

C-H-Funktionalisierung

# C-H-Funktionalisierung über intramolekularen Hydridtransfer\*\*

Michael C. Haibach und Daniel Seidel\*

**Stichwörter:**

Asymmetrische Katalyse ·  
C-H-Funktionalisierung ·  
Hydridtransfer ·  
Reaktionskaskaden ·  
Redoxneutrale  
Reaktionen

Professor Robert S. Atkinson gewidmet



**S**eit über 100 Jahren sind Reaktionen bekannt, die intramolekulare Hydridtransfers umfassen. Weil solche Prozesse attraktive Möglichkeiten zur C-H-Funktionalisierung eröffnen, rücken sie in jüngster Zeit wieder in den Fokus. Diese Komplexitätserhöhenden Umwandlungen sind redoxneutral und dadurch ideal für die Entwicklung nachhaltiger Verfahren. Dieser Aufsatz stellt historische Beiträge vor und fasst aktuelle Fortschritte auf dem Gebiet zusammen.

## 1. Einleitung

Die Funktionalisierung der relativ unreaktiven C-H-Bindung ist ein interessantes Teilgebiet der organischen Chemie, gerade im Hinblick auf effiziente und nachhaltige organische Synthesen. Goldberg und Goldman bezeichneten die C-H-Bindung als „die un-funktionelle Gruppe“, um ihre Sonderstellung bei der Entwicklung von Synthesemethoden herauszustreichen.<sup>[1]</sup>

Viele erwähnenswerte Beispiele für C-H-Funktionalisierungen können als oxidativ eingestuft werden, darunter auch die klassischen Arbeiten von Shilov und Fujiwara.<sup>[2,3]</sup> Neuere Studien haben zu Fortschritten in Photoredoxkatalyse,<sup>[4]</sup> Prozessen mit molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel<sup>[5]</sup> und ortsselektiven Übergangsmetallkatalysierten C-H-Oxygenierungen geführt.<sup>[6]</sup> C-H-Funktionalisierungen über Carbeninsertion<sup>[7]</sup> wurden in eleganter Weise angewendet, insbesondere in Totalsynthesen.<sup>[8]</sup> Üblicherweise werden eine organische Carbenstufe und ein Übergangsmetallkatalysator kombiniert, um das Carben-Kohlenstoffatom in eine C-H-Bindung zu inserieren; die Substrate reichen dabei von Methan bis hin zu hoch komplizierten Naturstoffvorstufen. Namensreaktionen mit radikalischer Wasserstoffatomabspaltung als Weg zur C-H-Funktionalisierung blicken auf eine beachtliche Geschichte zurück, wie allen voran die Hofmann-Löffler-Freytag,<sup>[9]</sup> und die Barton-Reaktion<sup>[10]</sup> belegen. In jüngerer Vergangenheit wurde dieses Konzept verallgemeinert und auf weitere Substrat- und Reaktionsklassen ausgedehnt.<sup>[11]</sup>

Das Interesse an redox- und atomökonomischen<sup>[12]</sup> Prozessen sowie der Trend zur „grünen Chemie“<sup>[13]</sup> haben die Entwicklung von redoxneutralen C-H-Funktionalisierungsverfahren vorangetrieben, und redoxneutrale C-H-Funktionalisierungen über die Insertion von Übergangsmetallen in C-H-Bindungen<sup>[14]</sup> sind reichlich beschrieben worden. Nach den bahnbrechenden Beiträgen von Lewis und Murai<sup>[15]</sup> wurde die Insertion von C-C-Mehrfachbindungen in C-H-Bindungen in der Nachbarschaft zu einer dirigierenden Gruppe gründlich erforscht, und kürzlich konnte das Konzept des reversiblen Wasserstofftransfers („borrowing hydrogen“)/der unterbrochenen Hydrierung („interrupted hydrogenation“) auf komplexere Substrate übertragen werden.<sup>[16]</sup> Abhängig vom jeweiligen System sind schließlich auch C-H-Funktionalisierungsprozesse, bei denen Alkylgruppen dehydriert werden, als redoxneutral einzustufen.<sup>[17]</sup>

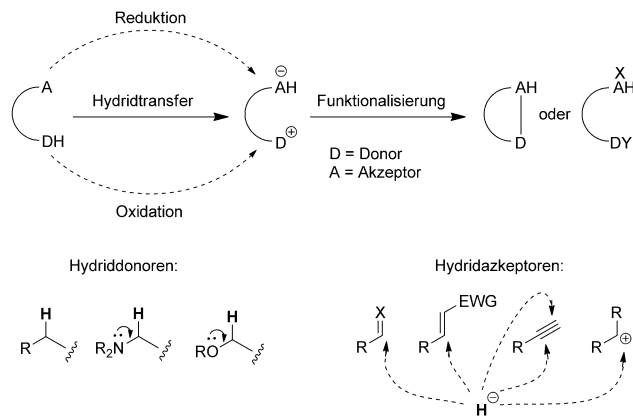
Aus mechanistischer Sicht komplett verschieden ist eine Klasse von üblicherweise redoxneutralen C-H-Funktionalisierungen, die eine intramolekulare Hydridverschiebung als

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5111
2. Hintergrund: organische Moleküle als Hydridendonoren	5112
3. C-H-Funktionalisierung über intramolekularen Hydridtransfer	5113
4. Zusammenfassung und Ausblick	5134

Schlüsselschritt einschließen. Solche Reaktionen sind das Thema dieses Aufsatzes, in dem wir Fortschritte seit dem Erscheinen der letzten Übersicht<sup>[18]</sup> zu Aspekten dieses Gebiets im Jahr 2006 präsentieren. Außerdem nehmen wir Bezug auf wichtige historische Beispiele für diese Reaktionen, die weder in früheren Übersichten noch in jüngeren Veröffentlichungen ausführlich diskutiert worden sind.

Der allgemeine Reaktionsverlauf bei einer C-H-Funktionalisierung über intramolekularen Hydridtransfer ist in Abbildung 1 gezeigt. Das Substrat muss über eine Hydridakzeptoreinheit in Nachbarschaft zu einer C-H-Bindung verfügen. Die Reaktion wird ausgelöst durch eine Hydridverschiebung (oder einen ähnlichen H-Atom-Transfer), durch welchen das Kohlenstoffatom der Donoreinheit formal oxidiert



**Abbildung 1.** C-H-Funktionalisierung über intramolekulare Hydridverschiebung.

[\*] M. C. Haibach, Prof. Dr. D. Seidel  
Department of Chemistry and Chemical Biology  
Rutgers, The State University of New Jersey  
New Brunswick, NJ 08901 (USA)  
seidel.rutchem.rutgers.edu  
Homepage: <http://www.seidel-group.com>

[\*\*] Das Hintergrundphoto des Vortitelbilds, „The Sideling Hill Road Cut for Interstate 68 in Maryland“ von Analogue Kid ([http://en.wikipedia.org/wiki/User:Analogue\\_Kid](http://en.wikipedia.org/wiki/User:Analogue_Kid)), ist unter CC BY 2.5 lizenziert. Ein Ausschnitt des Originals wird mit Genehmigung verwendet.



diert und der Hydridakzeptor formal reduziert wird. Das resultierende zwitterionische Intermediat wird dann an der Stelle der vormaligen C-H-Bindung funktionalisiert, für gewöhnlich durch einen Ringschluss mit dem reduzierten Hydridakzeptor. Zur besseren Illustration, und um Ähnlichkeiten hervorzuheben, präsentieren wir auch Beispiele, die diesen Reaktionsverlauf nicht strikt einhalten. Wir stellen außerdem Beispiele vor, die alternativ als 1,5-sigmatrope Umlagerungen klassifiziert werden können, weil dieses Reaktionsmuster oft praktisch nicht von einem Verlauf über Hydridverschiebung zu unterscheiden ist.

Zur Klassifizierung von Reaktionen gemäß Abbildung 1 mit aromatischen Aminen als Hydriddonoren ist schon früher der Begriff „*tert*-Amino-Effekt“ geprägt worden.<sup>[19]</sup> Diese Bezeichnung geht auf die Neigung substituierter *N,N*-Dialkylaniline zurück, Ringschlussreaktionen mit verschiedenen Gruppen in *ortho*-Stellung einzugehen. Angefangen mit Pinnows bahnbrechendem Beispiel aus dem Jahr 1895,<sup>[20]</sup> waren daher 2-substituierte Dialkylaniline historisch gesehen die beliebtesten Ausgangsverbindungen für diese Reaktion, und frühere Übersichten haben sich weitgehend auf diese Substratklasse konzentriert. Die tertiäre Aminogruppe ist aber weder notwendig, noch garantiert sie die erfolgreiche Umsetzung eines bestimmten Substrats. Das entscheidende Merkmal dieser Reaktionen ist die Funktionalisierung einer C-H-Bindung in Verbindung mit einer Hydridverschiebung. In den meisten Beispielen entsteht die neue C-X-Bindung an dem Hydrid donierenden Atom im Anschluss an die Hydridverschiebung. Betrachtet man vorrangig den einzigartigen Mechanismus mit der Hydridverschiebung als vereinigendes Charakteristikum für eine vielfältige Substratgruppe, so erscheinen die von Sames („HT-cyclization“) und Akiyama („Internal Redox Cascade“) vorgeschlagenen Bezeichnungen angebrachter zu sein, wenigstens für intramolekulare Reaktionen.

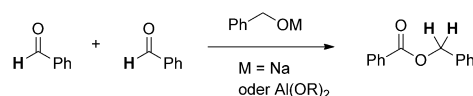
## 2. Hintergrund: organische Moleküle als Hydriddonoren

Die Geschichte von organischen Molekülen als Hydriddonoren beginnt im Jahr 1853 mit Cannizzaros Bericht über die basevermittelte Disproportionierung von Benzaldehyd zu Benzylalkohol und Benzoesäure (Schema 1).<sup>[21]</sup> Die nach

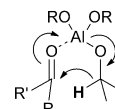
Cannizzaro (1853):



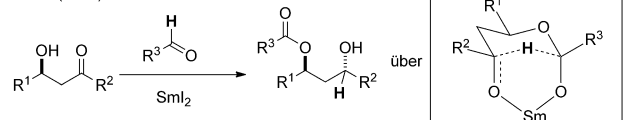
Claisen (1887), Tishchenko (1906):



Meerwein-Ponndorf-Verley (1924):



Evans (1990):



Schema 1. Organische Moleküle als Hydriddonoren.

ihrem Entdecker benannte Reaktion verläuft über einen intermolekularen Hydridtransfer von einem intermediären deprotonierten Halbacetal auf den Aldehyd,<sup>[22]</sup> allerdings deutet einiges auch auf einen (zumindest teilweisen) Verlauf über einen Ein-Elektron-Transfer hin.<sup>[23]</sup> Claisen beschrieb im Jahr 1887 die Dimerisierung von Aldehyden zu Estern unter leicht abgeänderten Bedingungen (mit Natriumalkoxid als katalytischer Base),<sup>[24]</sup> und Tishchenko erkannte 1906, dass Aluminiumalkoxide bessere Katalysatoren für diese Reaktion darstellen,<sup>[25]</sup> da sie enolisierbare wie enolisierbare Aldehyde umsetzen können. Die Tishchenko-Reaktion ist ein frühes Beispiel für einen Prozess, bei dem auf eine Hydridverschiebung die Bindungsbildung am oxidierten Kohlenstoffatom folgt. Wichtige Anwendungen dieser Reaktion reichen von der industriellen Synthese von Essigsäureethylester<sup>[26]</sup> bis hin zu der eleganten diastereoselektiven Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketone in der Evans-Tishchenko-Reaktion.<sup>[27]</sup>

Der erste Vorschlag für den Mechanismus dieser Reaktionen beruhte auf einer 1,3-Hydridverschiebung als Erklärung für den internen Redoxschritt, doch Experimente von Ogata und Kawasaki führten in der Folge zu dem heutigen



Michael C. Haibach erhielt den B.S. und den M.S. an der University of Chicago im Jahr 2009 mit Arbeiten unter der Anleitung von Prof. Hisashi Yamamoto. Nach Studien mit Prof. Daniel Seidel fertigt er zurzeit in der Gruppe von Prof. Alan S. Goldman an der Rutgers University seine Doktorarbeit an. Seine Forschungsinteressen umfassen die katalytische Funktionalisierung von C-H-Bindungen und die Hydrofunktionalisierung von Olefinen.

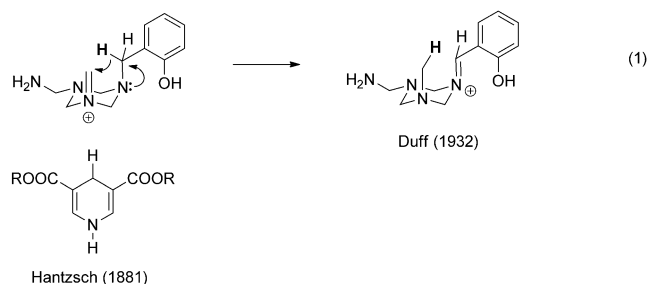


Daniel Seidel studierte Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und an der University of Texas at Austin (Diplom 1998). Er promovierte unter der Anleitung von Prof. Jonathan L. Sessler im Jahr 2002. Von 2002 bis 2005 war er als Ernst-Schering-Postdoktorand in der Gruppe von Prof. David A. Evans an der Harvard University tätig. Er begann seine unabhängige Laufbahn im Jahr 2005 an der Rutgers University, wo man ihn 2011 zum Associate Professor beförderte. Seine Gruppe erforscht neue Konzepte der asymmetrischen Katalyse und neue Synthesemethoden.

Bild:  $\text{Al}^{3+}$  koordiniert den Aldehyd und das deprotonierte Halbacetal in einer präorganisierten Konfiguration, aus der heraus eine 1,5-Hydridverschiebung erfolgt.<sup>[28]</sup> Fast 50 Jahre, nachdem die Woodward-Hoffmann-Regeln und die FMO-Theorie etabliert wurden,<sup>[29]</sup> werden die Mechanismen mancher anderer redoxneutraler Reaktionen immer noch mithilfe von 1,3-Hydridverschiebungen erklärt, obwohl die hierzu erforderliche Orbitalüberlappung hohe geometrische Anforderungen stellt.

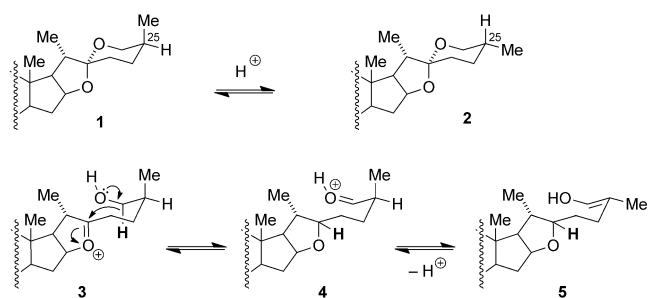
Ändert man den Redoxzustand der Reaktanten in der Tishchenko-Reaktion, so gelangt man zu der Meerwein-Ponndorf-Verley(MPV)-Reduktion (1924) und ihrem Gegenstück, der Oppenauer-Oxidation, denen eine identische, durch  $\text{Al}^{3+}$  präorganisierte 1,5-Hydridverschiebung zugrundeliegt.<sup>[30]</sup>

Einige Jahre nach Entdeckung der MPV-Reduktion berichtete Duff über die Synthese aromatischer Aldehyde durch die Hydrolyse von Aren-Hexamethylenetetramin-Addukten.<sup>[31]</sup> Mechanistische Studien ergaben anschließend, dass die Hydrolyse über die in Gleichung (1) gezeigte 1,5-Hydridver-



schiebung verläuft.<sup>[32]</sup> Die Duff-Reaktion kann daher als ein frühes Beispiel für eine Hydridverschiebung in Nachbarschaft zu einer benzylicchen Aminogruppe betrachtet werden. Die Oxidation von Dihydropyridinen zu Pyridinen wurde von Hantzsch bereits im Jahr 1881 beobachtet,<sup>[33]</sup> das Potenzial der Hantzsch-Ester als organische Hydridendonoren (und Protonendonoren) nutzten einige namhafte Forschergruppen allerdings erst vor kurzem.<sup>[34]</sup>

Ein frühes Beispiel für einen reversiblen intramolekularen Redoxprozess stammt von Woodward et al. (Schema 2).<sup>[35]</sup> Die Beobachtung, dass die Sapogenine **1** eine säurekatalysierte Epimerisierung an C25 eingehen, wurde mit einer reversiblen 1,5-Hydridverschiebung erklärt. Protonierung der Acetaleinheit in **1** führt zu dem Oxocarbeniumion **3**, das mit einem weiteren Oxocarbeniumion, **4**, im Gleichgewicht vor-



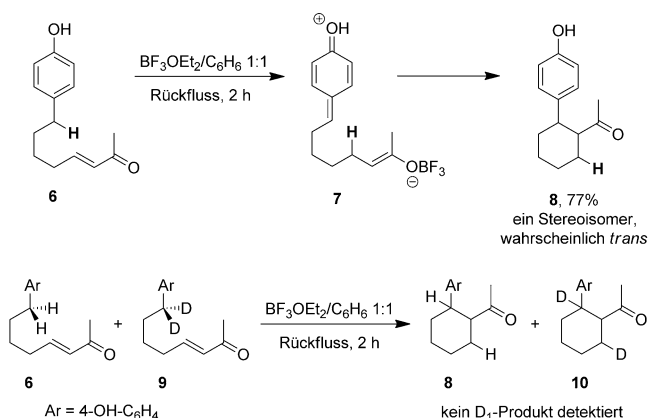
**Schema 2.** Säurekatalysierte gegenseitige Umwandlung von Sapogeninen über reversiblen 1,5-Hydridtransfer.

liegt. Die Epimerisierung an C25 erfolgt über das Keto-Enol-Gleichgewicht zwischen **4** und **5**. Den vorgeschlagenen Mechanismus mit einer reversiblen 1,5-Hydridverschiebung konnten Seo und Mitarbeiter später anhand von Deuterierungsstudien bestätigen.<sup>[36]</sup>

### 3. C-H-Funktionalisierung über intramolekularen Hydridtransfer

#### 3.1. Frühe Beispiele ohne tert-Amino-Effekt

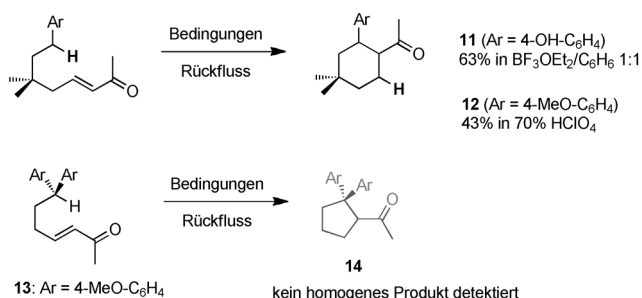
Das Auftreten von Hydridtransferschritten ist in einigen organischen Reaktionen sehr gut abgesichert. Seit wann aber werden Bindungsbildungen in der Folge eines Hydridtransfers von einer wenig reaktiven C-H-Bindung beobachtet? Die grundlegenden Beiträge von Pinnow<sup>[20]</sup> (Entdeckung) sowie Suschitzky, Meth-Cohn und Reinhardt (Entwicklung)<sup>[19]</sup> über Reaktionen mit aromatischen Aminen als Hydridendonoren wurden bereits angesprochen. Unseres Wissens wurde das erste Beispiel ohne Beteiligung eines Amins im Jahr 1969 in einer Zuschrift von Atkinson vorgestellt.<sup>[37a]</sup> Dabei lieferte das Erhitzen des *p*-Hydroxyphenyl-substituierten Enons **6** in einem Überschuss an  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  das cyclisierte Produkt **8** in hoher Ausbeute und als einziges Diastereomer (Schema 3).



**Schema 3.** Säurekatalysierte benzyliche C-H-Funktionalisierung.

Atkinson schlug vor, dass **6** über eine 1,5-Hydridverschiebung in das zwitterionische Intermediat **7** übergeht, wobei er sich auf Woodward's Studie<sup>[35]</sup> berief. Das Intermediat **7** wurde dann über den Angriff des Borenolats in Benzylstellung in **8** umgewandelt. Die Aktivierung der Keto-Gruppe von **6** durch  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  erleichtert den Hydridtransfer. Bei dem entscheidenden Kreuzexperiment mit **6** und **9** konnte Atkinson nur **8** und **10** durch massenspektrometrische Untersuchung der Reaktionsmischung nachweisen, aber keine monodeutierten Produkte. Dieses Resultat bestätigte, dass der Redoxschritt intramolekular abläuft.

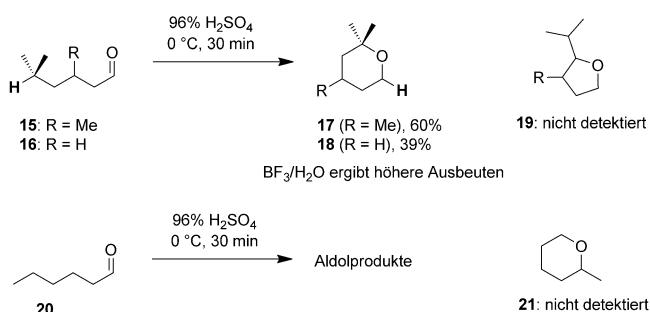
Im Zuge der nachfolgenden ausführlichen Untersuchung<sup>[37b]</sup> fanden Atkinson und Green in 70 % wässr.  $\text{HClO}_4$  einen weiteren Vermittler für diese Umsetzung (Schema 4).



**Schema 4.** Weitere Erforschung von Atkinsons Reaktion.

Dabei fiel auf, dass Cyclisierungen, denen eine 1,4-Hydridverschiebung vorausgehen sollte, fehlschlagen (z. B. **13**→**14**).

Ein weiteres erwähnenswertes frühes Beispiel mit nicht-aktivierten Substraten – in diesem Fall aliphatischen Aldehyden – wurde 1978 von Schulz und Onopchenko bei Gulf entdeckt (Schema 5).<sup>[38]</sup> Die methylsubstituierten Aldehyde

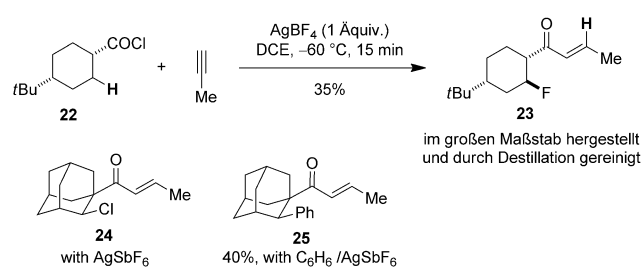


**Schema 5.** Säurekatalysierte Alkyl-C-H-Funktionalisierung.

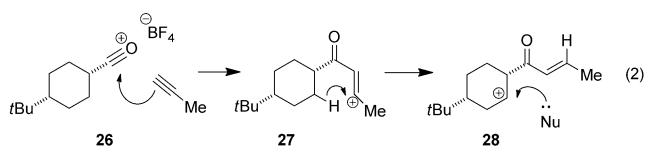
**15** und **16** wurden im 10- bis 100-g-Maßstab bei tiefen Temperaturen in 96 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu den substituierten Tetrahydropyranen **17** bzw. **18** cyclisiert. Das Fehlen von Produkten wie **19** wurde als Indiz gegen einen Mechanismus über ungesättigte Zwischenstufen gewertet. Die Autoren schlugen eine 1,5-Hydridverschiebung von der tertiären C-H-Bindung in **15** zu der protonierten Carbonyleinheit vor, gefolgt vom Angriff der Hydroxygruppe auf das neu gebildete Carbokation. Wie die fehlgeschlagene Umsetzung von **20** zu **21** unter ähnlichen Bedingungen belegt, sind beide Methylgruppen am H-Donor-Kohlenstoffatom für die Reaktion erforderlich.

Im Jahr 1979 berichteten Smit, Caple und Mitarbeiter über faszinierende Reaktionskaskaden mit Fluorierung, Chlorierung oder Arylierung einer aliphatischen C-H-Bindung (Schema 6).<sup>[39b]</sup> Die Behandlung aliphatischer Säurechloride mit AgBF<sub>4</sub> in Gegenwart eines terminalen Alkins ergab Alkylvinylketone, wobei zusätzlich eine C-H-Funktionalisierung des Säurechlorids in β-Stellung auftrat. Abhängig von den Bedingungen kam es vollständig diastereoselektiv zu einer Fluorierung, Chlorierung oder Arylierung.

Für die Bildung der drei verschiedenen Produktarten wurde das gemeinsame Intermediat **28** angenommen [Gleichung (2)]. Die Umsetzung von **22** mit AgBF<sub>4</sub> erzeugt das hoch reaktive Oxoniumsalz **26**. Dieses Intermediat reagiert

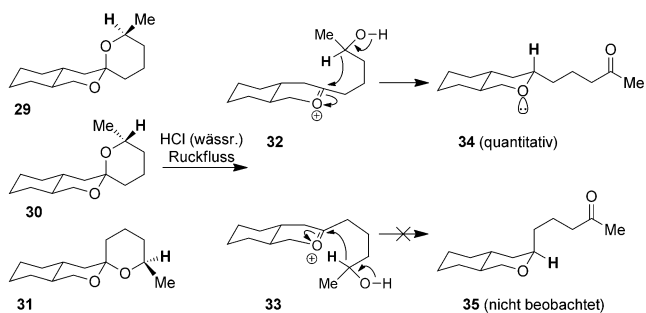


**Schema 6.** Stereoselektive Alkyl-C-H-Halogenierung und -Arylierung.



mit Propin zu dem vinylicen Carbokation **27**, das wiederum über eine 1,5-Hydridverschiebung in **28** übergeht. Eine 1,5-Hydridverschiebung war für ein ähnliches System schon 1974<sup>[39a]</sup> von einigen der Koautoren vorgeschlagen worden. Wird AgBF<sub>4</sub> eingesetzt, so reagiert **28** über den Angriff einer B-F-Bindung (ähnlich wie bei der Sandmeyer-Reaktion) zu dem aliphatischen Fluorid **23**. Mit AgSbF<sub>6</sub> entstehen Alkylchloride wie **24**, wobei vermutlich das Lösungsmittel als Chloridquelle dient. Die Arylierung unter Bildung von **25** verläuft über eine Friedel-Crafts-Reaktion. In Anbetracht des gegenwärtigen Interesses an effizienten C-H-Funktionalisierungs- und Fluorierungsmethoden verdient diese Arbeit sicher eine eingehendere Untersuchung.

Den Studien zur Sapogenin-Isomerisierung eng verwandt ist ein Bericht aus dem Jahr 1981, in dem Deslongchamps und Mitarbeiter eine „Oxido-Reduktion“ von tricyclischen Spiroketalen vorstellten (Schema 7).<sup>[40]</sup> Das Spiroketal **29**

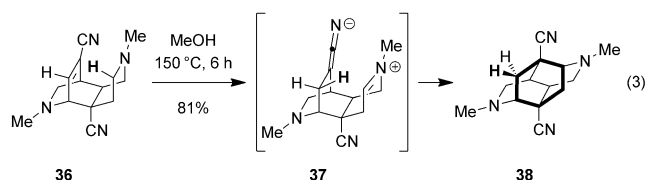


**Schema 7.** Stereoelektronisch kontrollierte säurekatalysierte Ringöffnung von Acetalen durch einen Redoxprozess.

reagiert in siedender Salzsäure quantitativ zu **34**, wobei anscheinend die thermodynamische Stabilität des offenkettigen Produkts die Treibkraft darstellt. Interessanterweise lieferten auch zwei Isomere von **29**, nämlich **30** und **31**, unter identischen Reaktionsbedingungen dasselbe Produkt **34**. Die Autoren vermuteten, dass alle Reaktionen über das gemeinsame

Intermediat **32** verlaufen, in dem ein  $\beta$ -Angriff (axialer Angriff) am Oxocarbeniumion erfolgt. Dabei würde das neue freie Elektronenpaar am Sauerstoffatom, wie stereoelektronisch gefordert, in antiperiplanare Anordnung zu der neuen C-H-Bindung gebracht. Der alternative  $\alpha$ -Angriff mit anschließender Bildung von **35** wurde nicht beobachtet. Dies stimmt perfekt mit stereoelektronischen Erwägungen überein, denen zufolge ein gespanntes Intermediat (**33**) auf dem Weg zu **35** durchlaufen werden müsste.

Das letzte Beispiel in diesem Abschnitt [Gleichung (3)] wurde von einer Merck-Forscherguppe unter Leitung von

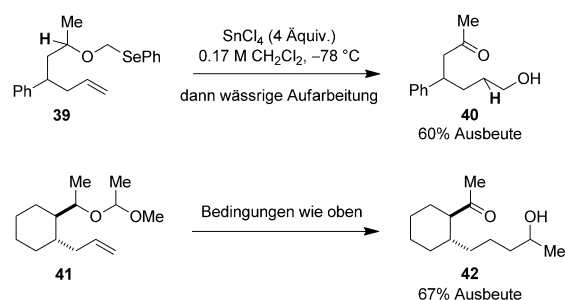


Grabowski entdeckt und 1976 publiziert.<sup>[41]</sup> Im Zuge der Synthese neuartiger starrer Molekülstrukturen für die biologische Evaluierung fiel ihnen die ungewöhnliche Gerüstumlagerung von **36**, das sie durch reduktive Diels-Alder-Dimerisierung von 1-Methyl-4-cyanpyridiniumiodid und anschließende Hydrierung über  $\text{PtO}_2$  erhalten hatten, zu **38** auf. Eine detaillierte Untersuchung einschließlich Deuterierungsstudien führte sie zu dem Schluss, dass diese Reaktion als Sequenz aus 1,5-Hydridverschiebung und Ringschluss über das zwitterionische Intermediat **37** abläuft. Polare protische Lösungsmittel sind dabei unerlässlich, und in Methanol bei 150 °C wurden die besten Ausbeuten erzielt. Die Reaktion kann auch in kochendem Wasser ausgeführt werden, ist unter diesen Bedingungen allerdings weniger effizient. In DMSO bei 150 °C wurde nur wenig Umsatz beobachtet, und in Xylolgemisch bei 140 °C erfolgte keine Reaktion. Die Enantiomere des  $C_2$ -symmetrischen Produkts **38** konnten mithilfe von Dibenzoyl-D-weinsäure getrennt werden. Grabowskis Reaktion stammt aus der Zeit vor den eingehenden Studien zum *tert*-Amino-Effekt durch Reinhoudt und ist überdies weitgehend für derartige C-H-Funktionalisierungen mit aliphatischen Aminen. Unseres Wissens ist diese bahnbrechende Arbeit bis jetzt weder in Übersichten zur C-H-Funktionalisierung diskutiert worden noch sonst in der Literatur häufig zitiert.

### 3.2. Ether und Acetale als Hydridendonoren

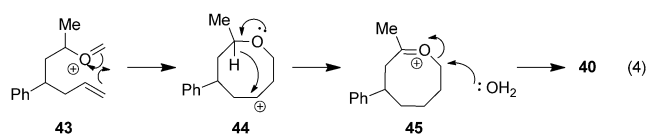
Kataoka und Mitarbeiter berichteten im Jahr 1993 über eine ungewöhnliche Funktionalisierung von Olefinen mit anhängenden O- oder Se-Acetal-Einheiten (Schema 8).<sup>[42]</sup> Das O,Se-Acetal **39** wurde bei tiefer Temperatur mit einem Überschuss an  $\text{SnCl}_4$  behandelt, und nach Hydrolyse wurde das Hydroxyketon **40** erhalten. Auf ähnliche Weise ergab das Acetal **41** in mäßiger Ausbeute das Produkt **42**.

Die Autoren gingen davon aus, dass aus beiden Acetalarten durch eine  $\text{Sn}^{4+}$ -vermittelte Eliminierung ein Oxocarbeniumion wie **43** entsteht. Eine Prins-Cyclisierung von **43** führt dann zu dem Carbokation **44**, das eine transannuläre



Schema 8. Hydrofunktionalisierung von Olefinen mit Acetalgruppen.

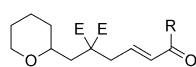
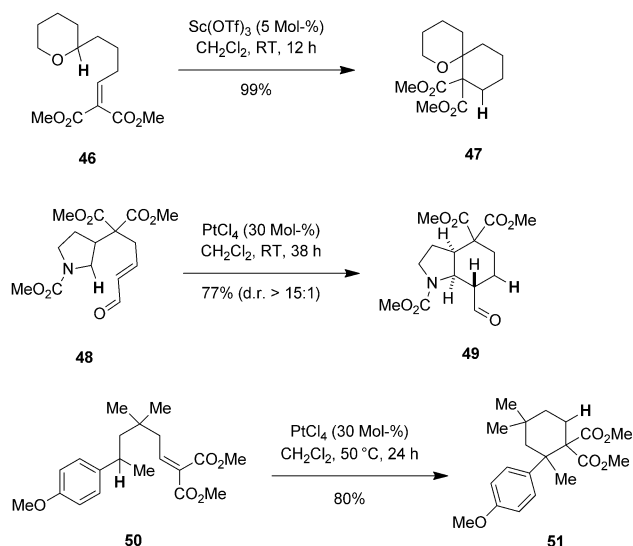
1,5-Hydridverschiebung eingehen kann. So entsteht das Intermediat **45**, dessen Hydrolyse im Zuge der Aufarbeitung das Hydroxyketon **40** liefert [Gleichung (4)].



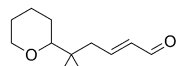
Im Jahr 2005 stellten Sames et al. die Ergebnisse einer Studie vor, in der sie eine Verallgemeinerung von Hydridverschiebungssequenzen für die selektive C-H-Funktionalisierung anstrebten (Schema 9).<sup>[43]</sup> Den Schwerpunkt setzten sie dabei auf die Entwicklung katalytischer Ansätze bei tiefen Temperaturen. In Gegenwart von Scandium(III)-triflat (5 Mol-%) als Katalysator wandelte sich das Tetrahydropyran **46** mit einer anhängenden Alkyldenmalonateinheit bei Raumtemperatur in praktisch quantitativer Ausbeute in das spirocyclische Produkt **47** um. Auch andere Arten von C-H-Bindungen konnten funktionalisiert werden, darunter C-H-Bindungen in  $\alpha$ -Stellung zu einem Carbamat-Stickstoffatom (**48**→**49**) und benzyliche C-H-Bindungen (**50**→**51**); diese beiden Umwandlungen erforderten allerdings den Einsatz von  $\text{PtCl}_4$  (30 Mol-%) als Katalysator. Eine Reihe von Experimenten illustrierte die Bedeutung des Abstands zwischen Hydriddonor und Hydridakzeptor. Während die Verbindungen **52** in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  bereitwillig die Sequenz aus 1,5-Hydridtransfer und Cyclisierung zu den erwarteten spirocyclischen Verbindungen eingingen, schlugen die entsprechenden Umwandlungen mit **53** und **54** fehl, für die eine 1,4- bzw. 1,6-Hydridverschiebung erforderlich wäre.

In einer Folgeveröffentlichung untersuchten Sames und Mitarbeiter die Bildung von spirocyclischen Acetalen (Schema 10).<sup>[44]</sup> Mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (30 Mol-%) gelang die Bildung einiger Spiroacetale bei Raumtemperatur (z. B. **55**→**56**). Wie sie feststellten sind viele dieser Redoxisomerisierungen nahezu thermoneutral, in manchen Fällen ist die acyclische Form stabiler. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von DFT-Rechnungen, die vorhersagten, dass **56** um 6.79 kcal  $\text{mol}^{-1}$  stabiler ist als **55**, konnte **56** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten werden. Ähnliches wurde für **59** beobachtet. Gleichfalls in Einklang mit berechneten Energien, konnte **60** nicht erhalten werden, und **61** war nur in schlechter Ausbeute zugänglich. Eine gute Korrelation mit den berechneten Energien war auch experimentell für das Gleichgewicht zwi-

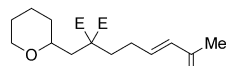




R = H, Me, Ph  
E = CO<sub>2</sub>Me  
91–98% mit BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (30 Mol-%)  
bei RT in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

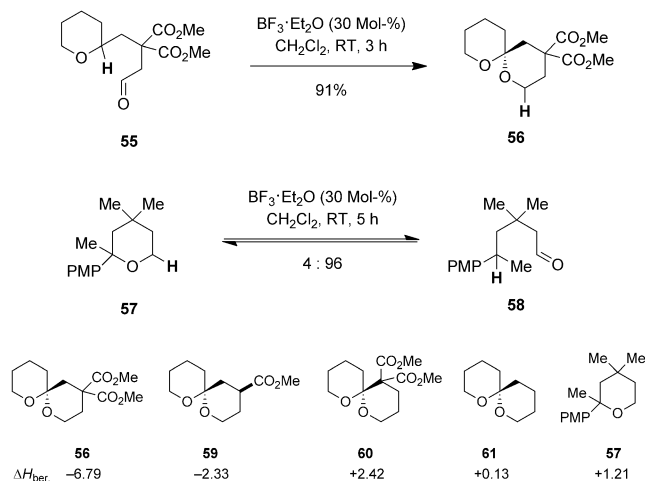


E = CO<sub>2</sub>Me  
keine Reaktion über  
1,4-H-Verschiebung



E = CO<sub>2</sub>Me  
keine Reaktion über  
1,6-H-Verschiebung

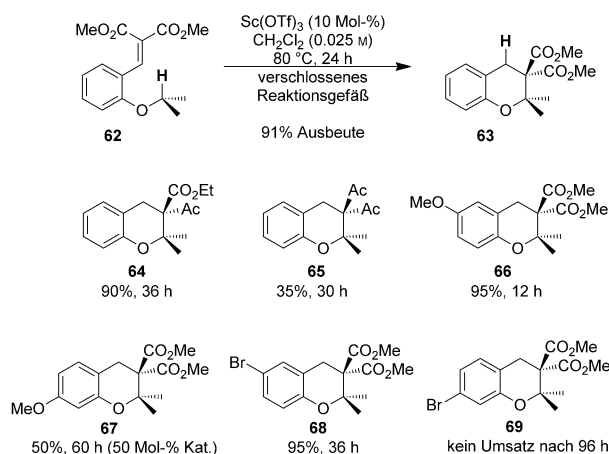
Schema 9. Lewis-Säure-katalysierter 1,5-Hydridtransfer.



Schema 10. Bildung spirocyclischer Acetale.

schen dem Tetrahydropyran **57** und dem Aldehyd **58** zu beobachten (Schema 7). Ähnlich wie bei Deslongchamps' Reaktion wandelte sich auf unabhängigem Weg hergestelltes **57** unter typischen Isomerisierungsbedingungen fast vollständig in die offenkettige Form um.<sup>[40]</sup>

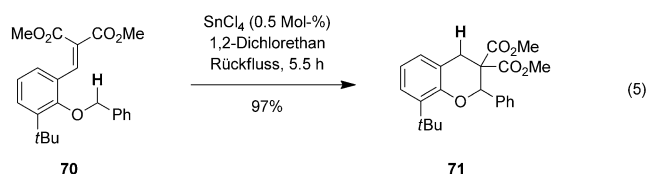
Darüber hinaus entwickelten Sames und Mitarbeiter ein System für die Cyclisierung von *o*-Alkoxybenzyliden-Deriv-



Schema 11. Lewis-Säure-katalysierter 1,5-Hydridtransfer von Phenyl-ethern.

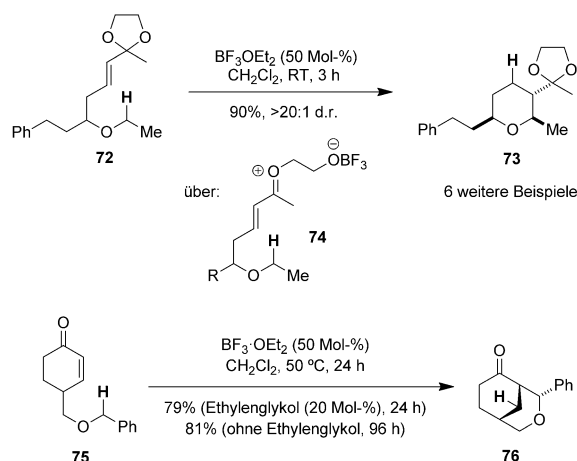
vaten wie **62** (Schema 11).<sup>[45]</sup> Sc(OTf)<sub>3</sub> erwies sich als beispieles effektiver Katalysator, während einige andere Lanthanoidtriflate keinerlei Umsatz ergaben. Anhand der Substrate **64–69** lassen sich einige Reaktivitätstrends ableiten. Estergruppen aktivieren den Hydridakzeptor effektiver als Ketogruppen. Substituenten in *p*-Stellung relativ zum Alkoxy substituent werden am besten toleriert, und elektronenschiebende Gruppen beschleunigen die Reaktion.

In einer verwandten Studie berichtete die Gruppe um Akiyama über die Funktionalisierung von Benzylethern durch intramolekulare Redoxisomerisierung [Glei-



chung (5)],<sup>[46]</sup> wobei Zinntetrachlorid sich als der beste Katalysator herausstellte (z. B. für **70** → **71**). Die Gegenwart eines *ortho*-Substituenten hatte einen großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit; im Fall der *tert*-Butyl-Substitution genügten bereits 0.5 Mol-% Katalysator. Der Austausch der *tert*-Butyl-Gruppe gegen weniger sperrige Substituenten senkte die Reaktionsgeschwindigkeit und machte größere Katalysatormengen erforderlich. Wurde ganz von einer *ortho*-Substitution abgesehen, so war die Reaktion stark verlangsamt. Diese Beobachtung wurde damit erklärt, dass der *ortho*-Substituent die geeignete Konformation für den Hydridtransfer erzwingt.

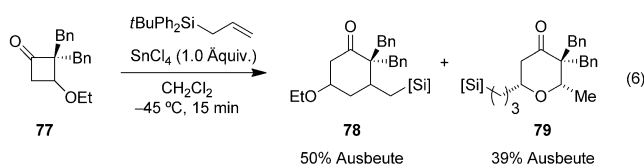
Sames und McQuaid untersuchten Substrate, in denen Ether mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen verknüpft sind.<sup>[47]</sup> Anders als die entsprechenden Ether-Aldehyde benötigten diese System in Gegenwart von BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> lange Reaktionszeiten für die Sequenz aus Hydridtransfer und Cyclisierung. Der Einsatz eines Acetals anstelle des Ketons beschleunigte die Reaktion drastisch und erhöhte die Ausbeute (**72** → **73**, Schema 12). Die Autoren führten dieses Ergebnis auf die Bildung der stark aktivierten Oxocarbeniumionen **74** durch



**Schema 12.** Aktivierung von Keton-Hydratzeptoren mit Diethylenglykol.

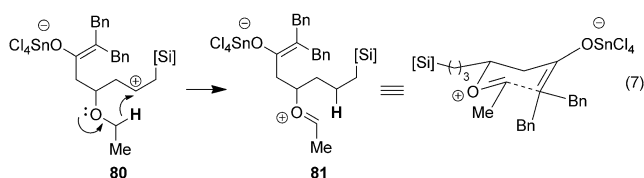
Öffnen des Acetals in Gegenwart von  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  zurück. Über substituierte Tetrahydropyranen ähnlich wie **73** hinaus konnte ausgehend von dem Keton **75** der verbrückte Bicyclus **76** erzeugt werden. Der Zusatz katalytischer Mengen an Ethylenglykol verkürzte die Zeit bis zum gleichen Umsatz dabei auf ein Viertel.

Einige Berichte über zufällige Entdeckungen ergänzen die aufgeführten Studien zum gezielten Einsatz des Hydridtransfers von Ethern. Bei der Untersuchung einer Lewis-Säure-katalysierten [4+2]-Cycloaddition von Allylsilanen mit Cyclobutanonen beobachteten Matsuo und Mitarbeiter die Bildung unerwarteter Produkte infolge einer 1,5-Hydridverschiebung [Gleichung (6)].<sup>[48]</sup> Die Behandlung von **77** mit



$\text{SnCl}_4$  und dem sperrigen TBDPS-Allylsilan führte sowohl zu dem erwarteten Cyclohexanon **78** als auch zu der diastereomerenreinen Verbindung **79**; dieses zweite Produkt resultiert anscheinend aus der abschließenden Bindungsknüpfung in  $\alpha$ -Stellung des Ethylethers statt in  $\beta$ -Stellung des Silans.

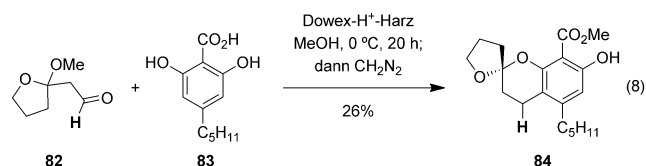
Den Autoren zufolge kann das anfangs gebildete Zwitterion **80** die in Gleichung (7) gezeigte 1,5-Hydridverschie-



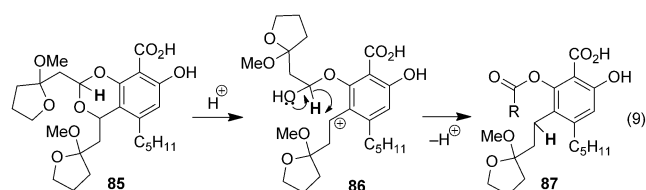
bung eingehen. Dabei entsteht das Oxocarbeniumion **81**, das dann über den abgebildeten sesselförmigen Übergangszustand zu **79** cyclisieren kann. Dass andere Allylsilane (TIPS, TMS oder  $\text{Me}_2\text{BnSi}$ ) unter denselben Bedingungen aus-

schließlich die Cyclohexanone als Produkte lieferten, führte die Autoren zu der Vermutung, dass die Phenylsubstituenten der TBDPS-Gruppe das Carbokation stabilisieren und dadurch die 1,5-Hydridverschiebung erst ermöglichen könnten.

Im späten Stadium ihrer Synthese des Kerns von Berkelsäure stießen Zhou und Snider auf einen unerwarteten Redoxprozess.<sup>[49]</sup> Ihre Untersuchung der entsprechenden Reaktion anhand eines Modellsystems ist in Gleichung (8) wiedergegeben. Die Kondensation von **82** mit **83** in Gegenwart eines sauren Harzes ergab das spirocyclische Acetal, das nach Behandlung mit Diazomethan in Form des Methylsters **84** isoliert wurde.



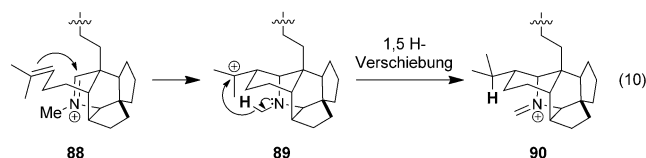
Die Autoren sprachen sich für einen Mechanismus nach dem Vorbild der Cannizzaro- und Tishchenko-Reaktion aus. Die säurekatalysierte Addition von **83** an den Aldehyd **82** führt zu einem 1,3-Diol, das mit einem weiteren Äquivalent an **82** unter Bildung von **85** acetalisiert. Protonierung dieses Intermediats und Ringöffnung führen dann zu **86**, in dem eine 1,5-Hydridverschiebung vom Acetal auf das benzyliche Carbokation stattfinden kann. Die nachfolgende Hydrolyse der Esterfunktion von **87** und eine Umacetalisierung liefern schließlich das beobachtete Produkt [Gleichung (9)].



Weitere Beispiele mit Ethern als Hydridendonoren finden sich in den Abschnitten über Alkine als Akzeptoren (Abschnitt 3.5) und über enantioselektive Varianten (Abschnitt 3.6).

### 3.3. Amine als Hydridendonoren

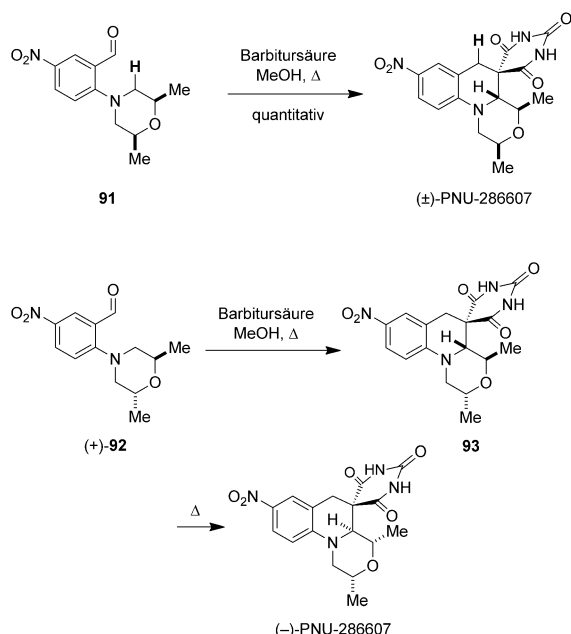
Bei ihren Studien zur Synthese der Daphniphyllin-Alkaloide entdeckten Heathcock et al. die interessante Umwandlung in Gleichung (10).<sup>[50]</sup> Das Iminiumion **88** wird von der anhängenden Olefineinheit intramolekular angegriffen, und das resultierende Carbokation **89** wird über den intra-





molekularen 1,5-Hydridtransfer von einer Amin- $\alpha$ -C-H-Bindung zum Alkylrest reduziert. So entsteht das Iminiumion **90**, dessen Hydrolyse das entsprechende sekundäre Amin ergibt.

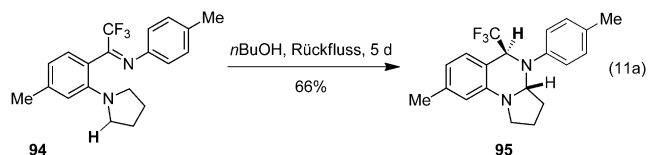
Angeregt durch die Studien von Reinhoudt et al. entwickelte eine Forschergruppe bei Pfizer unter der Leitung von Ruble und Hurd eine Synthese des antibakteriellen Wirkstoffs PNU-286607 über eine redoxneutrale Reaktionskaskade (Schema 13).<sup>[51]</sup> Zunächst wurde racemisches PNU-



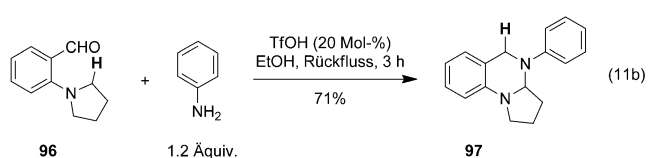
Schema 13. Synthese von (±)-PNU-286607.

286607 ausgehend von achiralem **91** und Barbitursäure synthetisiert. Die entsprechende asymmetrische Synthese ist insofern interessant, als sie das optisch reine Ausgangsmaterial (+)-**92** nutzt, das durch Reaktion mit Barbitursäure zuerst in **93** umgewandelt wird – und somit in ein unerwünschtes Diastereomer des Produkts. Beim Erhitzen isomerisiert **93** dann, vermutlich über Ringöffnung und intermediäre Enaminbildung, zu dem gewünschten Produkt, das in enantiomerenreiner Form erhalten wird.

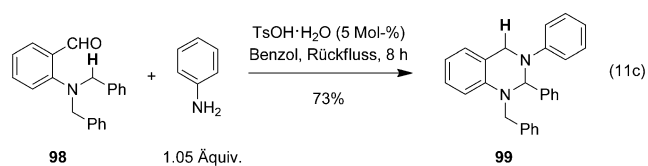
Angeregt durch eine frühere Studie von Reinhoudt und Mitarbeitern zur thermischen Umlagerung des Imins **94** in das Aminoal **95** [Gleichung (11a)]<sup>[52a]</sup> entwickelte unsere Gruppe



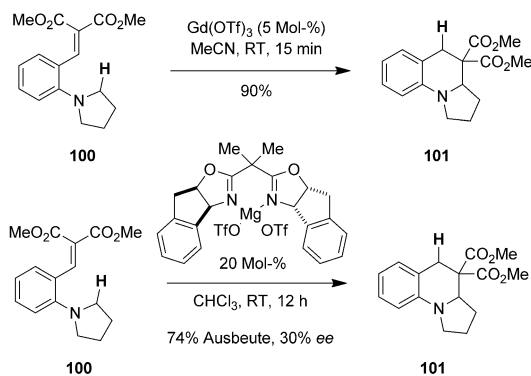
vor kurzem einen Brønsted-Säure-katalysierten Eintopfansatz [Gleichung (11b)], der die Aminoalbildung deutlich beschleunigt.<sup>[52b]</sup> Die Umsetzung von **96** mit einem geringen Überschuss an Anilin in Gegenwart einer katalytischen Menge an Trifluormethansulfonsäure (TfOH) in siedendem Ethanol ergab das Aminoal **97** in 71 % Ausbeute. Die Reaktion



konnte auf ein Spektrum tertiärer Aminobenzaldehyde und primärer Amine angewendet werden. Darunter waren auch aliphatische Amine, die in Gegenwart von Trifluoressigsäure (1.2 Äquiv.) als Promotor die besten Ergebnisse lieferten. Unabhängig davon entwickelten Akiyama und Mitarbeiter eine sehr ähnliche Route zu Aminoalinen wie **99** [Gleichung (11c)]<sup>[52c]</sup> mit *p*-Toluolsulfonsäure als effizientem Katalysator.



Reaktionen mit Bezug zum *tert*-Amino-Effekt wurden allgemein unter thermischen Bedingungen ausgeführt. Dagegen fehlte es an Methoden, die externe Reagentien oder Katalysatoren zur Aktivierung für diese Umlagerungen nutzen. Unsere Gruppe untersuchte den Einsatz von Katalysatoren, um die Umlagerung von Pyrrolidin-Alkylidenmalonat **100** zu dem tricyclischen Tetrahydrochinolin **101** zu beschleunigen (Schema 14).<sup>[53]</sup> Es stellte sich heraus, dass

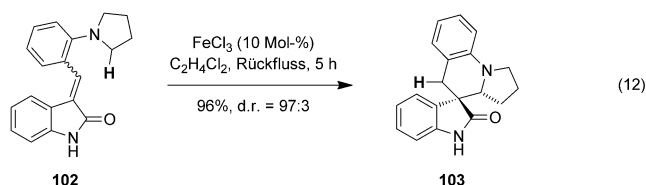


Schema 14. Lewis-Säure-katalysierte Umsetzung unter Ausnutzung des *tert*-Amino-Effekts und eine asymmetrische Variante.

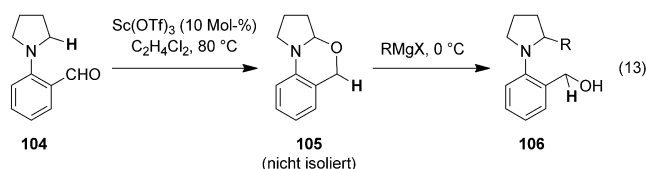
viele einfache Lewis-Säuren diese Umwandlung schon bei Raumtemperatur katalysieren. Gadolinium(III)-triflat ergab die besten Resultate und übertraf Scandium(III)-triflat als Katalysator. Unter optimierten Bedingungen war die Umwandlung von **100** in **101** in Acetonitril mit 5 Mol-% Gadolinium(III)-triflat bei Raumtemperatur schon binnen 15 min beendet. Erste Versuche, diese Reaktion enantioselektiv zu gestalten, waren nur bedingt erfolgreich: Das beste Resultat ergab Magnesium(II)-triflat in Kombination mit einem *C*<sub>2</sub>-symmetrischen Bisoxazolin-Ligand, doch auch dieses System

lieferte **101** mit lediglich 30% *ee*. Die Behandlung von enantiomerenangereichertem **101** mit Gadolinium(III)-triflat endete in einer Racemisierung des Produkts, was die Reversibilität des Mannich-artigen Ringschlussschritts verdeutlicht.

Yuan und Mitarbeiter erhielten Spirooxindole wie **103** durch die Eisen(III)-chlorid-katalysierte Umlagerung von Ausgangsverbindungen wie **102** [Gleichung (12)]<sup>[54]</sup> in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten. Das Substratspektrum schließt Piperidin-, Morpholin- und Tetrahydroisochinolin-Analoga von **102** ein.

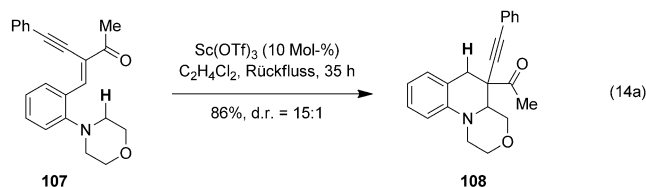


Maulide und Mitarbeiter entwickelten effiziente  $\alpha$ -Funktionalisierungen von N-Arylaminen **104** zu **106** mit den N,O-Acetalen **105** als Intermediate [Gleichung (13)].<sup>[55]</sup> **105**

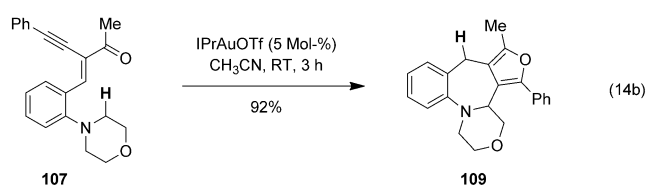


entsteht aus **104** über eine Sequenz aus 1,5-Hydridverschiebung und Ringschluss. Bei diesen Umwandlungen, die mit geringem Umsatz bereits zuvor beschrieben worden waren, gelang Maulides Gruppe durch den Einsatz von Scandiumtriflat als Katalysator eine deutliche Verbesserung. Kreuzexperimente bestätigten, dass der Hydridtransfer streng intramolekular verläuft. Die N,O-Acetale **105** wurden nicht isoliert, sondern in situ mit verschiedenen Nucleophilen, darunter ein breites Spektrum an Grignard-Reagentien und Lithiumalkinyltrifluorboraten, in einem bequemen Eintopfprozess zu den  $\alpha$ -funktionalisierten Aminen **106** umgesetzt. Diese Strategie kam in einer kurzen Synthese von ( $\pm$ )-Indolizin 167B zur Anwendung.

Zhang und Mitarbeiter entdeckten zwei divergente Redoxisomerisierungspfade für Verbindungen wie **107**.<sup>[56]</sup> Mit katalytischen Mengen an Scandium(III)-triflat lagerte **107** in siedendem 1,2-Dichlorethan über die typische Sequenz aus 1,5-Hydridverschiebung und Ringschluss zu **108** um [Gleichung (14a)]. In Gegenwart eines kationischen Goldkom-

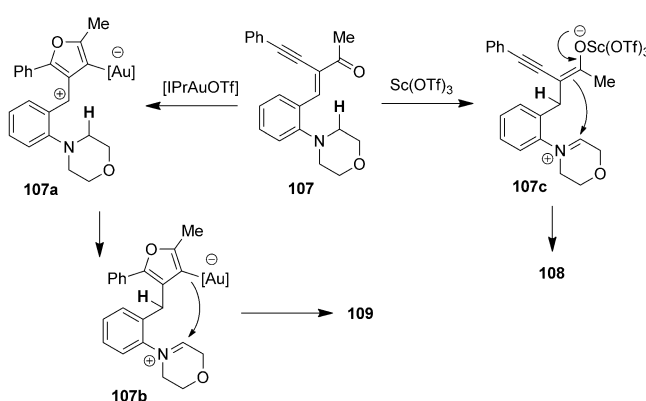


plexes als Katalysator wurde **107** dagegen effizient in das furananelierte Benzazepin **109** umgewandelt [Gleichung (14b)]. Dieser erstaunliche Prozess lief bei Raumtemperatur in Acetonitril ab. Die Bildung der furananelier-



ten Benzazepine kann verglichen werden mit dem Aufbau von indol- und pyrrolanelierten Benzazepinen über einen anderen Kaskadenprozess (siehe Schema 17). Eine enantioselektive Variante dieses Prozesses gelang später durch den Einsatz eines chiralen Gold-Bisphosphan-Komplexes als Katalysator (siehe Schema 41 in Abschnitt 3.6).<sup>[90]</sup>

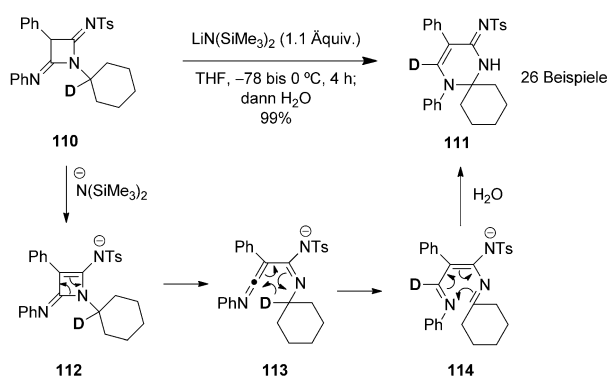
Die Autoren schlugen vor, dass sich die Reaktionspfade trennen, je nachdem ob eine carbophile oder eine oxophile Lewis-Säure eingesetzt wird (Schema 15). Die Aktivierung



**Schema 15.** Divergente Pfade bei Zhangs C-H-Funktionalisierung.

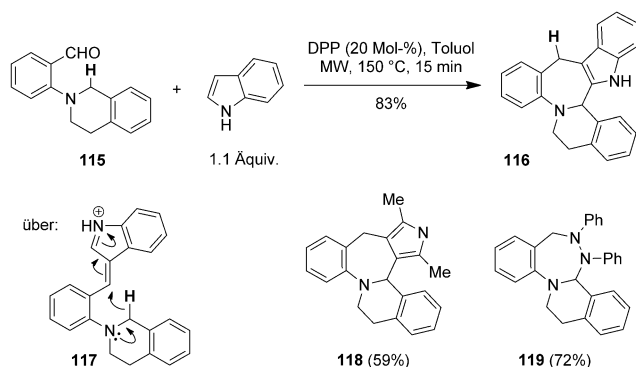
der Alkineinheit in **107** durch  $\text{Au}^{\text{I}}$  führt zu dem zwitterionischen Furanintermediat **107a**. Anstelle der üblichen Protondesaurierung findet ein 1,5-Hydridtransfer zu **107b** statt, dessen intramolekularer Ringschluss das furananelierte Benzazepin **109** ergibt. Dagegen aktiviert die Koordination des oxophilen  $\text{Sc}^{\text{III}}$  an die Ketogruppe von **107** das Alkyldensystem für eine 1,5-Hydridverschiebung, und der Ringschluss des zwitterionischen Intermediats **107c** erzeugt das beobachtete Tetrahydrochinolin **108**.

Zhang, Xi und Mitarbeiter entdeckten eine faszinierende Ringerweiterungssequenz, die von 2,4-Diiminoazetidinen wie **110** ausgeht.<sup>[57]</sup> Durch Behandlung mit stöchiometrischen Mengen an  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  und anschließende Aufarbeitung wird **110**, wie viele andere Diiminoazetidine mit einem Cycloalkylsubstituent am Aziridin-Stickstoffatom auch, in ausgezeichneten Ausbeuten in **111** überführt (Schema 16). Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, der mit der Deprotonierung der Ausgangsverbindung zu **112** und einer elektrocyclischen Ringöffnung unter Bildung von **113** beginnt. Dieses Intermediat geht eine sigmatrope 1,5-Hydridverschiebung ein, und der anschließende elektrocyclische Ringschluss des Imins **114** erzeugt das Produkt. Dieser elegante Mechanismus ist in Einklang mit Deuterierungs- und Abfangexperimenten.



**Scheme 16.** Azetidin-Ringerweiterung über 1,5-Hydridtransfer.

Mit wenigen Ausnahmen [z.B. Gleichung (14b)] führen durch eine 1,5-Hydridverschiebung eingeleitete Redoxisomerisierungen letztlich zur Bildung eines neuen sechsgliedrigen Rings. Um längere Reaktionskaskaden zu entwickeln, die Zugang zu größeren Ringen bieten, untersuchte unsere Gruppe die Umsetzung von Benzaldehyden, die tertiäre Aminosubstituenten tragen, mit doppelt nucleophilen Verbindungen wie Indol (Schema 17).<sup>[58]</sup> Wurden **115** und Indol

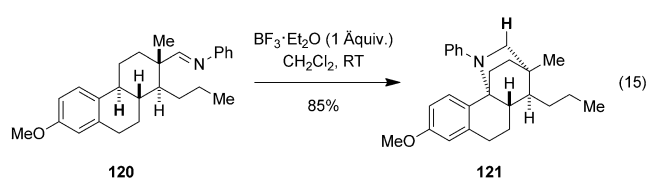


**Scheme 17.** Erweiterte Umlagerungen mit Dinucleophilen.

zusammen mit Diphenylphosphat (DPP, 20 Mol-%) mit Mikrowellen bestrahlt, so entstand das indolanellierte Benzazepin **116** in 83 % Ausbeute. Diese Reaktion verläuft vermutlich über einen 1,5-Hydridtransfer auf das intermediäre vinyloge Iminiumion (Azafulveniumion) **117**, auf den der Ringschluss folgt. Die wohlbekannte Addition von Indol an Azafulveniumionen wie **117** wurde unter den Reaktionsbedingungen zwar nachgewiesen, dieser Weg war aber keine Sackgasse, weil sich die Bildung der entsprechenden Bis-indolylmethane als reversibel erwies. Das Substratspektrum dieser Umsetzung schließt andere Doppelnucleophile wie Pyrrole (Produkt: **118**) und Hydrazine (Produkt: **119**) ein.

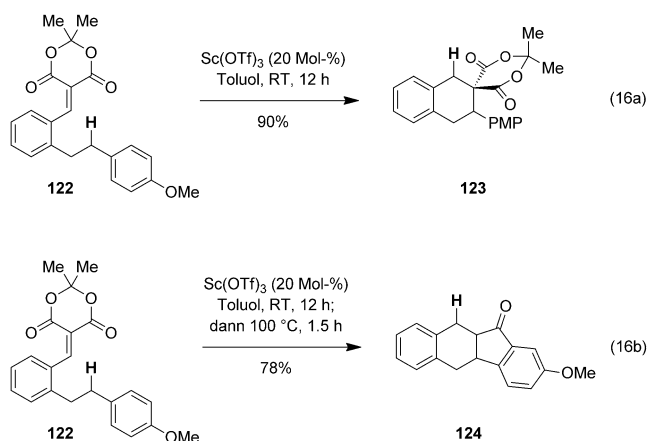
### 3.4. Hydridendonoren ohne $\alpha$ -Heteroatome

Tietze und Mitarbeitern entdeckten im Zuge von Arbeiten über neuartige Steroidderivate eine unerwartete interne



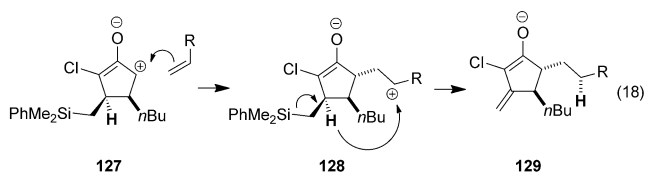
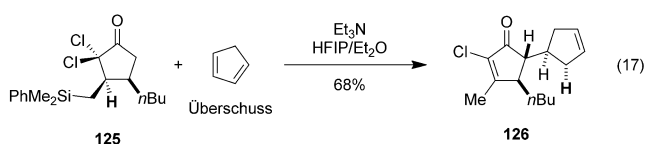
Redoxreaktion [Gleichung (15)].<sup>[59a,b]</sup> In Dichlormethan reagierte das Imin **120** mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in hoher Ausbeute zu dem polycyclischen Amin **121**. Die Reduktion des Imins unter Bildung einer C-N-Bindung anstelle der benzylichen C-H-Bindung wurde mit einer Sequenz aus 1,5-Hydridverschiebung und Ringschluss erklärt, bei der ein stabilisiertes Benzylkation als Intermediat auftritt. Es sprach für diesen Vorschlag, dass der Austausch der Methoxy- gegen eine Acetoxygruppe die Reaktivität des Substrats verminderte. Frank et al. wendeten diese Reaktion später auch auf entsprechende Oxime und Hydrazone an.<sup>[59c]</sup>

Die Gruppe um Fillion berichtete über die Funktionalisierung benzylicher C-H-Bindungen mithilfe eines Hydridtransfers [Gleichungen (16a) und (16b)]. Scandium(III)-tri-



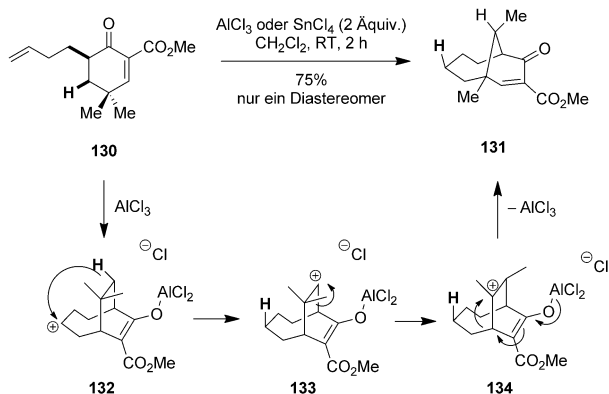
flat war ein hervorragender Katalysator für die Umwandlung von **122** in **123** über eine Sequenz aus 1,5-Hydridverschiebung und Ringschluss,<sup>[60]</sup> die bei Raumtemperatur glatt ablief. Bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C reihte sich an die Kaskade noch eine Friedel-Crafts-Acylierung an (**122**  $\rightarrow$  **124**). Das Ergebnis hing stark von den exakten elektronischen Eigenschaften ab: Während eine elektronenreiche benzyliche C-H-Bindung wichtig für den Hydridtransfer war, führte die Substitution mit mehr als einer Methoxygruppe zu einer konkurrierenden Friedel-Crafts-Alkylierung (über den direkten Angriff des Arylrings an der Alkylideneinheit) und zur Bildung eines siebengliedrigen Rings.

Harmata, Schreiner und Mitarbeiter beschrieben die unerwartete Bildung von **126** aus **125** und Cyclopentadien unter Bedingungen, die eine [4+3]-Cycloaddition begünstigen sollten [Gleichung (17)].<sup>[61]</sup> Diese Reaktion erwies sich als allgemein für einige substituierte Olefine, die unter milden Bedingungen üblicherweise mäßige bis hohe Ausbeuten ergaben. Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, der mit den Ergebnissen von DFT-Rechnungen und einer Deuterierungsstudie in Einklang ist [Gleichung (18)]. Auf die Enolisierung von **125** folgt eine Chloridabspaltung unter Bildung



des Zwitterions **127**. Der Angriff des Olefins auf dieses Intermediat führt zu **128**, das nach Desilylierung eine 1,5-Hydridverschiebung eingeht. Die Isomerisierung des resultierenden Anions **129** ergibt das beobachtete Produkt. Diese Abfolge unterscheidet sich darin von den meisten hier vorgestellten Beispielen, dass keine neue  $\sigma$ -Bindung zwischen dem Hydriddonor-Kohlenstoffatom und einer Akzeptoreinheit gebildet wird. Diese Beobachtung sollte dazu anregen, neue Folgereaktionen im Anschluss an den Hydridverschiebungsschritt zu erwägen und für den Aufbau komplexer Molekülstrukturen zu nutzen.

Um eine Polyencyclisierung zu erreichen, behandelten Shia und Mitarbeiter das Dien **130** bei Raumtemperatur mit einer Lewis-Säure (Schema 18).<sup>[62]</sup> Anstelle des erwarteten

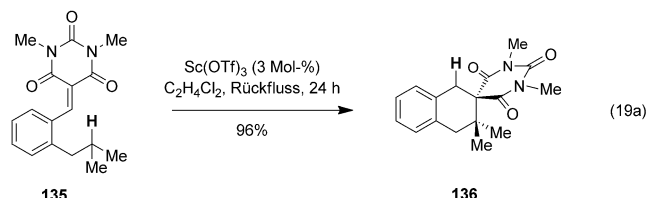


**Schema 18.** Eine ungewöhnliche Alkyl-zu-Alkyl-Hydridverschiebungskaskade.

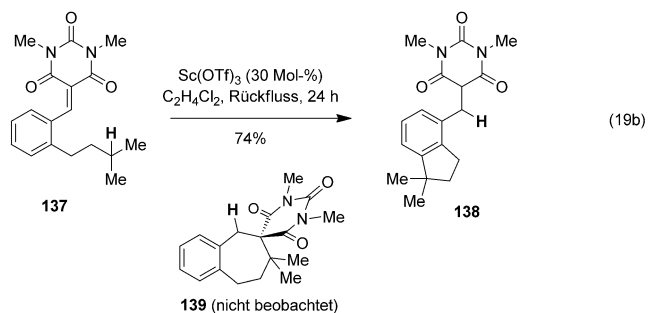
Produkts erhielten sie aber ein einziges Diastereomer der ungewöhnlichen bicyclischen Struktur **131** in guter Ausbeute. Die Identität von **131** wurde Röntgen-kristallographisch abgesichert. Die Behandlung von **130** mit  $\text{AlCl}_3$  soll bei dieser Reaktion die Addition der terminalen Olefineinheit an das durch die Lewis-Säure aktivierte Enonsystem ermöglichen, die zu dem Kation **132** führt. In **132** kommt es dann zu einer 1,5-Hydridverschiebung von der Methylengruppe der Brücke auf das carbokationische Zentrum im Ring. Diese beiden Positionen werden durch das starre bicyclische Gerüst in räumliche Nähe zueinander gebracht, ähnlich wie in Grubowskis System [siehe Gleichung (3)]. Die Übertragung des

Carbokationcharakters auf das Methylen-Kohlenstoffatom der Brücke löst eine Reihe von Alkylverschiebungen aus, die schließlich das beobachtete Produkt liefern.

Die Funktionalisierung aliphatischer C-H-Bindungen gelang Akiyama und Mitarbeitern über eine Reaktionskaskade als Folge eines Hydridtransfers.<sup>[63a]</sup> Der Schlüssel zum Erfolg bei dieser schwierigen Reaktion war der Einsatz einer hoch elektrophilen Barbiturat-Akzeptoreinheit [Gleichung (19a)]. In ihrer Studie lagerte sich die Verbindung **135**

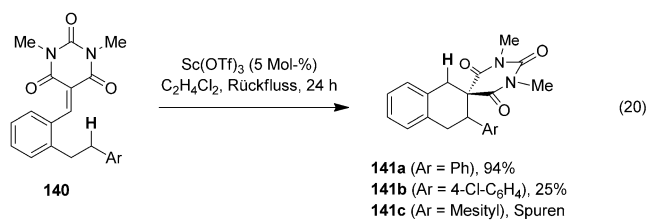


in Gegenwart von 3 Mol-% Scandium(III)-triflat in siedendem 1,2-Dichlorethan effizient in das Produkt **136** um, wobei wahrscheinlich ein Zwitterion mit tertiärer carbokationischer Gruppe als Intermediat durchlaufen wurde. Zu **135** analoge Substrate, allerdings mit sekundären aliphatischen C-H-Bindungen, erwiesen sich als unreaktiv. Interessanterweise führte schon eine leichte Änderung der Substratstruktur zu einem vollkommen verschiedenen Ergebnis [Gleichung (19b)]. Das



Substrat **137** mit einer zusätzlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppe zwischen der Hydriddonor- und der Hydridakzeptorposition ergab ausschließlich das Produkt **138**, das Resultat eines 1,6-Hydridtransfers mit darauf folgender Friedel-Crafts-Alkylierung. Ein alternatives Szenario – 1,5-Hydridtransfer mit anschließendem 1,2-Hydridtransfer und nachfolgender Friedel-Crafts-Alkylierung – wurde auf der Grundlage von Deuterierungsexperimenten ausgeschlossen, die den Hydridtransfer ausgehend von der tertiären C-H-Bindung belegen.

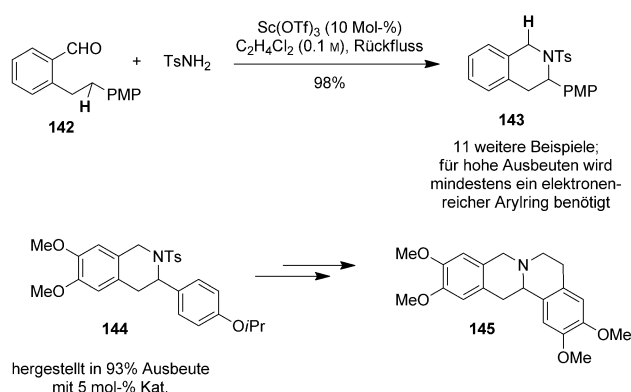
Akiyama und Mitarbeiter erweiterten anschließend die Anwendungsbreite ihrer Sequenz aus 1,5-Hydridverschiebung und Ringschluss auf Alkylidenbarbiturate mit benzyli-schen C-H-Bindungen [Gleichung (20)],<sup>[63b]</sup> wobei die Natur



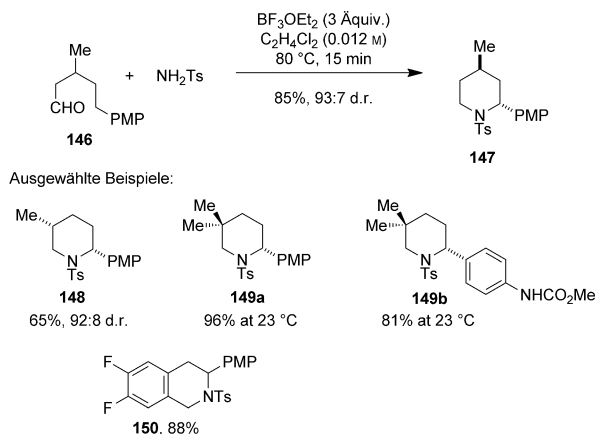


des Arylsubstituenten von **140** von großer Bedeutung war. Während mit Phenyl und 5 Mol-% Scandium(III)-triflat eine zügige Reaktion erzielt wurde (94% Ausbeute an **141a** binnen 24 h), beschleunigte *p*-Methoxyphenyl die Reaktion deutlich (96% Ausbeute nach 8 h mit nur 1 Mol-% Katalysator). Umgekehrt verlangsamte *p*-Chlorphenyl die Reaktion spürbar. Erstaunlicherweise war das mesitylsubstituierte Substrat noch weniger reaktiv, was damit erklärt wurde, dass sich das  $\pi$ -System nicht richtig bezüglich des  $\sigma^*$ -C-H-Orbitals ausrichten kann, um den Hydridtransfer zu begünstigen.

Unabhängige Forschungen der Gruppen von Sames<sup>[64a]</sup> und Akiyama<sup>[64b]</sup> führten zu der Hydridtransfer-Cyclisierung in Systemen mit benzylicchen C-H-Donoren und *N*-Tosylimin-Akzeptoren (Schemata 19 und 20). Die Produkte dieser



**Schema 19.** Lewis-Säure-katalysierte Synthese von Tetrahydroisochinolinen über benzyliche C-H-Funktionalisierung.



**Schema 20.** Lewis-Säure-katalysierte Synthese von Piperidinen über benzyliche C-H-Funktionalisierung.

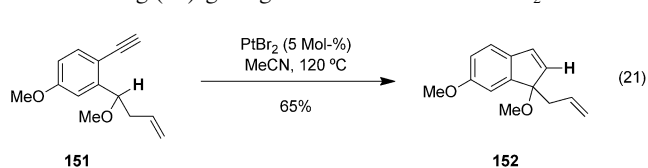
Reaktionen, *N*-Tosylamine, können leicht in nützliche sekundäre Amine umgewandelt werden. Akiyama und Mitarbeiter verwendeten Scandium(III)-triflat in siedendem Dichlorethan als effektiven Katalysator zur Kondensation und Cyclisierung von **142** und Tosylamin zu dem Tetrahydroisochinolin **143**. Diese Reaktion lieferte eine ausgezeichnete Ausbeute, ebenso wie die meisten Beispiele mit elektronenreichen Arylringen. Den Nutzen der Produkte unterstreicht

die effiziente Synthese von **144**, das anschließend in **145**, eine bekannte Vorstufe von ( $\pm$ )-Tetrahydropalmin, umgewandelt wurde.

Die optimalen Bedingungen in Sames' Studie waren ähnlich, doch dort diente  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Lewis-Säure. Der hohe Umsatz und die hohe Diastereoselektivität bei der Umsetzung von **146** in das Piperidin **147** sind typisch für ein Spektrum von alkylverbrückten Substraten mit wenigstens einem Substituent, der den Ringschluss begünstigt. Einige Substrate cyclisierten dank der starken Aktivierung durch  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  schon bei Raumtemperatur.

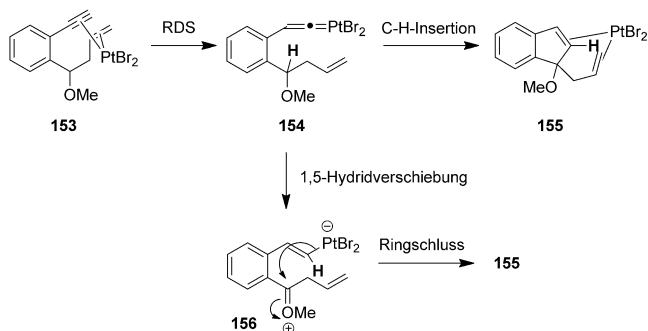
### 3.5. Alkine als Hydridakzeptoren

Im Jahr 2006 beschrieben Yamamoto und Mitarbeiter die in Gleichung (21) gezeigte Reaktion.<sup>[65]</sup> Mit  $\text{PtBr}_2$  als Katalysator und MeCN als Lösungsmittel beobachteten sie die Bildung von Indenderivaten aus *o*-Alkylphenylacetylenen (z. B. von **152** aus **151**). Andere Substrate lieferten kleinere Mengen der Vinylnaphthaline als Nebenprodukte. Deuterierungsstudien für ein ähnliches Substrat ergaben, dass das in **151** fett gedruckte Wasserstoffatom spezifisch übertragen wird.



Während das Inhaltsverzeichnisbild dieser Veröffentlichung einen Mechanismus mit 1,5-Hydridverschiebung am Platinvinylidinkomplex **154** zeigt, sprechen der begleitende Text, ebenso wie theoretische Untersuchungen, über eine andere Reaktionsabfolge (Schema 21). Nach der (geschwin-

digkeitsbestimmenden) Bildung von **154** wurde ein Übergangszustand gefunden, der direkt über eine C-H-Insertion zu dem  $\text{PtBr}_2$ -Komplex **155** des Produkts führt. Der Mechanismus mit 1,5-Hydridverschiebung (wie im Inhaltsverzeichnisbild des Beitrags und im unteren Teil von Schema 21 gezeigt) wurde allem Anschein nach nicht für dasselbe System be-

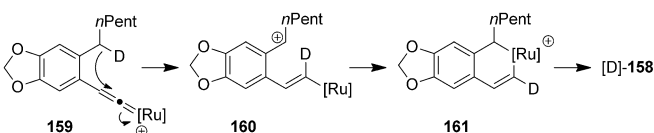
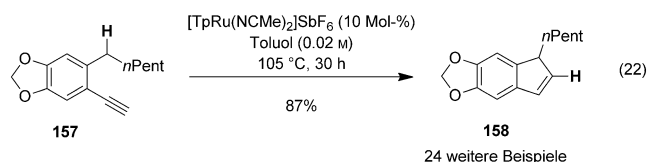


**Schema 21.** Berechnete alternative Mechanismen mit Platinvinylidin-Insertion und Hydridverschiebung.

digkeitsbestimmenden) Bildung von **154** wurde ein Übergangszustand gefunden, der direkt über eine C-H-Insertion zu dem  $\text{PtBr}_2$ -Komplex **155** des Produkts führt. Der Mechanismus mit 1,5-Hydridverschiebung (wie im Inhaltsverzeichnisbild des Beitrags und im unteren Teil von Schema 21 gezeigt) wurde allem Anschein nach nicht für dasselbe System be-

rechnet. Nichtsdestotrotz stellt die direkte C-H-Insertion einen wichtigen möglichen Mechanismus für solche Reaktionen dar, bei denen terminale Alkine durch Übergangsmetalle aktiviert werden.

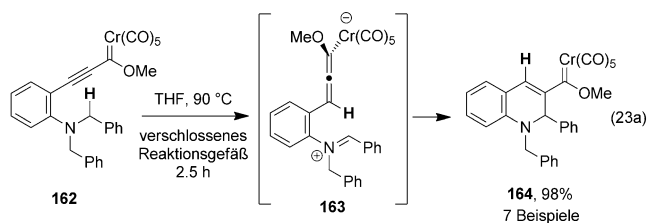
Liu und Mitarbeiter berichteten über eine ähnliche Indensynthese ausgehend von (*o*-Alkyl)alkinylarenen mit einem kationischen Ruthenium(II)-Komplex als Katalysator [Gleichung (22)].<sup>[66]</sup> Das Aren **157** konnte in hoher Ausbeute zu dem entsprechenden Inden **158** cyclisiert werden. Deuterierungsstudien belegten, dass das benzyliche Wasserstoffatom intramolekular auf C2 des resultierenden Indens übertragen wurde.



**Schema 22.** Vorgeschlagener Mechanismus mit Wasserstofftransfer.

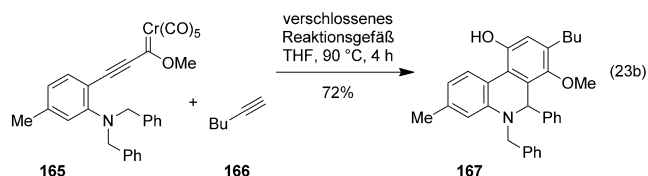
Bei dieser Reaktion wird zunächst ein Rutheniumvinylidinkomplex gebildet (Schema 22). Für den Wasserstofftransfer, der zu **160** führt, schlagen die Autoren eine sigma-trope Umlagerung als Erklärung vor, doch eine 1,5-Hydridverschiebung auf das Alkyliden in **159** ist ebenso möglich. Die reduktive Eliminierung aus **161** erzeugt das Produkt und setzt den Katalysator wieder frei. Wie für die meisten dieser Reaktionen, für die ein Metallvinyliden angenommen wird, wird die direkte C-H-Insertion des Carbens nicht diskutiert, sie muss aber als alternativer Mechanismus erwogen werden.

Im Jahr 2008 kombinierten Barluenga und Mitarbeiter erstmals Alkine als Akzeptoren mit Aminen als Hydridendonoren [Gleichung (23a)].<sup>[67a]</sup> Elektrophile Alkynyl-Fischer-Carbene wie **162** gingen beim Erhitzen eine 1,5-Hydridverschiebung ein, die über das zwitterionische Intermediat **163** zu 1,2-Dihydrochinolinyl-Carbenen wie **164** führte. Diese Studie war dadurch einzigartig, dass Fischer-Carbene als elektrophile Aktivierungsgruppen der Akzeptoreinheit verwendet wurden.

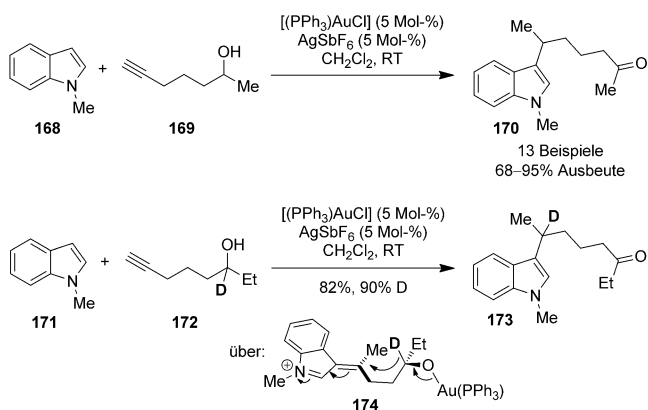


In Gegenwart eines Alkins ließ sich an diese Reaktion eine Dötz-Benzanellierung anschließen [Gleichung (23b)].

Durch diese Cyclisierungskaskade konnte ausgehend von **165** und 1-Hexin beispielsweise das hoch substituierte kondensierte Dihydrochinolin **167** in hoher Ausbeute erhalten werden, wobei DFT-Rechnungen den von den Autoren vorgeschlagenen Mechanismus stützen. Dieselbe Gruppe entwickelte in der Folge weitere Kaskaden mit verschiedenen Folgereaktionen der Fischer-Carbeneinheit.<sup>[67b]</sup>



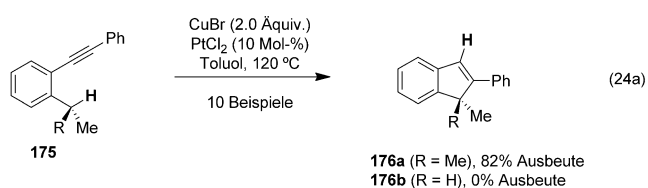
Barluenga und Mitarbeiter beobachteten im Jahr 2009, dass die Au<sup>+</sup>-katalysierte Addition des Indols **168** an das Alkin **169** mit einer internen Redoxisomerisierung einhergeht und das gesättigte Keton **170** ergibt (Schema 23).<sup>[68]</sup> Dieser



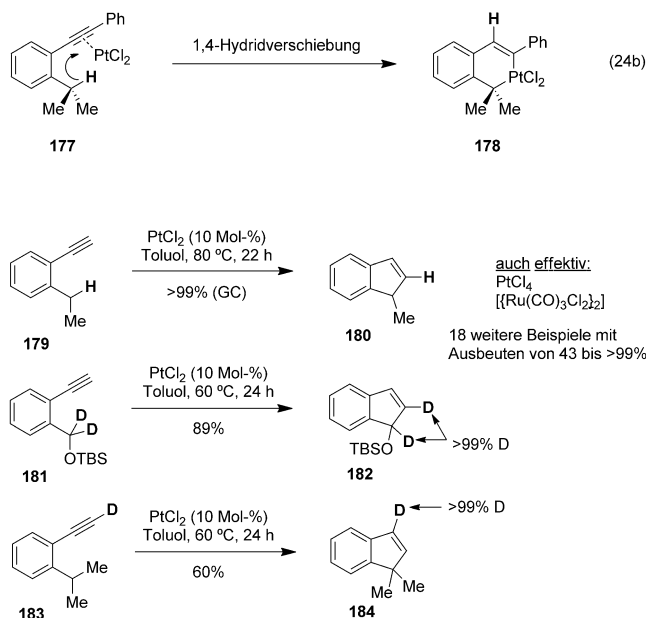
**Schema 23.** Goldkatalysierte Alkylierung und Redoxisomerisierung von Alkinolen.

Prozess lieferte auch mit substituierten Indolen, Pyrrolen und verschiedenen Alkinolen die gewünschten Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten. Ein Deuterierungsexperiment stützte den vorgeschlagenen Mechanismus: Eine 1,4-Hydridverschiebung des Azafulveniumions **174** führt dabei direkt zu dem beobachteten Produkt **173**, sodass sich die Frage stellt, ob die Reaktion stereospezifisch ist.

Ebenfalls im Jahr 2009 erweiterten He und Mitarbeiter den Anwendungsbereich von Yamamotos System, indem sie einfache Alkylgruppen als Hydridendonoren nutzten [Gleichung (24a)].<sup>[69a]</sup> Für die Bildung von Indenderivaten wie **175** war die Kombination aus PtCl<sub>2</sub> als Katalysator und einem Überschuss an CuBr das optimale System. Substrate mit ter-

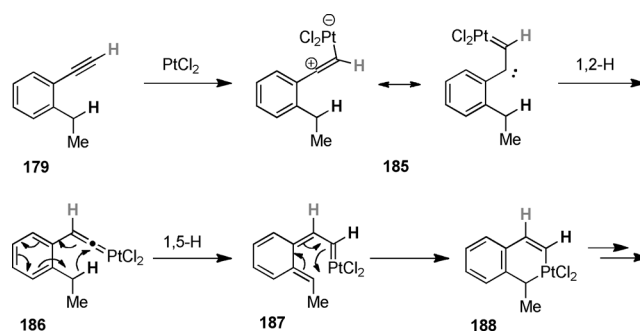


tiären benzyliischen C-H-Bindungen reagierten gut, nicht aber solche mit sekundären. Die Funktion des CuBr ist unklar, abgesehen davon, dass es der Dimerisierung der Alkinsubstrate entgegenwirkt. Auf der Grundlage von Deuterierungsstudien wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, bei dem **178** über eine 1,4-Hydridverschiebung auf die durch Platin aktivierte Alkineinheit in **177** entsteht [Gleichung (24b)]. Die C-H-Insertion, die in früheren Arbeiten von Yamamoto vorgeschlagen worden war, wurde für Beispiele mit terminalen Alkinen nicht als möglicher Weg diskutiert.

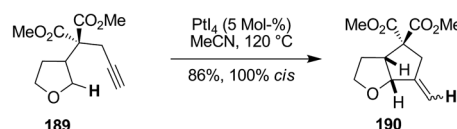


Im selben Jahr untersuchten Chatani und Mitarbeiter eine ähnliche Substratklasse (Schema 24).<sup>[69b]</sup> Sie setzten hauptsächlich terminale Alkine ein, die viel reaktiver zu sein scheinen als die von He verwendeten internen Alkine. So bewirkt PtCl<sub>2</sub> (ein schlechter Katalysator in den Studien von He und Sames) die quantitative Cyclisierung von **179**, das eine weniger reaktive sekundäre Alkyl-C-H-Bindung als Donoreinheit trägt.

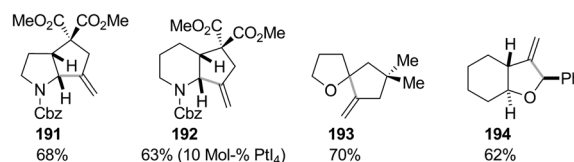
Ausführliche Deuterierungsstudien machten die Quelle beider olefinischer Protonen in den Produkten **182** und **184** eindeutig ausfindig. Besonders der Verbleib des Alkinprotons spricht stark für die Bildung eines Platinvinylidinkomplexes über eine 1,2-Wasserstoffverschiebung, wie schon früher in Yamamotos Studie mit terminalen Olefinen vorgeschlagen. Der Prozess ist in Schema 25 gezeigt. Entgegen Yamamotos Rechnungen, die eine C-H-Insertion ausgehend von einem Platinvinylidinintermediat ähnlich wie **186** nahelegen, schlägt Chatani vor, dass eine 1,5-Wasserstoffverschiebung das desaromatisierte Carben **187** erzeugt. Eine sigmatrope Umlagerung würde zu **188** führen, aus dem das beobachtete Produkt durch reduktive Eliminierung entsteht. Dieser Mechanismus ähnelt dem Mechanismus, der für das System von Sames in Schema 27 diskutiert wird.



**Schema 25.** Von Chatani vorgeschlagener Mechanismus mit sigmatropen Umlagerungen.



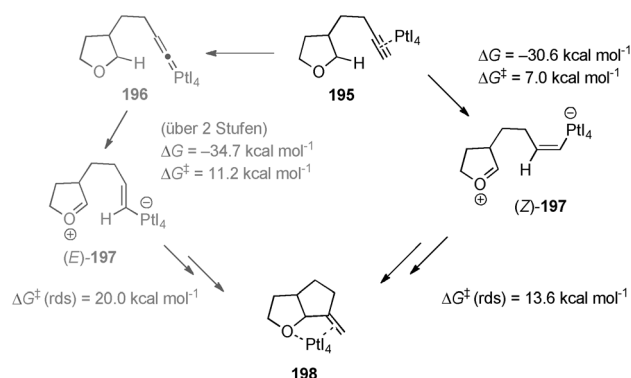
Ausgewählte Beispiele (neu gebildete Bindung in grau):



**Schema 26.** Platinkatalysierte Cyclisierung von Alkinen mit angeknüpfter Ether- oder Carbamatfunktion.

Zeitgleich untersuchten Sames und Vadola den Einsatz angebundener terminaler Alkine als Hydridakzeptoren für verschiedene Heteroatomdonoren (Schema 26).<sup>[70a]</sup> Für die meisten Substrate war PtI<sub>4</sub> als Katalysator optimal, während einige der reaktiveren Systeme mit dem weniger aktiven K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> bessere Ergebnisse lieferten. Verbindung **189** wurde komplett diastereoselektiv in **190** überführt. Auch Substrate mit anderen O- und N-Hydriddonoren wurden erfolgreich cyclisiert; auf diese Weise wurden **191–194** als einzige Diastereomere erhalten. Diese Arbeit ist besonders bemerkenswert, weil leicht entschützbare Carbamate anstelle der üblichen tertiären Amine als Hydriddonoren verwendet wurden, um zu den Produkten **191** und **192** zu gelangen. Deuterierungsstudien waren in Einklang mit einer 1,5- oder 1,6-Hydridverschiebung, konnten aber nicht zwischen diesen beiden Pfaden unterscheiden.

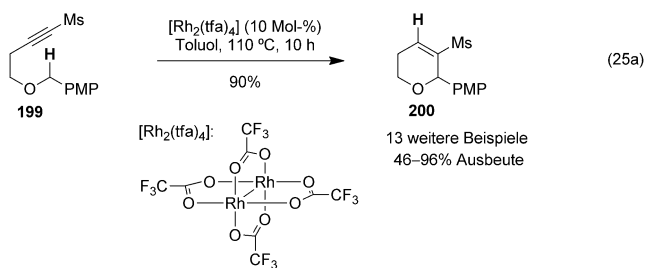
Vor kurzem haben Zhao und Mitarbeiter den Mechanismus dieser Reaktion untersucht, indem sie DFT-Rechnungen mit dem vereinfachten Substrat-Katalysator-Komplex **195** als Ausgangspunkt anstellten (Schema 27).<sup>[70b]</sup> Sowohl die 1,5- (rechts) als auch die 1,6-Hydridverschiebung (links) wurden unter Verwendung des B3LYP-Funktional und des IEF-PCM-Lösungsmittelmodells berechnet. Die 1,5-Hydridverschiebung ist kinetisch um ca. 6 kcal mol<sup>-1</sup> begünstigt, das resultierende Intermediat (*Z*)-**197** weist hingegen eine etwas höhere Freie Energie auf als (*E*)-**197**, das durch 1,6-Hydridverschiebung entsteht. Es zeigte sich aber, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in beiden Pfaden der anschließende Ringschluss ist. Für (*E*)-**197** hat dieser Schritt



**Schema 27.** Auf B3LYP-Niveau mit dem IEF-PCM-Solvensmodell berechnete Mechanismen: Nach der 1,5-Hydridverschiebung ist der Ringschluss kinetisch günstiger.

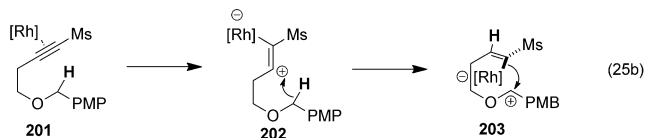
eine signifikant höhere  $\Delta G^\ddagger$  als für (Z)-**197**, was für den Reaktionsverlauf über 1,5-Hydridverschiebung spricht. Diese elegante Studie zeigt, wie wichtig es ist, die geometrischen und strukturellen Eigenheiten des Hydridverschiebungsprozesses zu berücksichtigen, wenn man einen anschließenden Ringschluss plant.

Gleichfalls im Jahr 2009 verwendeten Urabe und Mitarbeiter einen Alkinakzeptor [Gleichung (25a)],<sup>[71]</sup> um durch

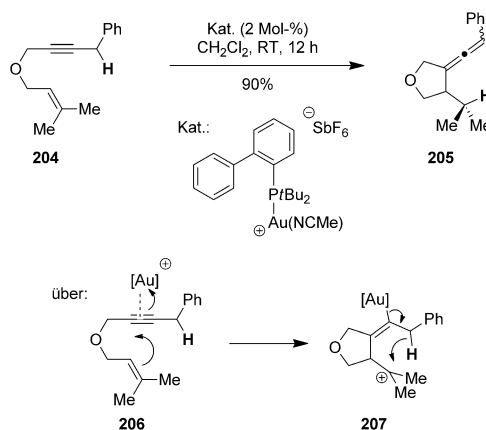


Erhitzen von **199** in Gegenwart des Katalysators  $[\text{Rh}_2(\text{tfa})_4]$  in hervorragender Ausbeute zu **200** zu gelangen. Deuterierungsstudien deuten an, dass das fett gedruckte Wasserstoffatom übertragen wurde.

Während ein stark aktiviertes Alkin (mit einer Methansulfonyl(Ms)-Gruppe) unerlässlich ist, eignete sich das System für einfache Alkylbrücken zwischen Ether- und Alkinfunktion. Frühere Alkinsysteme erforderten entweder eine aromatische Brückeneinheit oder eine Alkylkette mit einem doppelt substituierten Kohlenstoffatom. Für den Verlauf der Reaktion wurde die Bildung des Zwitterions **202** aus dem Rhodiumalkincomplex **201** angenommen [Gleichung (25b)]. Eine 1,5-Hydridverschiebung erzeugt **203**, das zu dem beobachteten Dihydropyranprodukt cyclisiert.



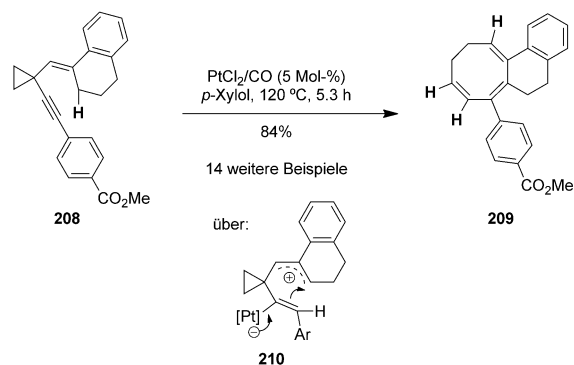
Eine neue Richtung schlug das Alkin-Gold-System in der Cyclisierung des etherverbrückten Enins **204** ein, über die



**Schema 28.** Bildung exocyclischer Allene über eine Reaktionskaskade.

eine Gruppe unter der Leitung von Malacria, Gandon und Fensterbank im Jahr 2010 berichtete (Schema 28).<sup>[72]</sup> Ein kationischer Goldphosphankomplex katalysierte die Umwandlung in das allensubstituierte Tetrahydrofuran **205**, das in hervorragender Ausbeute erhalten wurde. Deuterierungsexperimente offenbarten den Transfer des fett gedruckten Wasserstoffatoms und schließen intermolekulare Verteilungsprozesse aus. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit einer Enicyclisierung, die ausgehend von **206** den kationischen Goldvinylkomplex **207** erzeugt. Eine von der Au-C-Bindung ausgelöste 1,5-Hydridverschiebung führt dann zum beobachteten Allenprodukt. Diese Kaskade ist insofern ungewöhnlich, als die Cyclisierung der Hydridverschiebung vorausgeht. Die Hydridverschiebung selbst kann als eine umgepolte Version des Protodesaurierungsschritts angesehen werden, der  $\text{Au}^+$ -katalysierte Cyclisierungen üblicherweise abschließt.

Liu und Mitarbeiter erhielten mit einem Alkin als Hydridakzeptor komplexere Produkte, als sie im Jahr 2010 anellierte Cyclooctatriene synthetisierten (Schema 29).<sup>[73]</sup> Erhitzen des 1,4-Enins **208** in Gegenwart von  $\text{PtCl}_2/\text{CO}$  als Katalysator führte in hoher Ausbeute zu **209**. Die Kombination von  $\text{PtCl}_2$  und CO war notwendig, weil andere bekannte Katalysatorsysteme mit Pt, Pt/Cu und Au nur geringe Umsätze oder Produktgemische ergaben. Verschiedene Substrate

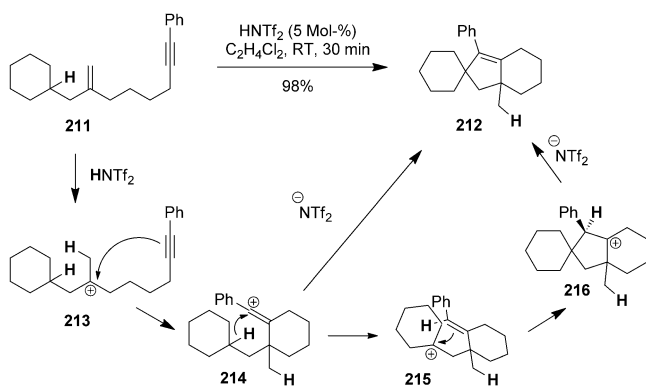


**Schema 29.** Hydridtransfer auf ein Alkin mit anschließender Ringerweiterung.



mit elektronenschiebenden und -ziehenden Substituenten wurden in ähnlich guten Ausbeuten cyclisiert. Ein in Allylstellung deuteriertes Substrat lieferte Produkte mit gleichmäßig über die drei vinylischen Positionen des Cyclooctatrienrings verteilter Deuterierung. Der erste Schritt im vorgeschlagenen Mechanismus ist die Bildung des Platinalkin-komplexes von **208**. Nach einer 1,5-Hydridverschiebung zum zwitterionischen Komplex **210** greift das Platinvinylfragment das Allylkation an, und es entsteht ein neutraler Carbenkomplex. Eine anschließende Ringerweiterung liefert nach mehreren Schritten das beobachtete Produkt. Die Rolle des CO im Katalysatorsystem ist nicht genau bekannt, möglicherweise stabilisiert es den Platinkomplex in dem unpolaren Lösungsmittel unter den hohen Reaktionstemperaturen.

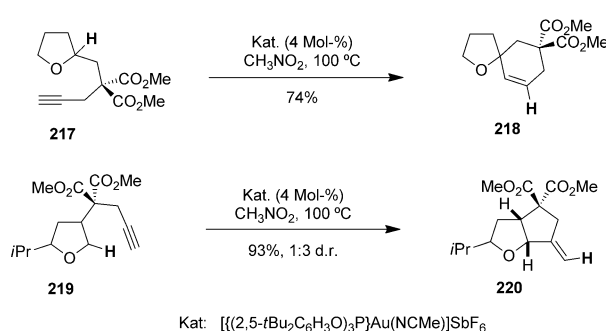
Im Jahr 2010 fanden Jin, Yamamoto und Mitarbeiter, dass nichtaktivierte Enine in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten durch HOTf oder HNTf<sub>2</sub> katalytisch cyclisiert werden können (Schema 30).<sup>[74]</sup> Die Reaktion mit HNTf<sub>2</sub> beginnt mit der



Schema 30. Brønsted-Säure-katalysierte Alkyl-C-H-Funktionalisierung.

Protonierung des Alkens **211**. So entsteht **213**, dessen Kation- $\pi$ -Cyclisierung **214** liefert. Hier geben die Autoren nun einem konzertierten Mechanismus den Vorzug, bei dem NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> an das Vinylkation koordiniert und durch die Deprotonierung an der Methin-C-H-Bindung eine Cyclisierung auslöst. Dieser Schritt würde direkt zum beobachteten Produkt **212** führen. Als Alternative wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, in dem **214** eine 1,5-Hydridverschiebung unter Bildung des Carbokations **215** eingeht. Eine weitere Kation- $\pi$ -Cyclisierung mit anschließender Deprotonierung von **217** würde dann das Produkt erzeugen. Der Deprotonierungsschritt in diesem Mechanismus ist deutlich wahrscheinlicher in Anbetracht der pK<sub>s</sub>-Werte, doch der neuartige konzertierte Mechanismus, den die Autoren auch vorgeschlagen haben, könnte eine zusätzliche Stabilisierung vermitteln. Ein computerchemischer Vergleich der beiden Mechanismen erscheint daher lohnenswert.

Im Jahr 2010 untersuchten Gagosz und Mitarbeiter goldkatalysierte Cyclisierungen von Ether-Alkin-Systemen mit sowohl terminalen als auch internen Alkinen (Schema 31).<sup>[75]</sup> Sie beschäftigten sich zunächst mit dem Substrat **217** und mussten feststellen, dass die zuvor beschriebenen Platinkatalysatoren für Ether-Alkin-Systeme dieses ebenso wenig

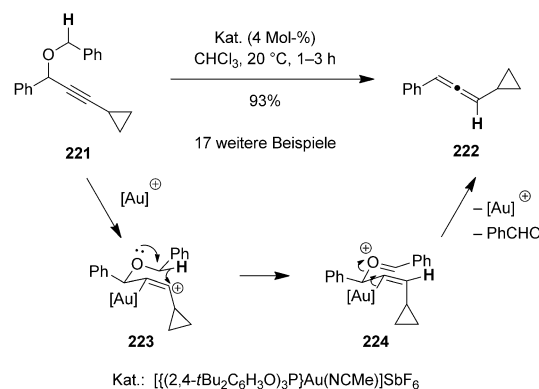


Schema 31. Gold(I)-katalysierte Cyclisierung von Alkinen mit angeknüpften Etherfunktionen.

umsetzten wie einfache Goldsalze. Die Kombination von Goldkatalysatoren mit sperrigen Phosphan- oder Phosphinitliganden und dem Lösungsmittel Nitromethan wandelte dagegen **217** effizient in den spirocyclischen Ether **218** um. Gestützt auf Deuterierungsstudien schlugen sie eine 1,5-Hydridverschiebung auf das durch Gold aktivierte Alkin vor.

In Substraten mit terminalen Alkineneinheiten geht das Acetylenproton keine 1,2-Verschiebung ein, was die Bildung eines Goldvinylidinintermediats ausschließt. Entsprechende Substrate mit vielfältigen Substitutionsmustern und Geometrien wurden erfolgreich cyclisiert, darunter auch **219**. Bei internen Alkinen ist ein elektronenziehender Substituent erforderlich.

Dieselbe Gruppe synthetisierte im Jahr 2010 in entsprechender Weise auch Allene aus Benzylpropargylethern über eine 1,5-Hydridverschiebung.<sup>[76]</sup> Als typisches Beispiel zeigt Schema 32 die Umwandlung von **221** in das Allen **222**, die bei

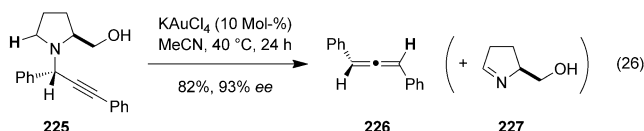


Schema 32. Katalytische von Allensynthese mithilfe eines anhängenden Hydriddonors.

Anwendung ihres kationischen Goldphosphinitkatalysators unter sehr milden Bedingungen erfolgte und ausgezeichnete Ausbeuten ergab. Allene mit Ester-, Ether- und aromatischen Substituenten wurden allgemein in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. Bei der Entwicklung dieser Reaktion sahen die Autoren die 1,5-Hydridverschiebung von der benzyli-schen Position des zunächst gebildeten Addukts **223** voraus, die zu dem Oxoniumion **224** mit dem mittlerweile vertrauten Goldvinylfragment führt. Die Abspaltung von Benzaldehyd

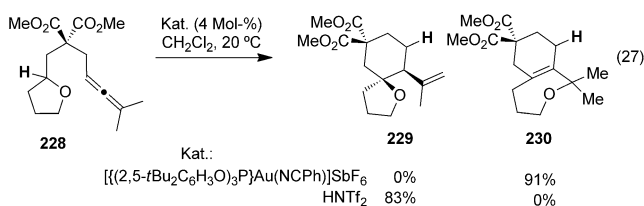
aus **224** ergibt das Produkt und setzt den kationischen Goldkatalysator frei. Deuterierungsexperimente stützen diesen Reaktionsverlauf. Ein möglicher Chiralitätstransfer wurde in dieser Zuschrift nicht untersucht.

Vor Gagosz' Allensynthese aus Benzylpropargylethern war die verwandte Bildung von Allenen aus Propargylaminen schon durch eine Reihe von Gruppen erforscht worden.<sup>[77]</sup> Aufbauend auf den bahnbrechenden Ergebnissen von Nakamura und Mitarbeitern, die die ersten Beispiele für diese Reaktion vorstellten,<sup>[77a]</sup> entwickelten Che et al. eine asymmetrische goldkatalysierte Allensynthese ausgehend von den entsprechenden Propargylaminen [z.B. **225**→**226** in Gleichung (26)].<sup>[77b]</sup> Der vorgeschlagene Mechanismus umfasst



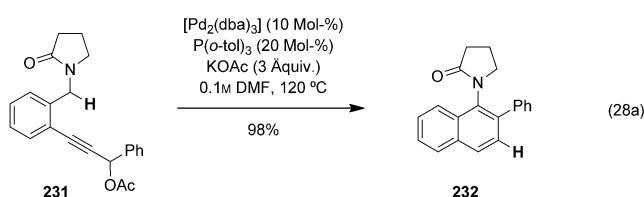
die Aktivierung des Alkins durch den Goldkatalysator mit anschließender 1,5-Hydridverschiebung. Die Eliminierung des Imins **227** führt dann unter effizientem Chiralitätstransfer zu hoch enantiomerenangereicherten Allenen. Zunächst wurde nur die enantioselective Bildung von Diaryllallen beschrieben, diese Einschränkung wurde in Folgearbeiten aber aufgehoben. Auch Silber- und Zinkverbindungen waren als Katalysatoren dieser Umwandlung geeignet.<sup>[77]</sup>

Im Jahr 2011 nutzten Gagosz und Bolte Allene als Hydridakzeptoren bei der Cyclisierung von **228** und ähnlichen Etherdonoren [Gleichung (27)].<sup>[78]</sup> Nach einer Reaktion bei



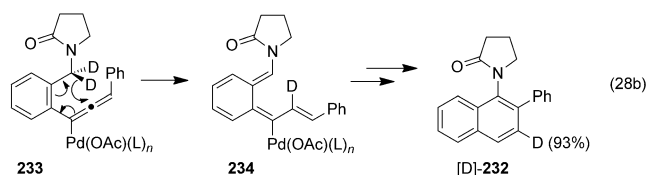
20 °C in Gegenwart katalytischer Mengen an HNTf<sub>2</sub> wurde der spirocyclische Ether **229** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten, wohingegen der in früheren Studien verwendete kationische Goldkomplex eine zusätzliche Umlagerung unter Bildung des bicyclischen Ethers **230** auslöste. Deuterierungsstudien stützen einen Mechanismus mit 1,5-Hydridverschiebung ähnlich wie bei den Alkinssystemen.

Liang und Mitarbeiter erweiterten das Spektrum von Alkin-Akzeptorsystemen im Jahr 2011 durch die palladiumkatalysierte Synthese von Amidonaphthalinen [Gleichung (28a)].<sup>[79]</sup> Bei dieser Umwandlung lagert sich **231** unter Abspaltung von Acetat in das Naphthalinderivat **232** um, das in ausgezeichneter Ausbeute erhalten wurde. Die Ausbeuten

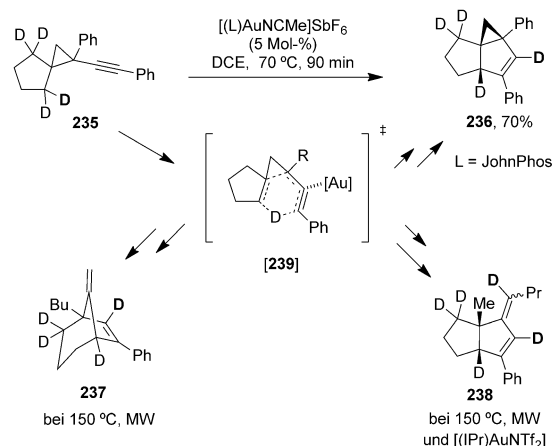


hängen stark von den elektronischen Eigenschaften des Substituenten der Propargyleinheit ab. Erstaunlicherweise reagierten Amide und Sulfamide viel bereitwilliger als Amine, obwohl sie schlechtere Hydridendonoren sind.

Die Autoren geben von einer sigmatropen 1,5-Wasserstoffverschiebung im Intermediat **233** aus, bei der im Markierungsexperiment [Gleichung (28b)] ein benzyliches Deuterid wie abgebildet transferiert wird.



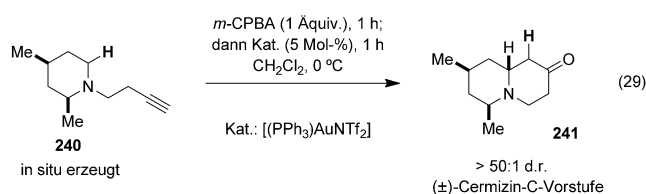
Viele der bisher besprochenen Aktivierungsstrategien versuchen, das Hydridakzeptorvermögen des Alkins auf elektronischem Weg zu erhöhen. Barluenga, Ballesteros und Mitarbeiter griffen in einer Untersuchung im Jahr 2012 auf strukturelle Faktoren zurück, um die Hydridverschiebung in nicht elektronisch aktivierten Systemen zu begünstigen (Schema 33).<sup>[80]</sup> Durch Erhitzen von **235**, in dem die Alkin-



**Schema 33.** Diverse C-H-Funktionalisierungskaskaden eines Alkins mit eingeschränkter struktureller Flexibilität.

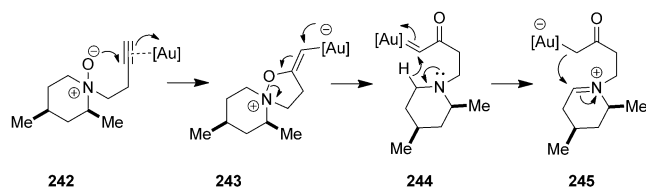
einheit über eine Cyclopropanbrücke angebunden ist, in Gegenwart eines kationischen Gold-Johnphos-Katalysators entsteht **236** in guter Ausbeute, insgesamt über die Funktionalisierung einer Alkan-C-H-Bindung. Unter leicht abweichenden Bedingungen können Produkte aus zwei anderen Strukturklassen erhalten werden (**237** und **238**). Die Cyclopropanbrücke erfüllt zwei Zwecke: Sie bringt die Methylen-C-H-Bindung näher an das Alkin, und sie stabilisiert den Übergangszustand des 1,5-Hydridtransfers ([**239**]). In [**239**] ist der Hydridtransfer gekoppelt mit der Öffnung des vierfach substituierten Cyclopropan unter Freisetzung von Ringspannung. [**239**] wurde als ein gemeinsamer Übergangszustand auf dem Weg zu allen drei Produktklassen vorgeschlagen, und die divergierenden Reaktionspfade wurden im Detail diskutiert.

Nach ihrer Entdeckung, dass  $\alpha$ -Oxogoldcarbene durch Oxidation angebundener N-Oxide erzeugt werden können, entwarfen Zhang und Mitarbeiter eine Methode zum Aufbau von Piperidonen über eine Hydridverschiebung [Gleichung (29)].<sup>[81a]</sup> Der Nutzen dieser Umwandlung zeigte sich in



einer eleganten Totalsynthese von (±)-Cermizin C. Das leicht zugängliche Alkynylpiperidin **240** wurde mit *m*-CPBA zu dem entsprechenden N-Oxid **242** oxidiert, das sich anschließend in Gegenwart eines kationischen Gold(I)-Komplexes in **241** umlagerte. Die Desoxygenierung dieser Vorstufe führte dann zu (±)-Cermizin C.

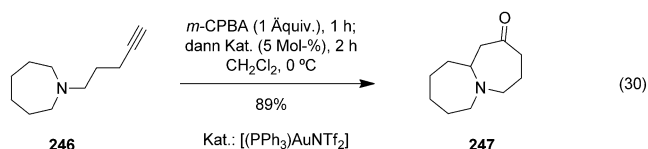
Zunächst schlugen die Autoren den in Schema 34 gezeigten Mechanismus vor. Für den Transfer des Sauerstoff-



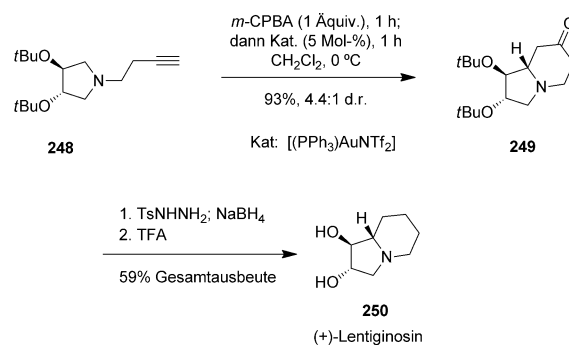
**Schema 34.** Vorgeschlagene 1,5-Hydridverschiebung zu einem Goldcarbenakzeptor.

atoms auf die Alkineinheit wurde ein  $\text{Au}^{\text{I}}$ -vermittelter Prozess vorgeschlagen, der über das Intermediat **243** zu dem  $\alpha$ -Oxogoldcarben **244** führt. Dieses Schlüsselintermediat geht eine 1,6-Hydridverschiebung vom Amin auf das elektrophile Goldcarben ein, die das Zwitterion **245** liefert. Diese Verbindung cyclisierte dann stereospezifisch und in guter Ausbeute zu **241** (63 %, einschließlich der Bildung von **240** durch N-Alkylierung).

Zhangs Gruppe etablierte auch homologe Alkynylamine als geeignete Substrate für dieselbe Umwandlung und gelangte so zu analogen Produkten wie **247** mit größeren Ringen [Gleichung (30)].<sup>[81b]</sup> Im Allgemeinen werden die Azepinone



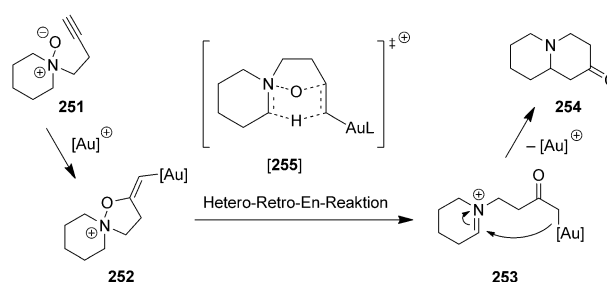
in höheren Ausbeuten erhalten als die entsprechenden Piperidinone, was den weithin beobachteten Trend der Hydrid-donorfähigkeit der Stammamine widerspiegelt. Der vorgeschlagene Mechanismus würde allerdings eine weniger übliche 1,7-Hydridverschiebung zur Bildung der siebengliedrigen Ringe erforderlich machen. Später wurde diese Methode in



**Schema 35.** Totalsynthese von (+)-Lentiginosin.

der stereoselektiven Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Lentiginosin (**250**), eines biologisch aktiven Azazuckers, angewendet (Schema 35).<sup>[81c]</sup> Das leicht zugängliche Butinylpyrrolidin **248** wurde einer Umsetzung unterzogen, die an die Synthese von Cermizin erinnert. *tert*-Butyl-Schutzgruppen ergaben die höchsten Diastereoselektivitäten bei der Bildung von **249**. Doch auch die Entstehung des Nebendiastereomers war akzeptabel; es konnte parallel in das Epimer des Naturstoffs umgewandelt werden.

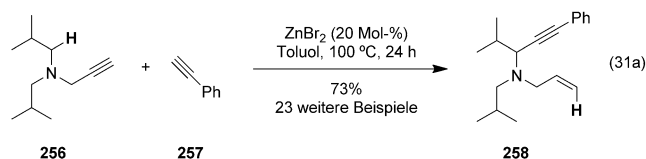
Im Jahr 2012 cyclisierten Gong und Mitarbeiter ein vergleichbares Amin-Alkin-System in einem ähnlichen Prozess mithilfe von 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid und  $\text{MsOH}$ .<sup>[81d]</sup> Weil in Gongs System das postulierte Goldcarbenintermediat nicht gebildet werden kann, scheint es, dass diese Cyclisierungen nach einem alternativen Mechanismus ablaufen können. Zur gleichen Zeit stellten Zhang und Houk einen revidierten Mechanismus für das Au-katalysierte System vor, der sich sowohl auf DFT-Rechnungen als auch auf Deuterierungsstudien an einem Originalsubstrat aus Zhangs Studie aus dem Jahr 2009 stützte (Schema 36).<sup>[81e]</sup> Demnach erfolgt der interne Redoxschritt über den ungewöhnlichen Hetero-Retro-En-Übergangszustand **[255]**.



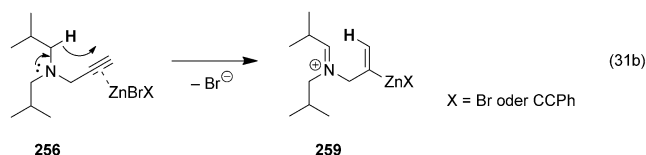
**Schema 36.** Mechanismus mit konzentrierter C-H-Funktionalisierung und N-O-Spaltung.

Sugiishi und Nakamura berichteten im Jahr 2012 über eine zinkkatalysierte dehydrierende Kreuzkupplung von Alkinen mit Aminen, wobei ein angebundenes Alkin bei einer 1,5-Hydridverschiebung als internes Oxidationsmittel diente [Gleichung (31a)].<sup>[82]</sup> Beim Erhitzen sperriger Dialkylpropargylamine wie **256** mit Phenylacetylen in Gegenwart

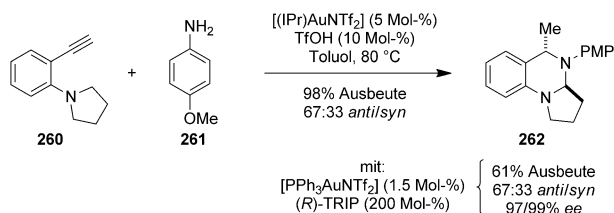
von  $\text{ZnBr}_2$  als Katalysator wurden die  $\alpha$ -alkinylierten Allylamine **258** in guten Ausbeuten erhalten.



Für den Hydridverschiebungsschritt, der aus **256** das Allyliminiumion **259** erzeugt, wurde eine Aktivierung des  $\pi$ -Systems des angebundenen Alkins durch  $\text{Zn}^{2+}$  vorgeschlagen [Gleichung (31b)]. Ähnlich wie die Bildung von Allenen aus Propargylaminen [Gleichung (26)]<sup>[77]</sup> ist diese Arbeit bemerkenswert, weil sie zeigt, dass vergleichsweise milde Nicht-Edelmetall-Lewis-Säuren endständige Alkine für Hydridtransferprozesse aktivieren können.



Bis vor kurzem wurden die Iminderivate, die für Cyclisierungen unter Hydridverschiebung zur Aminabildung erforderlich sind, durch Kondensation eines Amins mit einem geeigneten Aminoaldehyd erzeugt. Im Jahr 2013 entdeckten Gong und Mitarbeiter einen alternativen Weg: Sie stellten die Imin-Hydridakzeptoren über eine goldkatalysierte Markownikow-Hydroaminierung von Alkinen her (Schema 37).<sup>[83]</sup>



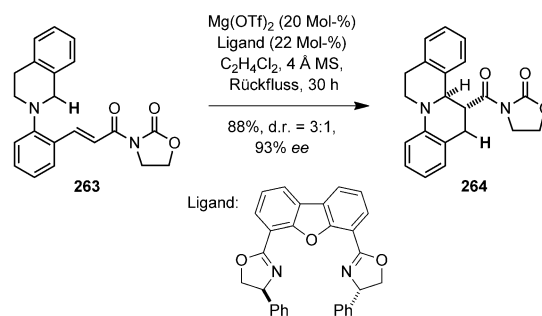
**Schema 37.** Tandemsequenz aus Hydroaminierung und Cyclisierung mit *tert*-Amino-Effekt.

Dieser Ansatz versetzte sie in die Lage, aus dem von **260** abgeleiteten Imin und *p*-Methoxyanilin das Produkt **262** zu bilden, wobei der Goldcarbenkomplex  $[(\text{IPr})\text{AuNTf}_2]$  und TfOH die optimale Katalysatorkombination darstellten. Sie erkannten auch, dass diese Reaktion hoch enantioselektiv ausgeführt werden kann, in ihren ersten Studien waren dazu aber noch zwei Äquivalente eines teuren chiralen Phosphorsäurederivats notwendig. Interessanterweise scheint die Diastereoselektivität für ein gegebenes Substrat unabhängig von Katalysator oder *ee* zu sein. Demnach könnte die Enantioselektivität aus dem Ringschlussschritt resultieren, und nicht aus dem Hydridverschiebungsschritt, wie in den bahnbrechenden mechanistischen Studien der Gruppen von Reinhardt<sup>[19b]</sup> und Akiyama<sup>[86]</sup> (Schema 39) zu verwandten Systemen. Ein enantioselektivitätsbestimmender Hydridtrans-

ferschritt würde beide Stereozentren auf einmal festlegen und voraussichtlich zu wenigstens leicht abweichenden d.r.-Werten für verschiedene Katalysatoren führen.

### 3.6. Katalytische enantioselective C-H-Funktionalisierungen

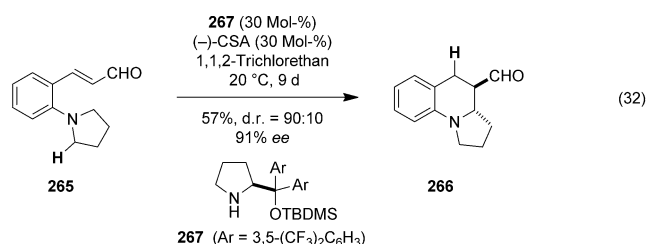
Im Jahr 2009 berichtete unsere Gruppe über die erste erfolgreiche katalytische enantioselective C-H-Funktionalisierung durch intramolekulare Hydridverschiebung und Ringschluss (Schema 38).<sup>[84]</sup> Frühere Versuche (siehe



**Schema 38.** Erstes Beispiel einer katalytischen enantioselectiven Variante.

Schema 14) waren an der Umkehrbarkeit des Ringschluss-Schritts in Gegenwart stark Lewis-saurer Katalysatoren gescheitert. Wir vermuteten, dass die unerwünschte Rückreaktion durch die Verwendung nur einer aktivierenden Gruppe an der Hydridakzeptoreinheit zurückgedrängt werden könnte. Ein Substrat mit Oxazolidinoneinheit (**263**) erwies sich als zweckdienlich: Nach Erhitzen mit einem chiralen Magnesium(II)-DBFox-Komplex in siedendem 1,2-Dichlorethan wurde das Produkt **264** in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselectivität, allerdings mit nur mäßiger Diastereoselektivität erhalten.

Kim und Mitarbeitern gelang die erste organokatalytische enantioselective Kaskade aus 1,5-Hydridverschiebung und Cyclisierung über einen Iminium-Reaktionspfad [Glei-

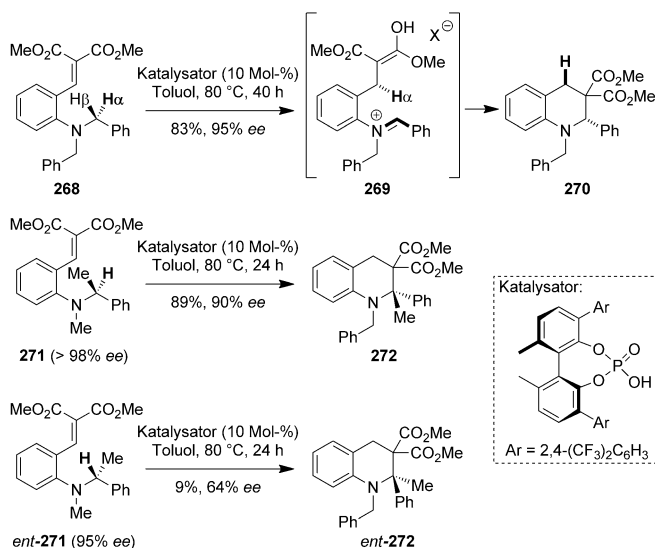


chung (32)].<sup>[85]</sup> Tertiäre Aminobenzaldehyde wurden unter Anellierung in Tetrahydrochinoline umgewandelt, wobei ausgezeichnete Enantioselectivitäten und gute Diastereoselektivitäten erzielt wurden (z.B. **265**→**266**). Es ist bemerkenswert, dass diese Umlagerungen bei Raumtemperatur ablaufen, obgleich die Hydridakzeptoreinheit nur eine aktivierende Gruppe trägt; allerdings sind lange Reaktionszeiten



erforderlich. Das saure Additiv hat einen starken Einfluss auf die Enantioselektivität, und (–)-Camphersulfonsäure (CSA) lieferte die besten Resultate.

Akiyama et al. beschrieben eine weitere asymmetrische Variante eines intramolekularen Redoxprozesses (Schema 39).<sup>[86]</sup> Mithilfe eines chiralen Phosphorsäurederi-

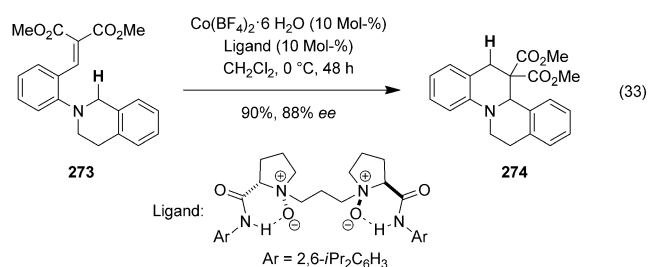


**Schema 39.** Durch ein chirales Phosphorsäurederivat katalysierte asymmetrische Variante.

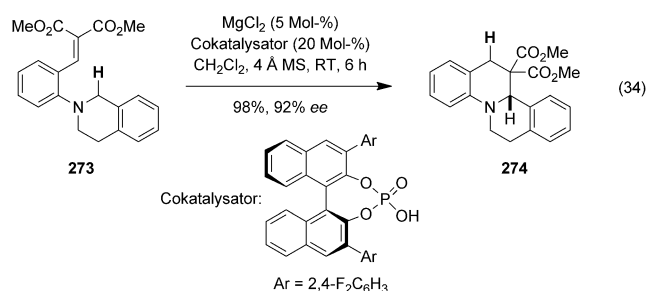
vats konnten Substrate wie **268** mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten in die entsprechenden Tetrahydrochinoline **270** umgewandelt werden. Substrate wie Isochinolin oder Pyrrolidin, deren Aminfunktion in ein Ringsystem eingebunden ist, ergaben allerdings nur geringe Enantioselektivitäten. Informationen über den enantioselektivitätsbestimmenden Schritt dieser Umwandlung lieferte eine Reihe detaillierter Studien. Interessanterweise wird die Enantioselektivität nicht durch den Ringschluss Schritt bestimmt, sondern durch die selektive Aktivierung eines der beiden enantiotopen Protonen im Ausgangsmaterial ( $H_\alpha$  oder  $H_\beta$ ). Dieses Ergebnis ist in Einklang mit Studien von Reinhardt et al.<sup>[196]</sup> sie fanden, dass nichtracemische Substrate stereospezifische Umlagerungen eingehen („Chiralitätsgedächtnis“). Das kationische Intermediat **269** nimmt eine helical-chirale Konformation ein und wahrt dadurch die stereochemischen Charakteristika. Ein Versuch mit hoch enantiomerenangereichertem **271** als Ausgangsmaterial stützte diese Interpretation. Unter den für achirale Substrate bewährten Reaktionsbedingungen wurde das Tetrahydrochinolin **272** in guter Ausbeute und mit 90 % *ee* erhalten. Um eine ungünstige Kombination zu testen, wurde *ent*-**271** unter identischen Bedingungen mit demselben Katalysator behandelt; dabei entstand *ent*-**272** in nur 9 % Ausbeute mit 64 % *ee*.

Eine Studie von Feng und Mitarbeitern beschreibt die katalytische enantioselektive Umlagerung von Alkylidenmalonaten wie **273** [Gleichung (33)].<sup>[87a]</sup> Ein chiraler Cobalt(II)-Katalysator wandelt diese Substrate schon bei 0 °C

hoch enantioselektiv und in hohen Ausbeuten in Produkte wie **274** um.



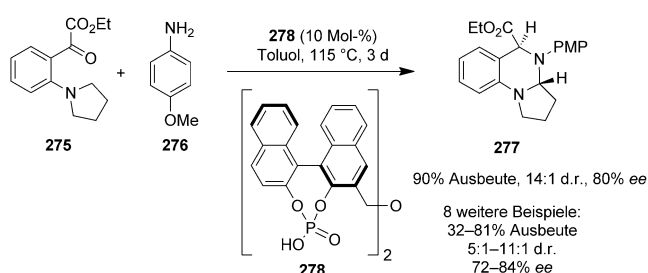
Luo et al. verbesserten dieses Verfahren anschließend durch den Einsatz einer Kombination aus Magnesium(II)-chlorid und einem chiralen Phosphorsäurederivat [Gleichung (34)].<sup>[87b]</sup> Im Verhältnis 1:4 lieferten diesen beiden



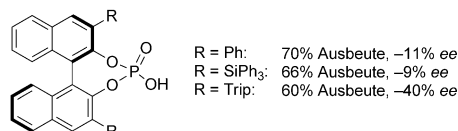
Katalysatorkomponenten die besten Enantioselektivitäten. Das entsprechende chirale Magnesiumbisposphat war auch katalytisch aktiv, ergab interessanterweise aber nur racemisches Produkt. In Einklang mit den Ergebnissen von Akiyama et al. belegten Deuterierungsstudien, dass die 1,5-Hydridverschiebung suprafacial abläuft und dass der enantioselektivitätsbestimmende Schritt nicht der Ringschluss, sondern der Hydridtransfer ist. Dieser Aspekt des Reaktionsmechanismus wurde durch eine computerchemische Untersuchung bestätigt. Als aktiver Katalysator wurde ein 1:1-Komplex aus Magnesium(II)-chlorid und dem chiralen Phosphorsäurederivat identifiziert.

Bei Studien zur Entwicklung einer enantioselektiven Variante der redoxneutralen Amination nach Akiyama und Seidel<sup>[52]</sup> führten Gong und Mitarbeiter (2-Aminophenyl)-ketoester als neues Donor-Akzeptor-System ein (Schema 40).<sup>[88]</sup> Für die Reaktion von **275** mit *p*-Anisidin (**276**) zu dem Amination **277** wird derselbe Mechanismus vorgeschlagen wie für die analoge Kondensation mit 2-Aminobenzaldehyden. Mit der Bisphosphorsäure **278** als Katalysator wurde **277** nach dreitägigem Erhitzen in hoher Ausbeute, d.r. und *ee* erhalten. Die Verwendung von Monophosphorsäuren anstelle von **278** ergab deutlich niedrigere Ausbeuten und *ee*-Werte. Berücksichtigt man die hohe Reaktionstemperatur, so bescheinigt der erzielte Höchstwert von 84 % *ee* dem Katalysator **278** eine beachtliche Selektivität.

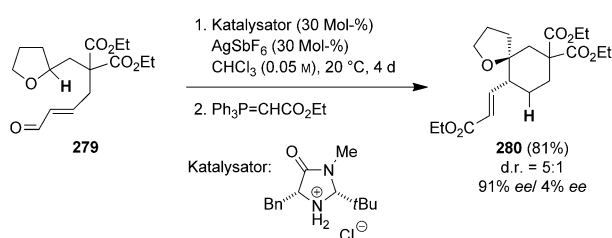
Angeregt durch die Arbeiten der Gruppen um Sames und Kim entwickelten Tu und Mitarbeiter eine katalytische enantioselektive Synthese von spirocyclischen Ethern (Schema 41).<sup>[89]</sup> Unter Iminiumkatalyse wurde die racemische



Resultate für 277 mit anderen Katalysatoren:



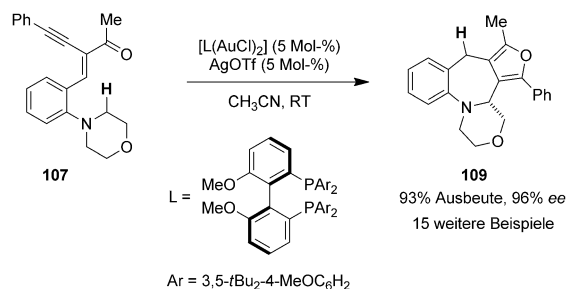
**Schema 40.** Enantioselective Cyclisierung von  $\alpha$ -Iminoestern.



**Schema 41.** Enantioselective Bildung spirocyclischer Ether.

Verbindung **279** in zwei Stufen zu **280** umgesetzt; neben einer guten Ausbeute und Diastereoselektivität wurde dabei auch eine ausgezeichnete Enantioselectivität für das Hauptdiastereomer erzielt. Der Zusatz von Silberhexafluorantimonat erwies sich als unerlässlich, denn der Austausch von Chlorid gegen Hexafluorantimonat erhöht die Elektrophilie des Iminiums und somit seine Wirkung als Hydridakzeptor. Racemische Ausgangsmaterialien lieferten in vielen Fällen hoch enantiomerenangereicherte Produkte in hervorragenden Ausbeuten. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass die Enantioselectivität durch den Ringschlusschritt bestimmt wird oder dass eine dynamische kinetische Racematspaltung auftreten könnte.

Auf der Grundlage ihrer in Gleichung (14b) gezeigten Reaktion entwickelten Zhang und Mitarbeiter eine enantioselective Variante mit kationischen Diphosphandigold(I)-Komplexen als Katalysatoren (Schema 42).<sup>[90]</sup> Die Behand-

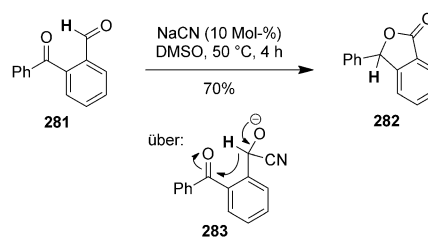


**Schema 42.** Enantioselectiver Gold(I)-katalysierter Prozess.

lung des Alkin-Keton-Akzeptor-Substrats **107** mit einem (AuCl)<sub>2</sub>-Präkatalysator und einer katalytischen Menge an AgOTf oder AgBF<sub>4</sub> führte in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselectivität zu dem furanellierten Benzazepin **109**. Derartige Reaktionen laufen bei Raumtemperatur ab und sind üblicherweise in weniger als 24 h beendet (sofern AgOTf eingesetzt wird).

### 3.7. Weniger übliche Hydridverschiebungen und Substrate

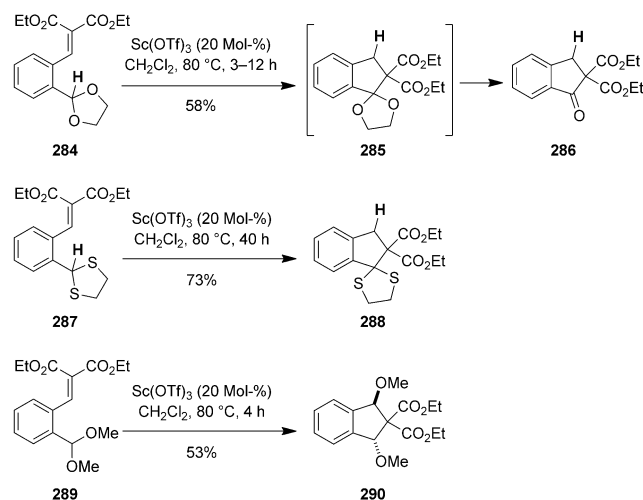
Eine der wenigen durch einen 1,4-Hydridtransfer ausgelöste Reaktionskaskade wurde von Schmalz et al. vorgestellt (Schema 43).<sup>[91]</sup> Ketoaldehyde wie **281** werden unter milden



**Schema 43.** Lactonbildung über 1,4-Hydridtransfer.

Bedingungen in Lactone wie **282** umgewandelt, wobei Natriumcyanid katalytisch wirkt und, wie in der Cannizzaro- oder Tishchenko-Reaktion, ein Mechanismus über das Intermediat **283** beschränkt wird. Die Reaktion ist auf ein Spektrum an aromatischen Ketoaldehyden anwendbar und wurde in einer Synthese des Naturstoffs Pestalalacton genutzt. Interessanterweise läuft der Prozess auch unter photochemischen Bedingungen ohne Katalysatorzusatz ab, wobei er wahrscheinlich einem anderen Mechanismus folgt.

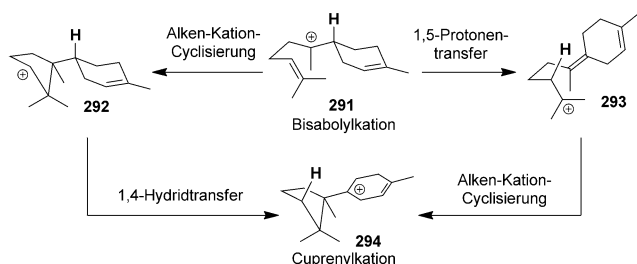
Alajarin, Vidal und Mitarbeiter berichteten über eine interessante Reaktionssequenz aus 1,4-Hydridverschiebung und Ringschluss mit (Thio)Acetalen als Hydridendonoren (Schema 44),<sup>[92]</sup> die durch Scandiumtriflat effizient katalysiert wird. Ausgehend von dem Acetal **284** wurde das erste Um-



**Schema 44.** (Thio)Acetale als Donoren in 1,4-Hydridverschiebungen.

lagerungsprodukt **285** nicht isoliert, denn unter den Reaktionsbedingungen entsteht direkt das hydrolysierte Produkt **286**. Dagegen war das Thioacetal **288** unter den Reaktionsbedingungen stabil. Im Fall des acyclischen Acetals **289** war ein Methoxytransfer unter Bildung von **290** gegenüber dem Hydridtransfer begünstigt. Die analoge Reaktion wurde auch für acyclische Thioacetale beobachtet.

Tantillo et al. zeigten in einer Studie, dass für Reaktionen, die über Hydridtransferschritte zu verlaufen scheinen, in besonderen Fällen alternative, energetisch günstigere Reaktionspfade verfügbar sein können (Schema 45).<sup>[93]</sup> Man geht

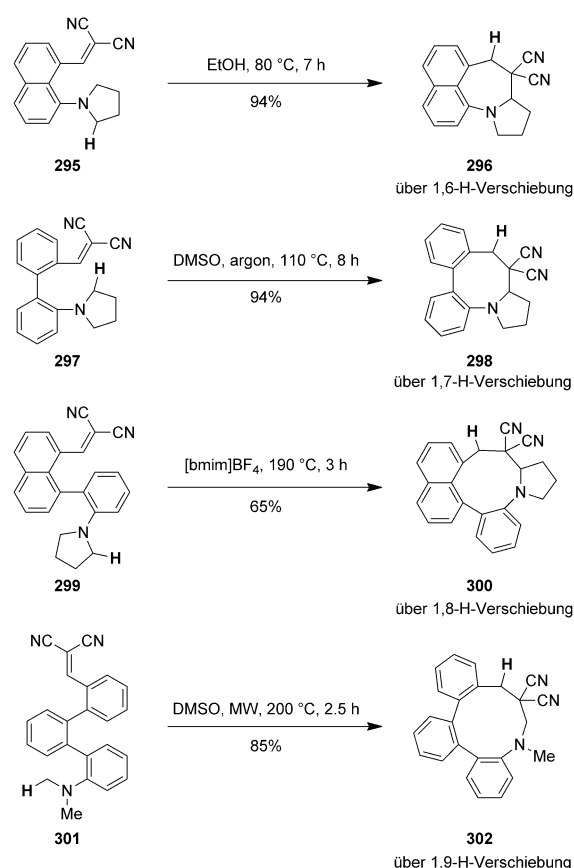


**Schema 45.** 1,5-Protonentransfer als energetisch günstigere Alternative zu einer 1,4-Hydridverschiebung.

allgemein davon aus, dass im Zuge der Umwandlung von Farnesylidiphosphat in Trichodien das Bisabolykation (**291**) zum Cuprenylkation (**294**) umlagert, für dessen Bildung zuvor ein Pfad über **292** mit anschließendem 1,4-Hydridtransfer vorgeschlagen worden war. Für **292** konnte jedoch kein Energieminimum gefunden werden, weil seine Bildung mit einer asynchronen, aber konzertierten 1,2-Methylverschiebung einhergehen würde, die zu einem anderen tertiären Carbokation führt. Der energetisch günstigste Pfad von **291** zu **294** verläuft hingegen über einen 1,5-Protonentransfer zu **293**, gefolgt von einer Alken-Kation-Cyclisierung.

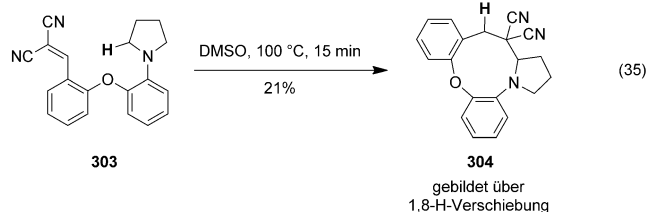
In einer Reihe von Veröffentlichungen erweiterten Mátyus und Mitarbeiter den *tert*-Amino-Effekt in bemerkenswerter Weise, um mittlere Ringe aufzubauen, die auf anderem Weg schwer zugänglich sind (Schema 46).<sup>[94]</sup> Die Brücke zwischen Hydriddonor und -akzeptor wurde durch Hinzufügen  $sp^2$ -hybridisierter Kohlenstoffatome systematisch verlängert, und in vielen Fällen wurden Produkte mit mittelgroßen Ringen in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. Auch wenn alternative Reaktionspfade nicht immer ausgeschlossen werden können, ist die Bildung von sieben- bis zehngliedrigen Ringen doch in Einklang mit 1,6-, 1,7-, 1,8- und 1,9-Hydridtransfers. Für das Dimethylamin-Analogon von **295** zeigten die Autoren mithilfe von Deuterierungsexperimenten, dass der Hydridtransfer intramolekular abläuft und der geschwindigkeitsbestimmende Reaktionsschritt zu sein scheint.

Mátyus und Mitarbeiter beschrieben auch eines von wenigen Beispielen, bei dem ein neungliedriger Ring anscheinend über einen 1,8-Hydridtransfer gebildet wird [Gleichung (35)]. Kurzes Erhitzen des Diarylethers **303** in DMSO führte zu dem Produkt **304**, das Röntgen-kristallographisch charakterisiert werden konnte, aber, vermutlich aufgrund



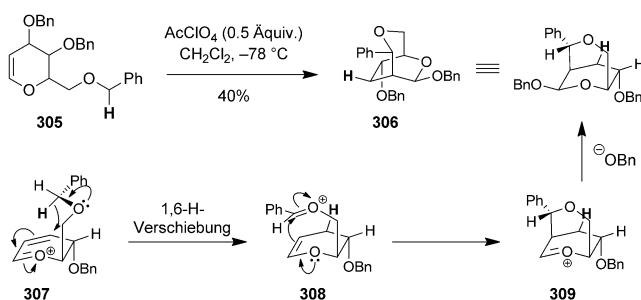
**Schema 46.** Synthese mittelgroßer Ringe über H-Transfer.

mangelhafter Beständigkeit, nur in vergleichsweise geringer Ausbeute erhalten wurde.<sup>[95]</sup>

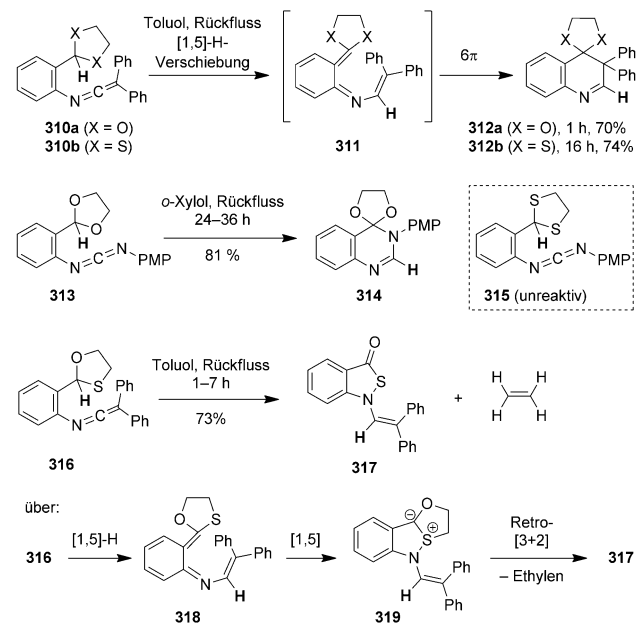


Über eine bemerkenswerte Umlagerung berichteten Lehmann, Steel und Mitarbeiter (Schema 47).<sup>[96]</sup> Die Behandlung des Glykals **305** mit Acetylperchlorat bei tiefen Temperaturen ergab anstelle des erwarteten Glykaldimers die bicyclische Verbindung **306** als Hauptprodukt. Diese Beobachtung erklärten die Autoren folgendermaßen: Unter Einwirkung von Acetylperchlorat entsteht aus **305** zunächst das Oxocarbenium **307** durch Abspaltung des Benzyl-oxidanions. Ein anschließender 1,6-Hydridtransfer führt zu dem Oxocarbenium **308**, das über einen Ringschluss das bicyclische Oxocarbenium **309** bildet. Schließlich wird **309** von dem Benzyloxidation abgefangen, und es resultiert das Produkt **306**.

Alajarin und Mitarbeiter stellten in einer Reihe von Veröffentlichungen die Hydriddonorfähigkeit von 1,3-Di-



**Schema 47.** Bildung einer bicyclischen Verbindung über einen 1,6-Hydridtransfer.

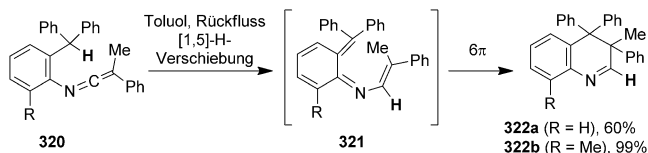


**Schema 48.** Redoxprozesse mit 1,3-Dioxolanen, -Dithiolanen und -Oxothiolanen.

oxolanen, -Dithiolanen und -Oxothiolanen heraus (Schema 48).<sup>[97]</sup> Das Erhitzen von **310** in siedendem Toluol führte über Kaskaden aus 1,5-H-Verschiebung und 6 $\pi$ -Elektrocyclisierung zu den Produkten **312**. Dabei reagiert das Dioxolan **310a** deutlich schneller als das entsprechende Dithiolan **310b**. Neben Ketenimininen konnten auch Carbodiimide als Akzeptoren eingesetzt werden (z. B. **313**  $\rightarrow$  **314**). Dies machte allerdings harschere Bedingungen erforderlich, und das entsprechende 1,3-Dithiolan **315** konnte nicht umgesetzt werden. Doch eine scheinbar kleine Modifikation, der Einsatz des 1,3-Oxothiolans **316**, führte zur Reaktion, allerdings unter Bildung von **317**. Während **316** die anfängliche 1,5-H-Verschiebung zum Intermediat **318** noch einging, wich der Reaktionspfad danach ab. Eine 1,5-Elektrocyclisierung unter Beteiligung eines freien Elektronenpaares am Schwefelatom lieferte das ungewöhnliche Intermediat **319**, das über eine Retro-[3+2]-Cycloaddition Ethen abspalte und das Produkt **317** in guter Ausbeute ergab. Weitere Modifizierungen der in Schema 48 gezeigten Prozesse wurden beschrieben, und alle vorgeschlagenen Reaktionspfade wurden durch de-

taillierte theoretische Studien abgesichert. In allen Fällen wurde die anfängliche 1,5-H-Verschiebung als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ausgemacht.

Als eine weitere Variante untersuchten Alajarin, Vidal und Mitarbeiter auch den Einsatz von Triarylmethan-Einheiten als Hydriddonoren (Schema 49).<sup>[98]</sup> Analog zu den



**Schema 49.** Triarylmethaneinheiten als Hydriddonoren.

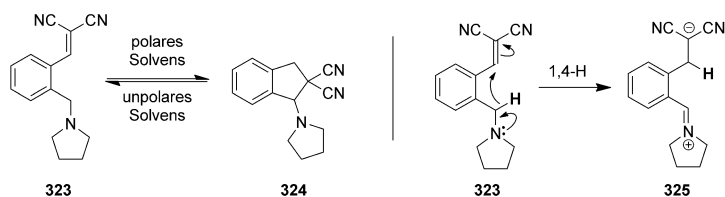
Reaktionen von 1,3-Dioxolanen und -Dithiolanen (Schema 48) lagerten sich die Verbindungen **320** glatt über die Intermediate **321** in die Produkte **322** um. Die Reaktion verlief deutlich effizienter, wenn **320** eine *ortho*-Methylgruppe trägt, vermutlich weil diese die für die 1,5-H-Verschiebung benötigte Substratkonformation begünstigt [analog zu den Beobachtungen von Akiyama in Gleichung (5)]. Wurde die Methylgruppe des Ketenimins gegen einen Arylsubstituenten ausgetauscht, so kam es zu einer Reihe anderer Umlagerungen, unter anderem zu 1,5-Arylverschiebungen.

Tverdokhlebov und Mitarbeiter beschrieben einen interessanten Redoxprozess, den sie als Beispiel für einen homologen *tert*-Amino-Effekt einstufen (Schema 50).<sup>[99]</sup> Das Ausgangsmaterial **323** soll sich sofort und reversibel in das Indan **324** umwandeln, wenn es nur in einem polaren Solvens, wie DMSO oder Aceton, aufgelöst wird. Als Mechanismus für diese Isomerisierung wurde eine 1,4-Hydridverschiebung (**323**  $\rightarrow$  **325**) mit anschließendem Ringschluss vorgeschlagen. In CDCl<sub>3</sub> liegt hingegen ausschließlich das Ausgangsmaterial **323** vor. Ein weiteres denkbare Gleichgewicht, das mit der Solvenspolarität in Übereinstimmung wäre – die reversible Umwandlung von **323** in **326** – wurde nicht diskutiert, obwohl Mátyus et al.<sup>[94]</sup> ähnliche zwitterionische Spezies schon postuliert hatten. **323** wandelt sich bei Erhitzen in DMSO effizient in das Benzazepin **327** um. Die Autoren gehen dabei von einer ungewöhnlichen 1,3-Hydridverschiebung (**325**  $\rightarrow$  **328**) mit anschließendem Ringschluss aus, den vielleicht plausibleren Mechanismus mit 1,6-Hydridverschiebung (**323**  $\rightarrow$  **328**) diskutierten sie nicht. Eine Isotopenmarkierungsstudie (z. B. mit doppelter Deuterierung der benzylichen CH<sub>2</sub>-Gruppe in **323**) sollte klären können, welcher Mechanismus wirklich zutrifft.

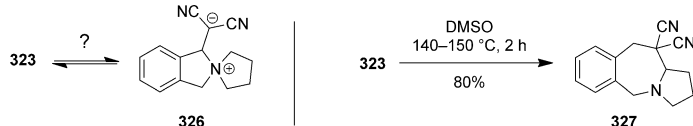
1,2-Hydridtransfers werden gelegentlich als unerwartete und unerwünschte Nebenreaktionen wahrgenommen.<sup>[100]</sup> Abweichend davon entwarfen Donohoe und Mitarbeiter gezielt eine elegante Strategie, in der eine 1,2-Hydridverschiebung eine C-C-Kupplung am Hydriddonorzentrum nach sich zieht (Schema 51).<sup>[101a]</sup> Die Behandlung des Tetrahydrofurans **329** mit Dimethylaluminiumchlorid und Trimethylaluminium in Dichlormethan führte stereoselektiv zur Bildung von **330** in hervorragender Ausbeute. Bei dieser Reaktion aktiviert die Lewis-Säure das Substrat über **331** und löst eine 1,2-Hydrid-



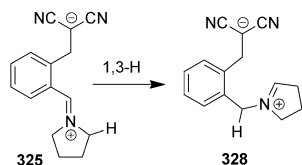
Im Beitrag vorgeschlagenes Gleichgewicht:



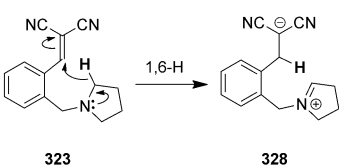
Alternatives Gleichgewicht:



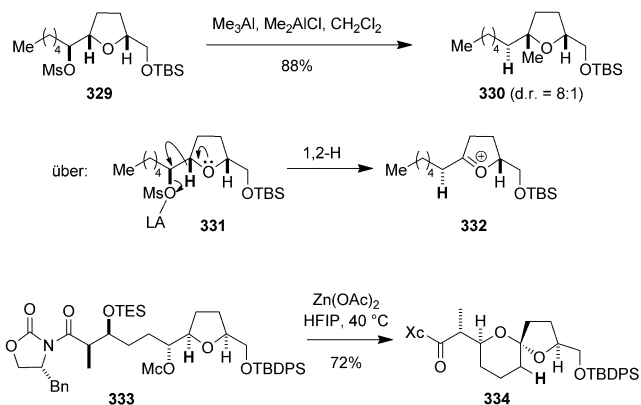
Im Beitrag vorgeschlagener Mechanismus:



Alternativer Mechanismus:



**Schema 50.** Homologer *tert*-Amino-Effekt.



**Schema 51.** 1,2-Hydridtransfer mit anschließender C-C- und C-O-Verknüpfung. Mc =  $\alpha$ -Chlormesylat.

verschiebung unter Abspaltung von Mesylat und Bildung des Oxocarbeniumions **332** aus. Dieses Ion wird anschließend durch ein externes Nukleophil abgefangen. Die stereospezifische Reduktion ähnlicher Oxocarbeniumionen durch intramolekulare Hydridübertragung von einer anhängenden Silaneinheit zur Bildung von 2,5-*trans*-substituierten Tetrahydrofuranen wurde ebenfalls beschrieben. Donohoe et al. wendeten ihr Konzept erfolgreich an, um das spirocyclische Acetal **334** ausgehend von der linearen Vorstufe **333** aufzubauen. Diese Reaktion stellt einen Schlüsselschritt ihrer Synthese des ABC-Spiroketal-Ringsystems von Pectenotoxin-4 dar.<sup>[101b]</sup>

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Wir wollen in diesem Aufsatz die großen Fortschritte zusammenfassen, die bei C-H-Funktionalisierungen im Zusammenhang mit Hydridverschiebungen in den vergangenen zehn Jahren erzielt wurden. Die Auswahl an funktionellen Gruppen in den Substraten konnte stark erweitert werden, insbesondere bei Systemen mit Alkinen als Hydridakzeptoren. Enantioselektive C-H-Funktionalisierungen, bei denen entweder der Hydridtransfer oder die anschließende Bindungsknüpfung enantiospezifisch verläuft, sind entwickelt worden. Mithilfe von 1,5-Hydridverschiebungen lassen sich nun siebengliedrige Ringe aufbauen, und Hydridverschiebungen über längere Distanzen führen zu sogar noch größeren Ringen. Der Einsatz von deuterierten Substraten und theoretischen Studien ermöglichte mechanistische Analysen, die nicht nur Vorhergesagtes bestätigten, sondern auch Unerwartetes ans Licht brachten. Wir hoffen außerdem, dass einige der früheren Arbeiten, die wir in Abschnitt 3.1 vorgestellt haben, dazu anregen werden, das Spektrum an Molekülarchitekturen zu erweitern, die nach diesem allgemeinen Schema zugänglich sind.

Im Fall einiger der vorgeschlagenen Mechanismen sind noch nicht alle Zweifel ausgeräumt, ob die jeweils betrachtete Reaktion eine Hydridverschiebung einschließt oder eher eine Protonenabspaltung oder eine sigmatrope Umlagerung.<sup>[102]</sup> Entsprechende Unterscheidungen sind auf der Grundlage von Experimenten nicht immer leicht möglich, weshalb in Zukunft verstärkt theoretische Untersuchungen eingesetzt werden sollten. Ein Bedarf an weiteren mechanistischen Studien zeichnet sich bei Reaktionen mit Alkinen als Akzeptoren und Edelmetallkatalysatoren ab. Auf diesem Gebiet wurden für eine sehr ähnliche Substratgruppe nicht weniger als drei verschiedene Mechanismen vorgeschlagen. Wie in Abschnitt 3.5 diskutiert, könnten einige Reaktionen mit Alkinen als Hydridakzeptoren in Wirklichkeit über eine direkte C-H-Insertion verlaufen. Interessanterweise scheint sich das Gegenteil zu bewahrheiten: Einige C-H-Insertionen mit offensichtlicheren Metallcarbenvorstufen verlaufen laut Davies und Autschbach nach Mechanismen, die konzertierte 1,2- oder 1,5-Hydridtransfers und C-C-Bindungen umfassen.<sup>[103]</sup> Auch die möglichen Zusammenhänge zwischen diesen verschiedenen Arten der C-H-Funktionalisierung bilden ein attraktives Arbeitsgebiet. In zukünftigen Studien sollten die möglichen Mechanismen für dieselben Substrate direkt miteinander verglichen werden. Wir wollen auch darauf hinweisen, dass viele Katalysebedingungen verdächtig nach der Wirkung „versteckter Brønsted-Säuren“<sup>[104b]</sup> aussehen. Kontrollexperimente, wie sie von Hartwig<sup>[104a]</sup> und Hintermann<sup>[104a]</sup> zur Unterscheidung zwischen Mechanismen mit metallorganischen/Lewis-Säuren und Brønsted-Säuren als Katalysatoren eingesetzt wurden, wären somit angezeigt.

Abschließend denken wir, dass die hier vorgestellten Reaktionsarten nicht nur als neue Wege zu komplexen Molekülstrukturen geschätzt werden sollten, sondern auch als Herausforderung für neue leistungsfähige Katalysatoren.

Nachdem große Fortschritte beim Design der Katalysatoren und Substrate die meisten der jüngsten Neuerungen erst ermöglicht haben, bleibt noch viel Spielraum in punkto Effizienz. Beispielsweise sind für enantioselektive Umwandlungen Reaktionszeiten von einer Woche nichts Ungewöhnliches; gleiches gilt für hohe Temperaturen (80–115 °C). Für katalytische Hydridverschiebungen von einigen Ether- und Nicht-Heteroatom-Donoren werden noch immer Überschüsse an sehr starken Säuren benötigt. Hoffentlich können neue leistungsfähige und selektive (chirale) Katalysatoren auch in diesen aus mechanistischer Sicht einzigartigen Umsetzungen angewendet werden.

## Addendum

Nach Einreichung dieses Aufsatzes sind einige weitere wichtige Beispiele beschrieben worden. Akiyama und Mitarbeiter berichteten über die ersten doppelten C-H-Funktionalisierungen mithilfe von zwei sequenziellen Hydridverschiebungen.<sup>[105a]</sup> Der erste Schritt – entweder eine 1,4- oder eine 1,6-Hydridverschiebung – wird vom Substitutionsmuster des Hydridakzeptors vorgegeben. Dieselbe Gruppe beschrieb auch die Bildung von 1-Aminoindanen durch 1,4-Hydridverschiebung mit anschließendem Ringschluss.<sup>[105b]</sup> Yuan und Mitarbeiter nutzten Alkylidenazlactone als Hydridakzeptoren in einer Cyclisierung unter Bildung von Spirooxindolen.<sup>[106]</sup> Alajarin, Sanchez-Andrada, Vidal und Mitarbeiter berichteten über eine interessante thermische Reaktion, in der eine 1,5-Hydridverschiebung – je nach den sterischen Gegebenheiten im Substrat – von einer 6 $\pi$ - oder 8 $\pi$ -Elektrocyclisierung gefolgt wird. Sie schlugen einen Mechanismus vor, der durch DFT-Rechnungen gestützt wird.<sup>[107]</sup> Vidal und Mitarbeiter weiteten ihre frühen Studien mit Diazoacetaten als In-situ-Quelle von Keten-Hydridakzeptoren über eine Wolff-Umlagerung aus.<sup>[108]</sup> Bandini und Mitarbeiter entwickelten eine goldkatalysierte Synthese substituierter Polycacene, in der eine 1,5-Hydridverschiebung von einem Benzhydryl-Kohlenstoffatom mithilfe von Deuteriummarkierung belegt wurde.<sup>[109]</sup> Kang und Kim bauten auf ihre Arbeiten<sup>[85]</sup> auf, indem sie Aminoaldehyde unter oxidativer Enaminkatalyse hoch enantioselektiv cyclisierten.<sup>[110a]</sup> Kim stellte außerdem Arbeiten mit Bezug zu der Studie seiner Gruppe aus dem Jahr 2010 vor, in welcher  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone als Hydridakzeptoren dienen und unter ähnlichen Bedingungen racemische Produkte liefern.<sup>[110b]</sup>

*Wir bedanken uns für die Unterstützung durch die National Science Foundation (Grant CHE-0911192 für D.S. und ein Stipendium für M.C.H. über das IGERT-Programm für erneuerbare und nachhaltige Brennstoffe).*

Eingegangen am 25. Juli 2013

Online veröffentlicht am 6. April 2014

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Hirschberg

[1] A. S. Goldman, K. I. Goldberg, *ACS Symp. Ser.* **2004**, 885, 1–46.

- [2] a) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932; b) M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2471–2526.
- [3] C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633–639.
- [4] a) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527–532; b) J. M. Narayanam, C. R. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102–113; c) L. Shi, W. J. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7687–7697; d) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.
- [5] a) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439–2463; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169; c) Z. Z. Shi, C. Zhang, C. H. Tang, N. Jiao, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3381–3430.
- [6] A. Company, J. Lloret, L. Gómez, M. Costas, *Alkane C–H Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Band 38 (Hrsg.: P. J. Pérez), Springer, Dordrecht, **2012**, S. 143–228.
- [7] a) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, 451, 417–424; b) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704–724.
- [8] J. L. Roizen, M. E. Harvey, J. Du Bois, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 911–922.
- [9] M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55–64.
- [10] D. Barton, J. Beaton, L. Geller, M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2640–2641.
- [11] T. Brückl, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 826–839.
- [12] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854–2867.
- [13] J. H. Clark, *Green Chem.* **1999**, 1, 1–8.
- [14] J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2010**.
- [15] a) L. N. Lewis, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2728–2735; b) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, 529–531; c) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826–834.
- [16] a) M.-Y. Ngai, J.-R. Kong, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1063–1072; b) M. H. S. Hamid, P. A. Slatford, J. M. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1555–1575; c) J. F. Bower, I. S. Kim, R. L. Patman, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 36–48; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 34–46; d) „Formation of C–C Bonds via Catalytic Hydrogenation and Transfer Hydrogenation“: J. Moran, M. J. Krische in *Sustainable Catalysis* (Hrsg.: K. K. Hii, M. T. Williams, P. J. Dunn, M. J. Krische), Wiley, New York, **2012**, pp. 363–408.
- [17] a) M. C. Haibach, S. Kundu, M. Brookhart, A. S. Goldman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 947–958; b) C. Gunanathan, D. Milstein, *Science* **2013**, 341, 1229712.
- [18] a) P. Mátyus, O. Éliás, P. Tapolcsányi, A. Polonka-Bálint, B. Halász-Dajka, *Synthesis* **2006**, 2625–2639. b) Während dieses Manuskript verfasst wurde, ist eine ausführliche Übersicht zum *tert*-Amino-Effekt erschienen: A. Y. Platonova, T. Glukhareva, O. Zimovets, Y. Y. Morzherin, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 357–385. c) Nach der Einreichung dieses Manuskripts wurde eine Übersicht zur redoxneutralen C-H-Funktionalisierung veröffentlicht: B. Peng, N. Maulide, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13274–13287.
- [19] a) O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *Adv. Heterocycl. Chem.*, Vol. 14 (Hrsg.: A. R. Katritzky, A. J. Boulton), Academic Press, Amsterdam, **1972**, S. 211–278; b) W. Verboom, D. N. Reinholdt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 311–324; c) O. Meth-Cohn in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Band 65 (Hrsg.: R. K. Alan), Academic Press, Amsterdam, **1996**, S. 1–37; d) J. M. Quintela, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2006**, 7, 259; J. M. Quintela, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2006**, 7, 1–29; eine Reihe klassischer Amin-C-H-Funktionalisierungen wird nicht in diesem Aufsatz diskutiert: e) S. Jiang, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, 102, 663–668; f) S. Jiang, Z.

- Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1185–1188; g) B. D. Boeck, S. Jiang, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7075–7092; h) B. De Boeck, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13239–13246.
- [20] J. Pinnow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3039–3045.
- [21] a) S. Cannizzaro, *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 129–130; b) N. C. Deno, H. J. Peterson, G. S. Saines, *Chem. Rev.* **1960**, 60, 7–14.
- [22] C. G. Swain, A. L. Powell, W. A. Sheppard, C. R. Morgan, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3576–3583.
- [23] E. C. Ashby, D. Coleman, M. Gamasa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4079–4085.
- [24] L. Claisen, *Berichte* **1887**, 20, 646–650.
- [25] V. Tishchenko, *J. Russ. Phys.-Chem. Soc.* **1906**, 38, 355.
- [26] T. Seki, T. Nakajo, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 824–829.
- [27] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447–6449.
- [28] a) W. F. Luder, S. Zuffanti, *Chem. Rev.* **1944**, 34, 345–370; b) Y. Ogata, A. Kawasaki, *Tetrahedron* **1969**, 25, 929–935.
- [29] a) K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433; b) R. Hoffmann, R. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2046–2048.
- [30] a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221–238; b) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 871–874; c) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138–143; d) R. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 137–144; e) C. De Graauw, J. Peters, H. Van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007–1017.
- [31] J. C. Duff, *J. Chem. Soc.* **1941**, 547–550.
- [32] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley, Hoboken, **2007**.
- [33] a) A. Hantzsch, *Berichte* **1881**, 14, 1637–1638; b) A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1–82.
- [34] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781–3783; b) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424–7427; c) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84–86; d) S. G. Ouellet, A. M. Walji, D. W. C. Macmillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1327–1339.
- [35] R. B. Woodward, F. Sondheimer, Y. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6693–6694.
- [36] S. Seo, A. Uomori, K. i. Takeda, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3823–3827.
- [37] a) R. S. Atkinson, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 735a; b) R. S. Atkinson, R. H. Green, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 394–401.
- [38] J. G. Schulz, A. Onopchenko, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 339–340.
- [39] a) A. A. Schegolev, W. A. Smit, G. V. Roitburd, V. F. Kucherov, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3373–3376; b) M. I. Kanishchev, A. A. Shegolev, W. A. Smit, R. Caple, M. J. Kelner, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5660–5671.
- [40] P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, *Heterocycles* **1981**, 15, 1093–1096.
- [41] J. T. Broeke, A. W. Douglas, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3159–3163.
- [42] M. Yoshimatsu, N. Hatae, H. Shimizu, T. Kataoka, *Chem. Lett.* **1993**, 1491–1494.
- [43] S. J. Pastine, K. M. McQuaid, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12180–12181.
- [44] S. J. Pastine, D. Sames, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5429–5431.
- [45] K. M. McQuaid, J. Z. Long, D. Sames, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2972–2975.
- [46] K. Mori, T. Kawasaki, S. Sueoka, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1732–1735.
- [47] K. M. McQuaid, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 402–403.
- [48] J. I. Matsuo, S. Sasaki, T. Hoshikawa, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3822–3825.
- [49] J. Y. Zhou, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2071–2074.
- [50] a) C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2544–2553; b) C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 14323–14327.
- [51] J. C. Ruble, A. R. Hurd, T. A. Johnson, D. A. Sherry, M. R. Barbachyn, P. L. Toogood, G. L. Bundy, D. R. Graber, G. M. Kamilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3991–3997.
- [52] a) W. Verboom, M. R. J. Hamzink, D. N. Reinhoudt, R. Visser, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4309–4312; b) C. Zhang, S. Murarka, D. Seidel, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 419–422; c) K. Mori, Y. Ohshima, K. Ehara, T. Akiyama, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 524–525.
- [53] S. Murarka, C. Zhang, M. D. Konieczynska, D. Seidel, *Org. Lett.* **2009**, 11, 129–132.
- [54] Y. Y. Han, W. Y. Han, X. Hou, X. M. Zhang, W. C. Yuan, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4054–4057.
- [55] I. D. Jurberg, B. Peng, E. Wostefeld, M. Wasserloos, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1986–1989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1950–1953.
- [56] G. H. Zhou, J. L. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6593–6595.
- [57] Y. Wang, Y. Chi, W.-X. Zhang, Z. Xi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2926–2929.
- [58] M. C. Haibach, I. Deb, C. K. De, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2100–2103.
- [59] a) J. Wölfling, É. Frank, G. Schneider, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 151–152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 200–201; b) J. Wölfling, É. Frank, G. Schneider, L. F. Tietze, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 90–100; c) É. Frank, G. Schneider, Z. Kádár, J. Wölfling, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3544–3553.
- [60] S. J. Mahoney, D. T. Moon, J. Hollinger, E. Fillion, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4706–4709.
- [61] M. Harmata, C. Huang, P. Rooshenas, P. R. Schreiner, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8824–8827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8696–8699.
- [62] H. H. Chou, H. M. Wu, J. D. Wu, T. W. Ly, N. W. Jan, K. S. Shia, H. J. Liu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 121–123.
- [63] a) K. Mori, S. Sueoka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2424–2426; b) K. Mori, S. Sueoka, T. Akiyama, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1386–1388.
- [64] a) P. A. Vadola, I. Carrera, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6689–6702; b) K. Mori, T. Kawasaki, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1436–1439.
- [65] G. B. Bajracharya, N. K. Pahadi, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6204–6210.
- [66] A. Odedra, S. Datta, R. S. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3289–3292.
- [67] a) J. Barluenga, M. Fananas-Mastral, F. Aznar, C. Valdes, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6696–6699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6594–6597; b) J. Barluenga, M. Fananas-Mastral, A. Fernandez, F. Aznar, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1961–1967.
- [68] J. Barluenga, A. Fernandez, F. Rodriguez, F. J. Fananas, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8121–8123.
- [69] a) S. D. Yang, Z. G. Li, X. Han, C. A. He, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4059–4061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3999–4001; b) M. Tobisu, H. Nakai, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5471–5475.
- [70] a) P. A. Vadola, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16525–16528; b) L. Jin, Y. Wu, X. Zhao, *Organometallics* **2012**, 31, 3065–3073.
- [71] D. Shikanai, H. Murase, T. Hata, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3166–3167.
- [72] Y. Harrak, A. Simonneau, M. Malacria, V. Gandon, L. Fensterbank, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 865–867.
- [73] D. Vasu, A. Das, R. S. Liu, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4115–4117.



- [74] T. Jin, M. Himuro, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5590–5591.
- [75] I. D. Jurberg, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543–3552.
- [76] B. Bolte, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7294–7296.
- [77] a) H. Nakamura, T. Kamakura, M. Ishikura, J. F. Biellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5958–5959; b) V. K. Y. Lo, M. K. Wong, C. M. Che, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 517–519. Zusätzliche Beispiele: c) H. Nakamura, M. Ishikura, T. Sugiishi, T. Kamakura, J. F. Biellmann, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1471–1477; d) V. K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 213–215; e) J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1786–1787; f) S. C. Yu, S. M. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384–5418; g) J. T. Ye, S. H. Li, B. Chen, W. Fan, J. Q. Kuang, J. X. Liu, Y. Liu, B. K. Y. Miao, B. Q. Wan, Y. L. Wang, X. Xie, Q. Yu, W. M. Yuan, S. M. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1346–1349; h) M. Periasamy, N. Sanjeevakumar, M. Dalai, R. Gurubrahamam, P. O. Reddy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2932–2935.
- [78] B. Bolte, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7696–7699.
- [79] S. C. Zhao, X. Z. Shu, K. G. Ji, A. X. Zhou, T. He, X. Y. Liu, Y. M. Liang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1941–1944.
- [80] J. Barluenga, R. Siguero, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomas, M. A. Rodriguez, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10523–10527; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377–10381.
- [81] a) L. Cui, Y. Peng, L. M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394; b) L. Cui, L. W. Ye, L. M. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3351–3353; c) L. Cui, L. M. Zhang, *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 113–118; d) D. F. Chen, Z. Y. Han, Y. P. He, J. Yu, L. Z. Gong, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12473–12476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12307–12310; e) E. L. Noey, Y. Luo, L. Zhang, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1078–1084.
- [82] T. Sugiishi, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2504–2507.
- [83] Y.-P. He, H. Wu, D.-F. Chen, J. Yu, L.-Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5232–5237.
- [84] a) S. Murarka, I. Deb, C. Zhang, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13226–13227; b) eine aktuelle Übersicht zur enantioselektiven C-H-Funktionalisierung über Hydridtransfer: M. Wang, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1291–1293.
- [85] Y. K. Kang, S. M. Kim, D. Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847–11849.
- [86] K. Mori, K. Ehara, K. Kurihara, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166–6169.
- [87] a) W. D. Cao, X. H. Liu, W. T. Wang, L. L. Lin, X. M. Feng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 600–603; b) J. A. Lv, S. Z. Luo, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 847–858.
- [88] Y. P. He, Y. L. Du, S. W. Luo, L. Z. Gong, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7064–7066.
- [89] Z. W. Jiao, S. Y. Zhang, C. He, Y. Q. Tu, S. H. Wang, F. M. Zhang, Y. Q. Zhang, H. Li, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8941–8945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8811–8815.
- [90] G. H. Zhou, F. Liu, J. L. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3101–3104.
- [91] D. C. Gerbino, D. Augner, N. Slavov, H. G. Schmalz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2338–2341.
- [92] M. Alajarin, M. Marin-Luna, A. Vidal, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 557–562.
- [93] Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4601–4604.
- [94] a) A. Polonka-Balint, C. Saraceno, K. Ludanyi, A. Benyei, P. Matyus, *Synlett* **2008**, 2846–2850; b) P. Dunkel, G. Turos, A. Benyei, K. Ludanyi, P. Matyus, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2331–2339; c) A. A. Foldi, K. Ludanyi, A. C. Benyei, P. Matyus, *Synlett* **2010**, 2109–2113.
- [95] P. Bottino, P. Dunkel, M. Schlich, L. Galavotti, R. Deme, G. Regdon, A. Benyei, K. Pintye-Hodi, G. Ronsisvalle, P. Matyus, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 1033–1041.
- [96] A. L. J. Byerley, A. M. Kenwright, C. W. Sanchez-Andrada, J. A. H. MacBride, P. G. Steel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 193–194.
- [97] a) M. Alajarin, B. Bonillo, M. M. Ortín, P. Sánchez-Andrada, A. Vidal, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5645–5648; b) M. Alajarin, B. Bonillo, P. Sanchez-Andrada, A. Vidal, D. Bautista, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1365–1368; c) M. Alajarin, B. Bonillo, P. Sanchez-Andrada, A. Vidal, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3737–3750; d) M. Alajarin, B. Bonillo, M. M. Ortín, P. Sanchez-Andrada, A. Vidal, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1896–1913; e) M. Alajarin, B. Bonillo, M. Marin-Luna, P. Sanchez-Andrada, A. Vidal, R. A. Orenes, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4672–4681; f) M. Alajarin, B. Bonillo, R. A. Orenes, M. M. Ortín, A. Vidal, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9523–9537.
- [98] M. Alajarin, B. Bonillo, M. M. Ortín, P. Sanchez-Andrada, A. Vidal, R. A. Orenes, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4690–4700.
- [99] A. P. Gorulya, A. V. Tverdokhlebov, A. A. Tolmachev, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1030–1035.
- [100] A. R. Angeles, S. P. Waters, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765–13770.
- [101] a) T. J. Donohoe, O. Williams, G. H. Churchill, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2911–2913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2869–2871; b) T. J. Donohoe, R. M. Lipinski, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2551–2554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2491–2494.
- [102] Eine ausgezeichnete Diskussion dieser möglichen Mechanismen und ihrer Bedeutung für ein separates Feld redoxneutraler Umsetzungen: H. Ardill, R. Grigg, V. Sridharan, S. Surendrakumar, S. Thianpatanagul, S. Kanajun, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 602–604, zit. Lit.
- [103] a) J. Hansen, J. Autschbach, H. M. L. Davies, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6555–6563; b) J. H. Hansen, T. M. Gregg, S. R. Ovalles, Y. Lian, J. Autschbach, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5076–5085.
- [104] a) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179–4182; b) T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353–9361.
- [105] a) K. Mori, K. Kurihara, M. Yamanaka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, DOI: 10.1021/ja412706d; b) K. Mori, K. Kurihara, T. Akiyama, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, DOI: 10.1039/C4CC00894D.
- [106] W.-Y. Han, J. Zuo, Z.-J. Wu, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7019–7025.
- [107] M. Alajarin, B. Bonillo, M. Marin-Luna, P. Sanchez-Andrada, A. Vidal, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16093–16103.
- [108] A. Vidal, M. Marin-Luna, M. Alajarin, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 878–886.
- [109] G. Cera, M. Chiarucci, F. Dosi, M. Bandini, *Adv. Syn. Catal.* **2013**, *355*, 2227–2231.
- [110] a) Y. K. Kang, D. Y. Kim, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 222–224; b) D. Y. Kim, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2013**, *43*, 3463–3466.