

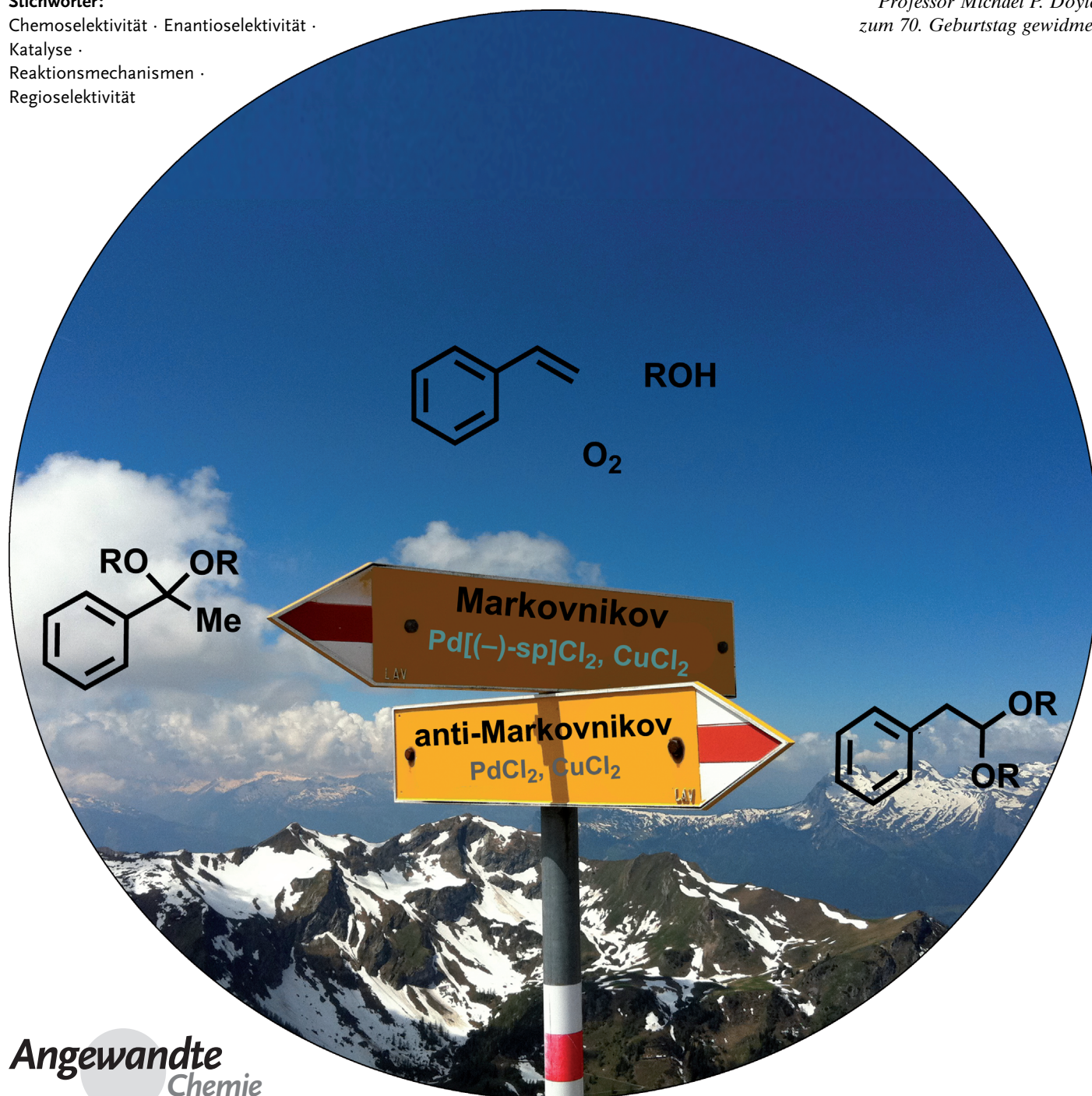
Katalytische selektive Synthese

Jessada Mahatthananchai, Aaron M. Dumas und Jeffrey W. Bode*

Stichwörter:

Chemoselektivität · Enantioselektivität ·
Katalyse ·
Reaktionsmechanismen ·
Regioselektivität

Professor Michael P. Doyle
zum 70. Geburtstag gewidmet



Der Verlauf und das Produkt einer Reaktion lassen sich gezielt über die Katalysatorstruktur steuern, selbst bei nahezu identischen Reaktionsbedingungen. Katalysatorkontrollierte Selektivität ist in der enantioselektiven Synthese gut etabliert, in katalytischen regio-, chemo- und produktselektiven Reaktionen aber wenig verbreitet. Dieser Aufsatz beschreibt, wie eine Ausgangsverbindung lediglich durch die Auswahl des Katalysators selektiv in zwei oder mehr unterschiedliche Produkte umgewandelt werden kann. Wir stellen Beispiele selektiver Katalysen vor und hoffen, dass die bisher erzielten Fortschritte ermutigend für das Gebiet sind. Zugleich wollen auch die noch offenen Fragen beim Entwurf und dem mechanistischen Verständnis selektiver Katalysatoren thematisieren.

1. Einleitung und Überblick

Organische Synthesechemiker sind in der Ausführung katalytischer enantioselektiver Synthese mittlerweile hinlänglich versiert. Obwohl der Entwurf von Liganden und Katalysatoren für enantioselektive Reaktionen immer noch als schwierig gilt, ist das Gebiet in den letzten 30 Jahren bemerkenswert vorangeschritten.^[1] Die Idee, einen chiralen Liganden oder Katalysator in substöchiometrischen Mengen einzusetzen, ist uns in Fleisch und Blut übergegangen. Auch für neue Reaktionen lässt sich oft schnell eine enantioselektive Variante entwickeln, indem man einen der privilegierten Liganden oder Katalysatoren wählt, die sich in anderen asymmetrischen Reaktionen als erfolgreich herausgestellt haben.^[2] Außerdem hat die Verfügbarkeit chiraler Liganden und Katalysatoren drastisch zugenommen. Die frühen Erfolge mit chiralen Liganden für Übergangsmetalle und Lewis-Säuren wurden mittlerweile um die Konzepte der Phasentransferkatalyse, chiralen Lewis-Basen und chiralen Protensäuren für die Entwicklung enantioselektiver Reaktionen erweitert.

Das grundlegende Prinzip katalytischer, enantioselektiver Reaktionen ist größtenteils verstanden und lässt sich leicht in einem Energiediagramm darstellen. Im einfachsten Fall wird eine prochirale oder racemische Ausgangsverbindung in ein einziges Enantiomer eines chiralen Produkts umgewandelt. Bei Verwendung eines enantiomerenreinen Katalysators sind die pro-*R*- und pro-*S*-Übergangszustände diastereomer und können unterschiedliche Energien haben (Abbildung 1a); falls es eine Differenz in der Aktivierungsenergie gibt, bildet sich eines der Enantiomere des Produkts selektiv. Viele katalytische Reaktionen neigen zu einer unkatalysierten Hintergrundreaktion, die äquimolare Mengen der enantiomeren Produkte bildet. Der Schlüssel zum Erreichen hoher Enantioselektivität besteht darin, die Hintergrundreaktion zu unterdrücken und Produktepimerisierung zu vermeiden. Eine Reaktion, die die enantiomeren Produkte im Verhältnis von 40:1 oder besser liefert (>95% Enantiomerenüberschuss oder >2.5 kcal mol⁻¹ Energiedifferenz bei 23°C), wird im Allgemeinen als „hoch selektiv“ angesehen.

Die direkte Anwendung der gleichen Analyse auf andere Klassen von katalysatorkontrollierten Selektivitäten ist we-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung und Überblick	11115
2. Motivation	11116
3. Immanente Reaktivität – die Hintergrundgeschwindigkeit katalytischer divergenter Synthesen	11117
4. Umfang dieses Aufsatzes	11118
5. Mechanistische Aspekte	11119
6. Katalytische regioselektive Funktionalisierung	11120
7. Katalytische chemoselektive Funktionalisierungsreaktionen	11135
8. Produktselektive Katalyse	11141
9. Andere Ansätze für selektive Katalyse	11146
10. Zusammenfassung und Ausblick	11147

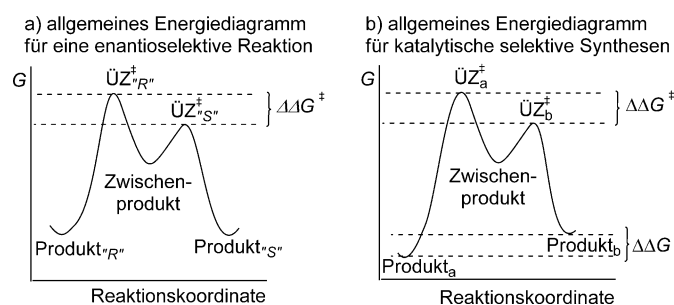


Abbildung 1. Energiediagramme einer enantioselektiven Reaktion und einer katalytischen selektiven Synthese. ÜZ = Übergangszustand.

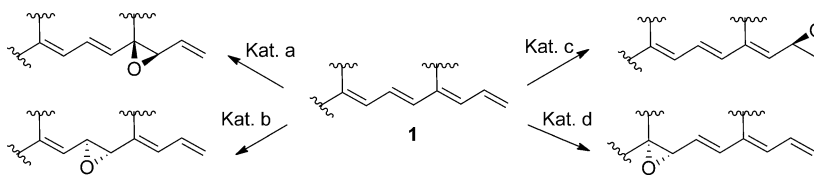
niger gebräuchlich. Neben der Enantioselektivität lassen sich drei andere Arten von Selektivität erkennen, wie Trost in einem wegweisenden Übersichtsartikel beschreibt.^[3] Diastereoselektivität, Regioselektivität und Chemoselektivität. In vielen Fällen lassen sich Reaktionsdiagramme nicht so einfach zeichnen, um die Selektivität zu erklären. Nichtkongru-

[*] J. Mahatthananchai, Dr. A. M. Dumas, Prof. Dr. J. W. Bode
Laboratorium für Organische Chemie, Department für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: bode@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.bode.ethz.ch/>

ente Übergangszustände, die thermodynamische Stabilität der Produkte und Gleichgewichtsprozesse können alle am Gesamtergebnis solcher Reaktionen beteiligt sein. Trotz dieser potentiellen Schwierigkeiten, wächst die Erkenntnis, dass sich alle Klassen von Selektivitäten durch Entwurf und Auswahl des geeigneten Katalysators ausgezeichnet kontrollieren lassen. Feine Unterschiede in der Katalysator- oder Ligandenstruktur können zu divergierenden Produkten führen, oft mit überraschend hoher Selektivität. In vielen dieser Fälle entscheidet die Energiedifferenz zwischen zwei diastereomeren Übergangszuständen bestehend aus den gleichen Substraten und beinahe identischen Katalysatoren über die Selektivität der Reaktion. Solche Reaktionen lassen sich als Energiediagramm darstellen (Abbildung 1 b) und mit den gleichen kinetischen und mechanistischen Methoden untersuchen, mit denen normalerweise katalytische enantioselective Reaktionen studiert werden. Dieser Aufsatz umfasst neue Entwicklungen im Gebiet der katalytischen selektiven Synthese und betrachtet Reaktionen, bei denen ein Substrat unter sonst identischen Bedingungen unterschiedliche Produkte liefert, wenn die Struktur oder Art des Katalysators geändert wird.

2. Motivation

Die bemerkenswerte Leistungsfähigkeit der Katalyse, außerordentlich selektive Reaktionen oft auch an Stellen eines Moleküls mit wenig oder keiner immanenten Reaktivität zu bewirken, wird von den Katalysatoren der Natur – den Enzymen – auf effiziente Weise genutzt, um Bausteine aus kleinen Molekülen herzustellen und um komplexe organische Strukturen, einschließlich Proteinen und Nucleinsäuren, ortsspezifisch zu modifizieren. Der entsprechende Wunsch organischer Chemiker, das Ergebnis einer Reaktion durch gezieltes Katalysatordesign und Reaktionsentwicklung ähnlich gut kontrollieren zu können, wurde von vielen führenden Forschern auf dem Gebiet artikuliert. Zum Beispiel stellte Sharpless in seinem Nobelvortrag das Problem der katalytischen enantioselectiven und chemoselektiven Monoepoxidierung von Alkenen dar.^[4] Idealerweise würden vier unterschiedliche Katalysatoren in diesem Fall orts- und



Schema 1. Ideale katalytische orts- und enantioselective Monoepoxidierung eines Tetraens.

enantioselective Epoxidierungen eines Tetraens wie **1** vollziehen (Schema 1).

Miller et al. arbeiteten die inhärenten Herausforderungen bei der Anwendung katalytischer Methoden zur spezifischen Funktionalisierung komplexer Moleküle mit mehreren Reaktionszentren heraus.^[5] Diese Studie zur Selektion aktiver Katalysatoren aus einer großen Bibliothek peptidbasierter Gerüste für die späte Barton-Desoxygenierung von polyhydroxylierten Naturstoffen an einer spezifischen Stelle im Molekül zeigt einen hoffnungsvollen Ansatz zur Lösung dieser Herausforderung auf und illustriert zugleich die Grenzen der Katalyse mit kleinen Molekülen (Schema 2).^[6] Enzyme modifizieren Naturstoffe routinemäßig mit einer solchen Präzision, aber organische Chemiker fangen gerade erst an, diese Art von Selektivitätsprobleme zu adressieren.

Schema 3 zeigt einfach erscheinende Umwandlungen, für die keine direkten katalytischen Methoden zur Verfügung stehen. Die gegenwärtige Praxis würde sich auf eine Sequenz aus Schützung/Funktionalisierung/Entschützungen stützen. Ein solches Vorgehen ist zwar sehr verlässlich, fügt aber Synthesestufen hinzu, minimiert die Gesamtausbeute und erzeugt chemische Abfallprodukte.^[7] Der entscheidende Vorteil neuer katalytischer Methoden liegt in ihrer Fähigkeit, synthetische Zugänge zu bisher unzugänglichen chemischen Reaktionswegen aufzuzeigen.

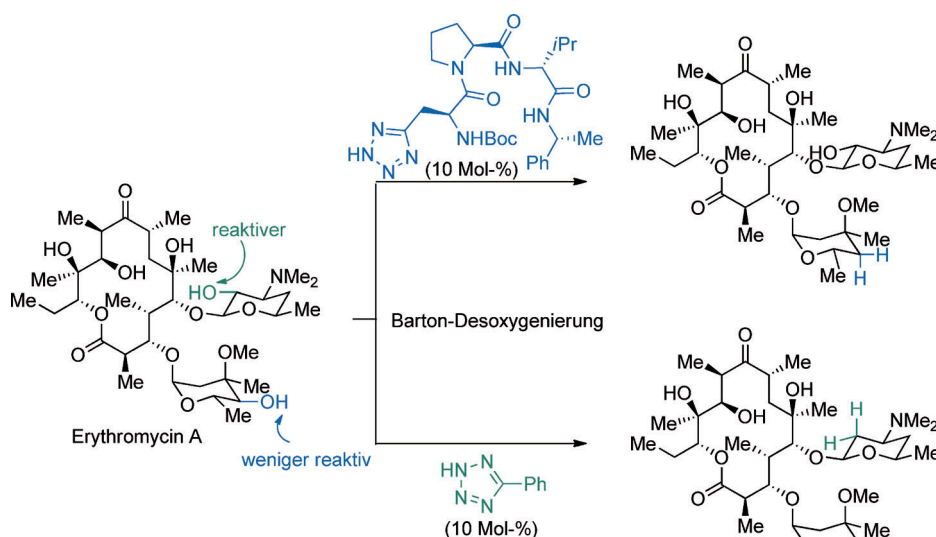
Zwei Dinge motivierten uns, diesen Aufsatz zu schreiben. Zuerst glauben wir, dass das Gebiet der selektiven Katalyse über die kommenden Jahre wichtiger und bedeutender werden wird. Die katalytische enantioselective Synthese erweist sich als die Königsdisziplin der Katalyse mit niedermolekularen Verbindungen. Die Errungenschaften sind in der Tat erstaunlich, allerdings verdeckt die Betonung der Enantioselectivität oft die Herausforderungen der Regio-, Chemo- und Diastereoselektivität. Wie Trost bekräftigte, braucht es Kreativität und Einsicht, um einen Katalysator zu



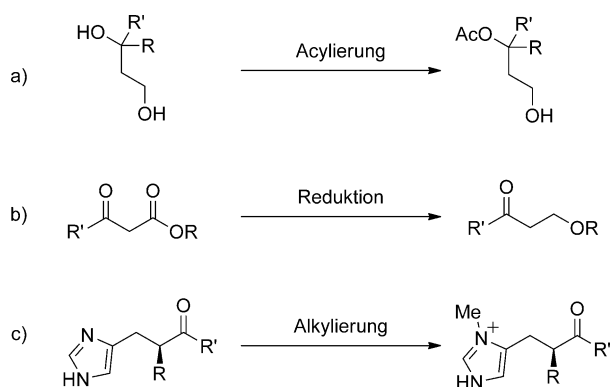
Jessada Mahatthananchai studierte Chemie am Skidmore College in New York (B.A. 2009 bei Prof. Raymond J. Giguere) und an der University of Pennsylvania (M.S. 2010). Anschließend wechselte er mit der Gruppe von Prof. Jeffrey W. Bode an die ETH Zürich, um seine Doktorarbeit fortzuführen. Seine Forschungen gelten der Entwicklung selektiver Reaktionen mit N-heterocyclischen Carbenen als Katalysatoren.



Aaron M. Dumas studierte Chemie an der University of Ottawa (B.S. 2004 bei Prof. Dr. Alex Fallis) und promovierte 2009 an der University of Waterloo bei Prof. Dr. Eric Fillion über neue Reaktionen von Alkylden-Meldrumsäuren. Seit 2010 ist er Postdoktorand in der Gruppe von Prof. Jeffrey W. Bode an der ETH Zürich. Seine Forschungen gelten der Entwicklung neuer Reagentien und Reaktionen zur selektiven Bildung von Amidbindungen.



Schema 2. Ortsselektive Desoxygenierung des polyhydroxylierten Naturstoffs Erythromycin A.



Schema 3. Herausfordernde selektive Umwandlungen.

entwickeln, der die natürliche Regio- oder Chemoselektivität außer Kraft setzt und ausschließlich das erwünschte Produkt liefert.^[8] Diese Fähigkeiten und Errungenschaften sind anzuerkennen, selbst wenn die Produkte nicht chiral sind oder wenn ein chiraler Katalysator benutzt wird, um ein Molekül zu funktionalisieren, in dem bereits chirale Zentren vorhanden sind.



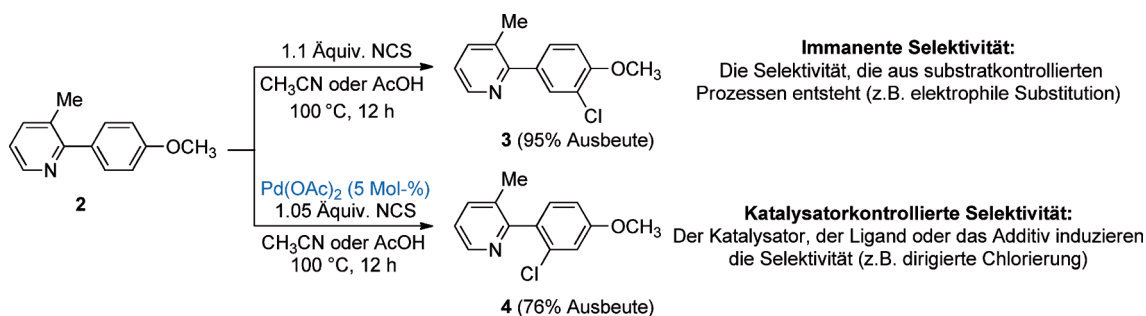
Jeffrey W. Bode studierte Chemie bei Prof. Michael P. Doyle an der Trinity University in San Antonio, Texas und promovierte am California Institute of Technology und der ETH Zürich bei Prof. Erick M. Carreira. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Keisuke Suzuki am Tokyo Institute of Technology, begann er 2003 seine akademische Laufbahn an der University of California, Santa Barbara. 2010 wurde er auf eine Professur an der ETH Zürich berufen. Er erhielt zahlreiche Preise, zuletzt den ACS E. J. Corey Award (2011).

Zweitens gibt es trotz der starken Zunahme von Publikationen, die Beispiele selektiver Katalyse dokumentieren, keine formale Zusammenstellung der neuesten Fortschritte. Wir hoffen, hiermit eine Referenzarbeit vorzulegen, die den Stand der Forschung in der selektiven Katalyse bis Anfang 2012 einschließt. Außerdem wollen wir den Leser darauf aufmerksam machen, dass die Analyse solcher Reaktionen mit den Mitteln der physikalisch-organischen Chemie wichtige Einsichten in den Ursprung ungewöhnlicher Selektivitäten liefern kann und eine physikalische Basis für oft überraschende Ergebnisse darstellt. Ein verbessertes mechanistisches Verständnis, wie Reaktionen und Katalysen

ablaufen, wird dabei helfen, neue Designs für Katalysatoren zu entwerfen, um spezifische Aufgaben für die selektive Umwandlung eines bestimmten Substrats zu erfüllen.

3. Immanente Reaktivität – die „Hintergrundgeschwindigkeit“ katalytischer divergenter Synthesen

Alle Reaktionen, die stereogene Zentren erzeugen, liefern notwendigerweise racemische Produkte, wenn sie in Abwesenheit eines chiralen, nicht-racemischen Katalysators durchgeführt werden. In vielen Fällen, wie der Addition eines Grignard-Reagens an einen Aldehyd, konkurriert die nicht-katalysierte Reaktion mit dem katalytischen Prozess; diese Hintergrundreaktion beschneidet den Einfluss des chiralen Katalysators. Auf dieselbe Weise konkurriert jede Art selektiver Katalyse mit der immanenten Reaktivität des Substrats (Schema 4). Diese immanente Reaktivität kann zu einem anderen, unerwünschten Produkt führen, oder zu einer Mischung von Produkten. Die dirigierte Palladium-katalysierte Chlorierung von Arenen ist ein exzellentes Beispiel: In Abwesenheit des Katalysators und unter identischen Reaktionsbedingungen wird **2** von NCS selektiv *ortho* zur Methoxygruppe chloriert. In Gegenwart von Pd(OAc)₂ schlägt der katalytische Weg die immanente Reaktivität aus dem Feld und führt zur selektiven Bildung des regioisomeren Produkts **4**.^[9] Das *ortho*-substituierte Produkt **3** entsteht in Abwesenheit eines Katalysators durch den immanenten Reaktionsweg, dessen Übergangszustand energetisch tiefer liegt als der gewünschte Übergangszustand. Die Voraussetzung, dass selektive Katalyse die einfache, immanente Reaktivität überflügeln muss, um unerwartete Selektivitäten oder Produkte zu liefern, stellt eine enorme Motivation für das Design leistungsfähigerer und wirksamerer Katalysatoren oder Liganden dar.^[10]



Schema 4. Selektive Funktionalisierung von Arenen durch dirigierte Palladium-katalysierte Chlorierung. NCS = *N*-Chlorsuccinimid.

4. Umfang dieses Aufsatzes

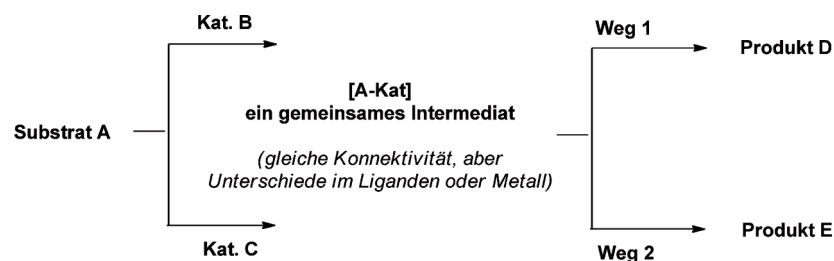
Das Gebiet der selektiven Katalyse ist ein gewaltiges und sich rasch ausbreitendes Forschungsgebiet – selbst wenn man die Enantioselektivität außen vor lässt. Zur Fokussierung auf solche Prozesse, bei denen der Katalysortyp oder die Ligandenstruktur die Selektivität kontrollieren, führen wir einige Leitlinien ein, die den Umfang des Aufsatzes definieren.

Beinahe alle katalytischen Reaktionen, die dieser Aufsatz diskutiert, lassen sich in zwei Klassen einteilen, unten als Klasse A und Klasse B bezeichnet. Bei Klasse-A-Reaktionen reagiert der Katalysator mit dem Substrat zu einem gemeinsamen Zwischenprodukt, das anschließend eine divergierende Reaktion eingeht, basierend auf den Eigenschaften des Liganden oder des Katalysators (Abbildung 2). Ein Beispiel von Klasse-A-Selektivität ist die Arbeit von Hayashi über Rh-katalysierte regioselektive, konjugierte Additionen an **5**, wobei der Phosphanligand **7** vornehmlich zum Angriff an der

sterisch stärker gehinderten Seite führt, während der Dienligand **6** das Nucleophil an das sterisch weniger abgeschirmte Kohlenstoffatom addieren lässt.^[11] Beide Reaktionen verlaufen über ein gemeinsames Zwischenprodukt **8**, das sich lediglich im Liganden des Rh-Komplexes unterscheidet.

In Klasse-B-Reaktionen führt die ursprüngliche Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und dem Substrat zu strukturell unterschiedlichen Zwischenprodukten (Abbildung 3). Im Unterschied zu Klasse-A-Reaktionen, bei denen sich das ursprüngliche Substrat-Katalysator-Addukt nur in der Ligandenstruktur oder im Katalysortyp unterscheidet, haben die sich ursprünglich gebildeten Addukte in Klasse-B-Reaktionen divergierende Konnektivität oder Struktur. Das Wesen des ursprünglichen Addukts bestimmt die Bildung des Produkts. Ein herausragendes Beispiel findet sich in der Arbeit von Yoon et al.^[12] Die Wahl des Katalysators bestimmt, wie das Oxaziridin in den reaktiven 1,3-Dipol zerfällt; diese divergierenden Zwischenprodukte geben unterschiedliche Cycloadditionsprodukte.

Auch viele selektive Reaktionen, die von anderen Faktoren als dem Katalysortyp gesteuert werden, wurden veröffentlicht. Diese stehen nicht im Fokus dieses Aufsatzes, da wir uns auf Katalysator-kontrollierte Prozesse konzentrieren; dennoch ist es lehrreich, sich auch die Typen von Reaktionen genauer anzuschauen.



Zum Beispiel

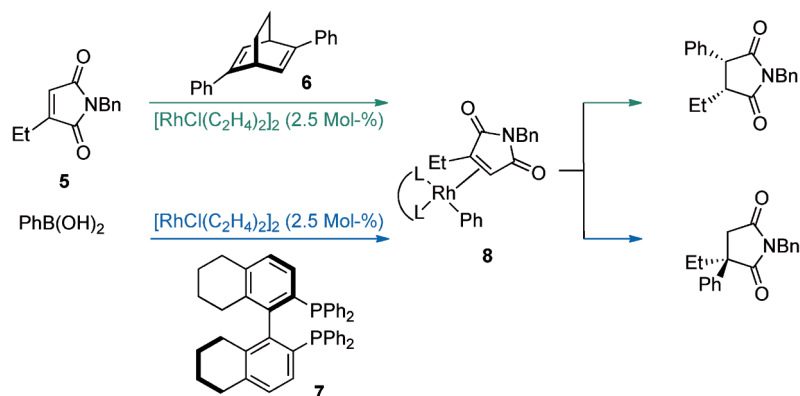


Abbildung 2. Klasse A: Divergenz aus einem gemeinsamen Zwischenprodukt.

4.1. Lösungsmittelleffekte

Eine häufige Ursache divergenter Selektivität ist das Lösungsmittel der Reaktion. Zum Beispiel zeigten Baran et al. kürzlich, dass die Trifluormethylierung von Heterocyclen mit $\text{Na}_2\text{SO}_2\text{CF}_3$ zum größten Teil von der Wahl des Lösungsmittels kontrolliert wird (Schema 5).^[13] Substitution in der C2-Position von 4-substituierten Pyridinen ließ sich beobachten, wenn die Reaktion in einer Mischung aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ ausgeführt wurde, während in $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ C3-Selektivität beobachtet wurde.

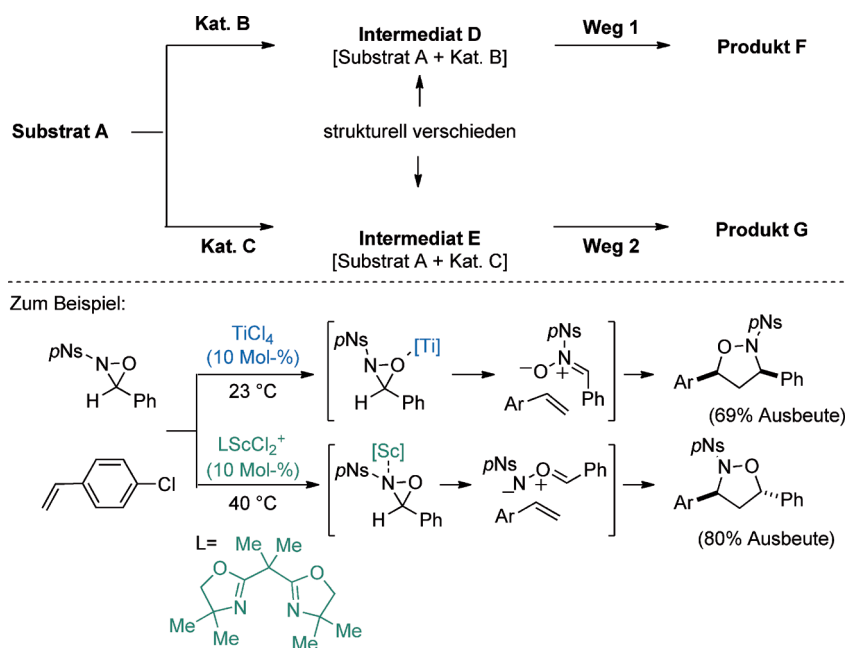
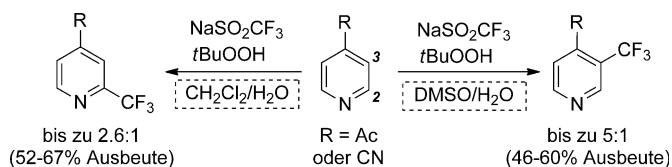


Abbildung 3. Klasse B: Divergenz durch unterschiedliche Katalysator-Substrat-Komplexe.

4.3. Unterschiede in den Schutz- oder dirigierenden Gruppen

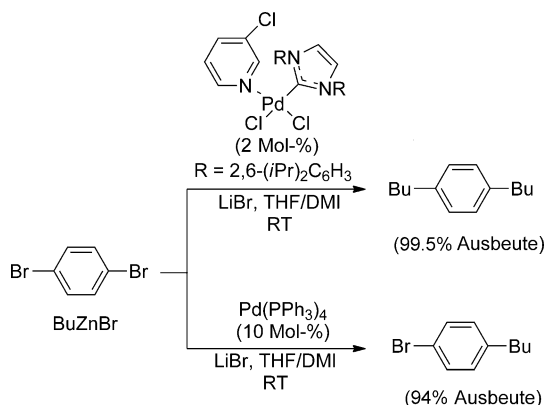
Eine sehr durchschlagskräftige und oft benutzte Strategie zur Steuerung der Produktselektivität bei katalytischen Reaktionen ist die Anbringung verschiedener Schutz- oder dirigierender Gruppen an Substrate.^[15] Ein klassisches Beispiel ist die Chelatbildung in Konkurrenz zur Felkin-Anh-Diasereoselektivität bei Lewis-Säure-katalysierten Additionen von Nucleophilen an α -substituierte Aldehyde.^[16] Im Kontext einer katalytischen C-H-Aktivierung wurde dank feiner Unterschiede in der Struktur der N-Schutzgruppe die divergierende, regioselektive Arylierung von Indol erreicht (Schema 7).^[17] In diesem speziellen Fall konnte die schutzgruppenkontrollierte Selektivität durch ein sehr erfolgreiches Beispiel von ligandengesteuerter katalytischer Regioselektivität abgelöst werden (siehe Schema 14b).



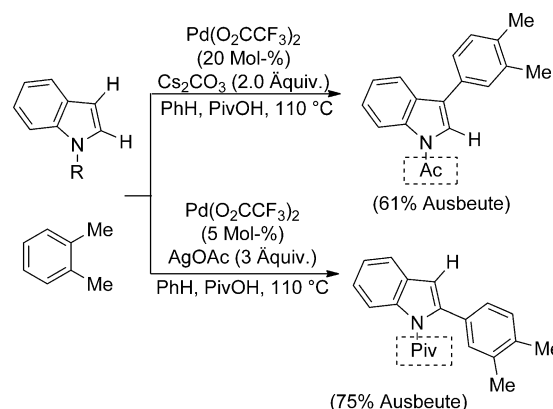
Schema 5. Ein Lösungsmiteinfluss auf die Regioselektivität.

4.2. Überreaktion

In ähnlicher Weise können feine Unterschiede des Katalysators oder Liganden entscheiden, ob ein Substrat eine einzelne Reaktion eingeht oder mit mehreren reaktiven Zentren reagiert (Schema 6).^[14]



Schema 6. Eine Überreaktion. DMI = N,N'-Dimethyl-2-imidazolidinon.



Schema 7. Selektivität durch den Effekt einer dirigierenden Gruppe. Piv = Pivaloyl, Ac = Acyl.

Der verbleibende Teil dieses Aufsatzes fasst neuere Beispiele divergierender Selektivität zusammen. Die meisten fallen in Klasse A oder Klasse B, aber wir haben auch einige Beispiele katalytischer Reaktionen mit eingeschlossen, die sich nicht leicht einordnen lassen. Zweckmäßig haben wir diesen Aufsatz zuerst nach der Art der Selektivität geordnet, gefolgt von entweder dem Katalysertyp oder der umzuwandelnden funktionellen Gruppen.

5. Mechanistische Aspekte

In der enantioselektiven Katalyse dient üblicherweise die kinetische Analyse als Instrument, um den zugrundeliegenden Mechanismus zu entschlüsseln, der das Enantiomerenverhältnis bestimmt. Differentielle Aktivierungsparameter ($\Delta\Delta G^\ddagger$, $\Delta\Delta H^\ddagger$ und $\Delta\Delta S^\ddagger$) sind die beherrschenden Faktoren,

die das Verhältnis der beiden Enantiomere kontrollieren [Gl. (1)]. Diese Parameter lassen sich direkt bestimmen durch eine Eyring-Auftragung des natürlichen Logarithmus des Enantiomerenverhältnisses (das ein Resultat von $k_{\text{schnell}}/k_{\text{langsam}}$ oder $\Delta\Delta G^\ddagger$ ist)^[18] gegen die inverse Temperatur ($1/T$).^[19] Je nach Reaktionsbedingungen kann eine katalytische enantioselektive Umwandlung von der Enthalpie (d. h. Selektivität als Funktion nichtkovalenter Wechselwirkungen),^[20] der Entropie (d. h. Selektivität als Funktion von konformativer Flexibilität)^[21] oder beiden kontrolliert sein (d. h. Selektivität als Funktion des Lösungsmittelleffekts).^[22] Genau wie die enantioselektive Katalyse folgen regio-, chemo- und produktselektive Reaktionen dem gleichen Satz von Parametern zur Bestimmung der Selektivität [Gl. (2)].^[23,24] In diesen Fällen ist das gemessene Verhältnis zwischen den beiden Ergebnissen ein direktes Maß für den $\Delta\Delta G^\ddagger$ -Wert zwischen den beiden Reaktionswegen, vorausgesetzt, die Reaktion ist kinetisch kontrolliert. Andernfalls ist der Unterschied in der freien Energie ($\Delta\Delta G$ in Abbildung 1b der entscheidende Faktor für die Produktverteilung in einem thermodynamisch kontrollierten Prozess.^[25]

Enantioselektive Katalyse :

$$\ln[\text{e.r.}] = \ln \left[\frac{\text{Enantiomer1}}{\text{Enantiomer2}} \right] = \frac{-\Delta\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta\Delta S^\ddagger}{R} \quad (1)$$

Andere selektive Katalyse :

$$\ln[k_{\text{rel}}] = \ln \left[\frac{\text{Produkt1}}{\text{Produkt2}} \right] = \frac{-\Delta\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta\Delta S^\ddagger}{R} \quad (2)$$

Wir konnten zeigen, dass diese Art von Verteilungsexperiment nützlich sein kann, um den Reaktionsmechanismus zu entschlüsseln und insbesondere um einen selektiven katalytischen Prozess zu verbessern. In unseren Studien der Reaktion katalytisch erzeugter, α,β -ungesättigter Acylazoliumionen fanden wir, dass diese Spezies eine einfache Acylierung mit Nucleophilen wie Sesamol eingeht.^[26] Zwei Produkte **9** und **10** entstehen durch zwei unterschiedliche Reaktionswege, die sich von einem gemeinsamen Zwischenprodukt ableiten (Schema 8a). Die Art von Reaktivität dieser speziellen N-heterocyclischen Carben-katalysierten Reaktion eines Inals und eines Nucleophils wird bestimmt von den zugänglichen Reaktionswegen, die dieses Halbacetal durchschreiten kann – sprich von der Differenz der freien Aktivierungsenergien des produktentscheidenden Schritts.^[27] Wir erhielten ein $\Delta\Delta H^\ddagger$ von $7.61 \text{ kcal mol}^{-1}$ und ein $\Delta\Delta S^\ddagger$ von $26.62 \text{ kcal mol}^{-1}$ durch eine Eyring-Analyse des Produkts ($k_{\text{rel}} = \%9/\%10$) bei fünf Temperaturen (Diagramm in Schema 8). Diese Werte glichen den Daten aus der Analyse absoluter Reaktionsgeschwindigkeiten und bekräftigten unseren mechanistischen Vorschlag, bei dem das Halbacetal das produktentscheidende Zwischenprodukt ist (Klasse-A-Divergenz). Folgend der aus diesem Experiment abgeleiteten mechanistischen Erklärung, entwickelten wir einen Katalysator-kontrollierten Ansatz, um selektiv entweder einen Veresterungsweg (**13**) oder einen Weg der Claisen-Umlagerung (**12**) zu bevorzugen (Schema 8b).^[28] Es wird vermutet, dass der Mesityl-Rest des NHC-Katalysators die Lebensdauer des Halbacetals verlängert und ihm erlaubt, die richtige Konfor-

mation für die Umlagerung zu finden (großer $\Delta\Delta S^\ddagger$ -Wert). Die $\text{N-C}_6\text{F}_5$ -Gruppe hingegen macht das entsprechende Carben zu einer besseren Abgangsgruppe und beschleunigt die C-C-Bindungsspaltung.

6. Katalytische regioselektive Funktionalisierung

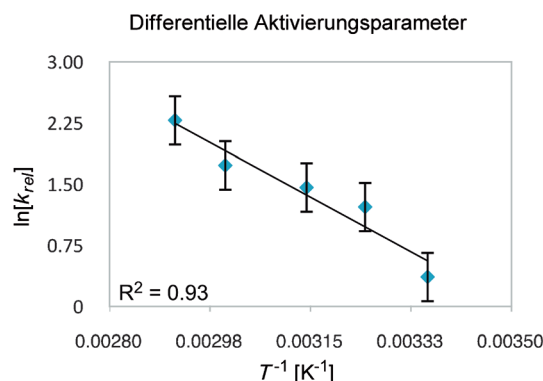
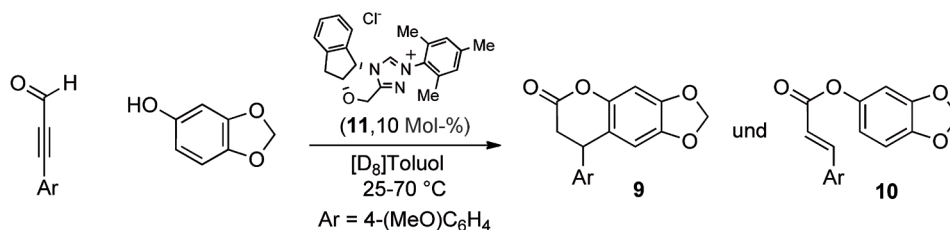
Regioselektivität entsteht aus einer richtungsabhängigen Bevorzugung während der Bildung oder Spaltung einer chemischen Bindung. Anders als bei chemoselektiven Reaktionen, bei denen zwischen unterschiedlichen funktionellen Gruppen mit spezifischer Reaktivität unterschieden wird, folgt Regioselektivität aus der Differenzierung einer spezifischen Seite gegenüber einer anderen Seiten *innerhalb derselben funktionellen Gruppe*. Deshalb müssen regioselektive Katalysatoren vorgegebene sterische und elektronische Asymmetrien der funktionellen Gruppe zu ihren Gunsten nutzen oder überwinden können, um regioselektiv angereicherte Produkte zu erhalten. Wie weiter unten dargestellt, können Katalysatoren als probates Mittel dienen, um die regioisomere Priorität zu verbessern oder in manchen Fällen gar umzudrehen. Anhand des Beispiels in Schema 9 kann dieses Konzept erläutert werden: Die beiden elektrophilen Seiten von Nitrosobenzol werden durch die Wahl des Katalysators unterschieden, was zur vollständigen Bildung von *N*- bzw. *O*-alkylierten Enaminen führt.^[29]

Der Vorteil einer regioselektiven Katalyse liegt darin, dass sich Produkte erhalten lassen, bei denen Bildung die Ausgangsverbindung bevorzugt in ein einziges Regioisomer überführt wurde. Dies eröffnet einem die Möglichkeit, die Position einer funktionellen Gruppe im Produkt zu planen und dadurch die Gesamtposition der Atome im Molekül zu bestimmen. In diesem Zusammenhang kann Regioselektivität als Ergänzung zur Enantioselektivität angesehen werden, da die Lage einer funktionellen Gruppe innerhalb eines Moleküls für dessen funktionelle Eigenschaften genau so wichtig sein kann wie die Konfiguration eines Stereozentrums.

6.1. Regioselektive Funktionalisierung von Arenen

Ein prototypisches Beispiel für Regioselektivität ist die Bevorzugung einer Position in der Funktionalisierung von benzoiden Arenen durch elektrophile aromatische Substitution. Die *ortho*-, *meta*- oder *para*-Selektivität einer Substitution wird bestimmt durch die elektronische Asymmetrie, induziert durch die am Arenring befindlichen Substituenten, sowie durch die sterische Abstoßung oder kovalente Wechselwirkung zwischen dem aktivierten Elektrophil und dem π -Nucleophil. Um den Ausgang einer aromatischen Substitution vorherzusagen, kann verallgemeinernd angenommen werden, dass elektronenliefernde Gruppen *ortho/para*-dirigierend sind, währenddessen elektronenziehende Gruppen Substitution in *meta*-Position ermöglichen. Jedoch muss diese Vorhersage basierend auf dem Friedel-Crafts-Reaktivitätsmuster nicht immer zutreffend sein, insbesondere bei neuen Methoden der übergangsmetallkatalysierten C-H-Funktio-

a) Ein Verteilungsexperiment:



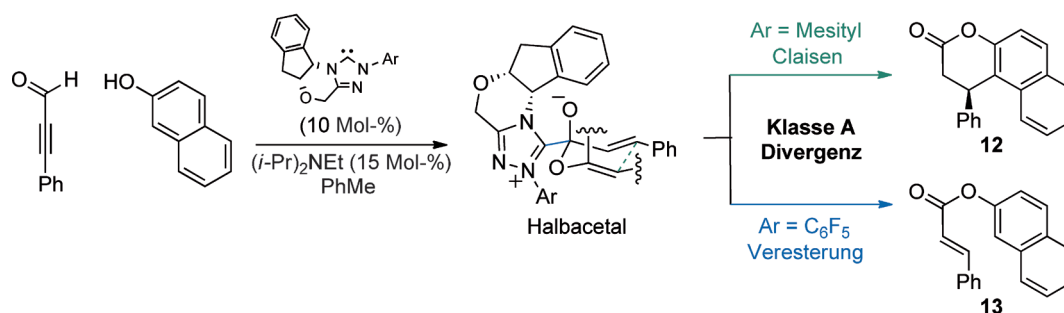
$T(^{\circ}\text{C})$	% 9	% 10	$k_{\text{rel}}(9/10)$	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$
25	14	20	1.43	-0.33
35	16	54	3.38	-0.59
45	14	60	4.29	-0.86
60	13	73	5.62	-1.26
70	8	78	9.75	-1.53

($\Delta\Delta G^{\ddagger}$ in kcal/mol)

$$\Delta\Delta H^{\ddagger} = 7.61 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\Delta\Delta S^{\ddagger} = 26.62 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$$

b) Ein verbesserter, katalysatorkontrollierter, selektiver Prozess:



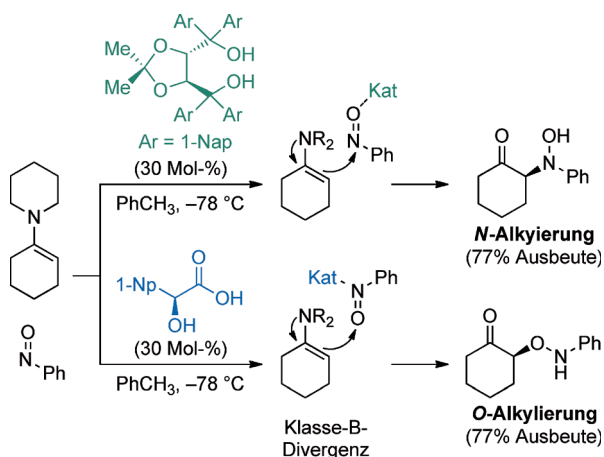
Schema 8. Messung der differentiellen Aktivierungsparameter einer produktselektiven Katalyse.

nalisation. Zum Beispiel dient der Mechanismus der konzentrierten Deprotonierung und Metallierung (CMD) mittler-

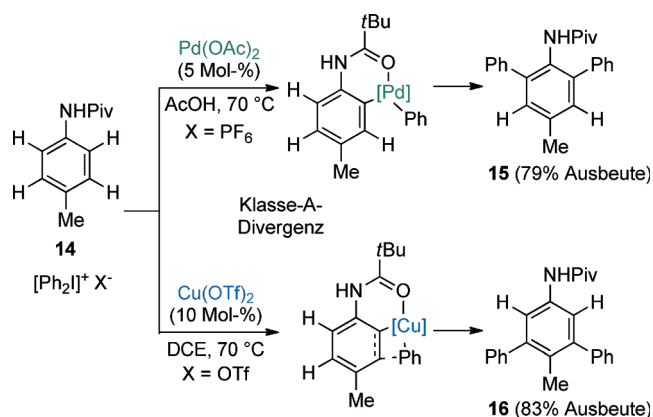
weile als allgemeines Bezugssystem, um C-H-Funktionalisierungen einer ganzen Reihe von (Hetero)Arenen zu rationalisieren und vorherzusagen.^[30]

In der folgenden Diskussion werden Beispiele aufgezeigt, wo der dirigierende Einfluss von Substituenten offensichtlich der bestimmende Faktor für die Regioselektivität ist – im Speziellen für solche Reaktionen, bei denen ein Metallacyclus das vermeintliche Intermediat bildet und der Substituent als Ligand für den Katalysator dient. Dieses Forschungsgebiet ist äußerst aktiv, und zahlreiche Übersichtsartikel sind hierzu erschienen.^[31] Wir legen den Schwerpunkt auf Beispiele, in denen das gleiche Aren durch die Wahl des Katalysators an unterschiedlichen Stellen funktionalisiert werden kann, oder in denen die Substitution an Positionen auftritt, die eine klassische Analyse nicht vorausgesagt hätte.

Die regioselektive Arylierung von elektronenreichen Piv-anilinen mit Diazoniumsalzen wurde mittels Pd- und Cu-Katalyse durchgeführt (Schema 10). Im ersten Fall zeigten Daugulis et al., dass in saurem Lösungsmittel die Pd(OAc)₂-katalysierte Arylierung von **14** ausschließlich in der Bildung



Schema 9. Regioselektive Alkylierung von Nitrosobenzol.



Scheme 10. Regioselective Arylierung von Pivaniliden. DCE = 1,2-Dichlorethan.

von **15** resultiert. Diese Reaktion führt höchstwahrscheinlich über eine palladacyclische $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Zwischenstufe, sodass nur *di-ortho*-Substitution, relativ zum Anilid, auftritt.^[32] Wie Gaunt et al. vor kurzem aufzeigten, kann die selektive, zweifache *meta*-Substitution durch Katalyse mit $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ erreicht werden.^[33] Computergestützte Untersuchungen ergaben, dass die Kupfer-Anilid-Komplexierung eine maßgebliche Rolle für die Selektivität spielt, wobei in diesem Fall die Carbocuprierung das *meta*-Produkt **16** ergibt, und nicht, wie bei der Palladiumkatalyse, durch reduktive Eliminierung das *ortho*-Produkt.^[34]

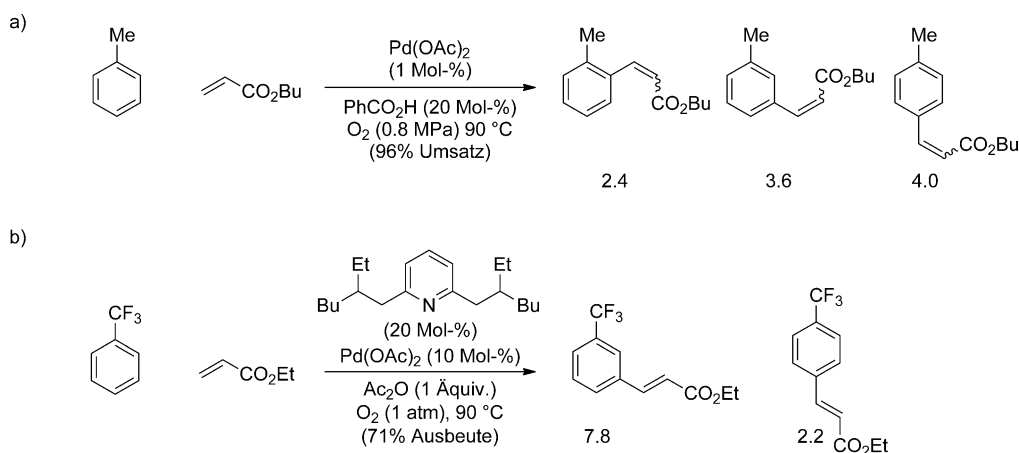
Die direkte oxidative Olefinierung von Arenen könnte ein probates Mittel sein, um Styrolerivate aus einfachen Alkenen herzustellen. Jedoch sind in der Abwesenheit von koordinierenden, dirigierenden Gruppen die gängigen Methoden nur schlecht regioselectiv (Schema 11a).^[35] Ein Faktor, der eine höhere Regioselectivität in diesen Reaktionen verhindern könnte, ist der fehlende Einfluss eines Liganden auf die Umgebung des katalytisch aktiven Metallzentrums. Durch das Design eines sperrigen, pyridinbasierten Liganden konnten Yu et al. die *meta*-selektive Funktionalisierung von elektronenarmen Arenen wie Trifluormethyl-

toluol erreichen (Schema 11b).^[36] Als Erklärung für das Fehlen von *ortho*-Substitution wurde die unvorteilhafte Abstoßung zwischen dem Substituenten und dem Komplex herangezogen. Die Bevorzugung von *meta*- über die *para*-Substitution kann entweder durch elektrophile Palladierung oder durch die höhere Azidität der *meta*-ständigen C-H-Bindung erklärt werden.

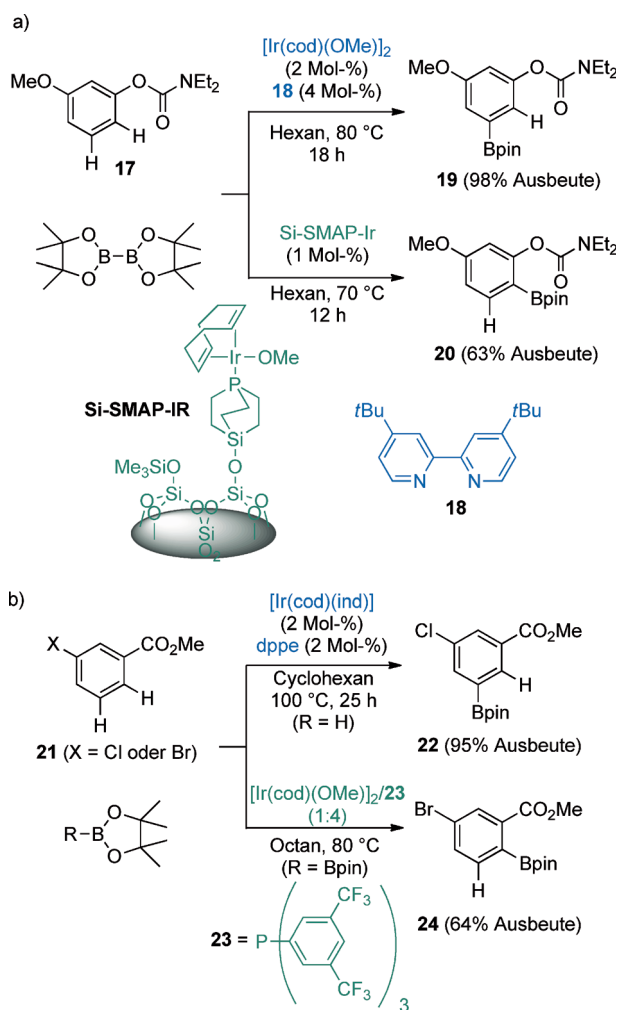
Die C-H-Borylierung von Arenen mittels Ir^{I} -Katalyse ist eine nützliche Methode, um selektiv C-B-Funktionalitäten in (Hetero)Arenen einzuführen.^[37] Bei der Reaktion mit einfachen Arenen wird die Regioselectivität durch den Gebrauch von sperrigen zweizähligen Pyridin- und Phosphanliganden bestimmt, und es werden *meta*-angereicherte Arylboronate erhalten. Bei der Funktionalisierung von Heteroarenen wie Pyridine oder Furane spielen hingegen elektronische Faktoren die entscheidende Rolle.^[38] In beiden Fällen kann aber durch Variieren des Liganden die Selektivität umgekehrt werden (Schema 12). Im Fall des Phenolderivats **17** ergeben die „Standardbedingungen“, also der Gebrauch eines Ir/dtbpy -Komplexes, die komplett selektive Bildung des *meta*-substituierten Produkts **19**.^[39] Demgegenüber kann der stark ausgeprägte dirigierende Effekt des Carbamats mithilfe eines festphasengebundenen, einzähligen Phosphans dazu genutzt werden, selektiv das *ortho*-substituierte Aren **20** zu erhalten (Schema 12a).^[40] Der Selektivitätswechsel hat seine Ursache vermutlich in der An- oder Abwesenheit einer offenen Koordinationssphäre am Ir^{III} -Intermediat, das durch die Reaktion des Katalysators mit B_2pin_2 gebildet wird (Klasse-B-Divergenz). Gleichmaßen kann die regioselective Borylierung des halogenierten Benzoessäuremethylesters **21** durch die Wahl des Phosphanliganden erreicht werden: Mit dem zweizähligen dppe-Liganden erhält man *meta*-Produkt **22**,^[37b] wohingegen der nur schwach koordinierende, einzählige Ligand **23** zum *ortho*-Produkt **24** führt (Schema 12b).^[41]

Die selektive Funktionalisierung von Heteroarenen ist ebenso wichtig, jedoch oft komplizierter, da das Vorhandensein von Heteroatomen im Ring große elektronische Asymmetrien induziert und die Koordination des Katalysators an diese Heteroatome zu stark dirigierenden Effekten führen kann. Im Falle von Thiophen konnten Itami und Mitarbeiter

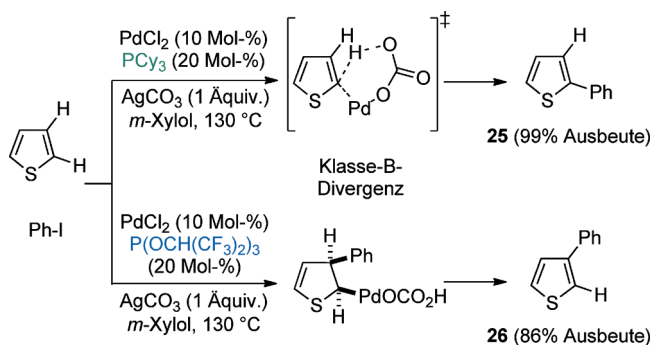
nachweisen, dass die Pd-katalysierte Arylierung mit dem elektronenreichen PCy_3 -Liganden an der gängigeren α -Position stattfindet (Schema 13). Hingegen kann diese Selektivität fast gänzlich umgekehrt werden, wenn der elektronenarme Phosphitligand $\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3$ verwendet wird.^[42] Computeranalysen legen nahe, dass die α -Selektivität durch konzentrierte Metallierung-Deprotonierung hervorgeht, wohingegen eine Heck-artige Carbopalladierung das β -



Scheme 11. Regioselectivität in der direkten Olefinierung von Toulol im Vergleich zur ligandengesteuerten, *meta*-selektiven Olefinierung von elektronenarmen Arenen.



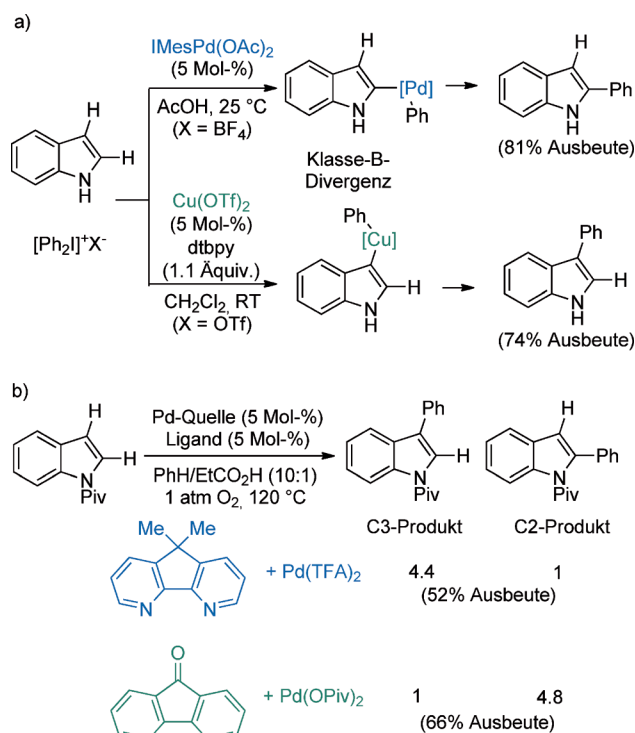
Schema 12. Regioselective Borylierung von Arenen. cod = Cyclooctadien, ind = Indenyl, dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan, Bpin = Pinakolboryl.



Schema 13. Regioselective Arylierung von Thiophen.

Produkt liefert.^[43] Die Strukturisomere **25** und **26** werden durch Klasse-B-Divergenz gebildet.

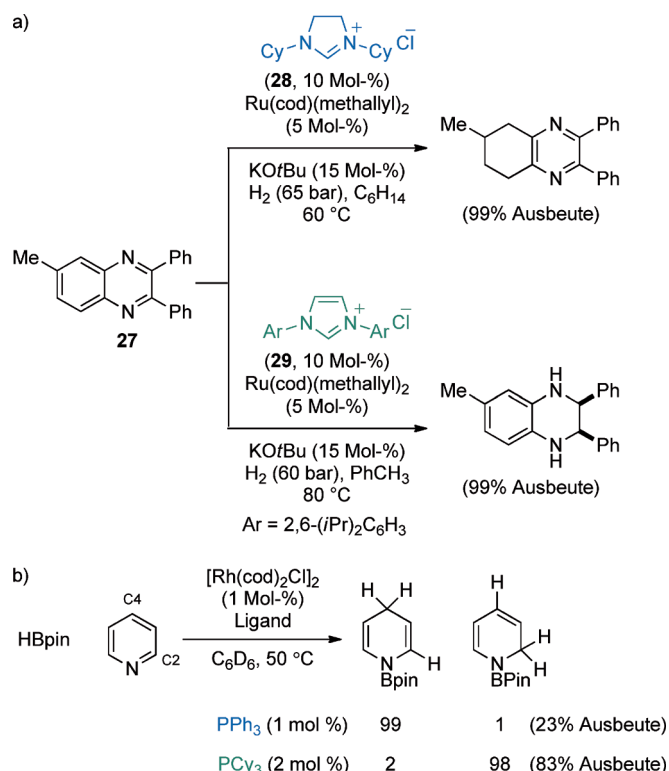
Indol wurde als Ausgangsverbindung für die direkte Arylierung intensiv erforscht, und es wurden signifikante Fortschritte in der Ermittlung von Reaktionsbedingungen und Katalysatoren für die regioselective Funktionalisierung in C2- oder C3-Position erreicht. Wie in der direkten Arylierung von Pivaniliden (Schema 14) konnte auch die regio-



Schema 14. Regioselective Arylierung von Indol, kontrolliert durch die Wahl a) des Katalysators und b) des Liganden. dtbpy = 4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-bipyridin, TFA = Trifluoracetat.

divergente Arylierung von ungeschützten Indolen mittels Pd- und Cu-Katalyse durchgeführt werden (Schema 14a). In diesem Fall bestimmt ein Pd^{II}/Pd^{IV}-Zyklus die alleinige C2-Arylierung,^[44] währenddessen der vorgeschlagene Cu^I/Cu^{II}-Zyklus zum größten Teil C3-Arylierung liefert (C3:C2 12:1–14:1).^[45] Interessanterweise wird in beiden Katalysezyklen Indol an der C3-Position metalliert, jedoch sorgt im Falle des Pd eine rasche C3-C2-Wanderung für die Bildung von 2-Phenylindol. Die Umkehrung der Regioselectivität in der Pd-katalysierten Indol-Arylierung gelang durch Anpassung der verwendeten Base^[46] oder des Oxidationsmittels^[47] und wie kürzlich gezeigt auch durch Feinabstimmung der Ligandeneigenschaften. Wie Stahl et al. berichteten, konnte die C2/C3-Selektivität durch die Eigenschaften der Brückenfunktionalität des Bipyridinliganden verändert werden (Schema 14b); der Ursprung dieses Effekts ist noch nicht bekannt.^[48]

Katalysatorkontrollierte, regioselective Reduktionen von Arenen sind auch möglich. Glorius et al. beschrieben die Reduktion von Chinoxalinen **27** durch NHC-Ru-Komplexe, wobei entweder selektiv der benzoide Ring oder das Heteroaren reduziert werden kann (Schema 15a).^[49] Im oben beschriebenen Fall ergibt die Verwendung des Dihydroimidazolyiden-NHC-Liganden **28** eine komplett selektive Reduktion des Carbocyclus, währenddessen das ungesättigte und Aryl-substituierte NHC **29** einen Komplex bildet, der ausschließlich die Pyrazinhälfte reduziert. Eine Erklärung für diese außergewöhnliche Selektivität konnte noch nicht ermittelt werden. Sugimoto et al. wiesen die regioselective Hydroborierung von Pyridinen durch Rh^I-Katalyse nach. Bei der Verwendung von PPh₃ als Ligand erfolgt die Addition

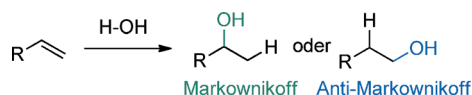


Schema 15. Regioselective Reduktionen.

hochselektiv, jedoch in niedriger Ausbeute, an der C2-Position; mit PCy_3 als Ligand wurde fast ausschließlich C4-Selektivität erhalten.^[50] Eine selektive Hydroborierung an C2 wurde auch mit einem Mg-basierten Katalysator erreicht.^[51]

6.2. Regioselective Funktionalisierung von Alkenen

Alkene gehören zu den meistgenutzten Ausgangsmaterialien, und ihre Umwandlung in höhere Derivate durch Funktionalisierung der C=C-Bindung ist ein Kernbereich der Entwicklung neuer chemischer Reaktionen. Wie auch bei Arenen ist das Hauptproblem die Regiokontrolle der Substitution bzw. Addition, was zum einen oder anderen Regioisomer führen kann.^[52] Die prototypische Reaktion der Alken-Hydratisierung ist ein Beispiel, an dem das oben beschriebene Problem dargestellt werden kann (Schema 16).

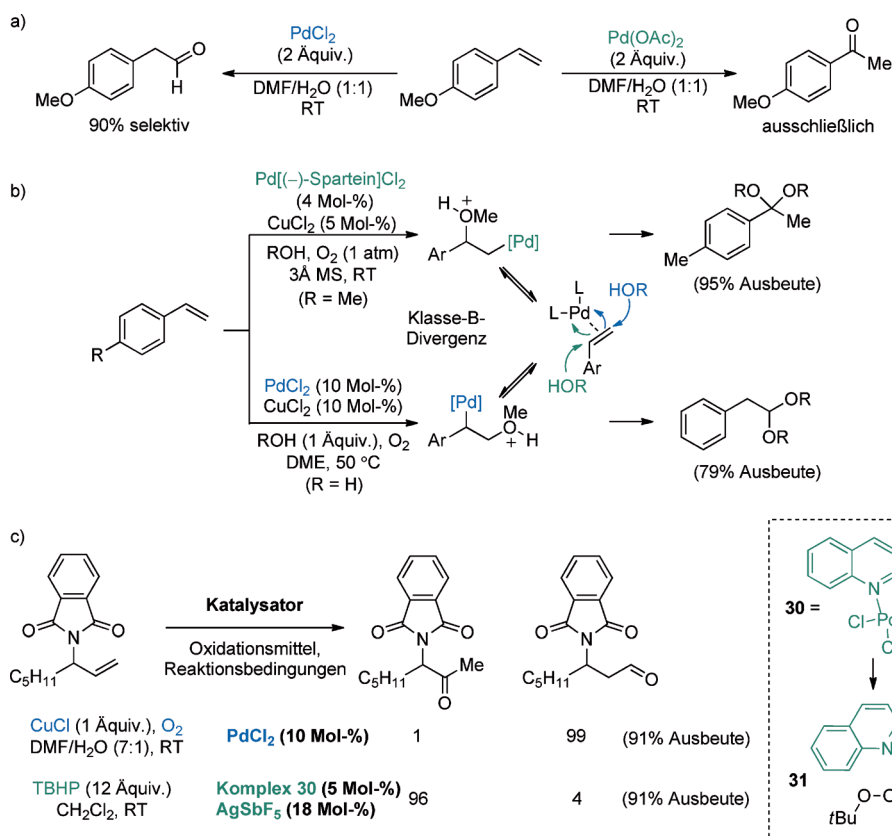


Schema 16. Regioisomere der Alken-Hydratisierung.

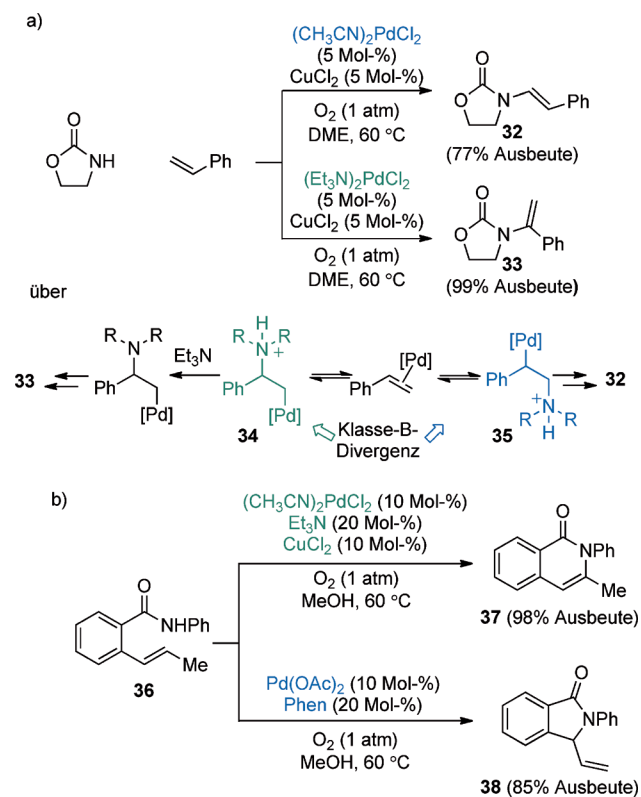
Wie kürzlich Hintermann et al. aufzeigten, ist die Alken-Hydratisierung nach wie vor eine anspruchsvolle Reaktion, und fast alle direkten, katalytischen Methoden verbleiben unter Markownikoff-Kontrolle.^[53] Andererseits führten kürzlich veröffentlichte Arbeiten über die oxidative Hydratisierung von Alkenen mittels Pd-katalysierter Wacker-Oxi-

dation zu hoch regioselectiven Methoden, um die substrat-kontrollierte Selektivität solcher Reaktionen entweder zu erhöhen oder umzukehren (Schema 17). In stöchiometrischen Reaktionen ohne beigegebenes Oxidationsmittel konnten Spencer et al. zeigen, dass die Regioselectivität der Oxidation von 4-Methoxystyrol schlicht durch die Wahl des Pd^{II} -Gegenions kontrolliert werden kann, wobei die Verwendung von Acetat als Gegenion zum Keton (Markownikoff-Produkt) führt und diejenige von Chlorid zum Aldehyd (Anti-Markownikoff-Produkt) (Schema 17a).^[54] Es wurde vorgeschlagen, dass diese Unterscheidung aus der unterschiedlichen Koordinationsweise des Katalysators an die Doppelbindung des Edukts hervorgeht. Hosokawa et al. entwickelten Bedingungen für katalytische, der Wacker-Acetalisierung verwandte Reaktionen (Schema 17b), in denen die Verwendung von PdCl_2 in DME als Lösungsmittel zur Anti-Markownikoff-Oxidation von Styrol führt.^[55] Wie Sigman et al. berichteten, kann die Regioselectivität durch den Gebrauch von PdCl_2 -Sparteine umgekehrt werden.^[56] Die Erklärung dieser Divergenz liegt in einem reversiblen Nucleopalladierungsschritt, in dem der ligandenfreie Pd-Katalysator den thermodynamischen Anti-Markownikoff-Weg beschreitet, der Spartein-Komplex jedoch das kinetische Markownikoff-Intermediat ergibt. Wacker-Oxidationen von terminalen Olefinen mit α -Heteroatom haben entweder schlechte oder unberechenbare Selektivitäten, was es schwierig macht, die immanente Präferenz eines bestimmten Alkens einzuschätzen. In einer interessanten Verbesserung der immanenten Selektivität einer solchen Reaktion konnten Feringa et al. zeigen, dass Phthalimid als allgemein kontrollierendes Element dienen kann und im Prinzip perfekte Anti-Markownikoff-Selektivität ermöglicht (Schema 17c).^[57] Noch eindrucksvoller ist die Feststellung von Sigman et al., dass der spezifisch abgestimmte Pd-Komplex **30**, kombiniert mit dem Gebrauch von $t\text{BuOOH}$ als Oxidationsmittel, zu fast vollständiger Selektivität für das Markownikoff-Keton führt, was einem exquisiten ligandengesteuerten Prozess gleichkommt.^[58] Detaillierte kinetische Studien und die Synthese von elektronisch ausgeprägten Ligandengerüsten legen die Vermutung nahe, dass ein hochorganisierter kationischer Pd-Alken-Komplex wie **31** für die hohe beobachtete Selektivität verantwortlich ist.^[59]

Stahl et al. entwickelten eine Aza-Wacker-Reaktion unter Verwendung von O_2 als terminalem Oxidationsmittel als eine hoch Markownikoff-selektive Methode zur Herstellung von Enaminen aus einfachen Alkenen und Aminen (Schema 18a).^[60] Es zeigte sich, dass die Regioselectivität der Addition von Oxazolidinon an Styrol auf bemerkenswerte Weise von scheinbar kleinen Veränderungen im katalytischen System abhängt; so lieferten Nitril-Liganden Anti-Markownikoff-Produkt **32**, tertiäre Amin-Liganden hingegen Markownikoff-Produkt **33**.^[61] Mechanistische Untersuchungen ergaben, dass die wahrscheinliche Ursache für die Selektivitätsumkehrung nach der Beigabe einer kleinen Menge von NEt_3 zum Katalysator die irreversible Deprotonierung des kinetischen Intermediats **32** ist, welche die Gleichgewichtseinstellung zum thermodynamischen Intermediat **35** verhindert.^[62] Dieses Beispiel stellt einen weiteren Fall von Klasse-B-Divergenz dar, da sich die Intermediate **34** und **35** in ihrer



Schema 17. Regioselective Wacker-Oxidation. TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

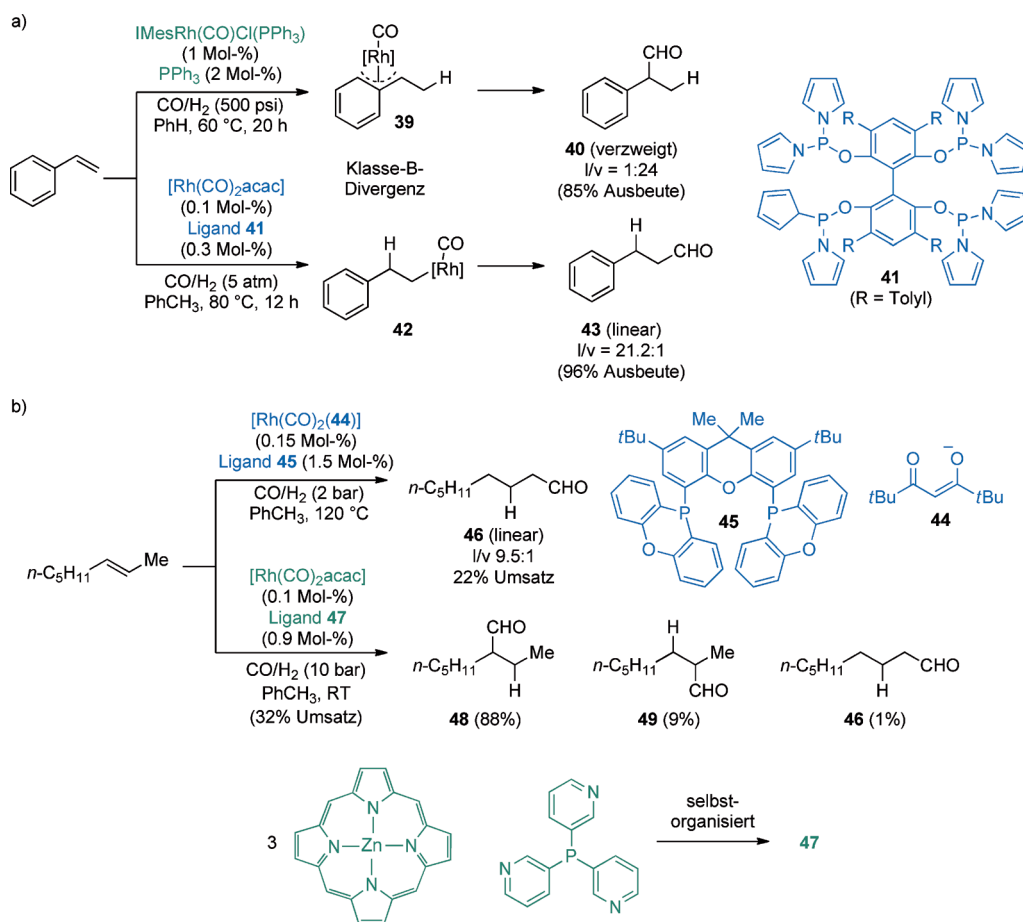


Schema 18. Regioselective Aza-Wacker-Oxidationen. Phen = Phenanthrolin.

Konnektivität unterscheiden. Selektivität in der intramolekularen Aza-Wacker-Reaktion von Vinylbenzamid **36** zu 6-*endo*-**37** oder 5-*exo*-**38** wurde kürzlich beschrieben. In diesem Fall ist die Selektivitätsumkehrung in der Veränderung des sterischen Anspruchs des Liganden begründet (Schema 18b).^[63]

Die Rh-katalysierte Alken-Hydroformylierung ist eine der wichtigsten Anwendungen homogener Katalyse in einem industriellen Prozess. In Bezug auf die Regioselectivität stellt die Kontrolle des Verhältnisses von linear zu verzweigtem Aldehydprodukt eine Herausforderung dar, da eine substratbedingte Präferenz vorliegt: Styrol-derivate gehen in verzweigte Produkte über, während alkylsubstituierte, terminale Alkene lineare Produkte liefern.^[64] Ver-

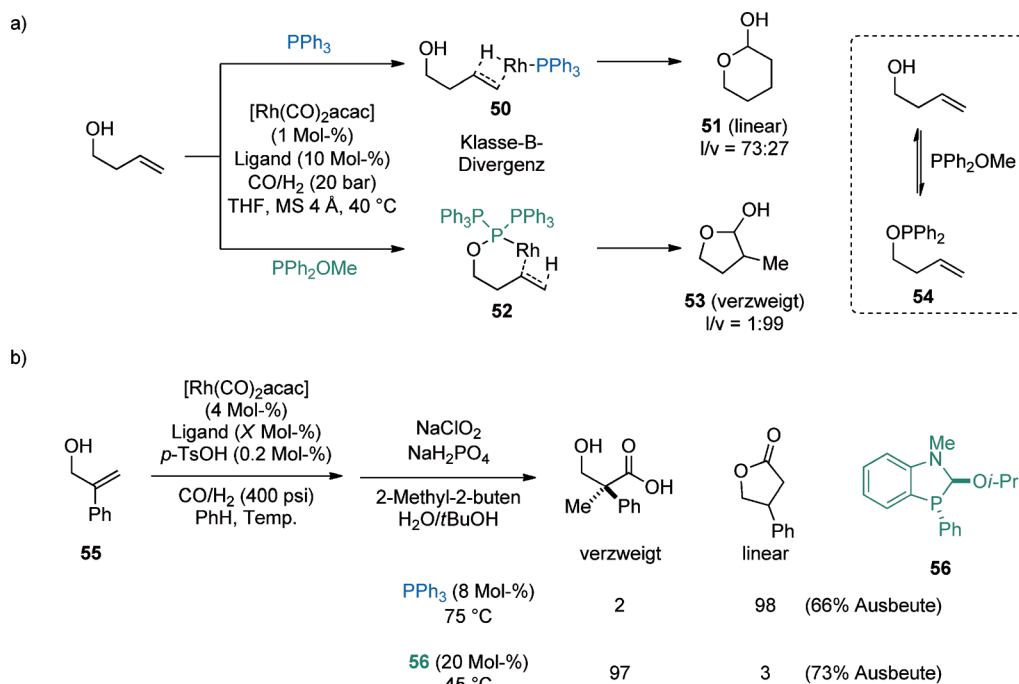
besserungen des substratinduzierten verzweigt/linear-Verhältnisses wurden durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen oder der Einführung neuer Liganden erreicht. Auch ist es möglich, die Regioselectivität durch geeignete Liganden komplett umzukehren (Schema 19). Ein Beispiel ist die Hydroformylierung von Styrol, bei der ein NHC-Rh-Komplex durch Beschreiten des immanenten Wegs zum verzweigten Produkt **40** führt,^[65] während der sterisch anspruchsvolle Tetraphosphanligand **41** das lineare Produkt **43** ergibt (Schema 19a).^[66] In diesem Fall ist die bevorzugte Koordination des Rhodiumkomplexes an die benzyliche Position (**39**) für die Bildung von **40** verantwortlich, wohingegen der sperrige Ligand **41** das Metall an die weniger gehinderte Endposition (**42**) des terminalen Alkens drückt und so Produkt **43** erhalten wird. Eine weitere, wichtige Anwendung der Hydroformylierung ist die selektive Umsetzung von Octenisomeren, die aus der Erdölraffinerie erhalten werden. Van Leeuwen et al. benutzten den enorm sperrigen Diphosphanliganden **45** für die katalysierte, selektive Hydroformylierung von linearen Produkten aus internen Octenen (z. B. *trans*-2-Octen). Die Selektivität beruht auf der raschen Doppelbindungsisomerie zu 1-Octen vor dem eigentlichen Hydroformylierungsschritt.^[67] Andererseits entwickelte Reek et al. einen von **47** abgeleiteten, selbstorganisierten, eingekapselten Rh-Katalysator, der die Isomerisierung der Doppelbindung nicht nur verhindert, sondern auch zwischen den zwei Alkenpositionen in *trans*-2-Octen unterscheiden kann. Dies führt zur hochregioselectiven Bildung von Aldehyd **48**



Schema 19. Regioselektive, nicht-dirigierte Hydroformylierung. IMes = 1,3-Dimesitylimidazol-2-yliden.

über das verzweigte Produkt **49** und das lineare Produkt **46** (Schema 19b).^[68]

Ein weiteres probates Mittel zur Kontrolle der Selektivität bei Hydroformylierungen ist der Gebrauch von Gerüstliganden, die kovalent und reversibel an das Substrat binden, was zu einer temporär intramolekularen Reaktion führt (Schema 20). Wie von Tan et al.^[69] und Breit et al.^[70] 2008 erstmals beschrieben wurde, kann dies zu drastisch verbesserten und entgegengesetzten Selektivitäten führen, so z.B. in der Hydroformylierung von homoallylischen Alkoholen (Schema 20a). In diesem Fall dient



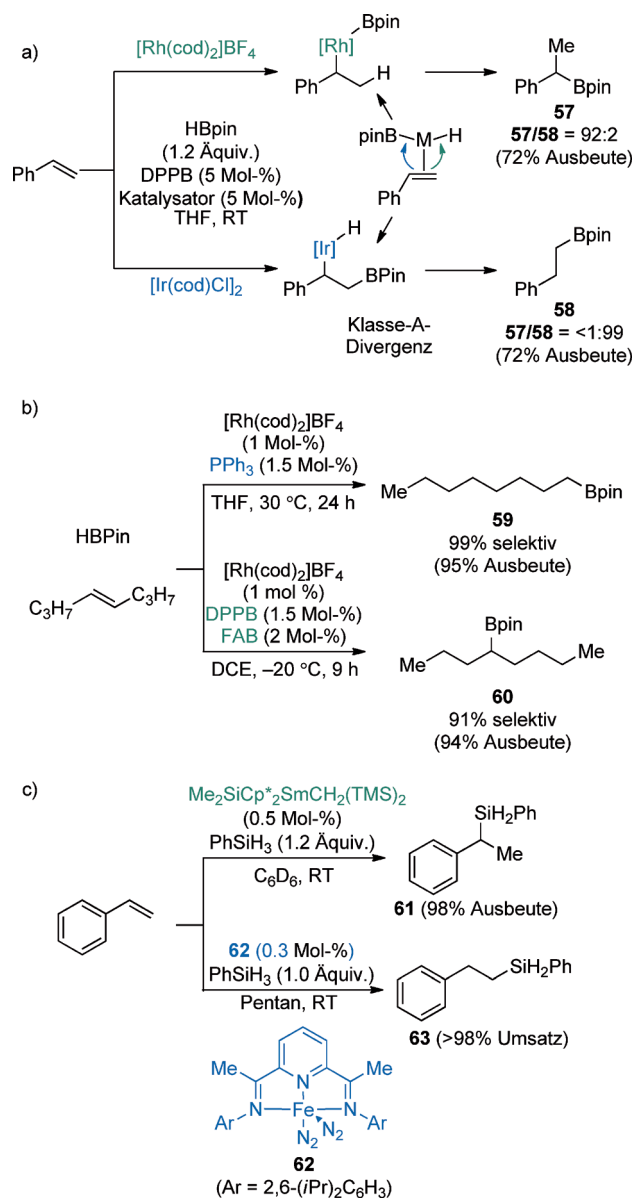
Schema 20. Regioselektive Hydroformylierung durch reversible, kovalente Anbindung von Gerüstliganden.

PPh_2OMe nicht nur als katalytische dirigierende Gruppe für Rh, sondern auch als Elektrophil für den Alkohol, sodass **54** die aktive Spezies wird. Während ein nicht-bindender Ligand wie PPh_3 durch Beschreiten des substratinduzierten Wegs **50** zum linearen Produkt **51** führt, ergibt die gerichtete Hydroformylierung das verzweigte Produkt **53** über selektive 5-endo-Addition **52**. Diese leistungsstarke Strategie kann sogar zum Aufbau quartärer Zentren ausgehend von 1,1-disubstituierten Alkenen genutzt werden – eine Reaktion, die durch Substratinduktion so benachteiligt ist, dass sie als Keuleman-Regel manifestiert wurde.^[71] Tan et al. beschrieben einen weiteren Gerüstliganden **56**, der zur hochselektiven Bildung von verzweigten Produkten führt, was im

Gegensatz zur selektiven Bildung des linearen Produkts mit gewöhnlichem PPh_3 steht (Schema 20b).^[72] Da all diese Reaktionen einen selektivitätsbestimmenden Schritt mit komplett unterschiedlicher Konnektivität aufweisen, fallen sie in die Klasse B.

Da die direkte Anti-Markownikoff-Hydratisierung von Alkenen nur schwer zu erreichen ist, sind gleichwertige Reaktionen höchst wertvoll.^[73] Das am häufigsten verwendete Zwei-Stufen-Verfahren für die formale Alken-Hydratisierung zu primären Alkoholen ist die Hydroborierung/Oxidationssequenz. Katalytische Hydroborierungen unter Verwendung der weniger reaktiven Catechol- oder Pinakolborane sind besonders wertvoll. Des Weiteren erhält man dadurch die Möglichkeit der Reaktionskontrolle durch einen Katalysator, um auf diese Weise regioisomere Alkylborane aus gewöhnlichen Edukten zu erhalten. Zum Beispiel entdeckten Crudden et al.^[74] und Miyaura et al.^[75] unabhängig voneinander die hoch regiodivergente Hydroborierung von Styrolen auf der Basis von entweder Rh^I - oder Ir^I -Katalyse (Schema 21a). In diesem Fall kann die Divergenz auf eine selektive Insertion des Alkens in die Rh-H - bzw. Ir-H -Bindung zurückgeführt werden, was im ersten Fall zur Bildung des Markownikoff-Produkts **57** führt und im letzteren zum Anti-Markownikoff-Produkt **58**.^[74] In einer weiteren, interessanten Wendung der Regioselektivität in Hydroborierungen mit HBpin reagieren terminale Alkene mittels Ir^I -^[75] oder Rh^I -Katalyse und einer Folge rascher Alkenisomerisierungen ausschließlich zu terminalen Boranen **59**. Crudden et al. entdeckten, dass diese Selektivität durch die Beigabe von co-katalytischem Tris(pentafluorophenyl)borane (FAB, Schema 21b) zum internen Alken **60** umgekehrt werden kann.^[76] Auf der Basis von NMR-Untersuchungen der möglichen katalytischen Intermediate konnte postuliert werden, dass die Lewis-Säure die oxidative Addition des Rh^I -Katalysators in die H-B-Bindung katalysiert. Eine weitere, vor allem für die industrielle Anwendung wichtige Hydrometallierungsreaktion ist die Hydrosilylierung von Alkenen. Regiodivergente Hydrosilylierungen, z.B. von Styrol mit PhSiH_3 , können durch die Wahl des Katalysators erreicht werden (Schema 21c). Sm-Sandwichkomplexe sind hochselektiv für die Markownikoff-Addition, sodass unter milden Reaktionsbedingungen **61** als einziges Produkt erhalten wird.^[77] Andererseits ergibt der wohldefinierte, niedervalente Eisenkatalysator **62** ausschließlich Anti-Markownikoff-Produkt **63**.^[78] Es wurde gezeigt, dass von **62** abgeleitete Komplexe die hochselektive Anti-Markownikoff-Hydrosilylierung von tertiären Silanen, darunter auch den für die Industrie bedeutsamen Siloxanen, katalysieren.^[79] Über eine Selektivitäts-umkehrung bei der $[\text{Cp}_2\text{Zr}]$ -katalysierten ($\text{Cp} = \text{C}_5\text{H}_5$) Hydrosilylierung von Styrolen, bei welcher die Regioselektivität durch die Stöchiometrie des Reduktionsmittels bestimmt wird, wurde ebenfalls berichtet.^[80]

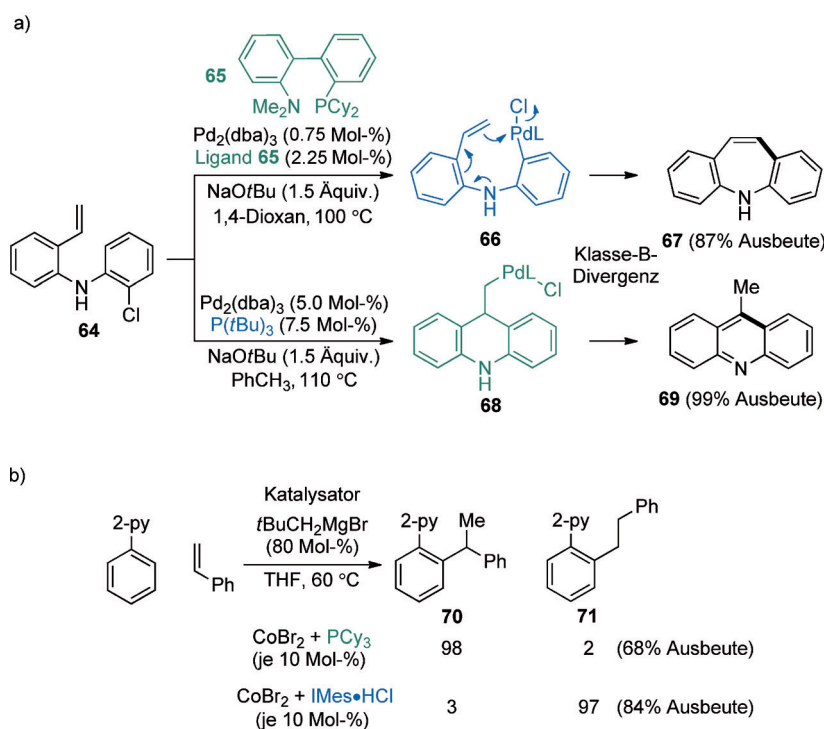
Ein seltenes Beispiel für ligandengesteuerte Regioselektivität^[81] beschrieben Buchwald et al. in der intramolekularen Heck-Reaktion von Vinylnilinen **64** (Schema 22a).^[82] Einerseits ergab Ligand **65** das sechsgliedrige Markownikoff-Acridin **67**, $\text{P}(\text{tBu})_3$ andererseits das siebengliedrige Dibenzazepin **69**. Eine Änderung des Mechanismus von einem gewöhnlichen Heck-Weg (**66**→**67**) zu einer elektrophilen Pal-



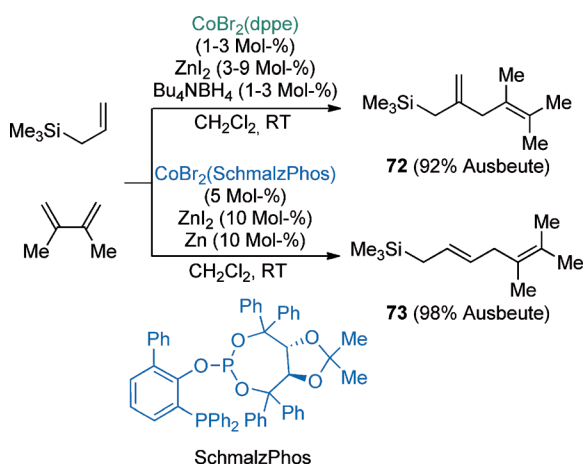
Schema 21. Regioselektive Hydroborierung und Hydrosilylierung von Alkenen. dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan, FAB = Tris(pentafluorophenyl)bor, Cp'' = ein großes Cyclopentadienylderivat, TMS = Trimethylsilyl.

ladiierung (**68**→**69**) wurde vorgeschlagen. Es sollte hervor-gehoben werden, dass die katalysatorkontrollierte *intermolekulare* Heck-Reaktion trotz beträchtlicher Anstrengungen ein relativ unterentwickeltes Forschungsfeld ist.^[83] Ein Beispiel einer Hydroarylierung von Styrolen, bei der ein solcher katalysatorkontrollierter Prozess zur selektiven Bildung von Markownikoff-**70** bzw. Anti-Markownikoff-Produkt **71** führt, wurde von Yoshikai et al. beschrieben (Schema 22b). Die Autoren spekulierten, dass die grosse IMes-Gruppe das Metallzentrum an die terminale Position schiebt und so **70** gebildet wird, wohingegen die bevorzugte Bildung einer benzyli-schen Cobalt-Spezies Produkt **71** ergibt.^[84]

Die Kontrolle der Regioselektivität bei der Hydrovinylierung von Dienen ist durch die Verwendung eines nieder-



Schema 22. Regioselective Addition von Arenen an Alkene. dba = Dibenzylidenacetone.



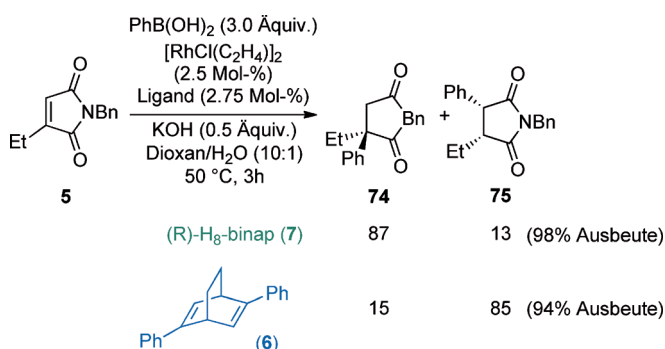
Schema 23. Regioselective Hydrovinylisierung von Dienen.

valenten Cobaltkatalysators möglich (Schema 23). Der einfache Diphosphan-Ligand dppe ist höchst selektiv für das verzweigte Markownikoff-Produkt **72**,^[85] währenddessen man mit dem Phosphitliganden SchmalzPhos mit nahezu perfekter Selektivität (linear/verzweigt 97:3) das lineare Produkt **73** erhält.^[86] Über ein eisenbasiertes Katalysatorsystem, das für dieselbe Reaktion höchst linear-selektiv ist (> 99:1), durch die Wahl des passenden Liganden aber auch umgekehrte Regioselectivität aufweisen kann (bis zu linear/verzweigt 16:84), wurde ebenfalls berichtet.^[87]

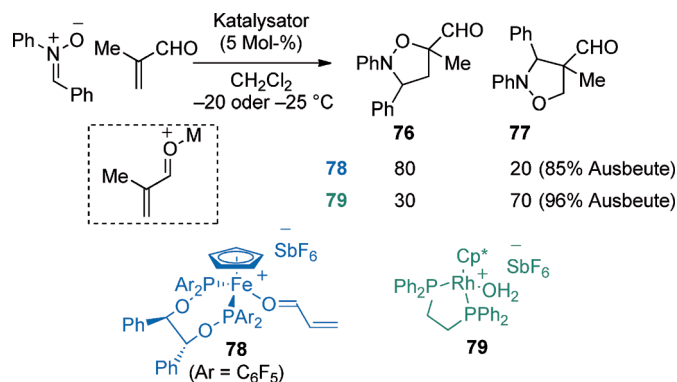
Elektronenarme Alkene, die mit Carbonylgruppen konjugiert sind, reagieren mit Nucleophilen aufgrund der starken Polarisierung der C=C-Bindung und der bevorzugten Bildung

von stabilisierten Enolatprodukten normalerweise mit hoher β -Selektivität. Das klassische Problem dieser Reaktionen ist eine Selektivitätskontrolle der 1,4- über die 1,2-Addition (oder umgekehrt); Beispiele hierfür werden in Abschnitt 6.5 diskutiert. Bei Alkenen, die an beiden Enden der Doppelbindung aktiviert sind, ist eine nähere Betrachtung der Regioselectivität hilfreich. In der Rh-katalysierten Addition von Phenylboronsäure an Maleimid **5** (Schema 24) könnte der nucleophile Angriff entweder am mehr oder am weniger gehinderten Ende stattfinden. Shintai und Hayashi konnten zeigen, dass es über den Liganden gelingt, die Addition an jeweils nur eine der Positionen zu steuern. Diphosphanliganden ergaben das Markownikoff-Produkt **74**, chirale Diene das Anti-Markownikoff-Produkt **75**.^[11] Die Regioselectivität wurde mit der unterschiedlichen chiralen Umgebung der Liganden erklärt, daher wurden **74** und **75** auch mit hoher Enantioselectivität erhalten.

Ein weiteres interessantes Beispiel für die Umkehrung der Regioselectivität von elektronenarmen Alkenen ist die [3+2]-Cycloaddition von Nitronen mit Methacrolein



Schema 24. Regioselective katalytische konjugierte Additionen. binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

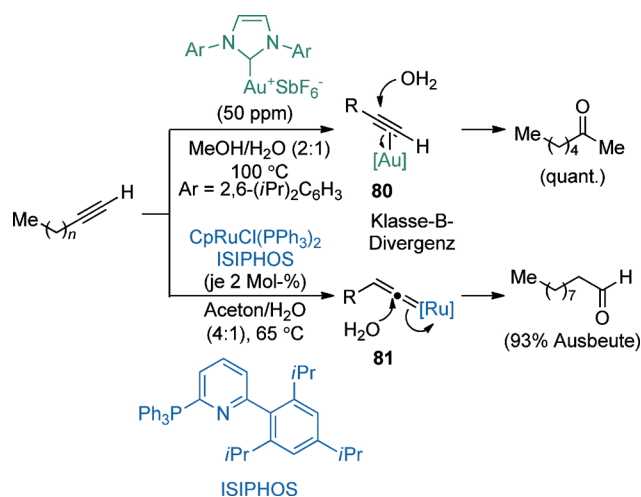


Schema 25. Regioselective [3+2]-Cycloadditionen.

(Schema 25). Wie von Kündig et al. gezeigt, ist der kationische Fe^{II} -Komplex **78** hochselektiv für die Bildung von Addukt **76**, in welchem der Sauerstoff in α -Position zum Aldehyd steht.^[88] Ein Wechsel zum Rh^{II} -Katalysator **79** führte zum β -oxygenierten Addukt **77** als Hauptprodukt (Klasse-A-Divergenz).^[89] Da in beiden Fällen Methacrolein-gebundene Lewis-Säure-Komplexe beobachtet wurden, dürfte dies die Hauptart der Aktivierung sein, auch wenn eine exakte Begründung für die Selektivitätsumkehrung nicht geliefert wird.

6.3. Regioselektive Funktionalisierung von Alkinen

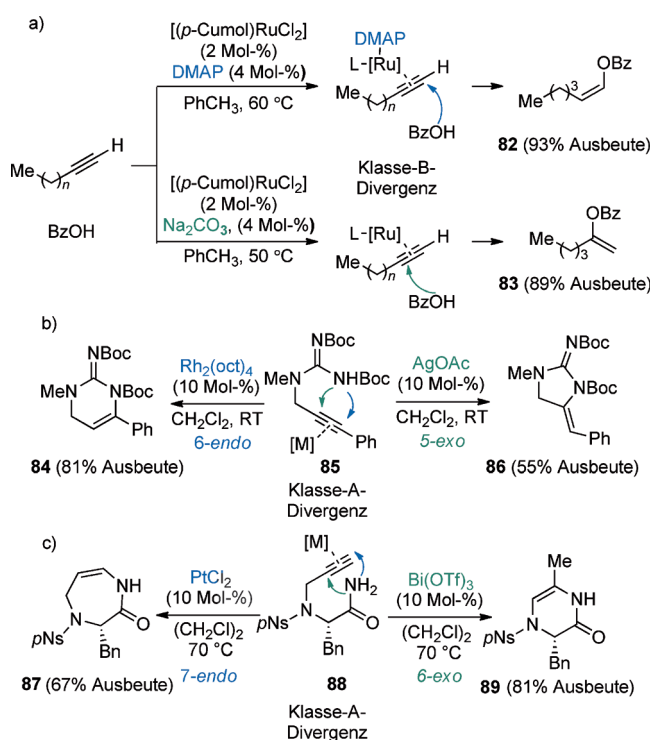
Additionen an Alkine können wie bei Alkenen in zwei Richtungen ablaufen, und im Falle von terminalen Alkinen kann zwischen Markownikoff- und Anti-Markownikoff-Produkt unterschieden werden. In Abschnitt 6.2 wurde die Hydratisierung von Alkenen als ein Beispiel für das Fehlen einer regiodivergenten Methode angeführt. Demgegenüber wurden für Alkine vielversprechende Lösungen für diese schwierige Umsetzung gefunden (Schema 26). Nolan et al.



Schema 26. Regioselektive Hydratisierung von terminalen Alkinen.

machten von der hohen Aurophilie von Alkinen Gebrauch und entwickelten Au-NHC-Komplexe für die Markownikoff-Hydratisierung von terminalen Alkinen; voraussichtlich läuft diese Reaktion über einen direkten Angriff des Wassers an das Au-aktivierte Alkin **80**.^[90] Hintermann et al. beschrieben die Anti-Markownikoff-selektive Hydratisierung von Alkinen zu Aldehyden durch einen Ru-Komplex mit einem neuartigen P,N-Liganden.^[91] Das wahrscheinlichste Intermediat in diesem Fall ist das Ru-Vinyliden **81**, in dem die ehemalige terminale Alkin-Position zum elektrophilsten Zentrum wurde, wie es Wakatsuki et al. im ursprünglichen Bericht postuliert hatten.^[92] Die unterschiedliche Reaktionsart von Au und Ru (Bildung von **80** bzw. **81**) stellt einen weiteren Fall von Klasse-B-Divergenz dar.

Bedeutende Fortschritte für die regioselektive Addition anderer HX-Spezies wurden ebenfalls erreicht. Zum Beispiel beschrieben Gooßen et al. ein einfaches Ru-basiertes System für die praktisch vollständig regioselektive Addition von



Schema 27. Regioselektive Alkin-Hydroelementierung. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Bz = Benzoyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

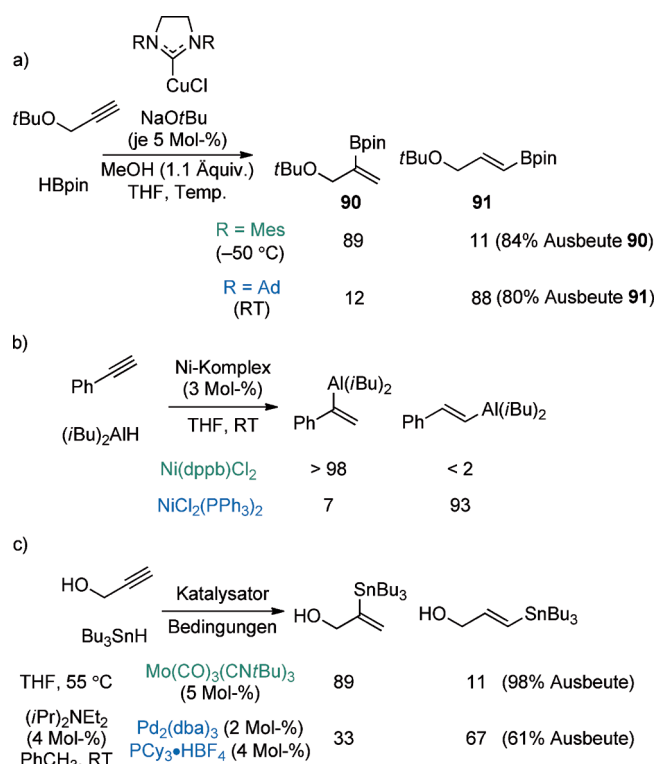
Carbonsäuren an Alkine zur Herstellung von Vinylestern (Schema 27a). Durch Addition eines DMAP-Liganden an das Metallzentrum konnte selektiv das Anti-Markownikoff-Produkt **82** erhalten werden, unligiertes Ruthenium lieferte hingegen das Markownikoff-Produkt **83** (Klasse-B-Divergenz).^[93] Über eine gleichartige Regiokontrolle basierend auf Ligandenkoordination wurde schon früher berichtet, jedoch benötigten diese Reaktionen empfindlichere und schlechter handhabbare Ru-Quellen.^[94] Katalysatorkontrollierte regioselektive intermolekulare Hydroaminierungen^[95] und Hydrothiolierungen^[96] wurden ebenfalls publiziert. Regiokontrollierte *intramolekulare* Additionen an Alkine sind möglich: Das Vermögen eines Katalysators, die vorgegebene Tendenz dieser Systeme für Ringschlussreaktionen zu unterdrücken, ist ein Indikator für die Leistungsfähigkeit eines neuen katalytischen Systems. So ergibt der regioselektive Ringschluss von Propargylguanidin **85** mittels Ag^{I} -Katalyse das 5-*exo*-Produkt **86**, wohingegen man mit einem Rh^{II} -Carboxylat das 6-*endo*-Produkt **84** erhält (Schema 27b).^[97] Mechanistische Studien legen nahe, dass die reversible Bildung einer Rh^{II} -Vinylspezies zur Bildung des thermodynamischen 6-*endo*-Produkts führt, da reaktivere, kationische Rh^{I} -Katalysatoren normalerweise 5-*exo*-selektiv sind. Die Hydraminierung desselben Amids **88** ist mit $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ vollständig selektiv für die 7-*endo*-Cyclisierung (**87**), wohingegen PtCl_2 das entgegengesetzte Regioisomer **89** ergibt (Schema 27c).

Die regioselektive Bildung von vinylogenen Metallspezies durch Hydrometallierung von Alkinen ist von besonderer Bedeutung, weil die Produkte als Kreuzkupplungspartner und Nucleophile geschätzt werden. Die terminale Hydroborierung von Alkinen kann durch mehrere Katalysatoren er-

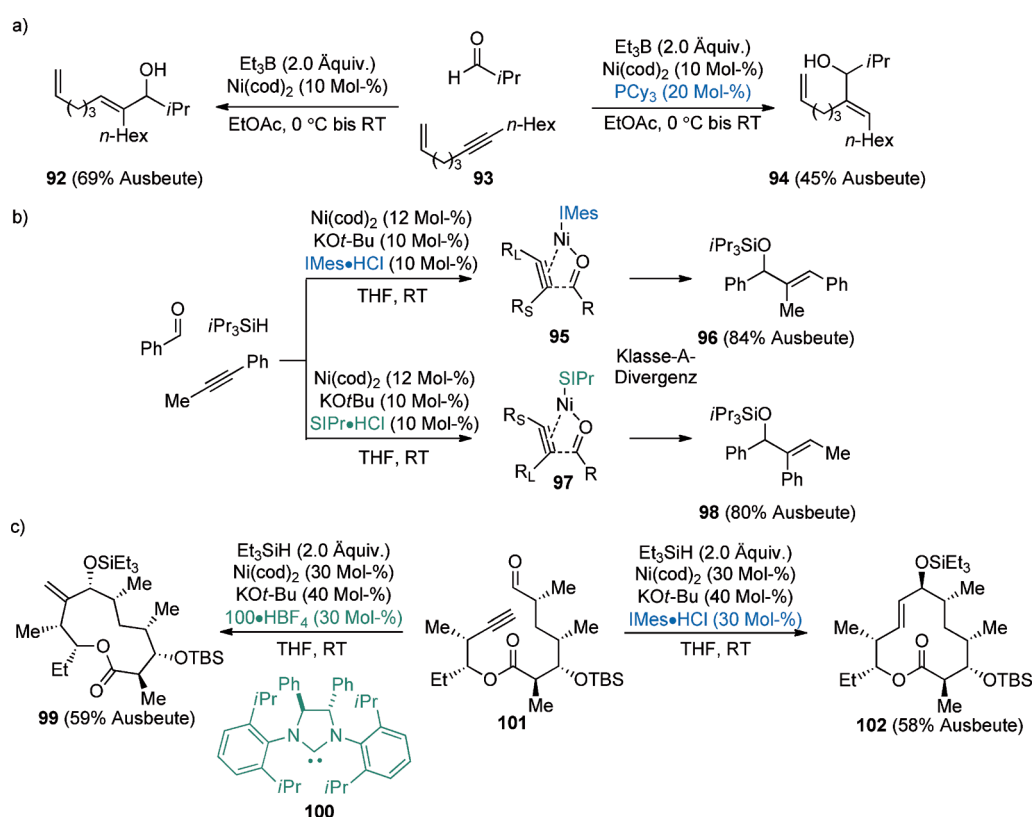
reicht werden, jedoch ist die interne (Markownikoff) Hydroborierung schwierig, und bis vor kurzem war kein einstufiger katalytischer Prozess bekannt. Hoveyda et al. konnten nachweisen, dass ein Cu-NHC-Komplex die Hydroborierung einer ganzen Reihe von terminalen Alkinen katalysiert, wobei die Reaktion abhängig vom Liganden mit interner (**90**) oder terminaler (**91**) Selektivität verläuft (Schema 28a).^[98] Untersuchungen des Mechanismus lassen darauf schließen, dass der Ausgang der Regioselektivität auf der Stufe der Alkinbindung an den NHC-Cu-Bpin-Komplex bestimmt wird, und zwar aus einer Kombination von sterischen und elektronischen Faktoren des Liganden und des Alkins. Über die Pd-katalysierte, regiodivergente Silaborierung von Alkinen wurde ebenfalls berichtet.^[99] Die Ni^{II}-katalysierte Hydroaluminierung von Styrolen wurde von Hoveyda et al. beschrieben (Schema 28b).^[100] Dort spielt der Katalysator nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Unterscheidung zwischen interner und terminaler Selektivität, sondern zusätzlich auch bei der Chemoselektivität, da er die Basizität des Dibal-H anpasst und so die Abstraktion des relativ sauren, endständigen Protons verhindert. Die regioselektive Hydrostannierung ist durch die Wahl des geeigneten Metalkatalysators ebenfalls möglich (Schema 28c). Kazmeier et al. fanden, dass ein Mo⁰-Katalysator mit sperrigen Isocyanidliganden selektiv für die interne Hydrostannierung von propargylischen Alkoholen.^[101] Chong et al. berichteten hingegen über die terminale Selektivität bei der Verwendung eines an ein Palladium-Zentrum gebundenen Trialkylphosphanliganden.^[102] Es sollte hervorgehoben werden, dass das Chong-System eine grundlegende Verbesserung der Regioselektivität verglichen zum gebräuchlicheren

[(PPh₃)₂PdCl₂]-Katalysator, welcher die Bildung von internen Produkten bevorzugt, mit sich bringt.

Einigermaßen überraschend ist die Tatsache, dass die katalysator kontrollierte regioselektive C-C-Bindungsknüpfung mit Alkinen relativ wenig entwickelt ist.^[103] Einige eindrucksvolle Beispiele reduktiver Alkin-Aldehyd-Kupplungen sind bekannt.^[104] Jamison et al. beschrieben die regiodivergente Kupplung des nicht-konjugierten Enins **93**, bei der die Beigabe eines Phosphanliganden die substratinduzierte Selektivität vollkommen invertieren konnte (Schema 29a).^[105] Montgomery et al. konnte gleichermaßen zeigen, dass durch die



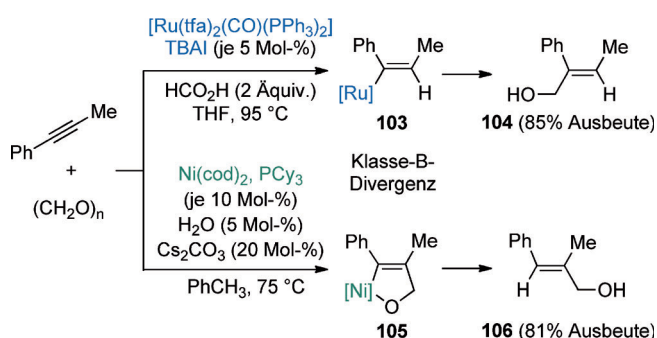
Schema 28. Regioselektive Hydrometallierung von Alkinen.



Schema 29. Regioselektive inter- und intramolekulare reduktive Alkin-Aldehyd-Kupplung.

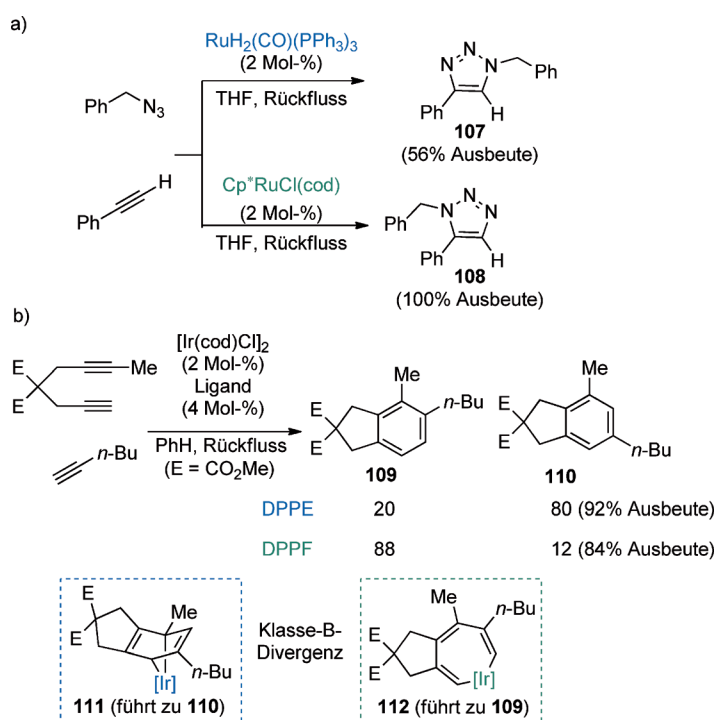
Wahl eines entsprechenden Liganden die Umkehrung der Regioselektivität selbst bei reduktiven Kupplungen von Alkinen mit stark vorbestehender Neigung wie 1-Phenyl-2-propin möglich ist (Schema 29b).^[106] Theoretische Studien stützen ein Modell, in dem der sterische Umfang des Liganden die Orientierung des Alkin-Substituenten im Übergangszustand bestimmt, sodass **95** zu **96** bzw. **97** zu **98** führt.^[107] Dieser Effekt konnte sogar für die intramolekulare Makrocyclisierung des komplexen Esters **101** angewendet werden, wobei durch Ligandenwechsel jeweils **99** oder **102** als einziges Regioisomer erhalten wurde – ein typisches Beispiel einer Klasse-A-Divergenz (Schema 29c).^[108]

Eine interessante Variante der reduktiven Kupplung von Alkinen wurde von Breit und Krische et al. entwickelt, nämlich die regiodivergente Hydromethoxylierung von internen Alkinen beruhend auf der Wahl des Metallkatalysators (Schema 30).^[109] Dabei ergibt die Ru-katalysierte Kupplung von Formaldehyd mit 1-Phenyl-1-propin das Produkt **104**, in dem der Wasserstoff benachbart zur Methylgruppe addiert wurde. Mit Ni-Katalyse wird das entgegengesetzte Isomer **105** gebildet; in beiden Fällen sind die erhaltenen Produkte die einzig gebildeten Regioisomere. Dies ist auf einen Mechanismuswechsel zurückzuführen, wobei Hydorruthenierung zu Intermediat **103** und anschließend zu **104** führt und Carbonickelierung zu **105** als Intermediat auf dem Weg zu **106**. Demzufolge ist dies ein Fall von Klasse-B-Selektivität.



Schema 30. Regiodivergente reduktive Kupplung.

Berichte über einige katalysatorkontrollierte, höchst regioselektive Cycloadditionen mit Alkinen sind erschienen. Der vielleicht bekannteste Fall ist der Unterschied zwischen Cu^I- und Ru^{II}-katalysierten Azid-Alkin-Cycloadditionen. Wie von Meldal et al.^[110] und Sharpless et al.^[111] vorgestellt, ist Cu-Katalyse fast ausschließlich selektiv für die Bildung von 1,4-substituierten 1,2,3-Triazolen wie **107**; demgegenüber ergibt die Ru^{II}-Variante das 1,5-Regioisomer **108**.^[112] Interessanterweise kann die Wahl des Ru-Katalysators von Wichtigkeit sein, da gewisse Komplexe vollständig selektiv für die Bildung des 1,4-Produktes **107** sind (Schema 31 a), wenn auch nur in geringer Ausbeute.^[113] Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen von Alkinen wurden intensiv erforscht, jedoch sind nur wenige Beispiele mit katalysatorkontrollierter Regioselektivität bekannt (Sche-



Schema 31. Regioselektive Cycloadditionen mit Alkinen. Cp* = Pentamethylcyclopentadienyl.

ma 31 b).^[114] In diesem Fall resultiert die Verwendung des kleineren, zweizähligen Liganden dppe in der selektiven Bildung des *meta*-Produkts **110**, der größere dpfp-Ligand ergibt jedoch das *ortho*-Produkt **109**. Dies wurde durch einen Wechsel des Mechanismus begründet: Zweifachkoordination von dppe liefert einen gesättigten Iridacyclus, der über das Diels-Alder-Addukt **111** reagiert, wohingegen die Monokoordination von dpfp eine migratorische Insertion zulässt, die zum Intermediat **112** führt.

6.4. Regioselektive Funktionalisierung von konjugierten Dienen und Eninen

Verglichen zu Reaktionen mit Alkenen und Alkinen, wo nur zwei regioisomere Produkte gebildet werden können, sind die entsprechenden Additionen an konjugierte Diene und Enine weitaus komplizierter. Wie in Abbildung 4 gezeigt, kann die Addition von H-X an ein terminales Dien bis zu sechs verschiedene Produkte bilden, und zwar abhängig von der Markownikoff- oder Anti-Markownikoff-Ausrichtung der neu gebildeten Bindungen sowie der Selektivität für die entweder interne oder terminale 1,2-Addition oder konjugierte 1,4-Addition. Im folgenden Abschnitt werden Beispiele von regiokontrollierten Reaktionen präsentiert, bei denen katalysatorkontrollierte Selektivität zwischen mindestens zwei der sechs möglichen Reaktionsverläufe demonstriert wurde.

Entsprechend den Alkenen ist auch die regioselektive Hydroborierung von Dienen eine nützliche Umwandlung, nicht nur als Durchführung einer formalen Hydratisierung, sondern auch, weil die reaktiven Allylboronat-Produkte für

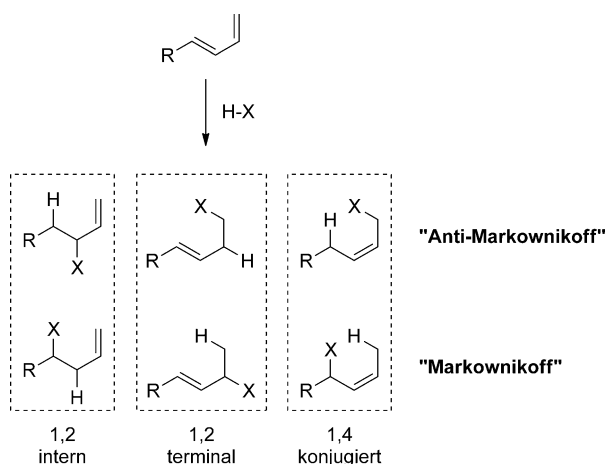
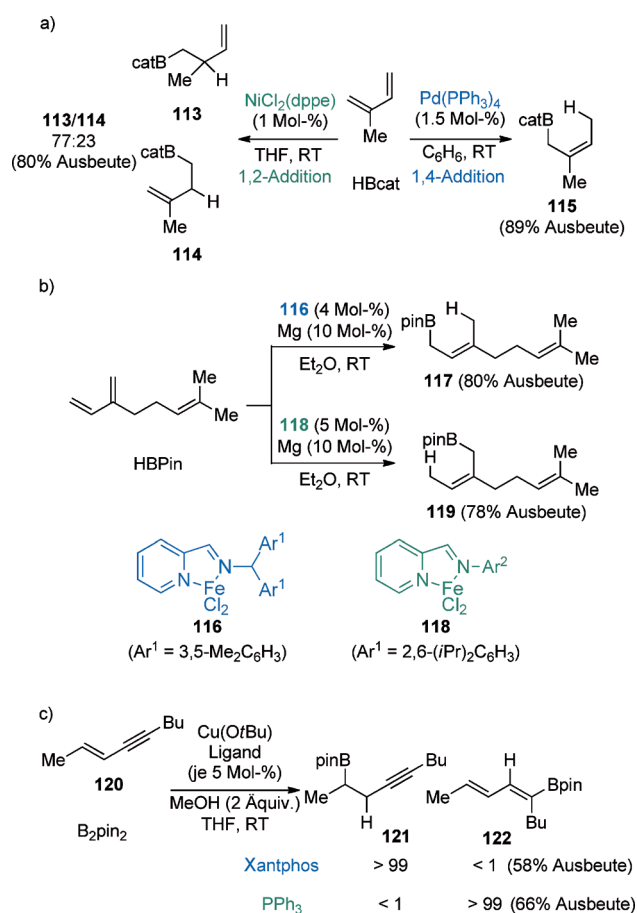


Abbildung 4. Mögliche Produkte der Addition an konjugierte Diene.

nucleophile Additionen genutzt werden können. Die selektive 1,4- oder 1,2-Addition von Dienen mit Catecholboran wurde durch die Verwendung eines Pd- bzw. Ni-basierenden Katalysators erreicht (Schema 32a). In der Pd-katalysierten Reaktion läuft die Hydroborierung von Isopren mit vollständiger 1,4- und Markownikoff-Selektivität ab, was zu **115** als einzigem Produkt führt.^[115] Auf der anderen Seite ist Ni-Katalyse vollständig selektiv für die 1,2-Addition (jedoch



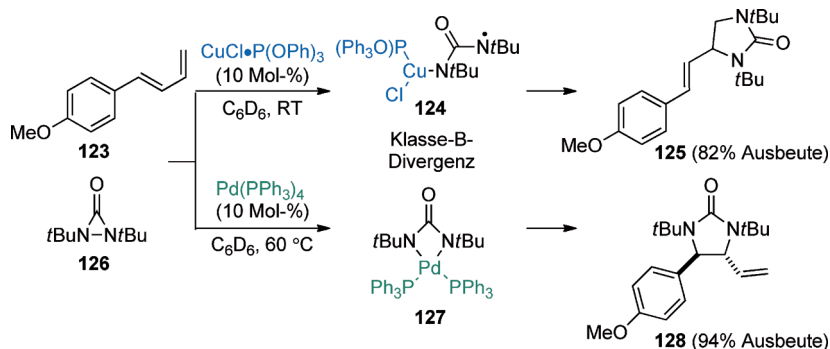
Schema 32. Regioselective Hydroborierung von Dienen und Eninen.

wird eine Mischung aus internen und terminalen Produkten **113** und **114** erhalten).^[116] Eine regioselective 1,4-Hydroborierung von Dienen mit einem niedervalenten Eisenkatalysator wurde kürzlich beschrieben (Schema 32b).^[117] Dabei führt die Hydroborierung des Dienteils von Myrcen mit HBpin entweder zu **117**, wenn der Benzhydryl-substituierte Ligand **116** verwendet wird, oder zu **119**, wenn der Aryl-Ligand **118** verwendet wird. In der formalen 1,2-Hydroborierung von Enin **120** mittels Cu-Katalyse (Schema 32c) ergibt der zweizählige Xantphos-Ligand durch selektive Addition an den Alkenteil Produkt **121**, während mit PPh₃ durch Reaktion mit dem Alkin die selektive Bildung von **122** erfolgt.^[118]

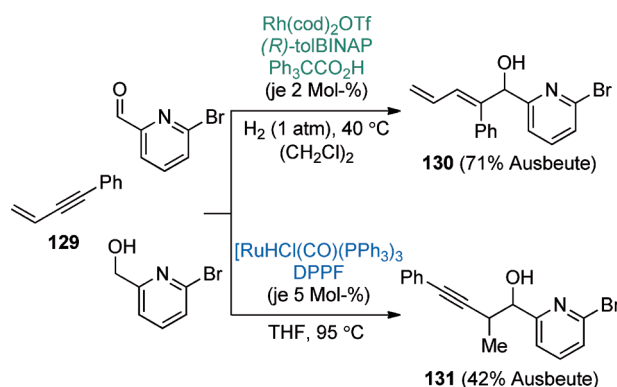
Shi und Mitarbeiter haben die außerordentlich selektive Diaminierungsreaktion von Dienen beschrieben. In der Cu-katalysierten Reaktion von Diaziridinon **126** mit Styrolerivat **123** wurde ausschließlich das terminal diaminierte Produkt (**125**) erhalten,^[119] währenddessen Pd-Katalyse das intern diaminierte Produkt (**128**) als einzig feststellbares Regioisomer ergab (Schema 33).^[120] Untersuchungen des Mechanismus ergaben, dass eine Cu^I-Spezies, die durch EPR-Spektroskopie als das mutmaßliche Harnstoff-Radikal **124** identifiziert wurde, ein mögliches Intermediat in der Cu-katalysierten Reaktion ist.^[121] NMR-Studien der Reaktion zwischen **126** und [Pd(PPh₃)₄] zeigten, dass der viergliedrige Pd^{II}-Komplex **127** unter den Reaktionsbedingungen gebildet wurde.^[122] In keiner der beiden Reaktionen wurden Produkte einer 1,4-Diaminierung gebildet; dies kann auf die kinetische Bevorzugung eines fünfgliedrigen Rings in der schrittweisen Bildung der Harnstoff-Produkte zurückgeführt werden. Obwohl diese Studien nahelegten, dass eine Divergenz des Mechanismus bei einem Wechsel des katalytischen Metalls auftritt, lassen die gewonnenen Informationen keinen Schluss über die Herkunft der beobachteten Selektivitäten zu. Weiterführende Untersuchungen haben zusätzlich gezeigt, dass ein Wechsel der internen/terminalen Selektivität auch erreicht werden kann, wenn nur das Gegenion des Cu-Katalysators geändert wird.^[123]

Krische et al. entwickelten eine ungemein atomökonomische und hochselektive, divergente C-C-Bindungsknüpfungsreaktion mit konjugierten Eninen als Pronucleophilen (Schema 34). Unter Verwendung eines Rh-Katalysators ergibt die reduktive Kupplung von Enin **129** das Produkt **130** als einziges Regioisomer – dies entspricht formal dem Produkt einer regioselectiven 1,2-Carbohydratisierung des Alkinteils.^[124] Durch Rh^{II}-Katalyse wird der Aldehyd in situ gebildet, und die Selektivität kehrt sich unter Bildung von **131** als einzigem Regioisomer als Ergebnis einer formalen Markownikoff-Carbohydratisierung des Alkens um.^[125]

Die Diels-Alder-Cycloaddition ist eine der zentralen Reaktionen von Dienen. Dennoch gibt es nur wenige Berichte über Katalysatoren, die die Regioselectivität solcher Reaktionen invertieren können. Ein Grund für diesen Mangel ist, dass die elektronischen Eigenschaften strikt vorgegeben sind: Es reagieren elektronenreiche Diene mit elektronenarmen Dienen. Während Lewis-Säuren das regioisomere Verhältnis zugunsten der immanenten Reaktivität verbessern können, ist es sehr selten, dass ein Katalysator eine komplette Selektivitätsumkehrung auslösen kann.^[126]

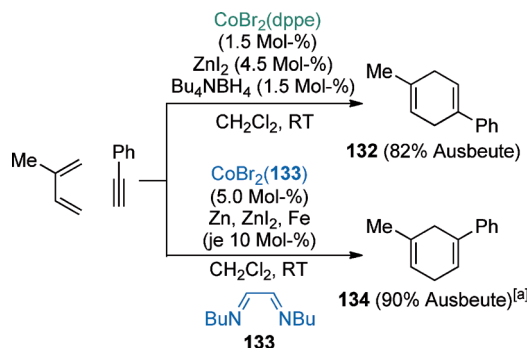


Schema 33. Regiodivergente 1,2-Diaminierung von Dienen.



Schema 34. Regioselektive Kupplung von Aldehyden mit Eninen. dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen.

Beim Gebrauch von elektronisch neutralen Substraten ist eine solche Umkehrung für Diels-Alder-Reaktionen jedoch möglich (Schema 35). Hilt et al. haben berichtet, dass die [Co(dppe)]-katalysierte Diels-Alder-Reaktion zwischen Isopren und Phenacetylen ausschließlich das „*para*“-Produkt **132** ergibt.^[127] Ein fast kompletter Umschwung der Selektivität (97:3 *m/p*) wurde beim Gebrauch eines [Co(Diimin)]-Komplexes beobachtet, wobei das „*meta*“-Produkt **134** als Haupt-Cycloaddukt erhalten wurde.^[128] Computergestützte Studien suggerieren, dass diese Regioselektivität durch eine unterschiedliche sterische Umgebung um das Metallzentrum sowie



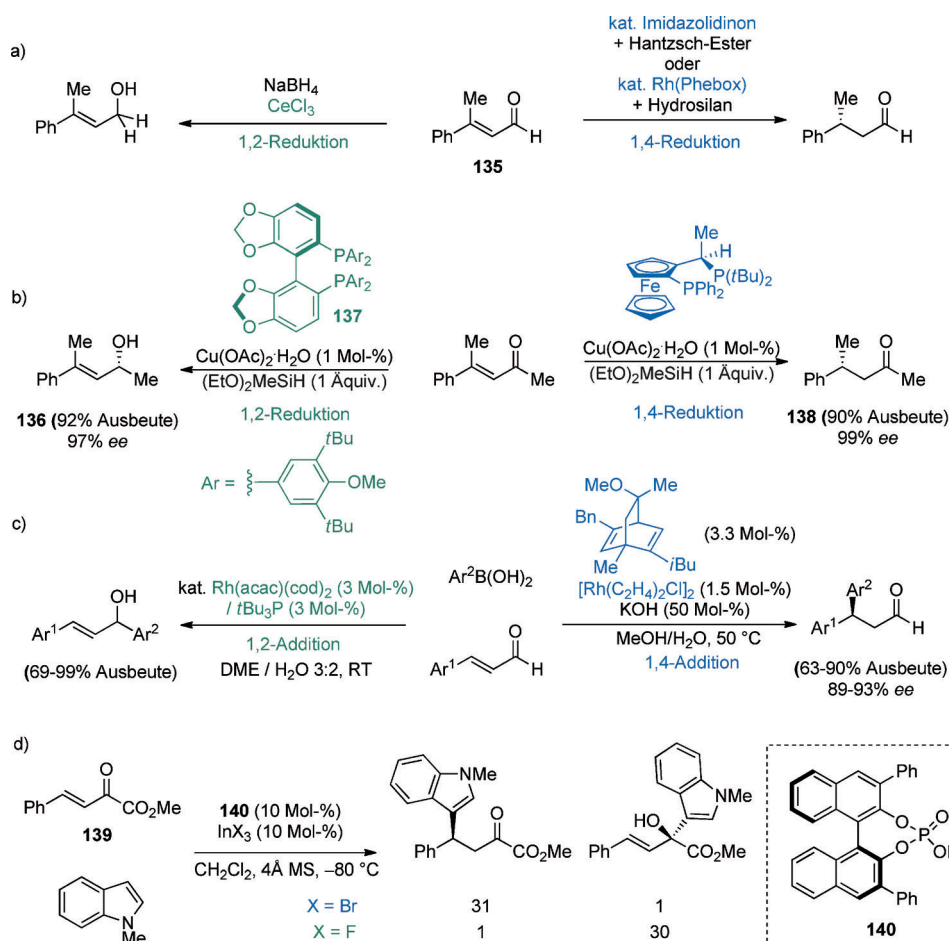
Schema 35. Cokatalysierte regioselektive Diels-Alder-Reaktionen. [a] Ausbeute nach DDQ-Oxidation. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon.

durch einen Wechsel in der Reihenfolge der Bindungsknüpfungen während der stufenweisen formalen Cycloaddition zustande kommt.^[129]

6.5. Katalytische regioselektive Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

α,β -Ungesättigte Carbonylverbindungen stellen eine der vielseitigsten Klassen von funktionellen Gruppen in der organischen Chemie dar. Sie sind exzellente, ambidente Elektrophile, mit denen Nucleophile durch 1,2-Addition (an die C=O-Bindungen) oder durch 1,4-Addition (an die C=C-Bindung) reagieren können. Für α,β -ungesättigte Säurederivate ist eine regioselektive Reaktion^[130] normalerweise abhängig vom Substrat und/oder dem Nucleophil (Konzept der harten und weichen Säuren und Basen).

Bei Enonen und Enalen ist das Erreichen hoher Regioselektivität eine beträchtliche Herausforderung, dennoch wurden einige bedeutende Fortschritte bei selektiven 1,2- oder 1,4-Additionen gemacht. Zum Beispiel lassen sich α,β -ungesättigte Aldehyde wie **135** (Schema 36a) unter den Luche-Bedingungen selektiv zum entsprechenden α,β -ungesättigten Alkohol reduzieren.^[131] Die konjugierte Reduktion von **135** gelingt entweder mit einem Rh^I-Katalysator und (EtO)₂MeSiH als Reduktionsmittel^[132] oder durch organokatalytische Reduktion mit einem Imidazolidinonkatalysator und einem Hantzsch-Ester als Hydridquelle.^[133] Ähnlich haben Aue und Lipshutz et al.^[134] kürzlich zwei katalytische Systeme aufgezeigt, um β,β -disubstituierte Enone selektiv in 1,2- und 1,4-Position zu reduzieren (Schema 36b), basierend auf ihren eigenen früheren Arbeiten^[135] und denen von Carreira^[136] und Buchwald.^[137] Empirisch lässt sich beobachten, dass Ligand **137** die 1,2-Reduktion bevorzugt, während ferrocenylbasierte Liganden dazu neigen, 1,4-Reduktion (**138**) zu katalysieren; Computerstudien zeigen, dass diese ligandengesteuerte Selektivität ein Ergebnis feiner und komplexer Wechselwirkungen zwischen Substrat, Lösungsmittel und sterischen Faktoren der Liganden ist. Einerseits wurde die konjugierte Addition von Arylboronsäuren an Enone mittels Rh-Katalysatoren und Phosphanliganden umfangreich untersucht.^[138] Andererseits hatte sich dieselbe Umwandlung mit α,β -ungesättigten Aldehyden als schwer fassbar herausgestellt, bis zu Carreiras Bericht eines Systems aus chiraalem Dien und Rh-Katalysator, das ausgezeichnete Enantio- und Regiokontrolle liefert.^[139] Dies steht im Gegensatz zu Rh-Phosphan-Systemen, die dazu neigen, bevorzugt 1,2-Additionsprodukte zu liefern (Schema 36c).^[140] Luo et al. berichteten kürzlich über regioselektive 1,2- und 1,4-Additionen von *N*-Methylindol an Enon **139**, basierend auf der Wahl des Gegenions (Schema 36d).^[141] Es ist zu erwähnen, dass diese Reaktion auch in Bezug auf das Indol hoch regioselektiv ist (nur die C3-Position wird funktionalisiert).



Schema 36. Regioselektive 1,2- oder 1,4-Addition.

6.6. Regiodivergente Substitution allylischer Reagentien

Allylische Elektrophile sind wegen der erhöhten Reaktivität im Vergleich zu ihren gesättigten Gegenstücken und wegen der Möglichkeit der Kontrolle der Regioselektivität der Substitution sehr nützlich. Die bloße Zahl von Untersuchungen verhindert hier eine umfassende Diskussion.^[142] Stattdessen werden einige repräsentative Beispiele erläutert, die neue Entwicklungen in diesem Forschungsfeld aufzeigen. Die übergangsmetallkatalysierte allylische Substitution ist eine leistungsfähige Methode zur Herstellung neuer Produkte mit hervorragender Kontrolle über die Regioselektivität zwischen linearen und verzweigten Produkten.

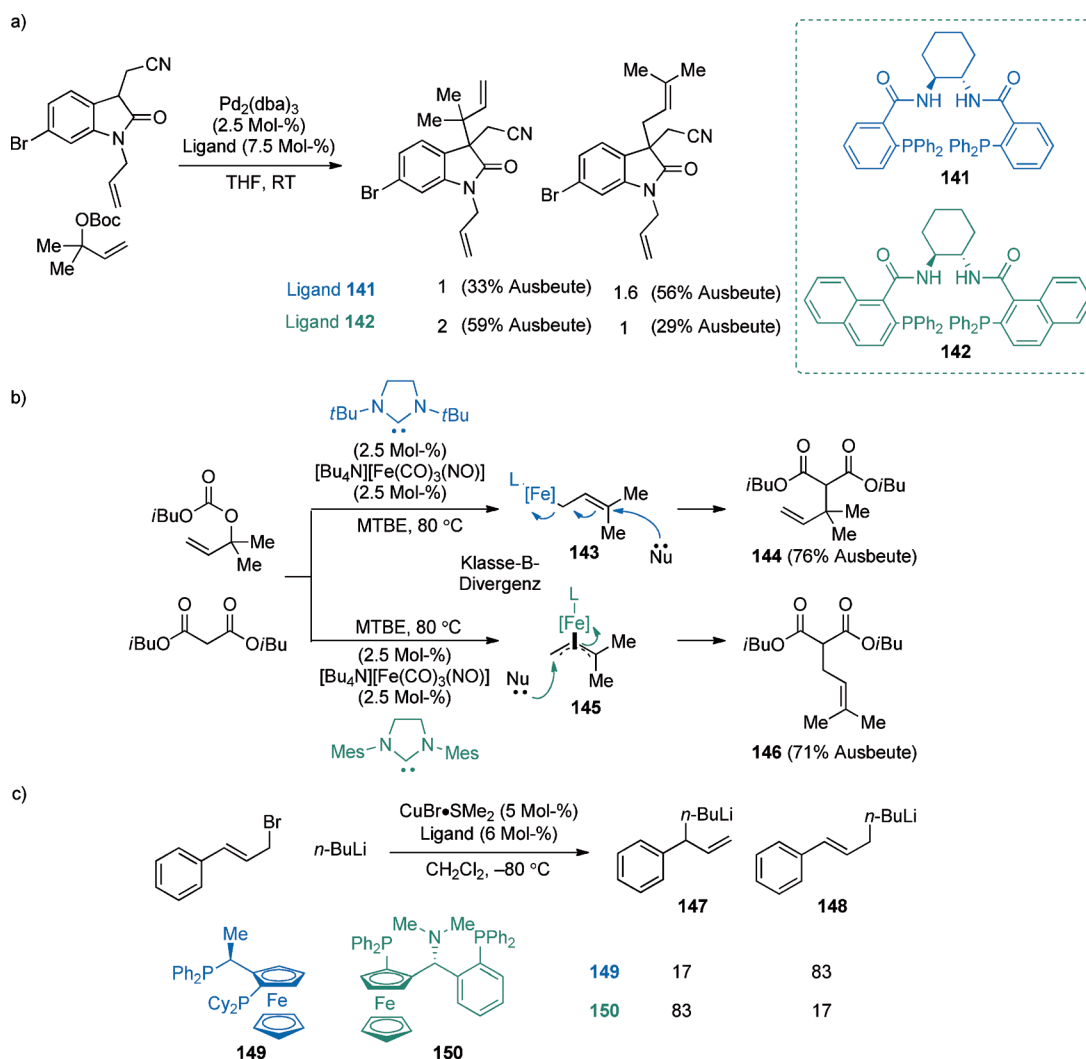
Die typische Vorgehensweise bei einer regiodivergenten Substitution ist es, den Metallkatalysator zu wechseln; zum Beispiel bevorzugt Pd⁰-Katalyse lineare Produkte,^[143] wohingegen Ir^I-Katalysatoren hochselektiv für verzweigte Produkte sind.^[144] Regiokontrollierte Substitutionen, die auf einem Wechsel des Liganden am gleichen Metall beruhen, sind ebenfalls möglich (Schema 37 a).^[145] Zum Beispiel zeigten Trost et al., dass sich Prenylierung und inverse Prenylierung von Oxindolen mit einem Pd⁰-Katalysator erreichen lassen (Schema 37 a).^[146] Das ist besonders beeindruckend, da Pd normalerweise das lineare Produkt bevorzugt und sich

benachbarte quartäre Zentren bilden, die vollständig mit Kohlenstoffatomen substituiert sind. In einem weiteren Beispiel beschrieben Plietker et al., wie der NHC-Ligand an einem anionischen Fe-Katalysator die verzweigt/linear-Selektivität bei Substitutionen von Prenylcarbonaten kontrolliert (Schema 37 b).^[147] In diesem Fall wird zur Erklärung der Selektivität eine mechanistische Divergenz geltend gemacht, und zwar zwischem dem σ -Allyl-Eisenkomplex **143**,^[148] der zu **144** mit einem sperrigen (*t*Bu)-NHC führt, und dem vorher unbekannten Fe-Allyl-Komplex **145**, der zu **146** mit einem kleineren Aryl-NHC führt. Eine verwandte Substitutionsreaktion ist die S_N2/S_N2'-Reaktion von Allylhalogenen, bei der die Regiokontrolle schwer zu realisieren sein kann. Trotzdem zeigten Feringa et al. kürzlich ein schlagkräftiges Beispiel für die Nutzung katalytischer Kontrolle solcher Reaktionen (Schema 37 c).^[149] In diesem Fall lässt sich selbst ein hochreaktives Nucleophil wie

*n*BuLi in Richtung S_N2-Produkt **148** oder S_N2'-Produkt **147** lenken, und zwar einfach durch einen Wechsel des Liganden am Kupferkatalysator.

Eine weitere, nützliche Klasse von funktionalisierten allylischen Reagentien sind Vinyldiazoverbindungen, von denen eine große Zahl von Metallsalzen existiert, die bekanntermaßen durch Stickstoffabspaltung Carbenoide bilden, und die sich außerdem durch ihre vinyloge Reaktivität auszeichnen.^[150] Davies et al. beschrieben hochregioselektive OH-Insertionen von Vinyldiazoacetaten, bei denen Ag^I vinyloge Reaktivität bevorzugt, während Rh^{II} zu Insertion am ehemaligen Diazozentrum führt (Schema 38 a).^[151] Wie Doyle et al. berichteten, führt eine interessante, mechanistische Dichotomie bei formalen Cycloadditionen von Iminen mit Vinyldiazoacetaten zur selektiven Bildung von entweder Dihydropyrrrol **151** oder **152** durch Rh^{II}- bzw. Cu^{II}-Katalyse (Schema 38 b).^[152] In diesem Fall folgt der Bildung eines Rh-Carbenoid der Angriff des Iminstickstoffs, der zu **151** führt, während Aktivierung des Imins mit Lewis-Säure nucleophile Addition des Diazo-Zentrums bevorzugt und sich letztendlich ein regioisomeres Produkt **152** bildet.

Regiodivergenz von Allyl-Nucleophilen unter Katalysatorkontrolle ist selten, besonders im Vergleich zu den Fortschritten in der elektrophilen Reihe. In einem hervorragen-



Schema 37. Regioselektive allylische Substitutionen.

den Beispiel solcher Kontrolle beschrieben Kanai und Shibasaki et al. die Cu-katalysierte, regioselektive, reduktive Aldolreaktion von Allenen mit Ketonen (Schema 39).^[153] Hier führt ein CuOAc/DTBM-Segphos-Komplex zu hoch γ -selektiver Addition, um **153** als Hauptprodukt zu bilden. Demgegenüber kehrte CuF/Taniaphos (**155**) die Selektivität zum sterisch mehr gehinderten α -Zentrum um und bildete bevorzugt Produkt **154**.

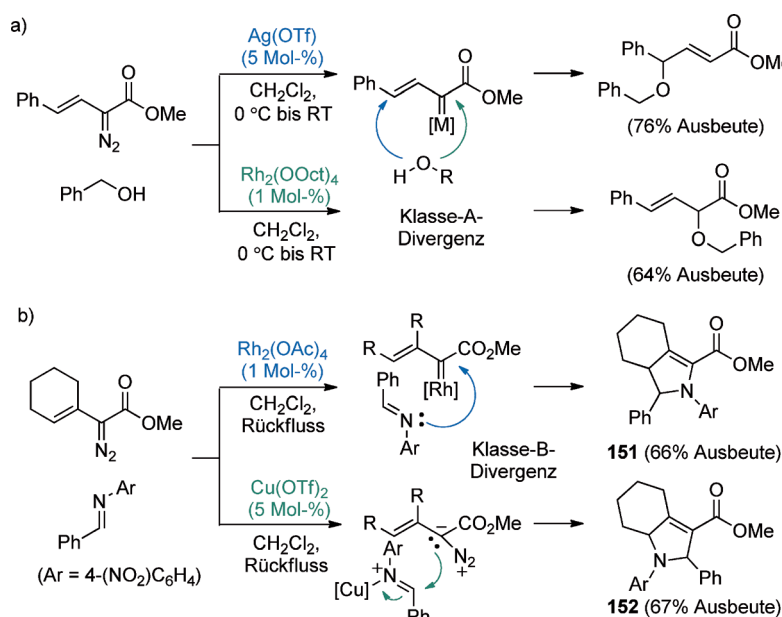
7. Katalytische chemoselektive Funktionalisierungsreaktionen

Eine chemoselektive Reaktion ist die selektive Umsetzung einer funktionellen Gruppe eines Moleküls mit zwei oder mehr Funktionalitäten ähnlicher Reaktivität. Gleich der Regioselektivität, verbessert eine höhere Chemoselektivität die Effizienz einer Synthese und verringert zugleich Abfall sowie ungewünschte Nebenprodukte. Daher ist eine hohe Chemoselektivität erstrebenswert und ist seit jeher das Ziel der Synthesechemie. Um dieses Konzept zu verdeutlichen

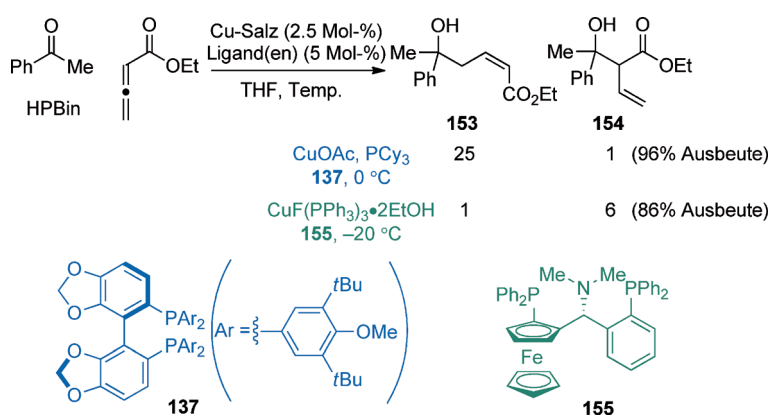
und um die Entwicklung katalytischer chemoselektiver Reaktionen hervorzuheben, ist der folgende Abschnitt nach Reaktionstyp und nicht nach verwendeten funktionellen Gruppen geordnet.^[154]

7.1. Katalytische chemoselektive Funktionalisierung von Heteroatomen

Die selektive Funktionalisierung eines Moleküls mit mehr als einer nucleophilen Gruppe ist eine häufig gewünschte, aber nicht immer leicht zu realisierende Umsetzung. Ein Beispiel ist die selektive Acylierung von primären Alkoholgruppen in Anwesenheit von sekundären und tertiären Alkoholgruppen. Viele literaturbekannte Beispiele^[155] fußen auf der unterschiedlichen Acidität verschiedener Hydroxygruppen (z.B. phenolische im Vergleich zu normalen Hydroxygruppen) oder unterschiedlicher Nucleophilie (Acylierung von Aminen gegenüber Alkoholen). Die Umkehrung dieser intrinsischen Parameter ist mit großen Problemen behaftet. Nichtsdestotrotz erscheinen immer mehr Berichte über die



Schema 38. Regioselective Reaktionen von Vinyl diazoacetaten.

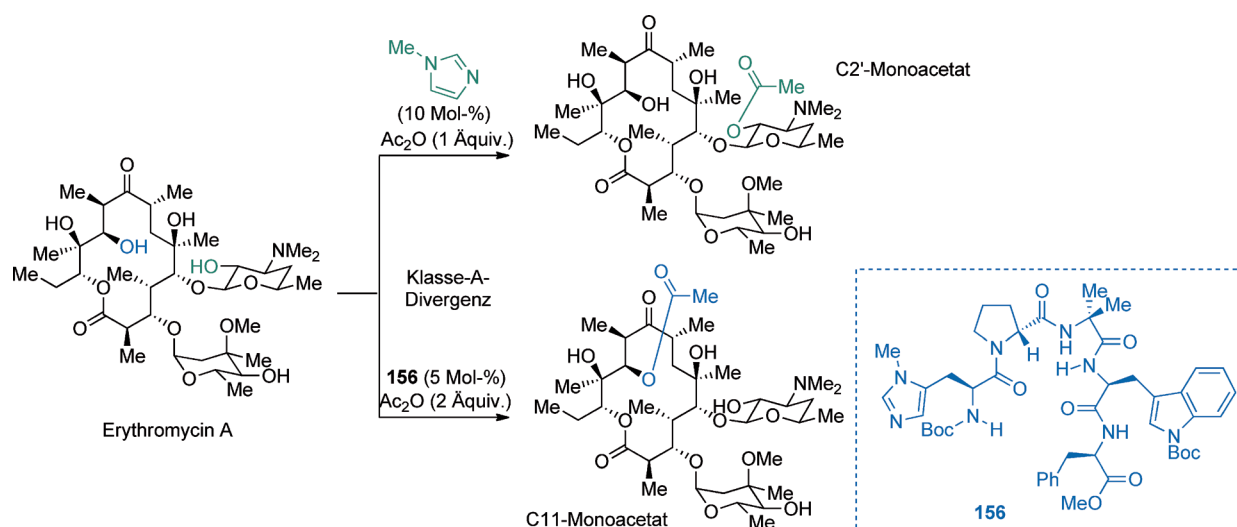


Schema 39. Regioselective reduktive Aldolreaktionen.

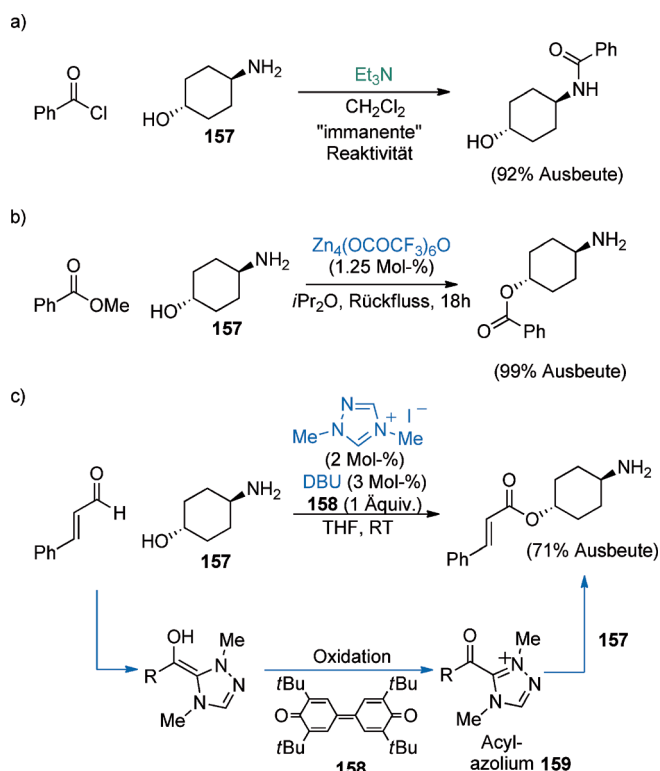
Umsetzungen von Molekülen mit „umgekehrter“ Reaktivität.^[156] Wie bereits in Abschnitt 2 erwähnt, identifizierten Miller und Mitarbeiter^[5] mittels Screening einer Peptidbibliothek das Peptid **156** als aktiven Katalysator für die Monoacylierung des weniger reaktiven Alkohols an C11 im Vergleich zur 2-OH Position („Hintergrundreaktion“) in Erythromycin A. In Abwesenheit von **156** wird die reaktivere 2-OH-Position mit Acetanhydrid und einer katalytischen Menge *N*-Methylimidazol als erstes acyliert (Schema 40).

Ähnlich schwierig stellt sich die selektive Funktionalisierung von Alkoholen in Anwesenheit vom Amin dar. Ein Katalysator für eine derartige Umsetzung müsste entweder die intrinsische höhere Nucleophilie der Amingruppe (siehe „intrinsische“ Reaktivität in Schema 41 a)^[157] unterdrücken und/oder eine Geschwindigkeitserhöhung der Reaktion am Alkohol erreichen. Zwei Beispiele sollen dies im Folgenden verdeutlichen. Mashima et al. berichteten von einem polymeren oxophilen Zn-Katalysator, der im Aminoalkohol **157** die Alkoholgruppe in Anwesenheit der Amingruppe für die selektive O-Acylierung aktiviert (Schema 41 b).^[158] Wie Studer et al. berichteten, kann diese ungewöhnliche Chemoselektivität (ähnlich dem Enzym Lipase) auch mit N-heterocyclischen Carbenkatalysatoren erreicht werden (Schema 41 a).^[159] In diesem Fall wird die Chemoselektivität durch das katalytisch hergestellte Acylazoliumreagens, Acylazolium **159**, ermöglicht. Acylazoliumreagentien reagieren bevorzugt mit Alkoholen und Wasser aufgrund ihres auf der Seite des Halbacetals liegenden Gleichgewichts.^[160]

Chemoselektive *O*- und *N*-Arylierungsreaktionen wurden von Buchwald et al. untersucht. Aminoalkohol **161** kann selektiv einer *N*-



Schema 40. Chemoselektive Acylierung eines polyhydroxylierten Naturstoffs (Erythromycin A).

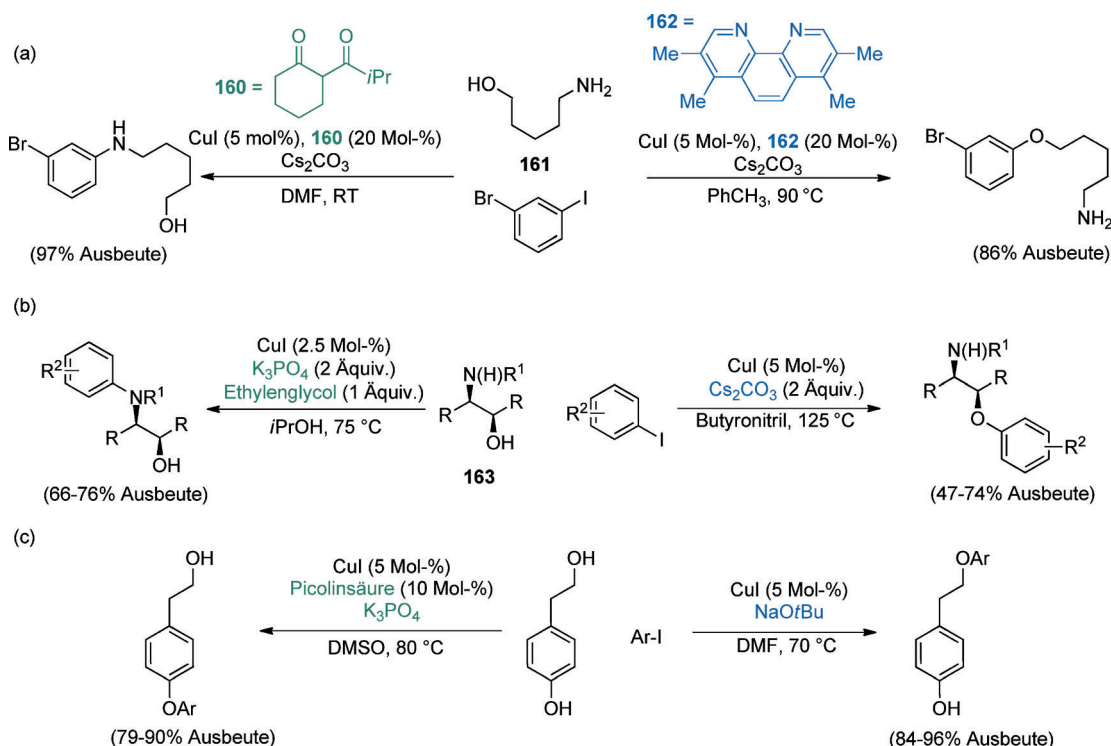


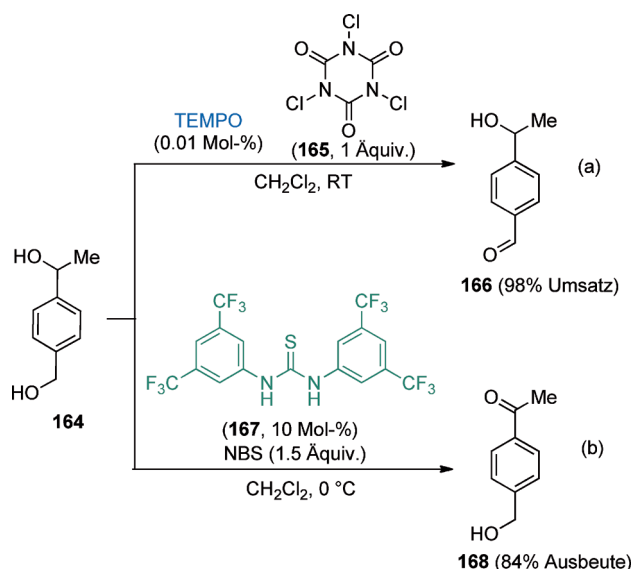
Schema 41. Chemoselektive Reaktionen eines Aminoalkohols. DBU = 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en.

Arylierung in Anwesenheit von 5 Mol-% CuI und Ligand **160** zugeführt werden (Schema 42a). Der anionische Charakter des von **160** abgeleiteten Enolatliganden mildert die Elek-

trophilie des koordinierten Kupfers und führt so zur bevorzugte Koordination des Amins gegenüber dem Alkohol. Demgegenüber steigert Ligand **162** im Komplex mit Cu^I die Oxophilie des Kupfers derart, dass der Alkohol bevorzugt gebunden wird. Somit stellt diese Reaktivität eine Klasse-A-Divergenz dar. In ähnlicher Weise kann das Sauerstoff- oder Stickstoffatom von Aminoalkohol **163** je nach Reaktionsbedingungen und Additiven selektiv mit Cu^I-Katalysatoren aryliert werden. Die jeweiligen Reaktionsbedingungen beeinflussen und kontrollieren die relative Bindungsstärke der Chelatliganden.^[162] Aufgrund dieser beeindruckenden Selektivität wurden Cu^I-Katalysatoren auch für die selektive Arylierungen von primären und phenolischen Alkoholen in Anwesenheit der jeweils anderen Funktionalität verwendet (Schema 42c). Maiti et al. untersuchten diese Reaktivität mit zwei verschiedenen Cu^I-Katalysatorsystemen. Im einen Fall wurde Picolinsäure als Ligand verwendet, im anderen Fall kam eine relativ starke Base zum Einsatz (die überraschenderweise aliphatische Arylierungen ermöglichte).^[163] Obwohl in diesen Fällen die Chemoselektivität noch stets durch die verwendeten Liganden kontrolliert wird, trägt auch die Wahl des Lösungsmittel und der Reaktionstemperatur zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs bei.

Intrinsische sterische Präferenzen eines Moleküls können ebenfalls für hoch chemoselektive Reaktionen ausgenutzt werden. Selektive Oxidationen primärer Alkohole in Anwesenheit sekundärer wurden z. B. für die TEMPO-Oxidation von **164** beschrieben (Schema 43a).^[164] Um die intrinsische, sterisch begünstigte Reaktion am weniger substituierten Alkohol zu umgehen, muss die Reaktionsgeschwindigkeit der katalysierten Reaktion am höher substituierten Alkohol schneller sein als die Hintergrundreaktion am intrinsisch re-





Schema 43. Chemoselektive Oxidationsreaktionen. TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl, NBS = N-Bromsuccinimid.

aktiveren, primären Alkohol. Dies kann im Falle von Substrat **164** durch eine Kombination aus dem Thioharnstoff-basierten Katalysator **167** und NBS erreicht werden, wobei die Präferenz für den sekundären Alkohol durch eine Carbokation-Zwischenstufe hervorgerufen wird, die wiederum aus einer Hydridabstraktion hervorgeht (Schema 43 b).^[165]

7.2. Katalytische chemoselektive Olefinmetathesereaktionen

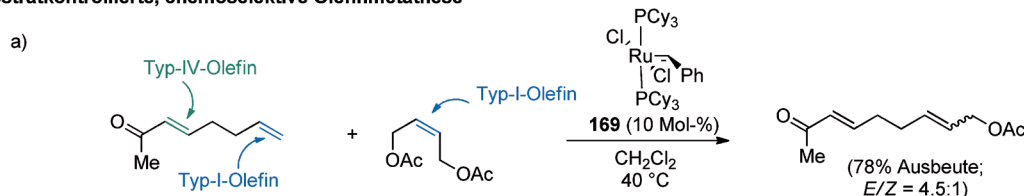
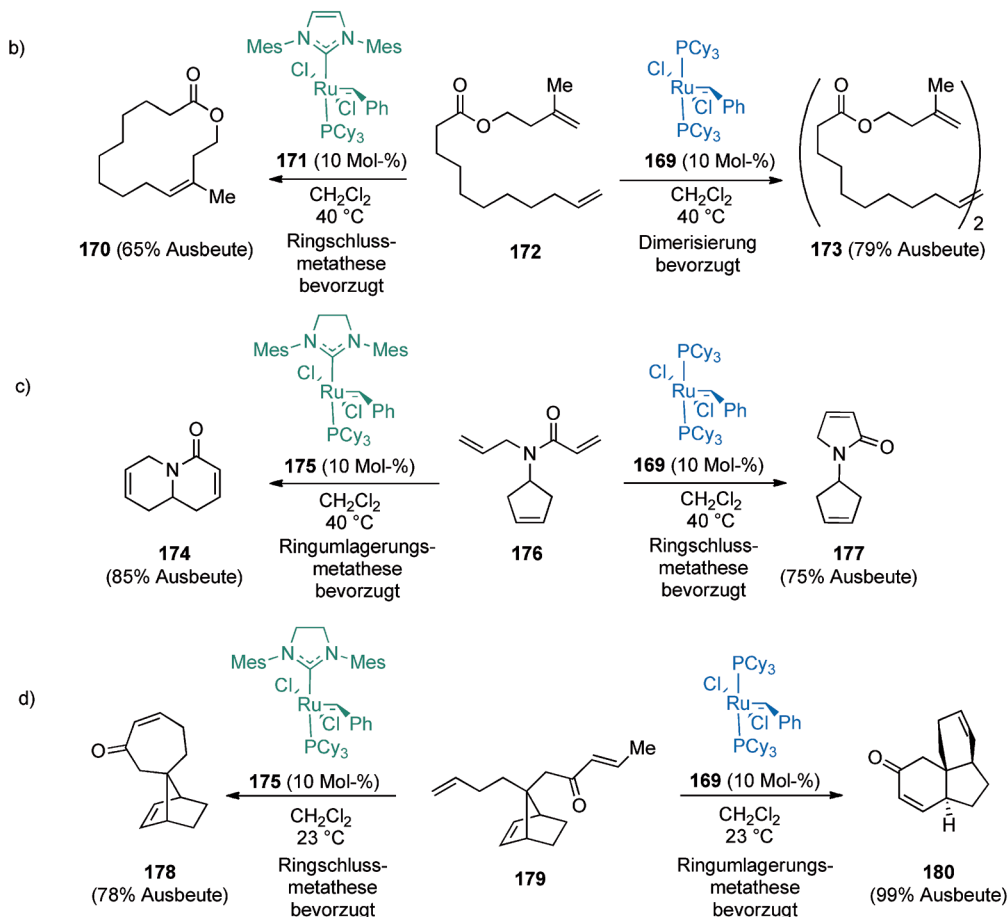
Die Olefinmetathesereaktion hat sich als eine der nützlichsten und vielfältigsten Methoden der organischen Synthese bewährt.^[166] Daher ist es nicht überraschend, dass die Entwicklung von Methoden zur spezifischen Verknüpfung zweier Olefine große Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat. Grubbs et al. kategorisierten 2003 verschiedene Klassen von Olefinen basierend auf der Beobachtung intrinsischer Reaktivität in Olefinmetathesereaktionen und ordneten diese intrinsische Reaktivität verschiedenen Klassen von Metathesekatalysatoren zu.^[167] Metatheseaktive Olefine werden für gewöhnlich in vier Kategorien (*Typ I–IV*) unterteilt, von denen *Typ I* der am meisten und *Typ IV* der am wenigsten reaktive mit Hinsicht auf eine Metathesereaktion ist. Terminale Olefine und allylische Alkohole gehören bei Verwendung von Katalysator **169** zum *Typ I*, während Enone als nicht oder nur langsam umsetzbare Substrate dem *Typ IV* zugeordnet werden (Schema 44 a). Viele Studien über katalysator kontrollierte chemoselektive Olefinmetathesereaktionen wurden durchgeführt, und der Leser wird diesbezüglich auf einen kürzlich erschienenen, umfassenden Übersichtsartikel hingewiesen.^[168] Im Folgenden sollen einige Untersuchungen beispielhaft vorgestellt werden, um die Wichtigkeit dieser Umsetzungen zu verdeutlichen. Die Gruppen von Fürstner (Schema 44 b)^[169] und Grubbs^[170] berichteten unabhängig voneinander über zwei verschiedene Katalysatorsysteme zur Ringschluss- (RCM) und Dimerisierungsmetathese. Der

Grubbs-Katalysator der ersten Generation (**169**) ergab bevorzugt das Dimerisierungsprodukt **173**, wobei die Selektivität in großem Maße durch den substrateigenen sterischen Anspruch kontrolliert wird. Mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (**171**) wird hingegen die Ringschlussmetathese zur Bildung des Makrocyclus **170** in guten Ausbeuten ermöglicht. In einer Studie von Ma et al. ergab Katalysator **169** das Ringschlussprodukt **177**, wohingegen das erwünschte Ringumlagerungsprodukt **174** mit Katalysator **175** zugänglich war (Schema 44 c).^[171] In diesem Beispiel wird mit dem Rutheniumkomplexen mit NHC-Ligand das thermodynamische Produkt **174** gebildet, während mit Phosphanliganden das kinetische Produkt **177** entsteht. Eine andere Divergenz des Reaktionsverlaufs, in der der Grubbs-Katalysator der zweiten Generation bevorzugt Ringschluss gegenüber Ringumlagerungsmetathese eingeht, wird auch mit Substrat **179** beobachtet (Schema 44 d).^[172]

7.3. Katalytische chemoselektive Arenfunktionalisierungen

Wie schon in Abschnitt 6.3 besprochen, ist die kontrollierte Funktionalisierung von Arenen erstrebenswert, da so Diversifizierungen und späte Modifizierungen in mehrstufigen Synthesen von allgemein zugänglichen Vorläufermolekülen möglich werden. Daher wären verschiedene Katalysatorsysteme, die eine selektive Kreuzkupplung an einem di- oder trisubstituierten Aren ermöglichen, nützlich.

Beeindruckende chemoselektive Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen mit Aren **181** wurden 2000 von Fu et al. beschrieben (Schema 45 a).^[173] Mechanistische Analysen derselben Gruppe sowie spätere computergestützte Untersuchungen von Schoenebeck und Houk^[174] ergaben, dass eine monoligierte Palladiumspezies (bevorzugt gebildet mit $\text{P}(\text{tBu})_3$) eine Insertion in die C-Cl-Bindung bevorzugt, während bisligierte Pd-Spezies (die katalytisch aktive Verbindung mit PCy_3) bevorzugt Insertion in die C-OTf-Bindung eingehen (Klasse-B-Divergenz). Der Einfluss von zahlreichen Lösungsmitteln und Additiven auf die Selektivität dieser Reaktion wurde untersucht.^[175] Eine ähnliche Reaktivität in der verwandten Kumada-Kupplungsreaktion war zuvor von Hayashi et al. beschrieben worden.^[176] Nakamura et al. berichteten über selektive Negishi-Kupplungen von **182** in Anwesenheit eines Pd-Katalysators und über C-H-Aktivierungen/*ortho*-Arylierungen mit einem Fe-Katalysator (Schema 45 b).^[177] Ein elegantes Protokoll zur selektiven Carboxylat-gesteuerten Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Dibromid **183** wurde von Houpiš et al. beschrieben (Schema 45 c).^[178] Unterschiedliche Liganden sowie Pd-Vorläuferkomplexe beeinflussten die Chemoselektivität: Der sterisch anspruchsvollere Ligand ermöglichte eine oxidative Addition an der sterisch weniger gehinderten *para*-Position, während in Abwesenheit eines Phosphanliganden eine oxidative Addition in *ortho*-Stellung irreversibel abläuft (ebenefalls Klasse-B-Divergenz). Dasselbe Konzept wurde auch auf die regioselektive Kreuzkupplung von Boronsäuren mit Dichlorheterocyclen wie **184** (Schema 45 d)^[179] und die Kupplung von Dibrombenzoesäure **183** mit Pd- und Cu-Katalysatoren (Schema 45 e)^[180] angewendet.

Substratkontrollierte, chemoselektive Olefinmetathese

Katalysatorkontrollierte, chemoselektive Olefinmetathese


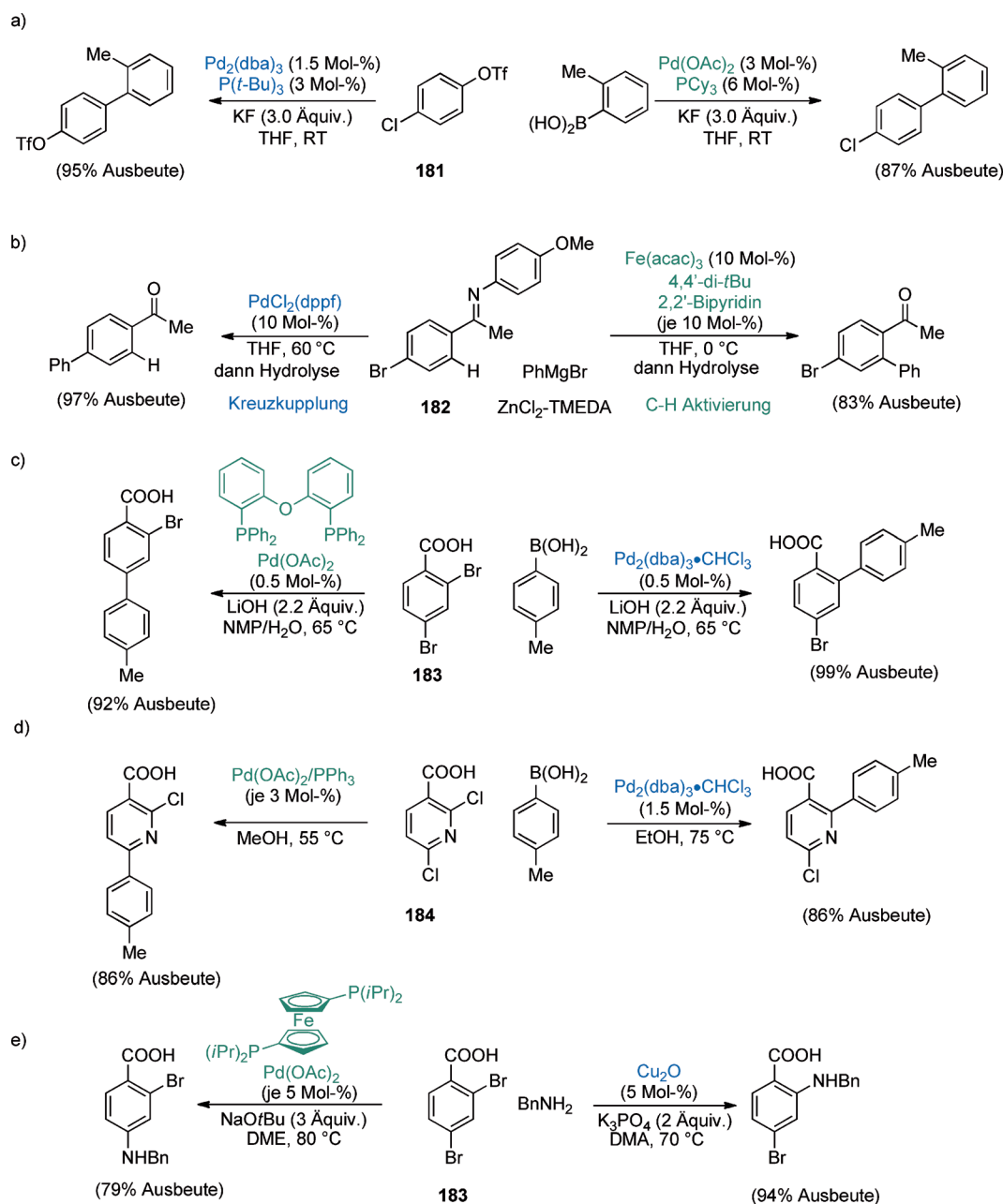
Schema 44. Beispiele chemoselektiver Olefinmetathesereaktionen.

7.4. Weitere katalytische chemoselektive Funktionalisierungen

In einem ähnlichen Maße wie chemoselektive Arenfunktionalisierungen bietet auch die Funktionalisierung von anderen C-H-Bindungen Möglichkeiten für späte Modifizierungen. Eine selektive Modifizierung von beispielsweise sp^3 - in Anwesenheit von sp^2 -C-H-Bindungen ist durch die relative Aciditäten (pK_s) oder Bindungsstärke möglich. Ebenfalls kann die unterschiedliche Geschwindigkeit der C-H-Bindungsoxidation zur Entwicklung von selektiven Katalysatoren/Liganden ausgenutzt werden. Im Folgenden werden einige Beispiele solcher Vorgehensweisen vorgestellt. Chemoselektive sp^2 - und sp^3 -Arylierungen von *N*-Oxiden wie **185** wurden von Fagnou et al. beschrieben. Hierbei war die Wahl der Base und der Pd-Quelle entscheidend für die selektive C-H-Funktionalisierung durch regioselektive Deprotonierung

(Schema 46).^[181] Vom mechanistischen Standpunkt aus folgen diese Reaktionen der Klasse-B-Divergenz durch die produktbestimmende Palladierung von **185**. Die stärker acide sp^3 -C-H-Bindung wird durch eine starke Base (d.h. NaOtBu) gespalten, während Carbonat als die schwächere Base keine direkte Deprotonierung, sondern eine konzertierte Metallierung-Deprotonierung (CMD)^[182] mit einem sechsgliedrigen Übergangszustand zur Aktivierung der sp^2 -C-H Bindung ermöglicht.^[183]

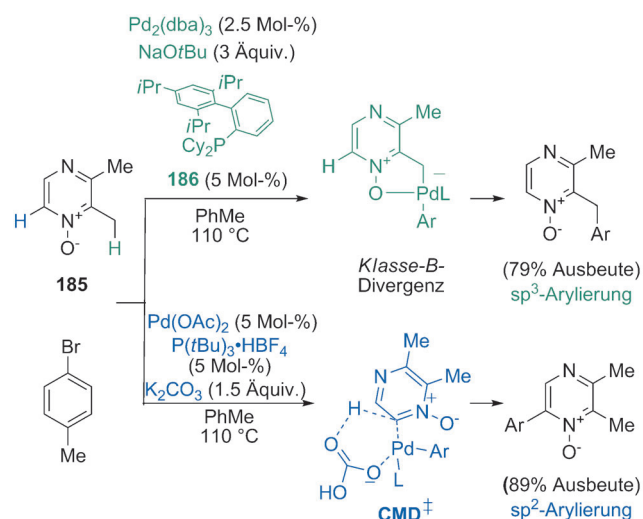
Viel Aufmerksamkeit gilt der Funktionalisierung von Carbonylverbindungen mit ihren aciden α -Protonen durch Metall- oder Organokatalysatoren.^[184] Beispielsweise berichtet Buchwald et al., dass Lactame wie **187** selektiv α -aryliert (ergibt **188**) oder selektiv *N*-aryliert (zu **189**) werden können (Schema 47).^[185] Eine Computerstudie ergab, dass die *N*-Arylierung mit dem Cu-Katalysator thermodynamisch



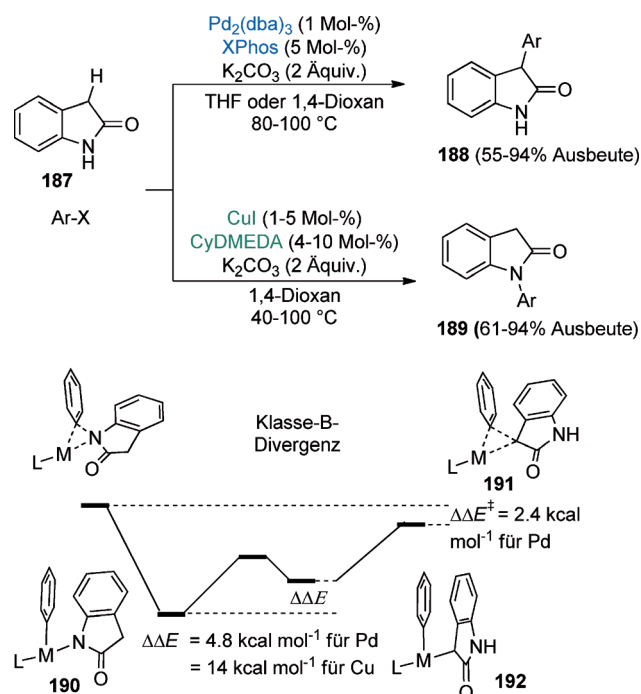
Schema 45. Beispiele katalytischer chemoselektiver Arenfunktionalisierungen.

begünstigt ist: Der Cu-N-Komplex **190** liegt um 14 kcal mol^{-1} energetisch niedriger als der entsprechende Cu-C-Komplex. Trotzdem wird die C-Arylierung mit einem Pd-Katalysatorsystem begünstigt, da ein Curtin-Hammett-Gleichgewicht zwischen den Pd-C- und Pd-N-Komplexen besteht, wodurch der Übergangszustand der reduktiven Eliminierung aus Pd-Komplex **191** um $2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ energetisch niedriger liegt. Gleichmaßen wurde die katalytische Herstellung von Pd-Enolat **194** aus Ester **193** von Hartwig et al. beschrieben, wobei **194** als das α -arylierte Produkt aus einer reduktiven Eliminierung des Alkylhalogens hervorgeht (Schema 48 oben).^[186] Eine konzeptuell verwandte Umsetzung über ein katalytisch hergestelltes Pd-Homoenolat ist bisher nicht beschrieben worden. Trotzdem wurden von Clot und Baudoin

ligandenkontrollierte, Pd-katalysierte β -Arylierungen elektronenarmer Arylhalogene vorgestellt (Schema 48 unten).^[187] Kinetische Untersuchungen sowie DFT-Rechnungen zeigten, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Umsetzungen mit dem DavePhos-Liganden (**65**) die Pd-Enolat-Homoenolat-Isomerisierung ist. Mit DavePhos ist die Bildung des β -Arylierungsprodukts aufgrund einer Stabilisierung des Metalls durch das Biarylrückgrat des Liganden kinetisch bevorzugt, was dementsprechend für $\text{P}(t\text{Bu})_3$ nicht gefunden werden konnte.^[188] Anders als die oben erwähnte Studie von Buchwald, in der der Ursprung der Selektivität von zwei Zwischenstufen mit unterschiedlicher Konnektivität herrührt (Klasse B), liegt im letzteren Fall der chemoselektiven Arylierung eine Klasse-A-Reaktivität vor, wobei die



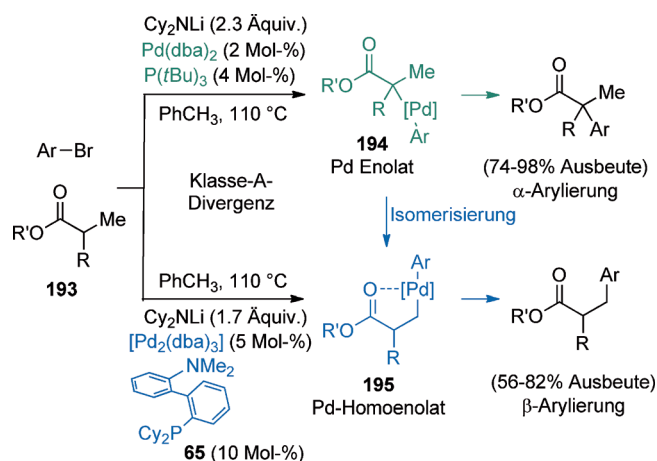
Schema 46. Fagnous selektive sp^2 - und sp^3 -Arylierungen.



Schema 47. Buchwalds selektive N- und C-Arylierungen. CyDMEDA = *trans*-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexandiamin.

Divergenz in diesem Falle auf einer ligandenkontrollierten reduktiven Eliminierung oder Isomerisierung des Pd-Enolats beruht.

Du Bois et al. berichteten, dass eine benzyliche C-H-Bindung in **196** mit einem Rh-Katalysator mit einem kleinen Liganden (OAc) selektiv gespalten und aminiert werden kann, wobei ein sterisch anspruchsvollerer Katalysator wie $[Rh_2(O_2CCPh)_4]$ die gleiche Aminierung an einer sekundären C-H-Bindung, wenn auch mit geringer Chemo-selektivität, durchführt (Schema 49a).^[189] Auf ähnliche Weise beschrieben Hayes et al. selektive allylische C-H-Oxidationen und Aziridinierungen mit unterschiedlichen Kombinationen von Di-

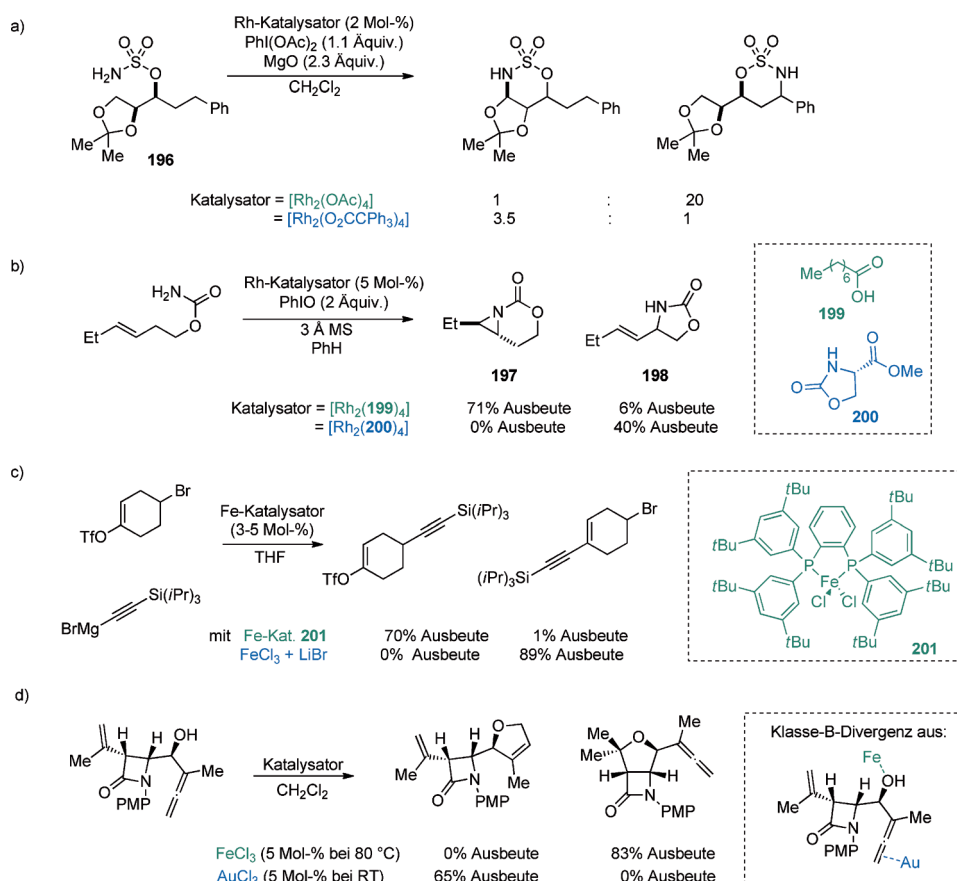


Schema 48. Pd-katalysierte chemo-selektive α - und β -Arylierungen.

rhodiumkatalysator und Ligand: Mit Carboxylatligand **199** wurde Aziridin **197** erhalten, während mit Carboximidat **200** durch allylische C-H-Insertion **198** entstand (Schema 49b).^[190] Nakamura et al. berichteten über eine Sonogashira-Alkinylierung mit Fe-Katalysatoren: Fe-SciOPP **201** ergab ausschließlich das sp - sp^3 -Kupplungsprodukt, mit $FeCl_3$ und LiBr hingegen wurde das sp - sp^2 -Produkt erhalten. Der Ursprung dieser selektiven Bindungsspaltung von sp - gegenüber sp^3 -C-X-Bindungen wird dem höheren radikalischen Charakter der Organoeisenverbindung **201** im Vergleich zum einfacheren $FeCl_3$ -Ferratkomples zugeschrieben (Schema 49c).^[191] Alcaide und Almendros berichteten über komplett chemo-selektive Au- und Fe-katalysierte Cycloether-synthesen von Alkenen und Allenen in Anwesenheit der jeweils anderen Funktionalität (Schema 49d).^[192] Die divergente Reaktivität der ligandenkontrollierten Umsetzungen in Schema 49a und b gehört zur Klasse A, während die Selektivität der letzten beiden Beispiele auf unterschiedlichen Zwischenstufen beruht (Klasse B).

8. Produktselektive Katalyse

Die produktselektive Katalyse stellt ein neues Forschungsgebiet dar, welches sich mit katalysatorkontrollierten Reaktionen mit der bevorzugten Bildung eines (oder mehrerer) konstitutionsisomerer Verbindungen (die nicht Stereo- oder Regioisomere voneinander sind) befasst. Viele dieser Umsetzungen wurden per Zufall entdeckt, zugleich ist die systematische Entwicklung dieser Reaktion nicht trivial. Jedoch ist für die moderne Synthese, wo hohe Effizienz und selektive Funktionalisierung komplexer Zielmoleküle erforderlich ist, ein besseres Verständnis und die weitere Entwicklung der produktselektiven Katalyse wünschenswert. Während wir versuchen, in diesem Aufsatz die Originalarbeiten so detailgetreu wie möglich wiederzugeben, sind jedoch an vielerlei Stellen zukünftige mechanistische Untersuchungen vonnöten, um die Herkunft der Selektivität zu erklären und so die weitere Entwicklung dieser Chemie voranzutreiben.

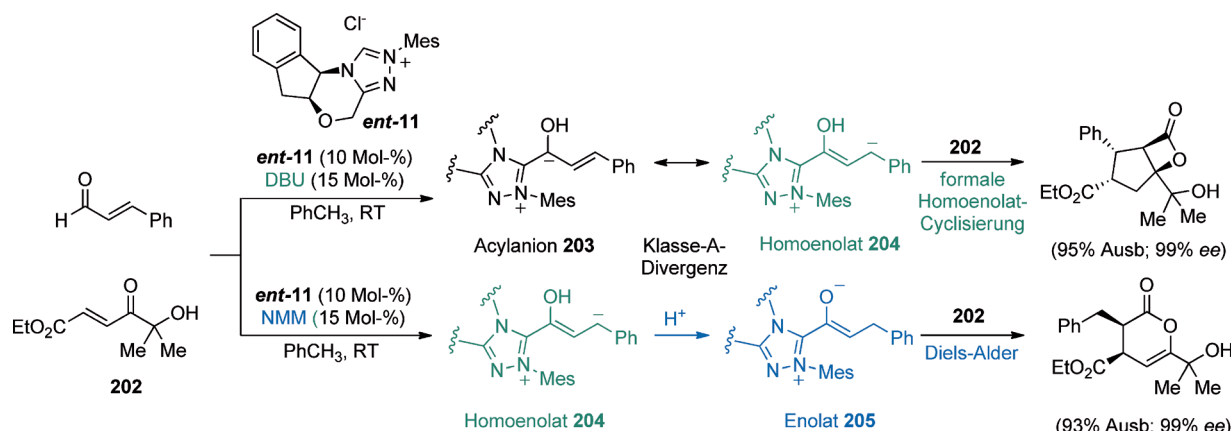


Schema 49. Verschiedene Beispiele katalytischer chemoselektiver Reaktionen.

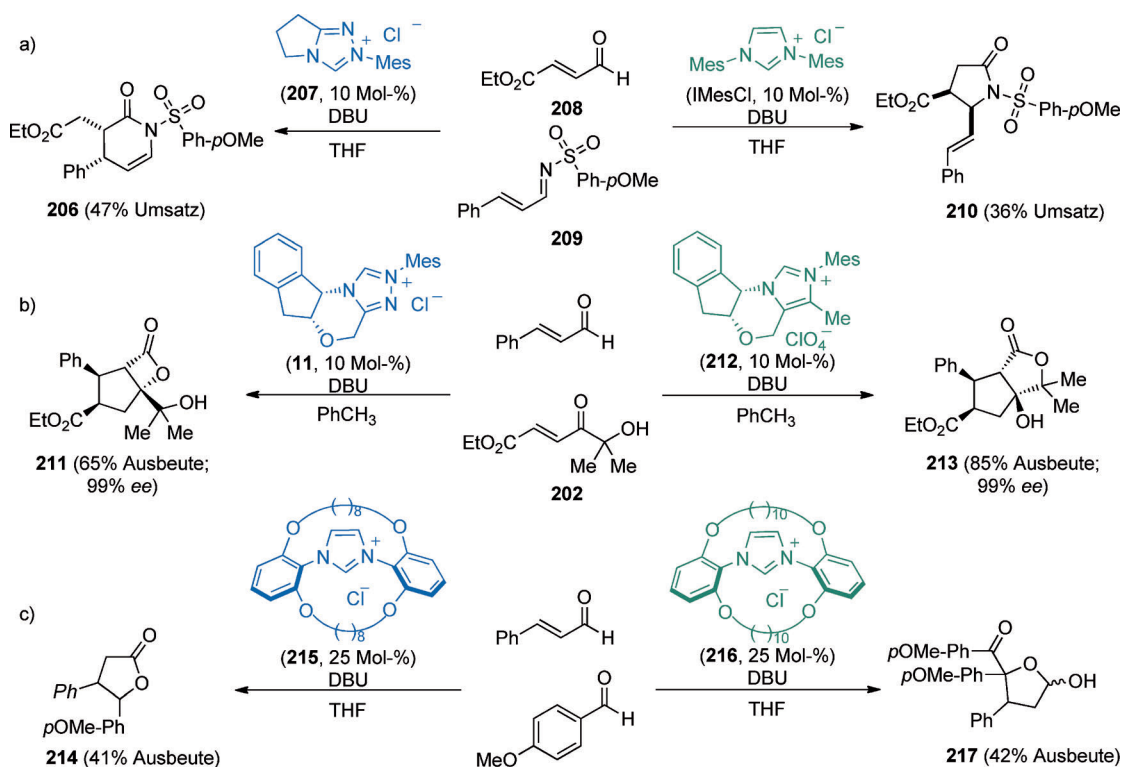
8.1. Organokatalytische produktselektive Katalyse

Durch ihren einfachen Zugang zu Acylanionen, Homo- und Esterenolaten und aktivierten Carboxylatäquivalenten ermöglichen N-heterocyclische Carbene (NHC) eine einzigartige Katalysevielfalt.^[193] Der selektive Zugang zu dem jeweils gewünschten Intermediat kann eine Feinabstimmung erfordern, und die kokatalytisch eingesetzte Base kann ebenfalls produktbestimmenden Einfluss haben. Zum Beispiel liefert eine Kombination aus dem *N*-Mesityltriazolium-

salz *ent*-**11**, einer schwachen Aminbase wie *N*-Methylmorpholin (NMM) und einem α,β -ungesättigten Aldehyd das chirale Esterenolatäquivalent **205** durch Protonierung von Homo-enolat **204**.^[194] Ersteres kann mit Oxidien **202** durch eine Diels-Alder-Reaktion abgefangen werden (Schema 50). Eine stärkere Base wie DBU unterbindet die Protonierung von **204** und löst ihrerseits eine formale Homo-enolat-Ringschlusskaskade aus.^[195] Die Protonierung von **204** ist also produktbestimmend, und somit ist dies eine Klasse-A-Divergenz, bei der die Selektivität durch die Katalysatorstruktur bestimmt wird. Mit diesem Leitmotiv hat unsere Arbeitsgruppe gezeigt, dass Produktselektivität in der NHC-Katalysator ein Resultat einer überlegten Wahl des Azoliumsalses in Hinsicht auf sowohl die Struktur^[196] des NHC als auch des *N*-Aryls substituents ist.^[197] Für Aldehyd **208** und Imin **209** wurde eine Divergenz der Homo-enolat- und Enolat-Reaktionspfade beobachtet (Schema 51 a); hier wird die Selektivität allein durch die Wahl des Katalysators bestimmt.^[198] Während Imidazoliumkatalysatoren das Produkt **210** ergaben, das aus der Addition von Homo-enolat **204** und Imin **209** mit nachfolgender Katalysatorfreisetzung hervorgeht, entstand mit dem Triazoliumsals **207** das Aza-Diels-Alder-Produkt. Das chirale Triazoliumsals **11** ergab das zuvor erwähnte cyclische Produkt **211**, wohingegen das ansonsten identische chirale Imidazoliumsals **212** das Konstitutionsisomer **213** lieferte (Schema 51 b).^[199] Die Katalysatorwahl



Schema 50. Katalytische Bildung verschiedener reaktiver Intermediate in der NHC-Katalyse. NMM = *N*-Methylmorpholin.



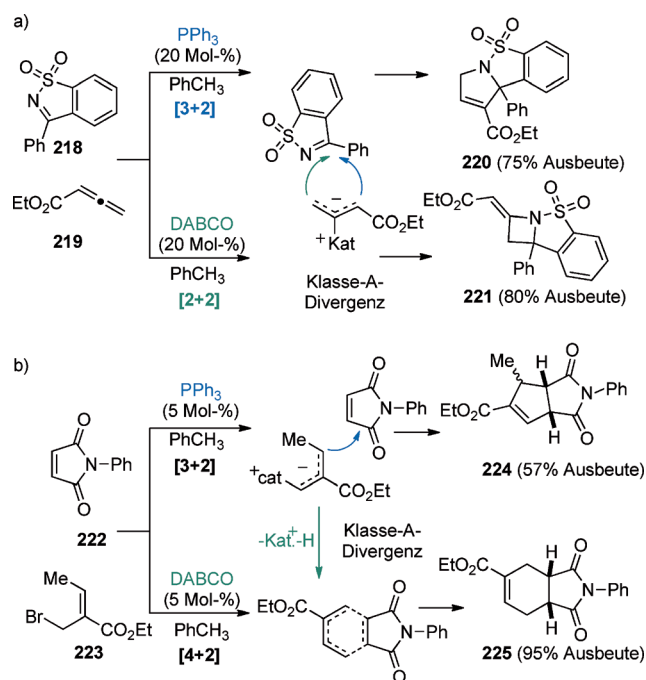
Scheme 51. Beispiele von Produktselektivität aus katalysatorkontrollierten Prozessen.

kontrolliert gleichermaßen den stereochemischen Verlauf der Reaktion zwischen Zimtaldehyd und **202**, woraus die Produkte **211** oder **213** hervorgehen können. Dieses Beispiel ist aufgrund der erreichten absoluten Produktselektivität hervorzuheben, obwohl die chiralen Elemente der Katalysatoren dieselbe Konfiguration besitzen. Über ein weiteres beeindruckendes Beispiel für Produktselektivität, basierend auf der Kettenlänge bimakrocyclischer Imidazoliumsalze wie **215** und **216**, berichteten Lünig et al. (Schema 51 c). Das kurz-kettigere NHC **215** ergibt das erwartete cyclische Homoenolatprodukt **214**, während das etwas längere NHC eine Selbstdimerisierung (Benzoinreaktion) gefolgt von einer konjugierten Addition zur Bildung von Produkt **217** bewirkt.

Neben der NHC-Katalyse berichteten Ye et al.^[201] über ein weiteres Beispiel einer organokatalytischen Klasse-A-Divergenz, worin die Produkte der formalen [3+2]- oder [2+2]-Cycloaddition zwischen **218** und **219** von der Wahl der nucleophilen Katalysatoren wie DABCO oder PPh_3 bestimmt werden (Schema 52 a). Eine ähnliche Produktselektivität mit den gleichen Katalysatoren fanden auch He et al. (Schema 52 b). In diesem Fall katalysiert DABCO die Bildung von **225** über eine [4+2]-Cycloaddition von Allylbromiden **223** und **222**, während PPh_3 die Bildung des formalen [3+2]-Produkts **224** bewirkt.^[202]

8.2. Produktselektive Metallkatalyse

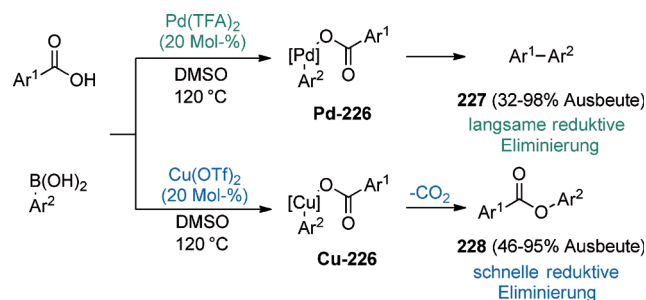
Die Möglichkeit, kurzlebige reaktive Zwischenstufen katalytisch herzustellen, ist nicht allein kleinen organischen Molekülen vorbehalten. Übergangsmetallkatalysatoren



Scheme 52. Produktselektivität aus nucleophiler Katalyse. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.

haben aufgrund ihrer Vielseitigkeit, der breiten Anwendbarkeit und Vorhersagbarkeit viel Aufmerksamkeit erhalten. Die Kombinationsmöglichkeiten von Metallkatalysatoren mit einer Vielzahl an Liganden bieten eine ideale Grundlage, um produktselektive Katalysatoren zu entwickeln. Wie schon in den vorherigen Beispielen für chemo- und regioselektive

Katalyse lassen sich auch in diesem Fall der produktselektiven Katalyse dieselben Prinzipien der Selektivitätskontrolle anwenden. Liu et al. berichteten, dass der Wechsel von Cu- zu Pd-Katalysatoren eine selektive Kreuzkupplung in eine katalytische Veresterung verändert (Schema 53). Die Divergenz dieser Reaktionen beruht auf der Stabilität der Metall-Ester-Komplexe **226**. Pd^{II}-Katalysen bevorzugen den Reaktionspfad der reduktiven Eliminierung zu Ester **227**, während der Cu^I-Katalysator die Decarboxylierung beschleunigt und somit das Kreuzkupplungsprodukt **228** ergibt.^[203]

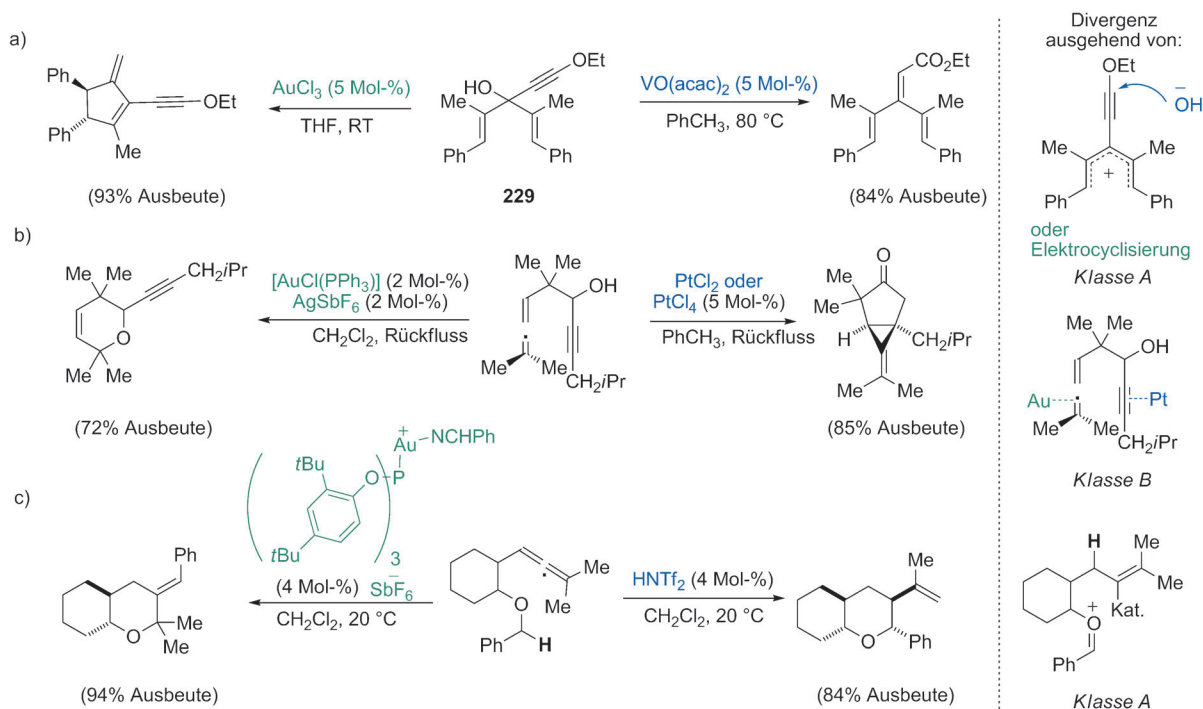


Schema 53. Selektive Kreuzkupplungen oder Veresterungen.

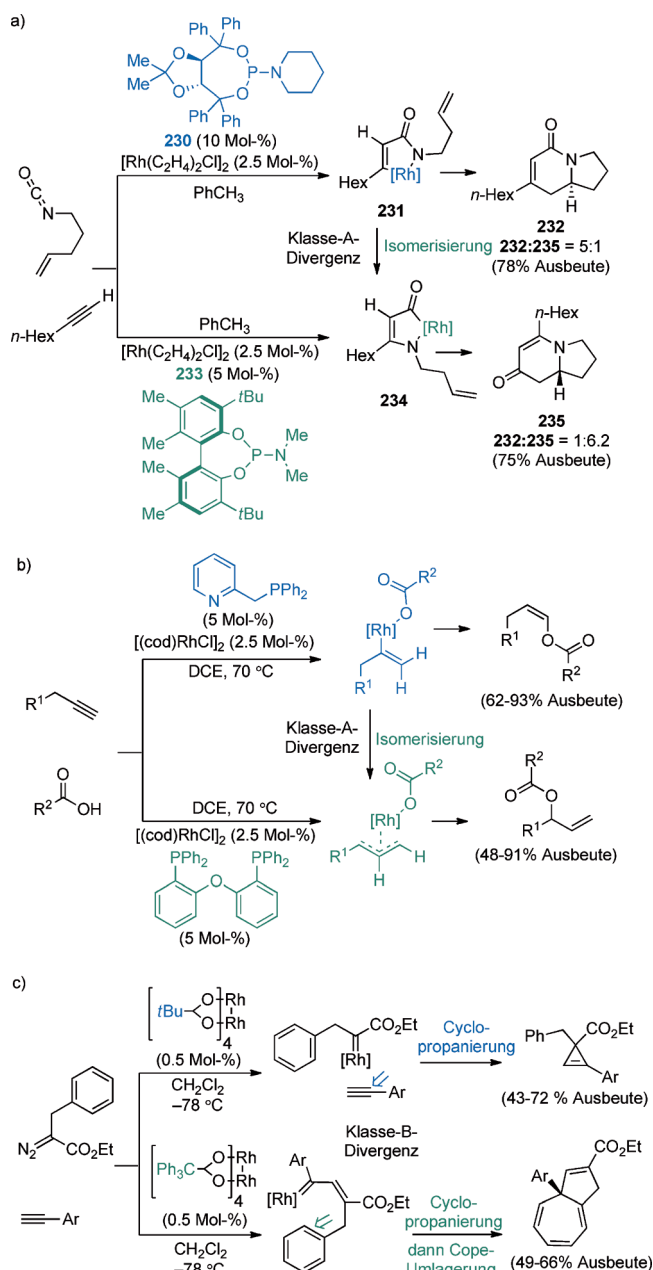
In den letzten Jahren sind Au-Komplexe als potente Katalysatoren für eine Vielzahl von Cyclisierungs- und Cycloisomerisierungsreaktionen aufgekommen, wobei häufig unerwartete und überraschende Mechanismen besprochen werden. Von West et al. stammt eine beispielhafte Studie, die die Außergewöhnlichkeit der Au-Katalyse in diesem Zusammenhang verdeutlicht. Setzt man **229** mit [VO(acac)₂] um, so erreicht man eine Meyer-Schuster-Umlagerung (Hydrati-

sierung gefolgt von einer Isomerisierung), wohingegen durch AuCl₃ selektiv eine Nazarov-4π-Elektrocyclisierung herbeigeführt wird (Schema 54a).^[204] Mit Au-Katalysatoren können komplexe, mehrstufige Katalyseprozesse ermöglicht werden, wobei die besonders hohe Affinität der Allenaktivierung in Anwesenheit anderer funktioneller Gruppen hervorsteht. Im Folgenden heben wir zwei Beispiele für katalytische Divergenz zwischen Au- und Pt-Katalysatoren^[205] im Vergleich mit Au- und Brønsted-Säure-Katalysatoren hervor (Schema 54b und c).

Neben dem Austausch des katalytisch aktiven Metalls kann auch durch ligandenkontrollierte Prozesse Produktselektivität erreicht werden. Eine elegante Rh^I-katalysierte formale [2+2+2]-Cycloaddition von Isocyanaten und terminalen Alkinen wurde 2006 von Rovis et al. veröffentlicht (Schema 55a). Mit einem auf TADDOL basierenden Phosphoramiditliganden (**230**) wurde Lactam **232** in guten Ausbeuten und hoher Enantioselektivität erhalten.^[207] Der präparative Nutzen dieser Umsetzung wurde durch den Einsatz in einer Totalsynthese von (+)-Lasubin II demonstriert. Später wurden BINOL-basierte Phosphoramiditliganden wie **233** identifiziert, die eine Übersteuerung der intrinsischen Neigung des Moleküls zur Bildung der Zwischenstufe **231** ermöglichen, die decarboxyliert und re-insertiert wird, um die regioisomere Zwischenstufe **234** zu bilden. Verbindung **234** ergibt dann das vinyloge Amid **235** als Hauptprodukt mit hohem Enantiomerenüberschuss. Das vinyloge Amid **235** wurde als Schlüsselverbindung zur Synthese von Indolizidinalkaloid (–)-209D eingesetzt.^[208] Eine ähnliche, gleichermaßen beeindruckende ligandenkontrollierte Insertions-Isomerisierungs-Sequenz mit Rh-Katalysatoren wurde von Breit et al. vorgestellt (Schema 55b).^[209] Schließlich wurden von



Schema 54. Divergente Reaktivitäten in der Goldkatalyse.

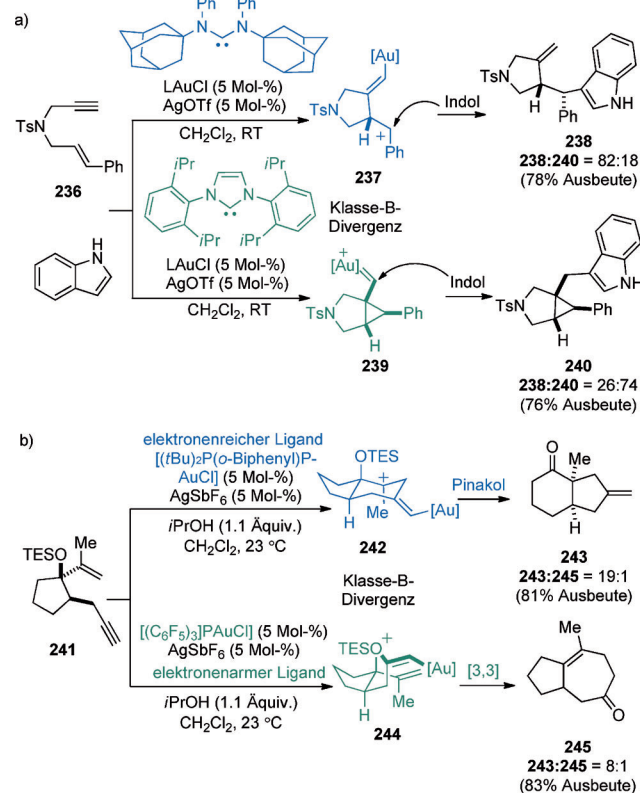


Schema 55. Produktselektivität durch Ligandenwahl mit Rh-Katalysatoren.

Fox et al. produktselektive Cyclopropanierungsreaktionen mit Rh-Katalysatoren untersucht, bei denen die Wahl der Liganden bestimmt, ob eine direkte Cyclopropanierung erfolgt, die wiederum die Folgereaktionen zu den verschiedenen Produkten bestimmt (Schema 55c).^[210]

Au-Katalysatoren ermöglichen in beeindruckender Weise die Feinabstimmung der Liganden und somit auch deren Einfluss auf die katalytischen Reaktionspfade.^[211] Wie schon in Abschnitt 8.1 dargelegt, erreichen N-heterocyclische Carbene hervorragende Produktselektivitäten als Organokatalysatoren. NHCs können daneben auch als koordinierende Liganden in der Metallkatalyse eingesetzt werden, wobei besonders die Kombination mit Au-Katalysatoren hervorzu-

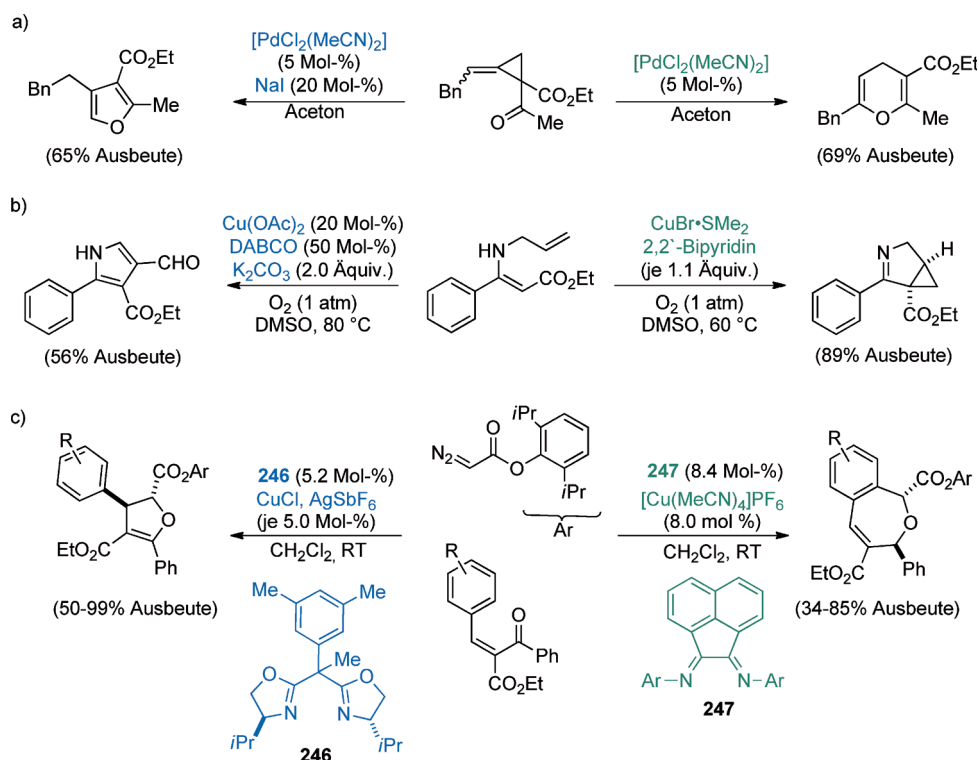
heben ist. Vor kurzem berichteten Merz und Hong über En-In-Cyclisierungen von **236** mit cyclischen NHCs, um so **239** auf katalytische Weise herzustellen (Schema 56a).^[212] Au-Komplex **239** wurde dann mit Indol abgefangen und ergab das Produkt **240** mit guter Produktselektivität. Durch den Einsatz des stärker sterisch gehinderten Diaminocarbens wurde der



Schema 56. Ligandenkontrollierte Produktselektivität in der Au-Katalyse.

ursprüngliche En-In-Cyclisierungsreaktionspfad in eine Hydroaminierungsreaktion mit Produkt **238** umgeleitet, worin Indol das vorgeschlagene Carbokation **237** abfängt. Auf ähnliche Weise ist die Selektivität von der elektronischen Struktur des Liganden abhängig, wenn man die ligandenkontrollierte Produktentwicklung der Pinakol- (**243**) und sigmatropen Umlagerungen untersucht, wie Duschek und Kirsch berichten (Schema 56b).^[213] Es wird vermutet, dass der elektronenreiche Katalysator die Vinylgoldspezies **242** ergibt, was wiederum eine Desilylierung und darauffolgende Pinakolumlagerung zur Folge hat. Der ansonsten identische, aber elektronenarme Katalysator ergibt **245** mittels einer Heterocyclisierung der Zwischenstufe **244**. Beide Beispiele der in Schema 56 vorgestellten Reaktionen stellen eine Klasse-B-Divergenz dar, unabhängig davon, ob die Produktselektivität elektronisch oder sterisch kontrolliert wird.

Die bisher vorgestellten Beispiele ließen sich in Klasse-A- oder Klasse-B-Divergenz einordnen, wobei entweder die Wahl des Liganden oder des Metalls die Produktselektivität bestimmten. In vielen Fällen ist die Kontrolle der Selektivität jedoch weniger deutlich; eine Kombination aus Metall, Ad-



Schema 57. Weitere Beispiele von Cycloisomerisierungen mit komplexen Mechanismen.

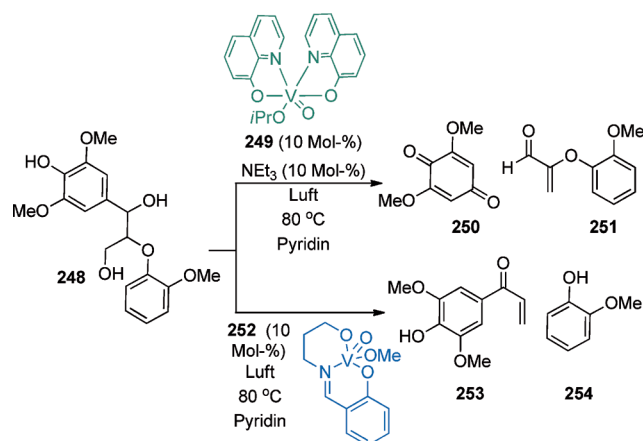
ditiv und/oder des Liganden muss dann in Kombination untersucht werden. Im Folgenden werden drei verschiedene Reaktionen diskutiert, in denen die Produktselektivität auf den folgenden Faktoren beruht: 1) ein Effekt eines Additivs (Schema 57a; Pd-katalysierte Cycloisomerisierung von Alkylidencyclopropylketonen);^[214] 2) die Kombination aus Metall und Wahl der Base (Schema 57b; Cu-katalysierte Umlagerungen von *N*-Allylenaminen);^[215] 3) die Kombination aus Metall und Ligand (Schema 57c; Cu-katalysierte Carbonylinsertionsreaktionen).^[216]

Neben dem selektiven Aufbau von C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen ermöglichen Metallkatalysatoren auch produktselektive Bindungsspaltungsreaktionen. Hanson und Silks berichteten im Zuge von Derivatisierungsstudien mit phenolischem Lignin über eine ungewöhnliche C-O- und C-C-Bindungsspaltung, die über die aerobe Oxidation von **248** verläuft (Schema 58).^[217] Vanadiumkatalysator **249** spaltet selektiv die C-C-Bindung zwischen der Aryl- (mit zwei OMe-Substituenten) und der benachbarten Hydroxygruppe unter Bildung von **250** und **251**. Demgegenüber wird durch einen anderen Vanadiumkomplex (**252**) nur die C-O-Bindung unter Bildung von **253** und **254** gespalten.

9. Andere Ansätze für selektive Katalyse

Dieser Aufsatz war bisher ausschließlich auf die homogene Katalyse zur Kontrolle der Produktselektivität ausgerichtet. Dies ist aber keinesfalls der einzige Zugang zum Erreichen von Produktselektivitäten, und Forscher in anderen Bereichen arbeiten ebenfalls aktiv an Lösungsansätzen. Im

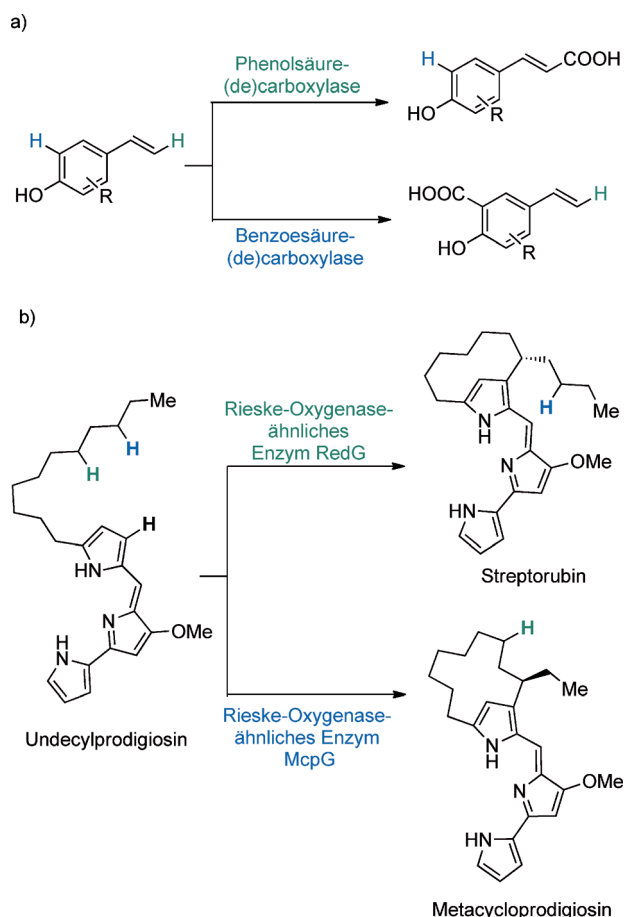
Folgenden werden drei Beispiele wichtiger oder emporkommender Bereiche genannt. Enzyme sind als Beispiele für hochselektive Katalysatoren, die unterschiedliche Produkte aus dem selben Ausgangsstoff herstellen können, wohl bekannt. Die Nutzarmachung dieser besonderen Selektivität zur Beeinflussung organisch-chemischer Umsetzungen im Hinblick auf enantio-, chemo- und produktselektive Prozesse durch Erforschung, Design und gerichtete Evolution, ist das gesteckte Ziel vieler Wissenschaftler.^[218] Zwei herausragende Beispiele sollen die regioselektive Funktionalisierung mit Enzymen verdeutlichen: Faber et al. berichteten über die Alken- und Aren-carboxylierung von Hydroxystyrol mit Decarboxylase-En-



Schema 58. Selektive Bindungsspaltungsreaktionen.

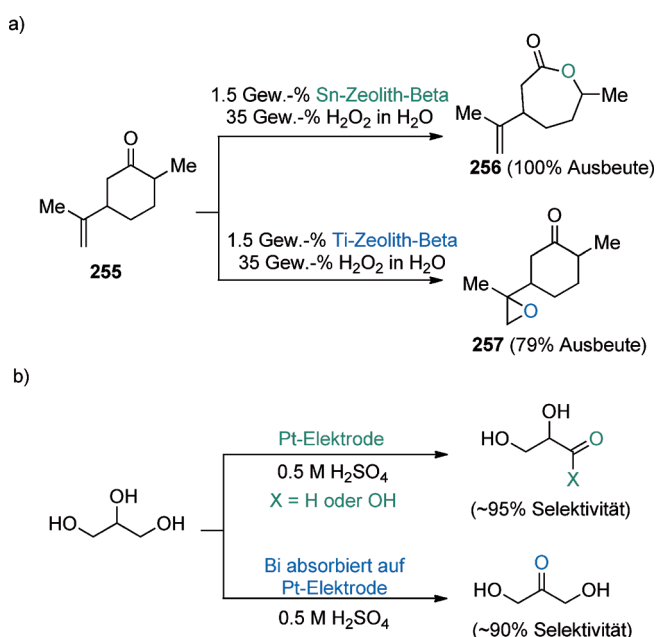
zymen (Schema 59a).^[219] Regio- und stereodivergente oxidative Cyclisierungsreaktionen mit Rieske-Oxygenase-Enzymen, die Makrocyclen unterschiedlicher Ringgrößen liefern, wurden von Challis et al. untersucht (Schema 59b).^[220]

Auch die heterogene Katalyse bietet Lösungsmöglichkeiten zur Produktselektivität durch die Wahl von Katalysator, Oberfläche und weiteren Faktoren, die zurzeit sehr intensiv beforscht werden. Zum Beispiel stellte Corma et al. einen Sn-Zeolith-Beta-Katalysator für chemoselektive Baeyer-Villiger-Oxidationen von Dihydrocarvon **255** zu **256** ohne ungewünschte Epoxidierung des Alkens (**257**) vor.^[221] Die umgekehrte Selektivität – Epoxidierung ohne Baeyer-Villiger-Oxidation – konnte durch den Einsatz eines hetero-



Schema 59. Enzymkatalysierte regioselektive Funktionalisierungen.

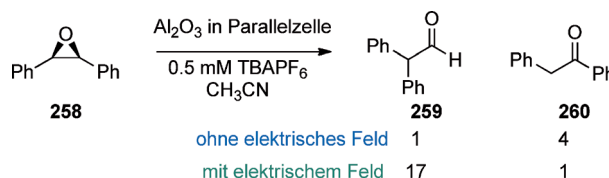
genen Ti-Zeolith-Beta-Katalysators erreicht werden (Schema 60a). In ähnlicher Weise berichteten Koper et al., dass Glycerin in Anwesenheit einer Pt-Elektrode als Katalysator



Schema 60. Chemoselektive Oxidationsreaktionen.

fast ausschließlich zu Glyceraldehyd oder Glycerinsäure umgesetzt wurde.^[222] Hingegen überwog in Gegenwart von Bi die chemoselektive Alkoholorxidation^[223] und führte so zu einem eleganten Zugang zu Dihydroxyaceton, einer Verbindung von Interesse für die Kosmetikindustrie (Schema 60b). HPLC- und In-situ-FTIR-Untersuchungen konnten nachweisen, dass die Anwesenheit von Bi-Blöcken den Reaktionspfad der Oxidation am primären Kohlenstoff blockiert und dass sich eine spezifische Pt-Bi-Oberfläche bildet, an der die Oxidation der sekundären Alkohole ablaufen kann.

Wir schließen unsere Diskussion mit einem Beispiel von induzierter Selektivität unter sonst identischen Reaktionsbedingungen. Kanan et al. berichteten kürzlich über einen ungewöhnlichen Fall einer Umlagerung eines *cis*-Stilbenoxids, katalysiert durch Al_2O_3 , das auf Si-Elektroden abgeschieden war, zur Bildung des Aldehyds **259** oder des Ketons **260** (Schema 61).^[224] Diese Strategie beruht auf einem Feld-Dipol-Effekt, bei dem die Selektivität ($\Delta\Delta G^\ddagger$) eine Funktion der elektrischen Feldstärke (E) und der Differenz des chemischen Potentials ($\Delta\mu$) ist.



Schema 61. Produktselektivität durch elektrisches Feld.

10. Zusammenfassung und Ausblick

Das formulierte Ziel der Katalyse ist es, selektive Umsetzungen eines gegebenen Ausgangsstoffs in ein gewünschtes Produkt unter vollständiger Kontrolle der Produkselektivität und Stereochemie zu erzielen. Wir hoffen, dass dieser Aufsatz zeigt, dass die organische Chemie große Fortschritte beim Design und der Untersuchung von Katalysatoren für ausgezeichnete selektive Reaktionen erreicht hat. Viele dieser Fortschritte wurden durch den großen Forschungseinsatz in Hinsicht auf katalytische enantioselective Synthesen angetrieben, mit dem Resultat, dass, durch Kombination von harter Arbeit, Ligandendesign, und ein wenig Glück, beinahe jede katalytische Umsetzung in eine enantioselective Variante überführt werden kann. Der Erfolg auf diesem Gebiet war außerdem Ansporn, diese Prinzipien und Taktiken auf die Überwindung der – wohl noch schwierigeren – Herausforderungen der Regio-, Chemo- und Produkselektivität zu übertragen.

So wie in der Anfangszeit der katalytischen enantioselectiven Synthese wurden viele der hier vorgestellten Ergebnisse per Zufall entdeckt, besonders im Falle der Produkselektivität. Es wird mehr Einsatz benötigt, um das Design und die Optimierung selektiver Katalyse eine vorhersagbare Praxis und Routine werden zu lassen. Ein besseres Verständnis der Mechanismen, sowohl der fundamentalen Prinzipien der selektiven Reaktionen als auch der bemerkenswerten, doch manchmal sehr subtilen Einflüsse von Li-

ganden auf die Kontrolle der Umsetzungen, wird dem Fortschritt auf diesem Gebiet dienlich sein. Computergestützte Methoden zur Visualisierung und zum rationalen Verständnis der Zwischenstufen, aus denen selektive Reaktionen hervorgehen, eröffnen eine spannende Dimension zur Verbesserung des Verständnisses und Designs selektiver Katalysatoren. In der praktischen Anwendung können strikt katalysator kontrollierte Selektivitäten häufig durch klassische Verfahren wie Wechsel des Lösungsmittels, Anpassung der Temperatur sowie Zugabe von Additiven weiter verbessert werden.

Nun da die Prinzipien der selektiven Katalyse – Enantioselektivität eingeschlossen – gut etabliert und vielfach angewendet sind, muss sich die Aufmerksamkeit wegbewegen von dem, was getan werden *kann*, zu dem, was getan werden *muss*. Wenn der Erfolg der selektiven Katalyse gefeiert wird, sollten wir nicht vergessen, dass es noch viele fundamentale Umsetzungen gibt, die nicht einfach durchzuführen sind und auch nicht durch einzelne katalytische Reaktionen möglich gemacht werden. Die Anti-Markownikoff-Hydratisierung von Alkenen, die spezifische Hydrierung es einzelnen Alkens in einem mehrfach ungesättigten Substrat oder die Umsetzung eines Amids in ein Amin in Anwesenheit eines Ketons sind repräsentative Beispiele von Reaktionen, für die es keine einfachen katalytischen Lösungen gibt. Diese und hunderte andere nützlicher, aber schwieriger Transformationen sollten Chemiker noch für viele Jahre beschäftigen. Wenn umweltbedingte Bedenken und abnehmende natürliche Ressourcen die Auswahl an zugänglichen Substraten schmälern, wird das Design der richtigen Katalysatoren für eine gegebene Reaktion nur noch wichtiger werden.

Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich und die Fa. Novartis (Stipendium für J.M.) unterstützt.

Eingegangen am 5. März 2012

Online veröffentlicht am 25. September 2012

- [1] a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, M. J. Burk, *Science* **1993**, 259, 479–483; b) B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5348–5355; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5368–5373.
- [2] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691–1693.
- [3] B. M. Trost, *Science* **1983**, 219, 245–250.
- [4] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024–2032.
- [5] a) C. A. Lewis, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5744–5747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5616–5619; b) C. A. Lewis, K. E. Longcore, S. J. Miller, P. A. Wender, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1864–1869; c) T. P. Pathak, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6120–6123.
- [6] P. A. Jordan, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2961–2965; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2907–2911.
- [7] a) B. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477; b) I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 193–205; c) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854–2867.
- [8] B. Trost, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7182–7184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7074–7076.
- [9] D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2523–2526.
- [10] Ein Überblick über immanente Reaktionen im Vergleich zu dirigierten Reaktionen im Zusammenhang von C-H-Aktivierungen: T. Brückl, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 826–839. Ein Überblick über Ortsselektivität in der C-H-Funktionalisierung: S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 936–946.
- [11] R. Shintani, W.-L. Duan, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5628–5629.
- [12] K. M. Partridge, I. A. Guzei, T. P. Yoon, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 942–946; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 930–934.
- [13] Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 14411–14415.
- [14] I. Larrosa, C. Somoza, A. Banquy, S. M. Goldup, *Org. Lett.* **2011**, 13, 146–149.
- [15] Beispiele: a) G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2498–2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2450–2494; b) K. L. Tan, *ACS Catal.* **2011**, 1, 877–886.
- [16] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191–1224.
- [17] D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12072–12073.
- [18] R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2411–2416.
- [19] Beispiele: a) I. Toth, I. Guo, B. E. Hanson, *Organometallics* **1993**, 12, 848–852; b) D. Enders, E. C. Ullrich, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3861–3865.
- [20] R. R. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5030–5032.
- [21] a) Y. Sohtome, B. Shin, N. Horitsugi, R. Takagi, K. Noguchi, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7457–7461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7299–7303; b) Y. Sohtome, B. Shin, N. Horitsugi, K. Noguchi, K. Nagasawa, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2463–2470.
- [22] Y. Sohtome, S. Tanaka, K. Takada, T. Yamaguchi, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9440–9443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9254–9257.
- [23] Dieser Ansatz wurde in einer nicht-katalytischen Reaktion aufgezeigt: M. Nigam, M. S. Platz, B. M. Showalter, J. P. Toscano, R. Johnson, S. C. Abbot, M. M. Kirchhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8055–8059.
- [24] Neben dem hier aufgezeigten Eyring-Ansatz lässt sich auch eine Lineare-Freie-Energie-Beziehung (Hammett-Analyse) anwenden, um selektivitätsbestimmende elektronische Faktoren aufzuklären. Beispiel: a) E. W. Werner, K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2848–2851; b) E. W. Werner, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13981–13983.
- [25] Das Konzept der kinetischen Kontrolle im Vergleich zur thermodynamischen Kontrolle bei organischen Reaktionen wurde von Woodward und Baer eingeführt: R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 645–649.
- [26] J. Mahatthananchai, P. Zheng, J. W. Bode, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1711–1715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1673–1677.
- [27] Der produktbestimmende Schritt ist definiert als derjenige Schritt einer stufenweisen Reaktion, in der die Produktverteilung festgelegt wird. Der produktbestimmende Schritt kann identisch sein mit dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt auf der Reaktionskoordinate oder aber später ablaufen: P. Müller, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1077–1184. Eine aktuelle Diskussion in Bezug auf komplexe organische Reaktionen: E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3120–3126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3066–3072.
- [28] a) J. Mahatthananchai, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *ACS Catal.* **2012**, 2, 494–503; b) J. Kaeobamrung, J. Mahatthananchai, P. Zheng, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8810–8812.
- [29] a) N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1080–1081. Andere regiodivergente Reaktionen mit Nitroso-Elektrophilen: b) N-Alkylierung: T. Kano, M. Ueda, J. Takai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6046–6047; c) O-

- Alkylierung: C. Palomo, S. Vera, I. Velilla, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8200–8202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8054–8056.
- [30] a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658–668; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
- [31] a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [32] O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4114–4116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046–4048.
- [33] R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597.
- [34] B. Chen, X.-L. Hou, Y.-X. Li, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7668–7671.
- [35] a) M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3636–3639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3512–3515. Ähnliche Arbeiten: b) H. Weissman, X. Song, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 337–338; c) T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1476–1477.
- [36] Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072–5074.
- [37] a) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868–12869; b) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Science* **2002**, *295*, 305–308; c) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaoura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390–391.
- [38] Übersichtsartikel und Studien der inhärenten Reaktivität in diesen Reaktionen: a) J. F. Hartwig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992–2002; b) I. I. B. A. Vanchura II, S. M. Preshlock, P. C. Roosen, V. A. Kallepalli, R. J. Staples, J. R. E. Maleczka, D. A. Singleton, I. I. M. R. Smith, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7724–7726.
- [39] T. E. Hurst, T. K. Macklin, M. Becker, E. Hartmann, W. Kügel, J.-C. Parisienne-La Salle, A. S. Batsanov, T. B. Marder, V. Snieckus, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8155–8161.
- [40] K. Yamazaki, S. Kawamorita, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3978–3981.
- [41] N. Miyaoura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535–1553; die verwendete Katalysatormenge wurde in dieser Studie nicht genannt.
- [42] K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9130–9133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946–8949.
- [43] S.-Y. Tang, Q.-X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866–13876.
- [44] N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972–4973.
- [45] R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174.
- [46] a) B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050–8057; b) L. Joucla, N. Batail, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2929–2936.
- [47] D. Stuart, K. Fagnou, *Top. Organomet. Chem.* **2012**, DOI: 10.1007/3418_2012_52.
- [48] A. N. Campbell, E. B. Meyer, S. S. Stahl, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10257–10259.
- [49] S. Urban, N. Ortega, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3887–3890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3803–3806.
- [50] K. Oshima, T. Ohmura, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3699–3702.
- [51] M. Arrowsmith, M. S. Hill, T. Hadlington, G. Kociok-Köhn, C. Weetman, *Organometallics* **2011**, *30*, 5556–5559.
- [52] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398.
- [53] L. Hintermann, *Top. Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 123–155.
- [54] J. A. Wright, M. J. Gaunt, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 949–955.
- [55] T. Hosokawa, T. Ohta, S. Kanayama, S. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1758–1764.
- [56] A. M. Balija, K. J. Stowers, M. J. Schultz, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1121–1124.
- [57] B. Weiner, A. Baeza, T. Jerphagnon, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9473–9474.
- [58] B. W. Michel, J. R. McCombs, A. Winkler, M. S. Sigman, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7470–7473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7312–7315.
- [59] B. W. Michel, L. D. Steffens, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8317–8325.
- [60] J. L. Brice, J. E. Harang, V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2868–2869.
- [61] V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12996–12997.
- [62] V. I. Timokhin, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17888–17893.
- [63] G. Yang, W. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 268–271.
- [64] B. Breit, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 139–172.
- [65] A. C. Chen, L. Ren, A. Decken, C. M. Crudden, *Organometallics* **2000**, *19*, 3459–3461.
- [66] S. Yu, Y.-m. Chie, Z.-h. Guan, Y. Zou, W. Li, X. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 241–244.
- [67] L. A. van der Veen, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 349–351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 336–338.
- [68] M. Kuil, T. Soltner, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11344–11345.
- [69] T. E. Lightburn, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9210–9211.
- [70] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7456–7459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7346–7349.
- [71] A. I. M. Keulemans, A. Kwantes, T. van Bavel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, *67*, 298–308.
- [72] X. Sun, K. Frimpong, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11841–11843.
- [73] Eine eindrucksvolle atomökonomische Lösung dieses Problems bietet ein dreifach gestaffeltes Katalysesystem für die hoch regioselektive Wacker-Oxidation in Kombination mit einer Ru-katalysierten Transferhydrierung für die formale Anti-Markownikoff-Hydratisierung von Alkenen: G. Dong, P. Teo, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Science* **2011**, *333*, 1609–1612.
- [74] C. M. Crudden, Y. B. Hleba, A. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9200–9201.
- [75] Y. Yamamoto, R. Fujikawa, T. Umamoto, N. Miyaoura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10695–10700.
- [76] C. J. Lata, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 131–137.
- [77] P.-F. Fu, L. Brard, Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7157–7168.
- [78] S. C. Bart, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13794–13807.
- [79] A. M. Tondreau, C. C. H. Atienza, K. J. Weller, S. A. Nye, K. M. Lewis, J. G. P. Delis, P. J. Chirik, *Science* **2012**, *335*, 567–570.
- [80] Y. Ura, G. Gao, F. Bao, M. Ogasawara, T. Takahashi, *Organometallics* **2004**, *23*, 4804–4806.
- [81] Ein früheres Beispiel: M. Larhed, C.-M. Andersson, A. Hallberg, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 285–304.
- [82] D. Tselikhovsky, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14048–14051.
- [83] Taktiken zur Erzielung guter Regiokontrolle in der intramolekularen Heck-Reaktion: a) J. Ruan, J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 614–626; b) M. Oestreich, *Top. Organomet. Chem.*

- 2007, 24, 169–192. Ein stöchiometrisches Beispiel für die Regiokontrolle elektronenarmer Alkene: c) P. Wucher, L. Caporaso, P. Roesle, F. Ragone, L. Cavallo, S. Mecking, I. Göttker-Schnetmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 8955–8959.
- [84] K. Gao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 400–402.
- [85] G. Hilt, F.-X. du Mesnil, S. Lüers, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 408–410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 387–389.
- [86] M. Arndt, M. Dindaroğlu, H.-G. Schmalz, G. Hilt, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6236–6239.
- [87] B. Moreau, J. Y. Wu, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, 11, 337–339.
- [88] F. Viton, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4968–4969.
- [89] D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, L. A. Oro, A. I. Balana, F. J. Lahoz, T. Tejero, P. Merino, S. Franco, I. Montes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2716–2717.
- [90] N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 448–449.
- [91] F. Boeck, T. Kribber, L. Xiao, L. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8138–8141.
- [92] M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2867–2869.
- [93] L. J. Goossen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem. Commun.* **2003**, 706–707.
- [94] H. Doucet, B. Martin-Vaca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7247–7255.
- [95] R. Severin, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1407–1420.
- [96] A. Ogawa, *Top. Organomet. Chem.* **2012**, DOI: 10.1007/3418_2011_19.
- [97] a) M. J. Gainer, N. R. Bennett, Y. Takahashi, R. E. Looper, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 710–713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 684–687; b) A.-L. Girard, T. Enomoto, S. Yokouchi, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 1321–1324.
- [98] H. Jang, A. R. Zhugralin, Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7859–7871.
- [99] T. Ohmura, K. Oshima, H. Taniguchi, M. Suginoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12194–12196.
- [100] F. Gao, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10961–10963.
- [101] U. Kazmaier, M. Pohlman, D. Schauß, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2761–2766.
- [102] A. Darwish, A. Lang, T. Kim, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2008**, 10, 861–864.
- [103] Ein Beispiel für eine regioselektive Alkin-Hydroacylierung: C. González-Rodríguez, R. J. Pawley, A. B. Chaplin, A. L. Thompson, A. S. Weller, M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5240–5244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5134–5138.
- [104] Eine Diskussion der regioselektivitätskontrollierenden Faktoren in solchen Reaktionen: R. M. Moslin, K. Miller-Moslin, T. F. Jamison, *Chem. Commun.* **2007**, 4441–4449.
- [105] K. M. Miller, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15342–15343.
- [106] H. A. Malik, G. J. Sormunen, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6304–6305.
- [107] P. Liu, J. Montgomery, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6956–6959.
- [108] A.-R. Shareef, D. H. Sherman, J. Montgomery, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 892–895.
- [109] C. C. Bausch, R. L. Patman, B. Breit, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5805–5808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5687–5690.
- [110] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3064.
- [111] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596–2599.
- [112] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998–15999.
- [113] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923–8930.
- [114] S. Kezuka, S. Tanaka, T. Ohe, Y. Nakaya, R. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 543–552.
- [115] M. Satoh, Y. Nomoto, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3789–3792.
- [116] M. Zaidlewicz, J. Meller, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7279–7282.
- [117] J. Y. Wu, B. Moreau, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12915–12917.
- [118] Y. Sasaki, Y. Horita, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2830–2834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2778–2782.
- [119] W. Yuan, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2589–2591.
- [120] H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 762–763.
- [121] B. Zhao, X. Peng, Y. Zhu, T. A. Ramirez, R. G. Cornwall, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20890–20900.
- [122] B. Zhao, H. Du, S. Cui, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3523–3532.
- [123] R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 434–437.
- [124] V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16448–16449.
- [125] R. L. Patman, V. M. Williams, J. F. Bower, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5298–5301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5220–5223.
- [126] Ein frühes, eindrucksvolles Beispiel einer solchen Umkehrung bei der Reaktion mit Nitrostyrolen: P. V. Alston, R. M. Ottenbrite, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1111–1116.
- [127] G. Hilt, F.-X. du Mesnil, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6757–6761.
- [128] G. G. Hilt, J. Janikowski, W. Hess, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5328–5331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5204–5206.
- [129] P. Mörschel, J. Janikowski, G. Hilt, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8952–8966.
- [130] Zwar versuchen wir, uns bei der Bezeichnung der unterschiedlichen Arten von Selektivität möglichst an die Empfehlungen der IUPAC zu halten (<http://goldbook.iupac.org/>), konstatieren aber, dass bestimmte Begriffe wie „regioselektive konjugierte Addition“ in der Literatur kolloquial und nicht streng nach IUPAC-Empfehlung verwendet werden. Zur besseren Einheitlichkeit mit der Literatur verwenden wir daher in diesem Aufsatz den Begriff „regioselektiv“ in seinem kolloquialen Sinne.
- [131] a) J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 601–602; b) M. Lozanov, J. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3259–3261.
- [132] Y. Kanazawa, H. Nishiyama, *Synlett* **2006**, 3343–3345.
- [133] a) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32–33; b) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 110–112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 108–110.
- [134] K. R. Voigt, N. A. Isley, R. Moser, D. H. Aue, B. H. Lipshutz, *Tetrahedron* **2012**, 68, 3410–3416.
- [135] B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8352–8353.
- [136] C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4941–4943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4793–4795.
- [137] S. L. Buchwald, Y. Aye, M. P. Rainka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5821–5823.
- [138] Übersichtsartikel: a) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169–196; b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829–2844.
- [139] J.-F. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10850–10851.

- [140] M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450–4452.
- [141] J. Lv, L. Zhang, Y. Zhou, Z. Nie, S. Luo, J.-P. Cheng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6740–6744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610–6614.
- [142] „Transition-Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Chemistry“: *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 38 (Hrsg.: U. Kazmeier), Springer, Heidelberg, **2012**.
- [143] P. J. Harrington in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. Stone, G. Wilkinson), Elsevier, Oxford, **1995**.
- [144] a) R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268–270; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 263–265; b) eine grundlegende Studie der Zwischenstufen bei Ir-katalysierten Arylierungen: S. T. Madrahimov, D. Markovic, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7228–7229.
- [145] Einige frühere Beispiele von Reaktivitätsumkehrungen bei Pd-katalysierten Reaktionen: a) R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337–339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323–325; b) S.-L. You, X.-Z. Zhu, Y.-M. Luo, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471–7472.
- [146] B. M. Trost, S. Malhotra, W. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7328–7331.
- [147] B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 204–207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 198–201.
- [148] M. Holzwarth, A. Dieskau, M. Tabassam, B. Plietker, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7387–7391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7251–7255.
- [149] M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 377–381.
- [150] Y. Sevryugina, B. Weaver, J. Hansen, J. Thompson, H. M. L. Davies, M. A. Petrukhina, *Organometallics* **2008**, *27*, 1750–1757.
- [151] J. H. Hansen, H. M. L. Davies, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 457–461.
- [152] M. P. Doyle, M. Yan, W. Hu, L. S. Gronenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4692–4693.
- [153] D. Zhao, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14440–14441.
- [154] Ein exzellenter Bericht über katalytische und andere chemoselektive Reaktionen: N. A. Afagh, A. K. Yudin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 270–320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 262–310.
- [155] Eine Übersicht über chemoselektive Veresterungen: M. Nahmany, A. Melman, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1563–1572.
- [156] Beispiel: A. D. Worthy, X. Sun, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7321–7324.
- [157] H. F. Olivo, M. S. Hemenway, M. H. Gezgin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1309–1312.
- [158] T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944–2945.
- [159] S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190–1191.
- [160] a) K. Daigo, L. J. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 659–662; b) T. C. Owen, A. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2520–2521; c) T. C. Owen, J. N. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6136–6137.
- [161] A. Shafir, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490–3491.
- [162] G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3703–3706.
- [163] D. Maiti, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8340–8342.
- [164] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041–3043.
- [165] C. B. Tripathi, S. Mukherjee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1592–1598.
- [166] Eine aktuelle Übersicht: A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251.
- [167] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [168] S. P. Nolan, H. Clavier, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305–3316.
- [169] A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236–3253.
- [170] C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155–7158.
- [171] S. Ma, B. Ni, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286–3300.
- [172] J. Holtsclaw, M. Koreeda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3719–3722.
- [173] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [174] F. Schoenebeck, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2496–2497.
- [175] a) F. Proutiere, F. Schoenebeck, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8342–8345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8192–8195; b) F. Proutiere, M. Aufiero, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 606–612.
- [176] T. Kamikawa, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7087–7090.
- [177] N. Yoshikai, A. Matsumoto, J. Norinder, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2969–2972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925–2928.
- [178] I. N. Houpis, C. Huang, U. Nettekoven, J. G. Chen, R. Liu, M. Canters, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5601–5604.
- [179] I. N. Houpis, R. Liu, Y. Wu, Y. Yuan, Y. Wang, U. Nettekoven, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6965–6968.
- [180] I. N. Houpis, K. Weerts, U. Nettekoven, M. Canters, H. Tan, R. Liu, Y. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 538–544.
- [181] L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266–3267.
- [182] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.
- [183] D. J. Schipper, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3155–3164.
- [184] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234–245.
- [185] R. A. Altman, A. M. Hyde, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9613–9620.
- [186] a) S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410–8411; b) M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557–12565.
- [187] A. Renaudat, L. Jean-Gérard, R. Jazzar, C. E. Kefalidis, E. Clot, O. Baudoin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7419–7423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261–7265.
- [188] P. Larini, C. E. Kefalidis, R. Jazzar, A. Renaudat, E. Clot, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1932–1944.
- [189] K. Williams Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4449–4452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349–4352.
- [190] C. J. Hayes, P. W. Beavis, L. A. Humphries, *Chem. Commun.* **2006**, 4501–4502.
- [191] T. Hatakeyama, Y. Okada, Y. Yoshimoto, M. Nakamura, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11165–11168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10973–10976.
- [192] a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7756–7759; b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, M. C. Redondo, I. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15005–15013.
- [193] Aktuelle Übersichtsartikel über Katalysen mit N-heterocyclischen Carbenen: a) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *N-Heterocyclic Carbenes*, The Royal Society of Chemistry, London, **2011**, S. 399–435; b) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336–5346; c) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 77–144.
- [194] S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873–3876.
- [195] J. Kaeobamrung, M. C. Kozlowski, J. W. Bode, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20661–20665.

- [196] J. R. Struble, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 957–960.
- [197] J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 192–197.
- [198] M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418–8420.
- [199] J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 677–680.
- [200] O. Winkelmann, C. Näther, U. Lüning, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 553–556.
- [201] X.-Y. Chen, R.-C. Lin, S. Ye, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1317–1319.
- [202] S. Xu, R. Chen, Z. Qin, G. Wu, Z. He, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 996–999.
- [203] J.-J. Dai, J.-H. Liu, D.-F. Luo, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 677–679.
- [204] C. J. Rieder, K. J. Winberg, F. G. West, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 50–56.
- [205] R. Zriba, V. Gandon, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482–1491.
- [206] B. Bolte, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7696–7699.
- [207] R. T. Yu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12370–12371.
- [208] R. T. Yu, E. E. Lee, G. Malik, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2415–2418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2379–2382.
- [209] a) A. Lumbroso, N. R. Vautravers, B. Breit, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5498–5501; b) A. Lumbroso, P. Koschker, N. R. Vautravers, B. Breit, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2386–2389.
- [210] P. Panne, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 22–23.
- [211] P. Klahn, S. F. Kirsch, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 649–652.
- [212] H. Seo, B. P. Roberts, K. A. Abboud, K. M. Merz, S. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4860–4863.
- [213] B. Baskar, H. J. Bae, S. E. An, J. Y. Cheong, Y. H. Rhee, A. Duschek, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2605–2607.
- [214] a) S. Ma, J. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 193–197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 183–187; b) S. Ma, L. Lu, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9645–9660.
- [215] K. K. Toh, Y.-F. Wang, E. P. J. Ng, S. Chiba, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13942–13945.
- [216] J.-L. Zhou, Y. Liang, C. Deng, H. Zhou, Z. Wang, X.-L. Sun, J.-C. Zheng, Z.-X. Yu, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8020–8024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7874–7878.
- [217] S. K. Hanson, R. Wu, L. A. P. Silks, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3466–3469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3410–3413.
- [218] C. Jäckel, D. Hilvert, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2010**, *21*, 753–759.
- [219] C. Wuensch, S. M. Glueck, J. Gross, D. Koszelewski, M. Schöber, K. Faber, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1974–1977.
- [220] P. K. Sydor, S. M. Barry, O. M. Odulate, F. Barona-Gomez, S. W. Haynes, C. Corre, L. Song, G. L. Challis, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 388–392.
- [221] a) A. Corma, L. T. Nemeth, M. Renz, S. Valencia, *Nature* **2001**, *412*, 423–425; b) M. Renz, T. Blasco, A. Corma, V. Fornés, R. Jensen, L. Nemeth, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4708–4717.
- [222] Y. Kwon, Y. Birdja, I. Spanos, P. Rodriguez, M. T. M. Koper, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 759–764.
- [223] Ein alternativer Ansatz mit einem homogenen Pd-Katalysator: R. M. Painter, D. M. Pearson, R. M. Waymouth, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9646–9649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9456–9459.
- [224] C. F. Gorin, E. S. Beh, M. W. Kanan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 186–189.