscheinlich werden künftige Entwicklungen auf diesem Gebiet die hier beschriebenen Definitionen, Klassifizierungen und Konzepte widerlegen. Die vorgestellten Konzepte und Kategorien müssen als solche nicht unbedingt einem praktischen Zweck dienen, solange die Methoden der C-H-Funktionalisierung weiterhin wirksame Mittel im Hinblick auf eine ideale Synthese sind.

Anzumerken ist, dass dieser Aufsatz nicht auf Methoden der C-H-Funktionalisierung eingeht, die nicht zielgerichtet sind. Obwohl das Gebiet der übergangsmetallkatalysierten C-H-Aktivierung in jüngster Zeit gewaltige Fortschritte gemacht hat und diese Methoden in naher Zukunft zweifellos in der Synthese von biologisch wirksamen Verbindungen verwendet werden, muss sich ihr wahrer Nutzen als Synthesemethode erst noch erweisen.

Das Streben nach der „idealen Synthese“ durch Funktionalisierung von C-H-Bindungen ist für uns ein Mittel zu erkennen, welche Anforderungen an die heutige Synthesemethodik tatsächlich gestellt werden. Nach und nach wird es möglich sein, für eine bestimmte Zielverbindung, von der wir ohne die Vorstellung einer C-H-Funktionalisierung nicht einmal träumen könnten, eine unkonventionelle, aber direkte retrosynthetische Analyse vorzuschlagen. Die nächste Generation der organischen Synthesechemie durch C-H-Funktionalisierung hat gerade erst begonnen.

Diese Arbeit wurde durch das Funding Program for Next Generation World-Leading Researchers der JSPS (220GR049 an K.I.) und durch Grants-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas „Molecular Activation Directed toward Straightforward Synthesis“ (23105517 an J.Y.) der MEXT gefördert. Wir danken Miho Toyoshima für den Entwurf des

Vortitels sowie Yoshihiro Ishihara für fruchtbare Diskussionen und kritische Anmerkungen.

Eingegangen am 1. März 2012

Online veröffentlicht am 7. August 2012

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; b) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013; c) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; d) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [2] a) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013; b) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866.
- [3] a) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731; b) S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495.
- [4] a) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861; b) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417; c) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704; d) „Functionalization of Carbon-Carbon Bonds Through Transition Metal Carbenoid Insertion“: H. M. L. Davies, A. R. Dick in *C-H Activation*, Top. Curr. Chem. (Hrsg.: J.-Q. Yu, Z. Shi), Springer, Berlin, **2010**, S. 347; e) P. Herrmann, T. Bach, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2022.
- [5] a) B. C. G. Söderberg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 727; b) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061; c) F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926.
- [6] a) „C-H transformation at Unfunctionalized Alkanes“: *Handbook of C-H transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 497; b) Y. Ishihara, P. S. Baran, *Synlett* **2010**, 12, 1733.
- [7] a) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864.
- [8] Typische Beispiele: a) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300; b) R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112; c) F. Kakiuchi, T. Kochi, H. Mutsutani, N. Kobayashi, S. Urano, M. Sato, S. Nishiyama, T. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11310.
- [9] a) W. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976; b) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885.
- [10] a) P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; c) C. G. Hartung, V. Snieckus in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 330–367; d) T. Macklin, V. Snieckus in *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 106–118.
- [11] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- [12] a) P. Baumeister, G. Seifert, H. Steiner, European Patent EP584043, **1994**; b) B. A. Anderson, L. M. Becke, R. N. Booher, M. E. Flaugh, N. K. Harn, T. J. Kress, D. L. Varie, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8634; c) K. Eicken, H. Rang, A. Harreus, N. Götz, E. Ammermann, G. Lorentz, S. Strathmann, German Patent DE19531813, **1997**; d) K. Eicken, M. Rack, F. Wetterich, E. Ammermann, G. Lorentz, S. Strathmann, German Patent DE19735224, **1999**; e) A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2004**, 82(36), 49–58.
- [13] a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119; b) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633.
- [14] A. H. Janowicz, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352.
- [15] N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles* **1982**, *17*, 235.
- [16] a) N. F. Gol'dshleger, V. V. Es'kova, A. E. Shilov, A. A. Shteinman, *Zh. Fiz. Khim.* **1972**, *46*, 1353; b) L. T. Scott, G. J. DeCicco, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322; c) D. E. Ames, D. Bull, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 383; d) Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327; e) L. N. Lewis, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728; f) R. F. Jordan, D. F. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 778; g) E. J. Moore, W. R. Pretzer, T. J. O'Connell, J. Harris, L. LaBounty, L. Chou, S. S. Grimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5888; h) T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740; i) H. M. L. Davies, T. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075; j) T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467; k) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868; l) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995; m) C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598; n) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056; o) R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7192; p) siehe Lit. [8a]; q) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346; r) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450; s) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154; t) R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973; u) D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066; v) X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634; w) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172; x) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783; y) B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882; z) D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315.
- [17] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [18] a) A. J. Hutchison, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6786; b) P. S. Baran, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7904.
- [19] a) N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798; b) A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510; Synthese von (–)-Tetrodotoxin der zweiten Generation (39 Stufen): c) T. Nishikawa, D. Urabe, M. Isobe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782; erste Synthese von racemischem Tetrodotoxin (29 Stufen): d) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219.
- [20] a) M. Ichikawa, M. Takahashi, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16553; b) A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6316.
- [21] a) N. K. Garg, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13179; b) D. Mandal, A. D. Yamaguchi, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19660.
- [22] E. M. Stang, M. C. White, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 547.
- [23] W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076.
- [24] H. Kodama, T. Katsuhira, T. Nishida, T. Hino, K. Tsubata, Patent WO2001083421A1, **2001**.
- [25] D. R. Gauthier, Jr., J. Limanto, P. N. Devine, R. A. Desmond, R. H. Szumigala, Jr., B. S. Foster, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5938.

- [26] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) „Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide“: *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219 (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, Berlin, **2002**.
- [27] a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029.
- [28] A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961.
- [29] a) G. Bringmann, J. R. Jansen, H.-P. Rink, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 917; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 913; neuere Übersicht zur atropselektiven Totalsynthese von axial chiralen Biaryl-Naturstoffen: b) G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.
- [30] Diese verläuft im Allgemeinen mit niedrigen Ausbeuten (< 15%) und nicht chemo- und regioselektiv.
- [31] a) T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3568; b) T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004; c) P. P. Deshpande, O. R. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6313.
- [32] a) G. Bringmann, H. Reuscher, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5294; b) G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643; c) A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, S. P. Joshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4045; d) T. Harayama, H. Yasuda, *Heterocycles* **1997**, *46*, 61; e) siehe Lit. [31b]; f) G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497; g) G. Qabaja, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7187; h) G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Mühlbacher, *Chem. Commun.* **2001**, 761; i) G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595; j) G. Bringmann, D. Menche, J. Mühlbacher, M. Reichert, N. Saito, S. S. Pfeiffer, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833; k) G. A. Molander, K. M. George, L. G. Monovich, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9533; l) H. Abe, S. Takeda, T. Fujita, K. Nishioka, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2327; m) K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3939; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3871; n) H. Abe, K. Nishioka, S. Takeda, M. Arai, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3197; o) H. Abe, T. Fukumoto, K. Nishioka, M. Arai, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Heterocycles* **2006**, *69*, 217; p) S. Takeda, H. Abe, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 396; q) H. Abe, T. Fukumoto, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Heterocycles* **2007**, *74*, 265; r) H. Abe, T. Fukumoto, Y. Horino, T. Harayama, *Heterocycles* **2010**, *82*, 851; s) J. R. Butler, C. Wang, J. Bian, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9956.
- [33] T. Harayama, H. Akamatsu, K. Okamura, T. Miyagoe, T. Akiyama, H. Abe, Y. Takeuchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 523.
- [34] M. Lafrance, N. Blaqui re, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2004**, 2874.
- [35] M. C. Harris, O. Geis, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6019.
- [36] a) G. D. Cuny, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5167; b) G. D. Cuny, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8149.
- [37] R. B. Bedford, M. Betham, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9403.
- [38] J. C. Torres, A. C. Pinto, S. J. Garden, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9889.
- [39] T. Harayama, A. Hori, G. Serban, Y. Morikami, T. Matsumoto, H. Abe, Y. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 10645.
- [40] M. Leblanc, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849.
- [41] H. Tomori, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5334.
- [42] A. V. Vorogushin, A. V. Predeus, W. D. Wulff, H. J. Hansen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5826.
- [43] A. L. Bowie, Jr., C. C. Hughes, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207.
- [44] A. L. Bowie, Jr., D. Trauner, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1581.
- [45] Y. Fujiwara, I. Moritani, K. Ikegami, R. Tanaka, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 863.
- [46] a) J. A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540; b) S.-L. You, J.-B. Xia, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 165; c) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; d) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780; e) W. Han, A. R. Ofial, *Synlett* **2011**, 1951.
- [47] L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253.
- [48] D. L. Boger, M. Patel, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405.
- [49] J. Wang, M. Rosingana, D. J. Watson, E. D. Dowdy, R. P. Discordia, N. Soundarajan, W.-S. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8935.
- [50] a) R. P. Joyce, J. A. Gainor, S. M. Weinred, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1177; b) M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Jona, T. Honma, H. Morishima, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8099; c) E. M. Beccalli, M. L. Gelmi, A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6909; d) J. J. Link, M. Gallant, S. J. Danishefsky, S. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3782; e) S. Eils, E. Winterfeldt, *Synthesis* **1999**, 275; f) M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Tona, T. Honma, S. Ito, H. Morishima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5937.
- [51] B. Witulski, T. Schweikert, *Synthesis* **2005**, 1959.
- [52] B. Li gault, D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022.
- [53] a) R. B. Miller, T. Moock, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3319; b) J. Kn ll, H.-J. Kn lker, *Synlett* **2006**, 651; c) R. Forke, A. J ger, H.-J. Kn lker, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2481; d) K. K. Gruner, H.-J. Kn lker, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3902; e) B. Li gault, D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022; f) V. Sridharan, M. A. Mart n, J. C. Men ndez, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4614; g) T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4720.
- [54] a) Siehe Lit. [25]; b) M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, W. Li, D. P. Nelson, G. J. Javadi, P. G. Dormer, D. Cai, R. D. Larsen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6034; c) M. Cameron, B. S. Foster, J. E. Lynch, Y.-J. Shi, U.-H. Dolling, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 398; d) A. C. Humphries, E. Gancia, M. T. Gilligan, S. Goodacre, D. Hallett, K. J. Merchant, S. R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1518.
- [55]  bersichten zur direkten Arylierung f nfgliedriger Heteroarene mit Halogenarenen: a) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269; typische Arbeiten: b) B. Li gault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826.
- [56] W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, G. J. Javadi, D. Cai, R. D. Larsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835.
- [57] X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653.
- [58] L. Caron, L. Campeau, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4533.
- [59] a) M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570; b) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
- [60]  bersicht: D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118, zit. Lit.
- [61] a) L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020; b) siehe Lit. [16f].
- [62] K. Kim, I. Kim, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5314.
- [63] S. M. Gaulier, R. McKay, N. A. Swain, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6000.
- [64] L. Campeau, D. Stuart, J. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291.
- [65] H.-Y. Sun, S. I. Gorelsky, D. R. Stuart, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180.

- [66] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969; b) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.
- [67] D. J. Schipper, M. El-Salfiti, C. J. Whipp, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4977.
- [68] A. Larivée, J. J. Mousseau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52.
- [69] Siehe Lit. [64].
- [70] a) F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2680; b) F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2471.
- [71] a) F. Besselièvre, F. Mahuteau-Betzer, D. S. Grierson, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278; b) S. A. Ohnmacht, P. Mamone, A. J. Culshaw, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2008**, 1241; c) C. Verrier, T. Martin, C. Hoarau, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383; d) T. Martin, C. Laguerre, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3690.
- [72] Ausgewählte Beispiele für C-H-Arylierungen mit universellen Katalysatoren: a) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404; b) T. Yoshizumi, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1598; c) H.-Q. Do, R. M. K. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185; d) J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858; e) N. Yoshikai, A. Matsumoto, J. Norinder, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925.
- [73] a) J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733; b) T. Yamamoto, K. Muto, M. Komiyama, J. Canivet, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113; c) K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169.
- [74] Uloric ist der Handelsname in den Vereinigten Staaten. In der EU heißt es Adenuric, in Indien Febutaz und in Japan Feburic.
- [75] J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20.
- [76] S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387.
- [77] G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.
- [78] A. M. Berman, J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14926.
- [79] a) M. Wasa, B. T. Worrell, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1275; b) P. Guo, J. M. Joo, S. Rakshit, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16338.
- [80] M. Ye, G.-L. Gao, A. J. F. Edmunds, P. A. Worthington, J. A. Morris, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19090.
- [81] a) „Chelation-Assisted Arylation via C-H Bond Cleavage“: L. Ackermann in *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35; b) T. Satoh, M. Miura, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 61; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- [82] S. G. Ouellet, A. Roy, C. Molinaro, R. Angelaud, J.-F. Marcoux, P. D. O'Shea, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1436.
- [83] L. Ackermann, R. Vicente, H. K. Potukuchi, V. Pirovano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5032.
- [84] a) M. Seki, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 607; b) M. Seki, M. Nagahama, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10198.
- [85] a) G.-W. Wang, T.-T. Yuan, D.-D. Li, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1380; b) nach bekanntem Verfahren, siehe: Z. Tu, W. Chu, J. Zhang, C. S. Dence, M. J. Welch, R. H. Mach, *Nucl. Med. Biol.* **2005**, *32*, 437.
- [86] M. Blanchot, D. A. Candito, F. Larnaud, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1486.
- [87] a) Siehe Lit. [21b]; b) K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946; c) A. D. Yamaguchi, D. Mandal, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555.
- [88] Siehe Lit. [21a].
- [89] B. M. Trost, S. A. Godeski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3930.
- [90] B. M. Trost, S. A. Godeski, J. L. Belletire, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2052.
- [91] a) T. D. Cushing, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9323; b) G. D. Artman III, A. W. Grubbs, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6336; c) T. J. Greshock, A. W. Grubbs, P. Jiao, D. T. Wicklow, J. B. Gloer, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3573.
- [92] a) Y. Yokoyama, T. Matsumoto, Y. Murakami, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1486; b) Y. Yokoyama, K. Kondo, M. Mitsuhashi, Y. Murakami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9309.
- [93] a) Siehe Lit. [18b]; b) P. S. Baran, C. A. Guerrero, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5628.
- [94] N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552.
- [95] a) E. M. Beck, R. Hatley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3004; b) E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528.
- [96] a) C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569; b) C. C. Hughes, D. Trauner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9675.
- [97] a) M. Burwood, B. Davies, I. Diaz, R. Grigg, P. Molina, V. Sridharan, M. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9053; b) M. S. McClure, B. Glover, E. McSorley, A. Millar, M. H. Osterhout, F. Roschangar, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1677.
- [98] Zu einer fünfstufigen Synthese von (–)-Fronodosin B und Verweisen auf ähnliche Totalsynthesen: M. Reiter, S. Torssell, S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 37.
- [99] F. Besselièvre, S. Piguel, F. Mahuteau-Betzer, D. S. Grierson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029.
- [100] Beispiele für die Alkenylierung von Heteroarenen mit Alkenen, die vor Piguels Bericht von 2008 (Lit. [102]) erschienen: a) Y. Matsuura, M. Tamura, T. Kochi, M. Sato, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9858; b) siehe Lit. [95b]. Einziges Beispiel für die Alkinylierung von Heteroarenen vor Piguels Arbeit von 2008: c) I. V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742.
- [101] S. J. O'Malley, K. L. Tan, A. Watzke, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13496.
- [102] a) Siehe Lit. [160]; b) K. A. Ahrendt, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1301; c) R. K. Thalji, K. A. Ahrendt, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9692.
- [103] a) S. H. Wiedemann, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1969; b) R. M. Wilson, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1745; c) J. C. Rech, M. Yato, D. Duckett, B. Ember, P. V. LoGrasso, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 490.
- [104] D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767.
- [105] a) Siehe Lit. [16i]; b) H. M. L. Davies, T. Hansen, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063; c) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 47; d) H. M. L. Davies, W. R. Cantrell, Jr., K. R. Romines, J. S. Baum, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 93.
- [106] a) Siehe Lit. [16z]; b) K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6169; c) K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14137.
- [107] H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222.
- [108] Siehe Lit. [16r].
- [109] a) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394; b) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404; c) J. M. Richter, Y. Ishihara, T. Masuda, B. W.

- Whitefield, T. Llamas, A. Pohjakallio, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938; d) J. M. Richter, B. W. Whitefield, T. J. Mainmone, D. W. Lin, M. P. Castroviejo, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857; e) Z. Zuo, D. Ma, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12008.
- [110] P. S. Baran, J. M. Richter, D. W. Lin, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 609.
- [111] M. Ohta, M. P. Quick, J. Yamaguchi, B. Wünsch, K. Itami, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1416.
- [112] Wichtige Arbeiten zu diesem Reaktionstyp: a) S.-I. Murahashi, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2670; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2443; b) S.-I. Murahashi, T. Naota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1805; c) S.-I. Murahashi, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 225; d) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335; e) C.-J. Li, Z. Li, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 935.
- [113] J. E. M. N. Klein, A. Perry, D. S. Pugh, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3446.
- [114] a) A. Perry, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **2009**, 3249; b) D. S. Pugh, J. E. M. N. Klein, A. Perry, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2010**, 934. Zu ähnlichen Reaktionen siehe c) Y.-X. Jia, E. P. Kündig, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1664; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1636.
- [115] B. M. Trost, M. K. Brennan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027.
- [116] D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326.
- [117] a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689; b) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652; Übersicht: c) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.
- [118] M. W. Leighty, G. I. Georg, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 313.
- [119] H. Ge, M. J. Niphakis, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3708.
- [120] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- [121] Y. Fujiwara, V. Domingo, I. B. Seiple, R. Gianatassio, M. D. Bel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292.
- [122] a) F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, G. Morini, M. Serravalle, C. Giordano, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4411. Ausgewählte Übersichten zur Minisci-Reaktion: b) F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *Heterocycles* **1989**, *28*, 489; c) F. Minisci, F. Fontana, E. Vismara, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 79; d) D. C. Harrowven, B. J. Sutton, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2004**, *16*, 27.
- [123] B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856.
- [124] a) A. D. Ryabov, *Synthesis* **1985**, 233; b) J. E. Baldwin, R. H. Jones, C. Najera, M. Yus, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 699; c) G. Balavoine, J. C. Clinet, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, c84–c88, zit. Lit.; d) G. Dyker, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1567; e) J. Louie, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2531; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2359.
- [125] Die Totalsynthese von Teleocidin B-4 ist noch nicht gelungen.
- [126] a) P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafensteiner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606; b) P. S. Baran, C. A. Guerrero, B. D. Hafensteiner, N. B. Ambhaikar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892; c) P. S. Baran, B. D. Hafensteiner, N. B. Ambhaikar, C. A. Guerrero, J. D. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8678.
- [127] a) C. L. Martin, L. E. Overman, J. M. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568; b) C. L. Martin, L. E. Overman, J. M. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4894.
- [128] M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179.
- [129] M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157.
- [130] A. K. Sadana, R. K. Saini, W. E. Billups, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539.
- [131] Der genaue Mechanismus dieser Umwandlung ist nicht bekannt; siehe aber die in Lit. [129] beschriebenen mechanistischen Untersuchungen.
- [132] Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958.
- [133] a) B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391; b) siehe Lit. [16s]; c) D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657.
- [134] B. Ma, D. N. Litvinov, L. He, B. Banerjee, S. L. Castle, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6104.
- [135] G. He, G. Chen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192.
- [136] a) N. Hoffmann, S. Bertrand, S. Marinkovic, J. Pesch, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 2227; b) N. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1949, zit. Lit.
- [137] T. Kamon, Y. Irifune, T. Tanaka, T. Yoshimitsu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2674.
- [138] Zu weiteren Totalsynthesen von Kainsäure siehe Lit. [108], zit. Lit.
- [139] T. Yoshimitsu, T. Makino, H. Nagaoka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7548.
- [140] Siehe Lit. [23].
- [141] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965.
- [142] D. A. Evans, P. H. Carter, C. J. Dinsmore, J. C. Barrow, J. L. Katz, D. W. Kung, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4535.
- [143] a) R. M. Cory, F. R. McLaren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 587; b) R. M. Cory, L. P. J. Burton, D. M. T. Chan, F. R. McLaren, M. H. Rastall, R. M. Renneboog, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1908.
- [144] S. Chatterjee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 622.
- [145] S. Chatterjee, P. K. Ghosal, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1451.
- [146] a) D. F. Taber in *Methods of Organic Chemistry*, Vol. E21, 4. Aufl. (Hrsg.: G. Helmchen), Georg Thieme, New York, **1995**, S. 1127; b) W. Kirmse, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1164.
- [147] R. Knorr, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795.
- [148] a) K. L. Erickson, J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1142; b) J. Wolinsky, G. W. Clark, P. J. Thorstenson, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 745; c) R. H. Fisher, M. Baumann, G. Köbrich, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1207; d) D. F. Taber, A. Sahli, H. Yu, R. P. Meagley, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6571.
- [149] S. Ohira, K. Okai, T. Mototani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 721.
- [150] P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4571.
- [151] a) D. F. Taber, T. E. Christos, A. L. Rheingold, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5589; b) D. F. Taber, T. D. Neubert, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 143; c) D. F. Taber, T. D. Neubert, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416; d) D. J. Wardrop, E. G. Bowen, *Chem. Commun.* **2005**, 5106; e) D. F. Taber, M. I. Sikkander, P. H. Storck, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4098.
- [152] Übersicht zu Synthesen von Fumagillin und seinen Analoga: J. Yamaguchi, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3884.
- [153] Übersicht über die zahlreichen Synthesen von Morphin: a) J. Zetzula, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, 388; neuere Synthesen von Morphin: b) B. M. Trost, W. Tang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785; c) K. A. Parker, D. Fokas, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449; d) K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311; e) A. T. Omori, K. J. Finn, H. Leisch, R. J. Carroll, T. Hudlicky, *Synlett* **2007**, 2859; f) H. Tanimoto, R. Saito, N. Chida, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358; g) M. Varin, E. Barré, B. Iorga, C. Guillou, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6606; h) K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, T. Fukuyama, *Heterocycles* **2009**, *77*, 1219; i) G. Stork, A. Yamashita, J. Adams, G. R. Schulte, R. Chesworth, Y. Miyazaki, J. J. Farmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402; j) P. Magnus, N. Sane, B. P. Fauber, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045; k) H. Leisch, A. T. Omori, K. J. Finn, J. Gilmet, T. Bissett, D. Ilceski,

- T. Hudlcy, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9862; l) H. Koizumi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2192.
- [154] S. Ohira, T. Sawamoto, M. Yamato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1537.
- [155] S. Y. Yun, J.-C. Zheng, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8413.
- [156] a) K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7086; b) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3942.
- [157] a) D. F. Taber, R. Walter, R. P. Meagley, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6014; b) D. F. Taber, R. P. Meagley, D. J. Doren, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5723; c) D. F. Taber, T. E. Christos, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2081; d) D. F. Taber, H. Yu, C. D. Incavito, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13285; e) A. Sakai, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6859; f) D. F. Taber, P. H. Storck, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7768; g) M. Akiyama, T. Awamura, K. Limura, Y. Hosomi, A. Kobayashi, K. Tsuji, A. Kuboki, S. Ohira, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7133.
- [158] K. S. Feldman, J. C. Saunders, M. L. Wroblewski, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7096.
- [159] a) K. S. Feldman, A. L. Perkins, K. M. Masters, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7928; b) D. J. Wardrop, J. Fritz, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3659.
- [160] a) D. E. Cane, P. J. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5295; b) D. F. Taber, J. L. Schuchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5289.
- [161] E. Wenkert, B. L. Mylari, L. L. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3870.
- [162] J. D. White, P. Hrniciar, F. Stappenbeck, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5250.
- [163] M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1998**.
- [164] a) D. F. Taber, E. H. Petty, K. Raman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 196; b) D. F. Taber, K. Raman, M. D. Gaul, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 28; c) J. Adams, M.-A. Poupart, L. Grenier, C. Schaller, N. Ouimet, R. Frenette, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1749; d) S.-K. Zhao, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5820; e) D. F. Taber, K. K. You, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5757; f) D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6603; g) A. G. H. Wee, Q. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 587; h) D. J. Wardrop, A. I. Velter, R. E. Forslund, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2261; i) R. C. D. Brown, C. J. R. Bataille, G. Bruton, J. D. Hinks, N. A. Swain, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6719; j) D. J. Wardrop, R. E. Forslund, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 737; k) C. H. Yoon, A. Nagle, C. Chen, D. Gandhi, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2259; l) N. A. Swain, R. C. D. Brown, G. Bruton, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 122; m) G. Pattenden, A. J. Blake, L. Constandinos, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1913; n) Y. C. Jung, C. H. Yoon, E. Turos, K. S. Yoo, K. W. Jung, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10114; o) D. F. Taber, W. Tian, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7560; p) D. F. Taber, C. G. Nelson, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1874; q) Z. Gu, A. Zakarian, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1080.
- [165] U. K. Tambar, D. C. Ebner, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11752.
- [166] a) U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5340; b) H. Yoshida, M. Watanabe, J. Ohshita, A. Kunai, *Chem. Commun.* **2005**, 3292; c) H. Yoshida, M. Watanabe, J. Ohshita, A. Kunai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6729.
- [167] N. Watanabe, T. Ogawa, Y. Ohtake, S. Ikegami, S. Hashimoto, *Synlett* **1996**, 85.
- [168] P. S. Kumar, A. Kapat, S. Baskaran, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1241.
- [169] M. P. Doyle, A. van Oeveren, L. J. Westrum, M. N. Protopopova, T. W. Clayton, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8982.
- [170] J. W. Bode, M. P. Doyle, M. N. Protopopova, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9146.
- [171] M. P. Doyle, A. V. Kalinin, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1371.
- [172] A. G. H. Wee, G.-J. Fan, H. M. Bayirino, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8261.
- [173] a) S. Hashimoto, N. Watanabe, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5173; b) S. Hashimoto, N. Watanabe, T. Sato, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5109; c) S. Hashimoto, N. Watanabe, S. Ikegami, *Synlett* **1994**, 353; d) S. Hashimoto, N. Watanabe, K. Kawano, S. Ikegami, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 3277; e) N. Watanabe, M. Anada, S. Hashimoto, S. Ikegami, *Synlett* **1994**, 1031.
- [174] M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 79.
- [175] D. F. Taber, S. C. Malcolm, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 944.
- [176] S. Kitagaki, M. Anada, O. Kataoka, K. Matsuno, C. Umeda, N. Watanabe, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1417.
- [177] a) M. Anada, O. Mita, H. Watanabe, S. Kitagaki, S. Hashimoto, *Synlett* **1999**, 1775; b) W.-J. Liu, Z.-L. Chen, Z.-Y. Chen, W.-H. Hu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1693; c) Z. Chen, Z. Chen, Y. Jiang, W. Hu, *Synlett* **2004**, 1763.
- [178] a) H. M. L. Davies, T. Hansen, D. W. Hopper, S. A. Panaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6509; b) J. M. Axten, R. Ivy, L. KRim, J. D. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6511.
- [179] a) H. M. L. Davies, D. G. Stafford, T. Hansen, *Org. Lett.* **1999**, 1, 233; b) H. M. L. Davies, A. M. Walji, R. J. Townsend, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4981; c) H. M. L. Davies, T. M. Gregg, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4951; d) H. M. L. Davies, Q. Jin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 941; e) H. M. L. Davies, A. Ni, *Chem. Commun.* **2006**, 3110.
- [180] T. Higashi, Y. Isobe, H. Ouchi, H. Suzuki, Y. Okazaki, T. Asakawa, T. Furuta, T. Wakimoto, T. Kan, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1089.
- [181] a) H. M. L. Davies, A. M. Walji, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1733; b) H. M. L. Davies, X. Dai, *Tetrahedron* **2006**, 62, 10477; c) H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2485.
- [182] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2482; b) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5359.
- [183] W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8112.
- [184] W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **2003**, 1028.
- [185] Y. Natori, H. Tsutsui, N. Sato, S. Nakamura, H. Nambu, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4418.
- [186] Y. Koizumi, H. Kobayashi, T. Wakimoto, T. Furuta, T. Fukuyama, T. Kan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16854.
- [187] T. Wakimoto, K. Miyata, H. Ohuchi, T. Asakawa, H. Nukaya, Y. Suwa, T. Kan, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2789.
- [188] Zu einem neuen Katalysator für die C-H-Insertion und die C-H-Aminierung: a) siehe Lit. [4c]; b) T. A. Ramirez, B. Zhao, Y. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 931.
- [189] a) E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2903. Zu einem ähnlichen Ergebnis siehe b) P. Buchschacher, J. Kalvoda, D. Arigoni, O. Jeger, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2905.
- [190] a) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, 12, 984; b) K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 3427; c) K. Löffler, S. Kober, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 3431.
- [191] S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 290.
- [192] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 852.
- [193] E. J. Corey, F. Arnett, G. N. Widiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 430.
- [194] a) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2641; b) M. Akhtar, D. H. R. Barton, P. G. Sammes, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4601; c) J. R. Hanson, *Tetrahedron* **1966**,

- 22, 1701; d) D. H. R. Barton, N. K. Basu, M. J. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet, A. N. Starratt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 2243; e) D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 2252; f) H. Sugimoto, K. Takakuma, K. Orita, *Chem. Lett.* **1982**, 1357; g) E. J. Corey, R. W. Hahl, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3023; h) P. Girard, N. Guillot, W. B. Motherwell, P. Potier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2385; i) G. H. Hakimelahi, P.-C. Li, A. A. Moosavi-Movahedi, J. Chamani, G. A. Khodarahmi, T. W. Ly, F. Valiyev, M. K. Leong, S. Hakimelahi, K.-S. Shia, I. Chao, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2461.
- [195] P. A. S. Smith, B. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2435.
- [196] M. J. Bishop, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10081.
- [197] K. Okano, H. Fujiwara, T. Noji, T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5925.
- [198] a) J. L. MacLeod, L. C. Monahan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 391; b) T. Martin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 241; c) R. E. Bolton, C. J. Moody, M. Pass, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2491; d) R. B. Miller, S. Dugar, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 297; e) I. Hughes, W. P. Nolan, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2475; f) J. K. MacLeod, A. Ward, A. C. Willis, *Aust. J. Chem.* **1998**, 51, 177.
- [199] a) G. Lowe, S. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 391; b) D. H. Martyn, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, V. Lee, M. R. Probert, D. J. Watkin, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4999; c) A. C. Ferguson, R. M. Adlington, D. H. Martyn, P. J. Rutledge, A. Cowley, J. E. Baldwin, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8233.
- [200] R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6728.
- [201] a) C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935; b) siehe Lit. [16m]; c) D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9220.
- [202] P. M. Wehn, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12950.
- [203] J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3926.
- [204] a) R. M. Conrad, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5465; b) T. Yakura, Y. Yoshimoto, C. Ishida, S. Mabuchi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4429; c) T. Yakura, S. Sato, Y. Yoshimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1284; d) S. V. Narina, T. S. Kumar, S. George, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 65; e) S. Kang, H.-K. Lee, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 237; f) T. Tanino, S. Ichikawa, M. Shiro, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1366; g) K. Takahashi, D. Yamaguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1644; h) T. Tanino, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4028.
- [205] M. Anada, M. Tanaka, N. Shimada, H. Nambu, M. Yamawaki, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3069.
- [206] H. Tsutsui, Y. Yamaguchi, S. Kitagaki, S. Nakamura, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 817.
- [207] L. E. Overman, J. Shim, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4662.
- [208] H. Dong, R. T. Latka, T. G. Driver, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2726.
- [209] a) W. G. Shou, J. Li, T. Guo, Z. Lin, G. Jia, *Organometallics* **2009**, 28, 6847; b) S. Fantauzzi, E. Gallo, A. Caselli, F. Ragaini, N. Casati, P. Macchi, S. Cenini, *Chem. Commun.* **2009**, 3952; c) E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6825; d) H. Kawabata, K. Omura, T. Uchida, T. Katsuki, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 248; e) S. K.-Y. Leung, W.-M. Tsui, J.-S. Huang, C.-M. Che, J.-L. Liang, N. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16629.
- [210] a) A. D. Hutters, K. W. Quasdorf, E. D. Styduhar, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15797; b) K. W. Quasdorf, A. D. Hutters, M. W. Lodewyk, D. J. Tantillo, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1396.
- [211] a) Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5184; b) Y. Cui, C. He, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4210.
- [212] K. Chen, J. M. Richter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7247.
- [213] K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, 459, 824.
- [214] Weitere Beispiele: a) Y. Shibamura, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3187; b) Y. Ban, M. Kimura, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 1490; c) S. W. Baldwin, R. J. Doll, P. M. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3275.
- [215] a) J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1953; b) J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402; c) C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1012.
- [216] a) R. Hernández, M. S. Rodríguez, S. M. Velázquez, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4105; b) S. D. Burke, M. E. Kort, S. M. S. Strickland, H. M. Organ, L. A. Silks III, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1503; c) S. Hatakeyama, M. Kawamura, S. Takano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4081; d) L. A. Paquette, L.-Q. Sun, D. Friedrich, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8438; e) B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4073; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3943.
- [217] a) R. A. Shenvi, C. A. Guerrero, J. Shi, C.-C. Li, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7241; b) J. Shi, G. Manolikakes, C.-H. Yeh, C. A. Guerrero, R. A. Shenvi, H. Shigehisa, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8014.
- [218] Totalsynthese: a) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, X.-S. Peng, D. Polet, D. Y. K. Chen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7310; b) H. M. Lee, C. Nieto-Oberhuber, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16864; c) A. N. Flyer, C. Si, A. G. Myers, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 886; d) S. Yamashita, K. Iso, K. Kitajima, M. Himuro, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2408. Formale Synthese: e) E. M. Simmons, A. R. Hardin-Narayan, X. Guo, R. Sarpong, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4696.
- [219] Siehe Lit. [22].
- [220] a) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569; b) I. Paterson, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7463; c) E. J. Corey, S. Kim, S.-E. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4620; d) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210; e) P. Breton, P. J. Hergenrother, T. Hida, A. Hodgson, A. S. Judd, E. Kraynack, P. R. Kym, W.-C. Lee, M. S. Loft, M. Yamashita, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5709; f) S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1568; g) D. C. Myles, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1636; h) D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5921; i) M. T. Crimmins, D. J. Slade, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2191.
- [221] a) J. H. Delcamp, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15076; b) N. A. Vermeulen, J. H. Delcamp, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11323; c) P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12584.
- [222] Z. Liu, R. Bittman, *Org. Lett.* **2012**, 14, 620.
- [223] Die intramolekulare Variante dieser palladiumkatalysierten allylischen C-H-Aminierung wurde von der gleichen Arbeitsgruppe beschrieben: a) K. J. Fraunhoffer, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7274; b) S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3316; c) G. T. Rice, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11707.
- [224] R. Fu, B. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7577.
- [225] H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8590.
- [226] B. Xiao, T.-J. Gong, J. Xu, Z.-J. Liu, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1466.

- [227] W. Grell, R. Hurnaus, G. Griss, R. Sauter, E. Rupprecht, M. Mark, P. Luger, H. Nar, H. Wittneben, P. Müller, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5219.
- [228] a) A. Giannis, P. Heretsch, V. Sarli, A. Stöbel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7911; b) T.-S. Mei, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3140; c) S. W. Youn, J. H. Bihn, B. S. Kim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738.
- [229] a) J. Yamaguchi, I. B. Seiple, I. S. Young, D. P. O'Malley, M. Maue, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3634; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3578; b) D. P. O'Mally, J. Yamaguchi, I. S. Young, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3581; c) S. Su, I. B. Seiple, I. S. Young, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16490; d) I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095; e) S. Su, R. A. Rodriguez, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13922; f) I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, A. Nakamura, J. Yamaguchi, L. Jørgensen, R. A. Rodriguez, D. P. O'Malley, T. Gaich, M. Köck, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710.
- [230] a) M. Köck, A. Grube, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6706; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6586; b) zu weiteren Totalsynthesen von Palau'amin siehe Lit. [229d], zit. Lit.
- [231] a) G. W. A. Fowles, R. W. Matthews, R. A. Walton, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1108; b) T. G. Clarke, N. A. Hampson, J. B. Lee, J. R. Morley, B. Scanlon, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1649; c) T. G. Clarke, N. A. Hampson, J. B. Lee, J. R. Morley, B. Scanlon, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 815; d) J. B. Lee, C. Parkin, M. J. Shaw, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 751.
- [232] a) F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771; b) siehe Lit. [18b]; c) S. Wang, D. Romo, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1304; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1284; d) J. Kim, J. A. Ashenhurst, M. Movassaghi, *Science* **2009**, *324*, 238.
- [233] a) M. B. Andrus, X. Chen, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16229; b) J. A. Johnson, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6321; c) Y. M. Ahn, D. G. V. Velde, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7140; d) A. Correa, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, R. San-Martin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2256; e) P. A. Wender, M. K. Hilinski, A. V. W. Mayweg, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 79; f) Siehe Lit. [16x]; g) J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792; h) S. P. West, A. Bisai, A. D. Lim, R. R. Narayan, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11187; i) E. McNeill, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10202; j) K. C. Fortner, D. Kato, Y. Tanaka, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275.
- [234] Zu Übersichten und Berichten zur C-H-Borylierung siehe a) J. F. Hartwig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992.
- [235] a) C. N. Iverson, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696; b) siehe Lit. [16k]; c) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, *295*, 305.
- [236] H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391.
- [237] a) M. K. Tse, J.-Y. Cho, M. R. Smith III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2831; b) siehe Lit. [16l].
- [238] a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390; b) Siehe Lit. [16n]; c) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 3; d) T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271.
- [239] T. Kikuchi, J. Takagi, H. Isou, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2082.
- [240] D. F. Fischer, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926.
- [241] X. Liao, L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2088.
- [242] a) D. Tomita, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946; b) D. W. Robbins, T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068; c) F.-M. Meyer, S. Liras, A. Guzman-Perez, C. Perreault, J. Bian, K. James, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3870.