

Katalytische enantioselektive Funktionalisierung von nichtaktivierten terminalen Alkenen

John R. Coombs und James P. Morken*

Alkene · Asymmetrische Synthese · Chiralität ·
Enantioselektive Katalyse · Übergangsmetalle

Terminale Alkene sind leicht verfügbare Verbindungen, die in der chemischen Industrie in Form von α -Olefinen sowie als Produkte vieler gängiger Synthesereaktionen anfallen. Die organischen Transformationen solcher Alkene gehören zu den am besten untersuchten Reaktionen in der chemischen Synthese, allerdings kennt man nur relativ wenige Reaktionen, in denen nichtaktivierte terminale Alkene katalytisch und enantioselektiv umgesetzt werden. In diesem Kurzaufsatz stellen wir diejenigen Fälle vor, in denen die Stereokontrolle in katalytischen Reaktionen von 1-Alkenen ausreicht, um sie für asymmetrische Synthesen nutzbar zu machen.

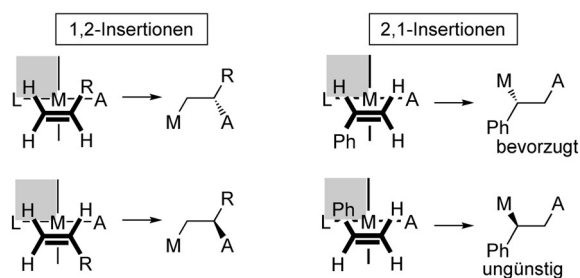
1. Einleitung

Katalytische asymmetrische Reaktionen von monosubstituierten Alkenen bieten interessante Möglichkeiten für strategische chemische Synthesen. Diese Reaktionen können die Verlängerung der Kohlenwasserstoffkette und die Einführung von funktionellen Gruppen in simultaner und stereoselektiver Weise ermöglichen. Als Substrate gehören terminale Alkene zu den attraktivsten Ausgangsstoffen für die chemische Synthese. Sie sind durch großtechnische Prozesse leicht verfügbar und können auch im kleinen Maßstab durch eine Reihe von effizienten, katalytischen und hochgradig selektiven Prozessen zugänglich gemacht werden. Neben ihrer leichten Verfügbarkeit machen die Reaktivitätseigenschaften der Alkene diese zu idealen funktionellen Gruppen für strategische chemische Synthesen. Sie sind relativ unpolar und daher inert gegen die meisten Basen. Da sie zudem mit vielen gängigen Oxidationsmitteln, Reduktionsmitteln und Nukleophilen nicht reagieren, können viele polare Funktionalitäten (Halogenide, Alkohole, Ketone, Ester usw.) in ihrer Gegenwart umgesetzt werden. Mit dieser allgemeinen Reaktionsträgheit ist allerdings noch eine andere entscheidende Eigenschaft gekoppelt: Unter spezialisierten Reaktionsbedingungen können Alkene, oftmals mit einem hohen Maß an Chemoaktivität, in eine Reihe von funktionalisierten Produkten umgewandelt werden.

In Anbetracht der bemerkenswerten Eigenschaften der terminalen Alkene und der Nützlichkeit ihrer asymmetrischen Transformationen erscheint es überraschend, dass so wenige Fortschritte hinsichtlich ihrer katalytischen asymmetrischen Transformation erzielt wurden. Es gibt jedoch Ursachen, weshalb die Entwicklung selektiver Transformationen von terminalen Alkenen nur langsam voranschreiten konnte. In diesem Kurzaufsatz zeigen wir die Herausforderungen auf, die sich bei der Stereokontrolle von Reaktionen von α -Olefinen stellen, und präsentieren die Techniken, die uns für asymmetrische Transformationen dieser Substratklasse mit präparativ sinnvollem Selektivitätsgrad ($> 80\%$ ee) zur Verfügung stehen. Aus Gründen, die wir weiter unten erläutern, beschränken wir die Diskussion auf Transformationen aliphatischer Alkene und lassen die vielen Reaktionen außer Acht, die nur mit elektronisch aktivierten Alkenen (Styrolen, Dienen, Eninen, Enonen) möglich sind oder die Anwesenheit von chelatisierenden oder dirigierenden Gruppen oder anderen Auxiliaren erfordern.

Enantioselektive Transformationen nichtaktivierter Alkene werden zumeist mithilfe von Übergangsmetallkatalysatoren realisiert. Bei vielen dieser Reaktionen können Quadrantendiagramme die stereochemische Analyse vereinfachen und Einblick in den stereochemischen Verlauf bieten. In diesen Diagrammen (siehe z.B. Schema 1) erfährt ein an ein Reaktionszentrum gebundener chiraler Ligand eine nicht-symmetrische Umgebung, und die sterische Hinderung (grau hinterlegter Quadrant) dirigiert die Reaktion des Substrats. In dem Beispiel in Schema 1 ist die stereoselektivitätsbestimmende Olefininsertion in eine M-A-Bindung als prototypischer elementarer Katalyseschritt dargestellt, der die

[*] J. R. Coombs, Prof. J. P. Morken
Department of Chemistry, Boston College, Merkert Research Labs
2609 Beacon St., Chestnut Hill, MA 02467 (USA)
E-Mail: morken@bc.edu

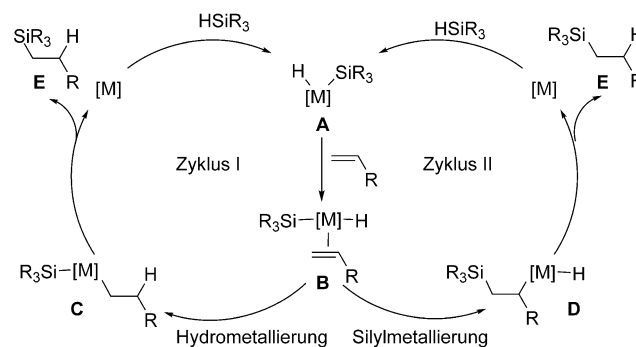


Schema 1. Quadrantendiagramme beschreiben Reaktionswege für die migratorische Insertion eines prochiralen substituierten Alkens in die M-A-Bindung in einem repräsentativen chiralen Übergangsmetallkomplex. Der grau hinterlegte Quadrant gibt den durch das Ligandengerüst sterisch gehinderten Bereich an.

Enantioselektivität steuern kann. Wie dargestellt wird, kann bei manchen Reaktionen terminaler Alkene ein erhebliches Hindernis für die Kontrolle der Selektivität daraus entstehen, dass bei vielen Olefininsertionen die Bindungsbildung über die 1,2-Insertion des Alkens in die M-A-Bindung abläuft. Im Gegensatz zu Reaktionen von *cis*-, *trans*- und trisubstituierten Alkenen befindet sich bei dieser Reaktionsweise der sterische Einfluss des Ligandengerüsts weit vom prochiralen Kohlenstoffatom des Substrats entfernt, und die Chancen für eine effektive Stereokontrolle verringern sich. Dagegen sind asymmetrische Reaktionen von funktionalisierten terminalen Alkenen oftmals erfolgreicher, weil die Substratfunktionalität die Regioselektivität der Insertionsreaktion verändern kann und dadurch das prochirale Kohlenstoffatom des Alkens viel dichter am chiralen Liganden (2,1-Insertion) positioniert wird. Zum Beispiel verändern π -Benzyl- und π -Allylgruppen die Regiochemie von Styrol- und Dieninsertionen, sodass hochselektive Hydro- und Difunktionalisierungen dieser Substrate gut erforscht sind. In ähnlicher Weise kann eine Chelatisierung die Regiochemie von Vinylacetat- und Allylalkoholinsertionen umdrehen. Aus all dem resultiert, dass die vielen exzellenten enantioselektiven Reaktionen, die mit Styrolen, Dienen und heteroatomfunktionalisierten terminalen Alkenen durchgeführt werden können, mit gewöhnlichen aliphatischen terminalen Olefinen oftmals achirale lineare Produkte ergeben oder weniger selektiv sind.

2. Hydrosilylierung

Die katalytische Hydrosilylierung von 1-Alkenen ist gut erforscht. Die verwendeten Übergangsmetallkomplexe umfassen Platin, Palladium, Nickel, Rhodium und sogar eine Reihe von Lanthanoiden.^[1] In fast allen Fällen verläuft die Hydrosilylierung von nichtaktivierten 1-Alkenen mit hoher anti-Markownikow-Selektivität über einen Chalk-Harrod-Mechanismus, der achirale 1-Silylalkane bildet (Schema 2,



Schema 2. Mechanismen der übergangsmetallkatalysierten Hydrosilylierung.

Zyklus I).^[2] Nach diesem Mechanismus liefert zunächst die oxidative Addition eines Hydrosilans den koordinativ ungesättigten Komplex **A**. Es folgt die Koordination eines Alkensubstrats an **A** unter Bildung der Zwischenstufe **B**. Danach ergibt die Hydrometallierung nach einer 1,2-Insertion den Alkyl-Silyl-Komplex **C**. Schließlich liefert die reduktive Eliminierung das 1-Silylalkane **E** und regeneriert den aktiven Katalysator. Alternativ wurde eine Alkeninsertion in die M-Si-Bindung (d. h. Silylmetallierung) angenommen, insbesondere bei Verwendung von Rh^{I} - oder Co^{III} -Katalysatorsystemen (Zyklus II).^[2b,3] Bei dieser Variante führt eine 2,1-migratorische Insertion zur Bildung des Komplexes **D**, an die sich eine reduktive Eliminierung unter Bildung des Hydrosilylierungsprodukts **E** anschließt.

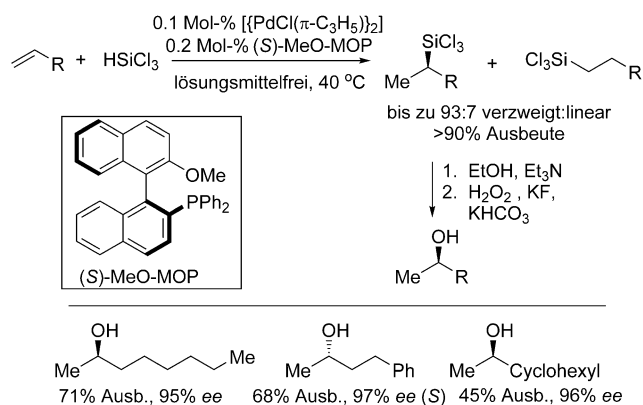
1991 berichteten Hayashi und Mitarbeiter über die erste und einzige katalytische asymmetrische Hydrosilylierung von aliphatischen terminalen Alkenen (Schema 3).^[4] Mit nur 0.2 Mol-% eines Palladiumsalzes in Verbindung mit dem chiralen einzähnigen Phosphin (*S*)-MeO-MOP gingen verschiedene terminale Alkene mit Trichlorsilan eine Hydro-



John Ryan Coombs studierte an der Fordham University (B.Sc. 2010) und promovierte mit einem LaMattina Fellowship am Boston College unter der Anleitung von Prof. James P. Morken über die Platin-katalysierte asymmetrische Diborierung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen. Gegenwärtig arbeitet er in der Forschung bei Bristol-Myers Squibb in New Brunswick, New Jersey.



James P. Morken studierte an der University of California in Santa Barbara, promovierte am Boston College bei Prof. Amir H. Hoveyda und absolvierte ein Postdoktorat an der Harvard University bei Prof. Stuart L. Schreiber. Seine unabhängige Laufbahn begann 1997 mit einer Anstellung an der UNC Chapel Hill, bevor er 2006 als Louise and Jim Vanderslice and Family Professor an das Boston College wechselte. Seine Forschungen gelten der katalytischen asymmetrischen organischen Synthese.



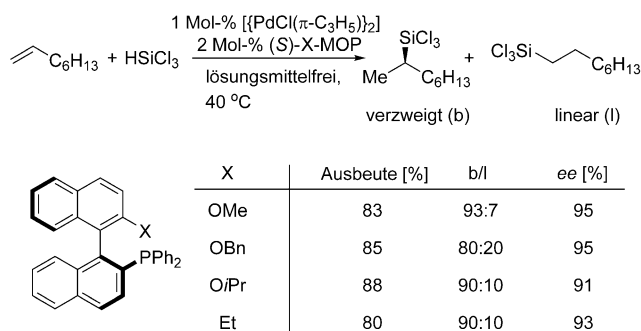
Schema 3. Katalytische Hydrosilylierung von terminalen Alkenen nach Uozumi und Hayashi.^[4]

silylierung ein. Die Reaktionen lieferten 2-Silylalkane mit hohen Ausbeuten und einer Regioselektivität, die in den meisten Fällen größer als 80:20 war (gehinderte terminale Alkene ergaben kleinere Regioisomerenverhältnisse). Die erzeugten Silylalkane konnten in situ unter Tamao-Fleming-Oxidationsbedingungen^[5] (Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer anionischen Fluoridquelle) oxidiert werden, wobei 2-Alkanole mit mehr als 94 % ee erzeugt wurden.

Zur Ursache der ungewöhnlichen Regioselektivität äußern sich die Autoren nicht, aber sie erklären die hohe Reaktivität damit, dass der einzählige Ligand den Zugang zum 16-Elektronen-haltigen Palladium(II)-Intermediat $[\text{PdH}(\text{SiCl}_3)\text{L}(\text{CH}_2=\text{CHR})]$ ermöglicht, das eine Koordinationsstelle für die Bindung und Aktivierung von Olefinen besitzt. In der Tat lieferten Reaktionen in Gegenwart chelatisierender Bis(phosphan)-Liganden, wie z.B. BINAP, keine Hydrosilylierungsprodukte, selbst wenn sie bei hohen Temperaturen durchgeführt wurden. Des Weiteren postulierten die Autoren, dass der MOP-Ligand im Vergleich zu anderen einzähligen Liganden, wie z.B. Triphenylphosphan oder Tri-*o*-tolylphosphan, die reduktive Eliminierung im Vergleich zur β -Hydrid-Eliminierung beschleunigt; diese Eigenschaft drängt die Olefinisomerisierung im Verlauf der Hydrosilylierung weitgehend zurück. Schließlich wurde gefunden, dass die Methoxygruppe in der 2'-Position des Binaphthyliganden für eine hohe Regioselektivität nicht zwingend erforderlich ist, da ein ähnlicher Grad an Regio- und Enantioselektivität resultierte, wenn diese Gruppe ausgetauscht wurde (Et-MOP, *i*PrO-MOP) (Schema 4).^[6] In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigt die Kristallstrukturanalyse von $[\text{PdCl}_2\{(\text{R})\text{-MeO-MOP}\}_2]$, dass der Substituent in der 2'-Position nicht mit dem Palladiumzentrum wechselwirkt (Abbildung 1).

3. Hydroformylierung

Angeichts der hervorragenden Atomökonomie, der hohen Reaktionsgeschwindigkeiten und der hohen Umsatzzahlen gehört die übergangsmetallkatalysierte Hydroformylierung von Alkenen zu den erfolgreichsten katalytischen Verfahren für die Herstellung von Grundchemikalien, das



Schema 4. Vergleich substituierter MOP-Liganden mit verschiedenen Substituenten in der 2'-Naphthylposition.

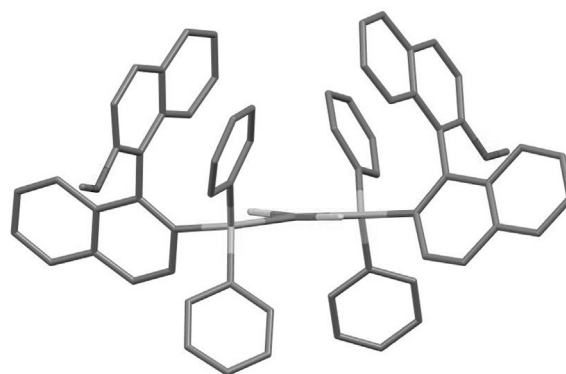
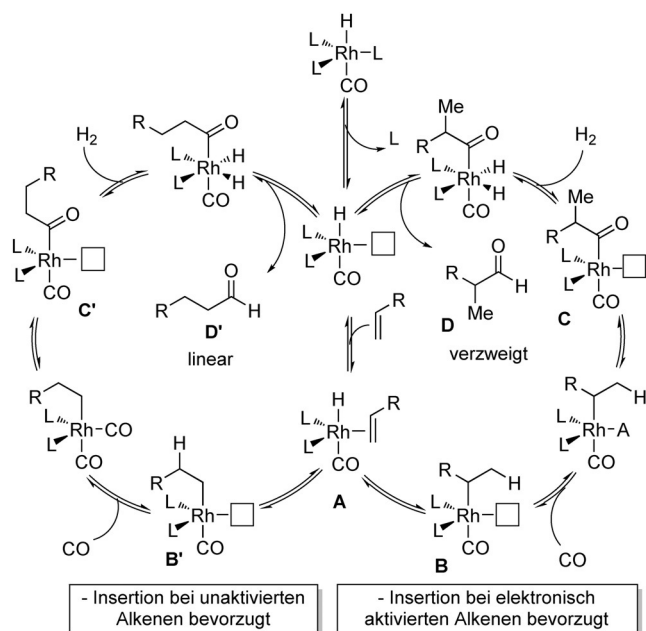


Abbildung 1. Röntgenstruktur von $[\text{PdCl}_2\{(\text{R})\text{-MeO-MOP}\}_2]$.

jährlich Millionen Tonnen von achiralen Aldehyden produziert.^[7] Trotz jahrzehntelanger Forschung mit dem Ziel, lineare Aldehyde effizient aus Erdöl herstellen zu können, wurden bisher keine hoch regio- und enantioselektiven Methoden zur Erzeugung des chiralen α -verzweigten Isomers entwickelt. In Anbetracht der Vielfalt an biologisch aktiven Verbindungen, die aus nichtracemischen chiralen Aldehyden abgeleitet werden könnten, wäre die direkte enantioselektive Herstellung von α -chiralen Aldehyden aus terminalen Alkenen eine attraktive Transformation.

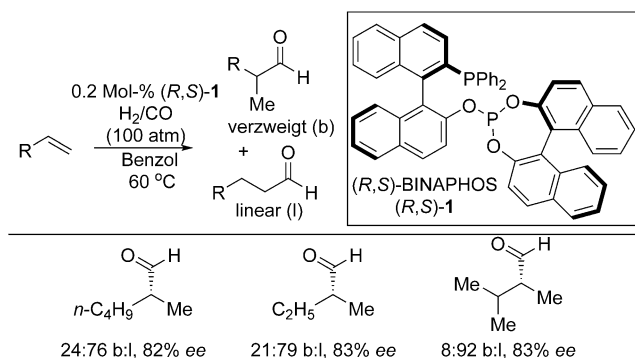
Eine ganze Reihe von asymmetrischen und verzweigungsselektiven Hydroformylierungen von elektronisch aktivierten terminalen Olefinen mit diversen Übergangsmetallen^[8] (am häufigsten Rh^I)^[9] wurde veröffentlicht. Wie oben erwähnt, war man hingegen bei der Herstellung von verzweigten Isomeren aus aliphatischen terminalen Alkenen wenig erfolgreich, und dieser Umstand lässt sich durch Betrachten des Hydroformylierungsmechanismus erklären (Schema 5).^[10] In der regioselektivitätsbestimmenden Olefininsertion wird der Rhodiumkomplex **B** oder **B'** aus dem Rhodium/Alken-Komplex **A** gebildet. Koordination von CO und migratorische Insertion führen dann zum Acylkomplex **C** oder **C'**. Schließlich liefern die oxidative Addition von H₂ und die anschließende reduktive Eliminierung das verzweigte Produkt **D** oder das lineare Produkt **D'** unter Regenerierung des Rhodiumkatalysators. Wenn **B** durch die Substitution am Alken stabilisiert ist (z.B. wird mit R=Ph ein stabiles π -Benzyl-Intermediat gebildet), so wird bevorzugt **D** gebildet,



Schema 5. Katalysezyklus für die Rhodium-katalysierte Olefinhydroformylierung.

und ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem Metallzentrum spielen keine Rolle. Bei den aliphatischen Alkenen gibt es jedoch nur einen geringen oder gar keinen Stabilisierungseffekt und **B'** dominiert. Somit wird das lineare Produkt **D'** begünstigt, um die sterischen Wechselwirkungen zu vermeiden, die in **B** auftreten.

Der von Takaya, Nozaki und Mitarbeiter 1993 entwickelte Phosphanphosphit-Ligand BINAPHOS **1** war der erste Ligand, der in einer hoch enantioselektiven Hydroformylierung von aliphatischen terminalen Alkenen eingesetzt wurde (Schema 6).^[11] Obwohl mit 1-Hexen (82 % *ee*) und 1-Buten



Schema 6. Rhodium-katalysierte Hydroformylierung von Alkenen nach Takaya und Mitarbeitern.^[11]

(83 % *ee*) ein präparative nützlicher Grad an Enantioselektivität erreicht wurde, dominierte das unerwünschte lineare Isomer (verzweigt/linear 1:3). Das Problem wurde noch dadurch verstärkt, dass die Produktaufreinigung aufgrund der ähnlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften der

beiden Isomere erschwert ist. In umfassenden theoretischen Studien wurde später festgestellt, dass die faciale Selektivität der Olefinaddition hauptsächlich durch die absolute Konfiguration der Phosphangruppe (die die transversale Seite besetzt) bestimmt wird, während die Phosphiteinheit (apikale Seite) einen erheblichen Einfluss auf den Grad der Enantioselektivität hat.^[7b,12,13] Die bevorzugte Konformation des Intermediats [RhH(CO)₂]{(R,S)-BINAPHOS} ist zusammen mit den Quadrantendiagrammen der beiden möglichen Reaktionswege für die Hydroformylierung in Abbildung 2 dar-

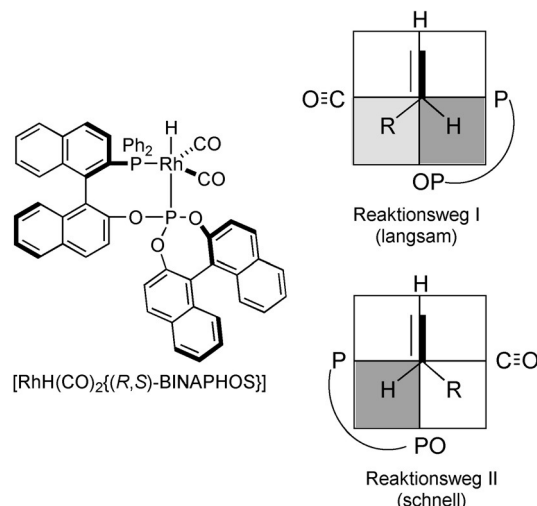
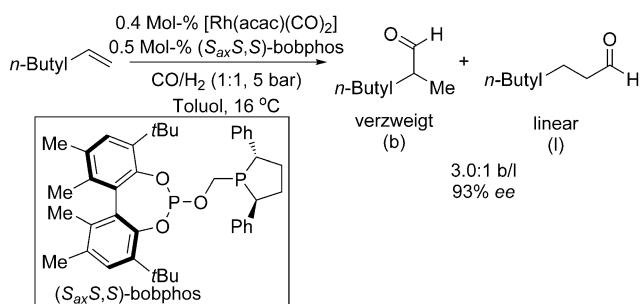


Abbildung 2. Bevorzugte Katalysatorkonformation und Quadrantendiagramme, die den bevorzugten Bindungsmodus des Olefins zeigen.

gestellt. Die Berechnungen deuten darauf hin, dass der Weg II (Abbildung 2) gegenüber dem Weg I stark begünstigt ist, da die Katalysatorkonformation im Weg I keinen ungehinderten Quadranten aufweist. Die Reaktion über den Weg II, bei dem sich der Alkensubstituent auf der ungehinderten Seite befindet, ist hochgradig selektiv. Es wird gefolgert, dass zum Erreichen hoher Stereoselektivität die Rhodium/Diphosphankatalysatoren folgende Anforderungen erfüllen müssen: 1) eine äquatorial-apikale Koordination mit Chiralität in der apikalen Position, um diastereomere Ligand-Substrat-Wechselwirkungen zu verstärken; 2) zwei stereogene Zentren, die konkurrierende äquatorial-apikale Reaktionswege diskriminieren; und 3) einen starren Katalysator, der die Stereoinduktion am Substrat fördert.^[12]

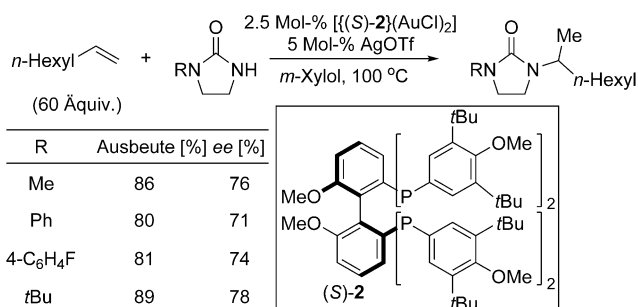
2012 entwickelten Clarke und Cogley das erste Beispiel einer asymmetrischen Hydroformylierung, in der elektronisch nichtaktivierte Alkene mit hoher Enantioselektivität das verzweigte Isomer liefern (Schema 7).^[14] Zum Beispiel ging 1-Hexen in Gegenwart von bobphos und der Katalysatorvorstufe [Rh(acac)(CO)₂] eine Hydroformylierung mit 93 % *ee* und einem Verhältnis verzweigt/linear von 3:1 ein. Obwohl bei den niedrigen Reaktionstemperaturen selbst nach langen Reaktionszeiten (21–66 h) nur geringe Umsätze erreicht wurden, stellt das Clark-System einen fundamental wichtigen Fortschritt dar, der sehr wahrscheinlich als Grundlage für die Entwicklung verfeinerter Systemen dienen wird.



Schema 7. Verzweigungsselektive Rhodium-katalysierte Hydroformylierung von Alkenen nach Clarke, Cogley und Mitarbeitern.^[14] acac = Acetylacetonat.

4. Hydroaminierung

Obwohl die asymmetrische intramolekulare Hydroaminierung von funktionalisierten terminalen Alkenen gut erforscht ist, mangelt es an intermolekularen Varianten von Reaktionen mit nichtaktivierten Alkenen.^[15] Während bekannt ist, dass Iridium(I)-,^[16] Gold(I)-,^[17] Platin(II)-^[18] und Lanthanoidkomplexe^[19] die intermolekulare Markownikow-Hydroaminierung katalysieren, erfordert die geringe Reaktivität der nichtaktivierten 1-Alkene die Anwendung hoher Temperaturen, und oft beobachtet man nur mittelmäßige Selektivität. Solche Einschränkungen machen die Entwicklung asymmetrischer Varianten zu einer schwierigen Aufgabe. Widenhoefer und Mitarbeiter berichteten 2009 über eine asymmetrische Gold(I)-katalysierte Markownikow-selektive intermolekulare Hydroaminierung von nichtaktivierten Alkenen mit Imidazolidin-2-onen (Schema 8).^[20] Bei dem Ver-



Anm.: absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.

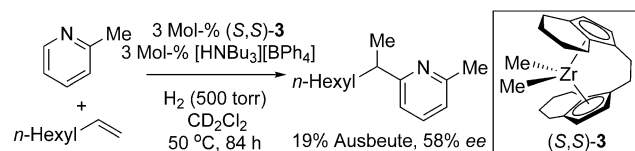
Schema 8. Widenhoefers Gold(I)-katalysierte Hydroaminierung von Alkenen mit cyclischen Harnstoffen. Tf = Trifluormethansulfonyl.

fahren wurde ein Bis(gold)-Phosphankomplex mit dem chiralen zweizähligen Liganden (S)-2 zusammen mit einer katalytischen Menge AgOTf eingesetzt, um die alkylierten Harnstoffe in guten Ausbeuten und mit 71–78% ee zu erhalten. Obwohl für eine vollständige Umsetzung überstöchiometrische Mengen an Olefin erforderlich waren, stellt dies kein ernstliches Problem dar, da viele Alkene preiswert erhältlich sind. Die Autoren führten zwar keine mechanistische Studie durch, für enantioselektive Funktionalisierungen von C=C- π -Bindungen mit chiralen Bis(gold)-Phosphan-

komplexen gibt es aber genügend Präzedenz.^[21] Somit ist zu erwarten, dass die Reaktion über einen nukleophilen Angriff des externen Harnstoffs am Gold-aktivierten Alken verläuft, an den sich ein interner Protonentransfer anschließt. Zu erwähnen ist, dass Kontrollexperimente durchgeführt wurden, auf deren Grundlage die Möglichkeit eines Silber- oder Säure-katalysierten Reaktionswegs der Olefinhydroaminierung ausgeschlossen werden kann.

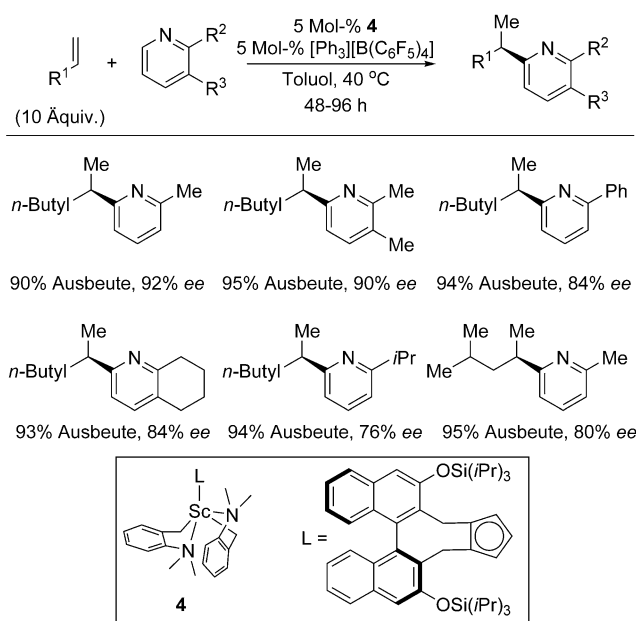
5. Addition von Pyridin-C-H-Bindungen an Alkene

Die Herstellung chiraler Verbindungen mit Pyridinbausteinen ist von großer Bedeutung in der Synthesechemie, da dieses Strukturelement in einer Vielzahl von Naturstoffen, pharmazeutisch relevanten und biologisch aktiven Molekülen und chiralen Liganden vorkommt.^[22] Asymmetrische C-H-Additionen von Pyridinen an Alkene sind nicht gut erforscht, obwohl man bereits eine Reihe von nicht-enantioselektiven Varianten kennt.^[23] 1994 berichteten Rodewald und Jordan über die enantioselektive C-H-Alkylierung von Pyridinen unter Verwendung des chiralen Zirconocen-Katalysators (S,S)-3 (Schema 9).^[24] Mit nichtaktivierten, monosubstituierten Alkenen wurden jedoch nur geringe Ausbeuten und mäßige Enantioselektivitäten erreicht.



Schema 9. Zirconium-katalysierte C-H-Addition von 2-Picolin an 1-Octen nach Rodewald und Jordan.

Mit einem verbesserten Ansatz erzielten kürzlich Hou und Mitarbeiter eine hoch enantioselektive C-H-Addition von Pyridinen an Alkene in Gegenwart des chiralen Halbsandwich-Dialkylscandium-Präkatalysators 4 (Schema 10).^[25] Die enantioselektive Reaktion zwischen nichtaktivierten α -Olefinen und 2-substituierten Pyridinen erbrachte hohe Ausbeuten und eine hervorragende Verzweigungsselektivität. Der Katalysator verfügt über einen Monocyclopentadienylliganden, der an ein chirales Binaphthylgerüst gebunden ist. Das chirale Element dient dazu, eine der beiden möglichen Koordinationsweisen des Olefins an den Hauptkomplex zu blockieren; in der nun bevorzugten Anordnung weist die R-Gruppe des Olefins vom Cyclopentadienylring weg, und dies resultiert in einer facial-selektiven 1,2-Insertion der Scandium-Pyridyl-Bindung am Alken (Abbildung 3). Leider kommen Reaktionen von nichtsubstituiertem Pyridin und Chinolin nicht zustande, höchstwahrscheinlich aufgrund der verstärkten Koordination ungehinderter Pyridine an das Metallzentrum, welche die Koordination des Olefins blockiert.



Schema 10. Hous asymmetrische C-H-Bindungsaddition von Pyridinen an 1-Alkene.^[25]

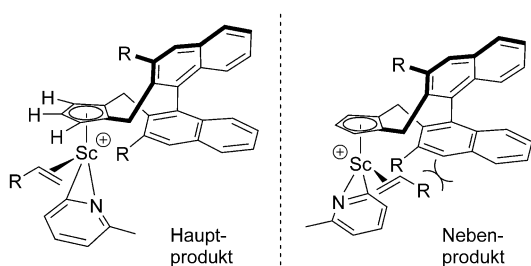
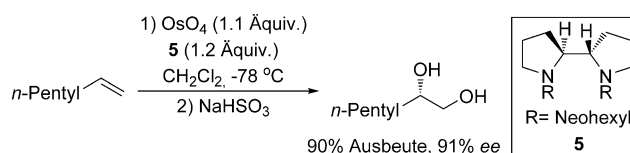


Abbildung 3. Postuliertes stereochemisches Modell der Olefinkoordination in der asymmetrischen C-H-Addition von Pyridinen an 1-Alkene.

6. Dihydroxylierung

Die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless (SAD), die 1980 entwickelt wurde, ist eine der häufigsten Methoden zur Difunktionalisierung von Olefinen in der organischen Synthese.^[26] Die früheren Varianten von Sharpless und Mitarbeitern erforderten stöchiometrische Mengen eines chiralen Chinuclidinliganden und des teuren und toxischen OsO_4 . Zudem waren mit nichtaktivierten terminalen Olefinen unter den anfänglichen Dihydroxylierungsbedingungen nur verminderte Enantioselektivitäten erreichbar. Aufbauend auf der früheren Beobachtung von Sharpless, dass chirale Chinuclidin- und Aminliganden die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen und die faciale Selektivität in der Olefinoxidation steuern können,^[27] berichteten Oishi und Hirama über die erste hoch enantioselektive Dihydroxylierung von nicht-aktivierten terminalen Olefinen unter Verwendung von chiralem *N,N'*-Dineohexyl-2,2'-bypyrrolidin (**5**).^[28] Zum Beispiel konnte 1-Hepten dihydroxyliert werden, und das vicinale 1,2-Diol wurde mit 90% Ausbeute und 91% ee erhalten (Schema 11). Allerdings zeigte sich, dass die stark bindende Natur



Schema 11. Ältere Beispiele für eine hoch enantioselektive Dihydroxylierung von terminalen Alkenen nach Oishi und Hirama.^[28]

des zweizähligen Liganden die Hydrolyse des Osmium-(VI)glykolat-Produkts und somit den Turnover von Ligand und Osmium hemmt. Aus diesem Grund erfordert die Hirama-Reaktion neben einem externem Oxidationsmittel stöchiometrische Mengen von OsO_4 und chiraalem Liganden.

1988 demonstrierte Sharpless die katalytische enantioselektive Dihydroxylierung von Alkenen unter Verwendung von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Kooxidationsmittel.^[29] Die Reaktion lieferte niedrigere Enantioselektivitäten als die stöchiometrische Variante, da ein konkurrierender, nichtselektiver Katalysezyklus durchlaufen wird.^[30] Dieser zweite Zyklus konnte unterdrückt werden, indem die Reaktion mit $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ als stöchiometrischem Reoxidationsmittel unter Zweiphasenbedingungen durchgeführt wurde.^[31] Basierend auf diesem effektiven und zuverlässigen Katalysatorsystem testeten Sharpless und Mitarbeiter bis 1996 über 500 verschiedene Liganden und entdeckten schließlich, dass die leicht zugänglichen Dihydrochinidyl- und Dihydrochininyl-Liganden $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ bzw. $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ eine breite Spanne von Olefinsubstraten mit hohen Enantioselektivitäten umsetzten (Schema 12). Wichtig war das Ergebnis, dass terminale nichtaktivierte Olefine mit moderater bis guter Enantioinduktion dihydroxyliert wurden.^[32] Es wurde außerdem gefunden, dass mit dem Diphenylpyrimidin-Liganden $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$ nichtaktivierte terminale Alkene, insbesondere α -verzweigte, hoch selektiv umgesetzt wurden. Wichtig zu erwähnen ist, dass AD-mix-Katalysatoren, die von den Phthalazinliganden $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ oder $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ abgeleitet sind, für die meisten Alkenklassen bessere Ergebnisse liefern als die meisten anderen Katalysator/Ligand-Kombinationen, nicht aber bei der Umsetzung nichtaktivierter terminaler Alkene, wo die Pyrazinkatalysatoren im Allgemeinen besser sind.

7. Epoxidierung

Es sind viele hoch stereoselektive Epoxidierungsmethoden entwickelt worden, jedoch erfordern die meisten von ihnen elektronisch aktivierte oder funktionalisierte Substrate.^[33] Selektive Epoxidierungen von nichtfunktionalisierten Substraten sind im Allgemeinen auf di- und trisubstituierte Alkene beschränkt, und selektive Reaktionen nichtfunktionalisierter terminaler Alkene sind relativ selten. Abgesehen von der geringen faciale Selektivität bei terminalen Olefinen tritt außerdem das Problem auf, dass die niedrige HOMO-Energie der monosubstituierten Alkene (im Vergleich zu mehrfach substituierten Alkenen) oftmals zu einer verringerten Reaktivität von 1-Alkenen gegenüber elektrophilen

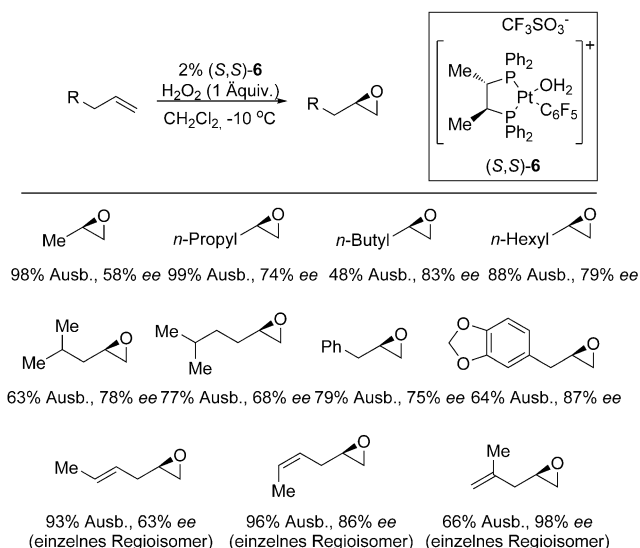
$\text{R-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{tBuOH/H}_2\text{O (1:1), 0 °C}]{\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6 \text{ (3 Äquiv.)}, \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ (3 Äquiv.)}, \text{0.4 Mol-\% K}_2\text{OsO}_2\text{(OH)}_4, \text{1 Mol-\% Ligand}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$				
Eintrag	Diol	ee [%]		
		[(DHQD) ₂ AQN]	[(DHQD) ₂ PYR]	AD-mix-β
1		87 (R)	87 (R)	80 (R)
2		92 (R)	89 (R)	84 (R)
3		86 (R)	96 (R)	88 (R)
4		--	92 (R)	64 (R)
5		90 (S)	53 (S)	63 (S)

AQN	PYR	PHAL (Ligandensubstituent von AD-mix)
Dihydroquinidiny (DHQD) (Ligandenkern von AD-mix-β)	Dihydroquininyl (DHQ) (Ligandenkern von AD-mix-α)	

Schema 12. Anwendung der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung auf 1-Alkene.

Oxidantien führt. Da praktische und skalierbare Methoden für diese anspruchsvolle Substratklasse fehlen, erfolgt die Herstellung nichtracemischer terminaler Epoxide über eine nichtselektive Olefinepoxidierung mit anschließender Co^{III}/Salen-katalysierter hydrolytischer kinetischer Racematspaltung.^[34] Für kostengünstige Substrate ist dieses Verfahren zwar geeignet, bei wertvolleren Alkenen werden Racematspaltungsverfahren jedoch kostspielig.

2006 berichteten Strukul und Mitarbeiter, dass die Verwendung von 2 Mol-% des Platinkomplexes (S,S)-6 zusammen mit Wasserstoffperoxid enantiomerenangereicherte terminale Epoxide mit guten Ausbeuten und moderater Enantioselektivität liefert (Schema 13).^[35] Reaktionen von 1,4-Dienen verliefen mit vollständiger Regioselektivität bezüglich der terminalen Doppelbindung mit hervorragender Enantioinduktion. Dies stellt einen wichtigen Durchbruch dar, da die meisten chiralen metallbasierten Katalysatoren die Epoxidierung der elektronenreicheren substituierten Doppelbindung begünstigen. Die kinetische Analyse^[35b] zeigte, dass die Reaktionsgeschwindigkeit erster Ordnung

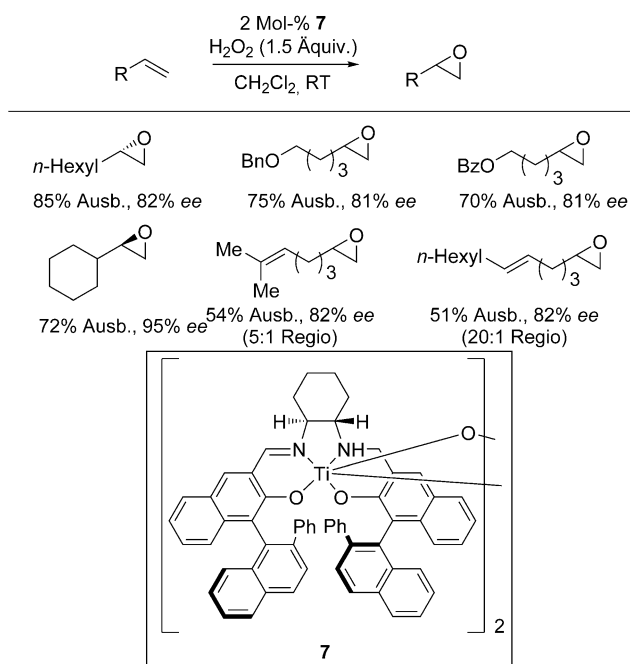


Schema 13. Platin-katalysierte asymmetrische Epoxidierung von Alkenen nach Strukul und Mitarbeitern.^[35]

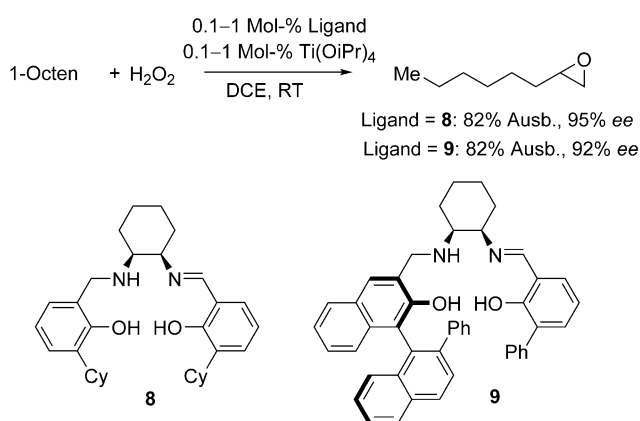
bezüglich der Alkenkonzentration und unabhängig von der Peroxidkonzentration ist. Die weitere Analyse stöchiometrischer Reaktionen der Platinkatalysatoren ergab, dass der Prozess komplex ist und weder über einen Outer-Sphere-Angriff des Peroxids am Platin/Alken-Komplex noch über einen Oxotransfer von einem platinaktivierten Peroxid zum Olefin abläuft. Stattdessen postulierten die Autoren eine durch Wasserstoffbrücken vermittelte Assoziation von H₂O₂ an den Fluorarenliganden, an die sich eine reversible Alkenassoziation und ein langsamer intramolekularer Oxotransfer anschließen. Die Molekülgeometrie, die mit einer solchen Transformation einhergeht, ist schwer vorherzusagen, es wurde aber postuliert, dass die C₆F₅-Gruppe die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem starren chiralen Liganden verstärken könnte.^[36]

Noch vor Strukuls Studie beschrieben Katsuki und Mitarbeiter eine Reaktion unter Verwendung des Di-μ-oxotitan(salen)-Komplexes **7** und Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel.^[37] Während in der anfänglichen Studie nur eine begrenzte Anzahl an Substraten untersucht wurde, fand man in weiterführenden Arbeiten, dass eine Vielzahl von terminalen Olefinen mit guten bis hervorragenden Enantioselektivitäten in asymmetrischen Epoxidierungen reagieren (Schema 14).^[38] Insbesondere zeigten α-verzweigte terminale Olefine (die von Strukul nicht untersucht wurden) den höchsten Grad an Enantiomerenanreicherung. Konkurrenzexperimente mit 1,6-Dienen ergaben ferner, dass das terminale Alken reaktiver ist, und terminale Epoxide wurden mit moderater bis hoher Regioselektivität erhalten.

Nachfolgend zu Katsukis Studien untersuchten kürzlich Berkessel et al. vereinfachte Liganden, die ebenfalls effektive Katalysatoren für die Titan-katalysierte Alkenepoxidierung mit H₂O₂ ergeben könnten.^[39] Es zeigte sich, dass unsymmetrische, von meso-1,2-Diaminocyclohexan abgeleitete Liganden, insbesondere **8** (Schema 15), eine außergewöhnliche Reaktivität und Selektivität ermöglichen. Mit dem Liganden **9**, der ein Hybrid aus **8** und **7** darstellt, konnte die Reaktion



Schema 14. Katsukis [Ti(salen)]-katalysierte asymmetrische Epoxidierung von terminalen Alkenen. DCE = 1,2-Dichlorethan.



Schema 15. [Ti(salen)]-katalysierte asymmetrische Epoxidierung von terminalen Alkenen nach Berkessel et al.^[39]

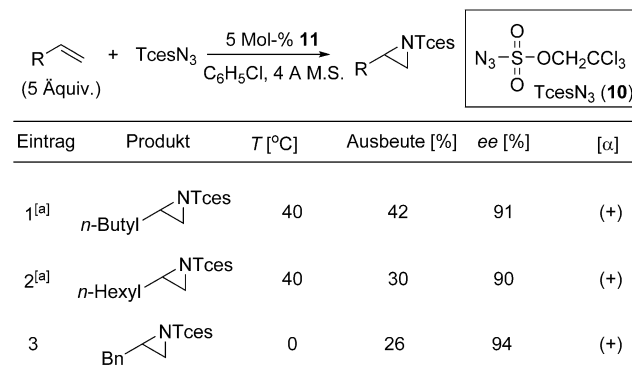
mit sehr geringen Katalysatorbelastungen bei dennoch hervorragender Selektivität durchgeführt werden (0.1 Mol-%). Röntgenkristallographische Analysen von Komplexen der Liganden **8** und **9** lassen darauf schließen, dass die Konfiguration des amingebundenen Kohlenstoffatoms dafür ausschlaggebend ist, dass die Titankomplexe mit Δ -Chiralität entstehen. Die genaueren Details des Mechanismus der Sauerstoffatomtransfers müssen allerdings noch geklärt werden.

8. Aziridinierung

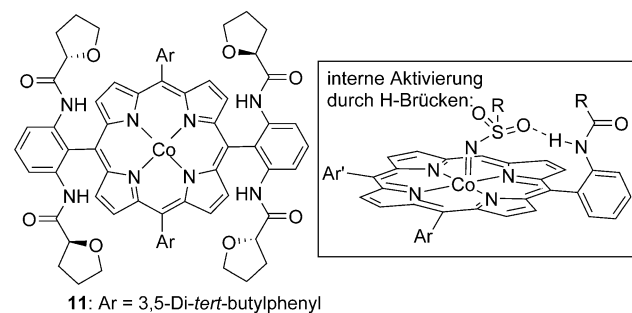
Die asymmetrische Aziridinierung von nichtaktivierten Olefinen ist eine besonders schwierige Reaktion, und zwar

nicht nur wegen der geringen Reaktivität des Substrats, sondern auch weil hochreaktive und leicht entschützbare Nitrenquellen schwer zugänglich sind.^[40] Iminoiodanderivate, wie z. B. PhI=NTs , haben sich als zweckmäßige Reagentien für die Kupfer-katalysierte asymmetrische Aziridinierung von elektronisch aktivierten Olefinen oder von Olefinen mit einer polaren Funktionalität im passenden Abstand erwiesen.^[41] Die geringe Reaktivität bei den nichtfunktionalisierten terminalen Olefinen lässt jedoch darauf schließen, dass eine sekundäre Bindungswechselwirkung erforderlich sein könnte, um die Reaktionsgeschwindigkeiten durch eine induzierte Intramolekularität zu erhöhen.^[42] Es wurde mehrfach berichtet, dass die atomökonomischen Azidderivate einen alternativen effizienten Reaktionsweg zu Metall-Nitren-Intermediaten bieten können.^[43] Allerdings sind oft drastische Reaktionsbedingungen sowohl für die Azidsplattung als auch für die N-Entschützung erforderlich, was die Entwicklung von asymmetrischen Varianten erschwert.^[44]

2009 entwickelten Zhang et al. den Cobalt(II)/Porphyrin-Katalysator **11**, der die asymmetrische Aziridinierung von nichtaktivierten terminalen Alkenen unter milden Reaktionstemperaturen ermöglichte (Schema 16).^[45] Das



[a] Durchgeführt mit 5 Mol-% Pd(OAc)_2 als Additiv. Die absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.

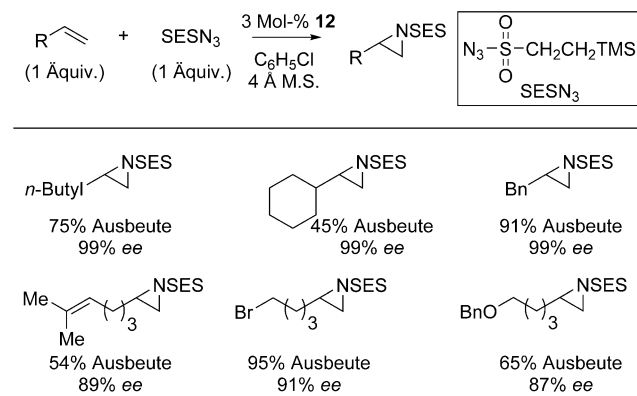


Schema 16. Asymmetrische Aziridinierung von 1-Alkenen mit TcesN_3 nach Zhang und Mitarbeitern. Ms = Methansulfonyl, M.S. = Molekularsiebe.

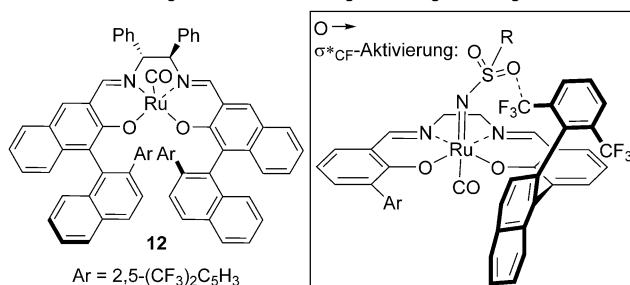
Reaktionssystem hat zwei bemerkenswerte Aspekte: 1) die Verwendung von Trichlorethoxysulfonylazid (TcesN_3 ; **10**) als hochreaktive und leicht zugängliche Nitrenquelle und 2) die Verwendung des Katalysators **11**, der über eine interne Wasserstoffbrücke mit dem S=O (siehe Kasten, Schema 16) den reaktiven Zwischenkomplex organisiert. In dieser Ver-

öffentlichung von Zhang et al. wird die erste hoch asymmetrische Aziridinierung von terminalen Alkenen beschrieben.

Aufbauend auf den Studien von Zhang et al. berichteten Katsuki und Mitarbeiter über die milde $[\text{Ru}(\text{CO})(\text{salen})]$ -katalysierte asymmetrische Aziridinierung von nichtaktivierten terminalen Olefinen unter Verwendung von 2-(Trimethylsilyl)ethansulfonylazid (SESN_3) als Nitrenquelle (Schema 17).^[46] Mit 3 Mol-% des Komplexes **12** und äquimolaren



Anm.: Produktkonfiguration wurde im Originalbeitrag nicht zugeordnet.

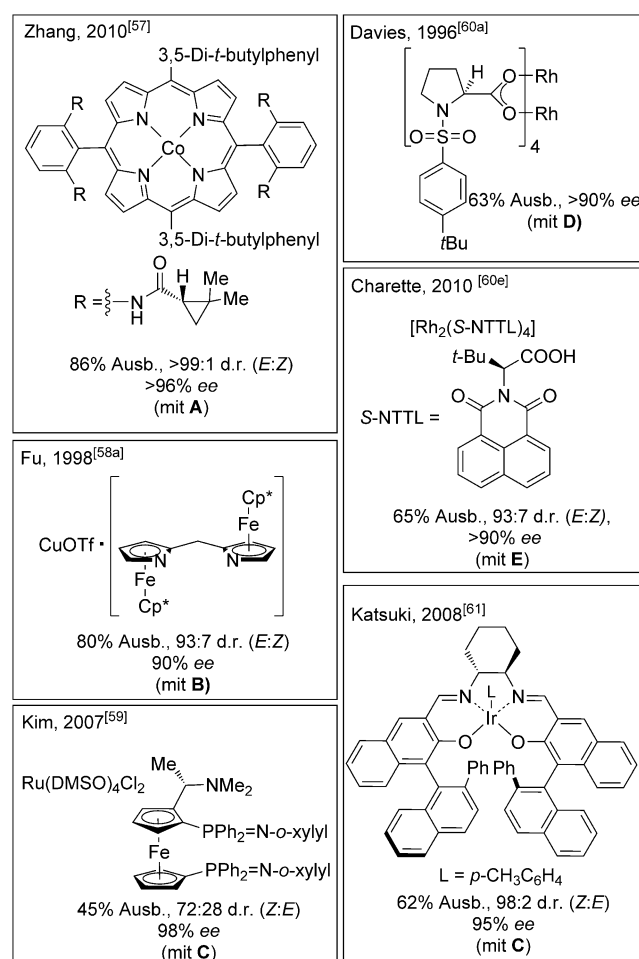


Schema 17. Katsukis $[\text{Ru}(\text{salen})]$ -katalysierte Aziridinierung von terminalen Alkenen.

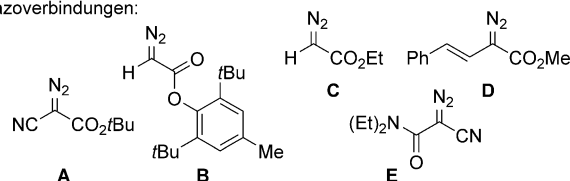
Mengen Azid und Alken konnte eine Vielzahl von terminalen Alkenen mit hohen Ausbeuten und einer hervorragenden Enantioselektivität umgesetzt werden. Wichtig ist, dass die Autoren den Substratbereich auf nichtkonjugierte Diene, Bromid- und Ether-haltige Alkene sowie α -verzweigte Olefine ausdehnen konnten. Die Aziridinschutzgruppe konnten mit Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat (TASF) leicht entfernt werden. In Anlehnung an das von Zhang et al. veröffentlichte System (Schema 16) wird postuliert, dass **12** die interne Aktivierung des Nitrens bewirkt, in diesem Fall durch die Überlappung des Sulfonylsauerstoffatoms mit einem tiefliegenden $\sigma^*\text{-C-F-Orbital}$ (siehe Kasten in Schema 17). Sowohl Zhangs als auch Katsukis System profitieren offenbar von einer geeigneten Organisation des Katalysators, welche die Anzahl der konkurrierenden Übergangszustände limitiert und damit für eine hervorragende Selektivität sorgt.

9. Cyclopropanierung

Die katalytische asymmetrische Cyclopropanierung von Alkenen stellt eine der gängigsten Methoden für die Herstellung von chiralen Cyclopropanbausteinen dar, ein Strukturmotiv, das in einer Reihe von natürlichen und synthetischen pharmazeutisch relevanten Verbindungen vorkommt.^[47] Seit der bahnbrechenden Veröffentlichung von Nozaki, Noyori und Mitarbeitern^[48] wurden viele zuverlässige asymmetrische Übergangsmetallkatalysierte Verfahren für die Cyclopropanierung entwickelt.^[49] Interessanterweise wurde festgestellt, dass nichtaktivierte terminale Alkene mit vielen stabilisierten Diazoverbindungen selektive Übergangsmetallkatalysierte Cyclopropanierungen eingehen. Effektive Katalysatoren auf der Basis von Co^{II} ,^[50] Cu^{I} ,^[51] Ru^{II} ,^[52] Rh^{II} ,^[53] und Ir^{III} -Komplexen^[54] wurden entwickelt (die wichtigsten Beiträge sind in Schema 18 zusammengefasst). Im Vergleich



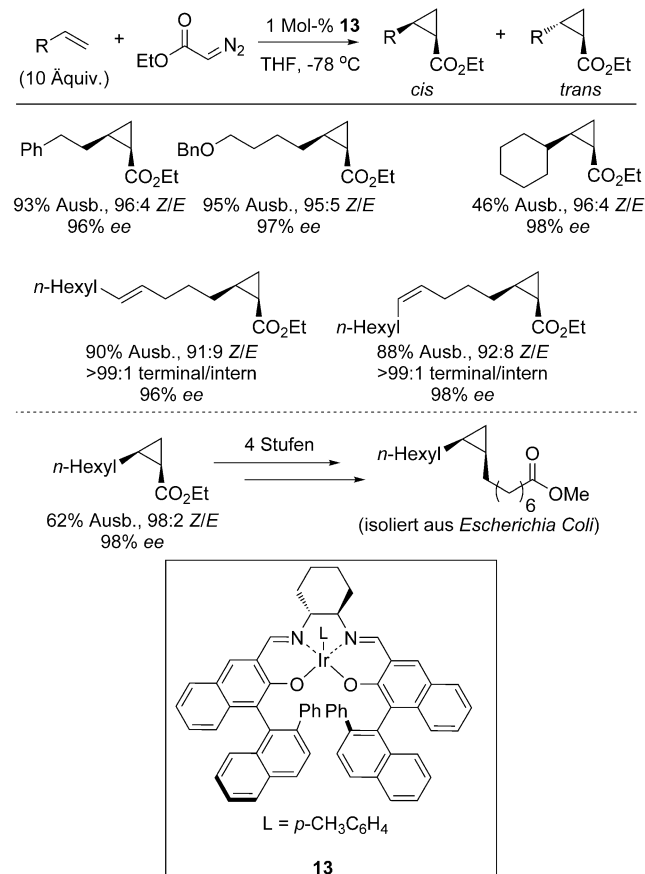
Diazoverbindungen:



Schema 18. Ausgewählte Beispiele für die asymmetrische Übergangsmetallkatalysierte Cyclopropanierung von 1-Hexen.

zu anderen asymmetrischen Transformationen terminaler Alkene ist das Gebiet außerordentlich umfangreich, wir wollen daher nur eine Auswahl von Schlüsselbeispielen diskutieren.

Während für die Erzeugung von thermodynamisch stabilen *trans*-disubstituierten^[51] und trisubstituierten Cyclopropanen^[50,53] viele Methoden zur Verfügung stehen, stellt die Synthese von *cis*-disubstituierten Cyclopropanderivaten mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität eine große Herausforderung dar. 2008 berichteten Katsuki und Mitarbeiter über eine asymmetrische Iridium-katalysierte *cis*-selektive Cyclopropanierung von nichtkonjugierten Olefinen (Schema 19).^[54] Mit 1 Mol-% des Aryliridium/Salen-Komplexes **13**



Schema 19. Katsukis Iridium-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von Alkenen. THF = Tetrahydrofuran.

in Gegenwart von Ethyl- α -diazooacetat und einem großen Überschuss des Olefins wurden die *cis*-disubstituierten Cyclopropane in hohen Ausbeuten und mit hervorragender Enantioselektivität gebildet. Bemerkenswerterweise bietet die anschließende Umsetzung der Estergruppe eine direkte Methode für die Kettenverlängerung oder die Einführung funktioneller Gruppen.

Obwohl der Mechanismus der stereochemischen Kontrolle nicht im Detail aufgeklärt werden konnte, postulieren die Autoren auf Grundlage der Kristallstruktur des Katalysators und von DFT-Rechnungen ein stereochemisches Modell. Demnach verdrängt die Diazovorstufe ein schwach ge-

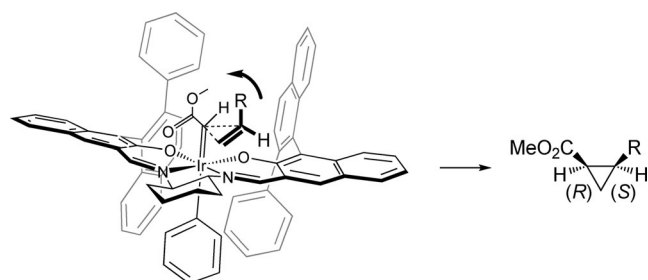
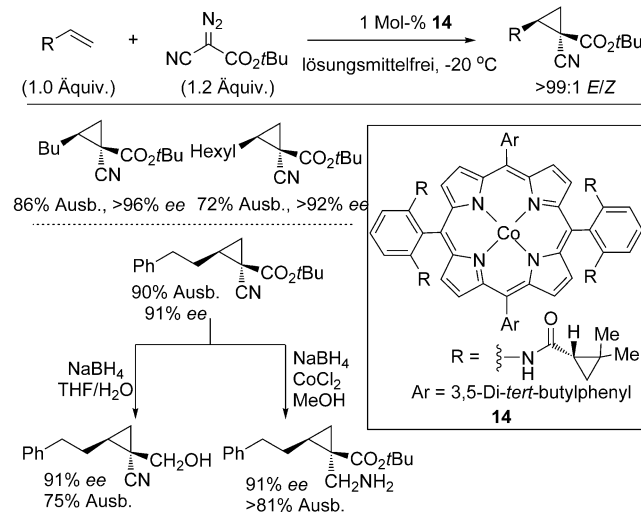


Abbildung 4. Stereochemisches Modell der Iridium/Salen-katalysierten Cyclopropanierung von terminalen Alkenen.

bundenes Methanol an der apikalen Position, um das in Abbildung 4 dargestellte Iridiumcarbenoid-Intermediat zu bilden. Da die C_{Carben}-C_{Ester}-Bindung zwei Ir-N-Vektoren halbiert, wird ein ankommendes Olefin bevorzugt den Carbenoidkohlenstoff von der weniger gehinderten Seite im rechten Winkel über einem der Naphthalinringe seitlich angreifen. Anschließend bewegt eine Rotation des Olefins gegen den Uhrzeigersinn den Substituenten vom Esterbaustein des Carbenoids weg, was zur Bildung des Hauptisomers führt. Zu beachten ist, dass eine Rotation im Uhrzeigersinn nicht begünstigt ist, da zwischen dem Olefinsubstituenten und dem basalen Salenliganden sterische Abstoßung auftreten würde.

2010 berichteten Zhang und Mitarbeiter über den vielseitigen chiralen Cobalt(II)-Porphyrinkomplex (**14**), der die asymmetrische Cyclopropanierung einer Vielzahl von aktivierten und nichtaktivierten Alkenen mit *tert*-Butyl- α -cyano-diazoacetat als Carbenquelle katalysiert (Schema 20).^[50] Bei



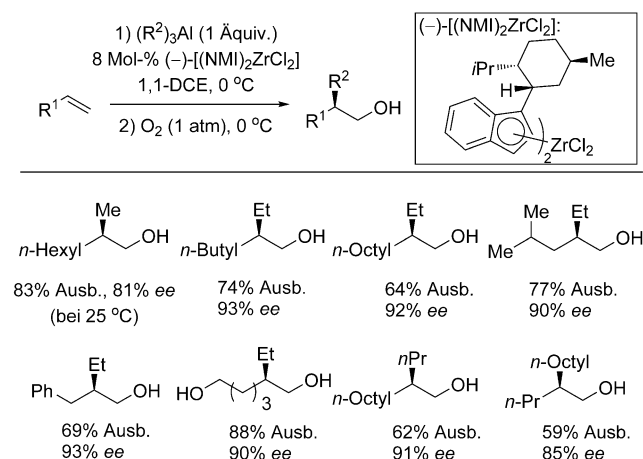
Schema 20. Cobalt-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von terminalen Alkenen und anschließende chemoselektive Reduktion nach Zhang und Mitarbeitern.^[50]

allen Substraten wurden eine hohe Enantioinduktion und *E*-Selektivität erzielt.^[55] Anders als die meisten metallkatalysierten Carbentransfermethoden verlief die Reaktion effizient mit dem Olefin als limitierendem Reagens. Die Reaktion wird unter lösungsmittelfreien Bedingungen durchgeführt und erfordert keine langsame Zugabe des Diazooacetats.^[56]

Durch geeignete Wahl des Reagens konnte entweder die Ester- oder die Cyanogruppe chemoselektiv reduziert werden, wobei die Stereochemie vollständig erhalten blieb.

10. Carboaluminierung

1995 berichteten Negishi und Mitarbeiter über die Zirconium-katalysierte asymmetrische Carboaluminierung (ZACA) von monosubstituierten Alkenen als eine weitere stereoselektive C-C-Kupplungsmethode für diese anspruchsvolle Substratklasse.^[57] Nach der Umsetzung des Olefins mit 8 Mol-% (-)-[(NMI)₂ZrCl₂] und einer äquimolaren Menge an Trimethylaluminium konnten die carboaluminiierten Produkte in situ oxidiert werden, wobei die primären β-Methylalkohole mit guter Ausbeute und moderater Enantioselectivität gebildet wurden. Mit anderen Trialkylaluminiumreagentien resultierten zunächst nur geringe Enantioselectivitäten. In Optimierungsstudien wurde jedoch ein starker Lösungsmittelfeffekt beobachtet, und durch Verwendung von 1,1-Dichlorethan anstelle von 1,2-Dichlorethan konnte schließlich auch mit anderen Trialkylaluminiumreagentien eine hohe Enantioinduktion erzielt werden (Schema 21).^[58]



Schema 21. Zirconium-katalysierte Carboaluminierung (ZACA) von terminalen Alkenen nach Kondakov und Negishi.^[58]

Die genaue Ursache dieses Effekts ist unklar, die Autoren weisen aber darauf hin, dass polare Lösungsmittel Carbo-metallierungswege unter Beteiligung von Metallacyklen, wie sie in Hexan beobachtet werden, unterdrücken. Nach dem Prinzip der statistischen chiralen Amplifizierung^[59] wurde die asymmetrische Carboaluminierung für die Synthese von hoch enantiomerenangereicherten Deoxypolypropionaten durch eine Tandem-ZACA/Palladium-katalysierte Vinylierung im Eintopfverfahren genutzt.^[60]

Negishi und Mitarbeiter postulierten ein stereochemisches Modell für die asymmetrische Methylaluminierung von Alkenen (Abbildung 5).^[61] Demnach findet eine stereoselektive Methylzirconierung statt, bei der das C₂-symmetrische kationische Zirconiumintermediat **15** mit der *Re*-Seite des Olefins in Wechselwirkung tritt. Denkbar ist auch ein asso-

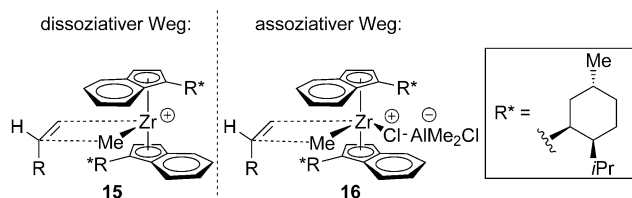


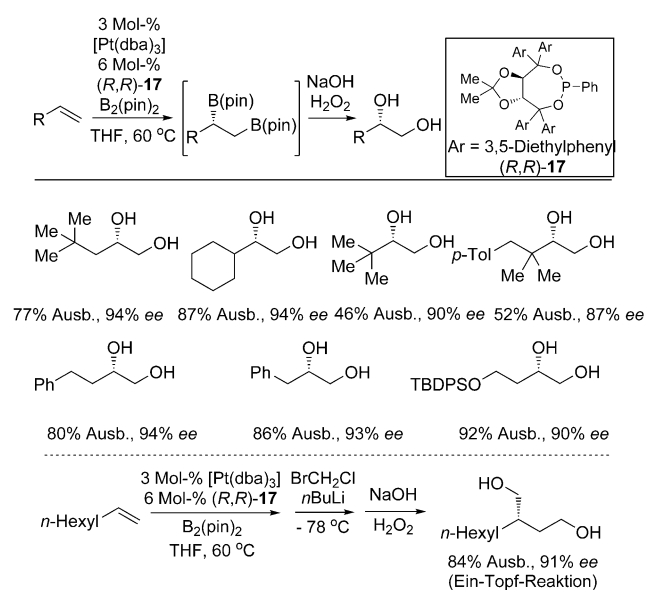
Abbildung 5. Postuliertes stereochemisches Modell der Zirconium-katalysierten Methylaluminierung von 1-Alkenen.

ziierter Komplex, in dem das Zirconiumintermediat **16** als der aktive Komplex fungiert. In beiden Szenarien besetzt der Alkylsubstituent des Alkens den am wenigsten gehinderten Quadranten des Metalls, wobei die Neomenthyleinheit die Orientierung des Alkens dirigiert.

11. Diborierung

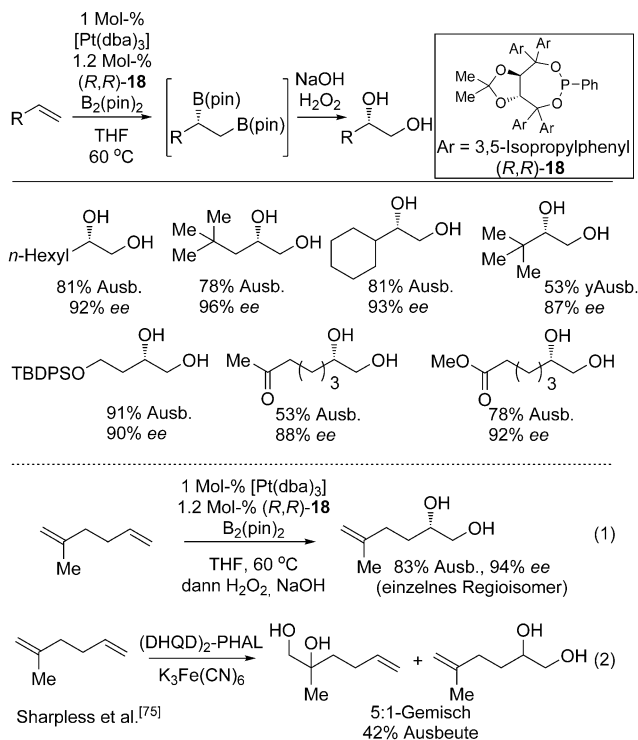
Organoboronate sind praktische Reagentien für die organische Synthese, weil sie chemisch außerordentlich stabil und gut zugänglich sind. Sie ermöglichen außerdem eine große Reihe an stereospezifischen Transformationen, was sie zu vielseitigen Intermediaten für die Umwandlung in andere nützliche Produkte macht. Somit stellt der asymmetrische Aufbau von benachbarten borylierten Zentren durch Diborierung eines Alkens eine vielseitige Strategie für die Alkendifunktionalisierung dar.

2009 berichtete unsere Arbeitsgruppe über die erste hoch enantioselective Diborierung von einfachen terminalen Alkenen.^[62] Mit 3 Mol-% [Pt(dba)₃] und 6 Mol-% des TAD-DOL-abgeleiteten Phosphonits (*R,R*)-**17** mit Bis(pinakolato)dibor (B₂pin₂) konnten terminale 1,2-Diole mit hohen Ausbeuten und ausgezeichneter Enantioselectivität nach oxidativer Aufarbeitung erhalten werden (Schema 22). Au-



Schema 22. Platin-katalysierte enantioselective Diborierung von terminalen Alkenen. dba = Dibenzylidenacetone, pin = Pinakolato.

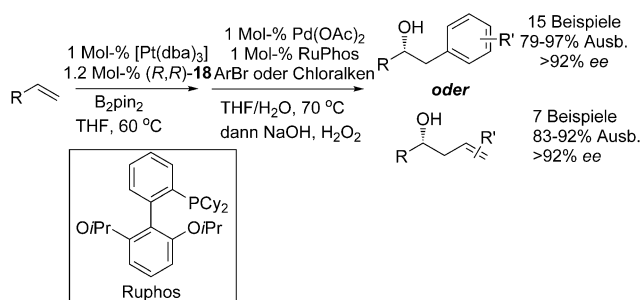
Berdem fanden wir, dass über eine Reaktionssequenz aus Diborierung, Homologierung, und Oxidation im Eintopfverfahren 1,4-Diole mit gleichbleibender Stereoselektivität hergestellt werden können. Es folgten eine zusätzliche Optimierung der Katalysatorstruktur, des Ligand/Katalysator-Verhältnisses und der Katalysatorbeladung sowie eine Erweiterung des Substratbereichs (Schema 23).^[63] Mit dem



Schema 23. Optimierte Platin-katalysierte asymmetrische Alkendidiborierung. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

kommerziell erhältlichen TADDOL-abgeleiteten Phosphonit (R,R)-**18** konnte die Katalysatorbeladung auf 0.2 Mol-% Platin reduziert werden, ohne dass das Enantiomerenverhältnis verringert wurde. Di- und trisubstituierte Alkene waren unter diesen Reaktionsbedingungen völlig inert, somit bietet die Diborierung eine regiokomplementäre Strategie für den Aufbau von vicinalen Diolen in Anlehnung an die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless [Schema 23, Gl. (1) und (2)].^[64]

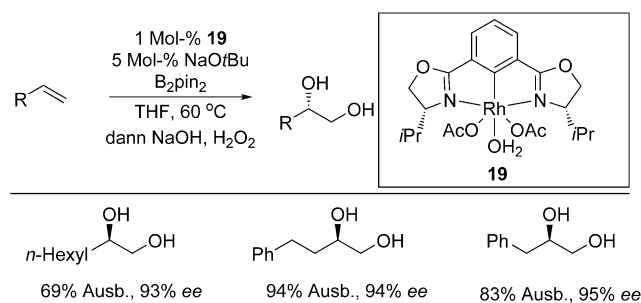
Nach Optimierung der Diborierungsbedingungen entwickelten wir eine Kaskadensequenz aus Diborierung und Kreuzkupplung (DCC) im Eintopfverfahren (Schema 24).^[65] Bei dieser Methode werden nach der Diborierung 1 Mol-% Pd(OAc)₂ und 1 mol-% RuPhos zugefügt, um eine effiziente regioselektive Kreuzkupplung des terminalen Boronats mit Aryl- oder Vinyelektrophilen zu ermöglichen. Bemerkenswerterweise war das interne Boronat des Diborierungsprodukts in der Kreuzkupplung nicht reaktiv. Somit bietet die DCC-Sequenz eine Methode, um die beiden Boronate in komplexitätserzeugenden Reaktionssequenzen zu differenzieren.



Schema 24. Eintopfverfahren der asymmetrischen Diborierung/Kreuzkupplung (DCC) von terminalen Alkenen.

Es wurden umfangreiche experimentelle und theoretische Studien der Platin-katalysierten asymmetrischen Diborierungsreaktion durchgeführt. In ¹²C/¹³C-Isotopenexperimenten wurde festgestellt, dass die Addition der Pt-B-Bindung an das Alken irreversibel und umsatzbestimmend ist und somit den stereoselektivitätsbestimmenden Schritt im Katalysezyklus darstellt. Weitere Studien deuten auf einen 2,1-Insertionsmodus hin, der bevorzugt eine interne anstelle einer terminalen C-Pt-Bindung liefert. Es wird somit angenommen, dass der Insertionsmodus das prochirale Kohlenstoffatom des Olefins in unmittelbare Nähe zum chiralen Liganden positioniert und somit die Stereoiduktion verstärkt. In gewissem Maße erklärt dieser ungewöhnliche Insertionsmodus auch, warum für aliphatische Olefine und Styrole, die von einer π -Benzyl-Stabilisierung profitieren, ähnliche Selektivitäten beobachtet werden.

Ein beeindruckendes Ergebnis wurde durch Toribatake und Nishiyama erzielt, die einen [Rh(Phebox)]-Katalysator beschrieben, der eine Reihe von aktivierten und nichtaktivierten terminalen Alkenen mit guten Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen diboriert (Schema 25).^[66] Mit



Schema 25. [Rh(Phebox)]-katalysierte Diborierung/Oxidation von terminalen Alkenen nach Toribatake und Nishiyama wurde.^[66]

1 Mol-% **19** und 5 Mol-% NaOtBu wurde die Addition von B₂pin₂ an ein Olefin effizient katalysiert, und nach Oxidation mit NaBO₃ wurden enantiomerenangereicherte vicinale 1,2-Diole erhalten. Mit Blick darauf, dass die Reaktion durch Basen gefördert wird, folgern die Autoren, dass entweder durch σ -Bindungsmetathese oder Transmetallierung eine Rh^{III}-Boryl-Spezies aus dem Rh^{III}-OtBu-Intermediat gebildet wird und sich daran die Insertion der Rh-B-Bindung in das Alken anschließt.

12. Zusammenfassung und Ausblick

α -Olefine sind leicht zugängliche Verbindungen und bieten sich daher als ideale Substrate für die asymmetrische Katalyse an. Jedoch sind trotz jüngster Fortschritte in der katalytischen Olefinfunktionalisierung hoch enantioselektive Transformationen von terminalen aliphatischen Olefinen immer noch selten. Für die Entwicklung praktischer katalytischer enantioselektiver Verfahren sind daher weitere Fortschritte beim Katalysatordesign und in der Reaktionstechnik erforderlich, um eine hohe faciale Selektivität sowie eine gezielte Steuerung der Regioselektivität zu erzielen. Jüngste Studien haben zur Entwicklung von einzigartigen und außerordentlich vielseitigen Katalysatoren geführt, die selektive Reaktionen aktivierter und nichtaktivierter Olefine gleichermaßen vermitteln, was auf die Entdeckung neuer strategischer Methoden für die chemische Synthese hoffen lässt.

Anmerkung bei der Korrektur: Die begutachtete Version dieses Manuskripts enthielt einen Abschnitt zur asymmetrischen Chlorhydroxylierung und Dibromierung von 1-Alkenen, über die Henry et al. berichtet hatten.^[67] Während der Drucklegung erschien jedoch eine Arbeit von Denmark et al., die aufzeigte, dass die Ergebnisse der Henry-Studie inkorrekt sind, da alle Reaktionen racemische Produkte liefern.^[68] Daher wurde dieser Abschnitt entfernt.

Danksagung

Unsere Arbeiten zur Funktionalisierung terminaler Alkene werden von den US National Institutes of Health (GM-59417) unterstützt. J.R.C. wurde durch ein LaMattina Fellowship gefördert.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2636–2649
Angew. Chem. **2016**, 128, 2682–2696

- [1] B. Marciniak, H. Maciejewski, C. Pietraszuk, P. Pawluc, *Hydro-silylation: A Comprehensive Review on Recent Advances* (Hrsg.: B. Marciniak), Springer, New York, **2008**.
- [2] a) A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 16–21; b) S. B. Duckett, R. N. Perutz, *Organometallics* **1992**, 11, 90–98.
- [3] a) M. A. Schroeder, M. S. Wrighton, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 128, 345–358; b) S. H. Bergens, P. Noheda, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2128–2135; c) M. Brookhart, B. E. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2151–2156.
- [4] Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887–9888.
- [5] Eine Übersicht zur Oxidation von C-Si-Bindungen: G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7599–7662.
- [6] Y. Uozumi, K. Kenji, T. Hayashi, K. Yanagi, E. Fukuyo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 713–722.
- [7] a) *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Hrsg.: C. Claver, P. W. N. M. van Leeuwen), Kluwer, Dordrecht, **2000**; b) R. Franke, D. Selent, A. Börner, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5675–5732.
- [8] Neben der Rhodium- ist die Platin(II)-katalysierte asymmetrische Hydroformylierung von aktivierten Alkenen besonders erfolgreich. Für eine Übersicht siehe: J. Pospech, I. Fleischer, R. Franke, S. Buchholz, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2852–2872; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2922–2944.
- [9] Eine Übersicht über Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydroformylierungen: a) J. Klosin, C. R. Landis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1251–1259; b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pámies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2077–2118; c) H. Fernández-Pérez, P. Etayo, A. Panossian, A. Vidal-Ferran, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2119–2176; ausgewählte Beispiele für die Rhodium-katalysierte AHF von funktionalisierten terminalen Alkenen: d) X. W. Zhang, B. N. Coe, S. C. Yu, X. M. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4047–4050; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4141–4144; e) A. D. Worthy, C. L. Joe, T. E. Lightburn, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14757–14759; f) R. I. McDonald, G. W. Wong, R. P. Neupane, S. S. Stahl, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14027–14029; g) S. Allmendinger, H. Kinuta, B. Breit, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 41–45.
- [10] a) M. Torrent, M. Solà, G. Frenking, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 439–494; b) K. Nozaki, I. Ojima in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [11] a) N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7033–7034; b) K. Nozaki, N. Sakai, T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4413–4423.
- [12] S. Aguado-Ullate, S. Saureu, L. Guasch, J. J. Carbó, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 995–1005.
- [13] Man beachte, dass die Berechnungen für Styrol und (*E*)-2-Buten durchgeführt wurden: D. Gleich, R. Schmid, W. A. Herrmann, *Organometallics* **1998**, 17, 2141–2143.
- [14] G. M. Noonan, J. A. Fuentes, C. J. Cobley, M. L. Clarke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2477–2480; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2527–2530.
- [15] Allgemeine Übersicht über katalytische Hydroaminierungen: a) J. J. Brunet, D. Neilbecker in *Catalytic Heterofunctionalization* (Hrsg.: A. Togni, H. Grützmaier), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 91; b) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3368–3398; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3448–3479; c) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795–3892; d) L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 2596.
- [16] a) C. S. Sevov, Z. Jianrong, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3200–3207; b) C. S. Sevov, J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11960–11963; c) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, 14, 780–783.
- [17] Für ältere Beispiele siehe: a) J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1798–1799; b) X.-Y. Liu, C.-H. Li, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2707–2710; c) X. Giner, C. Nájera, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2919–2922; d) Übersicht: A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657–1712.
- [18] Für ein älteres Beispiel siehe: D. Karstedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12640–12646.
- [19] a) A. L. Reznichenko, H. N. Nguyen, K. C. Hultsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8984–8987; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9168–9171; b) A. L. Reznichenko, K. C. Hultsch, *Organometallics* **2013**, 32, 1394–1408.
- [20] Z. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5372–5373.
- [21] Eine umfassende Übersicht über C-C-Bindungsfunktionalisierung mit chiralen Bis(gold)phosphan-Komplexen: a) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5382–5391; b) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2178–2181; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2208–2211.
- [22] a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 627–646; b) C. G. Arena, G. Aricò, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 546–580; c) J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2642.
- [23] Für die asymmetrische C-H-Alkylierung von Arenen und Heteroarenen mit aktivierten Olefinen siehe: a) R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7192–7193; b) R. M. Wilson, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1745–1747; c) J. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 2682–2696

- gew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 13244–13247; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 13460–13463; d) P.-S. Lee, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2015**, 17, 22–25; e) C. M. Filloux, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 508–517.
- [24] S. Rodewald, R. F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4491–4492.
- [25] G. Song, W. W. N. O, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12209–12212.
- [26] a) S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4263–4265; b) For a review, see: H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [27] Vor der Entwicklung der asymmetrischen Variante fand Criegee, dass Pyridin die Reaktion von OsO₄ mit Olefinen erheblich beschleunigen kann. Allerdings weist eine wegweisende Studie von Sharpless darauf hin, dass chirale Pyridinderivate infolge der geringen Bindungsaffinität des Pyridins gegenüber OsO₄ nur eine geringe bis gar keine Enantioinduktion bewirken: a) R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75–96; b) R. Criegee, *Angew. Chem.* **1938**, 51, 519–520.
- [28] T. Oishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5834–5835.
- [29] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968–1970.
- [30] J. S. M. Wai, I. Markó, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1123–1125.
- [31] H.-L. Kwong, C. Sorato, Y. Ogini, H. Chen, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999–3002.
- [32] H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 448–451; *Angew. Chem.* **1996**, 108, 447–449.
- [33] Übersichten: a) Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1603–1662; b) G. De Faveri, G. Il'yashenko, M. Watkinson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1722–1760; c) Y. Zhu, Q. Wang, R. G. Cornwall, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8199–8256.
- [34] a) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936–938; b) D. E. J. E. Robinson, S. D. Bull, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1407–1446.
- [35] a) M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa, R. A. Michelin, G. Strukul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14006–14007; b) für andere Arbeiten zu diesem Thema siehe: M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa, R. A. Michelin, G. Strukul, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7680–7689.
- [36] E. Pizzo, P. Sgarbossa, A. Scarso, R. A. Michelin, G. Strukul, *Organometallics* **2006**, 25, 3056–3062.
- [37] Die enantioselektive Epoxidierung von 1-Octen wurde mit 1 Mol-% **7** durchgeführt (70 % Ausbeute, 82 % *ee*). Andere nichtaktivierte terminale Alkene wurden jedoch nicht untersucht: K. Matsumoto, Y. Sawada, B. Saito, K. Sakai, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4935–4939; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5015–5019.
- [38] Y. Sawada, K. Matsumoto, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4559–4561; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4643–4645.
- [39] a) A. Berkessel, T. Günther, Q. Wang, J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8467–8471; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8625–8629; b) Q. Wang, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 247–254.
- [40] L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7881–7929.
- [41] Für ältere Beispiele siehe: a) Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326–5327; b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5328–5329; c) C. J. Sanders, K. M. Gillespie, D. Bell, P. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7132–7133.
- [42] a) C. Fruit, P. Müller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1019–1026; b) X. Wang, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4568–4575; c) M. Anada, M. Tanaka, T. Washio, M. Yamawaki, T. Abe, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4559–4562.
- [43] Übersicht: T. G. Driver, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3831–3846.
- [44] a) Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5889–5890; b) S. C. Bergmeier, P. P. Seth, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6181–6184; c) T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1304–1309.
- [45] a) V. Subbarayan, J. V. Ruppel, S. Zhu, J. A. Perman, X. P. Zhang, *Chem. Commun.* **2009**, 4266–4268; b) J. V. Ruppel, J. E. Jones, C. A. Huff, R. M. Kamble, Y. Chen, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1995–1998; c) für mechanistische Analysen siehe: A. I. O. Suarez, H. Jiang, X. P. Zhang, B. de Bruin, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 5697–5705.
- [46] C. Kim, T. Uchida, T. Katsuki, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7188–7190.
- [47] a) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3051–3060; b) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151–1196.
- [48] a) H. Nozaki, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 2563–2567; b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3655–3669.
- [49] Neuere Übersicht siehe: G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Synthesis* **2014**, 46, 979–1029.
- [50] S. Zhu, X. Xu, J. A. Perman, P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12796–12799.
- [51] a) M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10270–10271; b) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2010**, 2799.
- [52] V. D. M. Hoang, P. A. N. Reddy, T.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8014–8017.
- [53] a) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6897–6907; b) V. N. G. Lindsay, W. Lin, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16383–16385; c) S. Chuprakov, S. W. Kwok, L. Zhang, L. Lercher, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18034–18035; d) V. N. G. Lindsay, C. Nicolas, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8972–8981; e) D. Marcoux, S. Azzi, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6970–6972; f) N. Grimster, L. Zhang, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2510–2511; g) C. Qin, V. Boyarskikh, J. H. Hansen, K. I. Hardcastle, D. G. Musaev, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19198–19204; h) V. N. G. Lindsay, D. Fiset, P. J. Gritsch, S. Azzi, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1463–1470.
- [54] H. Suematsu, S. Kanchiku, T. Uchida, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10327–10337.
- [55] Für eine detaillierte mechanistische Untersuchung der Cobalt-(II)/Porphyrin-katalysierten Cyclopropanierung siehe: W. I. Dzik, X. Xue, X. P. Zhang, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10891–10892.
- [56] Oft ist eine langsame Zugabe des Diazoalkans erforderlich, um die Bildung von Nebenprodukten der Carbendimerisierung zu verhindern, die typischerweise bei hohen Konzentrationen von Diazoalkan beobachtet werden: F. Z. Dörwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 116.
- [57] D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10771–10772.
- [58] D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1577–1578.
- [59] Nach dem Prinzip der statistischen chiralen Amplifizierung lässt sich über das Massenwirkungsgesetz vorhersagen, dass die Kombination von zwei Verbindungen mit geringem Enantiomerenüberschuss eine neue Verbindung mit zwei Chiralitätszentren mit einem viel höheren Enantiomerenüberschuss generieren kann. Das heißt, zwei chirale Spezies mit 80 % *ee* können theoretisch eine neue Verbindung mit 97.6 % *ee* auf Kosten einer geringeren Ausbeute generieren. Siehe: E. Negishi, *Dalton Trans.* **2005**, 827–848.
- [60] a) S. Huo, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3253–3256; b) E. Negishi, Z. Tan, B. Liang, T. Novak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

- 2004**, 101, 5782–5787; c) M. Magnin-Lachaux, Z. Tan, B. Liang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1425–1427; d) T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2838–2839; e) B. Liang, T. Novak, Z. Tan, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2770–2771; f) S. Xu, C.-T. Lee, G. Wang, E. Negishi, *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 1829–1835.
- [61] a) D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10771–10772; b) E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 411–420.
- [62] L. T. Kliman, S. N. Mlynarski, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13210–13211.
- [63] J. R. Coombs, F. Haeffner, L. T. Kliman, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11222–11231.
- [64] D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7570–7571.
- [65] S. N. Mlynarski, C. H. Schuster, J. P. Morken, *Nature* **2013**, 505, 386–390.
- [66] K. Toribatake, H. Nishiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11011–11015; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11217–11221.
- [67] a) A. El-Qisairi, O. Hamed, P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2790–2791; b) A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, G. Katsigras, P. Lorenzi, U. Trivedi, S. Tracz, A. Hartman, J. A. Miller, P. M. Henry, *Org. Lett.* **2003**, 5, 439–441.
- [68] S. E. Denmark, N. Carson, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5728–5731.

Eingegangen am 31. Juli 2015,
veränderte Fassung am 9. September 2015
Online veröffentlicht am 13. Januar 2016
Übersetzt von Katrin Harder, Hoppegarten