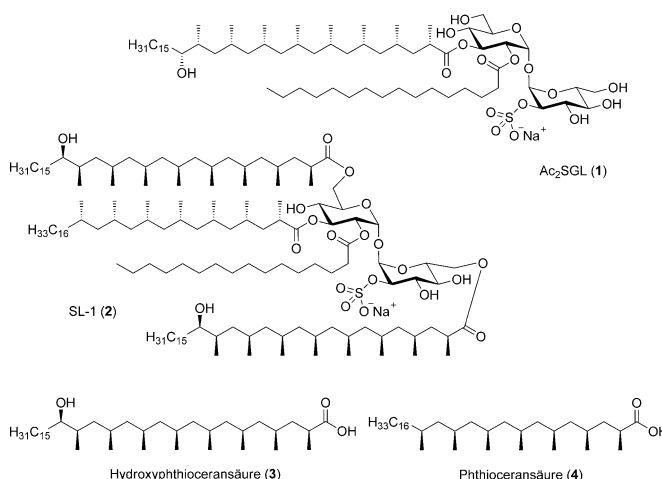


Eine konvergente und stereoselektive Synthese der Glycolipidkomponenten Phthioceransäure und Hydroxyphthioceransäure**

Matthias C. Pischl, Christian F. Weise, Marc-André Müller, Andreas Pfaltz und Christoph Schneider*

Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung, vornehmlich in Entwicklungsländern, ist mit dem pathogenen Keim *Mycobacterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose, infiziert, und mehr als 1.4 Millionen Menschen sterben jährlich ursächlich an dieser Krankheit.^[1] Die Suche nach neuen effektiven Antibiotika zur Bekämpfung akuter, lebensgefährdender Infektionen wird deshalb gegenwärtig intensiv vorangetrieben; genauso wichtig sind jedoch grundlegende weitere Studien, die zu einem besseren Verständnis der molekularbiologischen Abläufe und langfristig idealerweise auch zu einem wirksamen Impfstoff führen.^[2]

Einen Ansatzpunkt bietet die besondere Struktur der Zellwand von *M. tuberculosis*, die zum Teil aus Glycolipiden mit langkettigen Fettsäuren besteht.^[3] Zwei prominente Vertreter dieser Substanzklasse sind die Sulfoglycolipide Ac₂SGL (**1**) und SL-1 (**2**), die jeweils eine in 2-Position sulfatierte Trehalose als zentralen Kohlenhydratbaustein besitzen, der zweifach bzw. vierfach acyliert ist (Schema 1). Neben Palmitinsäure kommen in diesen Glycolipiden die ungewöhnlichen polymethylierten C₃₂- und C₃₀-Fettsäuren Hydroxyphthioceransäure (**3**) und Phthioceransäure (**4**) vor.^[4] Studien haben gezeigt, dass zumindest **1**, möglicherweise auch **2**, ein wirksames Antigen für eine spezifische Immunantwort gegen *M. tuberculosis* ist; dieses Antigen ist in der Lage, T-Zellen zur Produktion von γ -Interferon zu stimulieren und durch *M. tuberculosis* infizierte Zellen zu erkennen und abzutöten.^[5] Die konkrete Methylsubstitution in **3** und **4** wie auch ihre jeweilige Position am Trehalosegerüst steuern dabei die spezifische Erkennung von Ac₂SGL-spezifischen T-Zellen, und mindestens zwei Methylsubstituenten waren für eine erfolgreiche Stimulierung erforderlich. Auf Basis dieser Erkenntnisse erscheinen Sulfoglycolipide wie **1** und **2** als



Schema 1. Sulfoglycolipide Ac₂SGL (**1**) und SL-1 (**2**) sowie die Polydeoxypropionate Hydroxyphthioceransäure (**3**) und Phthioceransäure (**4**).

vielversprechende Bestandteile eines möglichen Impfstoffes gegen *M. tuberculosis*.

Die wesentliche Herausforderung bei der Synthese von **1** oder **2** ist der stereochemisch korrekte Aufbau der Polydeoxypropionate **3** und **4**. Die Gruppe um Minnaard und Feringa hat hier Pionierarbeit geleistet und nicht nur **3** und **4** erstmals zugänglich gemacht, sondern kürzlich auch das vollständige Sulfoglycolipid Ac₂SGL (**1**) synthetisiert.^[6]

Generell sind Polydeoxypropionate wichtige Strukturmodule in vielen Naturstoffen mit völlig unterschiedlicher biologischer Aktivität und Herkunft.^[7] Deshalb ist eine Vielzahl leistungsfähiger Synthesestrategien zu ihrem hochselektiven Aufbau entwickelt worden.^[8] Charakteristisch für fast alle Methoden ist ihre iterativ-lineare Verfahrensweise, die in der sukzessiven Anknüpfung jeweils einer neuen Deoxypropionat-Einheit an die wachsende Alkylkette besteht. Für die Umwandlung des Produkts des vorangehenden Synthesesyklus in das Substrat des nachfolgenden Zyklus sind jedoch zusätzliche Syntheseoperationen notwendig, die Atomökonomie, Effizienz und Gesamtausbeute der Verfahren insbesondere bei langkettigen Polydeoxypropionaten erheblich beeinträchtigen. Eine erste und bisher einzige Ausnahme ist ein Verfahren von Micalizio and Diez,^[9] das kleinere Polydeoxypropionate konvergent durch eine Alkin-Alkylalkohol-Kreuzkupplung mit nachfolgender Hydrierung aufbaut.

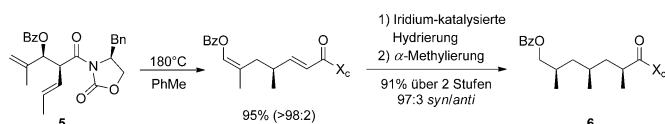
Wir berichten hier über die erste konvergente, konzeptionell neuartige Synthese der Hydroxyphthioceransäure (**3**) und Phthioceransäure (**4**), die auf unserer kürzlich entwickelten, nicht-iterativen Strategie zum stereochemisch flexi-

[*] Dipl.-Chem. M. C. Pischl, Dr. C. F. Weise, Prof. Dr. C. Schneider
Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
E-Mail: schneider@chemie.uni-leipzig.de

M. Sc. M.-A. Müller, Prof. Dr. A. Pfaltz
Institut für Organische Chemie, Universität Basel
St. Johannis-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SCHN 441/6-2) sowie ein Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes (C. F. W.) unterstützt. Wir danken den Firmen Evonik, Chemetall und BASF für großzügige Chemikalienspenden sowie Dr. Peter Lönnecke für die Kristallstrukturanalysen und Johannes Diesel (beide Universität Leipzig) für die Synthese von Vorstufen.

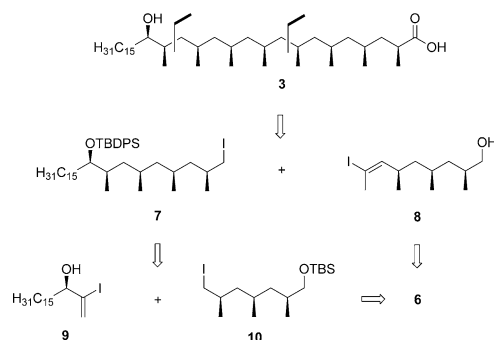
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201303776> zu finden.



Schema 2. Stereoselektiver Zugang zu Trideoxypropionaten **6**.^[10]
X_c = Chirales Auxiliär.

blen Aufbau von Trideoxypropionaten **6** basiert (Schema 2).^[10] Durch eine dreistufige und leicht skalierbare Sequenz aus Oxy-Cope-Umlagerung, Hydrierung und Enolatmethylierung erhielten wir Zugang zu Synthesebausteinen des Typs **6** in hoher Gesamtausbeute und Stereoselektivität direkt aus den Aldolprodukten **5**.

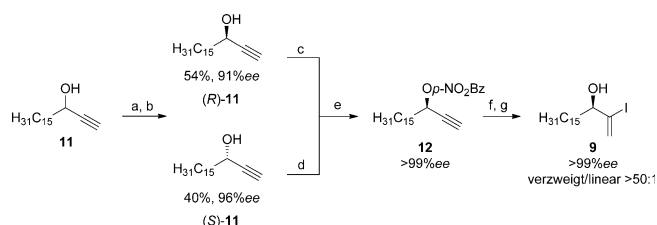
Unser Syntheseplan für die Hydroxyphthioceransäure (**3**) sah vor, ihre Struktur konvergent aus drei Bausteinen (**8–10**) ähnlicher Größe und Komplexität aufzubauen und diese durch Kreuzkupplungsreaktionen und nachfolgende stereoselektive Hydrierungen zum vollständigen Kohlenstoffgerüst von **3** zu verknüpfen (Schema 3). Sowohl **8** als auch **10** sollten



Schema 3. Strategie zur konvergenten Synthese der Hydroxyphthioceransäure (**3**). TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

sich jeweils in wenigen Schritten aus dem Trideoxypropionat **6** synthetisieren lassen. Als Startpunkt der Synthese war der Iod-substituierte Allylalkohol **9** vorgesehen, an den durch Suzuki-Miyaura-Reaktion^[11] der erste Trideoxypropionat-Baustein **10** gekuppelt werden sollte. Wir erwarteten, dass sich die *exo*-Methylengruppe anschließend stereoselektiv durch Substratkontrolle hydrieren und so die achte Methylverzweigung in **3** mit korrekter Konfiguration einführen lassen sollte. An das fertige C₉–C₃₂-Fragment **7** sollte durch erneute Suzuki-Miyaura-Reaktion ein Vinyljodid **8** gekuppelt werden, um damit das noch fehlende C₁–C₈-Fragment anzu knüpfen.

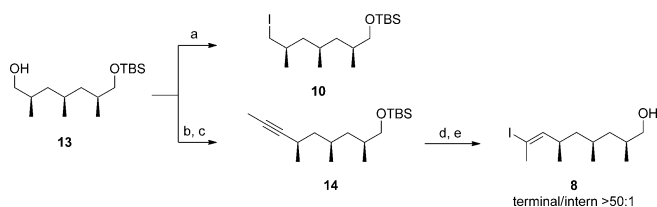
Für die Synthese des enantiomerenreinen, Iod-substituierten Allylalkohols **9** erwies sich eine enzymatische, kinetische Racematspaltung^[12] auf der Stufe des vorgelagerten Propargylalkohols **11** als besonders praktikabel, selektiv und effizient (Schema 4). Mithilfe des kommerziell verfügbaren Novozym 435 wurden beide Enantiomere von **11** in guter Gesamtausbeute und optischer Reinheit erhalten. Mitsunobu-Inversion des *S*-Enantiomers durch *para*-Nitrobenzoe-



Schema 4. a) Lipase B aus *Candida antarctica* (CAL-B), Vinylacetat, Hexan, RT; b) Acetyl-*S*-Enantiomer, NaOH, MeOH/H₂O, Rückfluss; c) *p*-NO₂BzCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 0°C, 96%; d) *p*-NO₂BzOH, PPh₃, Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), THF, 0°C bis RT, 84%; e) Umkristallisation aus Hexan, 73%; f) NaOH, MeOH/H₂O, Rückfluss, 94%; g) 1. MeLi, THF, –20°C bis RT; [Cp₂ZrHCl]/ZnCl₂, THF, 40°C; 2. I₂, THF, 0°C, 70%.

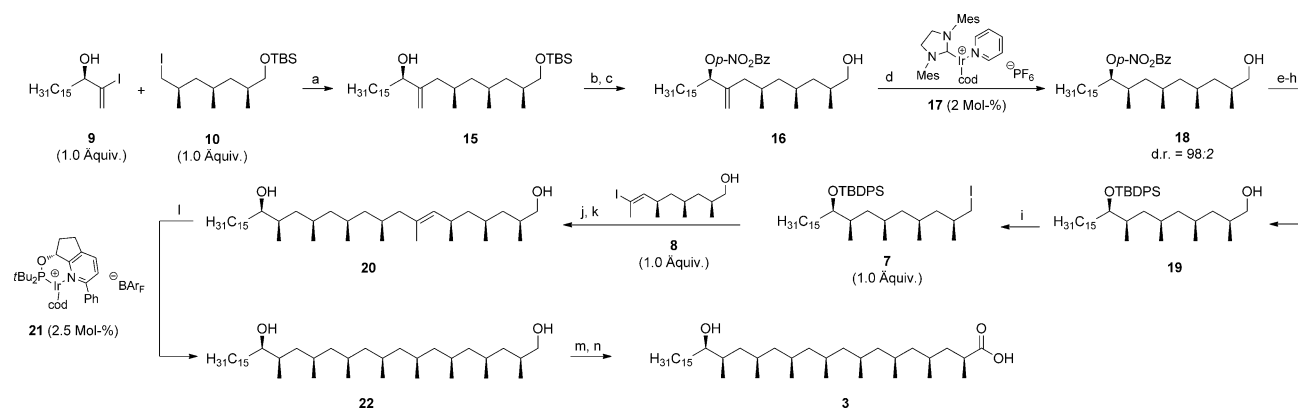
säure und DIAD, sowie Veresterung des *R*-Enantiomers mit *p*-NO₂BzCl lieferten nach Vereinigung der Proben und Umkristallisation den Ester **12** in 69% Gesamtausbeute ausgehend von **11** und in enantiomerenreiner Form (>99% *ee*). Diese Sequenz ließ sich leicht im Multigramm-Maßstab durchführen und lieferte routinemäßig 10–20 g des gewünschten Produkts. Durch substratgesteuerte, regioselektive Hydrozirkonierung des freien Propargylalkohols (*R*)-**11** nach Ready und Zhang^[13] mithilfe eines [Cp₂ZrHCl]/ZnCl₂-Komplexes mit nachfolgender Iodierung wurde das verzweigte Vinyljodid **9** in 70% Ausbeute und mit >99% *ee* erhalten, ohne dass die Bildung des linearen Regioisomers beobachtet wurde.

Die Fragmente **8** und **10** wurden ausgehend vom bekannten Intermediat **13**^[10b] in wenigen Syntheseschritten erhalten (Schema 5). Einfache Iodierung lieferte den Baustein **10** nahezu quantitativ. Ein zweites Äquivalent **13** wurde durch



Schema 5. a) PPh₃, Imidazol, I₂, Et₂O/CH₃CN, 0°C, 98%; b) 1. 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (IBX), DMSO/THF, RT; 2. Bestmann-Ohira-Reagens, NaOMe, THF, –78°C; dann Aldehyd, THF, –78°C bis 0°C, 88% über 2 Stufen; c) 1. *n*BuLi, THF, –78°C; 2. MeI, 1,3-Dimethylhexahydro-2-pyrimidinon (DMPU), –78°C bis RT, 97%; d) 1. [Cp₂ZrHCl], THF, RT; 2. I₂, THF, RT, 86%; e) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), THF, RT, 98%.

IBX-Oxidation, Alkinylierung mit dem Bestmann-Ohira-Reagens^[14] und anschließende Methylierung zum internen Alkin **14** mit 85% Gesamtausbeute um eine C₂-Einheit verlängert. Hydrozirkonierung mit dem Schwartz-Reagens und nachfolgende Iodierung lieferten das entsprechende Vinyljodid als ein Regioisomer. Nach Abspaltung der TBS-Gruppe wurde so der zweite Kupplungspartner **8** für die anschließende Suzuki-Miyaura-Reaktion erhalten.



Schema 6. a) 1. **10**, $t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , dann *B*-OMe-9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (*B*-OMe-9-BBN), THF, -78°C bis RT; 2. **9**, K_3PO_4 , 5 Mol-% $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, DMF, RT, 79%; dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen; b) $p\text{-NO}_2\text{BzCl}$, CH_2Cl_2 , Pyridin, 0°C , 97%; c) Tetrabutylammoniumtribromid (TBABr_3), MeOH, RT, 97%; d) **17** (2 Mol-%), H_2 (90 bar), CH_2Cl_2 , RT, 98%; e) TBSCl , Imidazol, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), CH_2Cl_2 , RT, 99%; f) MeOH, K_2CO_3 , 60°C , 94%; g) TBDSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 98%; h) TBABr_3 , MeOH/THF, RT, 99%; i) PPh_3 , Imidazol, I_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, RT, 99%; j) 1. $t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , dann *B*-OMe-9-BBN, THF, -78°C bis RT; 2. **8**, K_3PO_4 , 5 Mol-% $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, DMF, RT, 85%; k) TBAF , THF, RT, 94%; l) **21** (2.5 Mol-%), H_2 (60 bar), CH_2Cl_2 , RT, 99%; m) NaHCO_3 , KBr , NaOCl , 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (TEMPO, 5 Mol-%), CH_2Cl_2 , 0°C , 93%; n) $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{Isopren}$, NaClO_2 , NaH_2PO_4 , RT, 88%.

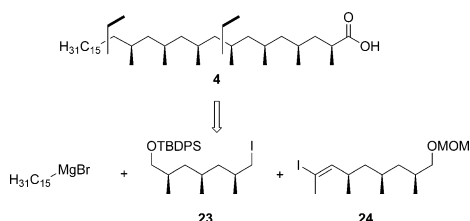
In Anlehnung an Bedingungen, die Marshall und Lee für ähnliche Palladium-katalysierte $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kupplungsreaktionen entwickelt haben,^[15] wurde das Iodid **10** durch Halogen-Metall-Austausch mit $t\text{BuLi}$ und Reaktion mit *B*-OMe-9-BBN in einen reaktiven Alkylolithium-Boranat-Komplex überführt,^[16] der unter milden Bedingungen und in 79% Ausbeute mit äquimolaren Mengen des Vinyljodids **9** gekuppelt wurde (Schema 6). Erste Versuche, den freien Allylalkohol **15** direkt zu hydrieren,^[17] waren stets von einer Isomerisierung zum Keton begleitet und ergaben nur geringe Selektivitäten. Deshalb wurde **15** zunächst in den Esteralkohol **16** überführt, dessen Hydrierung mithilfe des Crabtree-Katalysators (als BARF^- -Salz) auf Antrieb quantitativ und mit einer Stereoselektivität von 95:5 zugunsten des *syn*-Diastereomers von **18** gelang. Mit dem weiter optimierten Iridium-Katalysator $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{Simes})(\text{Pyr})]^+\text{PF}_6^-$ (**17**; cod = Cyclooctadien, Simes = 1,3-Dimesitylimidazolin-2-yliden),^[18] der einen NHC-Liganden anstelle des PCy_3 -Liganden trägt, konnte diese Selektivität auf 98:2 *syn/anti* gesteigert und die erforderliche Katalysatorbeladung von 5 Mol-% auf 2 Mol-% abgesenkt werden. Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **18** gelang durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie nach der Methode von Breit et al. (siehe die Hintergrundinformationen).^[19]

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde die basenlabile und damit für die folgende zweite Suzuki-Miyaura-Kupplung problematische *p*-Nitrobenzoylgruppe gegen eine TBDPS-Gruppe in **19** ausgetauscht und dieses weiter zum Iodid **7** umgesetzt. Die im Verlauf der Synthese für eine $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kupplung bereits erfolgreich erprobte Suzuki-Miyaura-Reaktion gelang auch bei der Kupplung des Alkyljodids **7** mit dem Vinyljodid **8** problemlos. Hier konnte ebenfalls auf einen Überschuss eines der Reaktionspartner verzichtet werden, und nach Spaltung des Silylethers wurde das Alken **20** in sehr guten Ausbeuten als einheitliches Stereoisomer erhalten.

Das letzte stereogene Zentrum im Kohlenstoff-Gerüst des Naturstoffs beabsichtigten wir durch eine stereoselektive,

Katalysator-gesteuerte Hydrierung einzuführen und dabei unsere Erfahrungen bei der enantioselektiven Hydrierung unfunktionalisierter, trisubstituierter Alkene mit chiralen Iridium-Pyridyl-Phosphinit-Komplexen zu nutzen.^[20,21] Tatsächlich konnte das Alken **20** in direkter Analogie zum γ -Tocotrienylacetat^[21] mithilfe des chiralen Iridium-Komplexes **21** (2.5 Mol-%) mit vollständiger Diastereoselektivität und in exzellenter Ausbeute zum all-*syn*-konfigurierten Alkan **22** hydriert werden. Auch hier wurde die Konfigurationszuordnung nach der Methode von Breit^[19] durchgeführt und war in Übereinstimmung mit der bei strukturell ähnlichen, trisubstituierten Alkenen beobachteten asymmetrischen Induktion.^[20b-d] Abschließend wurde das so erhaltene Hydroxyphthioceranol (**22**) durch ein zweistufiges Verfahren aus TEMPO- und Pinnick-Oxidation in 82% Ausbeute zur Hydroxyphthioceransäure (**3**) oxidiert. In der längsten linearen Sequenz wurde der Naturstoff über 23 Reaktionsschritte (ausgehend vom *N*-acylierten Evans-Auxiliar) in 25% Gesamtausbeute und im präparativ brauchbaren Halbgramm-Maßstab erhalten.

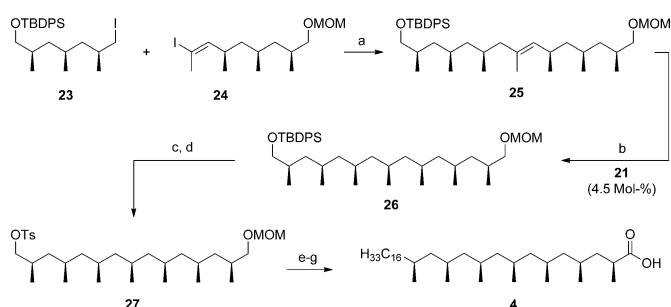
Die Synthese der Phthioceransäure (**4**) wurde aufgrund der fehlenden Hydroxygruppe sowie des um eine Einheit verkürzten Polydeoxypropionats etwas anders konzipiert; gleichzeitig wollten wir damit auch die Flexibilität der Gesamtstrategie demonstrieren. Das Polydeoxypropionatfragment des Naturstoffs sollte wiederum durch die bereits erprobte $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit nachfolgender stereoselektiver Hydrierung als Schlüsselschritte synthetisiert werden – in diesem Fall mit den beiden Bausteinen **23** und **24** (Schema 7). Während **24** bis auf die MOM-Gruppe identisch mit dem Kupplungspartner **8** aus der Hydroxyphthioceransäure-Synthese ist, unterscheidet sich **23** vom zuvor verwendeten Kupplungspartner **10** durch die ausgetauschten funktionellen Endgruppen. Dies war der Tatsache geschuldet, dass es jetzt einfacher erschien, zunächst die beiden Bausteine **23** und **24** zum vollständigen Polydeoxypropionatfragment des Naturstoffs zu koppeln und dann



Schema 7. Strategie zur konvergenten Synthese der Phthioceransäure (**4**). MOM = Methoxymethyl.

erst die lange, lipophile Alkylkette durch Kupfer-katalysierte Grignard-Reaktion anzuknüpfen. Aufgrund des bifunktionalen Charakters des Trideoxypropionats **6** als Ausgangsmaterial der Synthese gelang diese Strategieänderung problemlos, und beide Kupplungspartner **23** und **24** konnten in Anlehnung an die Synthese der Bausteine **8** bzw. **10** in guten Ausbeuten hergestellt werden (für Details siehe die Hintergrundinformationen).

Die sich anschließende Suzuki-Miyaura-Reaktion des Alkyljodids **23** und des Vinyljodids **24** erfolgte wie oben beschrieben und lieferte das Alken **25** in exzellenter Ausbeute (Schema 8). Im zweiten Schlüsselschritt konnte **25** unter Verwendung des chiralen Iridiumkatalysators **21** (4.5 Mol-%)



Schema 8. a) 1. **23**, $t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , dann $B\text{-OMe-9-BBN}$, THF, -78°C bis RT; 2. **24**, K_3PO_4 , 5 Mol-% $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, DMF, RT, 92%; b) **21** (4.5 Mol-%), H_2 (85 bar), CH_2Cl_2 , RT, 94% (92:8 d.r.); c) TBAF, THF, RT, 95%; d) TsCl , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pyridin}$, DMAP, RT, 92%; e) $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{MgBr}$, Li_2CuCl_4 (8 Mol-%), Et_2O , RT, 76%; f) $(\text{CH}_2\text{Cl})_2/\text{MeOH}$, kat. HCl, 70°C , 96%; g) RuCl_3 , NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CCl}_4$, 85%.

in hoher Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 92:8 *syn/anti* zum Alkan **26** hydriert werden. Das in geringen Mengen vorkommende *anti*-Stereoisomer konnte im weiteren Verlauf der Synthese chromatographisch leicht abgetrennt werden. Abschließend wurde **26** zunächst in das Tosylat **27** überführt und dann die C_{15} -Alkylkette als dritter Baustein durch Kupfer-katalysierte Grignard-Addition eingeführt. MOM-Entfernung und Oxidation des primären Alkohols zur Säure^[6a] vollendeten die Synthese der Phthioceransäure (**4**) mit einer Gesamtausbeute von 21% über 19 Stufen (über die längste lineare Sequenz).

Wir haben die ersten konvergenten Totalsynthesen der Glycolipidkomponenten Hydroxyphthioceransäure (**3**) und Phthioceransäure (**4**) beschrieben, die diese Naturstoffe mit hoher Effizienz und Stereoselektivität und auch in präparativ nützlichen Mengen zugänglich machen. Schlüsselschritte sind

mehrere Palladium-katalysierte Suzuki-Miyaura-Reaktionen zur Verknüpfung von jeweils drei Einzelbausteinen miteinander, sowie nachfolgende Katalysator-kontrollierte und mit hoher Diastereoselektivität ablaufende Hydrierungsreaktionen. Die als Grundbausteine verwendeten chiralen Trideoxypropionate **6** lassen sich effektiv und im großen Maßstab durch eine Sequenz aus Oxy-Cope-Umlagerung, Hydrierung und Enolatmethylierung herstellen und bringen damit die Mehrzahl der stereogenen Zentren in die Produkte ein. Wir glauben, dass sich die hier vorgestellte und konzeptionell neuartige Strategie nicht nur für die Synthese der beschriebenen Zielmoleküle sehr gut eignet, sondern auch generell für die Synthese anderer Naturstoffe, insbesondere mit langen Polydeoxypropionatketten, eingesetzt werden kann.

Eingegangen am 2. Mai 2013

Online veröffentlicht am 10. Juli 2013

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Hydrierungen · *Mycobacterium tuberculosis* · Naturstoffsynthesen · Polydeoxypropionate

- [1] W. H. Organization, *Global Tuberculosis Report 2012*.
- [2] M. J. Bannon, *Arch. Dis. Child.* **1999**, 80, 80.
- [3] a) D. E. Minnikin, L. Kremer, L. G. Dover, G. S. Besra, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 545; b) M. Jackson, G. Stadthagen, B. Gicquel, *Tuberculosis* **2007**, 87, 78.
- [4] M. B. Goren, O. Brokl, B. C. Das, E. Lederer, *Biochemistry* **1971**, 10, 72.
- [5] J. Guiard, A. Collmann, L. F. Garcia-Alles, L. Mourey, T. Brando, L. Mori, M. Gilleron, J. Prandi, G. De Libero, G. Puzo, *J. Immunol.* **2009**, 182, 7030.
- [6] a) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3013; b) D. Geerdink, B. ter Horst, M. Lepore, L. Mori, G. Puzo, A. K. H. Hirsch, M. Gilleron, G. De Libero, A. J. Minnaard, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 709; Synthese eines SL-1-Analogon: c) C. D. Leigh, C. R. Bertozzi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1008.
- [7] a) S. Omura, H. Tanaka, in *Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice* (Hrsg.: S. Omura), Academic Press, New York, **1984**, S. 351; b) L. Katz, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2557.
- [8] Exzellente Übersichtsartikel: a) S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis* **2006**, 1057; b) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2535; eine Auswahl neuerer Arbeiten: c) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3790; d) T. Sugimura, Y. Sato, C. Y. Im, T. Okuyama, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4439; e) R. Des Mazery, M. Pullez, F. Lopez, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9966; f) T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2838; g) C. Herber, B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5267; h) B. Liang, T. Novak, Z. Tan, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2770; i) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2007**, 489; j) J. Zhou, K. Burgess, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1129; k) J. Zhou, Y. Zhu, K. Burgess, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1391; l) J. Zhou, J. W. Ogle, Y. Fan, V. Banphavichit, Y. Zhu, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7162; m) M. J. Cook, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9302; n) T. K. Lum, S. Y. Wang, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2008**, 10, 761; o) G. Zhu, B. Liang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1099; p) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4668; q) Y. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4767.

- [9] P. S. Diez, G. C. Micalizio, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5152.
- [10] a) C. F. Weise, M. Pischl, A. Pfaltz, C. Schneider, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3248; b) C. F. Weise, M. C. Pischl, A. Pfaltz, C. Schneider, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1477.
- [11] Aufsätze: a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.
- [12] C. Raminelli, J. V. Comasseto, L. H. Andrade, A. L. M. Porto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3117.
- [13] D. Zhang, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12088.
- [14] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521.
- [15] a) J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885; b) Y. Yuan, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720.
- [16] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177.
- [17] a) D. A. Evans, M. M. Morrissey, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3866.
- [18] a) H. M. Lee, T. Jiang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 1255; b) L. D. Vázquez-Serrano, B. T. Owens, J. M. Buriak, *Chem. Commun.* **2002**, 2518.
- [19] a) Y. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2218; b) Y. Schmidt, K. Lehr, L. Colas, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7071.
- [20] a) S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194; b) S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, *311*, 642; c) A. Wang, B. Wüstenberg, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2298; d) vgl. auch Lit. [8m–o]; Anwendungen in Totalsynthesen: e) G. G. Bianco, H. M. C. Ferraz, A. M. Costa, L. V. Costa-Lotufo, C. Pessoa, M. O. de Moraes, M. G. Schrems, A. Pfaltz, L. F. Silva, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2561; f) T. Yoshinari, K. Ohmori, M. G. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 893; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 881; g) H. J. Jessen, A. Schumacher, F. Schmid, A. Pfaltz, K. Gademann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4368.
- [21] Übersichten zur asymmetrischen Hydrierung mit Iridiumkomplexen: a) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402; b) T. L. Church, P. G. Andersson, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 513; c) D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *34*, 31; d) D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7912; e) A. Cadu, P. G. Andersson, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *714*, 3; f) Y. Zhu, K. Burgess, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1623.