

Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Alkylierung mit Dialkylzinkreagentien: ein bemerkenswerter Ligandeneffekt**

Antonio Misale, Supaporn Niyomchon, Marco Luparia und Nuno Maulide*

Abstract: Wir berichten hier über eine zufällig entdeckte Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung mit Diorganozinkreagentien, die eine breite Kompatibilität mit funktionellen Gruppen zeigt. Diese neuartige Transformation basiert auf einem bemerkenswerten Ligandeneffekt, der die Standard-Umpolungsreaktivität von Allylpalladiumintermediaten in Gegenwart von Dialkylzinkverbindungen unterbindet. Die milden Bedingungen ermöglichen enantioselektive allylische Alkylierungen von racemischen Allyl-Elektrophilen in Gegenwart empfindlicher funktioneller Gruppen.

Die stereoselektive Einführung von isolierten, rein alkylsubstituierten Stereozentren in cyclische oder acyclische Grundgerüste ist noch immer eine schwierige präparative Aufgabe.^[1] Besonders in vielen bioaktiven Substanzen sind tertiäre Stereozentren vorhanden, die einzelne Methyl- oder Ethylsubstituenten enthalten (Abbildung 1).^[2] Zusätzlich

kann das Einführen von weiteren Methyl- oder Ethylsubstituenten in Methylengruppen durch Blockierung oder Verlangsamung typischer oxidativer Stoffwechselprozesse zu einer verbesserten Pharmakokinetik führen.^[3]

Die Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung (AAA) ist eine leistungsfähige Methode für die Bildung von C-C- und C-X-Bindungen^[4a-c] und ermöglicht die quantitative Umsetzung chiraler racemischer Substrate in die zugehörigen enantiomerenreinen Produkte durch Deracemisierung.^[4d-h] Dem verbreitetsten Modell zufolge greifen stabilisierte oder „weiche“ Nukleophile das zentrale Allyl-Pd-Intermediat durch eine Außensphären-Substitution mit Inversion am Kohlenstoffatom an, was zu einer globalen Retention der Konfiguration führt. Umgekehrt liefern nicht stabilisierte oder „harte“ Nukleophile allgemein eine Gesamtinversion der Konfiguration, da eine Transmetallierung des Nukleophils zu Palladium vor der reduktiven Eliminierung zum Endprodukt erfolgt.^[4] Pd-katalysierte AAA-Reaktionen sind, wenn sie in Verbindung mit „weichen“ Nukleophilen durchgeführt werden, in der Literatur etabliert. Allerdings lässt sich der größte Teil der entsprechenden Arbeiten nicht einfach auf „harte“ Nukleophile anwenden. Tatsächlich führt die Verwendung von hauptgruppenmetallorganischen Reagentien, wie Grignard- oder Organolithiumverbindungen, oftmals zu β -Hydrideliminierungen als konkurrierendem Mechanismus und damit zu reduzierten Produkten. Als Konsequenz daraus beschreiben nur wenige Artikel die Nutzung von „harten“ Nukleophilen im Zusammenhang mit der AAA.^[5] Besonders Dialkylzinkreagentien sind dafür bekannt, die Standardreaktivität von Pd-Allyl-Komplexen umzuwandeln und sie in nukleophile Allyleinheiten zu überführen.^[6] Dieser Typ von Umpolungschemie stellt für sich alleine eine erfolgreiche Klasse chemischer Reaktionen dar (Schema 1a), von denen die Marshall-Tamaru-Propargylierung eines der besten Beispiele ist, das auch oft in der Totalsynthese von Naturstoffen Anwendung findet.^[7]

Hoch enantioselektive allylische Alkylierungen unter Verwendung von Organolithium- oder Grignard-Reagentien als Nukleophile können mit Kupferkatalysatoren durchgeführt werden (Schema 1b).^[8] Die hohe Nukleophilie und Basizität dieser Reagentien sind jedoch ein großer Nachteil.^[9] Unseres Wissens sind deracemisierende allylische Alkylierungen von cyclischen, racemischen Elektrophilen mit „harten“ Nukleophilen (Schema 1b) bisher nur mit Alkylolithium- oder Alkylmagnesiumderivaten verwirklicht worden. Hier beschreiben wir eine Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung unter Verwendung von Dialkylzinkreagentien, die auf einem einzigartigen Ligandeneffekt beruht (Schema 1c).

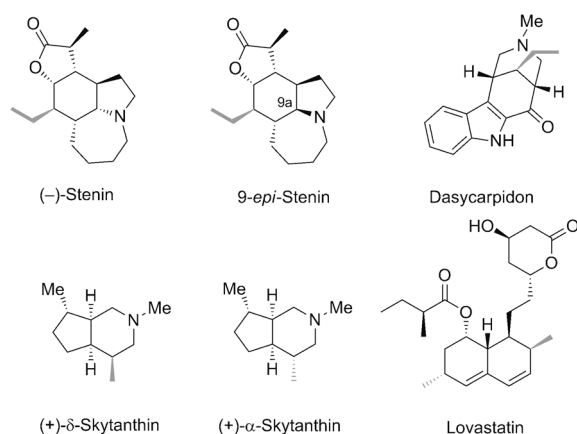
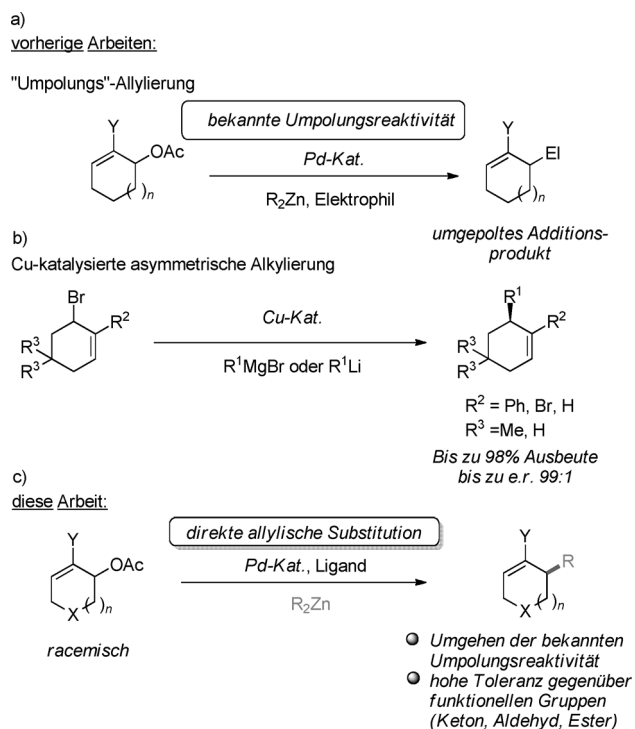


Abbildung 1. Naturstoffe, die Stereozentren mit einzelnen Ethyl- oder Methylsubstituenten enthalten.

[*] Dr. M. Luparia
Aptuit (Verona) Srl.
Via Alessandro Fleming 4, 37135 Verona (Italien)
Dr. A. Misale, S. Niyomchon, Prof. Dr. N. Maulide
Fakultät für Chemie, Institut für organische Chemie
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
E-Mail: nuno.maulide@univie.ac.at

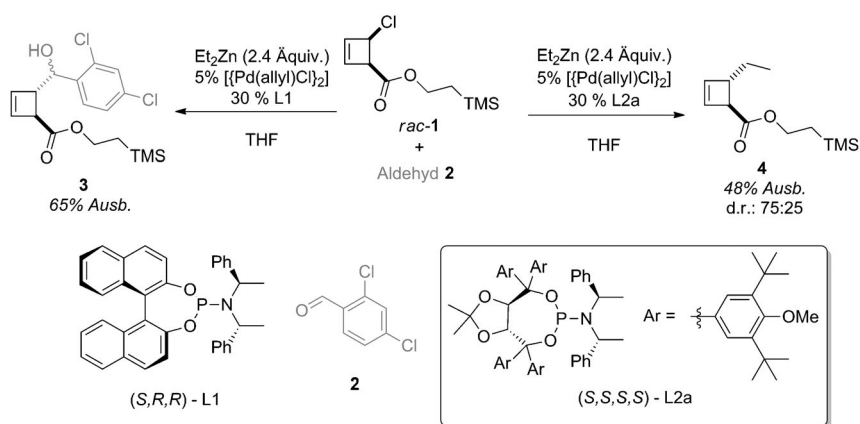
[**] Wir danken der Universität Wien und der Max-Planck-Gesellschaft für Unterstützung. Diese Arbeit wurde von der DFG (MA 4861/3-1 und MA4681/3-2) und dem ERC (StG FLATOUT für N.M.) finanziert. Wir danken Prof. H. G. Schmalz (Universität zu Köln) für Chemikalienspenden. Teile dieser Arbeit wurden am MPI für Kohlenforschung durchgeführt, wofür wir unseren Dank aussprechen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201309074> zu finden.



Schema 1. Pd-katalysierte Umpolungsschemie und eine moderne asymmetrische allylische Alkylierung mit „harten“ Nukleophilen.

Unsere Untersuchungen auf diesem Gebiet starteten mit einer zufälligen Entdeckung, die wir während unserer Arbeit über Umpolungsreaktionen am Cyclobutensubstrat **rac-1** machten (Schema 2). Wenn dieses Allylchlorid mit katalytischen Mengen an $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, dem chiralen Phosphoramidit L1 und einem leichten Überschuss Et_2Zn (2.4 Äquiv.) in der Gegenwart des Benzaldehydderivats **2** umgesetzt wird, kann das Produkt **3** einer umgepolten nukleophilen Addition in guten Ausbeuten isoliert werden.^[6] Wenn andererseits der auf Taddol basierende Ligand L2a^[4i,10] eingesetzt wird, erhält man überraschenderweise das ethylierte Cyclobuten **4** als einziges Reaktionsprodukt (Schema 2).



Schema 2. Zufällige Entdeckung eines unüblichen Ligandeneffektes. TMS = Trimethylsilyl.

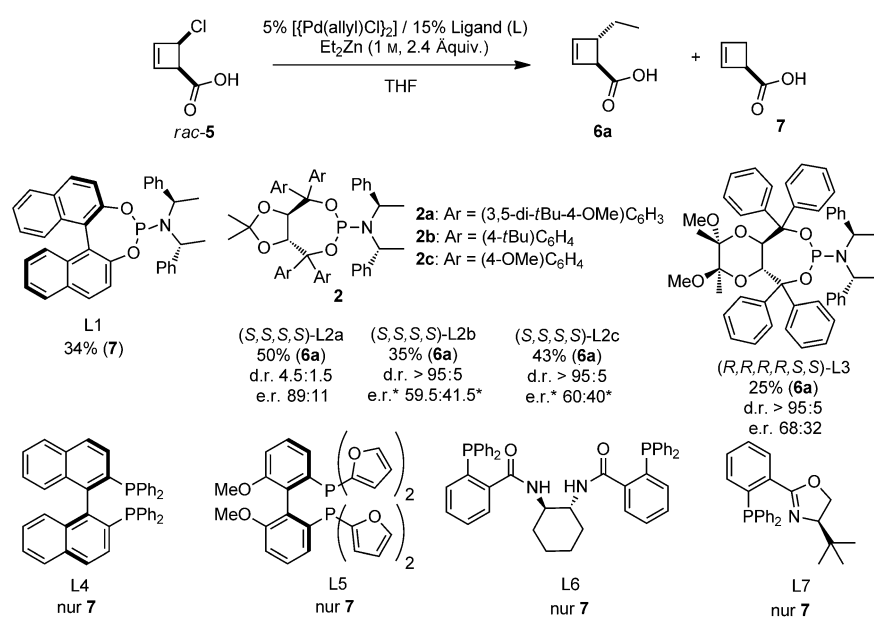
Dieser ungewöhnliche Ligandeneffekt (besonders wegen der engen Strukturverwandtschaft von L1 und L2a) ließ uns diese Transformation in Abwesenheit eines Nukleophils näher betrachten. Ein umfangreicher Test verschiedener Liganden wurde durchgeführt, und ausgewählte Beispiele sind in Schema 3 dargestellt.^[11] Wie gezeigt, sind die chiralen Phosphoramiditliganden L2/L3, die auf einem Taddol/Tartrol-Rückgrat beruhen, einzigartig in ihrer Fähigkeit, den Alkyltransfer zu fördern. Mit allen anderen Liganden wurde nur das Produkt der Halogenidreduktion, Cyclobut-2-encarbonsäure (**7**), gefunden.

Weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen^[11] wurden mit L2a durchgeführt und führten zu Produkt **6a** mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität. Wie in Schema 4 dargestellt, können sowohl primäre als auch sekundäre Di-alkylzinkreagentien als Nukleophile mit moderaten bis exzellenten Selektivitäten und Ausbeuten an das Cyclobutenylgerüst addiert werden. Auch wenn unsere früheren Studien gezeigt hatten, dass Cyclobutenylelektrophile wegen der kleinen Ringgröße und der Carbonsäurefunktion eine sehr spezielle Reaktivität in der asymmetrischen Palladiumkatalyse zeigen,^[4i,12] ließ der frühe Erfolg mit Ester **1** darauf schließen, dass dieser Alkyltransfer eine vielseitigere Reaktion ist.

Daraufhin richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf Cyclohexenylelektrophile. Hierbei konnte unter Verwendung von L2b eine deracemisierende allylische Alkylierung mit Et_2Zn aufgedeckt werden, die am Chlorcyclohexen **rac-8a** mit exzellentem Diastereo- und Enantiomerenverhältnis abläuft. Sowohl **cis-8a** als auch **trans-8b** reagierten zu den zugehörigen Produkten **trans-9a** bzw. **cis-9b** (Schema 5). Dieser Befund bestätigt, dass die Reaktion mit einer klaren Inversion am Reaktionszentrum verläuft.

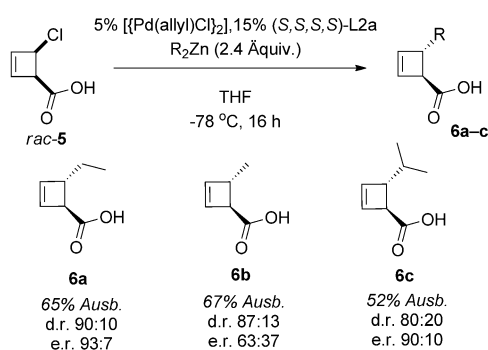
Anschließend widmeten wir uns der Untersuchung des Einflusses der Abgangsgruppe bei dieser Alkyltransferreaktion und wählten 4-Phenylcyclohex-1-enderivate als Substrate (Tabelle 1). Da die überwiegende Mehrheit der bekannten katalytischen asymmetrischen Alkylierungen Allylhalogenide als Elektrophile nutzt, wollten wir von der Möglichkeit der Verwendung von Esterabgangsgruppen Gebrauch machen.^[13] Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Bei der Reaktion konnte eine ausgezeichnete Diastereokontrolle mit den *cis*-Substraten **10a/c-e** für die Umwandlung in das *trans*-Epimer des Produkts beobachtet werden. Die für jedes Substrat aufgeführten Temperaturwerte entsprechen der niedrigsten Temperatur, bei der Reaktivität beobachtet wurde, und zeigen eine qualitative Aufstellung der Reaktivitätsunterschiede. Das Acetatsubstrat (Tabelle 1, Nr. 1) sowie die Methyl- und Phenylcarbonatderivate (Tabelle 1, Nr. 3 und 4) hatten eine ähnliche Reaktivität bei -20°C und lieferten **trans-11a** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Die Verwendung eines sterisch stärker gehinderten Pivaloyl(Piv)-

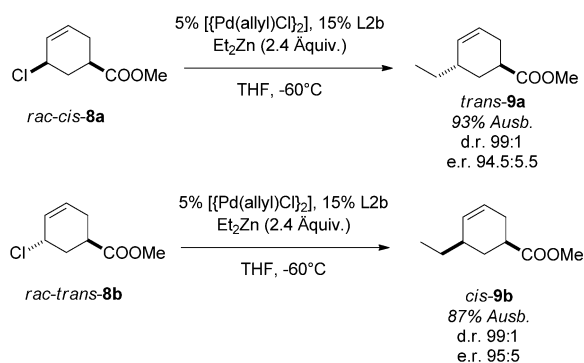


* 2.5% Pd, 7.5% Ligand wurden verwendet

Schema 3. Ligandentest für den Ethyltransfer. e.r.-Werte wurden mit dem *N*-Benzylamidderivat von **6a** durchgeführt.^[11] Ausbeuten wurden ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt (interner Standard).



Schema 4. Katalytische asymmetrische Alkylierung von Cyclobutenylelektrophilen.^[11]



Schema 5. Inversion der Konfiguration bei der katalytischen asymmetrischen Alkylierung von Cyclohexenylelektrophilen. Die beschriebenen Ausbeuten entsprechen reinem, isoliertem Produkt.^[11]

Esters (Tabelle 1, Nr. 2) ergab keine Reaktion, auch bei Raumtemperatur. Das Substrat mit der maßgeschneiderten (2-Methylthio)acetyl-Abgangsgruppe (Tabelle 1, Nr. 5), das im Zusammenhang mit der Ni-katalysierten, Abgangsgruppen-dirigierten, enantiospezifischen Substitution von Jarvo et al. entwickelt worden war,^[1a] führte ebenfalls zu einer Reaktion, sogar bei tieferen Temperaturen. Es wird angenommen, dass die Koordination des Organozinkreagens durch die Abgangsgruppe die oxidative Addition des Substrats an den Nickelkatalysator beschleunigt. Solch ein Beschleunigungseffekt kann auch für die hier beobachtete, beträchtlich höhere Reaktivität verantwortlich gemacht werden.

Im Anschluss widmeten wir uns weiteren Untersuchungen zum Umfang der Reaktion. Wie in Tabelle 2, Nr. 1–5 dargestellt, unterlaufen racemische Acetate und Carbonate die deracemisierende Alkylierung

Tabelle 1: Abgangsgruppeneffekt. Der d.r.-Wert von Produkt **11a** beträgt < 95:5 in allen Fällen (^1H -NMR-Spektrum der Rohprodukte). Alle Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material.^[11]

Nr.	Abgangsgruppe (LG)	Substrat	T [°C]	Ausb. [%]	e.r.
1	OAc	10a	–20	89	98:2
2	OPiv	10b	RT	–	–
3	OCO ₂ Me	10c	–20	76	98:2
4	OCO ₂ C ₆ H ₄	10d	–20	85	98:2
5	MeS–CH ₂ –C(=O)–OMe	10e	–40	79	97:3

durch Dialkylzinkreagentien in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantioselektivitäten. Tabelle 2, Nr. 6–8 präsentiert die ausgezeichnete Verträglichkeit von Dialkylzinkreagentien mit funktionellen Gruppen, wie Weinreb-Amiden, Ketonen und sogar freien Aldehyden (Tabelle 2, Nr. 7), die bei dieser Transformation toleriert werden. Auch 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-3-ylacetate sind geeignete Elektrophile für diese Transformation, die nicht auf sechsgliedrige Ringe begrenzt ist (Tabelle 2, Nr. 9 und 10).

Die Komplementarität der hier beschriebenen Transformation zu modernen Kupfer-katalysierten allylischen Alkylierungen wird am besten durch die in Schema 6 dargestellten Experimente ausgedrückt. Wie gezeigt, führten übliche

Tabelle 2: Umfang der deracemisierenden Alkyltransferreaktion. Reaktionsbedingungen entsprechen denen in Schema 5, alle Ausbeuten entsprechen isoliertem Material.

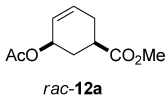
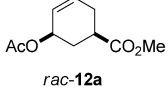
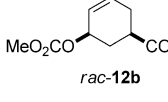
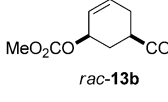
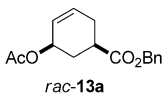
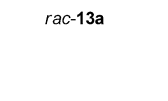
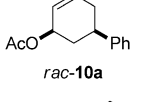
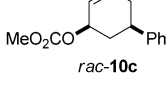
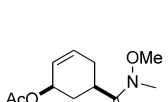
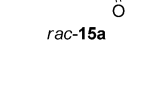
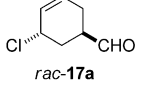
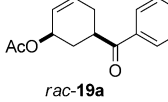
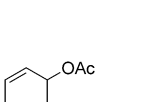

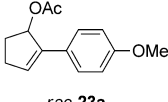
Nr. Substrat	Produkt	d.r.	Ausb. [%]	e.r.
1	 rac-12a 9a	99:1	78	94:6
2	 rac-12a 9c	99:1	87	85:15
	 rac-12b 9c	99:1	60	87:13
3	 rac-13b 14b	99:1	55	84:16
4	 rac-13a 14a	99:1	78	95:5
	 rac-13a 14b	99:1	85	84:16
5	 rac-10a 11b	97:3	92	89:11
	 rac-10c 11b	97:3	72	90:10
6	 rac-15a 16a	99:1	86	93:7
	 rac-15a 16b	99:1	90	93:7
7	 rac-17a 18a	82:18 ^[a]	72 ^[b]	90:10
8	 rac-19a 20a	99:1	75	87:13

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Nr. Substrat	Produkt	d.r.	Ausb. [%]	e.r.
9	 rac-21a 22a	—	82 ^[c]	90:10
	 rac-21a 22b	—	81	85:15
10	 rac-23a 24a	—	80	88:12

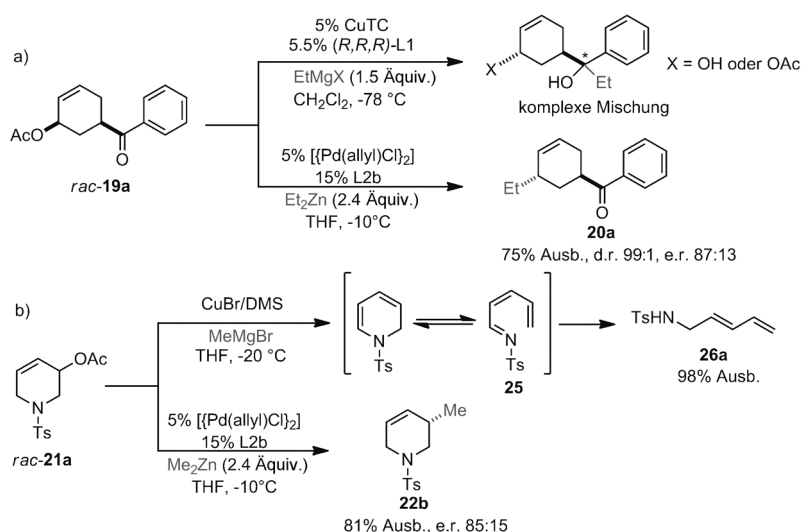
[a] d.r. SM = 90:10. [b] Ausbeute an isoliertem Alkohol (Reduktion mit Dibal). [c] 1:1-Verhältnis von **22a** und reduzierter Verbindung.^[11]

Kupfer-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierungen^[8d] unter Einsatz von EtMgBr als Nukleophil mit Keton **19a** zu 1,2-Additionen an die Carbonylgruppe^[11] und ergaben eine komplexe Mischung (Schema 6a). Zusätzlich führte der Versuch einer Kupfer-katalysierten Synthese von **rac-22b** für die chromatographische (HPLC) *ee*-Bestimmung zu Produkt **26a**, das dem reduzierten Ringöffnungsprodukt von Intermediat **25** entspricht (Schema 6b).^[8g–i]

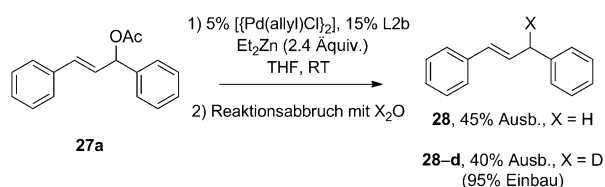
Die Reaktion des linearen Acetats **27a** führte unter vergleichbaren Bedingungen einzig zum reduzierten Produkt **28** in guten Ausbeuten (Schema 7). Ein Deuteriummarkierungsexperiment lieferte **28d** und identifizierte das Resultat als eine Umpolungs-Transmetallierung zugunsten eines nukleophilen Allylmetallintermediats, das nach dem Abbruch der Reaktion zum beobachteten Produkt führte.

Die isolierten alkylierten Produkte eröffnen zusätzliche Möglichkeiten für präparative Modifikationen (Schema 8). Regio- und stereoselektive Halohydrinbildung ergab **29** in einer Ausbeute von 68 %, während eine Dihydroxylierung die Synthese des hochfunktionalisierten Cyclohexans **30** in wenigen Stufen ermöglichte.^[14] Das tertiäre Stereozentrum mit einzelner Ethylsubstituenten übte dabei eine bemerkenswerte Stereokontrolle über weitere Funktionalisierungen der benachbarten Doppelbindung aus. Des Weiteren ermöglichte das Cyclobutenderivat **6a** eine kurze Syntheseroute zum Isopropylpensäure-*N*-benzylamid **31**.^[15] Das Produkt konnte nach Ozonolyse und Oxidation in einer Ausbeute von 56 % erhalten werden.

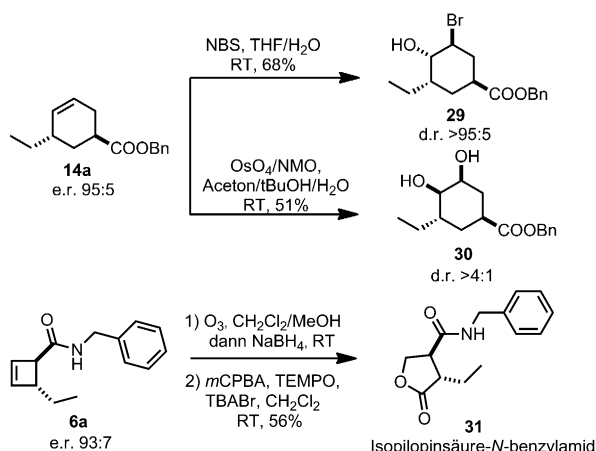
Zusammenfassend haben wir die erste enantioselektive Pd-katalysierte Alkylierung unter Verwendung von Dialkylzinkreagentien als Nukleophile entwickelt. Diese ungewöhnliche Transformation, die die Standard-Umpolungsreaktivität von Allylpalladiumintermediaten in Gegenwart von Diorganozinkspezies unterbindet, beruht auf einem bemerkenswerten Ligandeneffekt von Taddol-Phosphoramiditen. Die breite Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen von Dialkylzinkreagentien eröffnet Alternativen zu den üblicherweise verwendeten Alkylolithium- oder Alkylmagne-



Schema 6. Komplementarität zwischen Kupfer- und Palladium-katalysierten Alkyltransferreaktionen. DMS = Dimethylsulfid, Ts = Tosyl.



Schema 7. Deuteriummarkierung des linearen Substrates **27 a**.



Schema 8. Stereoselektive Derivatisierung der Alkylierungsprodukte **14 a** und **6 a**. Bn = Benzyl, *m*CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure, NBS = *N*-Bromsuccinimid, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, TBABr = Tetrabutylammoniumbromid, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy.

sümanaloga. Weitere Studien zum Mechanismus und zum Umfang dieser Reaktion sind im Moment im Gange.

Eingegangen am 17. Oktober 2013,
veränderte Fassung am 24. März 2014
Online veröffentlicht am 28. Mai 2014

Stichwörter: Alkylierungen ·
Deracemisierungen · Diethylzink ·
Enantioselektivität · Palladium

- [1] Ausgewählte Methoden zum Aufbau tertiärer Stereozentren in Benzylstellung: a) H. M. Wisniewska, E. C. Swift, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9083–9090; b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7793–7794; c) J. F. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10850–10851; d) S. Nave, R. P. Sonawane, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17096–17098.
- [2] a) H. Fujioka, K. Nakahara, N. Kotoku, Y. Ohba, Y. Nagatomi, T.-L. Wang, Y. Sawama, K. Murai, K. Hirano, T. Oki, S. Wakamatsu, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 13861–13870; b) M. Amat, M. Pérez, N. Llor, C. Escolano, F. J. Luque, E. Molins, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8681–8693; c) M. M. Cid, E. Pombo-Villar, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1591–1607; d) A. Endo, M. Kuroda, K. Tanzawa, *FEBS Lett.* **1976**, 72, 323–326.
- [3] Methylsubstitution zum Verlangsamen von metabolischen Oxidationen: a) T. G. Burke, Z. Mi, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2580–2582; b) A. Palani, S. Shapiro, H. Josien, T. Bara, J. W. Clader, W. J. Greenlee, K. Cox, J. M. Strizki, B. M. Baroudy, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3143–3160.
- [4] a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921–2943; c) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J. E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321–331; d) K. Faber, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5004–5010; e) J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8060–8072; f) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769–3802; g) M. T. Oliveira, D. Audisio, S. Niyomchon, N. Maulide, *ChemCatChem* **2013**, 5, 1239–1247; h) M. Luparia, M. T. Oliveira, D. Audisio, F. Frébault, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12840–12844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12631–12635.
- [5] a) P. Zhang, L. A. Brozek, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10686–10688; b) L. A. Brozek, M. J. Ardolino, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16778–16781; c) M. J. Ardolino, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8770–8773; d) S. Niyomchon, D. Audisio, M. Luparia, N. Maulide, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2318–2321. Kaum enantioselektive Pd-katalysierte allylische Alkylierungen mit Organozinkreagentien: e) J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 295, 383. Ein seltenes nichtsymmetrisches Beispiel: f) I. Stary, P. Kovcovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4981–4982.
- [6] Pd-katalysierte Umpolungen: a) G. P. Howell, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1278–1283; b) Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 862–864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 787–789; c) S. Zhu, X. Quiao, Y. Zhang, L. Wang, Q. Zhou, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1135–1140; d) M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3514–3517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3392–3395; e) G. Zanon, S. Gladiali, A. Marchetti, P. Piccinini, I. Tredici, G. Vidari, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 864–867; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 846–849.
- [7] a) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8153–8166; b) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5201–5204. Eine kürzlich beschriebene präparative Anwendung: c) B. M. Trost, B. M. O'Boyle, D. Hund, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15061.

- [8] a) M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 377–381; b) J.-B. Langlois, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2009**, 3868–3870; c) D. Grassi, C. Dolka, O. Jackowski, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1466–1475; d) J.-B. Langlois, D. Emery, J. Mareda, A. Alexakis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1062–1069; e) M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, V. Hornillos, A. Rudolph, P. H. Bos, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11880–11883; f) M. Fañanás-Mastral, M. Pérez, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1958–1961; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1922–1925; g) J. F. Teichert, S. Zhang, A. W. van Zijl, J. W. Slaa, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4658–4660; h) D. J. Hyett, J. B. Sweeney, A. Tavassoli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8283–8286. Maßgebliche Übersichtsartikel über Kupferkatalyse: i) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823; j) S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824–2852.
- [9] Kupfer-katalysierte Prozesse unter Verwendung anderer Nukleophile: a) R. Shintani, K. Takatsu, M. Takeda, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8815–8818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656–8659; b) Y. Shido, M. Yoshida, M. Tanabe, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18573–18576; c) M. A. Kacprzynski, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10676–10681; d) N. Yoshikai, K. Miura, E. Nakamura, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1014–1018.
- [10] a) H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1993–1997; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949–1953; b) H. W. Lam, *Synthesis* **2011**, 2011–2043.
- [11] Weitere Details siehe Hintergrundinformationen.
- [12] a) D. Audisio, M. Luparia, M. T. Oliveira, D. Klütt, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7426–7429; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7314–7317; b) D. Audisio, G. Gopakumar, L. Xie, L. G. Alves, C. Wirtz, A. M. Martins, W. Thiel, C. Farès, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6434–6438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6313–6316.
- [13] Allgemeine Analyse von Abgangsgruppeneffekten in der Palladiumkatalyse: a) L. A. Evans, N. Fey, J. N. Harvey, D. Hose, G. C. Lloyd-Jones, P. Murray, A. G. Orpen, R. Osborne, G. J. J. Owen-Smith, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14471–14473; b) C. Johansson, G. Lloyd-Jones, P. Norrby, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1585–1592; c) P. Fristrup, T. Jensen, J. Hoppe, P. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5352–5360; d) C. Amatore, A. Jutand, L. Mensah, G. Meyer, J. Fiaud, J. Legros, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1185–1192.
- [14] a) G. A. Molander, B. Czako, D. J. St. Jean, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1172–1180; b) P. Gupta, P. J. Pal, Y. S. Reddy, D. Yashwant, D. H. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1166–1175.
- [15] L. Reichel, G. Schreiber, *Pharmazie* **1968**, *23*, 594.