

Vorlesung "Reaktionsmechanismen" (Prof. Dr. Thomas Lindel, TU Braunschweig)

- A. Perizyklische Reaktionen
- B. Pd-katalysierte Reaktionen
- C. Ru-katalysierte Reaktionen
- D. Au-katalysierte Reaktionen
- E. Cu-katalysierte Reaktionen
- F. Photoredox-Reaktionen

Vorausgesetzt werden die Reaktionen des Bachelorstudiums (Vorlesungen OC-1, OC-2, OC-3). Die Vorlesung wird begleitet durch eine Übung zur Anwendung der bearbeiteten Reaktionen in der Totalsynthese von Naturstoffen, dann auch einschließlich vieler „Bachelor-Reaktionen“.

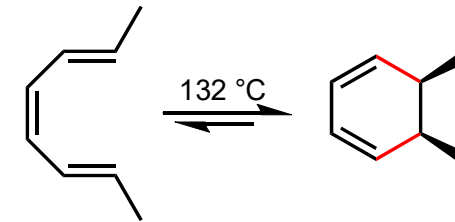
Das Skript ist zur Orientierung über den Vorlesungsstoff gedacht.
Die eigenständige Lektüre von Fachliteratur sei empfohlen.

A. Perizyklische Reaktionen

Unter perizyklischen Reaktionen versteht man solche, die über einen **einzigsten, zyklischen Übergangszustand** verlaufen.

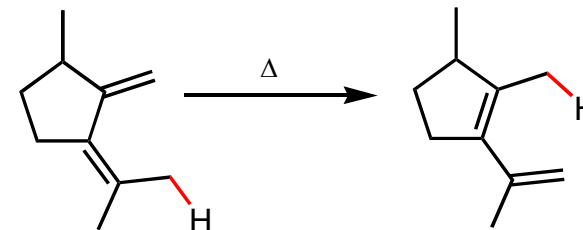
A.1. Elektrozyklische Reaktionen

Bildung einer Einfachbindung zwischen den Enden konjugierter π -Systeme.



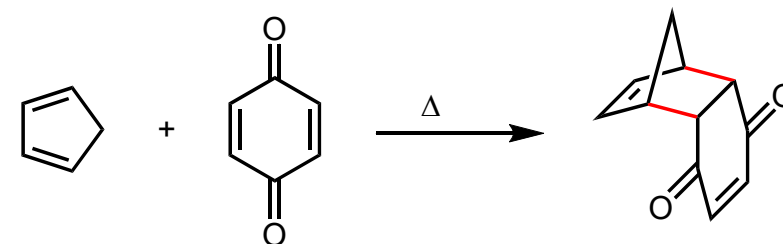
A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Wanderung einer σ -Bindung an die Termini allylständiger, konjugierter π -Systeme unter deren simultaner Verschiebung.



A.3. Cycloadditionen

Bildung von Einfachbindungen zwischen den Enden mindestens zweier π -Systeme



A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

Ringöffnung von Cyclobuten zu 1,3-Butadien:

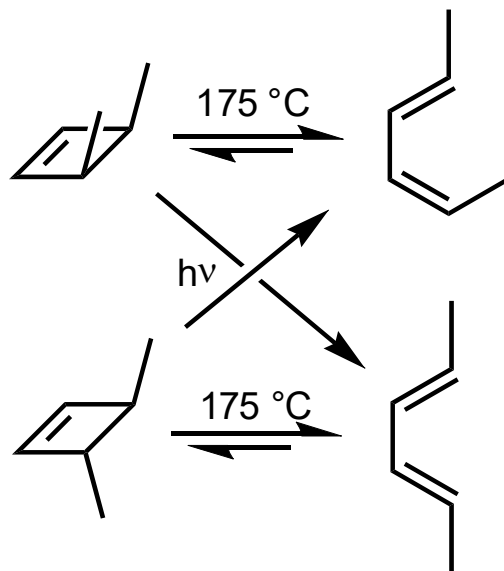
Aktivierungsenthalpie

$\Delta H^\ddagger \approx 136 \text{ kJ/mol}$ ($T \approx 3 \Delta H^\ddagger \approx 410 \text{ K}$);

Reaktionsenthalpie

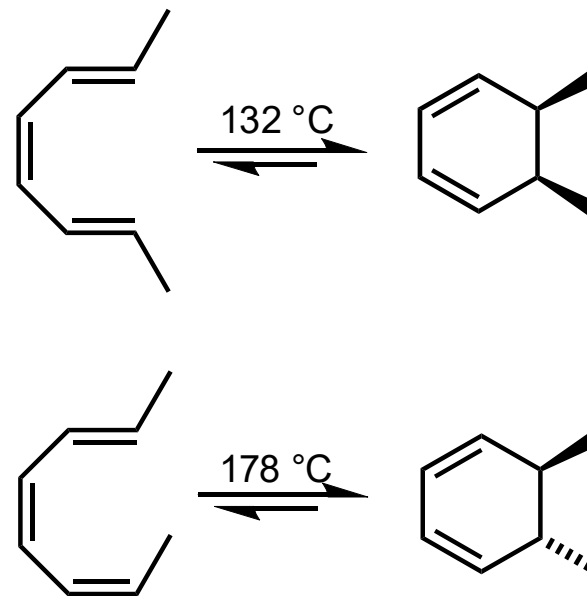
$\Delta H_R \approx -45 \text{ kJ/mol}$

Stereospezifische Ringöffnung
diastereomerer 3,4-Dimethylcyclobutene:



" 4π thermisch konrotatorisch"

Ringschluss
von 1,3,5-Hexatrien zu 1,3-Cyclohexadien:



" 6π thermisch disrotatorisch"

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

Klassischer Übersichtsartikel zum Konzept:

"Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie", R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797-870.

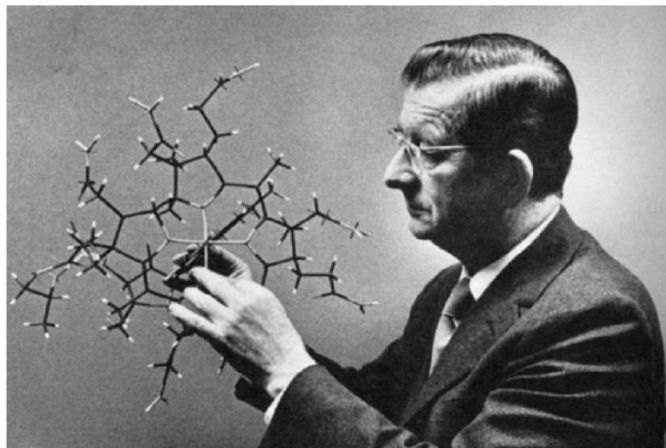


Figure 1. R. B. Woodward with a Dreiding model of cobyric acid. Copyright: Harvard University Archives.

Robert Burns Woodward (1917-1979),
Nobelpreis 1965 für Naturstoffsynthese



Roald Hoffmann (*1937)



Kenichi Fukui (1918-1998)

Nobelpreis 1981 an Roald Hoffmann und Kenichi Fukui, "for their theories, developed independently, concerning the course of chemical-Reaktions"

„1965 haben wir in drei vorläufigen Mitteilungen die Grundlagen für die theoretische Behandlung aller Synchronreaktionen gelegt. [...] Ihr Prinzip besteht darin, dass solche Reaktionen glatt verlaufen, wenn zwischen den Orbitalsymmetrie-Eigenschaften der Reaktanden und Produkte Übereinstimmung herrscht, und dass ihr Ablauf mit Schwierigkeiten verbunden ist, wenn diese Übereinstimmung fehlt

- oder kürzer gesagt, dass *bei Synchronreaktionen die Orbitalsymmetrie erhalten bleibt.*“

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

Orbitalkoeffizienten $c_{i,n}$ der AOs ϕ_i :
 Anteil der Beteiligung am MO ψ_n :

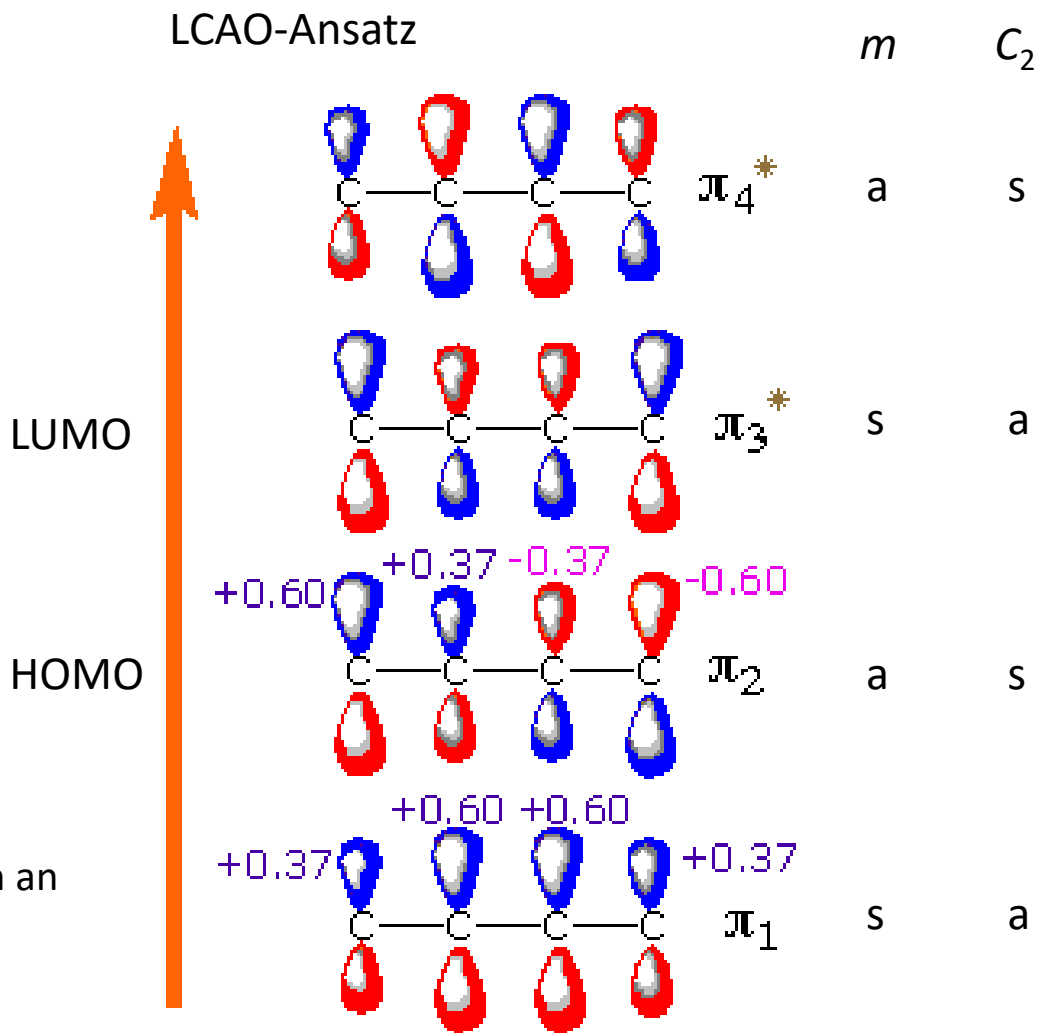
$$\psi_n = \sum_{i=1}^{i \leq \text{Atomzahl}} c_{i,n} \phi_i$$

$c_{i,n}^2$: relative Elektronendichte am Kern i im MO ψ_n .

Die Summen der Quadrate der O.-k. sind in "waagerechter und in senkrechter Richtung" = 1.

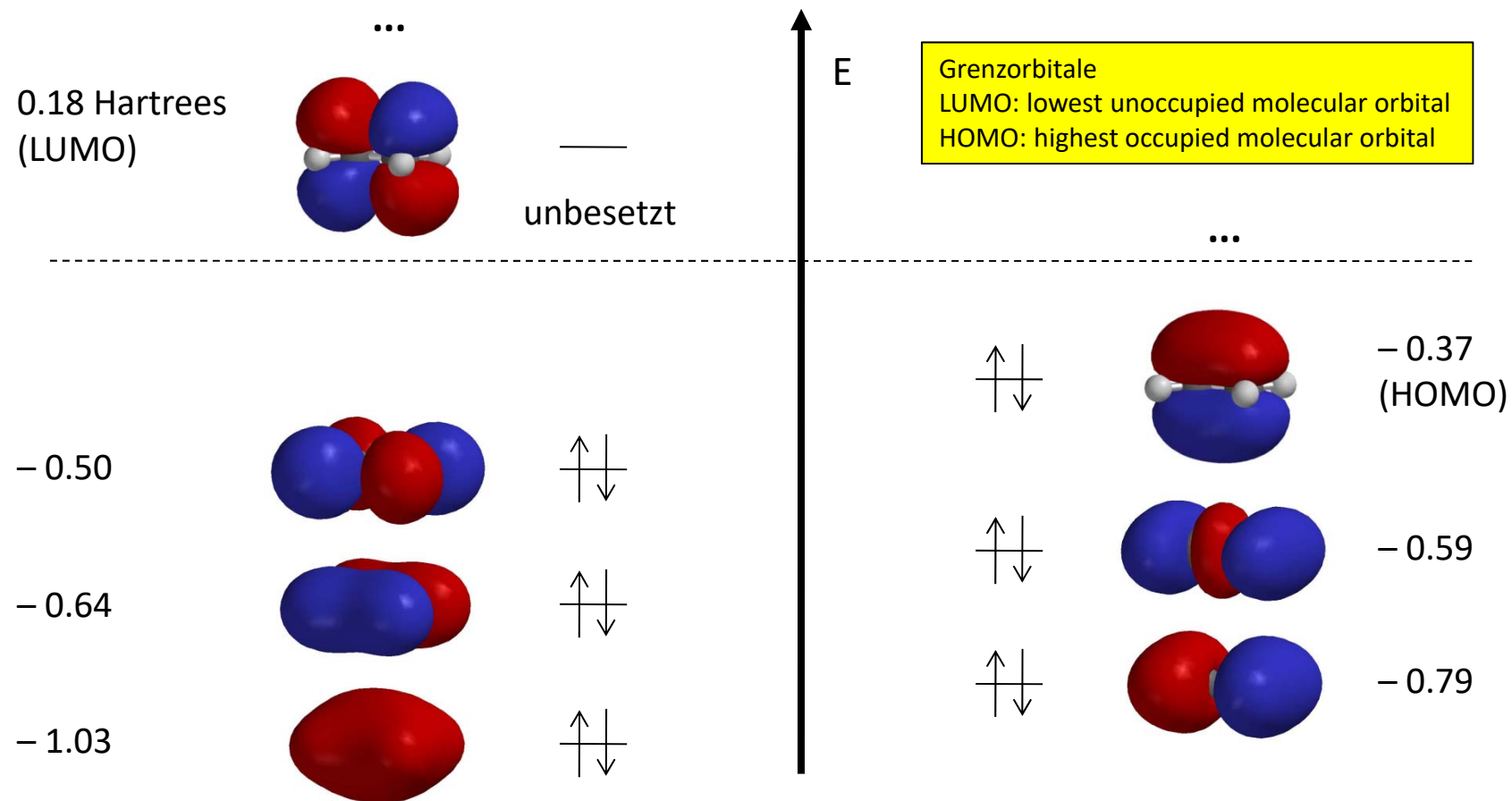
wichtig für die Reaktivität: Phase (Vorzeichen) und Orbitalkoeffizienten an beiden "Enden"

a: antisymmetrisch, s: symmetrisch bzgl. der Symmetrieelemente m (Spiegelebene) bzw. C_2 (Drehachse) der *cisoiden* Konformation von 1,3-Butadien



A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

Ethen: 2x 2s(C), 6x 2p(C), 4x 1s(H) => 12 Valenz-AOe => 12 MOe (7 davon gezeigt);
 2x4 + 4x1 = 12 Valenzelektronen zu verteilen, idealerweise in 6 MOen.

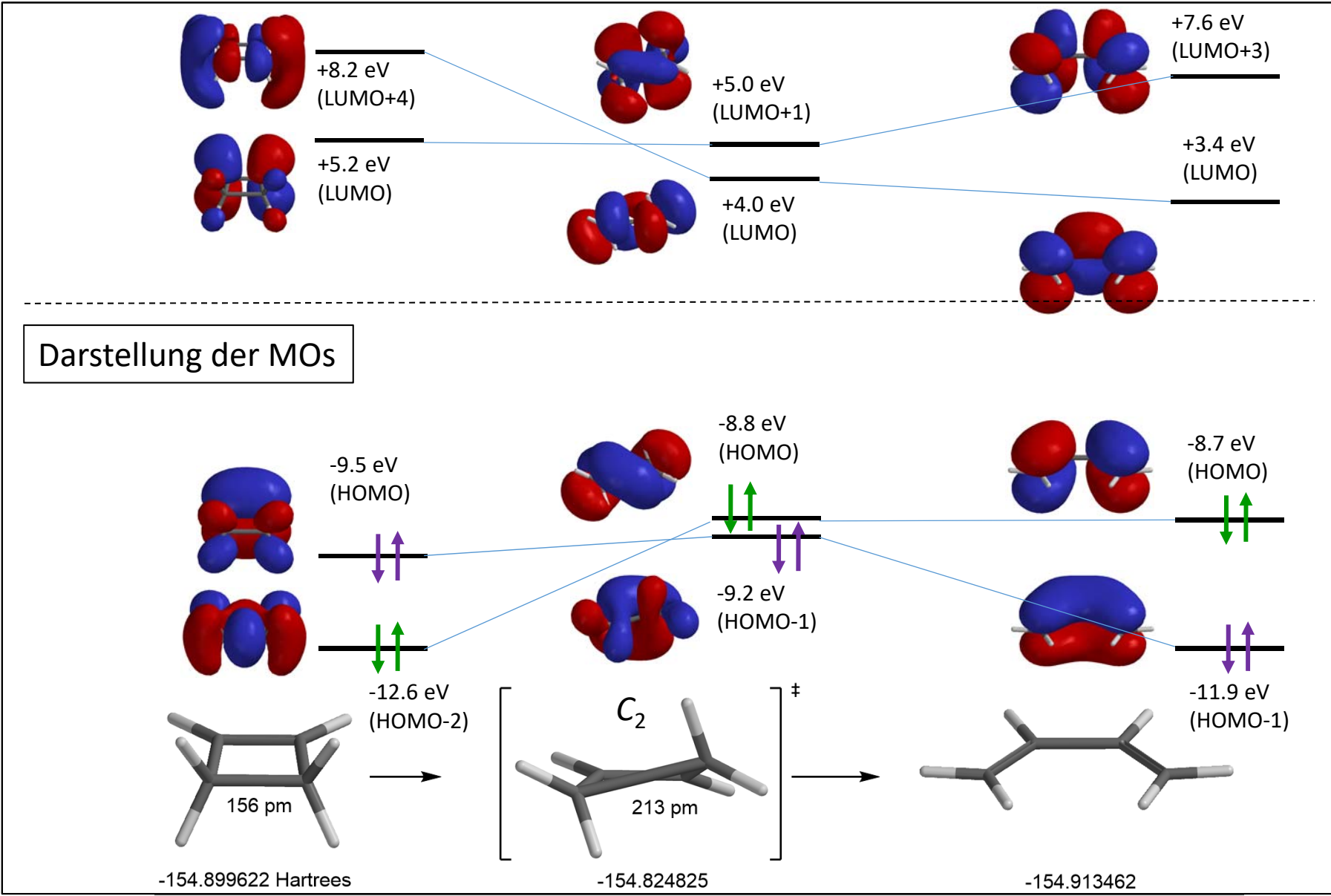


1 eV \approx 96.5 kJ/mol
 1 Hartree \approx 27.2 eV

DFT-Berechnung: Funktional B3LYP/Basissatz 6-31G**
 (niedriger liegende 1s Kohlenstoff-Rumpforbitale weggelassen)

A. Perizyklische Reaktionen

konrotatorische Ringöffnung: C_2 -symm. ÜZ



Korrelationsdiagramm

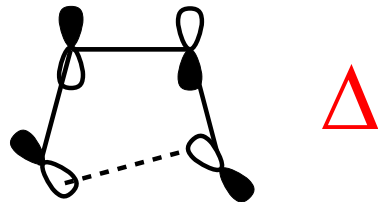
HF, 6-31G* (berechnet mit der Software Spartan)

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

Zur Vorhersage des konrotatorischen oder disrotatorischen Verlaufs elektrozyklischer Reaktionen genügt es, die den Grenzorbitalen zugrundeliegenden Linearkombinationen der p-AOe des offenkettigen Moleküls zu betrachten.

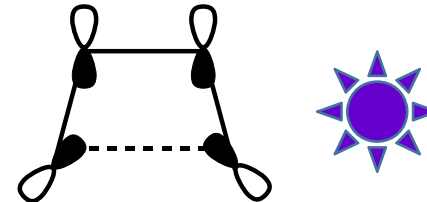
Grenzorbital ist bei thermischen Reaktionen das HOMO des Grundzustands, bei photochemischen das HOMO des 1. angeregten Zustands (dessen LCAO dem des LUMOs des Grundzustands entspricht).

Kommt es bei der Zyklisierung zur Überlagerung gleichphasiger Orbitallappen der die Enden des HOMOs des π -Systems bestimmenden AOe, ist diese als konzertierte Reaktion „erlaubt“.



HOMO (AOe) des ÜZ (C_2) der konrotatorischen **thermischen** 4π -elektrozycloaddition von 1,3-Butadien

$4n + 1$



HOMO (AOe) des ÜZ (C_s) der disrotatorischen **photochemischen** 4π -elektrozycloaddition von 1,3-Butadien

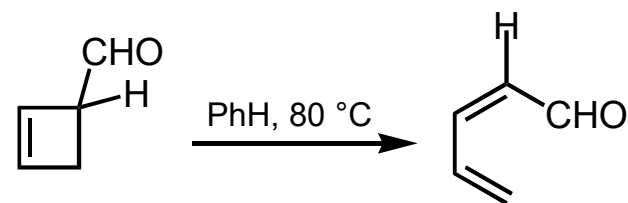
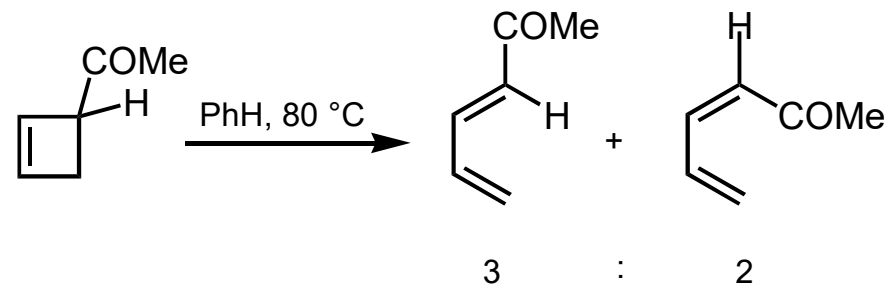
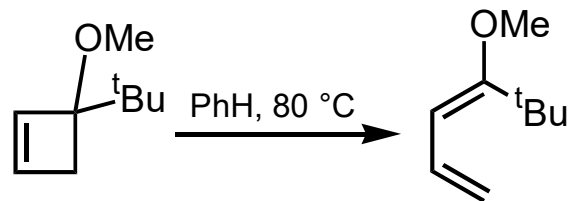
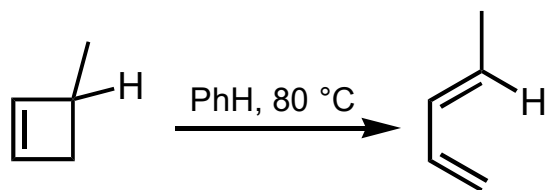
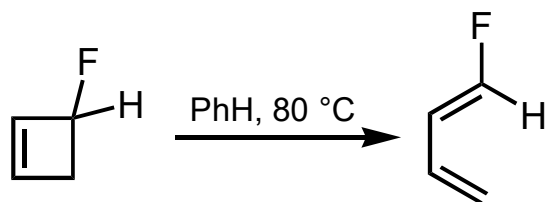
$4n + 2$

Wie verhalten sich 6π -Systeme?

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

Rotationsrichtung:
+M-Substituenten "drehen nach außen"

-M-Substituenten können nach innen rotieren,
trotz geringerer thermodyn. Stabilität



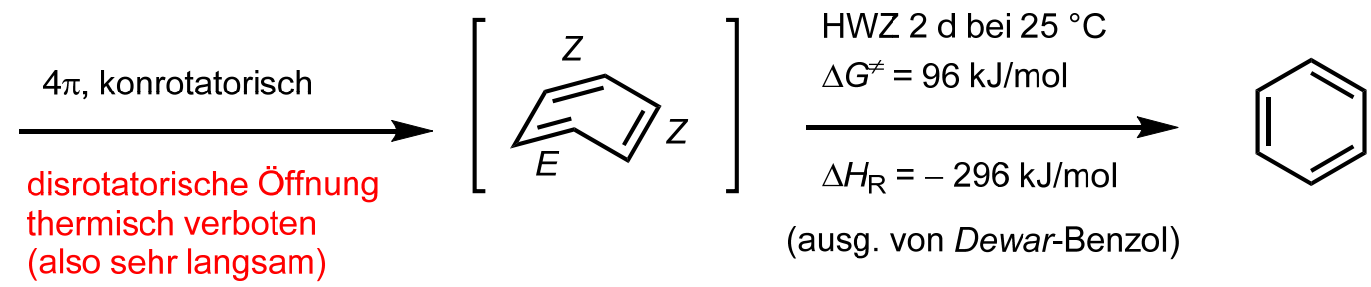
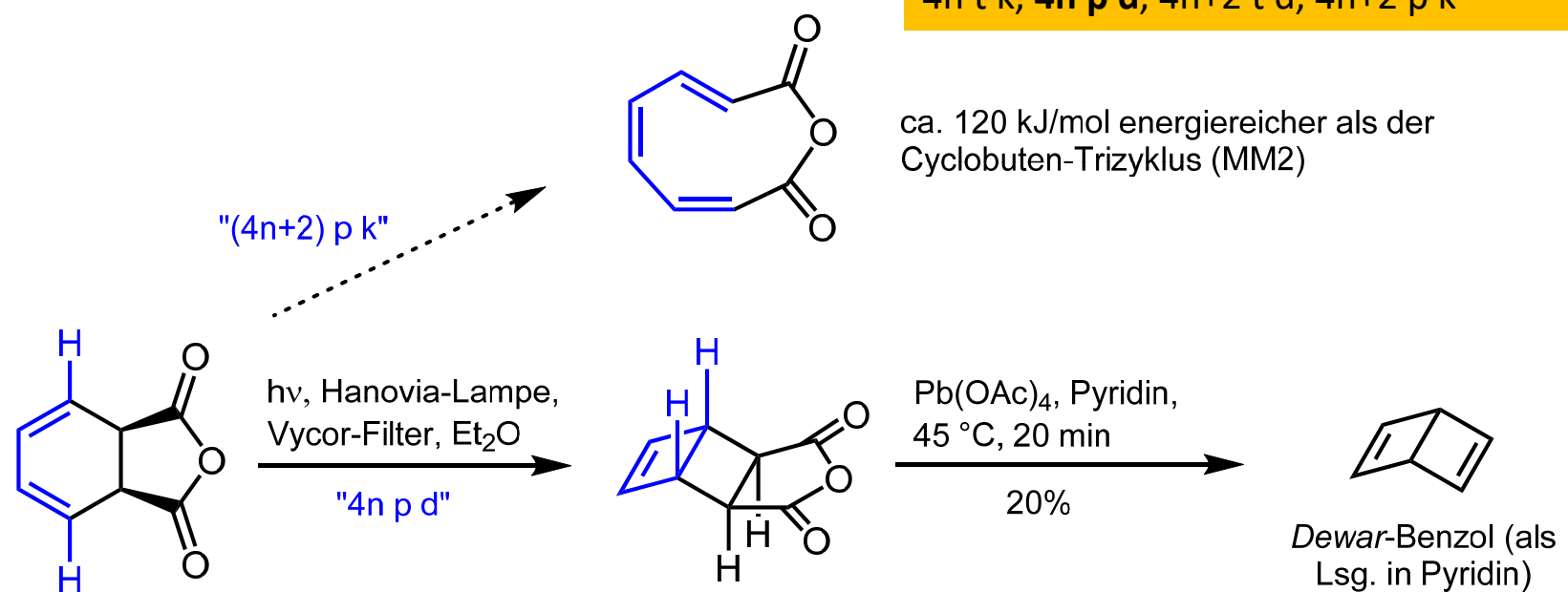
Torquoselektivität

Houk et al., *JOC* 1996, 2813.

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

4π elektrozyklische Reaktionen

Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
 $4n$ t k, **$4n$ p d**, $4n+2$ t d, $4n+2$ p k

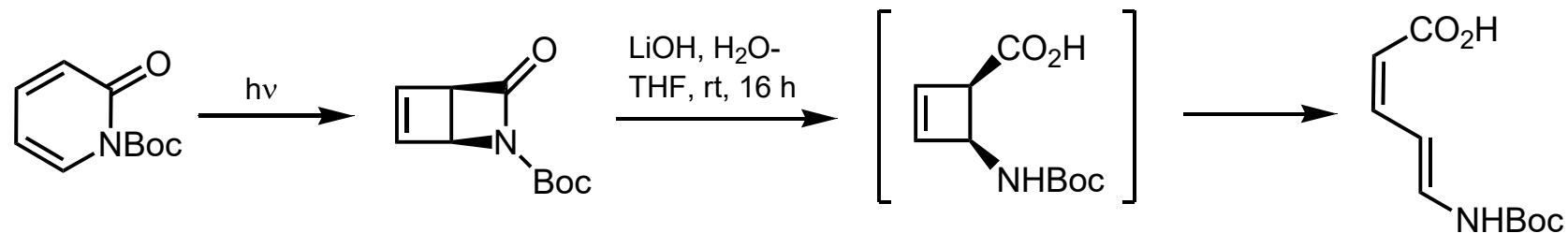


van Tamelen et al., JACS 1963, 3297; 1971, 6092

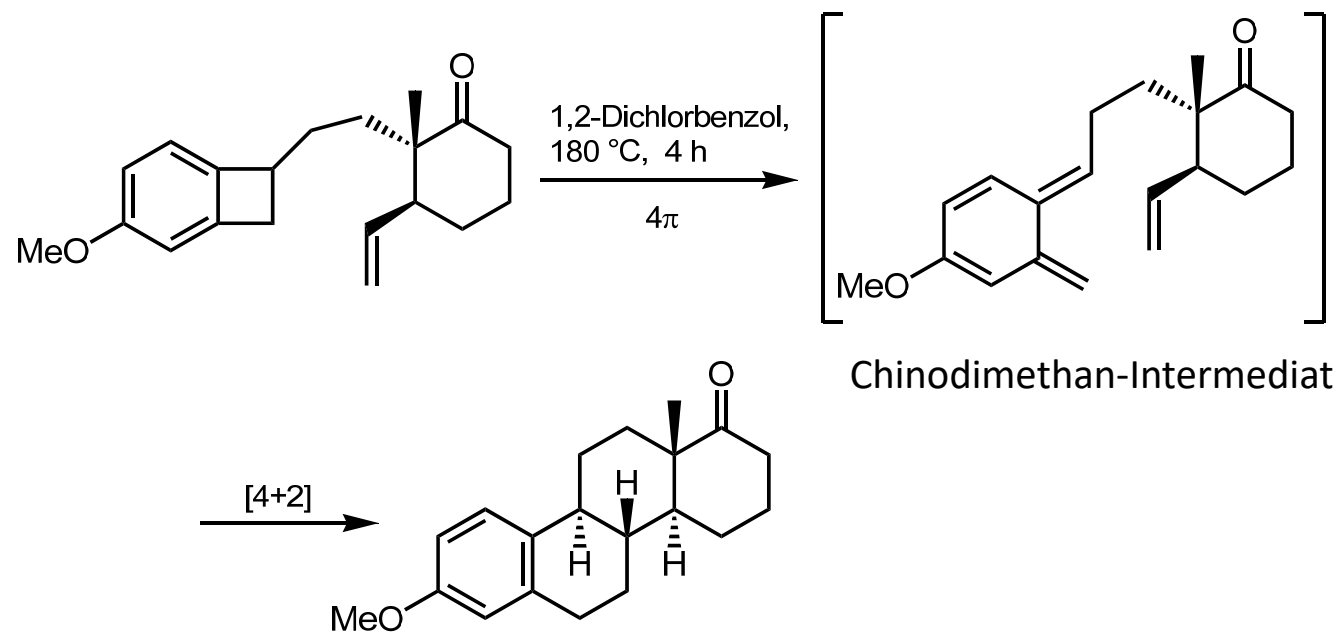
A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

4 π elektrozyklische Reaktionen

Gauvry, Huët, *J. Org. Chem.* **2001**, 583:



Kametani et al., *JACS* **1977**, 3461:

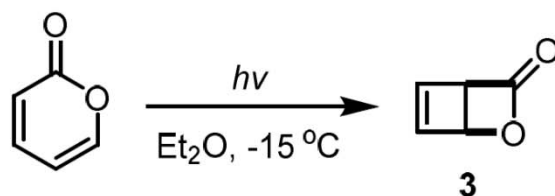


A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

4π elektrozyklische Reaktionen

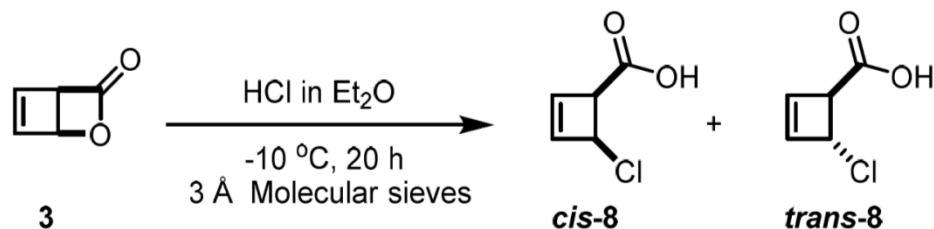
Aus Maulide et al., *Org. Lett.* **2015**, 4486, SI

1.1. *Rac*-2-oxabicyclo[2.2.0]hex-5-en-3-one (**3**)



Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
 $4n + 1$ t k, **$4n + 2$ p d**, $4n + 2$ t d, $4n + 2$ p k

2-pyrone (500 mg, 5.2 mmol) was dissolved in degassed Et₂O (150 mL) and the resulting solution was irradiated at – 15 °C using a water-cooled mercury arc lamp (Hanovia, 450 W) with a quartz filter. The reaction progress was followed by ¹H-NMR and usually 24 to 36 h was required to reach completion. After warming to room temperature, the solution was concentrated under vacuum in a cold bath to reach a volume of 5-10 mL and the concentration of **3** was repeatedly assayed by ¹H-NMR. Solutions of **3** were stored at 4 °C and did not show any signs of decomposition after several weeks.

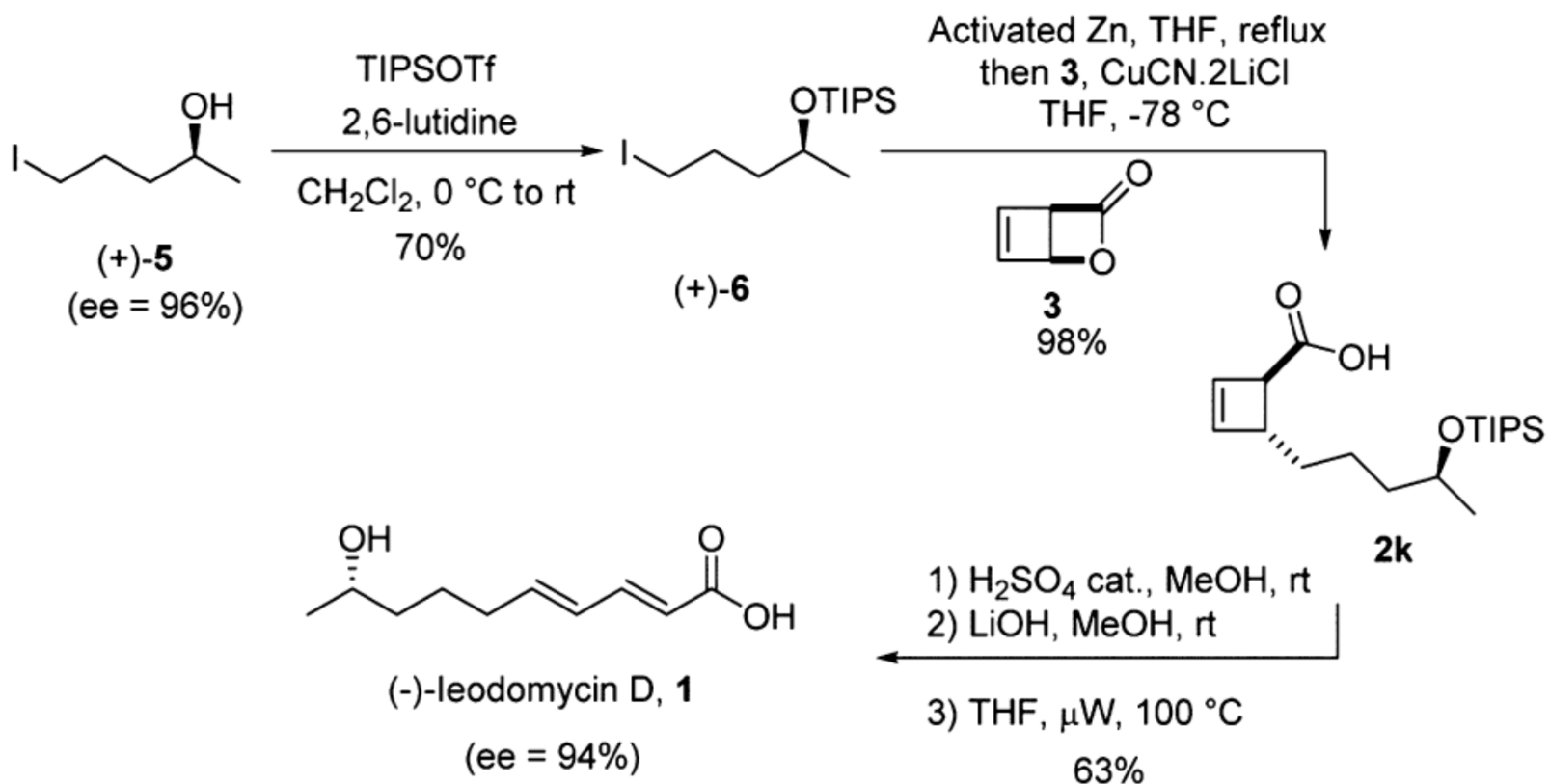


A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

4 π elektrozyklische Reaktionen

Maulide et al., *Org. Lett.* **2015**, 4486:

Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
4n t k, 4n p d, 4n+2 t d, 4n+2 p k

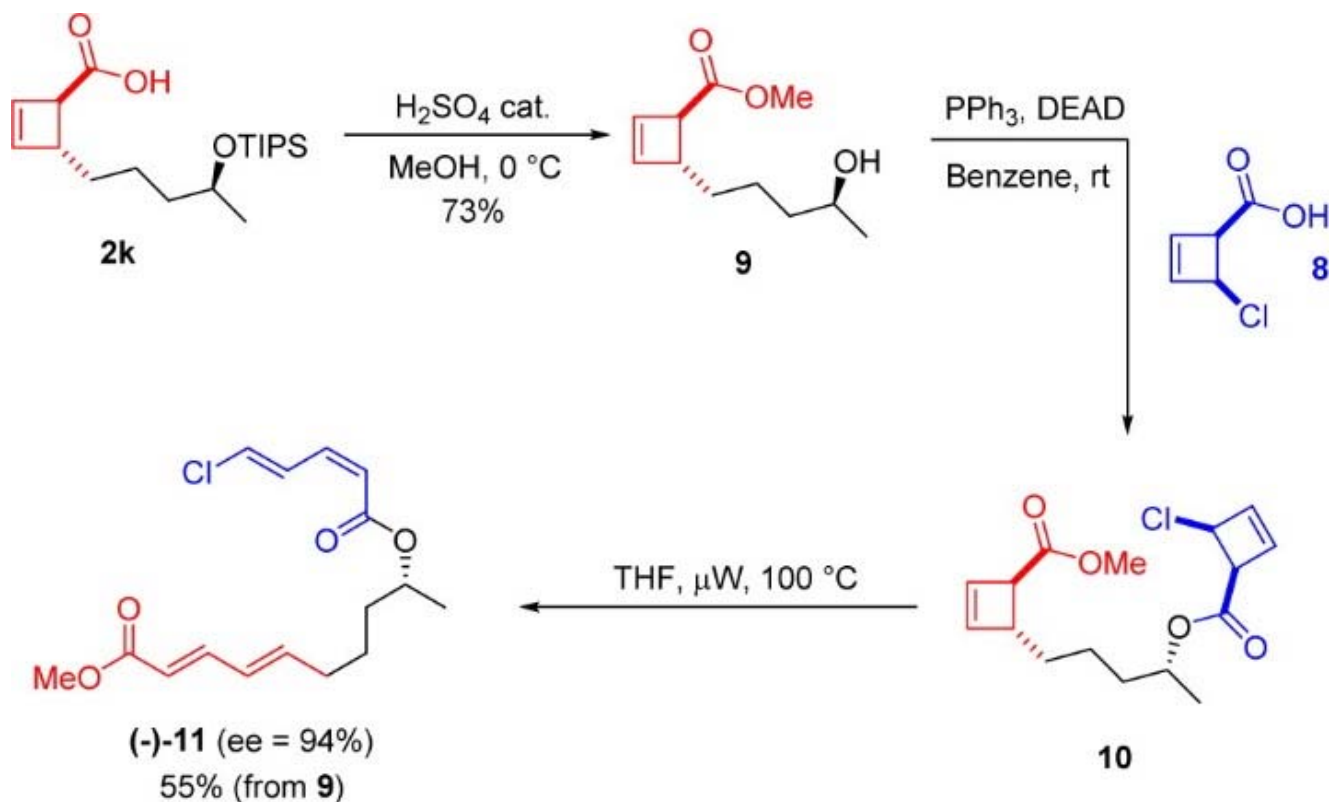


A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

4 π elektrozyklische Reaktionen

Maulide et al., *Org. Lett.* **2015**, 4486:

Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln
bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
4n t k, 4n p d, 4n+2 t d, 4n+2 p k



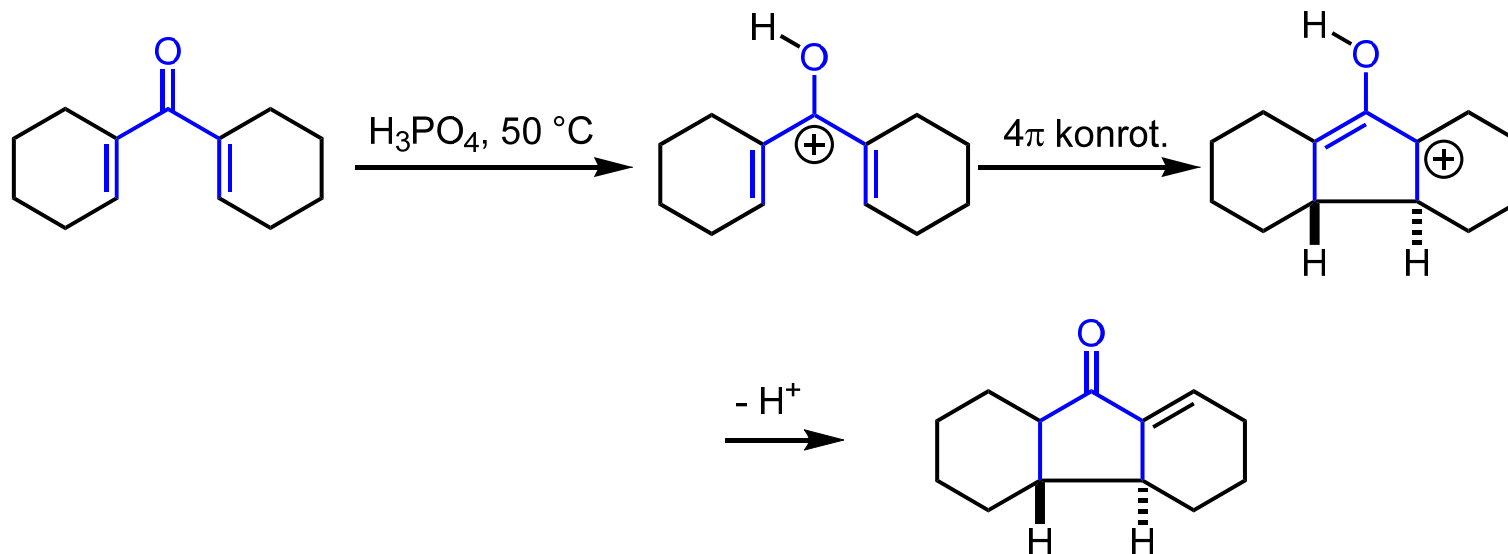
Südst-Fragment von Macrolactin A

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

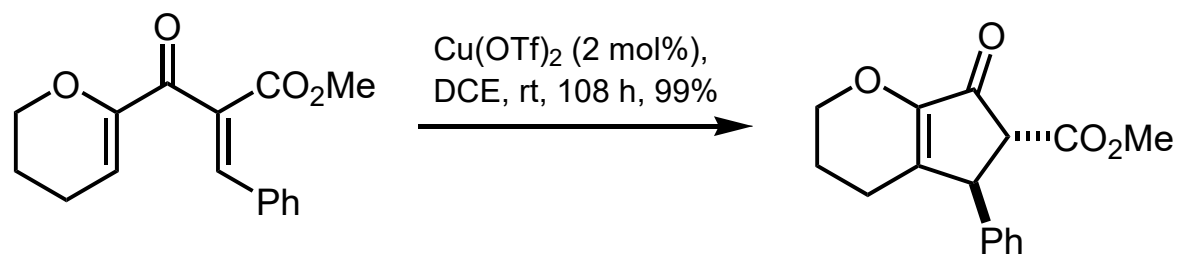
4π elektrozyklische Reaktionen

Nazarov-Zyklisierung (1953) eines Pentadienylkations:

Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
 $4n + 1$ t k, $4n$ p d, $4n + 2$ t d, $4n + 2$ p k



Cu(II)-katalysierte Nazarov-Zyklisierung (He et al., *JACS* **2003**, 14278):



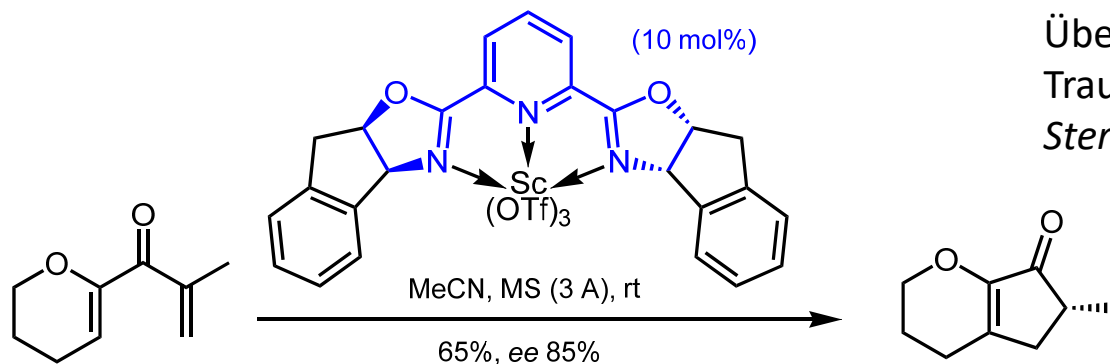
racemisch;
thermodyn. günstigeres
Diastereomer über Enol

Katalysezyklus?

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

4 π elektrozyklische Reaktionen

Enantioselektive, Sc(III)-katalysierte Nazarov-Zyklisierung: chiraler PyBOX-Ligand (Liang, Trauner, *JACS* **2004**, 9544)

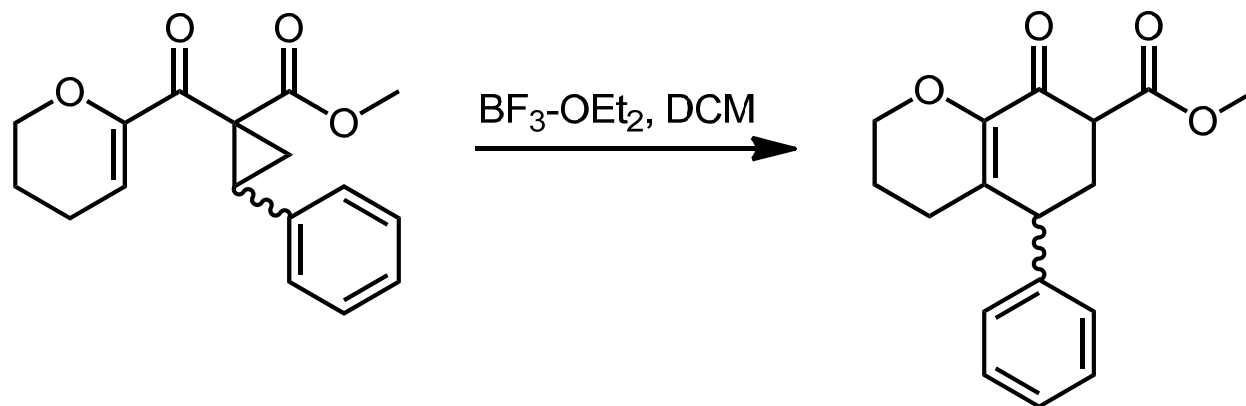


Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
4n t k, 4n p d, 4n+2 t d, 4n+2 p k

Übersicht:

Trauner, *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis* **2011**, 3, 383

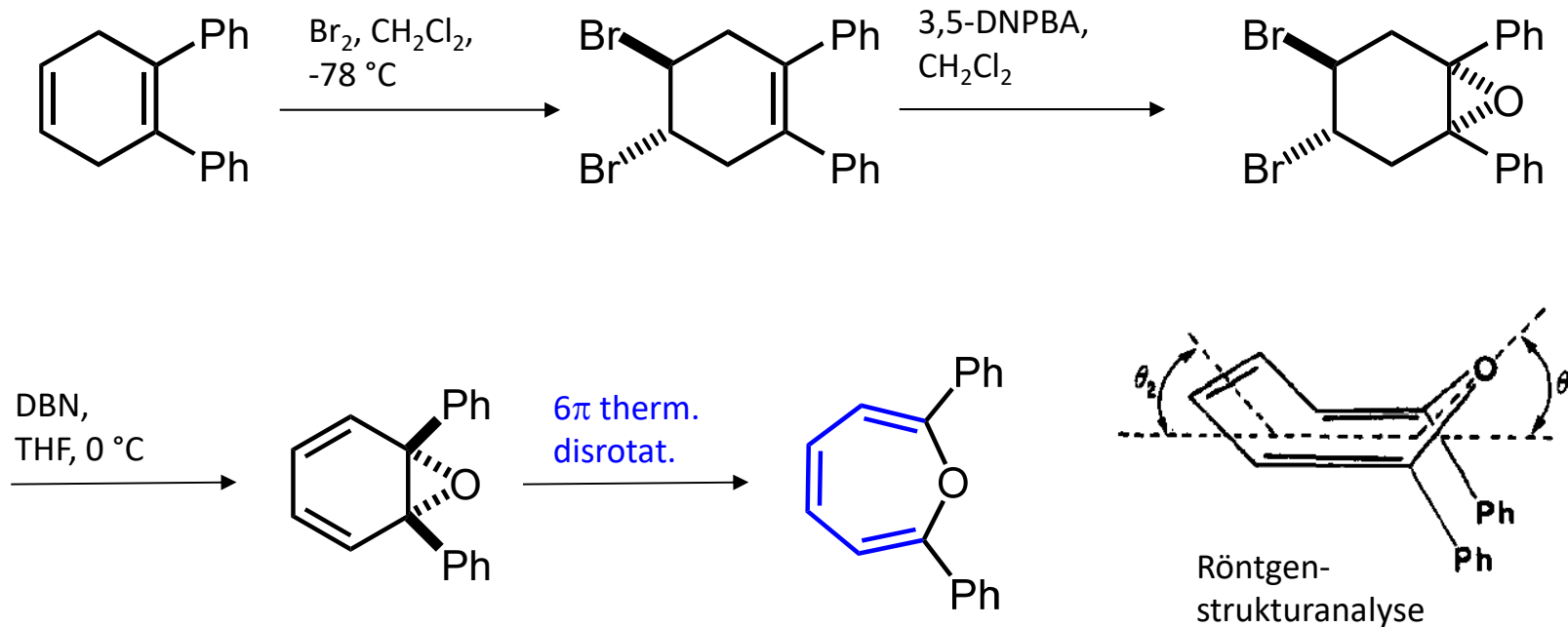
4 π : Homo-Nazarov-Zyklisierung mit Cyclopropan anstelle der 2. Doppelbindung (Waser, *CEJ* **2011**, 14527):



A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

6 π elektrozyklische Reaktionen:
Oxepin-Synthese

Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln
bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
4n t k, 4n p d, **4n+2 t d**, 4n+2 p k



Boyd et al., *JOC* **1986**, 2784.

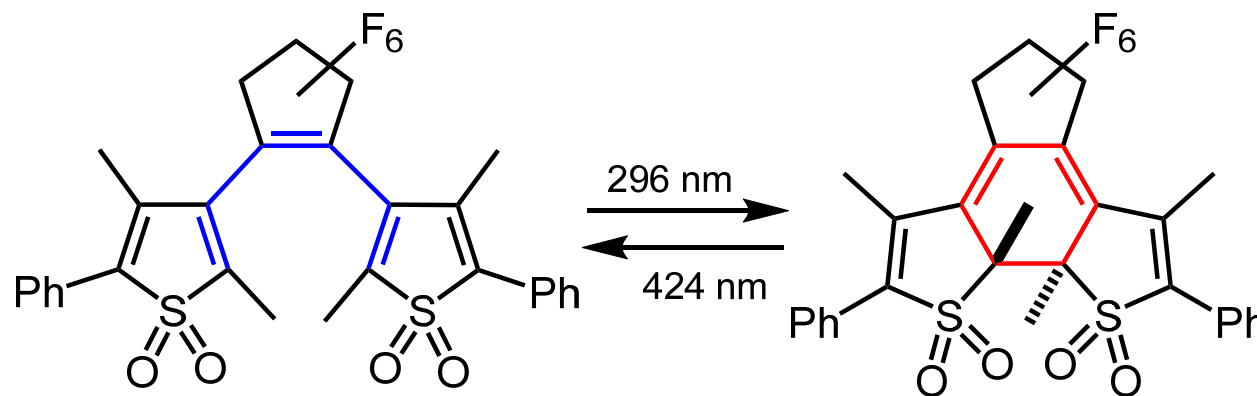
3,5-DNPBA: 3,5-Dinitroperbenzoesäure

DBN: 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

6 π elektrozyklische Reaktionen:
Photoschalter

Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln
bei elektrozyklischen Reaktionen ($n \geq 0$):
4n t k, 4n p d, 4n+2 t d, **4n+2 p k**



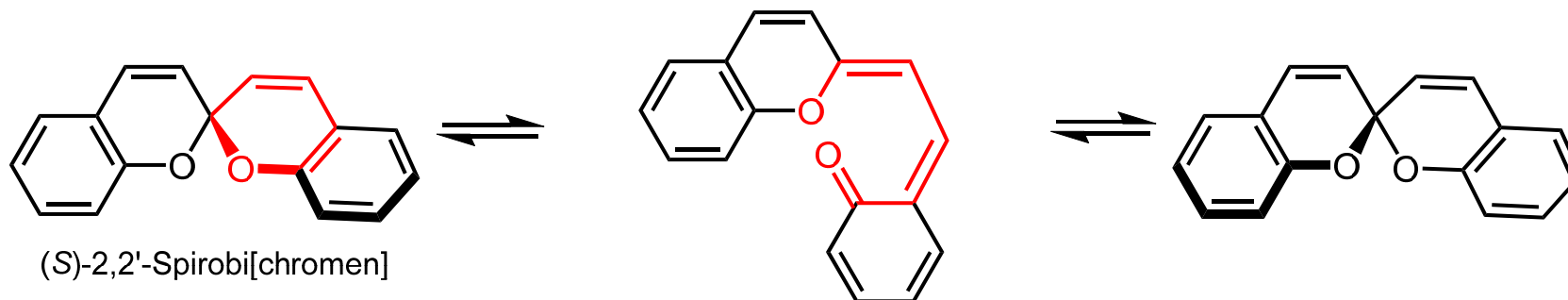
Open-Ring Isomer, a		Closed-Ring Isomer, b		
λ_{\max}/nm ($\epsilon/10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Φ_{oc}	λ_{\max}/nm ($\epsilon/10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Φ_{co}	Φ_{f}
296 (0.79)	0.14	424 (2.4)	3.5×10^{-5}	0.07

Morimoto et al., *Materials* **2017**, *10*, 1021; doi:10.3390/ma10091021

A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

6 π elektrozyklische Reaktionen

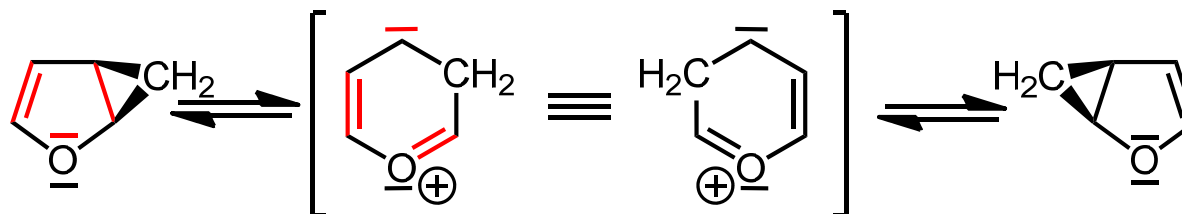
Thermische Epimerisierung von 2,2'-Spirobichromen in optischen Schaltern:



$\Delta G^\ddagger = 100 \text{ kJ/mol}$ (45 °C); 6 π -therm. disrotat. Ringöffnung

Enantiokonversion von Homofuran über ein Carbonyl-Ylid: 6 π therm. disrotatorisch.

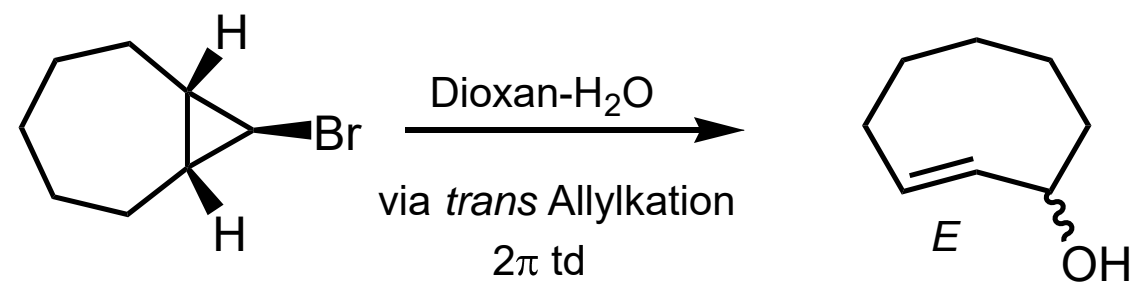
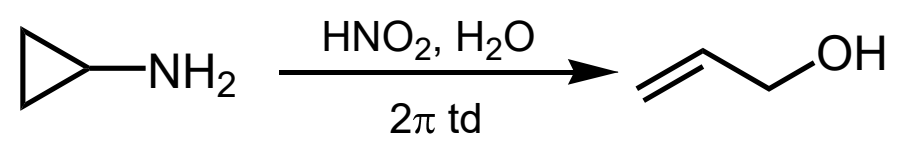
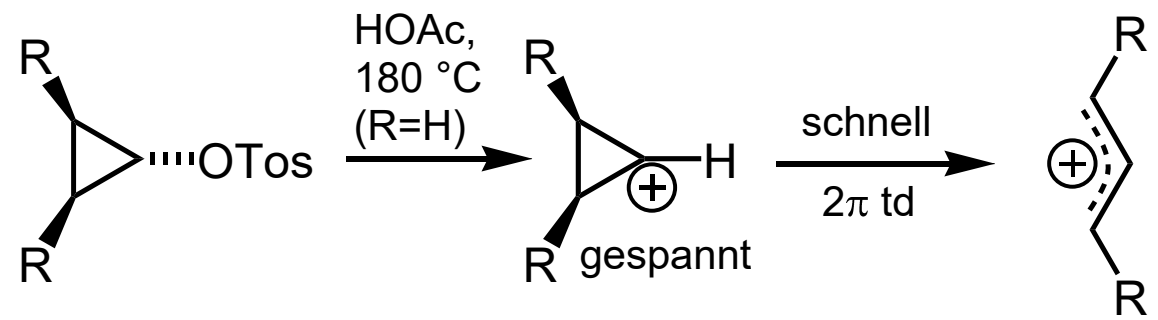
$\Delta G^\ddagger = 114 \text{ kJ/mol}$ (90 °C); *N*-Methoxycarbonylpyrrol: 100 kJ/mol (60 °C),
Homothiophen: 78 kJ/mol (80 °C).



A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

2π elektrozyklische Reaktionen des Cyclopropylkations:
thermisch disrotatorisch

Kanonische Woodward-Hoffmann-Regeln
bei elektrozyklischen Reaktionen (n ≥ 0):
4n t k, 4n p d, **4n+2 t d**, 4n+2 p k



Wieviele Isomere?

4383

Synthesis

M. Bian et al.

Review

Recent Advances on the Application of Electrocyclic Reactions in Complex Natural Product Synthesis

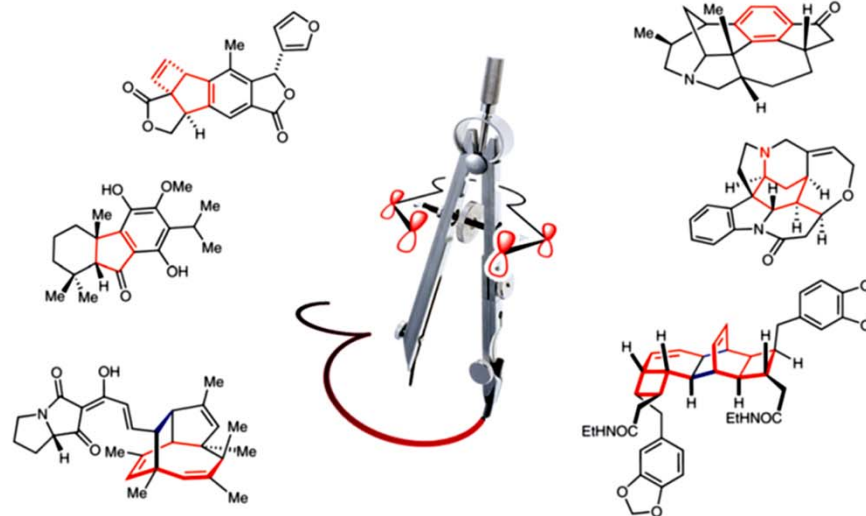
Ming Bian^{*a}

Lekai Li^b

Hanfeng Ding^{*a,b} 

^a School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, P. R. of China
bianming@sit.edu.cn

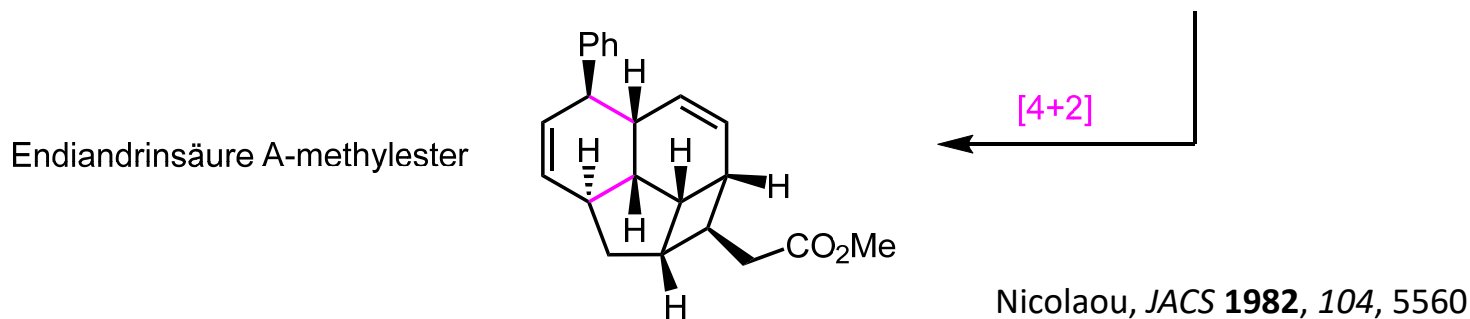
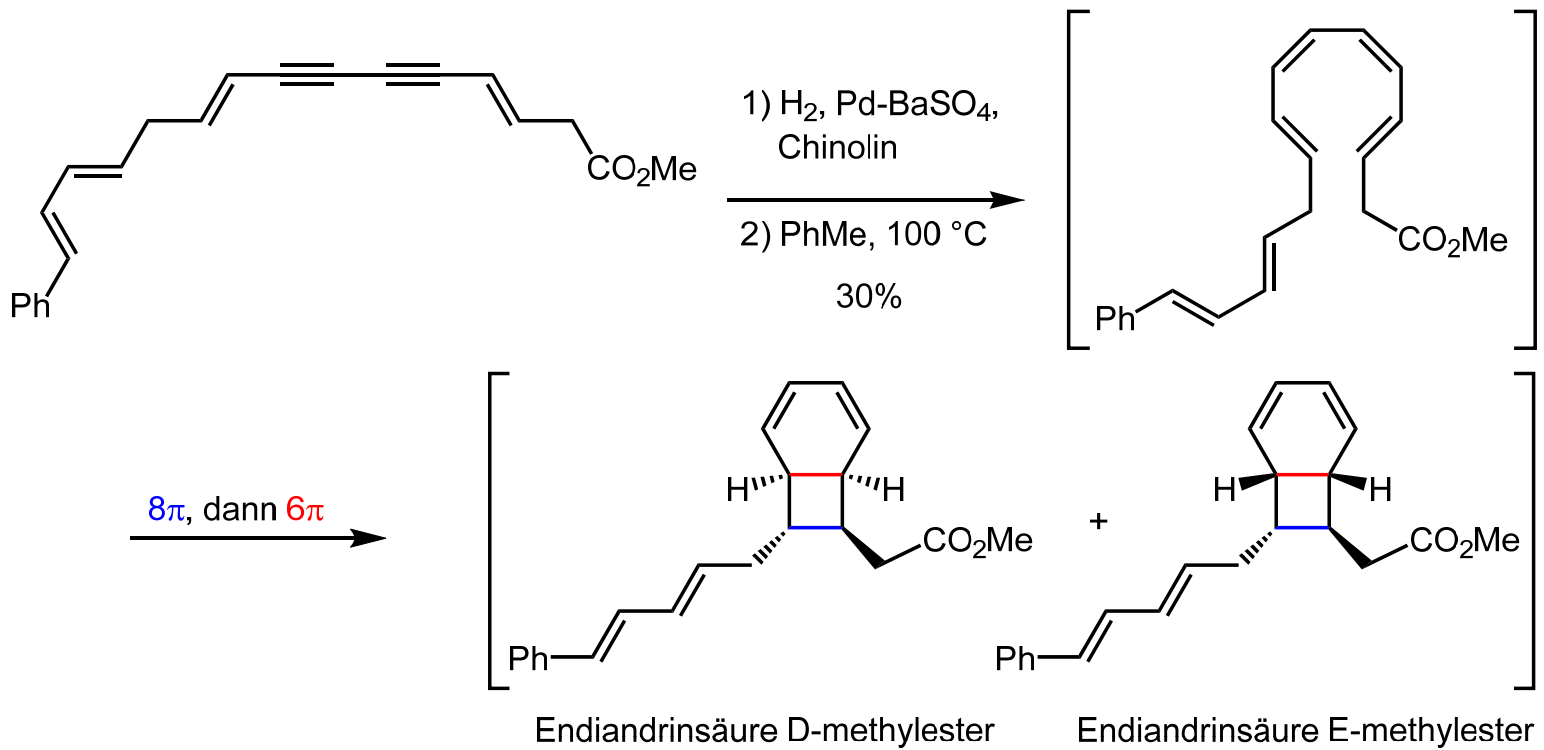
^b Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310058, P. R. of China
hfding@zju.edu.cn



2017

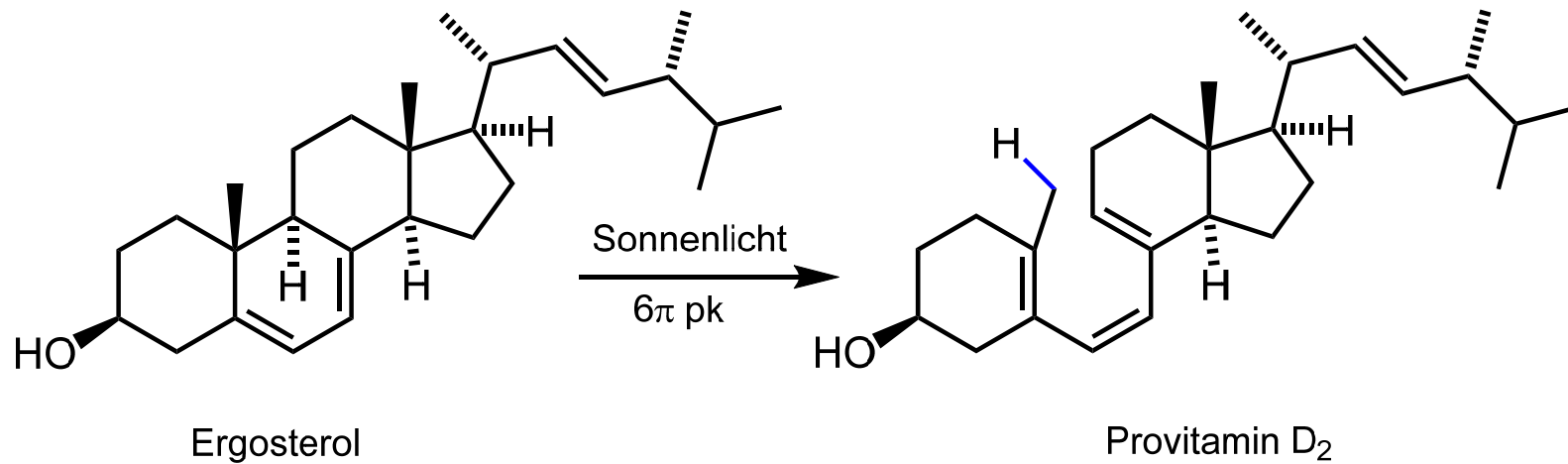
A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

8π und 6π: Endiandrinsäuren aus den Blättern der australischen Pflanze *Endiandra introrsa*



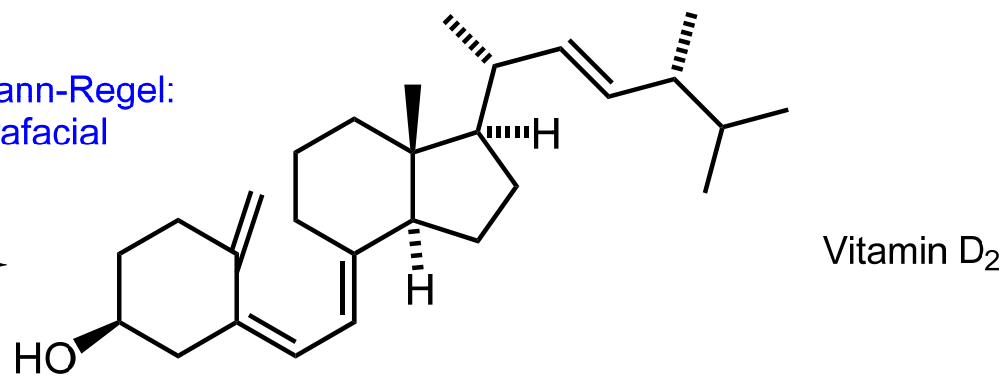
A. Perizyklische Reaktionen - A.1. Elektrozyklische Reaktionen

6π elektrozyklische Reaktion (und [1,7] sigmatrope Umlagerung):



Woodward-Hoffmann-Regel:
4n thermisch suprafacial
antarafacial

[1,7] therm. (8 e-)
s: H
a: Heptatrienyl

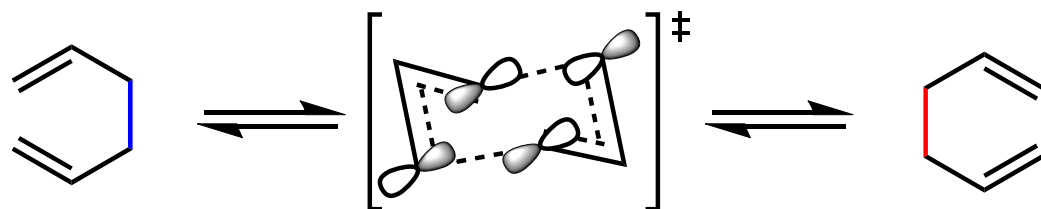


Was entsteht, wenn man von Dehydrocholesterol ausgeht?

A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

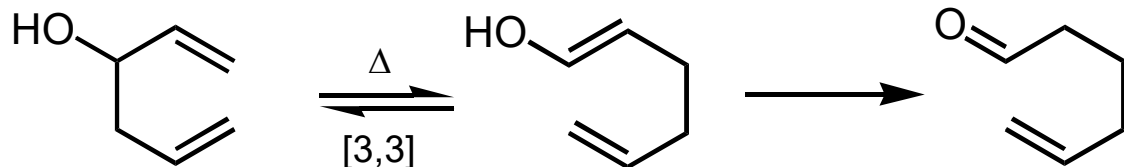
Cope-Umlagerung (nur C in den π -Systemen):

Woodward-Hoffmann-Regel: „ $4n+2$ thermisch suprafacial suprafacial“



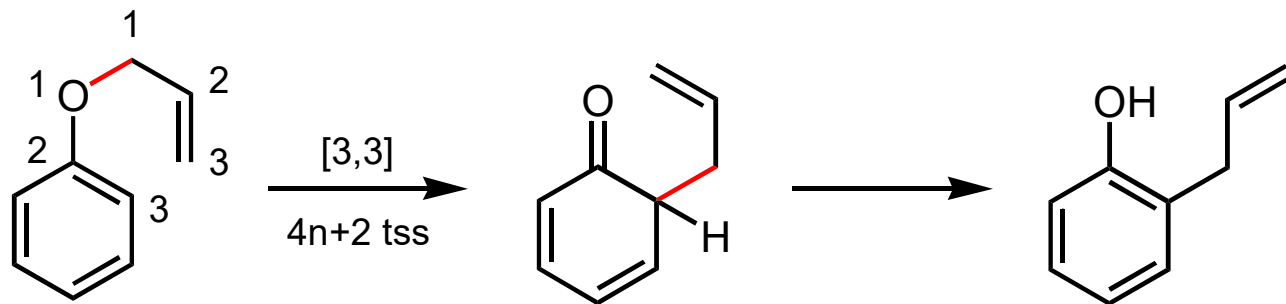
ΔH^\ddagger ca. 140 kJ/mol
Sessel-ÜZ

zwei 3π -Systeme,
beide suprafacial

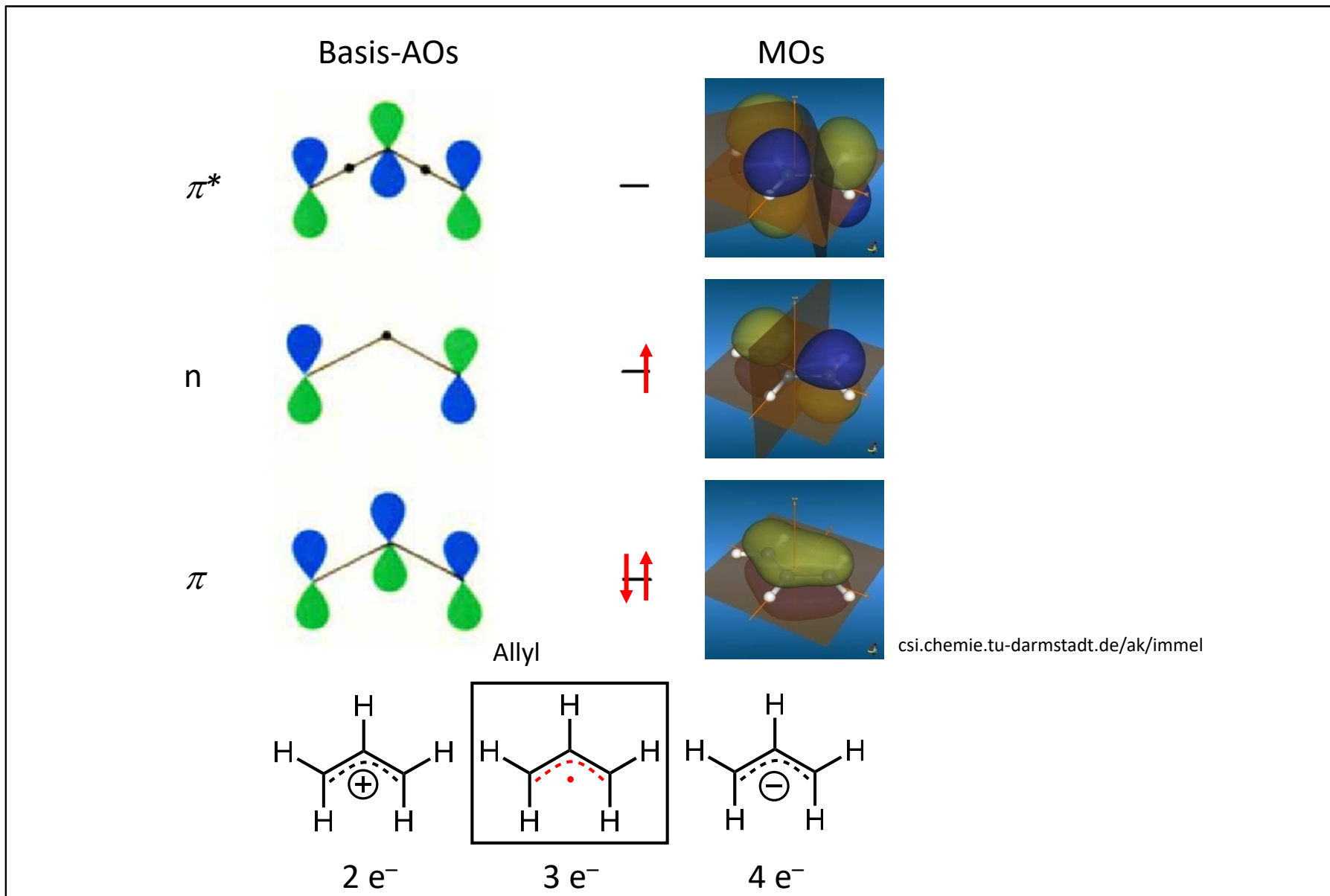


Oxy-Cope-Umlagerung:
Triebkraft zum Aldehyd;
Beschleunigung bei Zusatz von
KH, da stabileres Enolat gebildet
wird.

Claisen-Umlagerung (= Oxa-Cope-Umlagerung, 1912):



A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

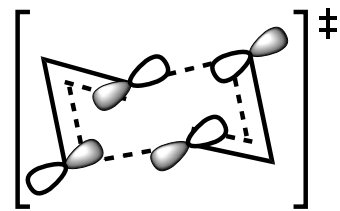


A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Zur Vorhersage der möglichen Rolle (suprafacial, antarafacial) der (als getrennte Radikale gedachten) „Reaktionspartner“ sigmatroper Umlagerungen genügt es, die den Grenzorbitalen zugrundeliegenden Linearkombinationen der p-AOe der Radikale zu betrachten.

Kommt es bei der Umlagerung zur Überlagerung gleichphasiger Orbitallappen der die Enden der HOMOs Reaktanden bestimmenden AOe, ist diese als konzertierte Reaktion „erlaubt“.

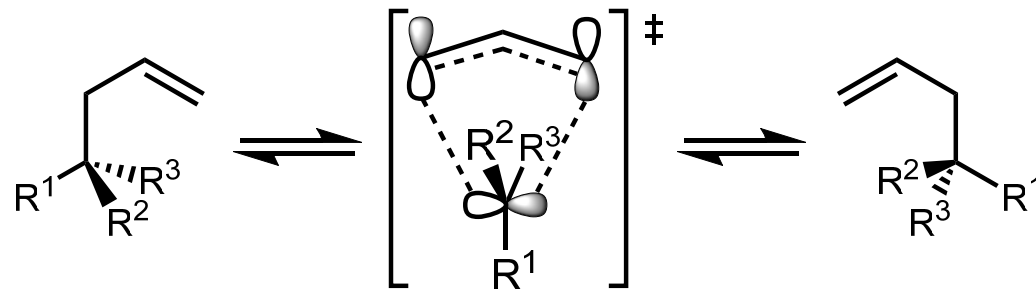
Suprafacial teilnehmende einatomige Reaktionspartner erfahren Retention, antarafacial teilnehmende Inversion.



zwei 3π -Systeme,
beide suprafacial

HOMO (AOe) des ÜZ der beidseitig suprafacialen **thermischen** 6π -[3,3]-sigmatropen Umlagerung von 1,5-Pentadien

$4n+2$ t ss



ein 3π - und ein 1π -System,
suprafacial und antarafacial

Inversion

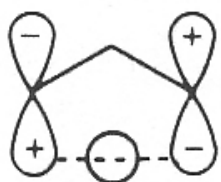
$4n$ t as

A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

[i,j]-Sigmatrope Umlagerung

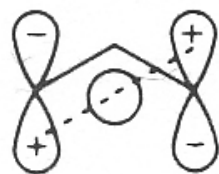
Wanderung einer σ -Bindung an die in den Abständen i, j befindlichen Termini allylständiger, konjugierter π -Systeme unter deren simultaner Verschiebung.

a) H-Verschiebung



suprafacial

verboten



antarafacial

erlaubt

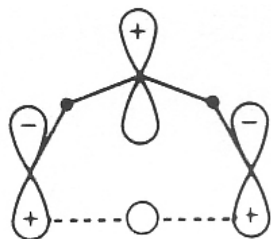
suprafacial: neue σ -Bindung entsteht auf derselben Seite des π -Systems;
antarafacial: sonst.

[1,3]-H-Verschiebung (Grenzorbitale $1s$ und Allyl ψ_2)

thermische Bed.:

suprafacial verboten, antarafacial erlaubt;

jedoch: antarafacial wg. Torsion energetisch ungünstig => unwahrscheinlich.



suprafacial

erlaubt

[1,5]-H-Verschiebung (H $1s$ und Pentadienyl ψ_3)

suprafacial erlaubt; sterisch möglich.

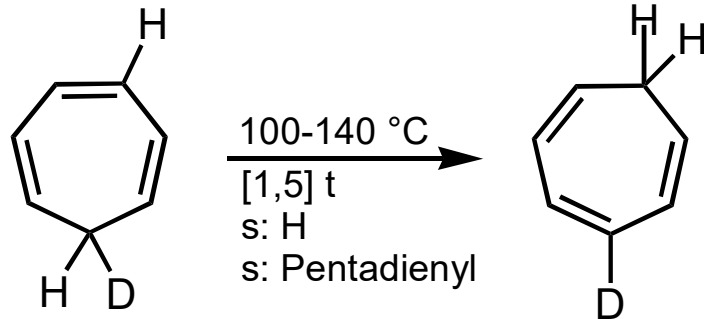
analog: [1,7]-H-Verschiebung (H $1s$ und Heptatrienyl ψ_4):

antarafacial erlaubt; sterisch möglich

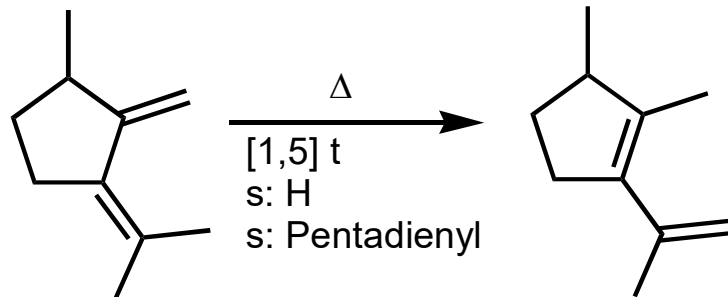
A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Immer suprafacial bzgl. H

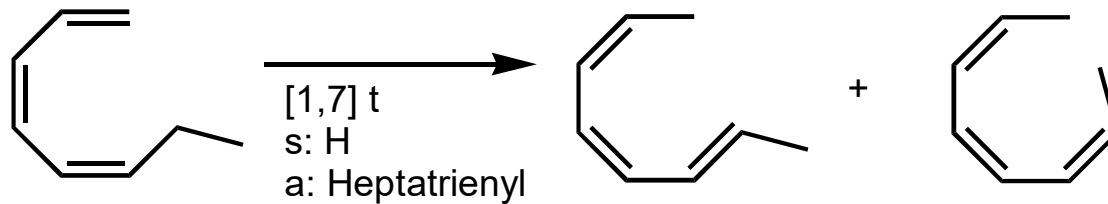
4n-tas



[1,5]-H-Verschiebung:
(4n+2)-tss, suprafacial am π -System



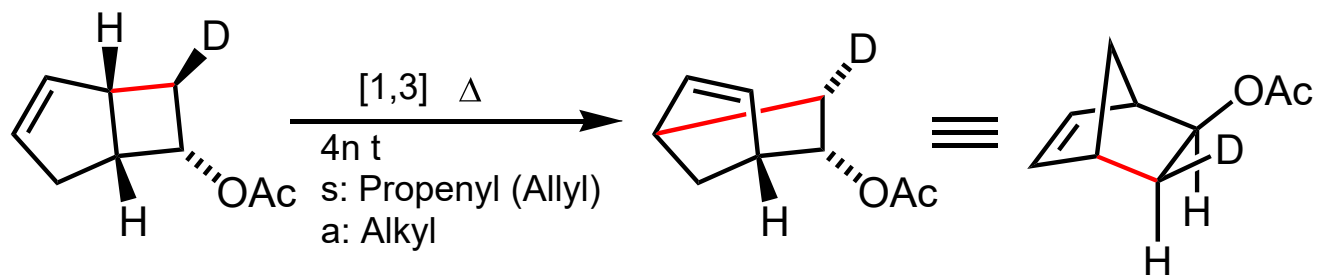
allgemein: ΔG^\ddagger ca. 150 kJ/mol, also T ca. 170 °C
(ΔG^\ddagger [J/mol] \approx 340 · T [K]; sehr vereinfachte Eyring-Gleichung)



[1,7]-H-Verschiebung
 ΔG^\ddagger ca. 85 kJ/mol

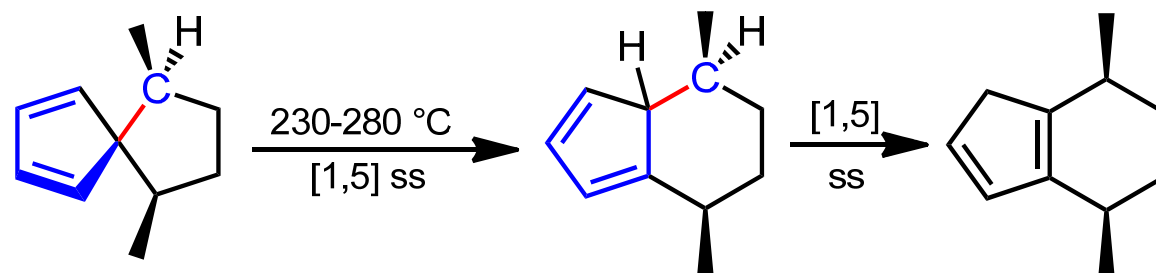
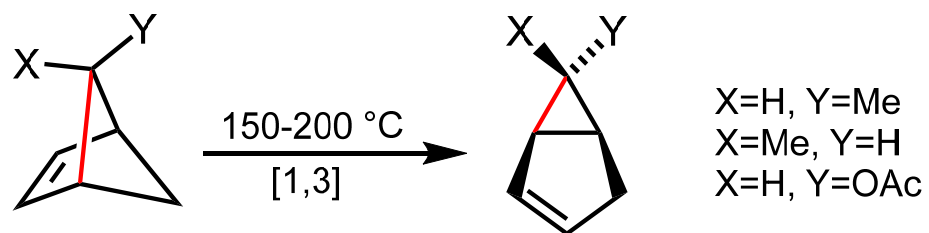
A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Alkyl-Umlagerungen: Stereochemie auf beiden Seiten beachten!



4ntas

Inversion am wandernden C, suprafacial am π -System

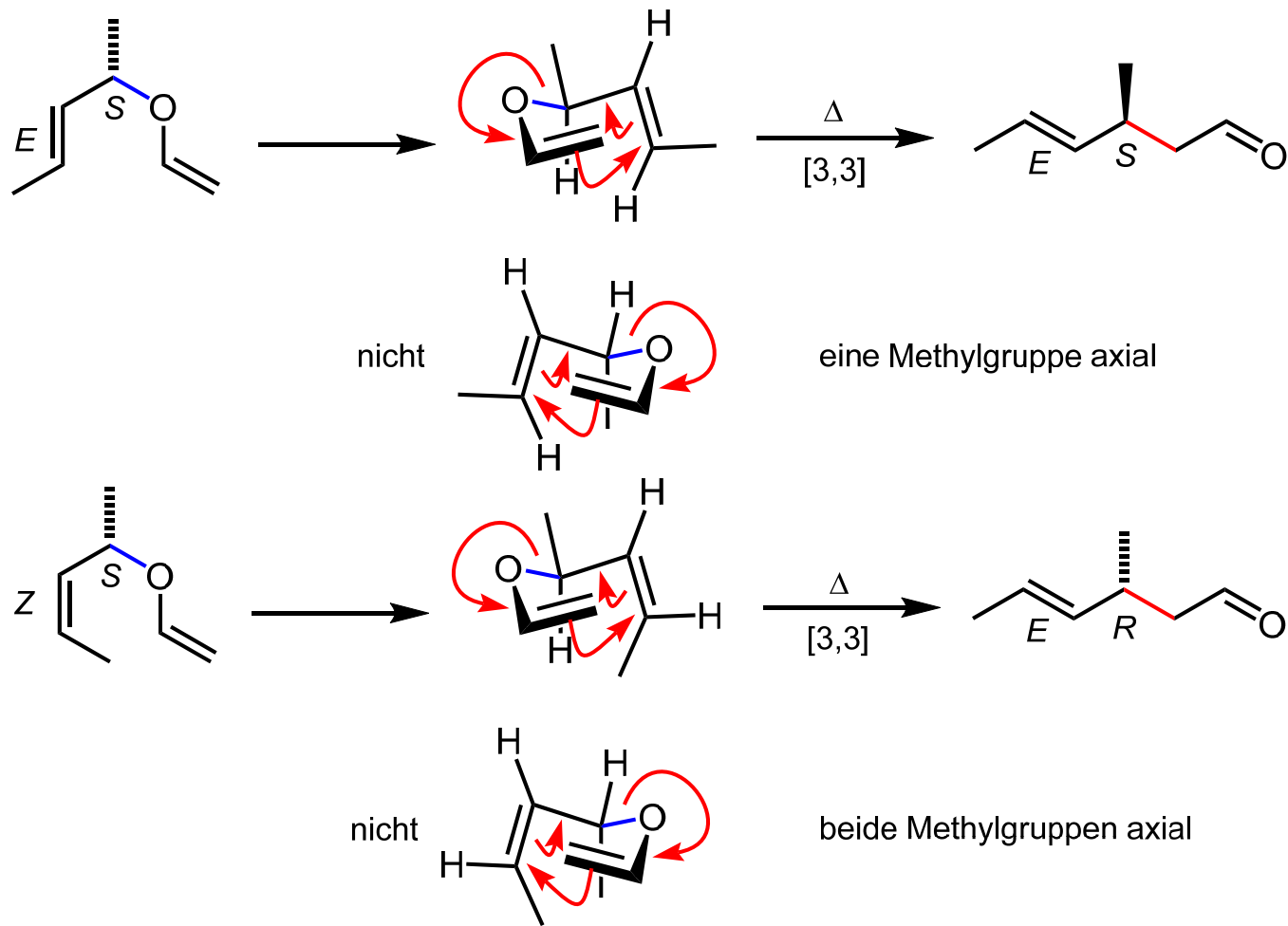


$(4n+2)tss$

Retention am wandernden C

A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

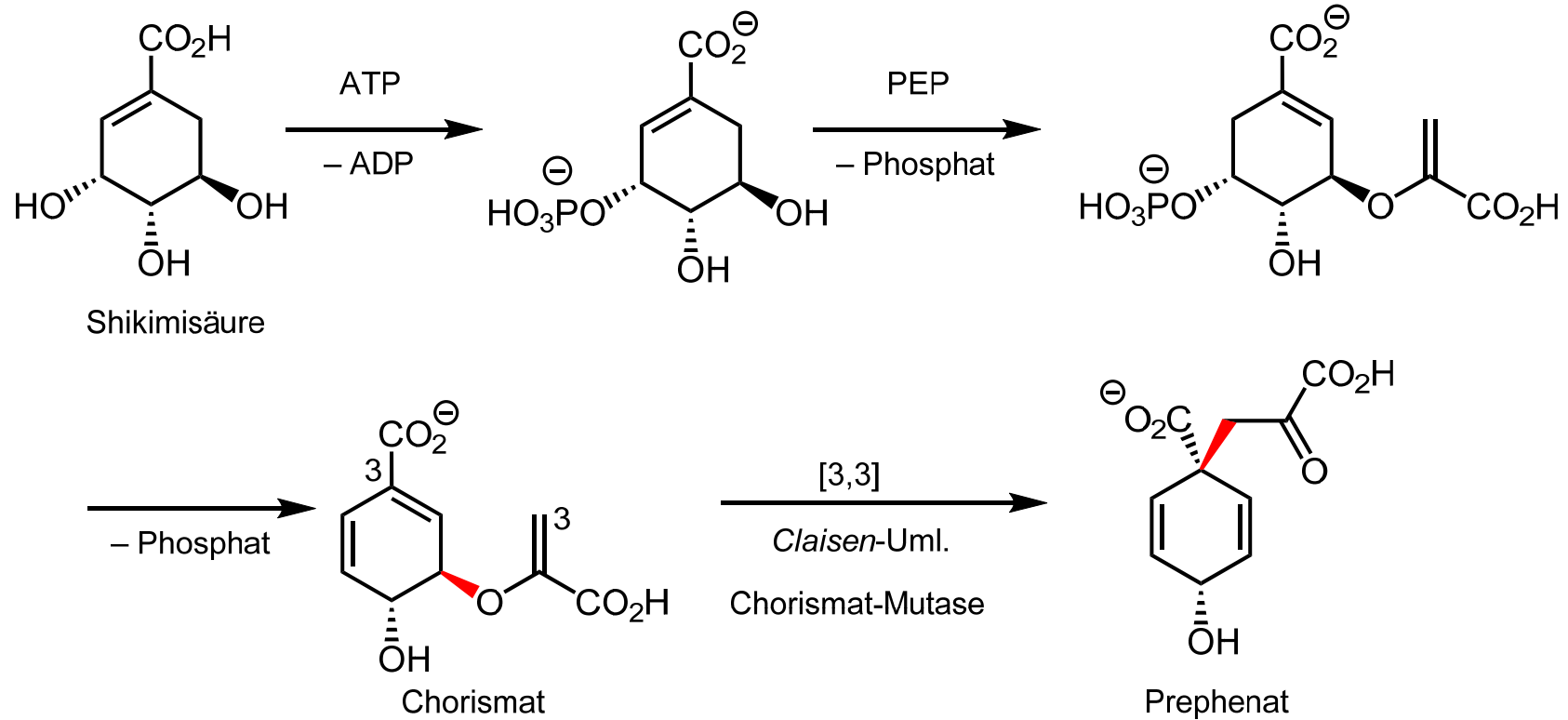
Claisen-Umlagerungen: hoch stereospezifisch, z. B.



A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Claisen-Uml. *in vivo*: Prephenat nach Chorismat:
Biosynthese von Phenylalanin

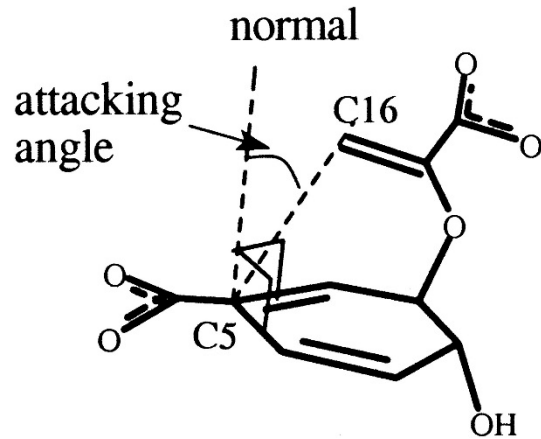
Japanischer Sternanis *Illicum anisatum*:
Quelle der Shikimisäure



A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

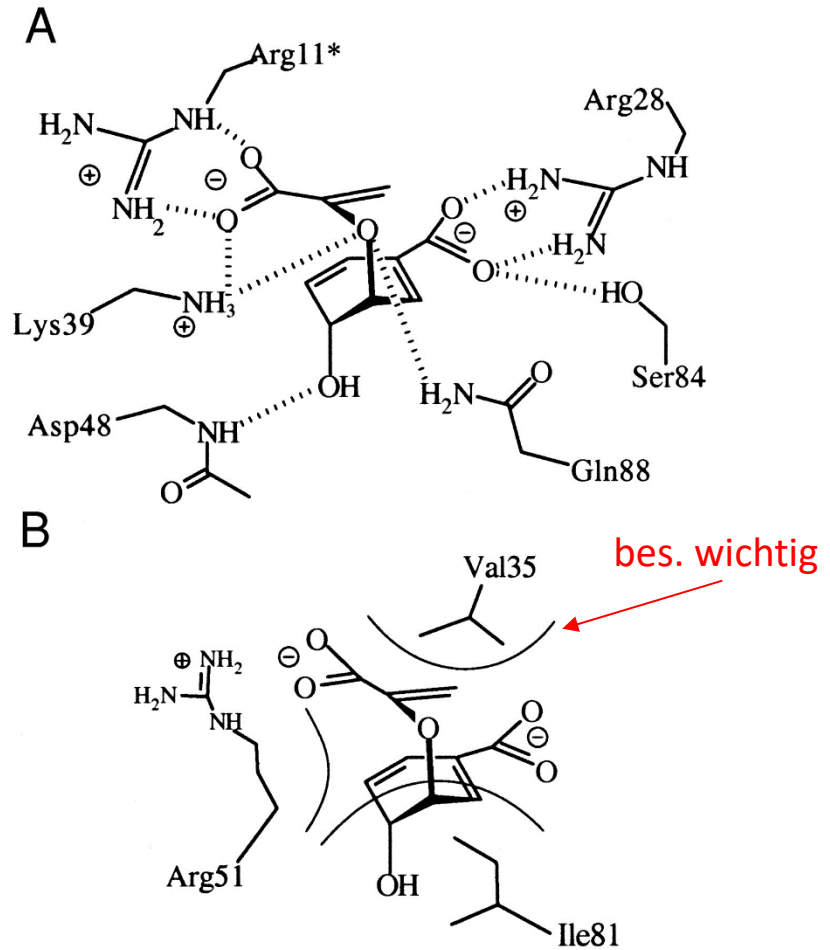
Chorismat-Mutase

veränderter Übergangszustand:



10^6 -fache Beschleunigung gegenüber der Claisen-Umlagerung in Wasser

aus: Hur, Bruice, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, 1766.



A: Elektrostatische W.-w. und H-Brücken im akt. Zentrum

B: Hydrophobe W.-w. im akt. Zentrum

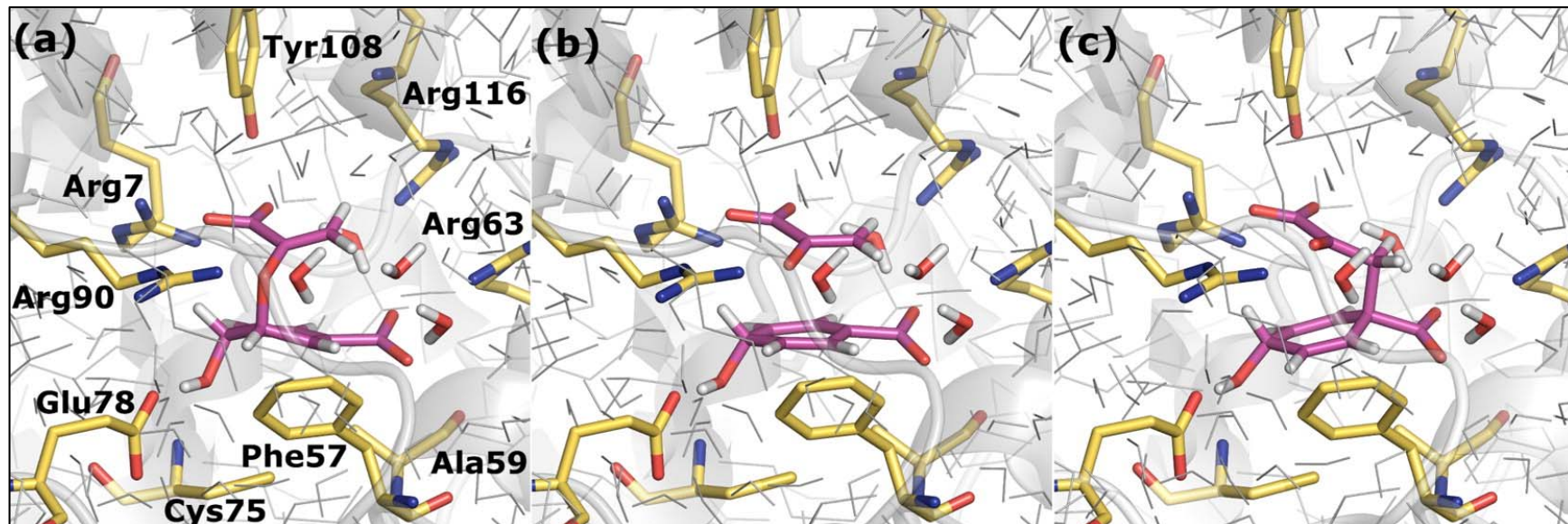
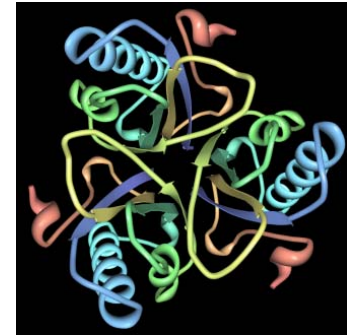
A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Sigmatrope Umlagerung von Chorismat zur Prephenat im aktiven Zentrum der Chorismat-Mutase (*Bacillus subtilis*)

Energiebarriere in Wasser ohne Enzym 87 kJ/mol, mit Enzym 54 kJ/mol

Erniedrigung der Energiebarriere um ca. 33 kJ/mol!

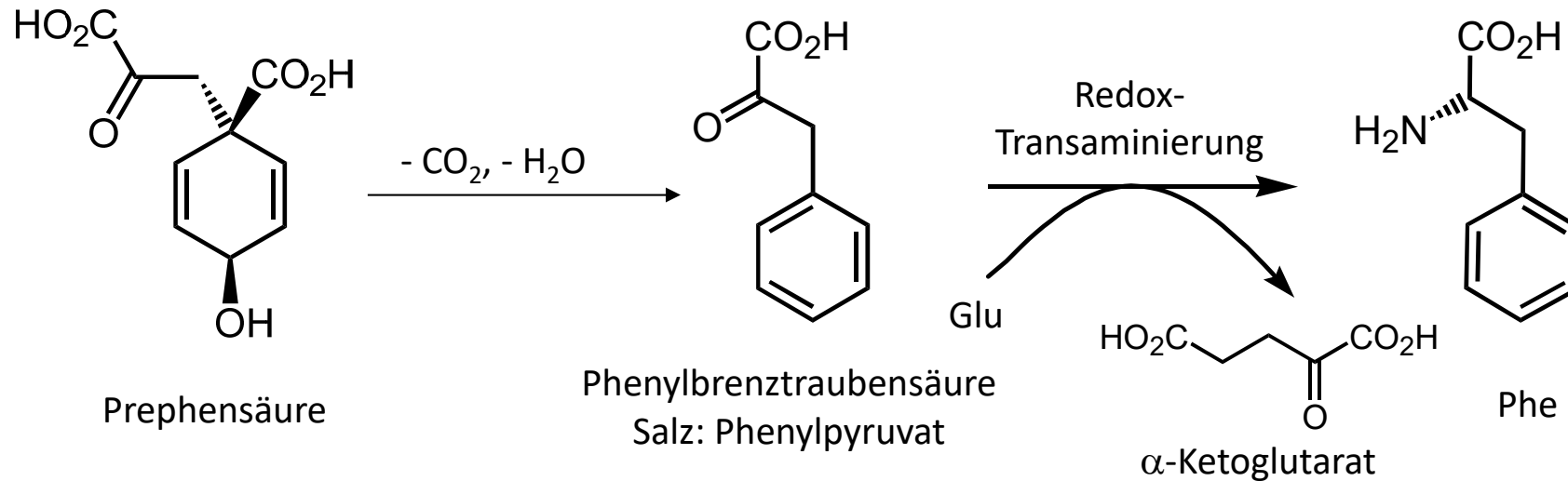
Reaktion ca. 600000-fach schneller als ohne Enzym (calculate yourself!).



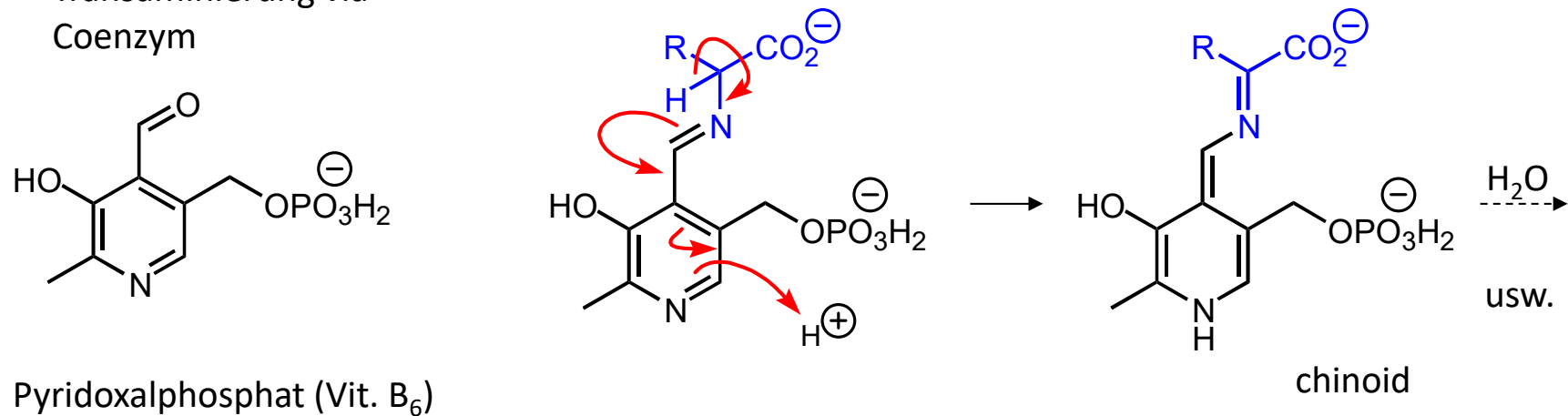
J. Phys. Chem. Lett. **2014**, *5*, 3614

A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Biosynthese von Phenylalanin aus Prephensäure

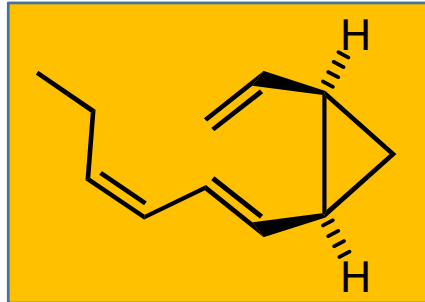


Transaminierung via
Coenzym

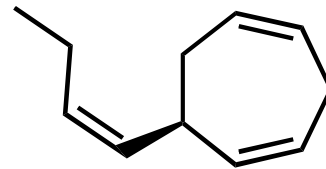
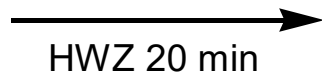


A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Boland et al.,
Angew. Chem. **1995**



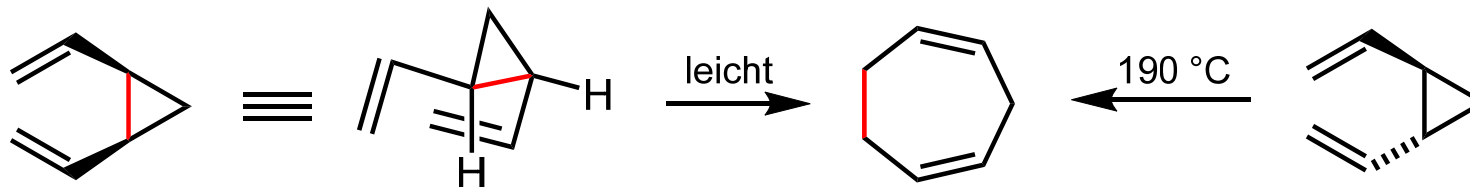
aktives Pheromon



Inaktiviertes Pheromon
Ectocarpin aus Braunalgen (z.
B. *Ectocarpus*)



"Geklammerte" Cope-Umlagerungen: sehr schnell, wenn relative Konfiguration passend.



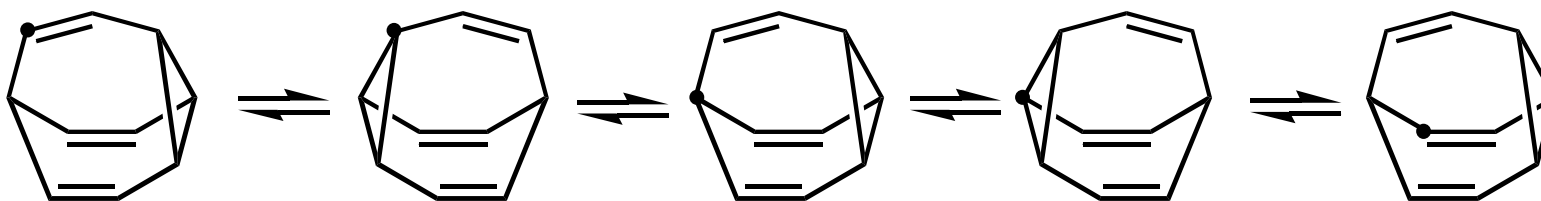
nicht konzertiert; ÜZ einer [3,3]-s. Uml. käme einem ungünstigen *trans*-[4.1.0]-Bizyklus nahe.

A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

"Geklammerte" *Cope*-Umlagerungen: sehr schnell

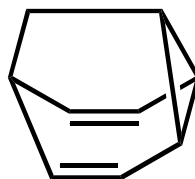
Bullvalen (Vorhersage W. v. E. Doering, Synthese G. Schröder, 1963, Schmp. 96 °C):
bei 100 °C ein einziges ¹H-NMR-Signal bei 4.2 ppm!

10!/3 Anordnungsmöglichkeiten ("Automere")



ΔH^\ddagger ca. 60 kJ/mol

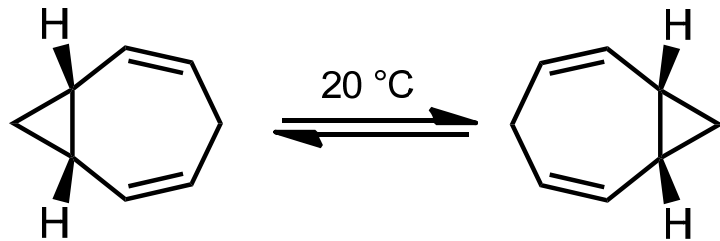
noch niedrigere Barriere:
Semibullvalen



ΔG^\ddagger ca. 23 kJ/mol (-143 °C)

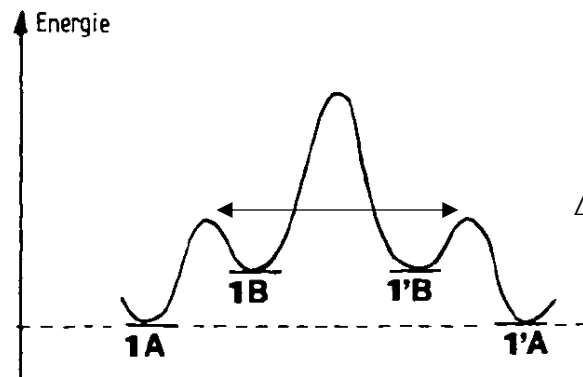
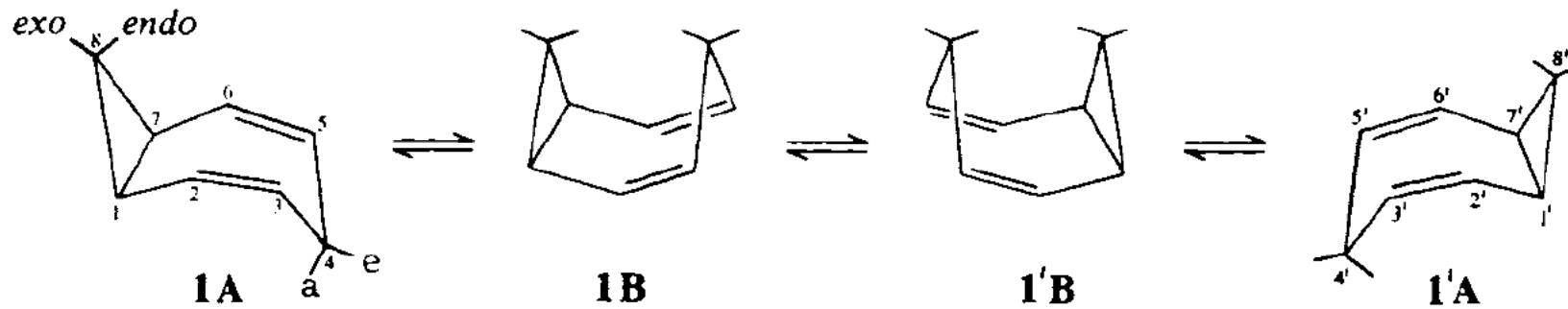
A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

"Geklammerte" *Cope*-Umlagerungen: sehr schnell



2,5-Homotropiliden-Umlagerung
(W. v. E. Doering, 1964)

Konformationswechsel geht voraus:



ΔH^\ddagger ca. 55 kJ/mol (Homotropiliden)

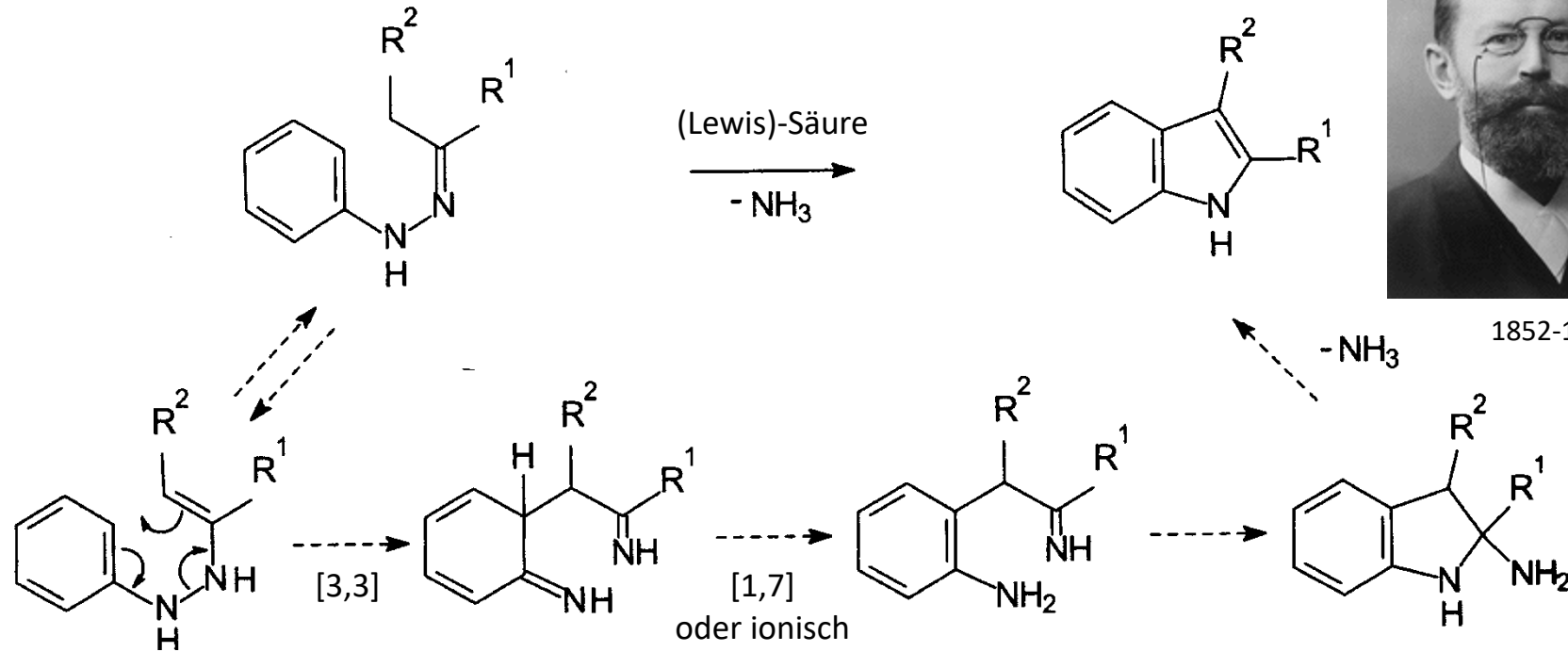
aus: Maas, Kettering, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 575

A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

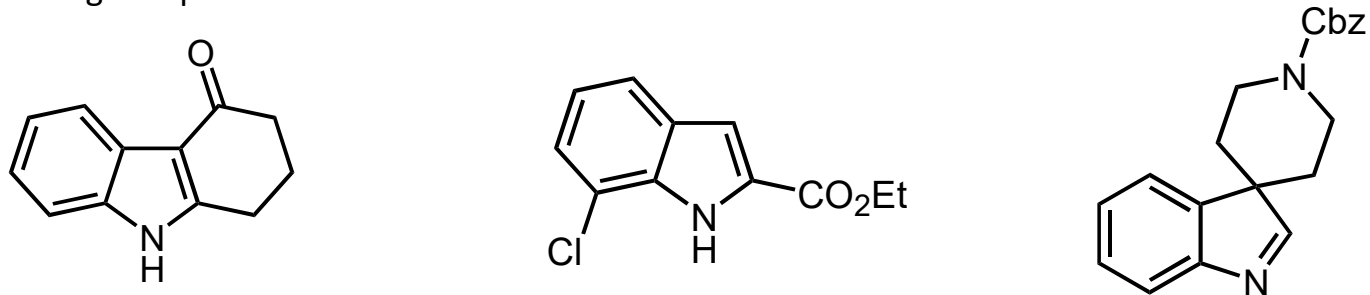
Fischer-Indolsynthese (Emil Fischer, 1883/4; Nobelpreis 1902)



1852-1919



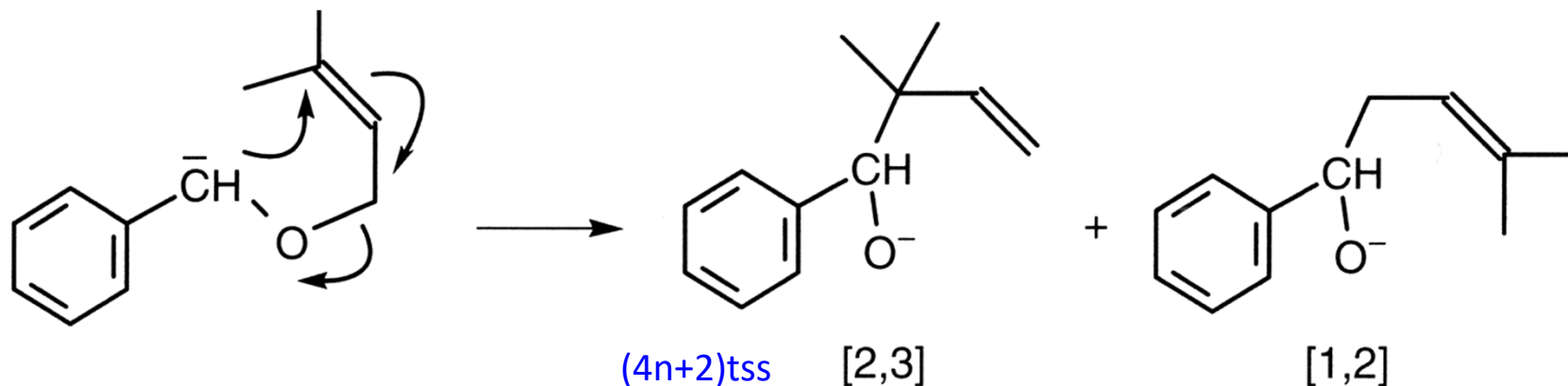
Übungsbeispiele:



A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

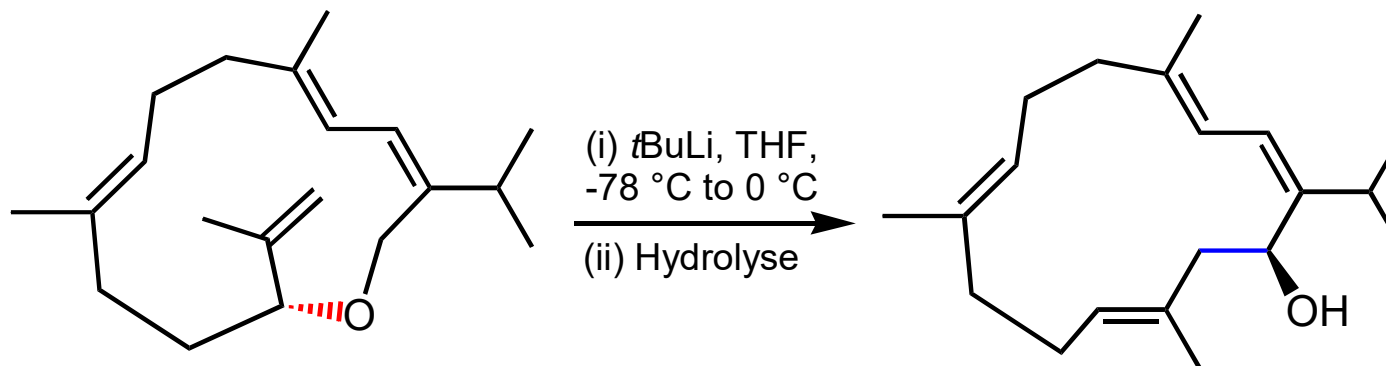
Wittig-[2,3]-Umlagerung von Allyloxycarbanionen

Elektronisch: [3,3]-sigmatrope Umlagerung



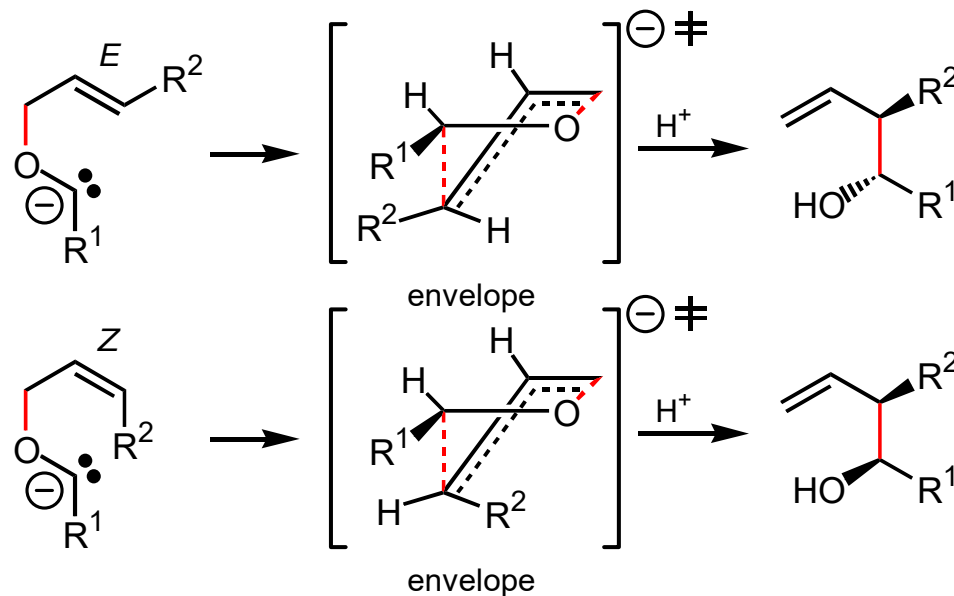
Triebkraft: Oxyanion stabiler als Carbanion (jedoch: C-O- stabiler als C-C-Bindung).

z. B.:

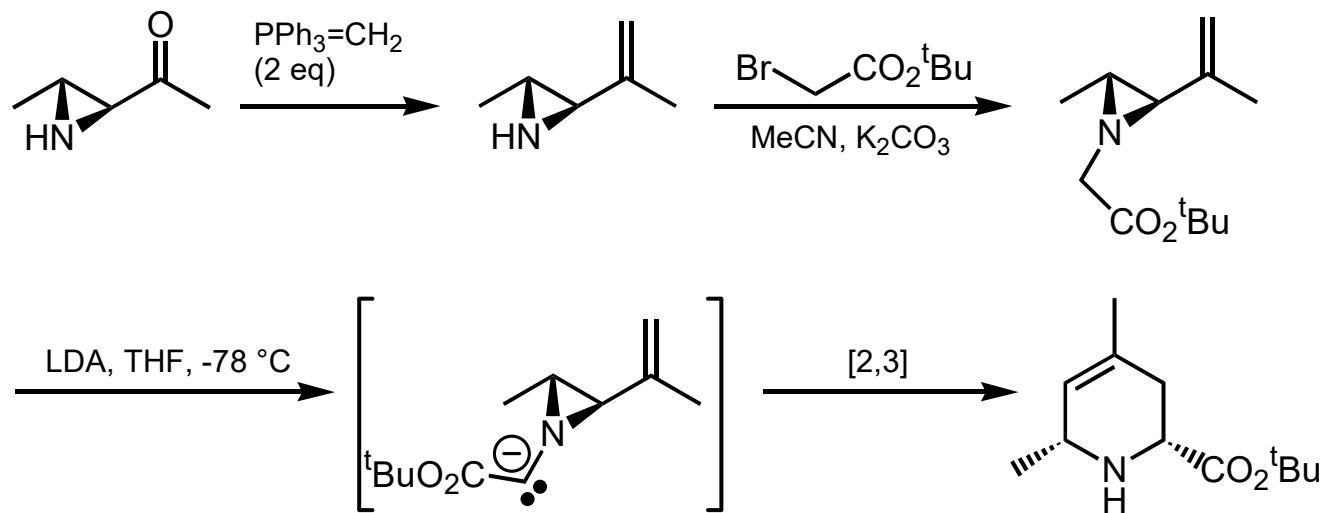


A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

Wittig-[2,3]-Umlagerung:
Stereospezifisch



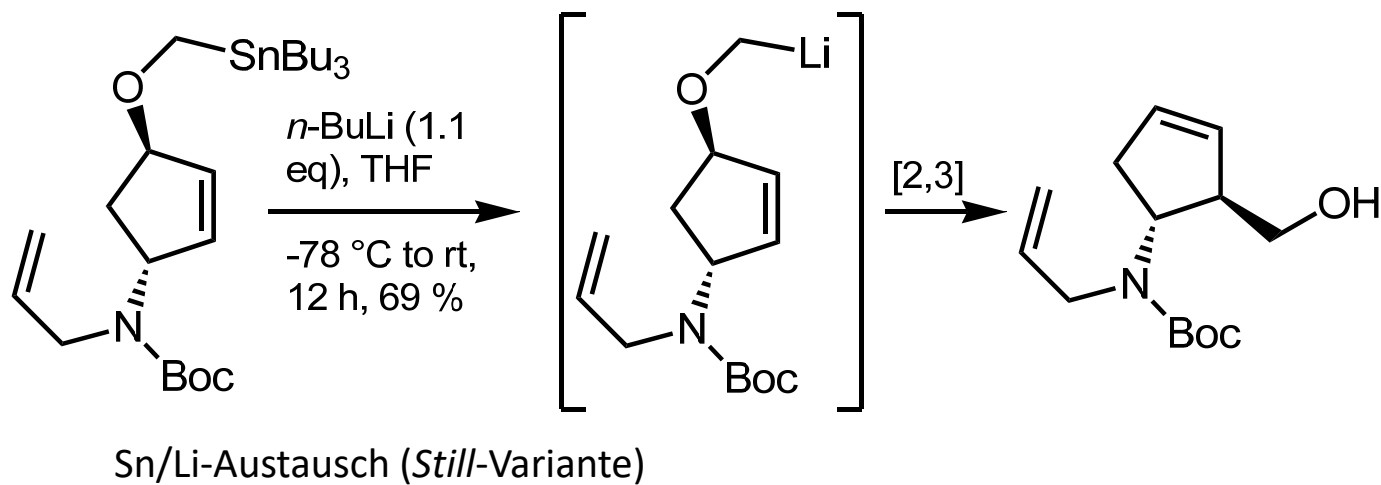
aza-Wittig-
[2,3]-Umlagerung:



A. Perizyklische Reaktionen - A.2. Sigmatrope Umlagerungen

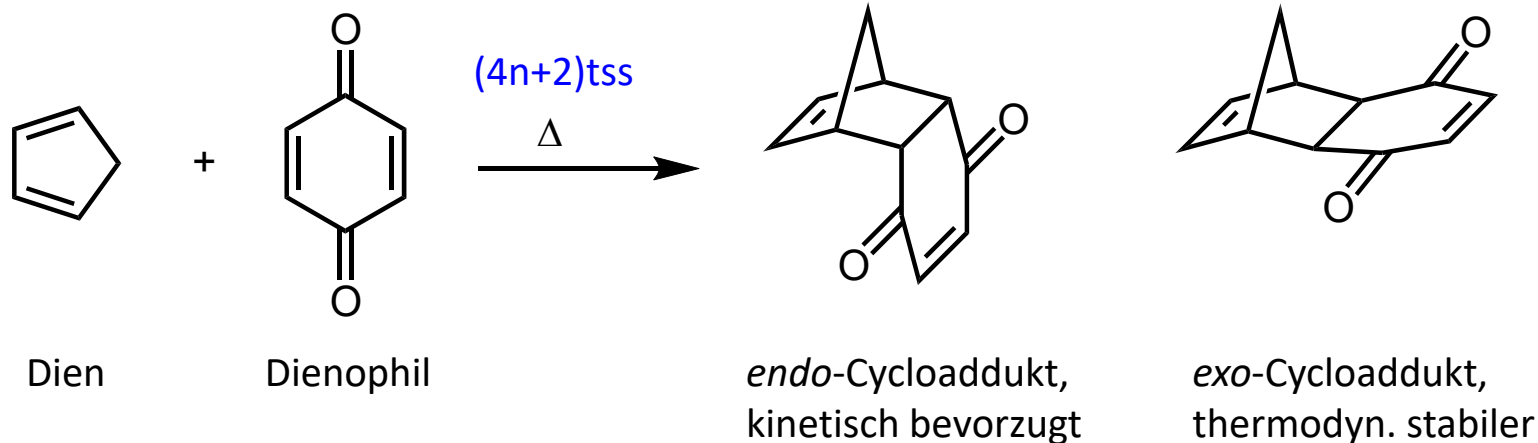
Wittig-[2,3]-Umlagerung von Allyloxycarbanionen

e.g.



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.1. [4+2]

[4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)



Als Folge der Stabilisierung d. *endo*-ÜZ durch Orbital-WW entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt (*Alder-Regel*).



Otto Diels (1876-1954)

Kurt Alder (1902-1958)

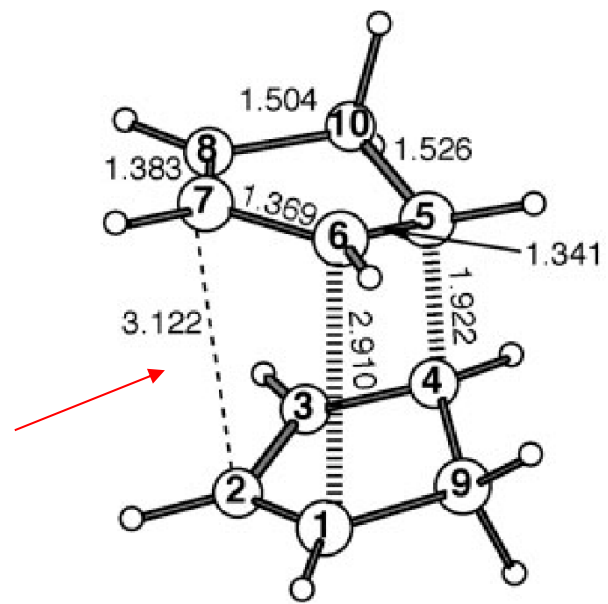
Nobelpreis für Chemie 1950

Woodward-Hoffmann-Regel:
„4n+2 thermisch suprafacial suprafacial“



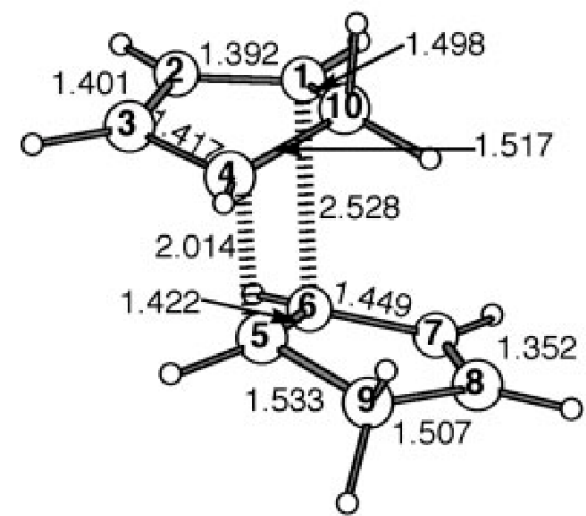
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.1. [4+2]

endo- und *exo*-ÜZ bei der Dimerisierung von Cyclopentadien:



TS(CPD₂)_{endo} (C₂)

um 14.2 kJ/mol stabiler als:



TS(CPD₂)_{exo} (C₁)

Als Folge der Stabilisierung d. *endo*-ÜZ durch sekundäre Orbital-WW entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt.

Dimerisierung von Cyclopentadien in der Flasche. Rückreaktion oberhalb von 100 °C!

Schleyer, Houk, Herges, et al., *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 344-361.

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.1. [4+2]

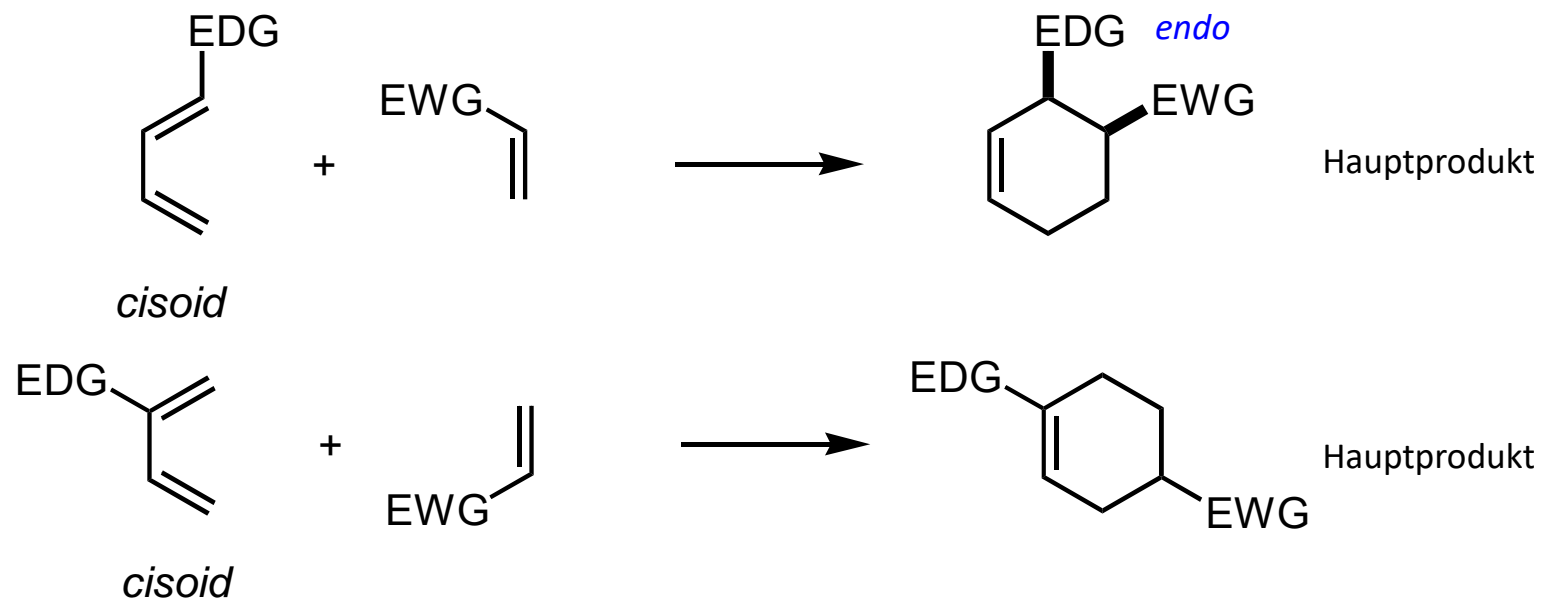
Regioselektivität der normalen DAR:

Dien:

Elektronenschiebende Gruppe in 1-Stellung: größerer O.-k. in 4-Stellung

Elektronenschiebende Gruppe in 2-Stellung: größerer O.-k. in 1-Stellung

Dienophil: kleinerer O.-k. in Nachbarschaft der elektronenziehenden Gruppe

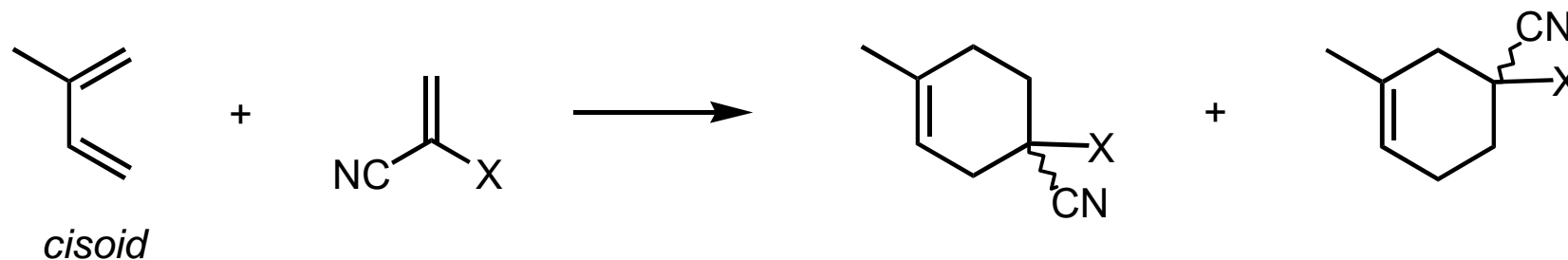


Regiokontrolle durch größtmögliche Ähnlichkeit der Orbitalkoeffizienten *des günstigeren HOMO/LUMO-Paars*; folgt meist „ $\delta+$ mit $\delta-$, $\delta-$ mit $\delta+$ “.

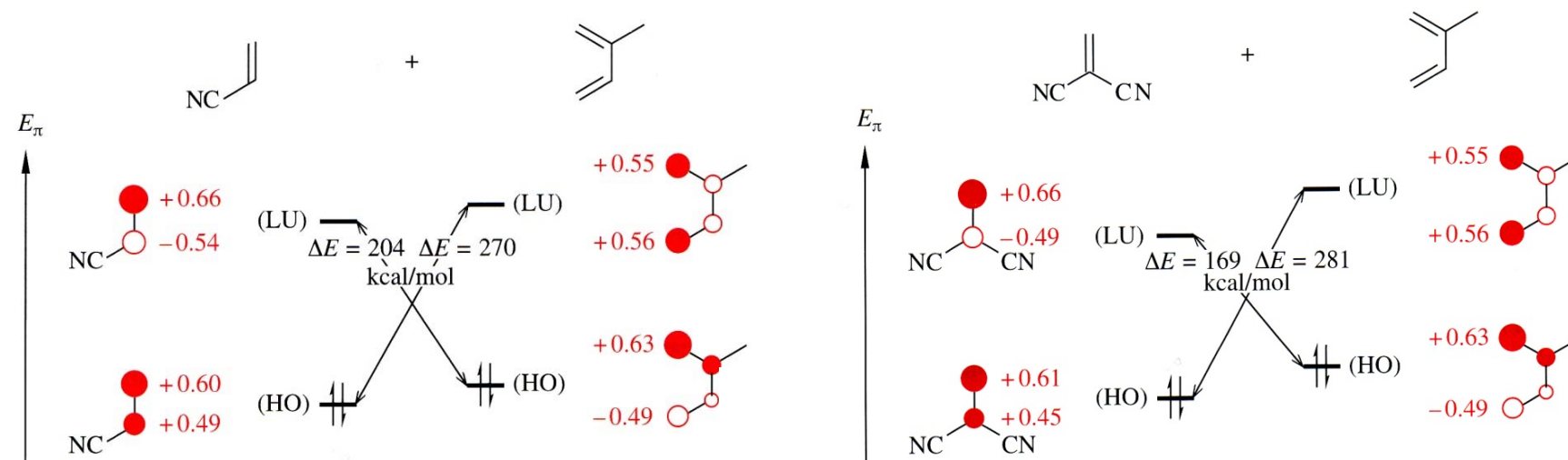
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.1. [4+2]

Regioselektivität:

Bindung bevorzugt zwischen den Atomen, die im energetisch ähnlicheren Grenzorbital-Paar die betragsmäßig größeren Orbitalkoeffizienten aufweisen.

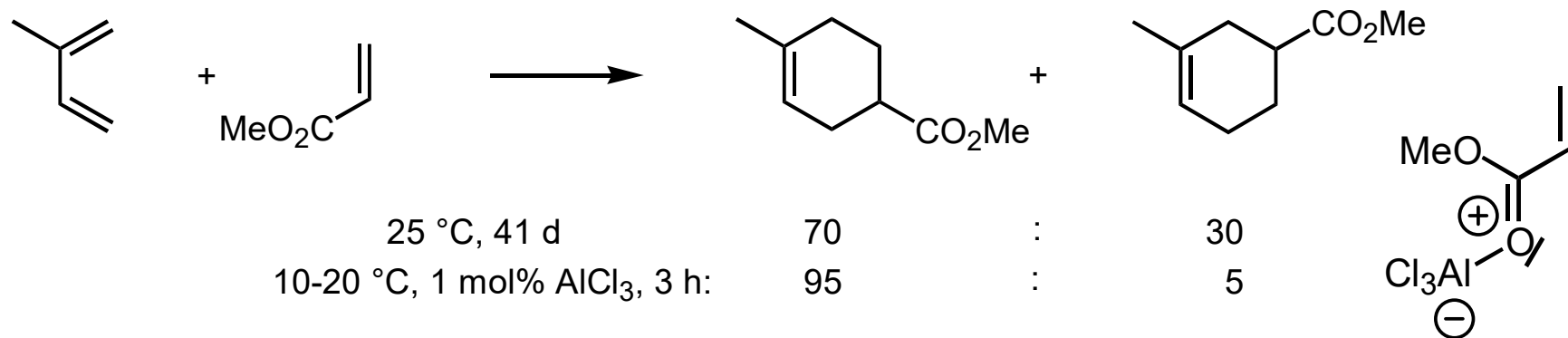


X=H:	70	:	30
X=CN:	91	:	9

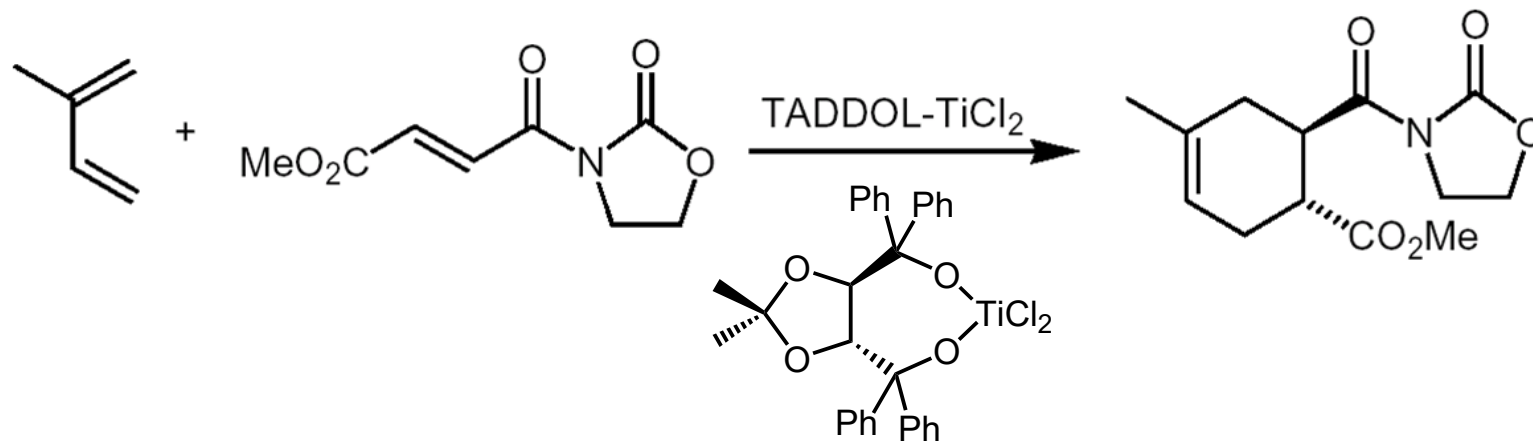


A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.1. [4+2]

Lewis-Säuren katalysieren die DAR durch Absenkung des LUMOs des Dienophils:

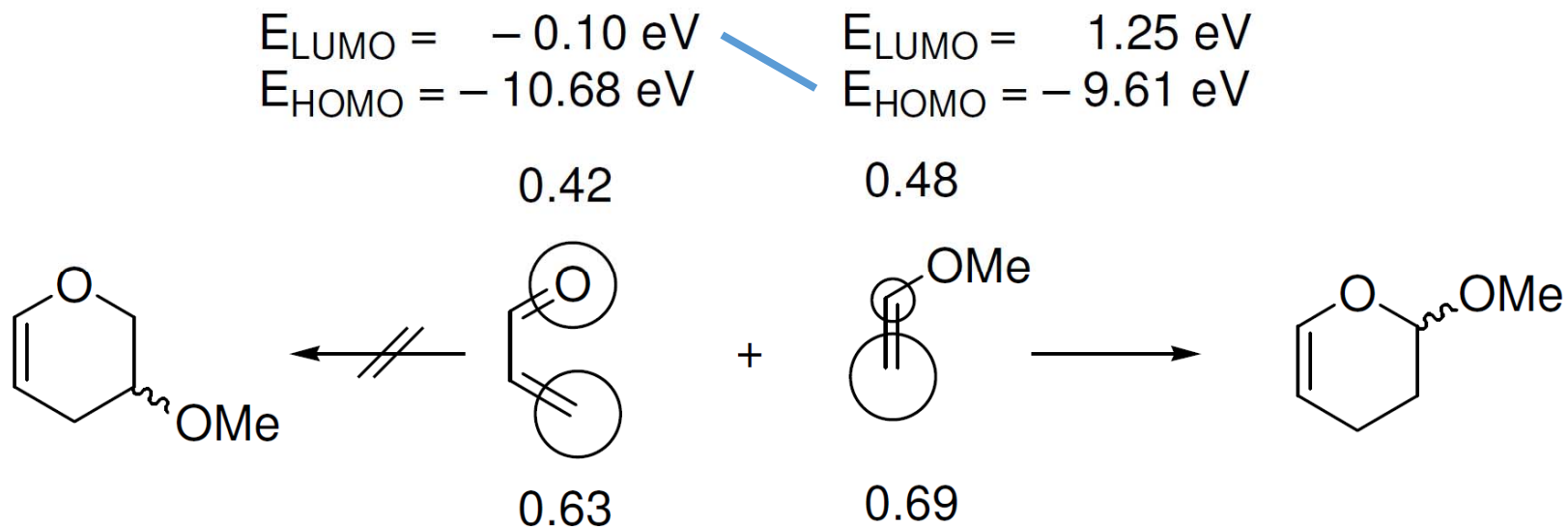


Enantioselektiver Katalysator TADDOL (Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol, Seebach):



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.1. [4+2]

Regioselektivität der inversen *Diels-Alder*-Reaktion

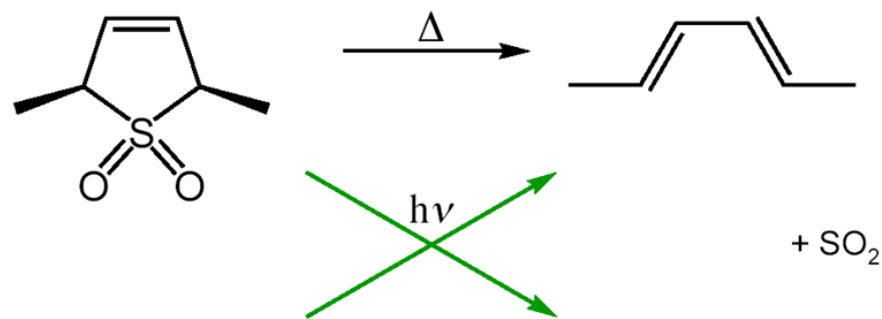


$E_{\text{HO,Acrolein}} - E_{\text{LU,MeOVinyl}} = -11.93 \text{ eV}$; $E_{\text{HO,MeOVinyl}} - E_{\text{LU,Acrolein}} = -9.51 \text{ eV}$

=> inverse DAR

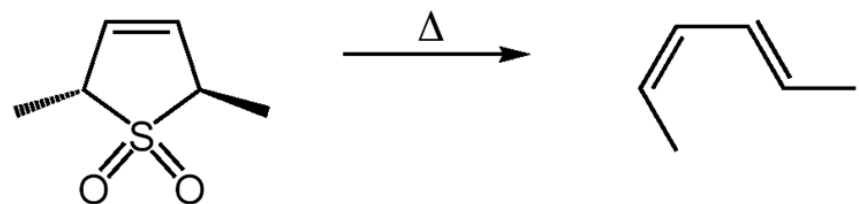
Termini des LUMOs des Diens gleichphasig

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.1. [4+2]

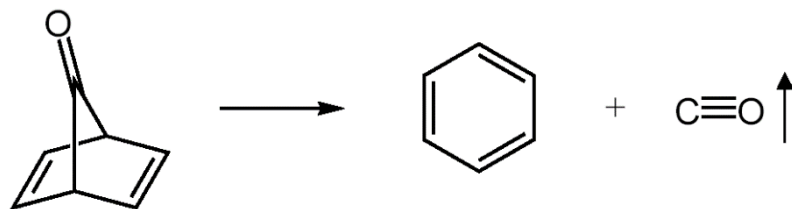
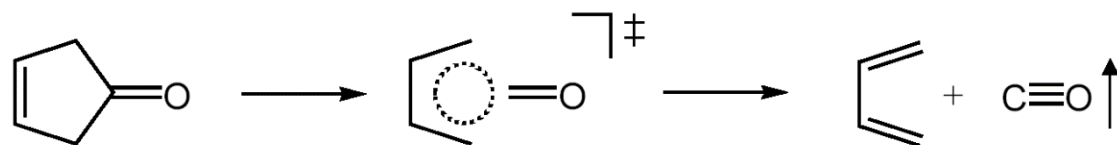


cheletrope [4+2] Cycloreversionen:

Gebrochene Bindungen gingen vom selben Atom aus, das immer als suprafacialer Partner agiert.

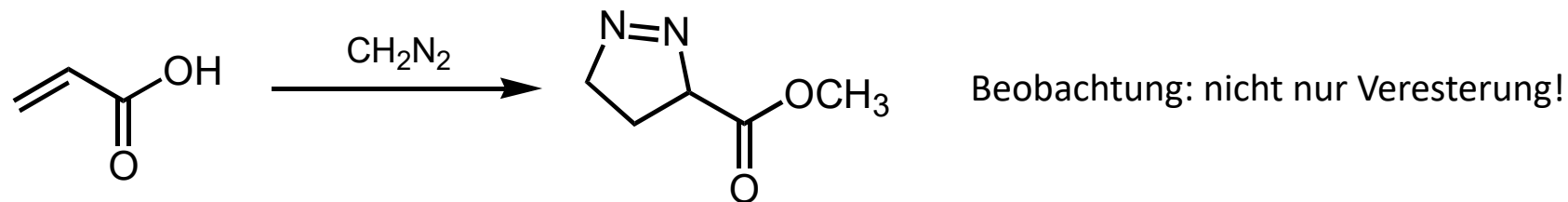


(4n+2) thermisch suprafacial,
photochemisch antarafacial

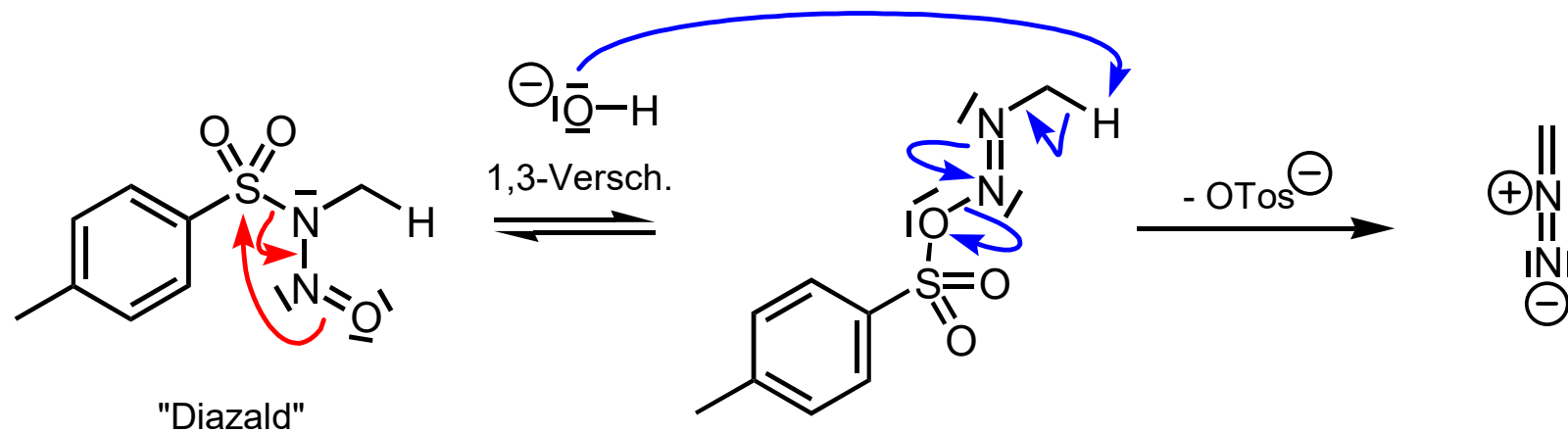


Norbornadien-7-on

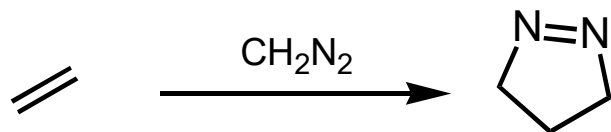
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar



Sichere Darstellung von Diazomethan (niemals aufkonzentrieren, explosiv!):

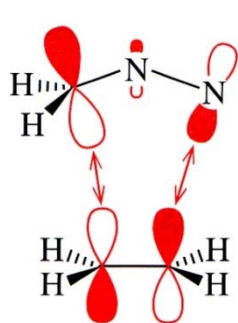


A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar



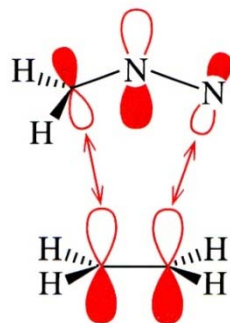
Elektronen: [4+2]
Atome: [3+2]

vergleichsweise schwierig;
vgl. Acrylnitril + Isopren



$\text{HO}_{\text{CH}_2\text{N}_2} / \text{LU}_{\text{Ethylen}}$

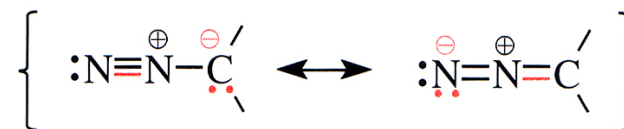
$$E_{\text{HO, CH}_2\text{N}_2} - E_{\text{LU, Ethylen}} = -229 \text{ kcal/mol}$$



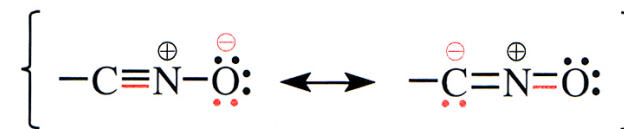
$\text{LU}_{\text{CH}_2\text{N}_2} / \text{HO}_{\text{Ethylen}}$

$$E_{\text{HO, Ethylen}} - E_{\text{LU, CH}_2\text{N}_2} = -273 \text{ kcal/mol}$$

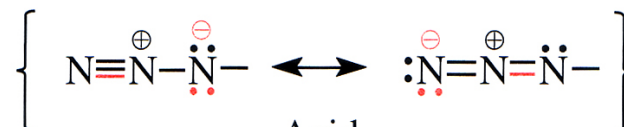
1,3-Dipol vom Propargyl-Anion-Typ,
linear



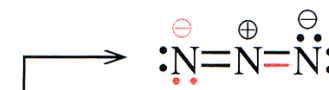
Diazoalkan



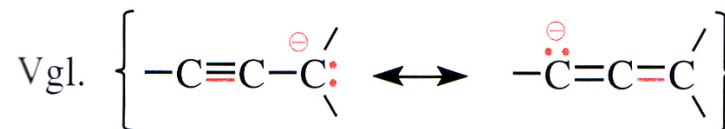
Nitriloxid



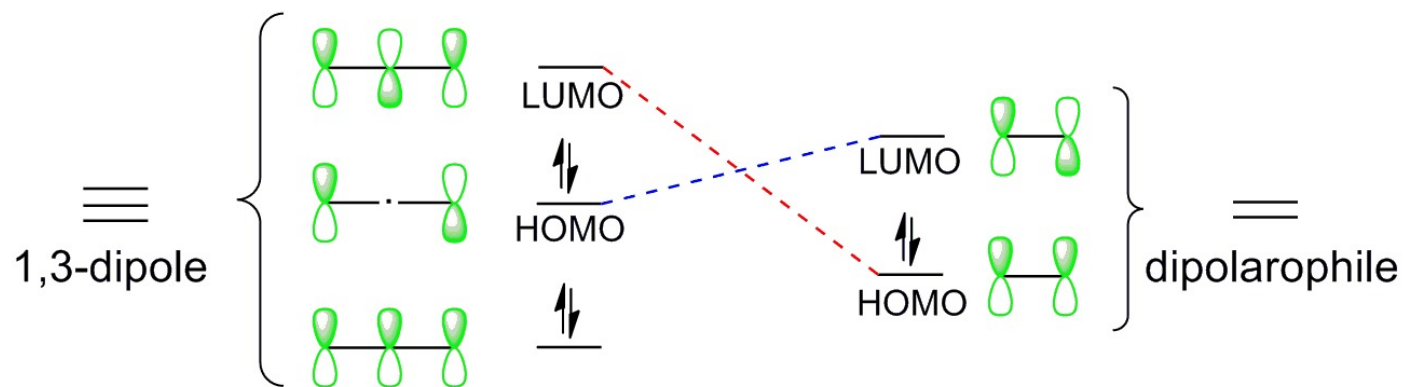
Azid



Azid-Ion



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar



Type I - blue path

Type II - mix of both blue and red paths

Type III - red path

Typ 1: Energiereiches HOMO des 1,3-Dipols: Azomethin-, Carbonyl-, Nitril-Ylide, Azomethin-Imine, Carbonyl-Imine, Diazoalkane; Reaktion schneller mit elektronenärmeren Dipolarophilen

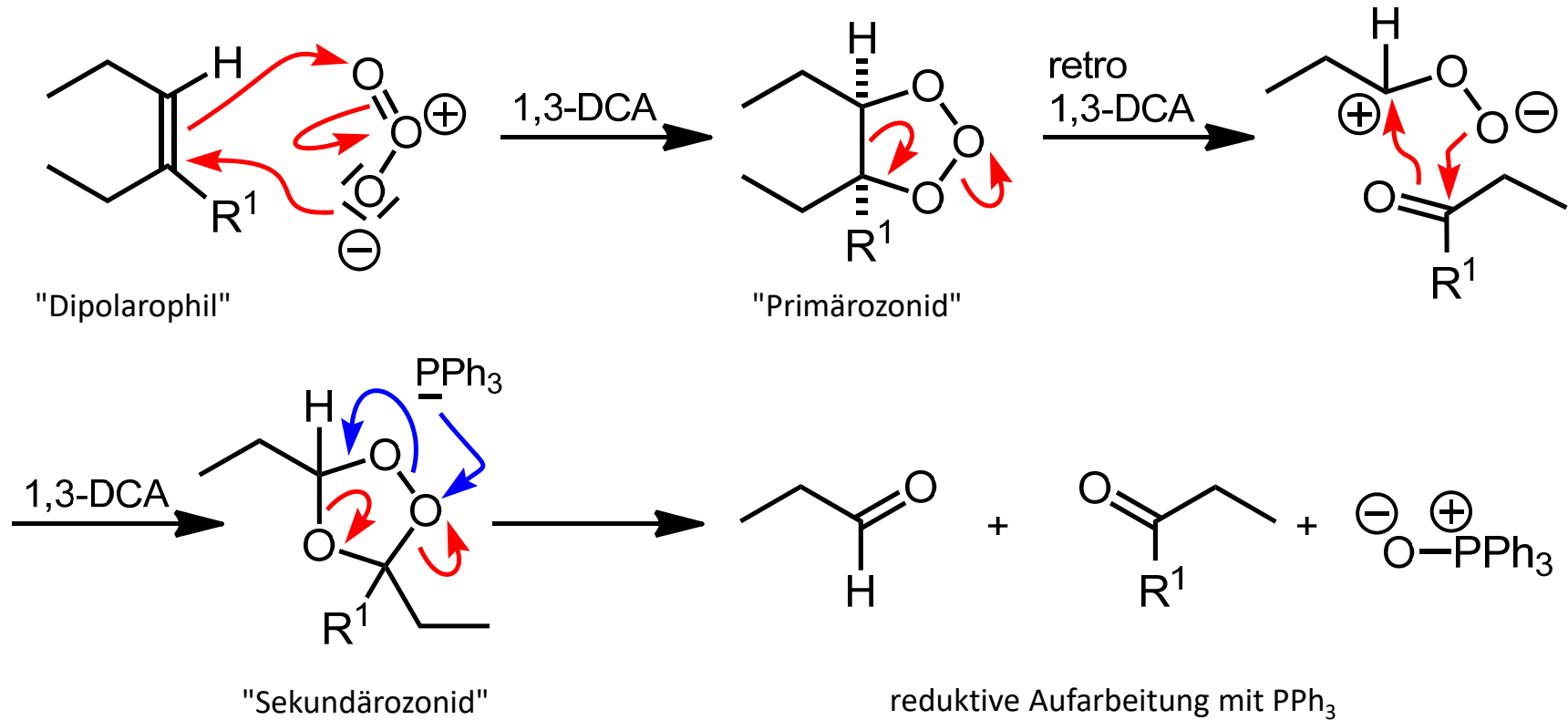
Typ 2: Nitrilimid, Nitron, Carbonyloxid, Nitriloxid, Azid; schnell mit allen Partnern

Typ 3: Energiearmes LUMO des 1,3-Dipols: O_3 , N_2O ; Reaktion schneller mit elektronenreicheren Dipolarophilen

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

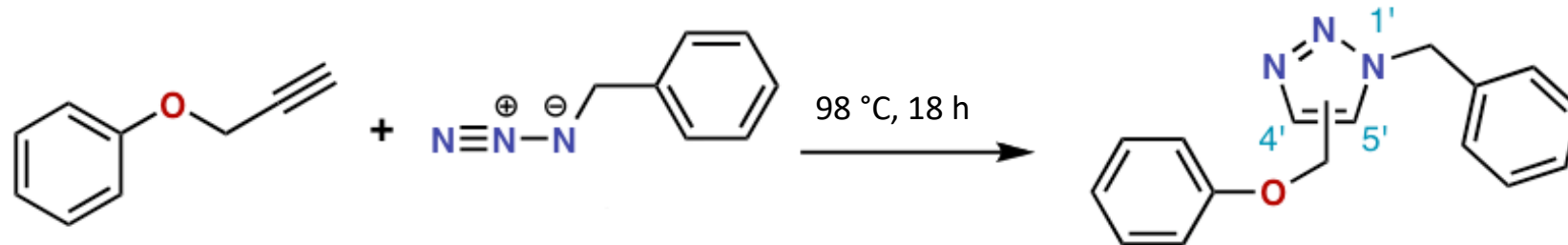
Ozonolyse

1,3-Dipol vom Allyl-Anion-Typ, gewinkelt



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

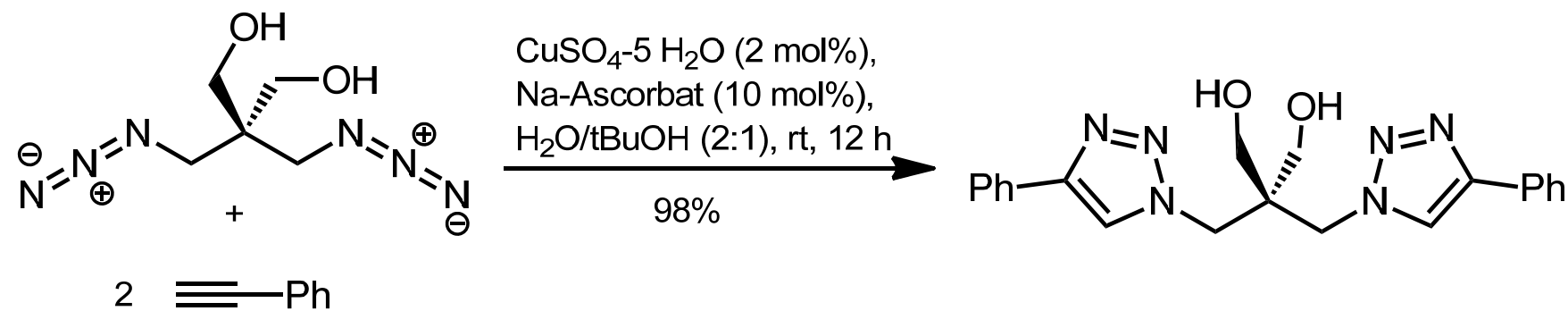
Huisgen-Reaktion



Cu(I)-Katalyse (Meldal, Sharpless, 2002):
 schneller, regioselektiv zum 1,4-disubst. Triazol,
 bioorthogonale "Click-Chemie"

Cu(I) in situ aus Cu(II) und Ascorbat

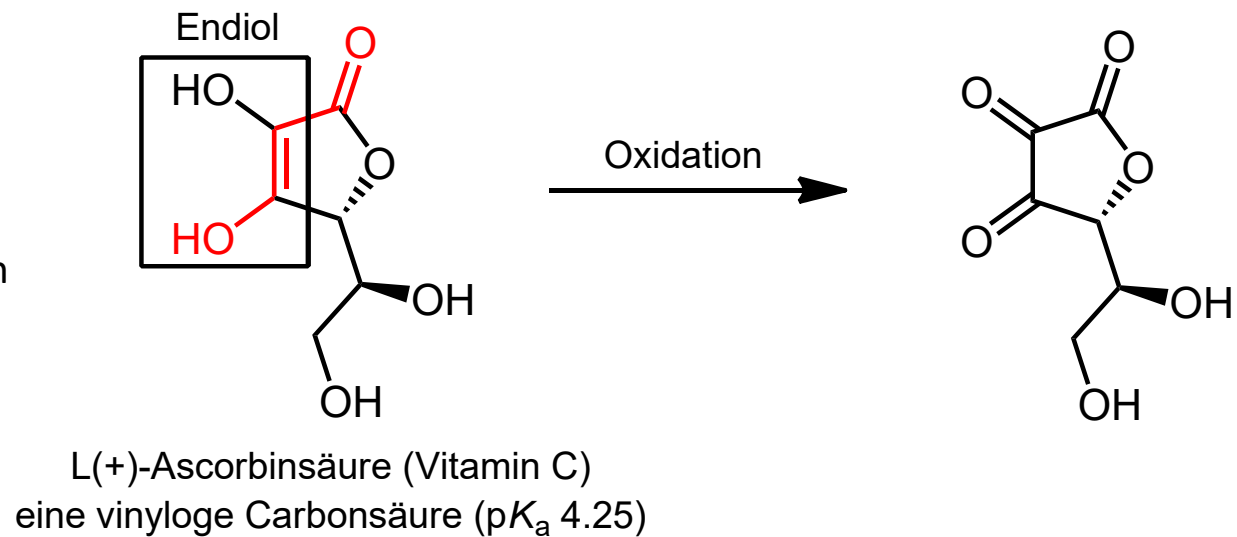
Rolf Huisgen
 (geb. 1920)



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

Ascorbinsäure

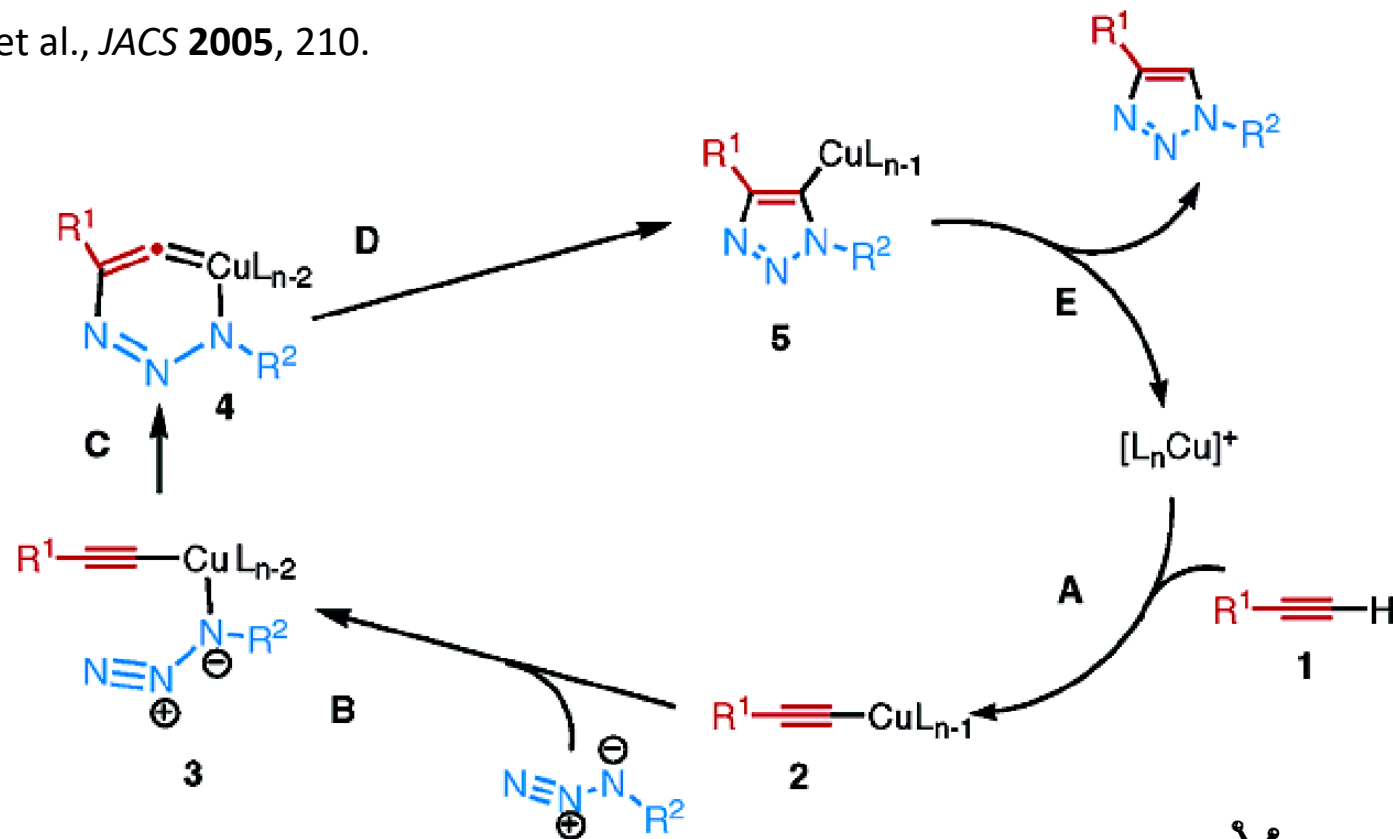
Mangel führt zu Skorbut als Folge von Kollagenschäden, da Vitamin C Cofaktor bei der Hydroxylierung von Lysin und Prolin.



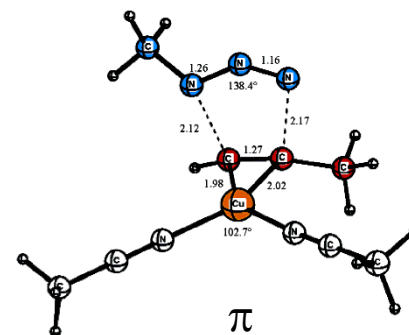
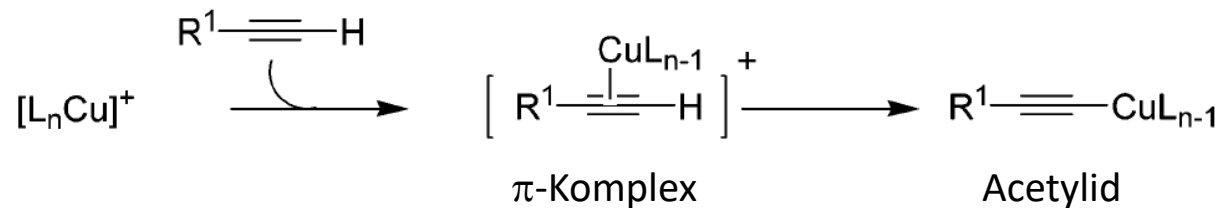
Sanddorn: 2-8 g Ascorbinsäure pro kg,
Vogelbeere 1 g/kg, Orange 500 mg/kg, Apfel
100 mg/kg

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

Sharpless et al., *JACS* **2005**, 210.

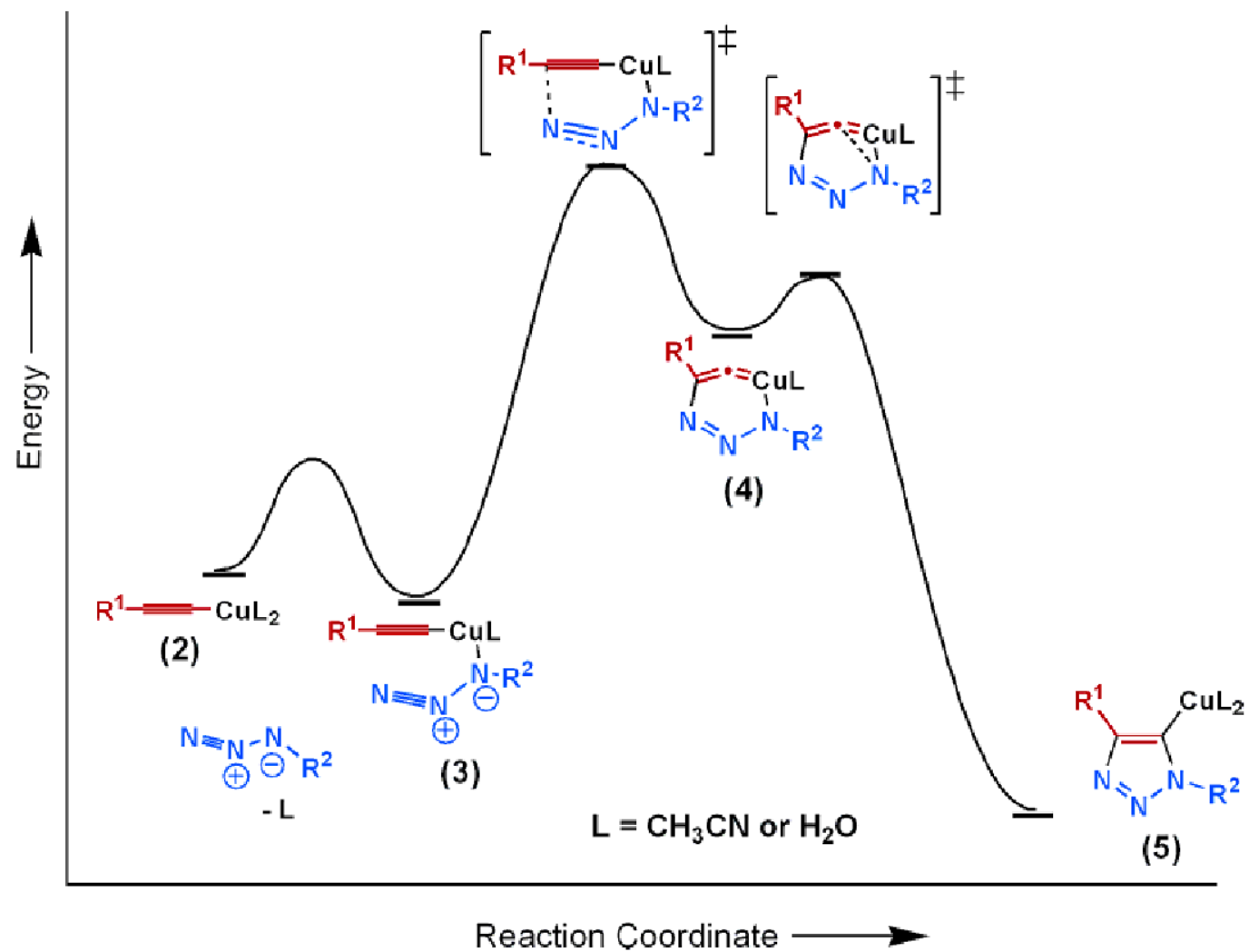


Bildung des Cu-Acetylids:



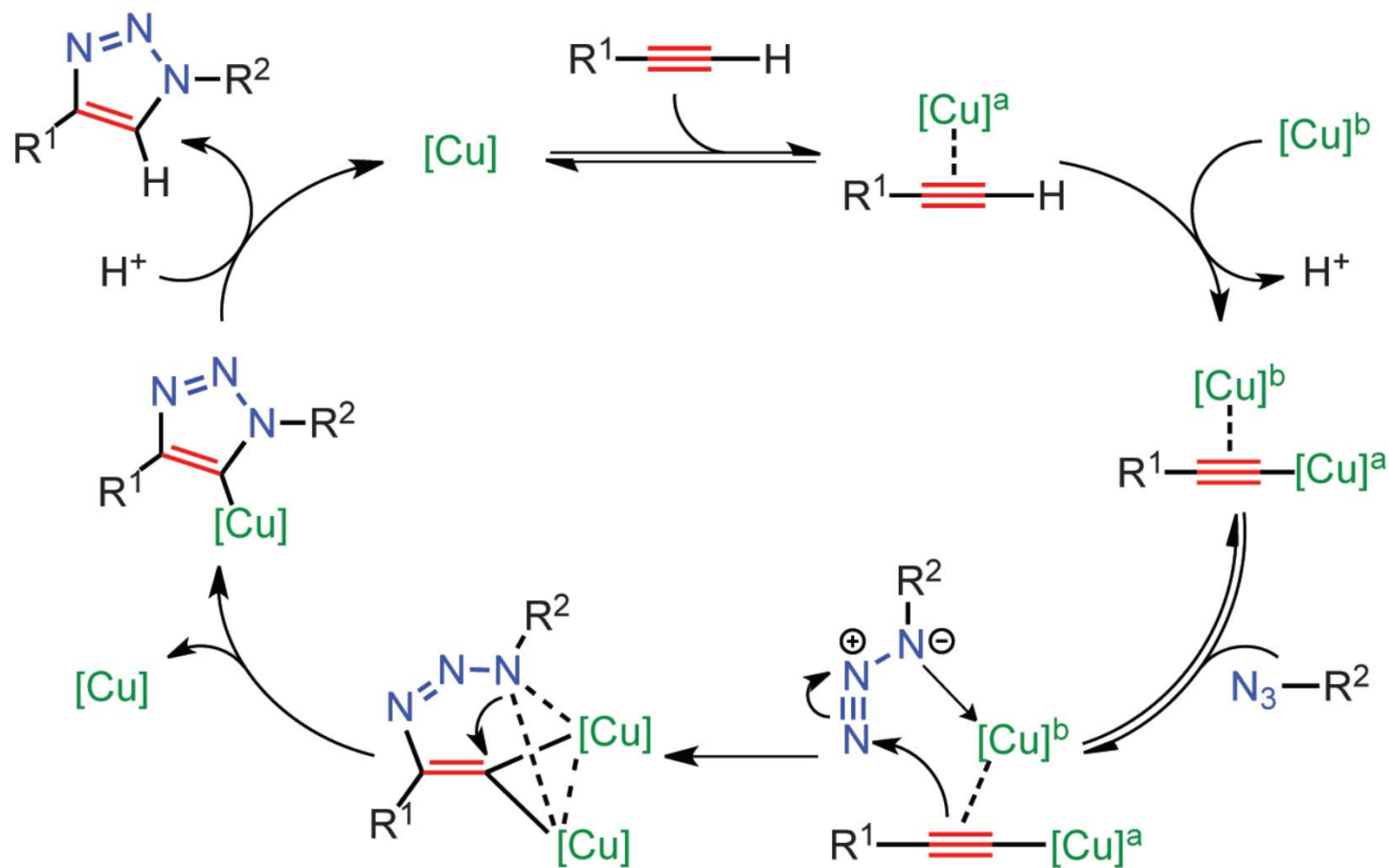
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

Aus: Sharpless et al., *JACS* **2005**, 210.



Aus: Fokin et al., *Science* **2013**, 340, 457; doi.org/10.1126/science.1229506:

"... monomeric copper acetylide complexes are not reactive toward organic azides unless an exogenous copper catalyst is added."

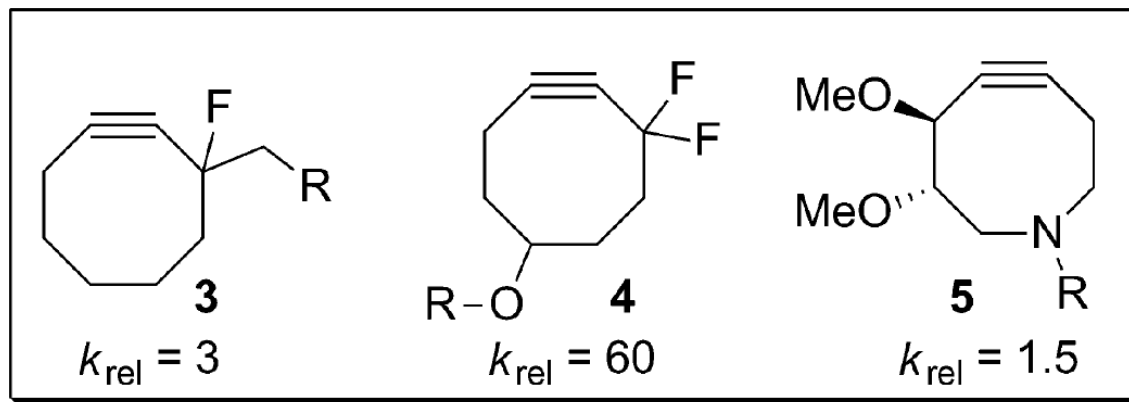
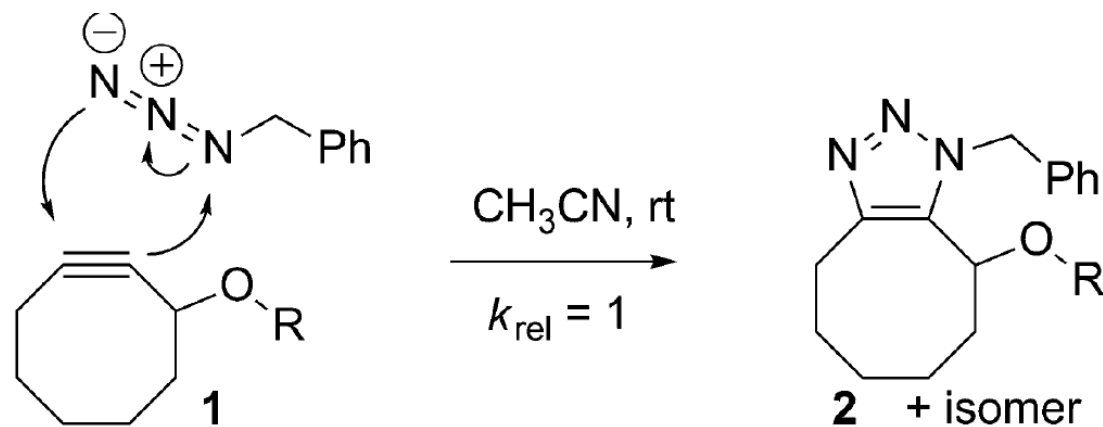


A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

Cu-freie Click-Reaktion mit gespannten Alkinen

HOMO des Azids + LUMO des Alkins:

elektronenziehende Substituenten erniedrigen LUMO (k : Geschw.-Konst. 2. Ordnung)



aus: Bertozzi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 1272.

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

Cu(I)-kat. Synthese von 1,4-disubst. 1,2,3-Triazolen und 3,5-disubst. Isoxazolen ("Click")

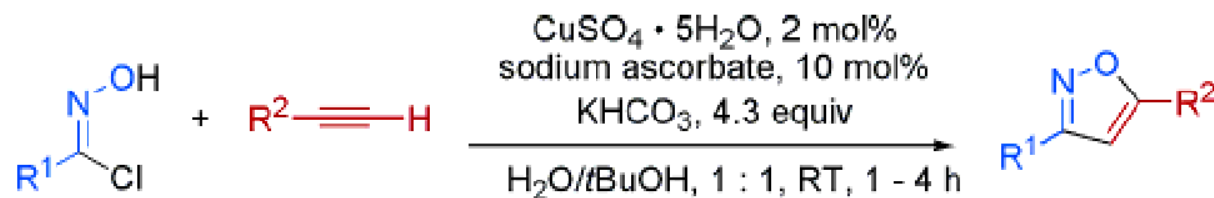
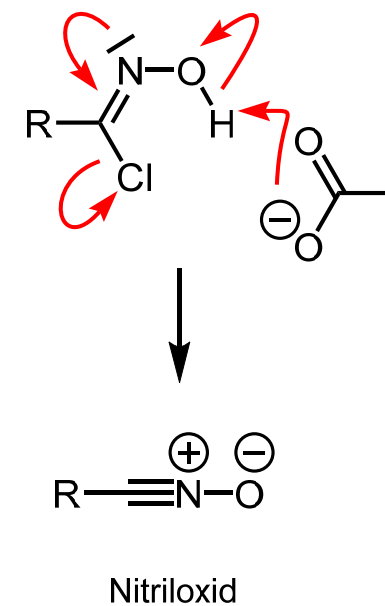


Table 2. 3,5-Disubstituted Isoxazoles Prepared by the Cu(I)-Catalyzed Synthesis

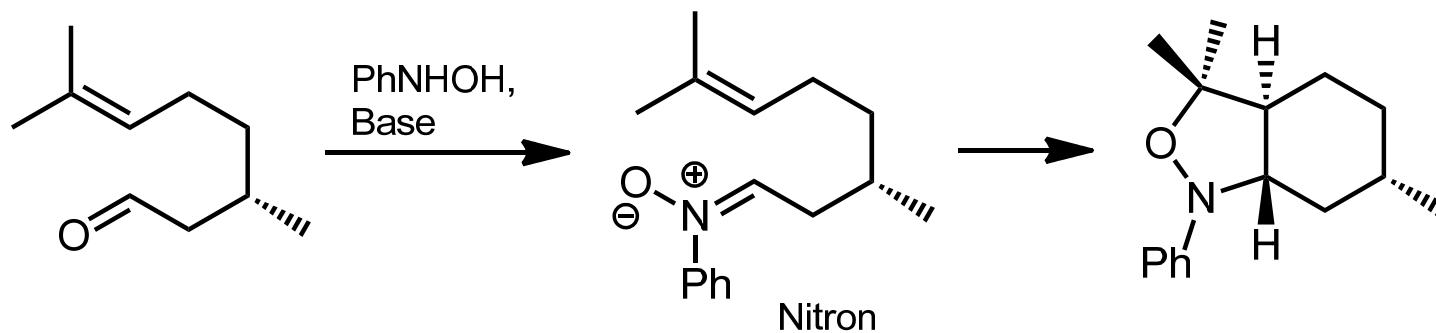
Entry	Product	Yield, %
1		92
2		74



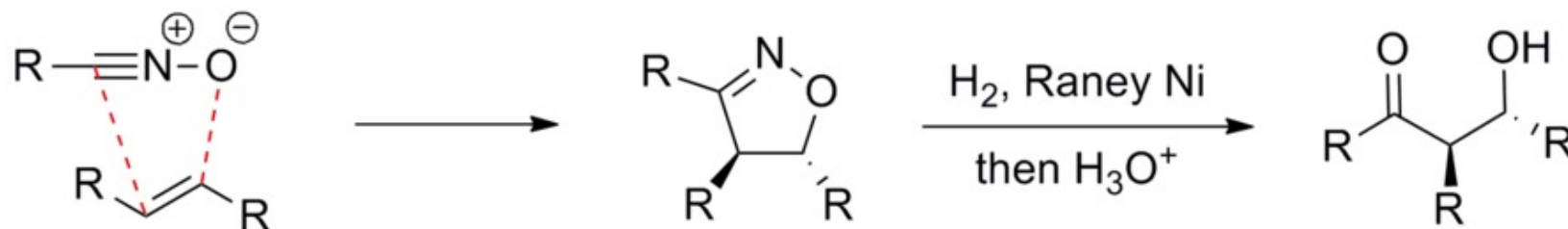
Sharpless et al., *JACS* **2005**, 210.

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.2. 1,3-dipolar

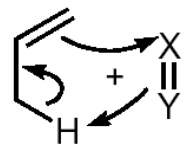
Diastereoselektivität: Sterischer Einfluss größer als bei Diels-Alder-Reaktionen



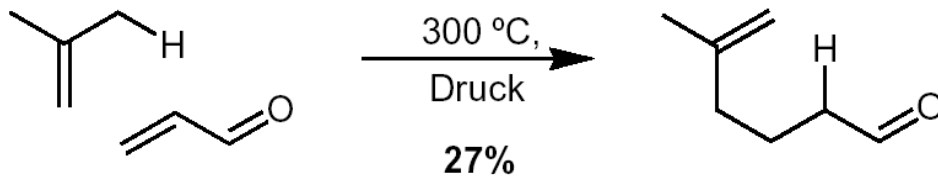
1,3-dipolare Cycloaddition mit Nitriloxiden: "maskierte Aldoladdition"



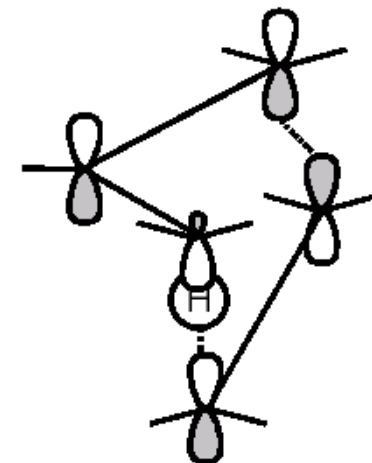
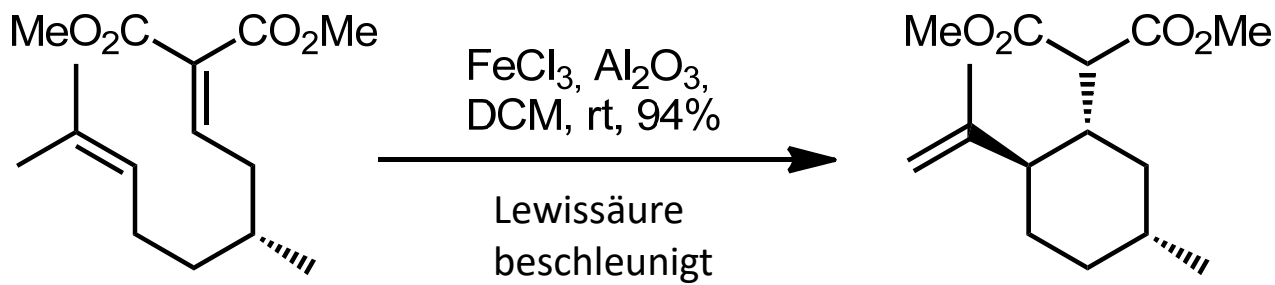
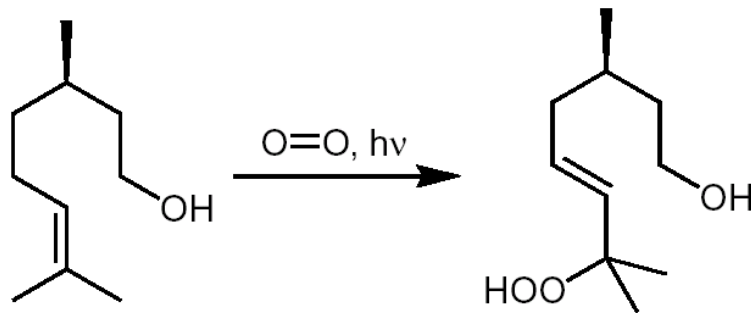
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.3. En-Reaktion



Addition eines π -Systems an ein Allylsystem



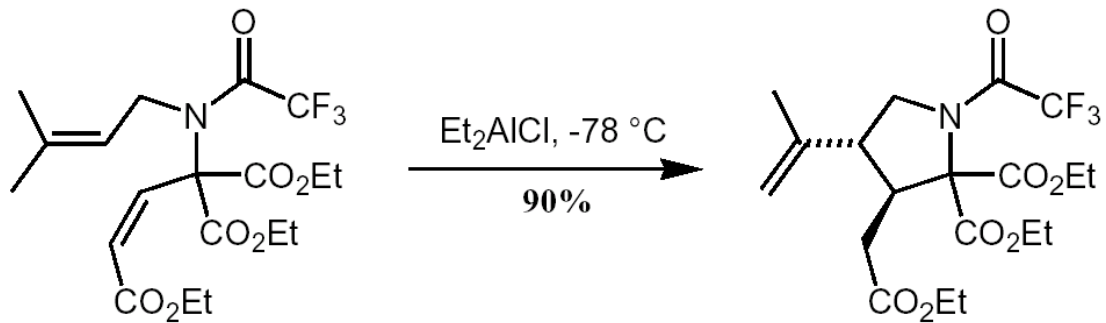
höhere Aktivierungsenergie als DAR, da σ -Bindung gespalten wird.



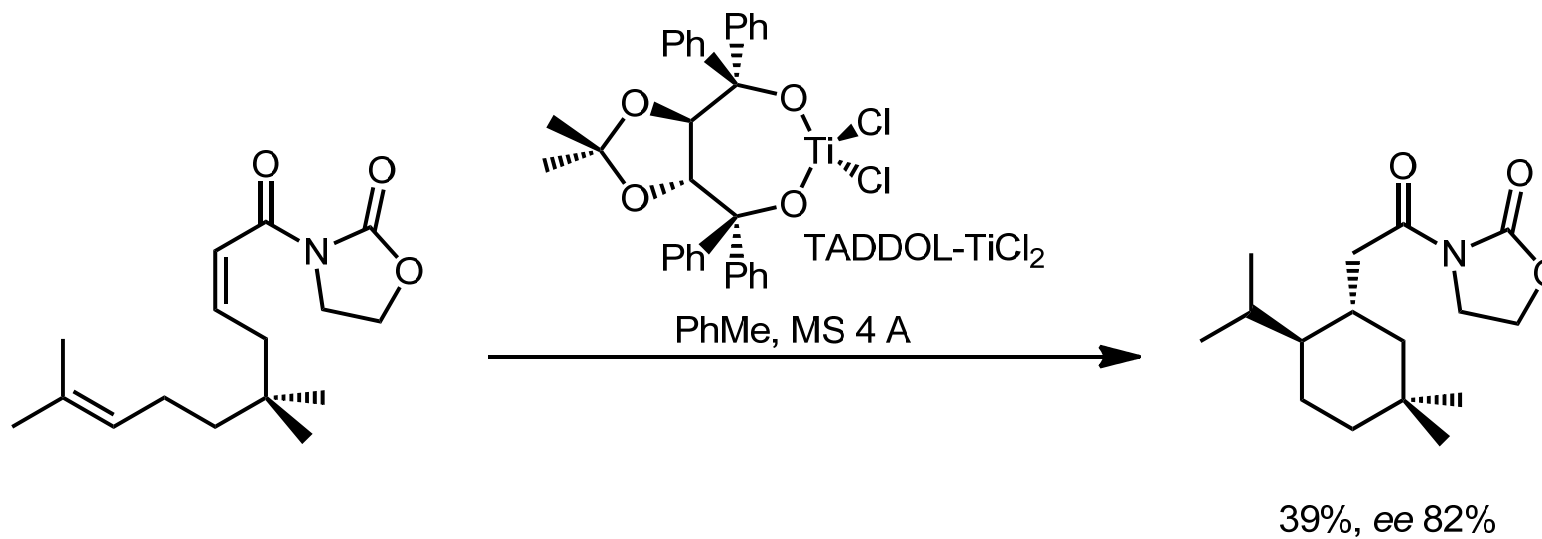
CHC: ca. 156°

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.3. En-Reaktion

Lewis-Säure-beschleunigte En-Reaktionen

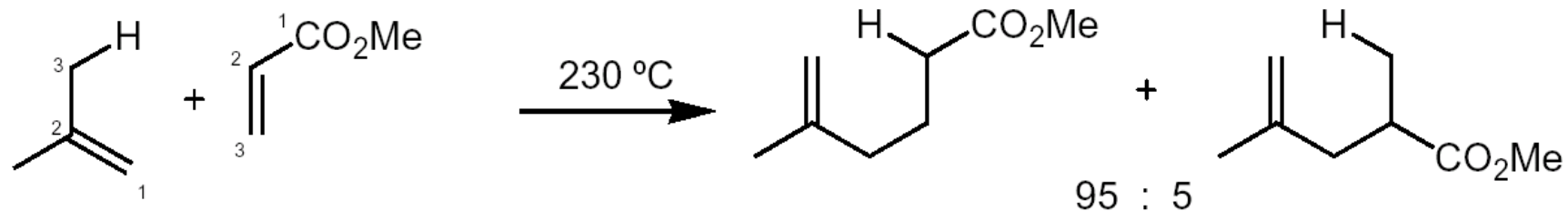


enantioselektiv:

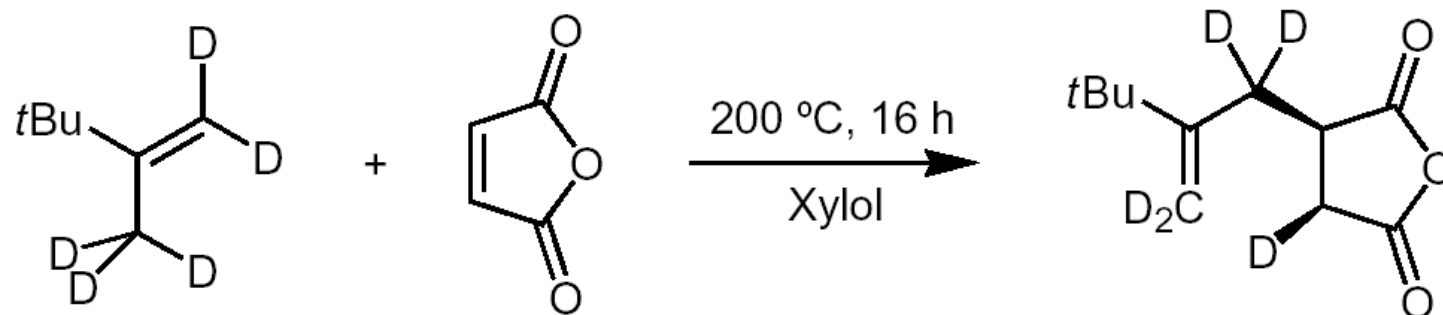


A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.3. En-Reaktion

Regioselektivität: Hydrid wird auf die elektronenreichere Position übertragen.

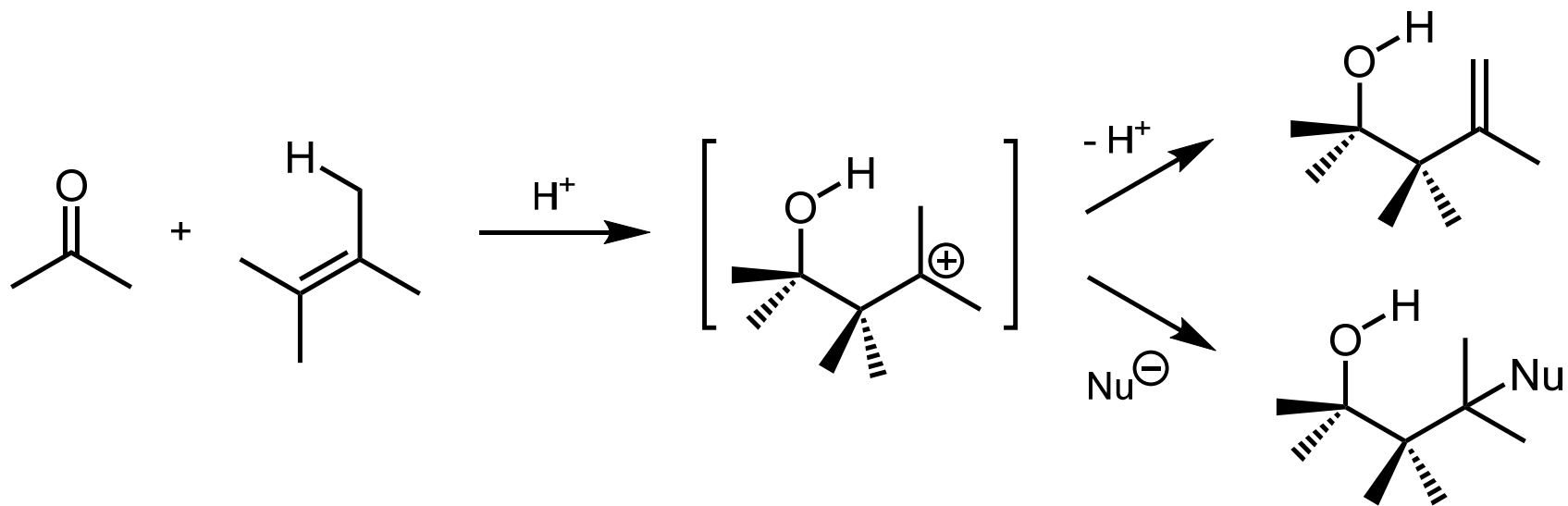


Stereoselektivität: *syn*-Addition

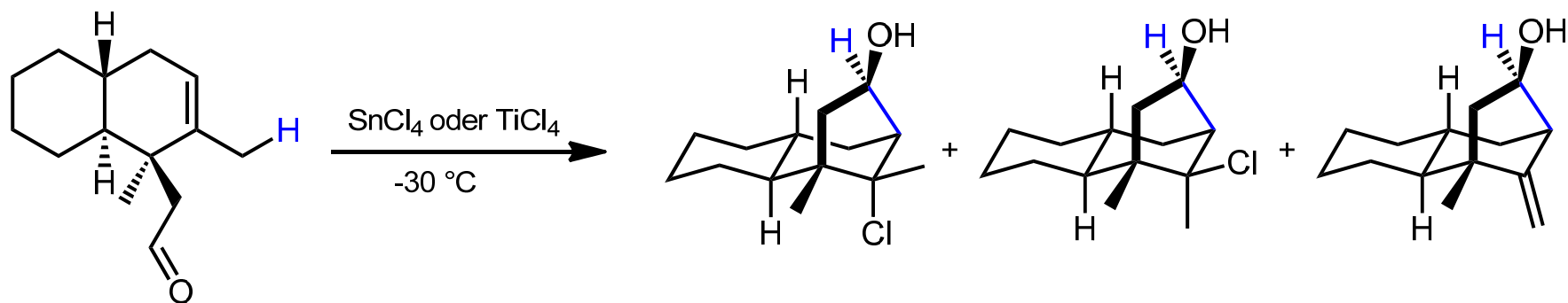


A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.3. En-Reaktion

Säurekatalysierte Carbonyl-En-Reaktion (*Prins*-Reaktion)



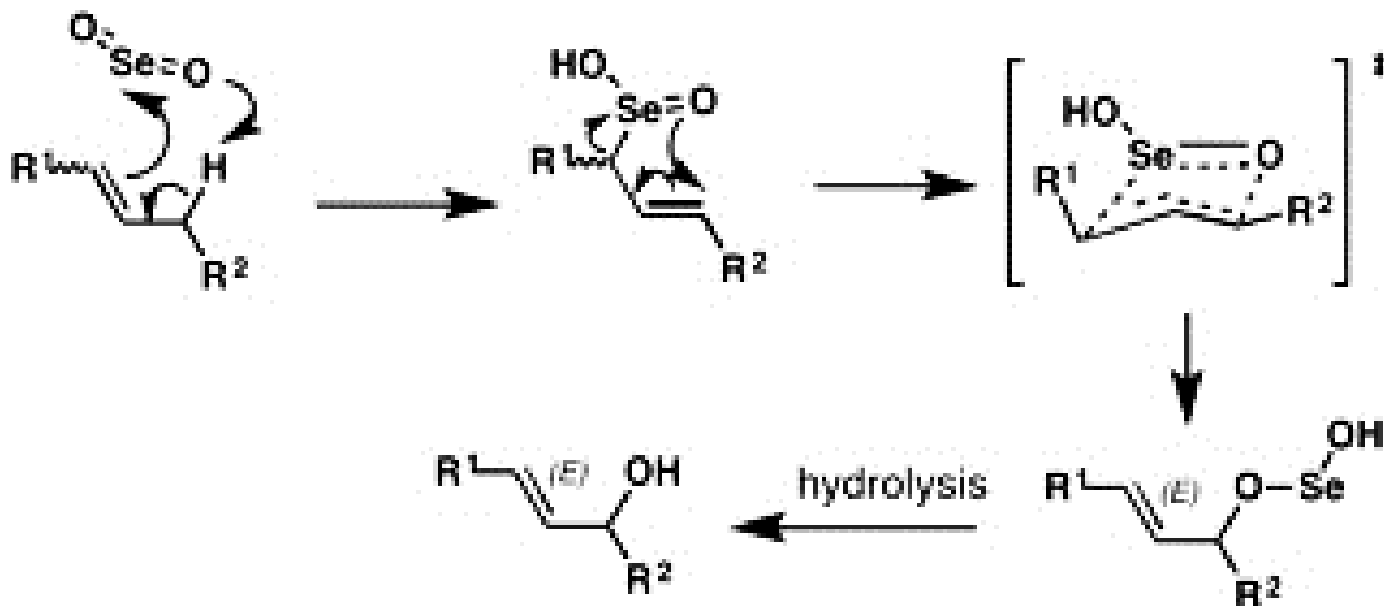
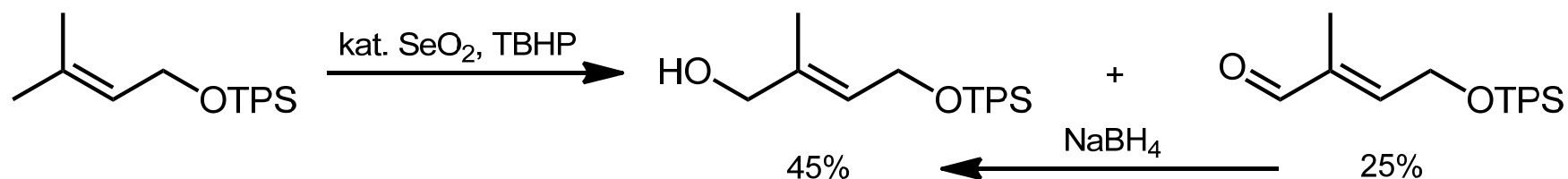
Lewis-Säure-katalysiert, z. B.:



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.3. En-Reaktion

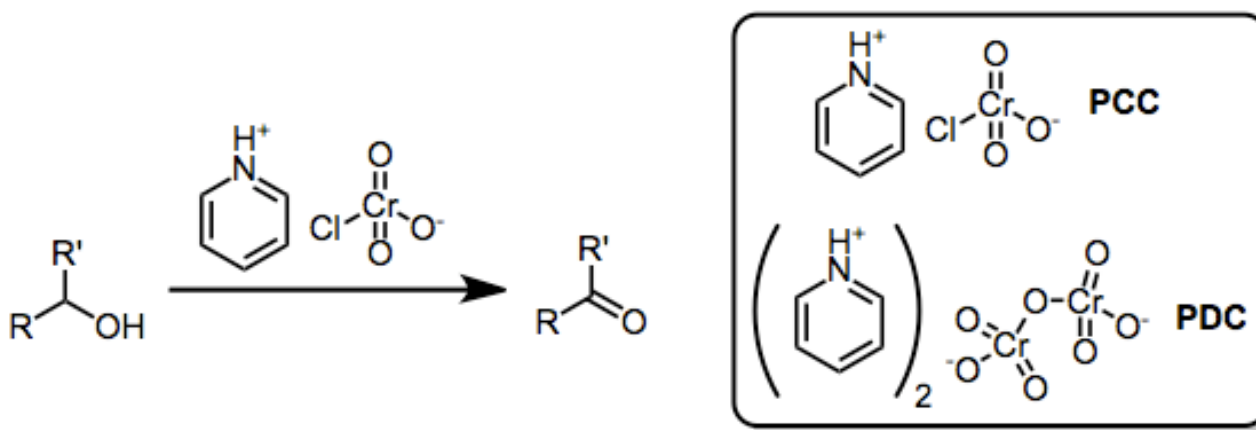
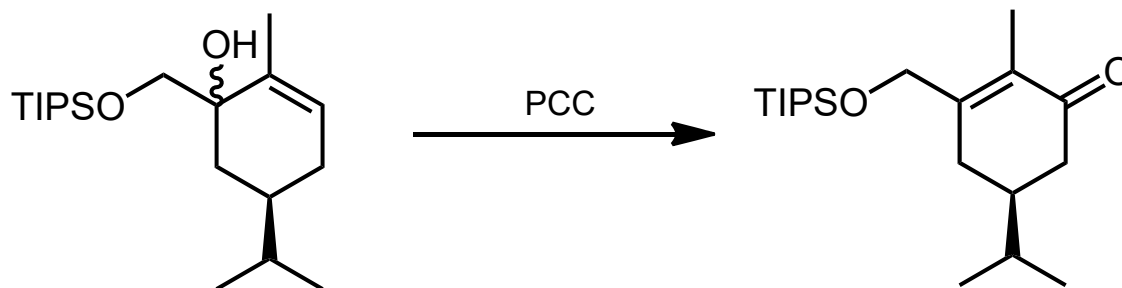
"Perizyklische Oxidationsreaktionen"

Riley-Guillemonat-Oxidation (1932/9, A. Guillemonat, *Annali di Chimica Applicata* **1939**, 11, 143-211)



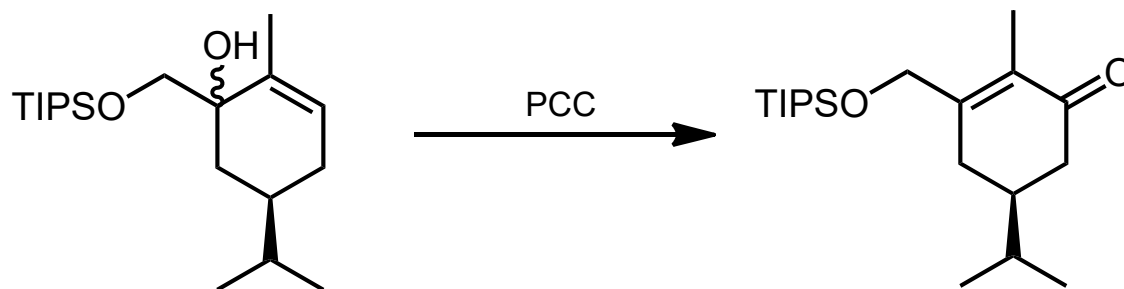
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.3. En-Reaktion

"Perizyklische Oxidationsreaktionen": vom tertiären Allylalkohol zum Enon

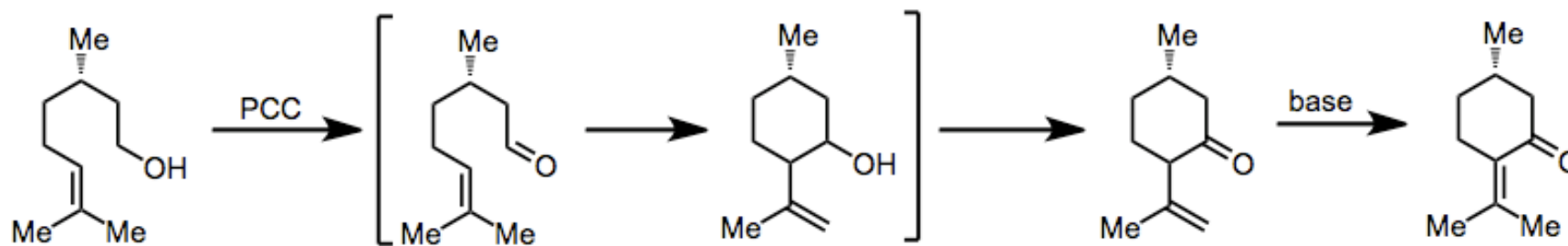


A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.3. En-Reaktion

"Perizyklische Oxidationsreaktionen": vom tertiären Allylalkohol zum Enon



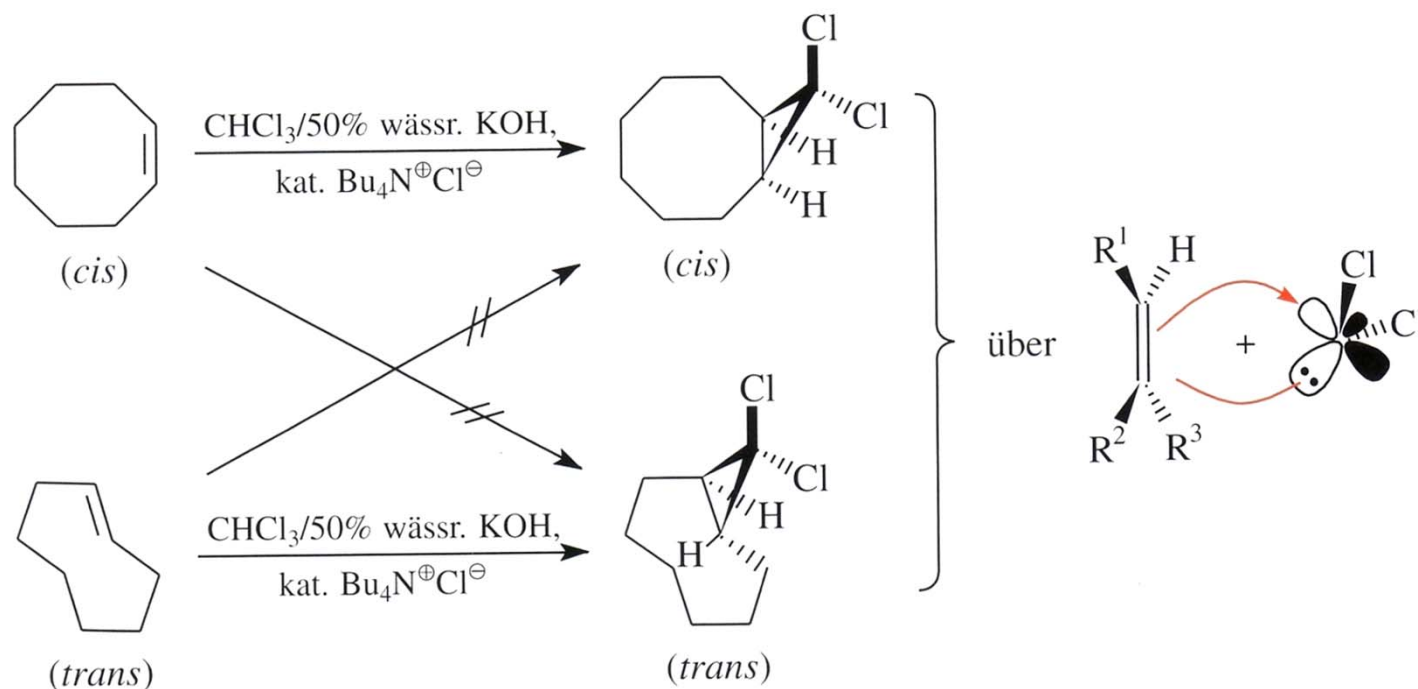
What's the mechanism?



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

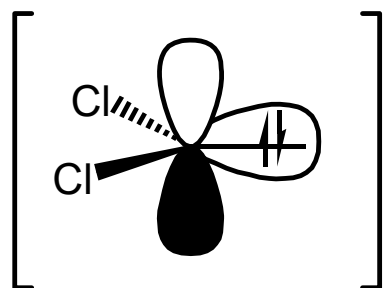
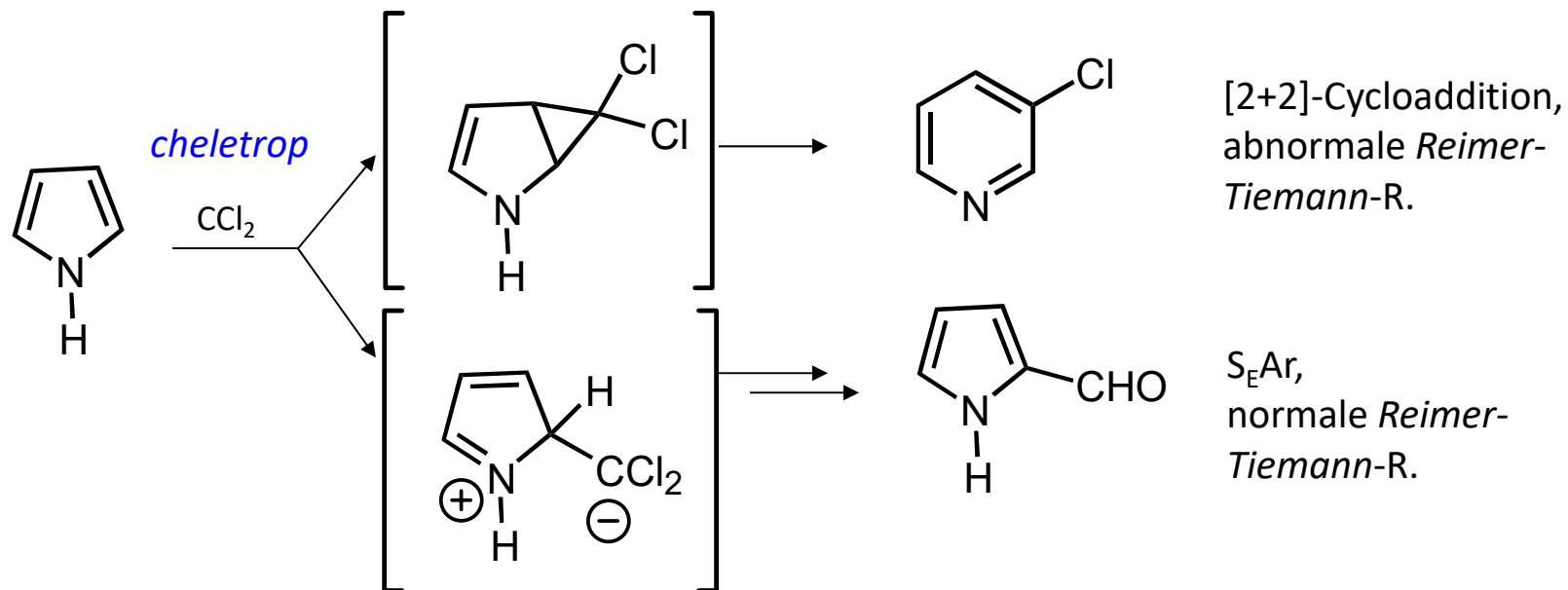
Eine Reaktion ist **stereospezifisch**, wenn ein Paar von Edukt-Stereoisomeren in ein korrespondierendes Verhältnis von Produkt-Stereoisomeren übergeführt wird.

z. B. **diastereospezifische** Cycloaddition von Dichlorcarben (Cyclopropanierung):



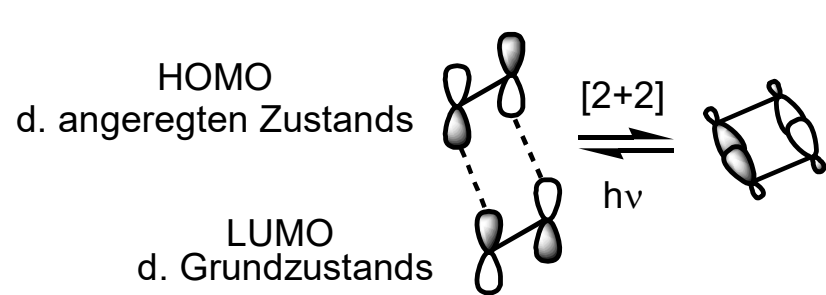
Jede stereospezifische Reaktion ist stereoselektiv, jedoch nicht jede stereoselektive stereospezifisch (da das Edukt kein stereogenes Element enthalten muss).

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]



Dichlorcarben (sp^2):
 Singulettcarben,
 "Elektronenpaar im
 freien sp^2 -AO"

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

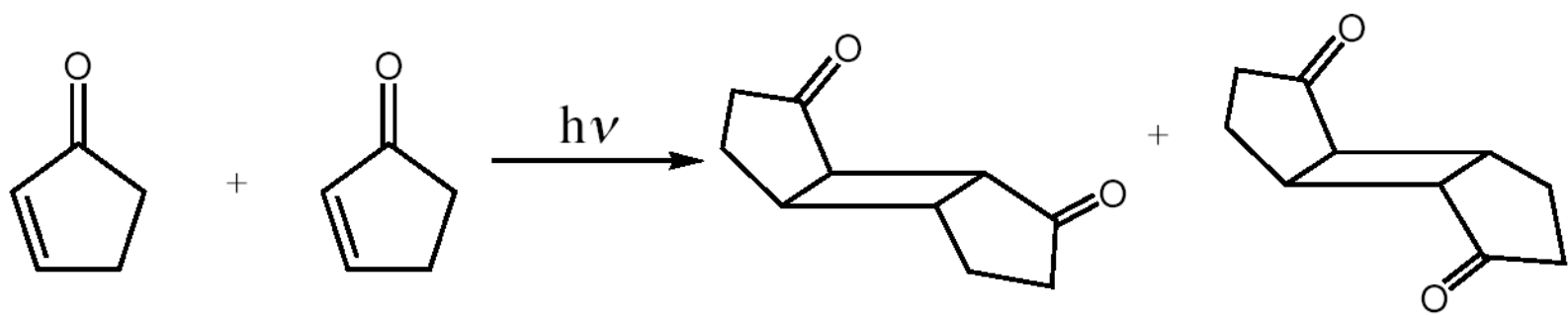
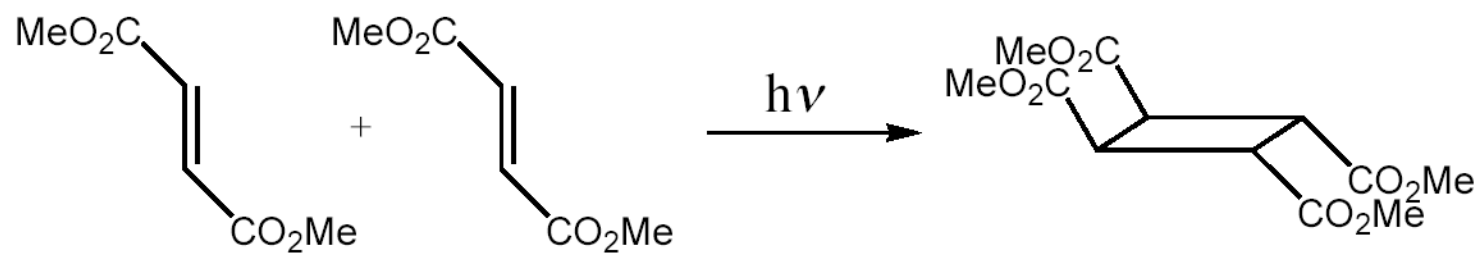


"4ntas"

hier: 4n, photochem., supra, supra

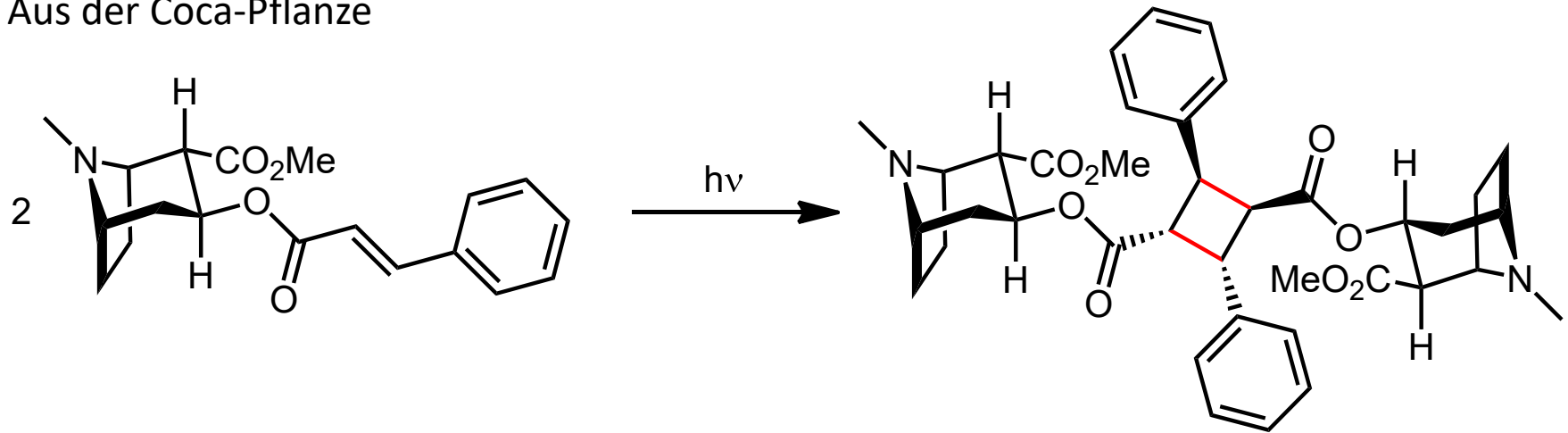
Kombination (a, s) sterisch gehindert (außer bei Ketenen (s. u.)!)

=> [2+2]-CA nicht thermisch



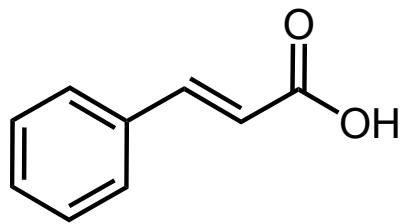
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

Aus der Coca-Pflanze

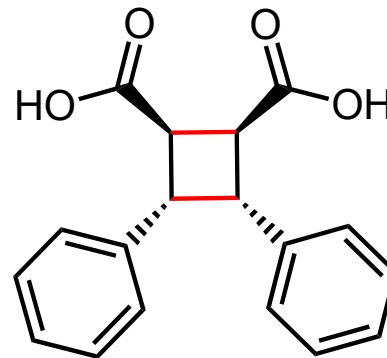


"Cinnamoylcocain"
Cocain: Benzoyl statt Cinnamoyl

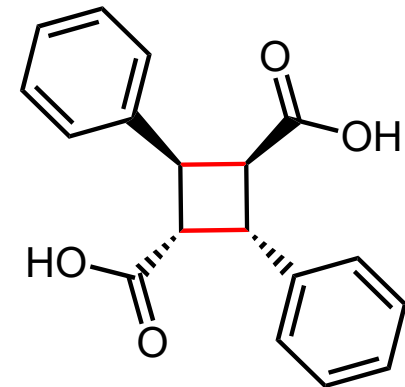
α -Truxillin



Zimtsäure



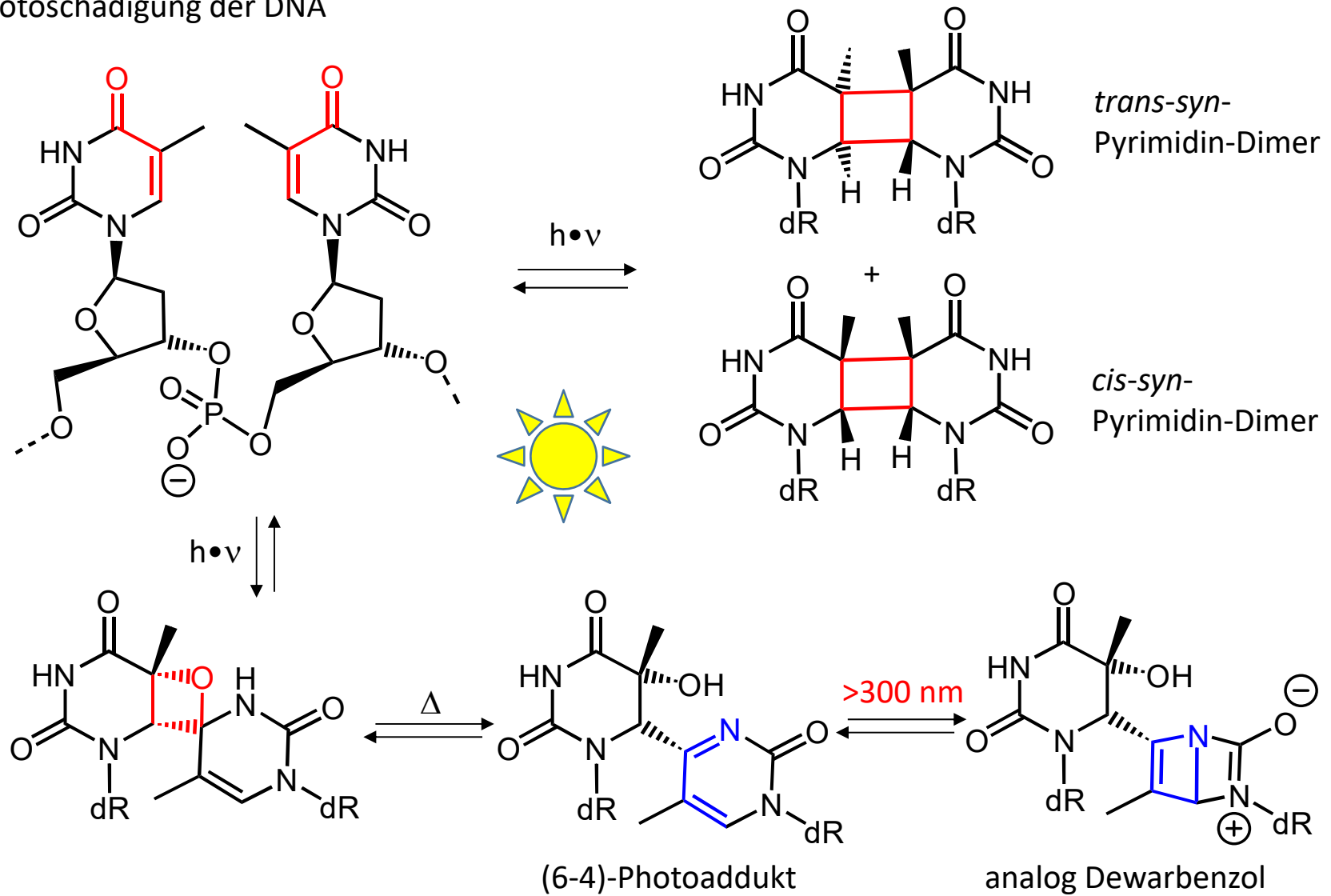
β -Truxinsäure



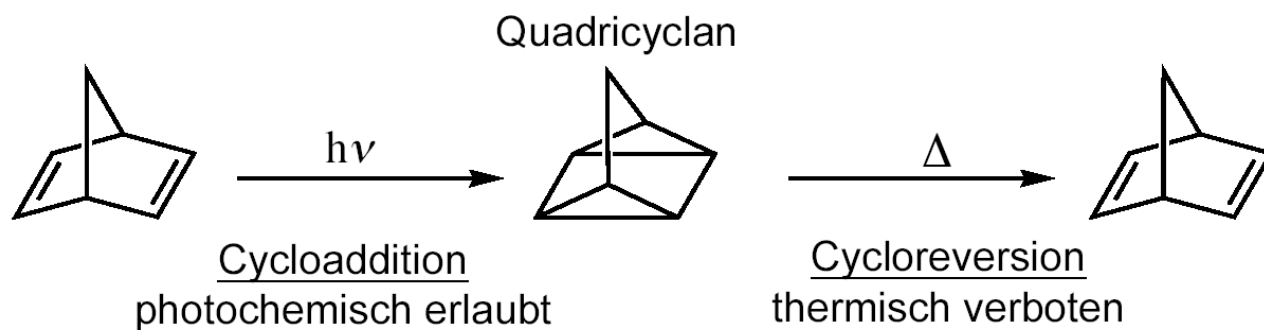
α -Truxillsäure

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

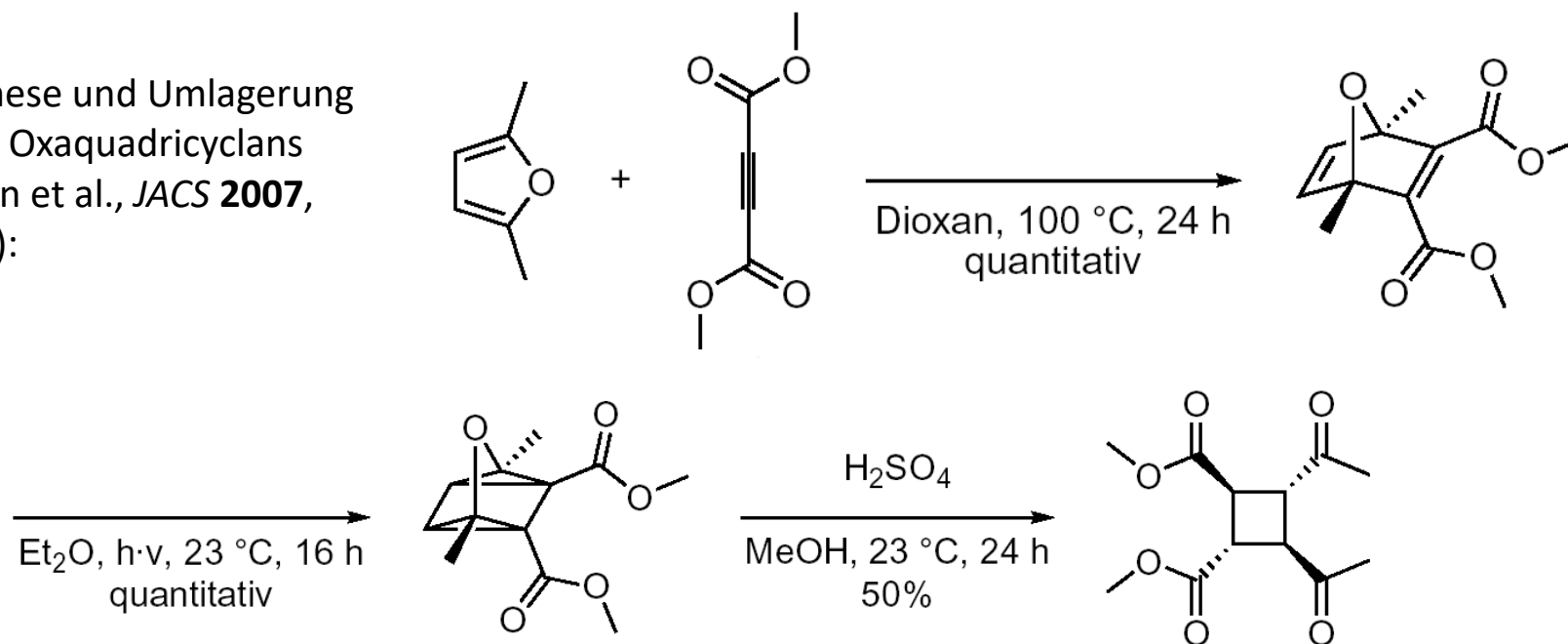
Photoschädigung der DNA



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

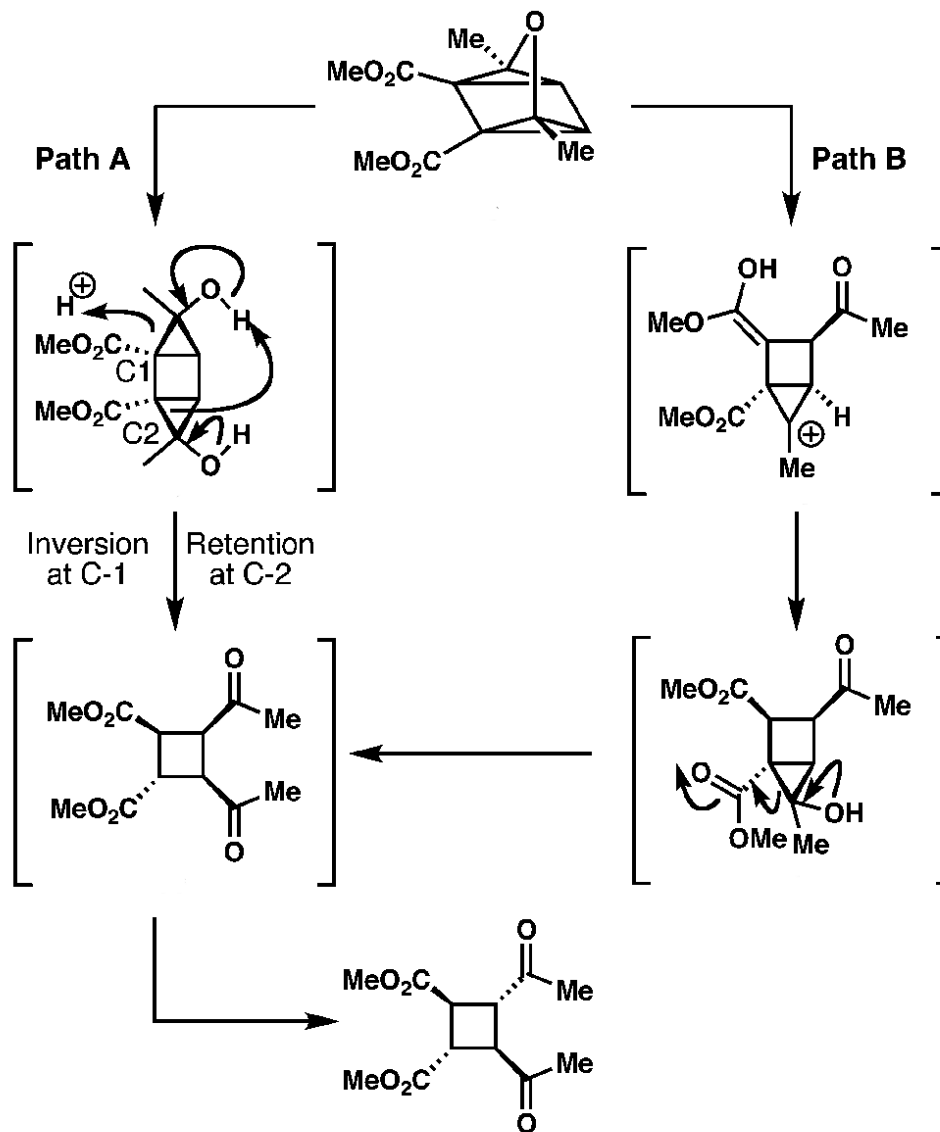
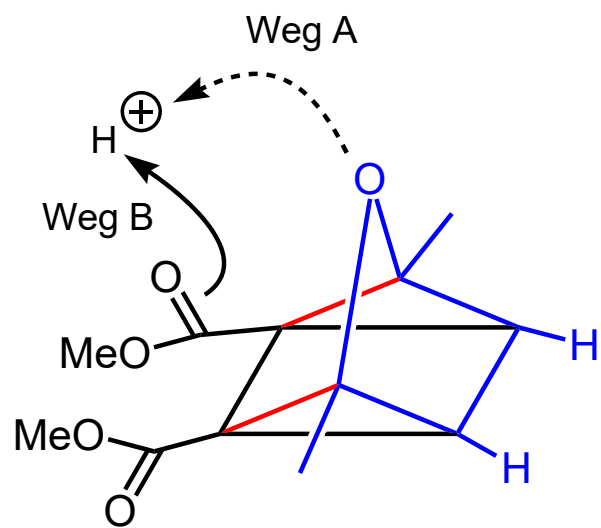


Synthese und Umlagerung
eines Oxaquadricyclans
(Baran et al., *JACS* **2007**,
4762):



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

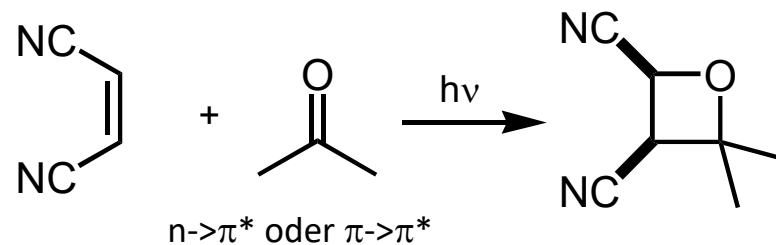
Vorschläge zum Mechanismus (Baran et al., *JACS* **2007**, 4762):



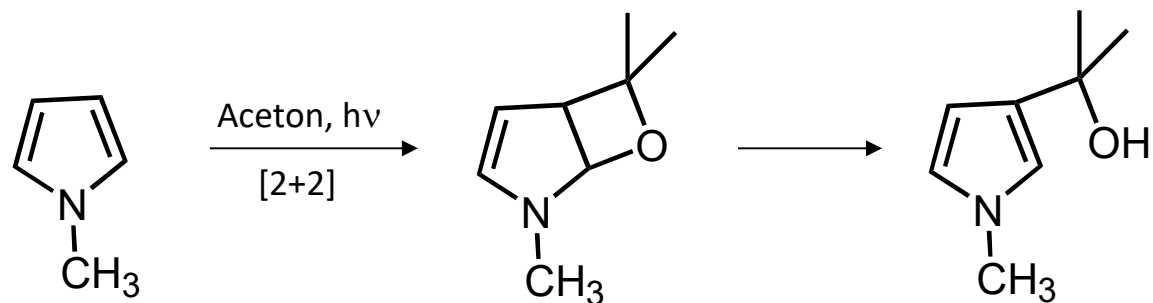
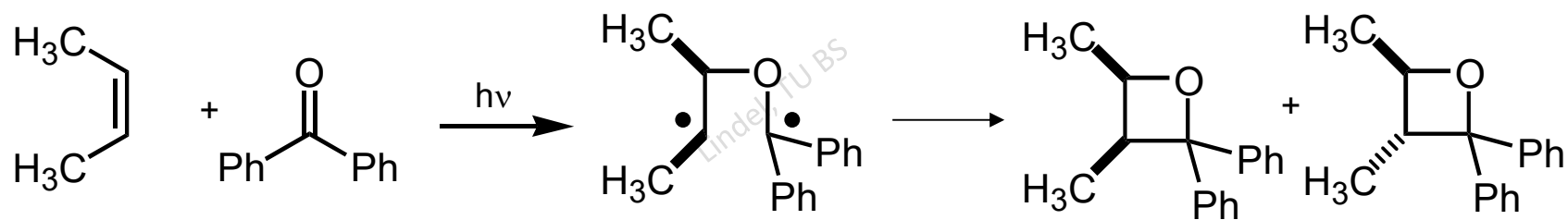
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

Paterno-Büchi-Reaktion

aliphatische Ketone: nahezu stereospezifisch

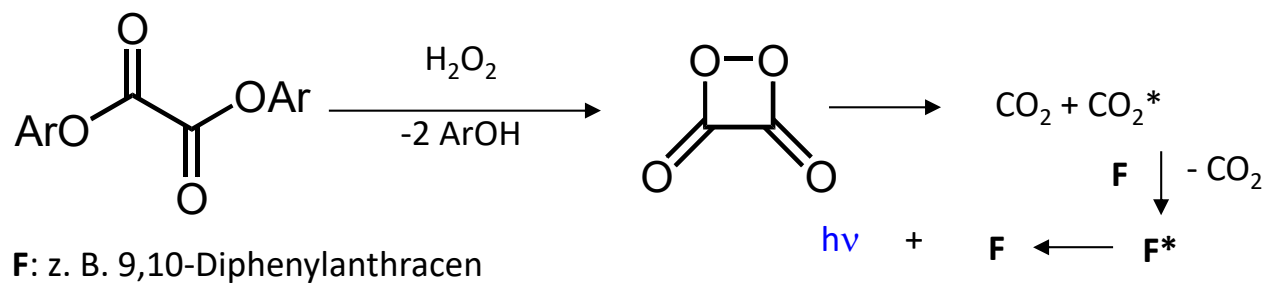
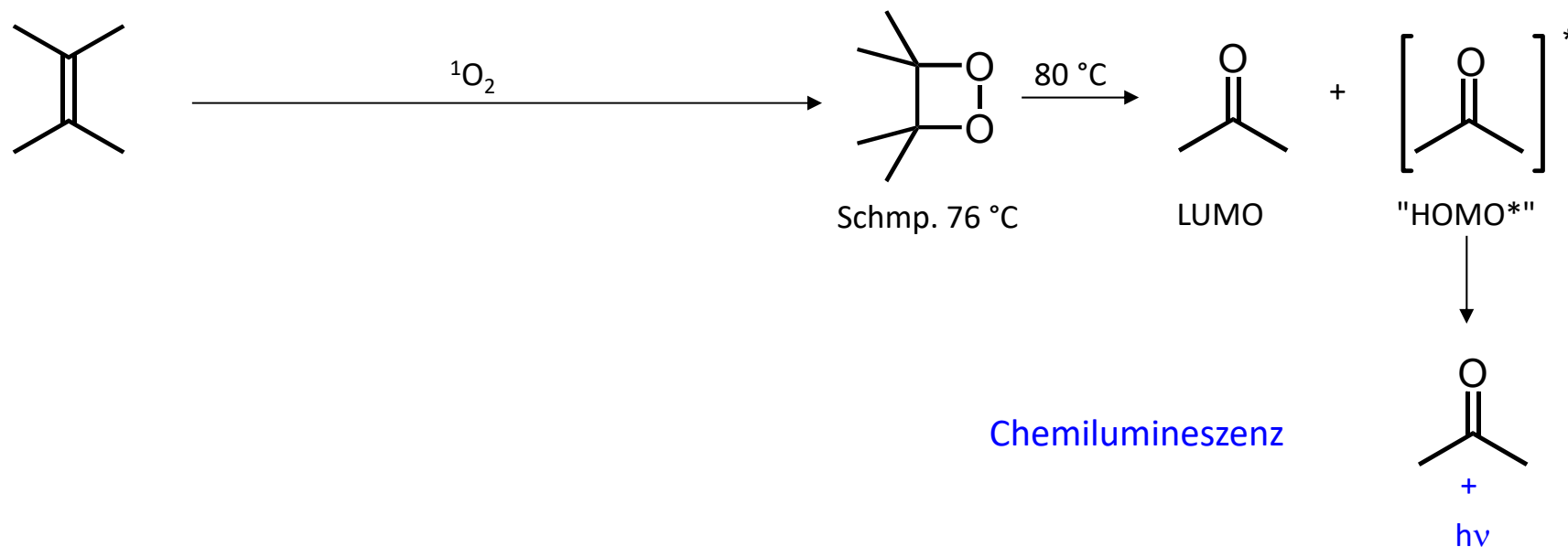


aromatische Ketone: diastereomere Produkte über 1,4-Diradikal-Intermediate, deren relative Stabilität auch die Regioselektivität bestimmt.



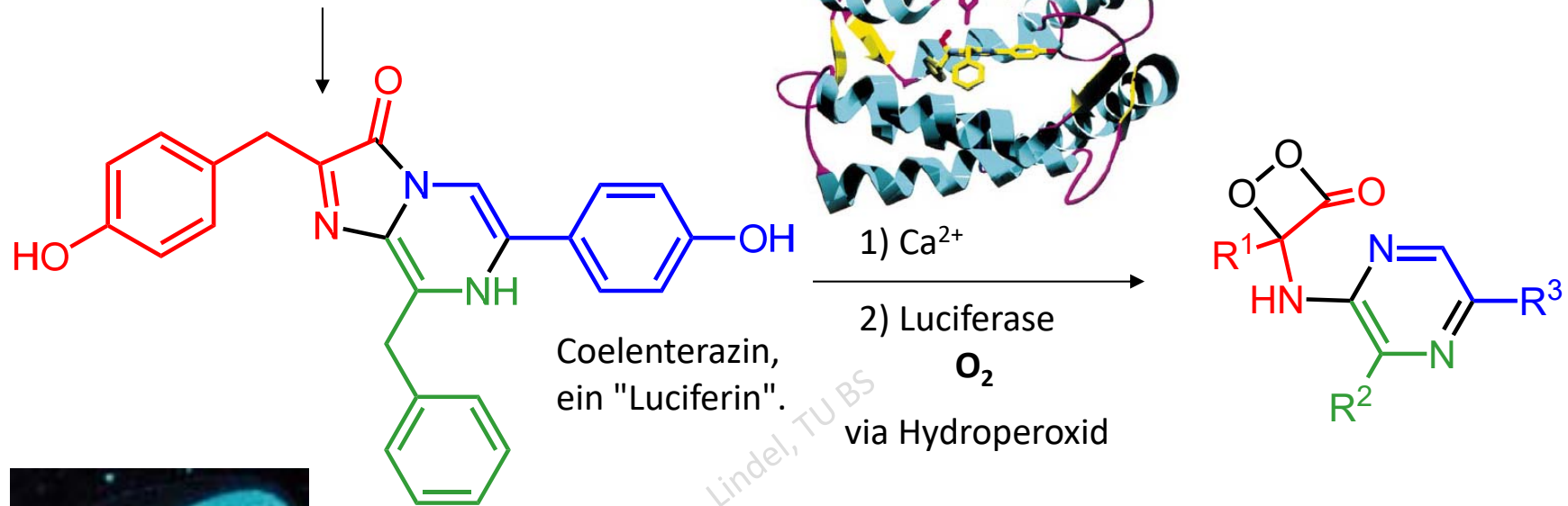
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

Cycloreversion unter Lichtemission:



A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

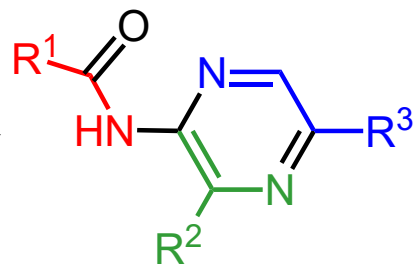
Cycloreversion



Imidazolopyrazin *Coelenterazin*,

z. B. in der Qualle *Aequorea* sp..

$-\text{CO}_2$
 mögl. Mech.
 s. *JACS* **2005**, 8667.



Coelenteramid*

\uparrow^*

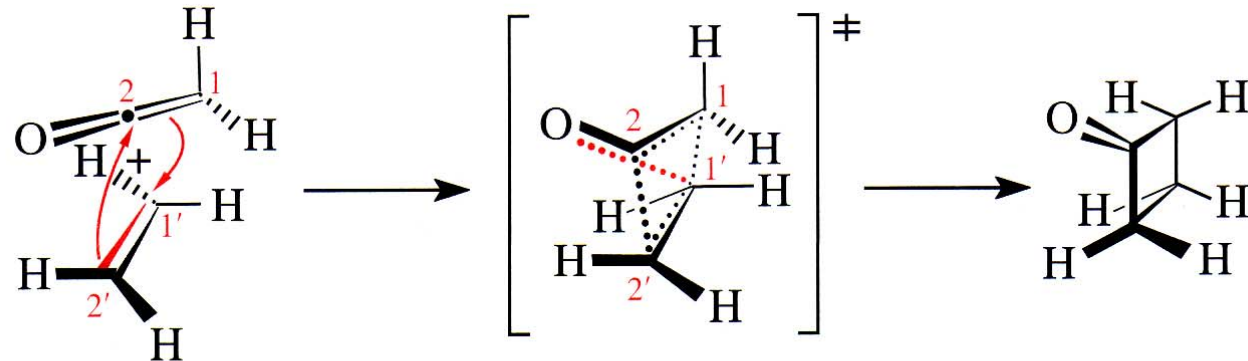


A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen - A.3.4. [2+2]

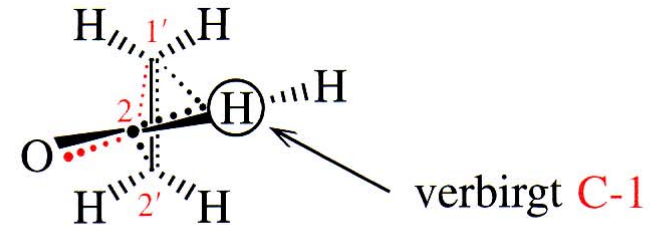
Keten reagiert schnell,
anders als normale Olefine,

unter therm. Bed.

4n t supra/antara!



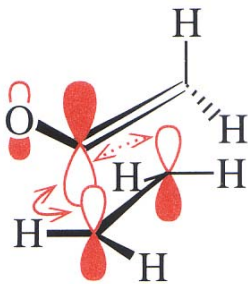
ist identisch mit



Grund: Beide HOMO/LUMO-WW stabilisieren stark.

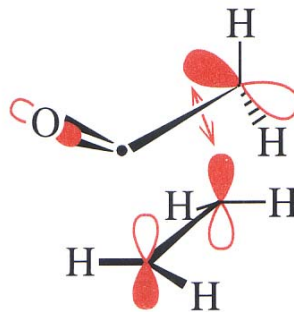
besonders leicht: elektronenarmes Keten+ elektronenreiches Alken ("Ketenophil")

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen



$LU_{\text{Keten}}/HO_{\text{Ethylen}}$

$$E_{HO, \text{Ethylen}} - E_{LU, \text{Keten}} = -1387 \text{ kJ/mol}$$

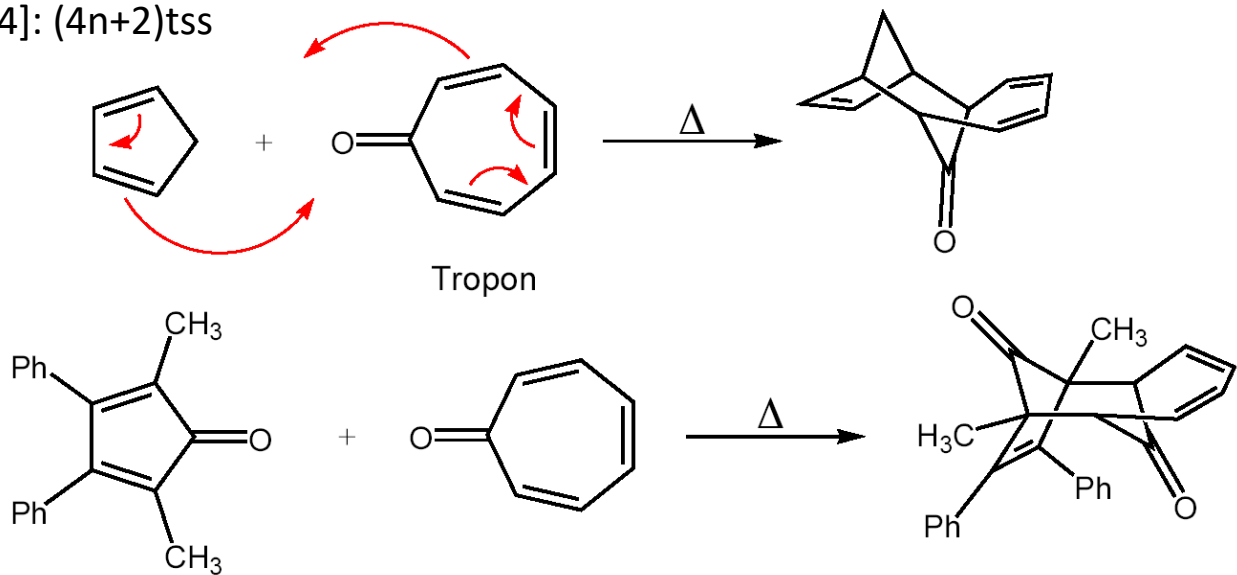


$HO_{\text{Keten}}/LU_{\text{Ethylen}}$

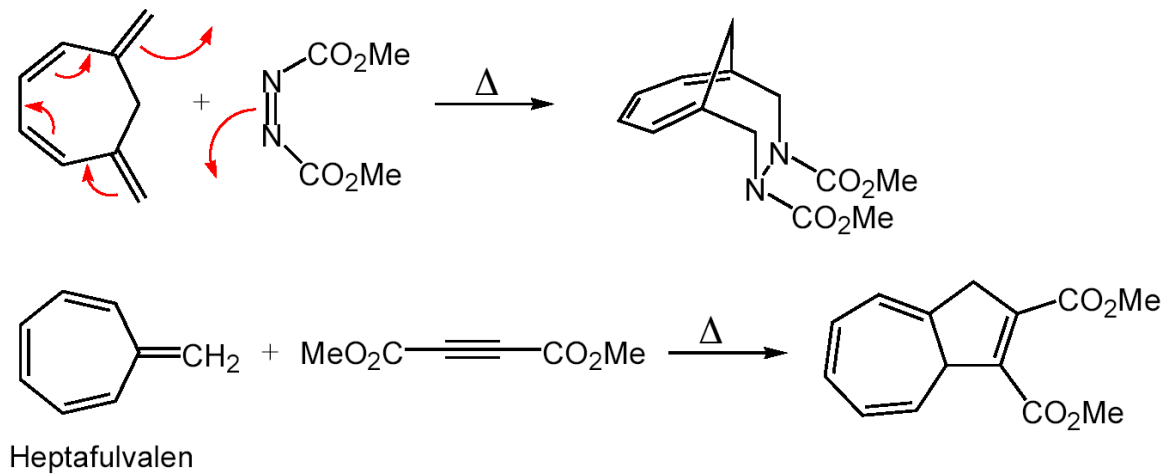
$$E_{HO, \text{Keten}} - E_{LU, \text{Ethylen}} = -1538 \text{ kJ/mol}$$

A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen

[6+4]: (4n+2)tss



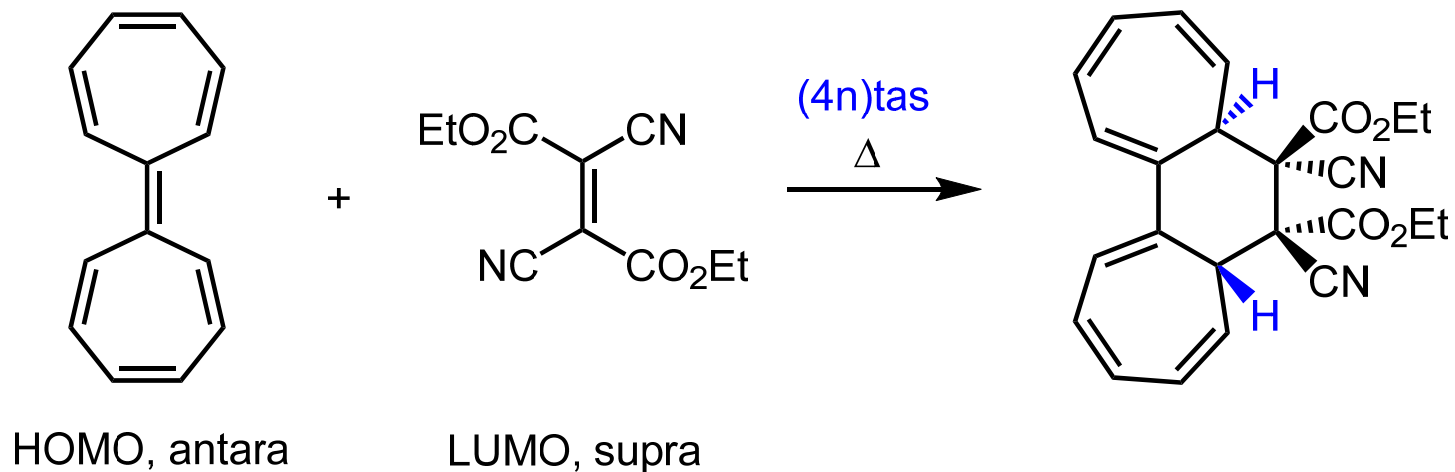
[8+2]: (4n+2)tss



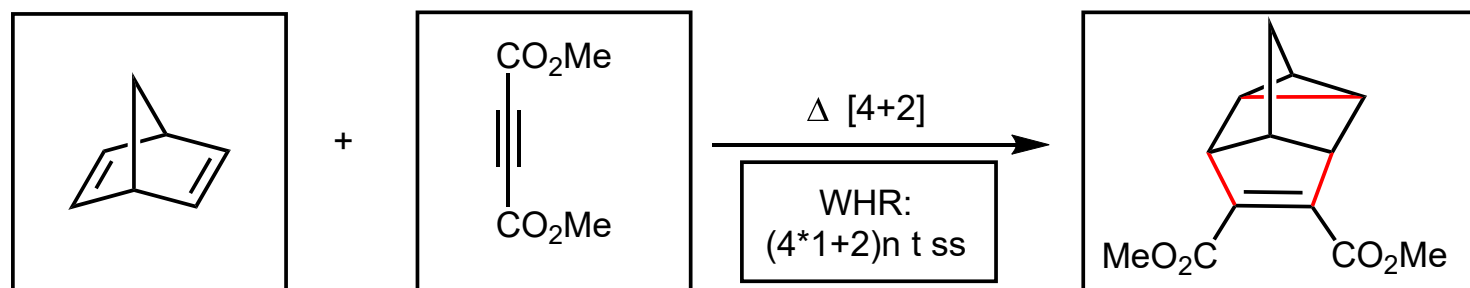
A. Perizyklische Reaktionen - A.3. Cycloadditionen

Auch antara/supra möglich, in Übereinstimmung mit den Woodward-Hoffmann-Regeln,

z. B. [14+2]:

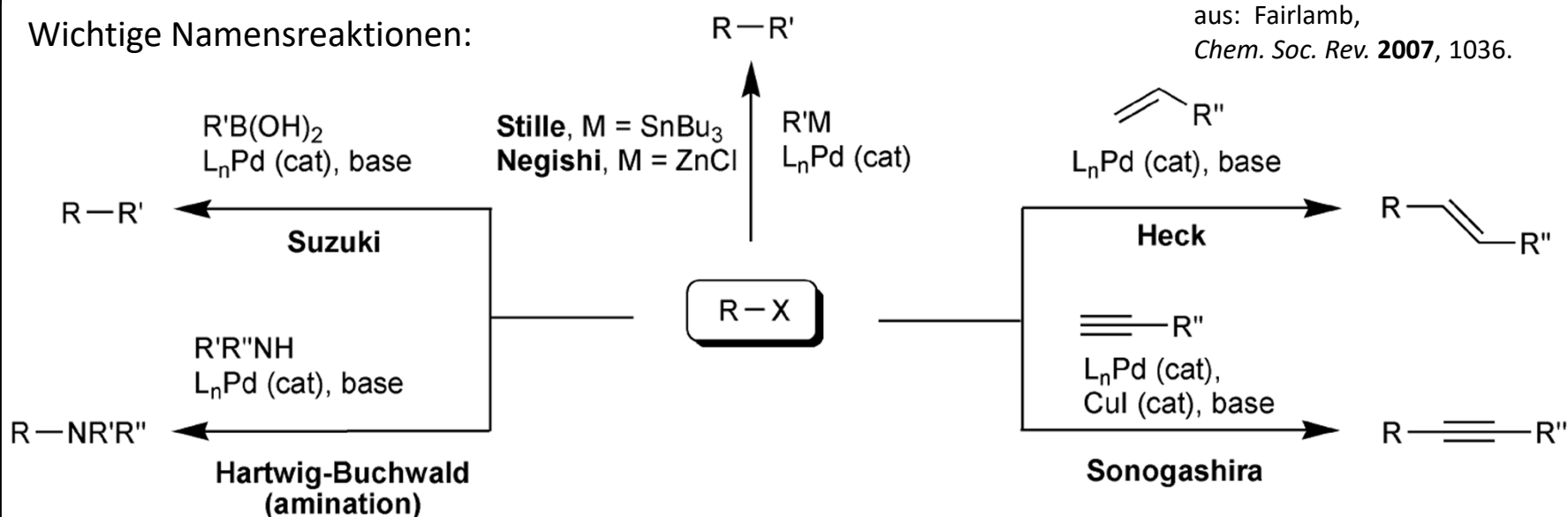


DAR an 1,4-Diene:

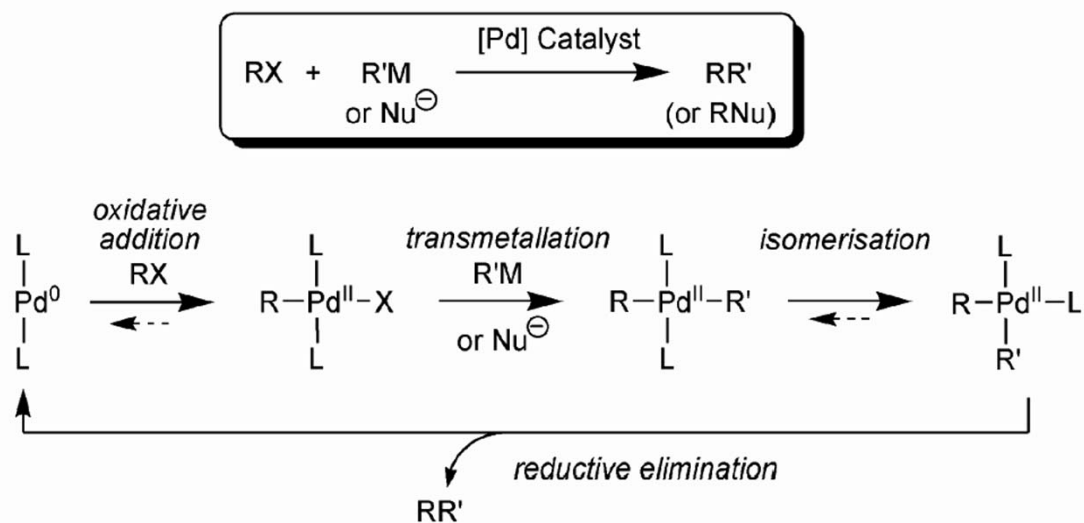


B. Pd-katalysierte Reaktionen

Wichtige Namensreaktionen:

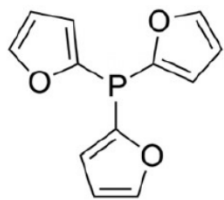


Mechanismus Negishi, Stille, Suzuki, Sonogashira:

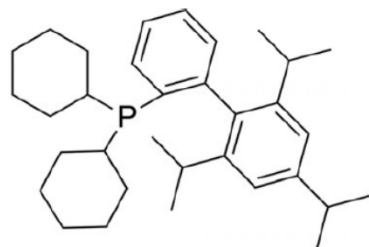


B. Pd-katalysierte Reaktionen

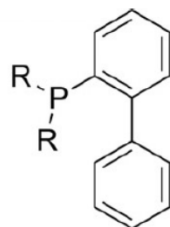
Wichtige Liganden bei Pd-katalysierten Kreuzkupplungen



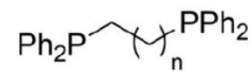
TFP



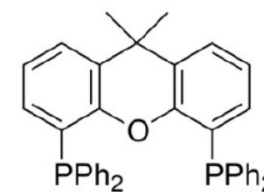
XPhos



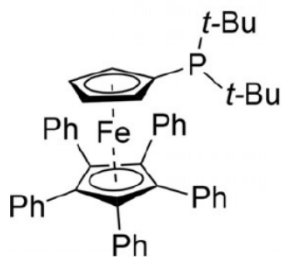
R = *t*-Bu: JohnPhos
R = Cy: CyJohnPhos



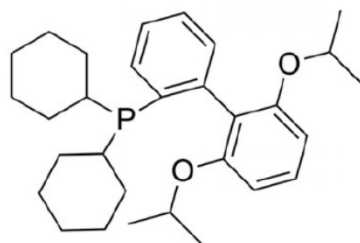
n = 0: dppm
n = 1: dppe
n = 2: dppp



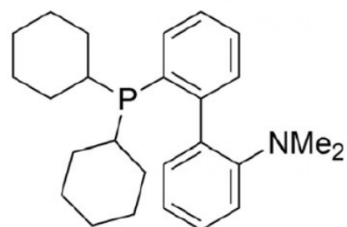
XantPhos



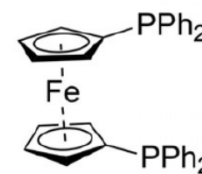
QPhos



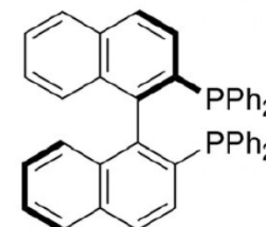
RuPhos



DavePhos



dppe



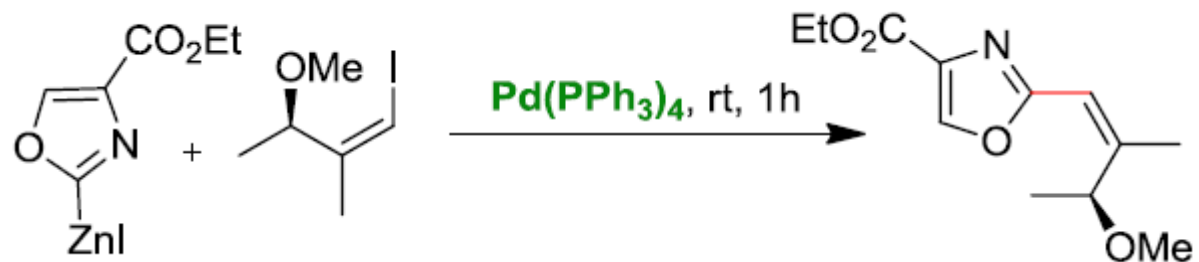
(*R*)-BINAP

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.1. Negishi-Kreuzkupplung

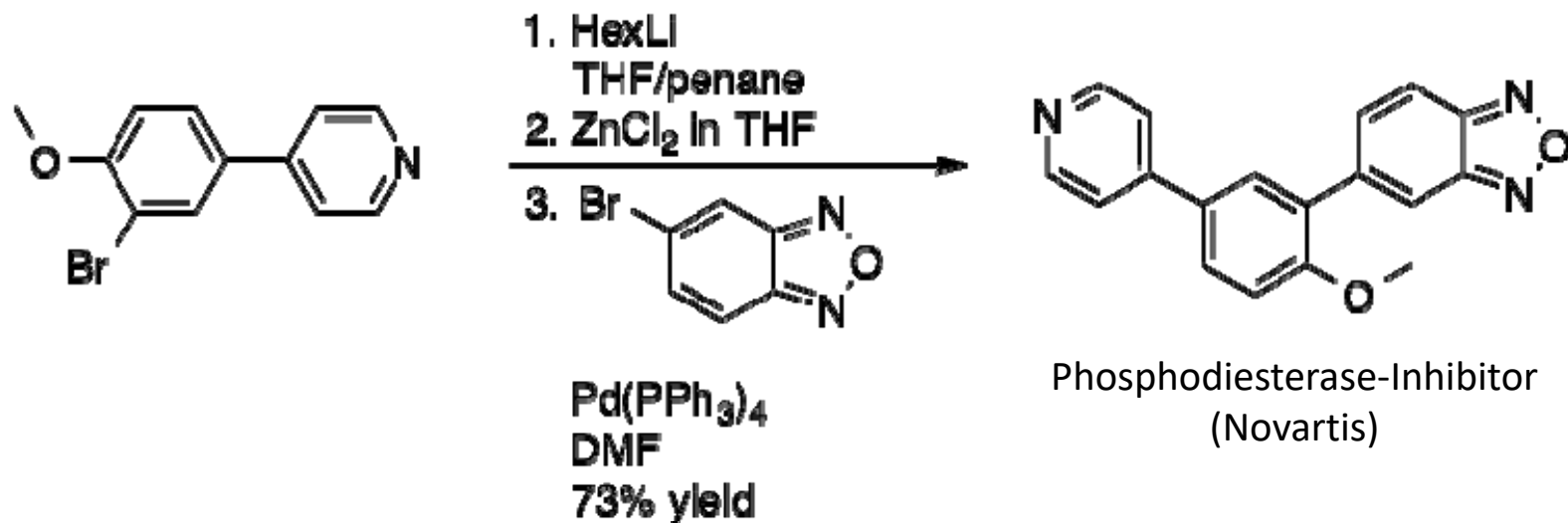
Negishi-Kreuzkupplung (1976)



Ei-ichi Negishi, Nobelpreis 2010

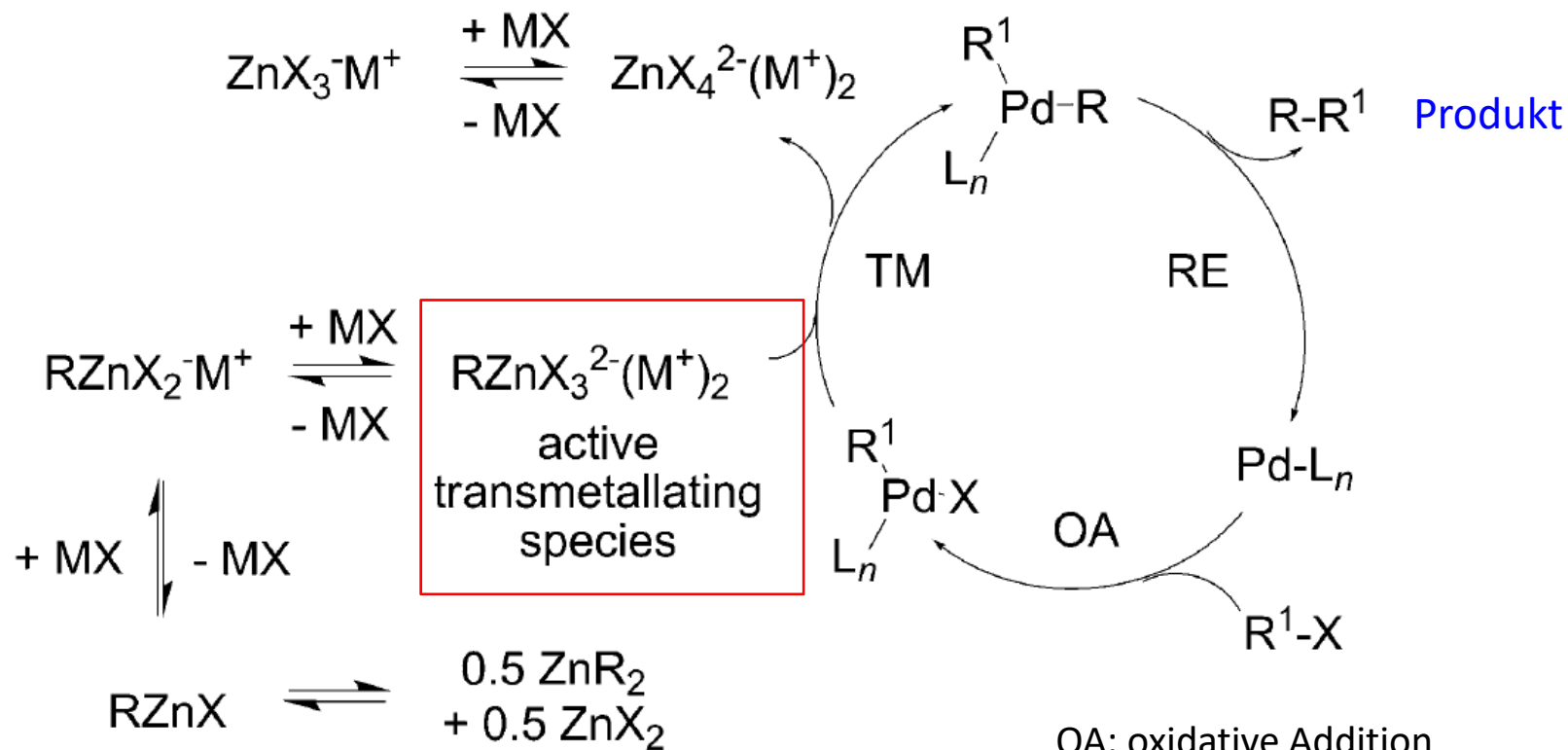


Begrenzte industrielle Anwendung wegen Wasserempfindlichkeit der Organozink-Verbindung, z. B.:



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.1. Negishi-Kreuzkupplung

Negishi-Kreuzkupplung normalerweise durch Transmetallierung von Organolithium oder -magnesiumverbindungen, jedoch bei Aryl-Zn-Aryl-Verbindungen möglich auch ohne Salz-Additiv.



Schlenk-Gleichgewicht, getrieben zu reaktiveren Zinkaten höherer Ordnung durch Zusatz von MX

aus: Cann, Organ, *ACIE* **2014**, 4386

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

1959 PhD Hokkaido University
("Synthesis of Model Compounds of Diterpene Alkaloids")

1961 Assistant Professor

1963-1965 Postdoc at Purdue University with H. C. Brown
(NP 1979; "Do research that will be in the textbooks")

1973 Full Professor

2010 Nobel Prize for Chemistry (together with Heck and Negishi)



Akira Suzuki, *1930

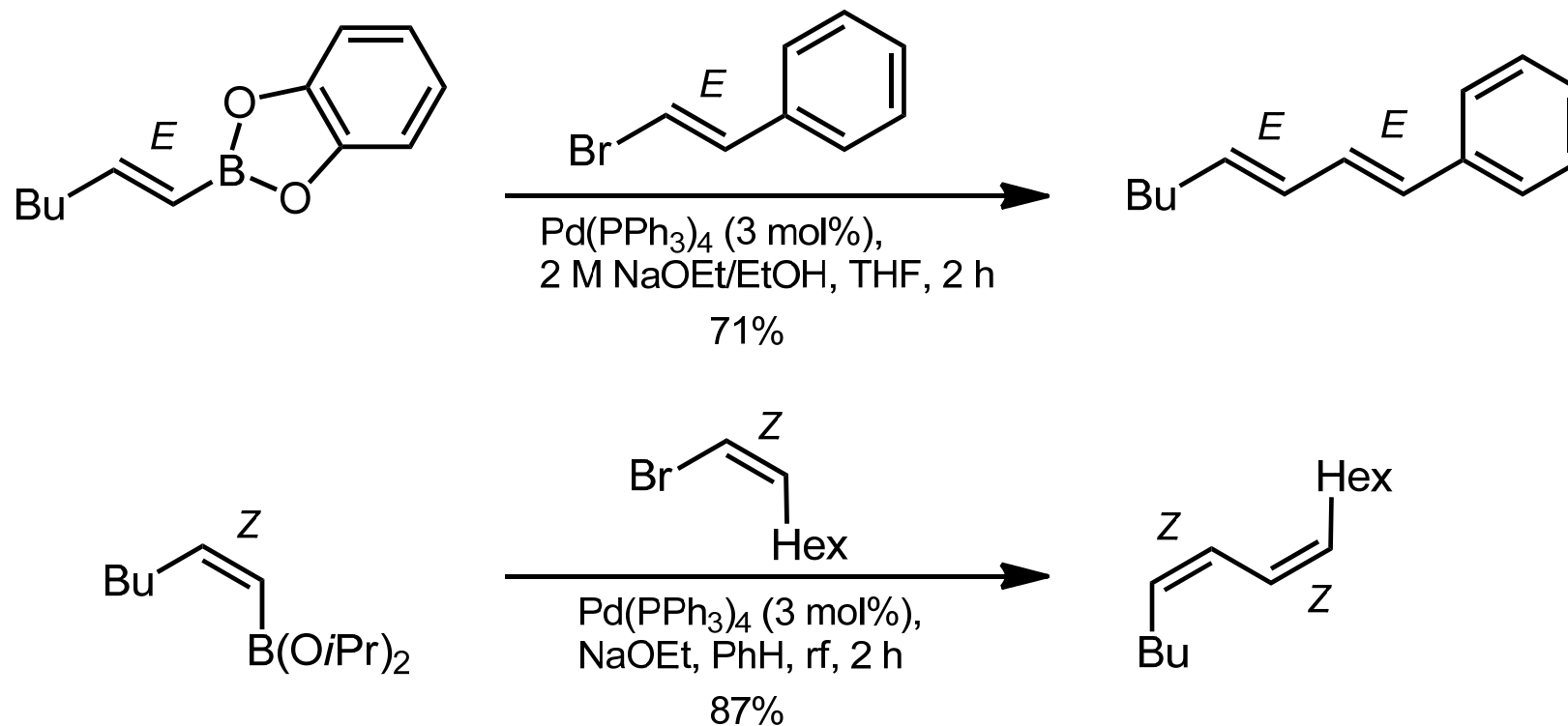
"Hydroboration is the reaction of alkenes with borane to produce organic boron compounds. These boron compounds differ aus other organometallic compounds: they are chemically inactive, particularly in ionic-Reaktionen. For example, **organic boron compounds are stable in the presence of water and alcohol, and do not undergo Grignard-type-Reaktionen.**

Therefore, it was thought that such compounds would be unsuitable as synthetic intermediates. Between 1963 and 1965, when I was at Purdue, there were more than 30 doctoral researchers and graduate students aus all over the world in the Brown Lab. Many of these friends shared the opinion that the boron compounds were inactive. In contrast, I thought that the **stable character of organoboron compounds could be an advantage in some cases. For example, we could use these compounds in the presence of water without any special care.** I decided that there might be some way to use these compounds in organic reactions, and I created a new research plan upon my return to Japan in April 1965."

Übersicht: *ACIE* **2011**, 6723

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

sp²-sp²



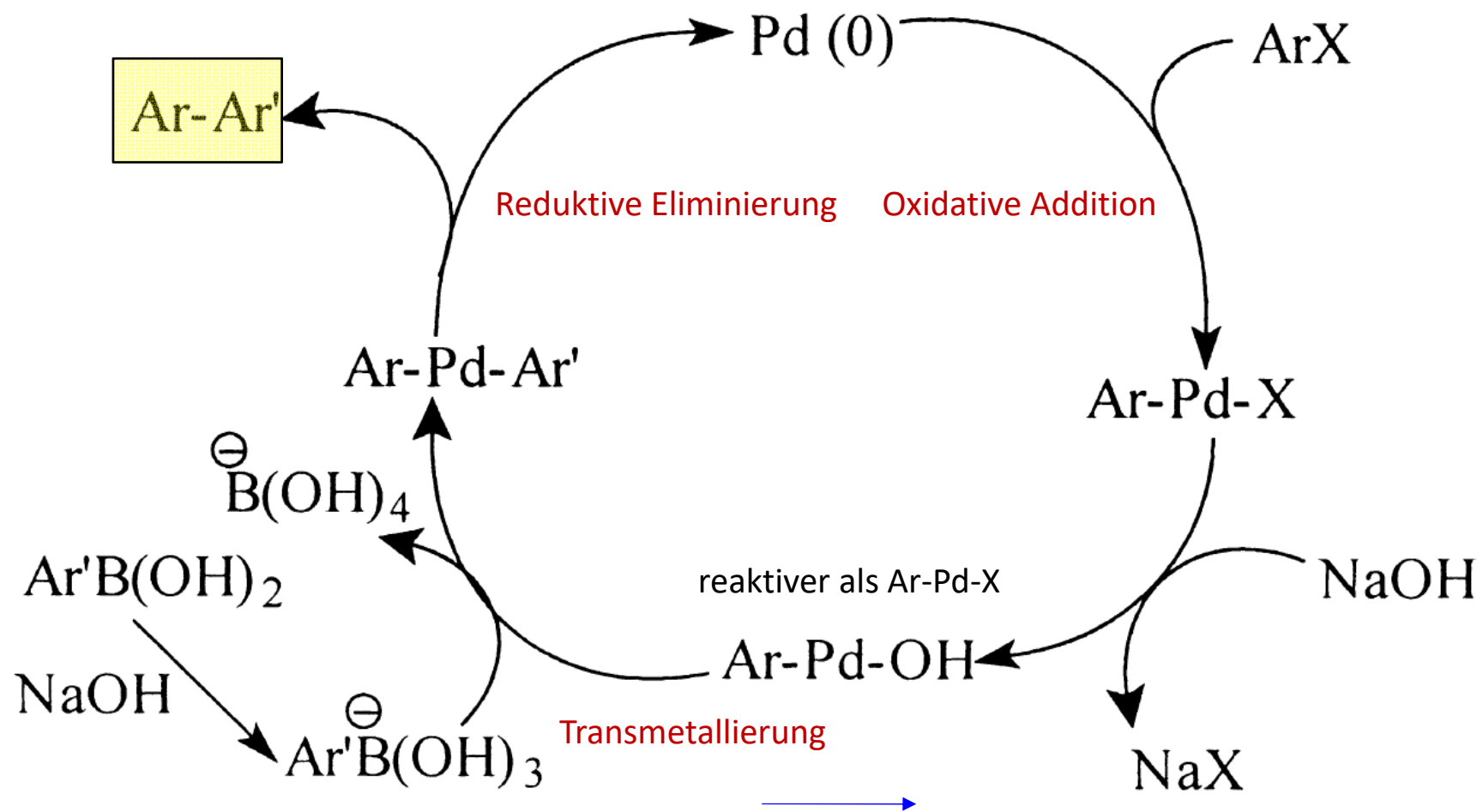
Reaktion in Anwesenheit nukleophiler Base (Alkoxid, Hydroxid)

Stereospezifisch bzgl. der Boronsäure (Boronsäureesters, Trifluoroborates) und des Alkenylhalogenids

Elektronenspendende Liganden am Bor günstig, aber nicht zwingend

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Mechanismus

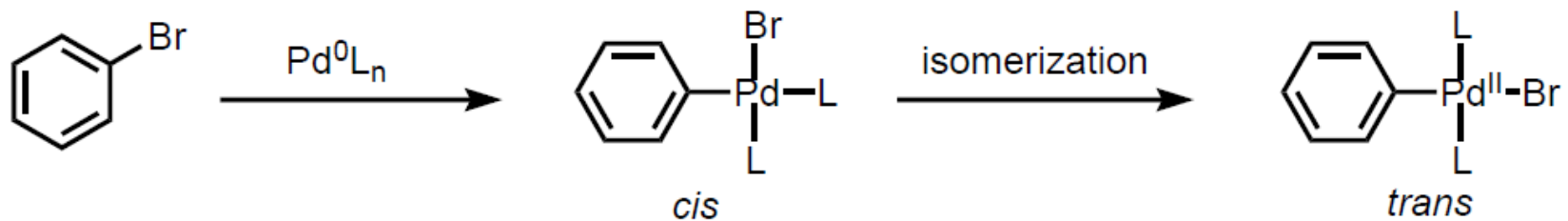


Übersicht zur Aryl-Aryl-Kupplung:
Tetrahedron **2002**, 9633

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

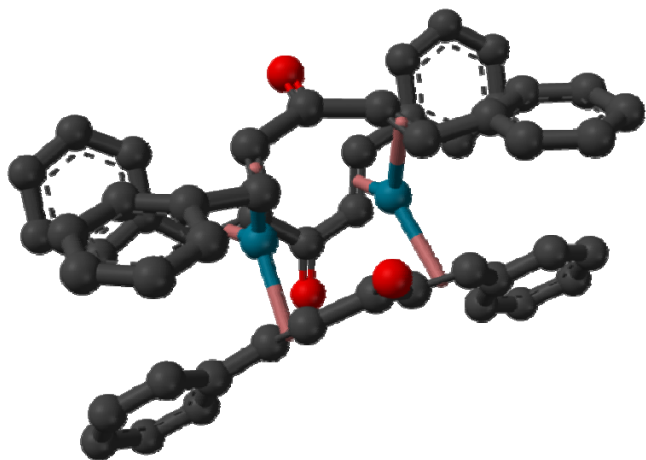
Einzelschritte des Reaktionsmechanismus

Oxidative Addition:

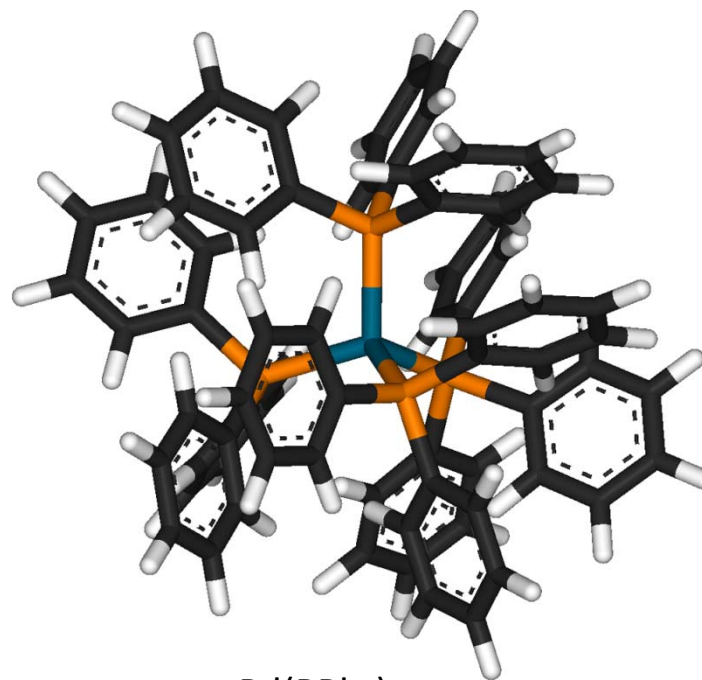


Reaktivität: $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$

Häufige Pd(0)-Quellen, dissoziieren in Lösung:

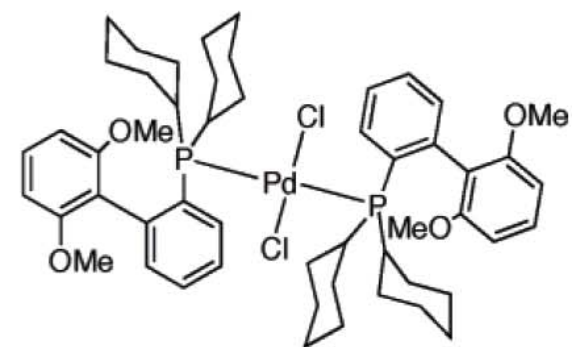
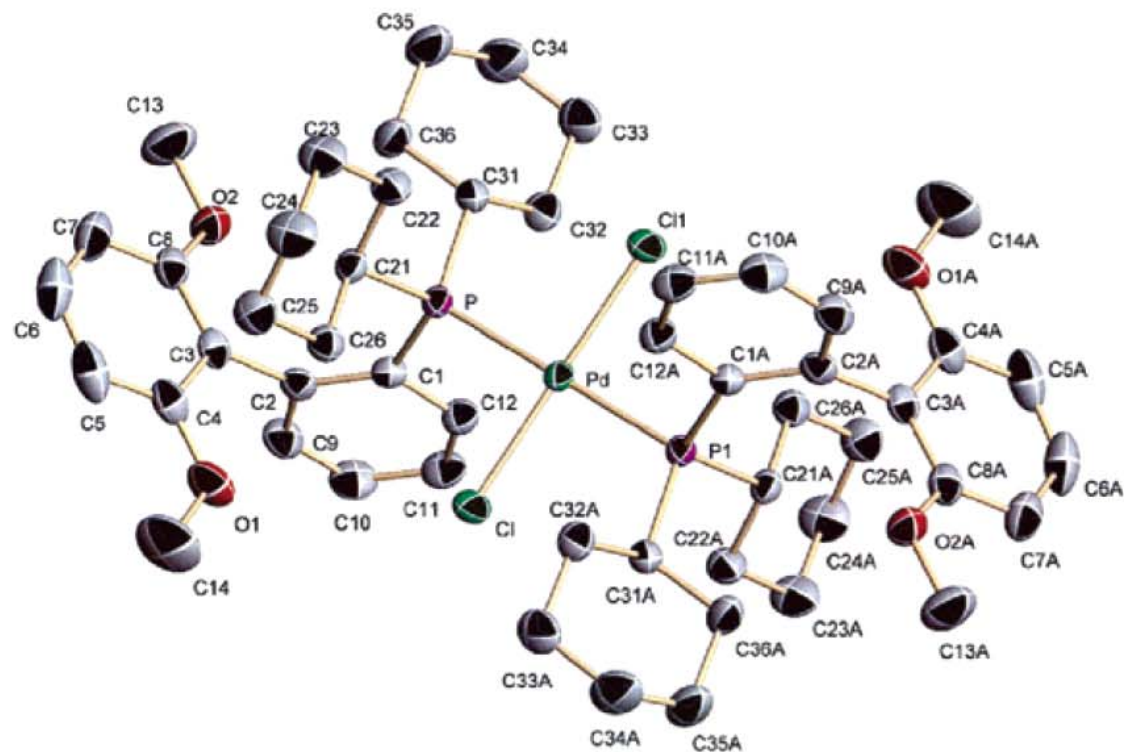


$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba: Dibenzylidenacetone)



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

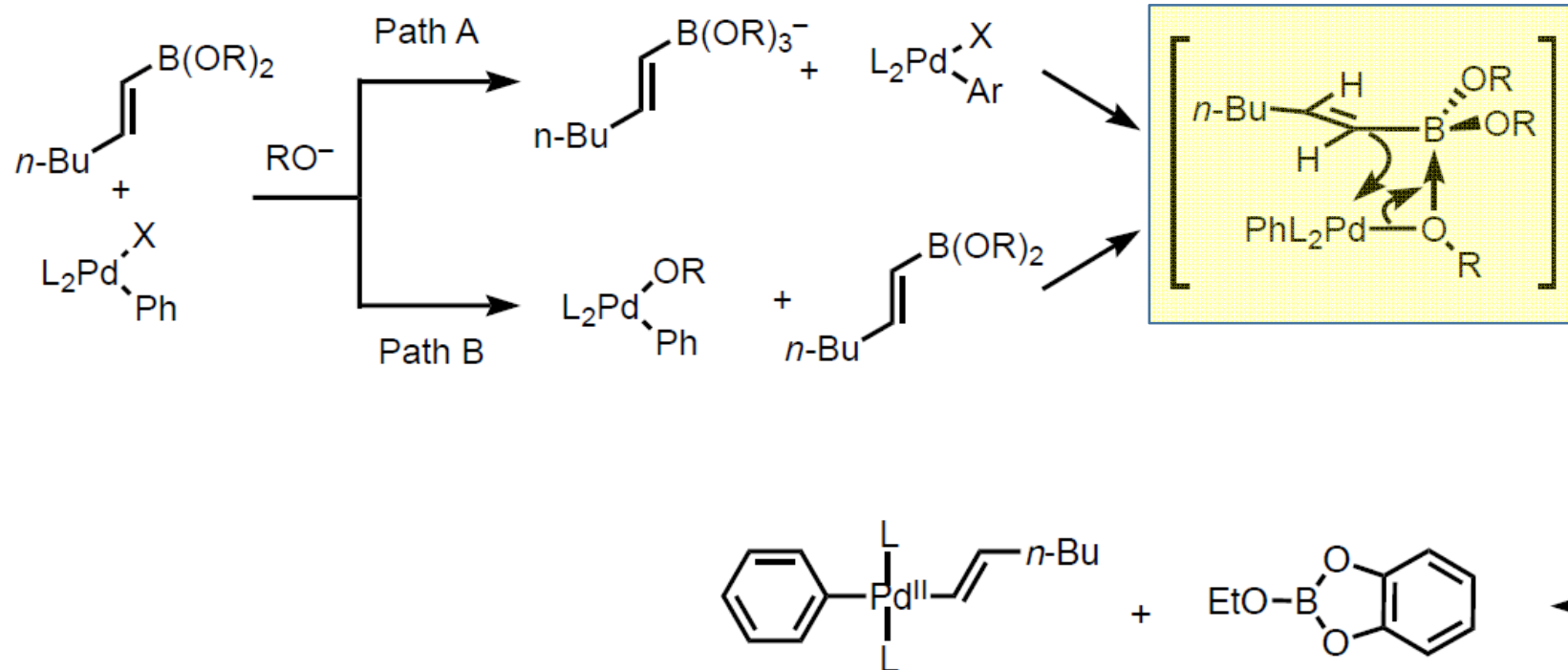
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung



Kristallstruktur eines quadratisch-planaren Pd(II)-Komplexes, Präkatalysator (nicht Katalysator) einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung (Buchwald et al., *JACS* **2005**, 4685)

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

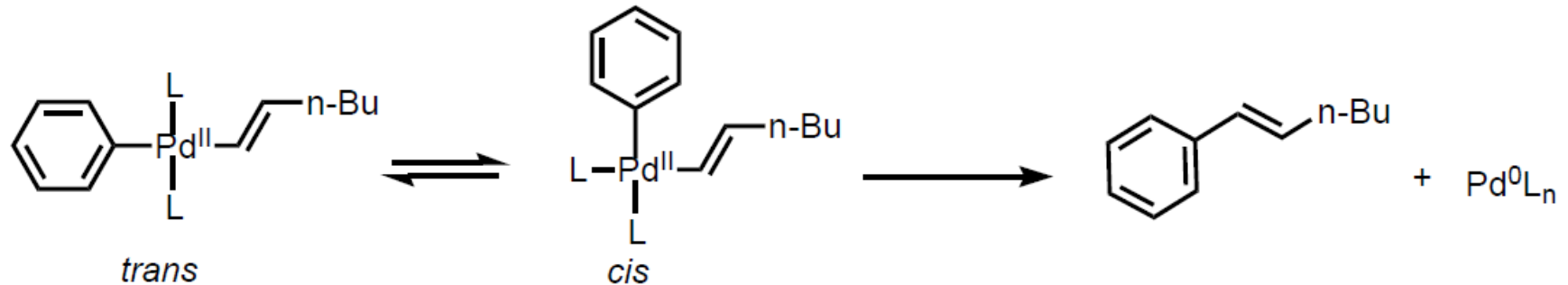
Transmetallierung:



Boronsäurederivate gehen in Abwesenheit von z. B. RO^- keine Transmetallierung ein.

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

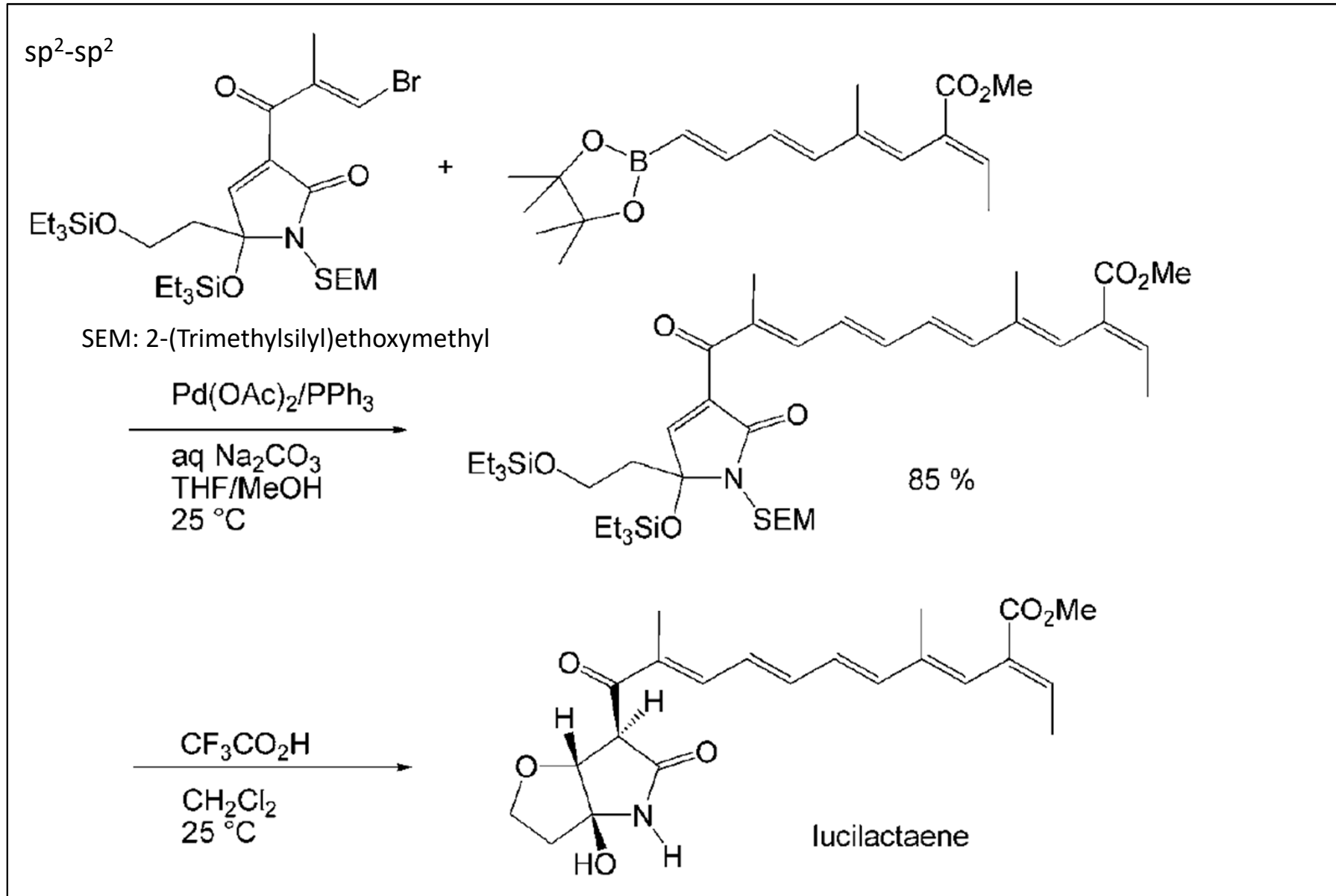
Reduktive Eliminierung:



trans-cis-Isomerisierung des quadratisch-planaren Pd(II)-Komplexes nötig

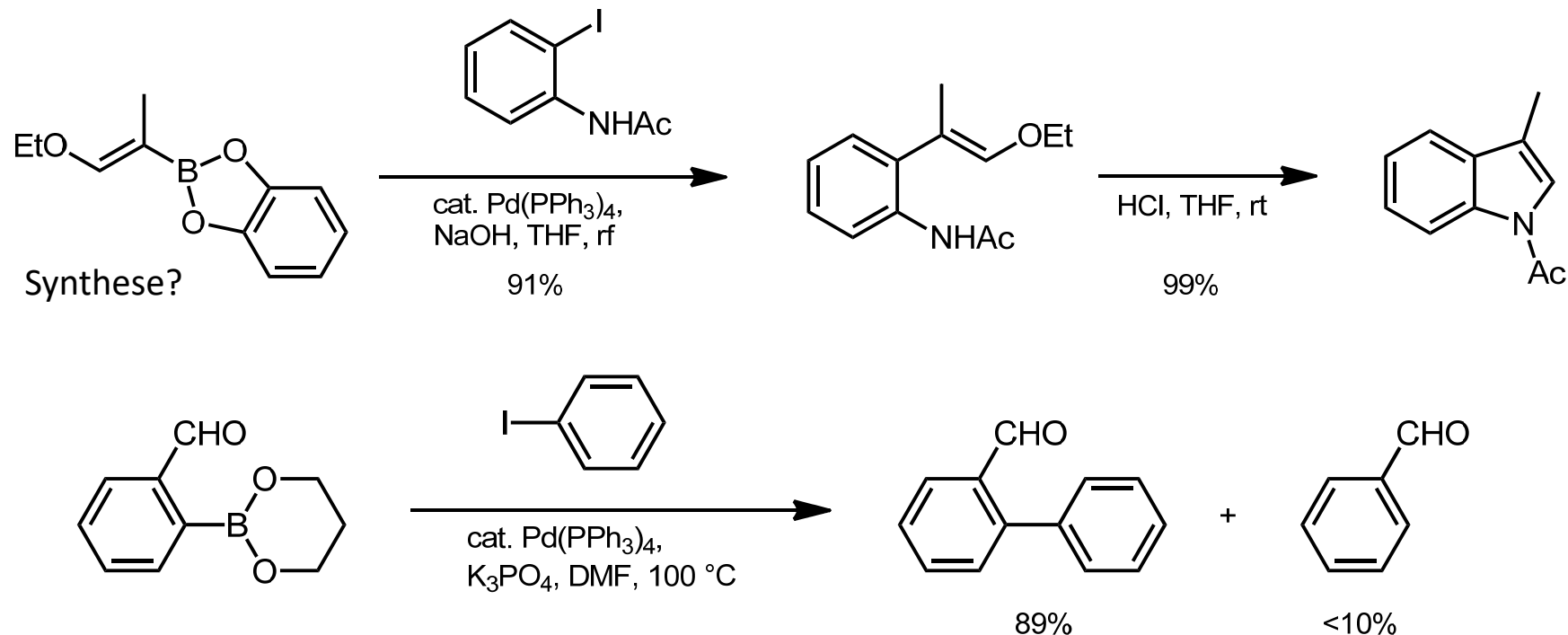
Eliminierungsgeschwindigkeit: Aryl-Aryl > Aryl-Alkyl > Alkyl-Alkyl

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

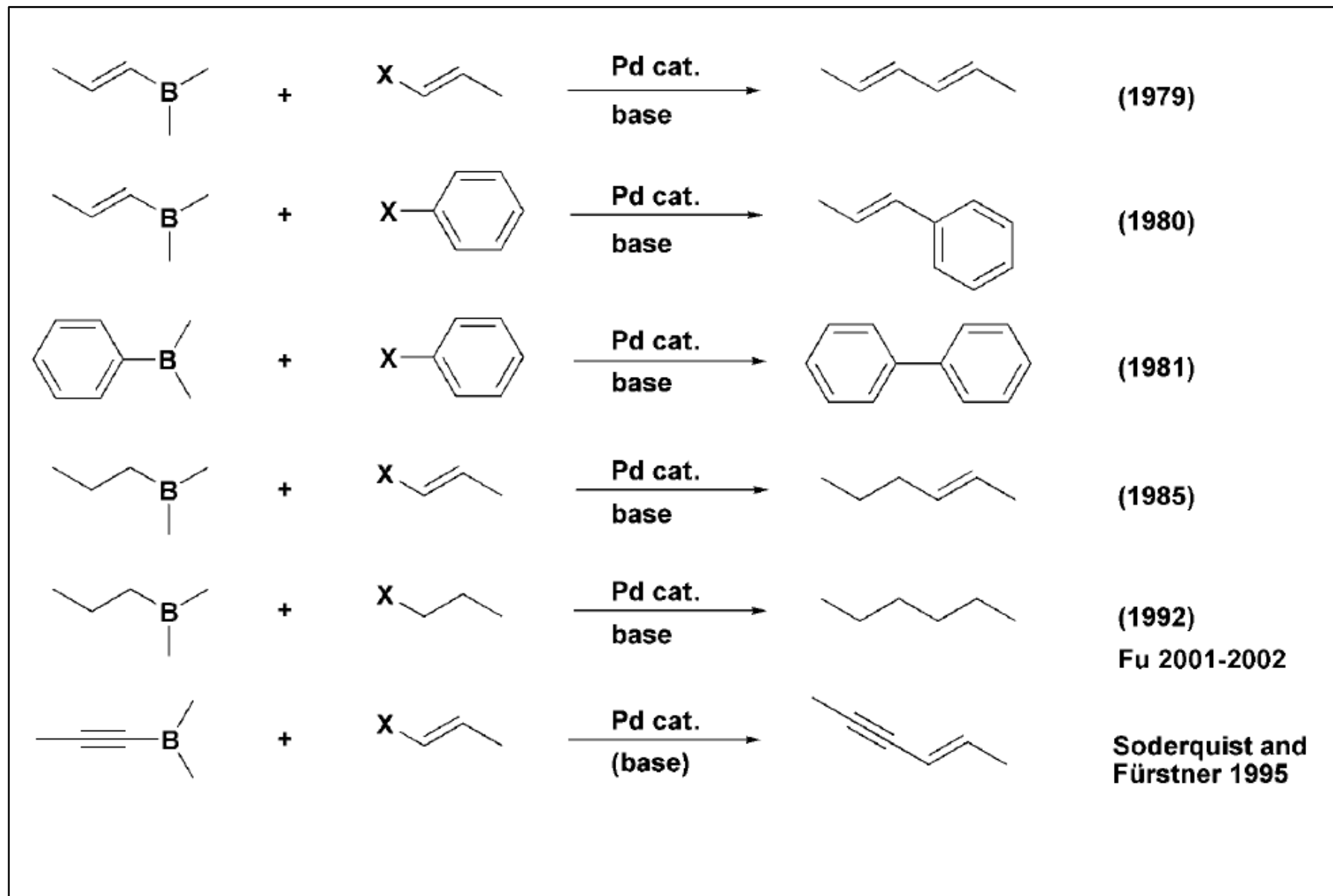
sp²-sp²



Drastischere Bedingungen zur Kupplung sterisch gehinderter o-substituierter Reaktionspartner

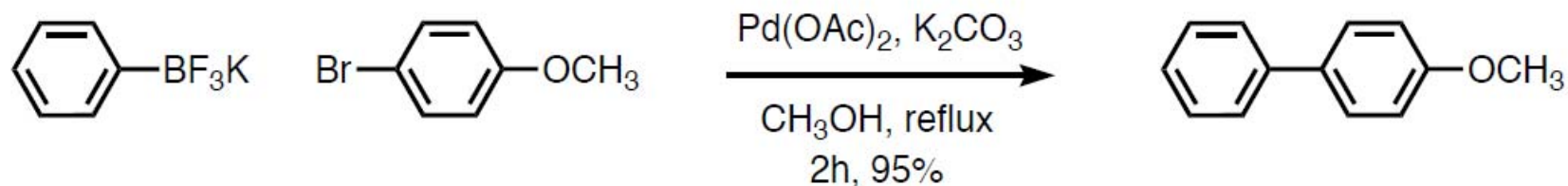
Bei elektronenarmen Boronsäureestern: Gefahr der Protodeboronierung => Wasser vermeiden

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung



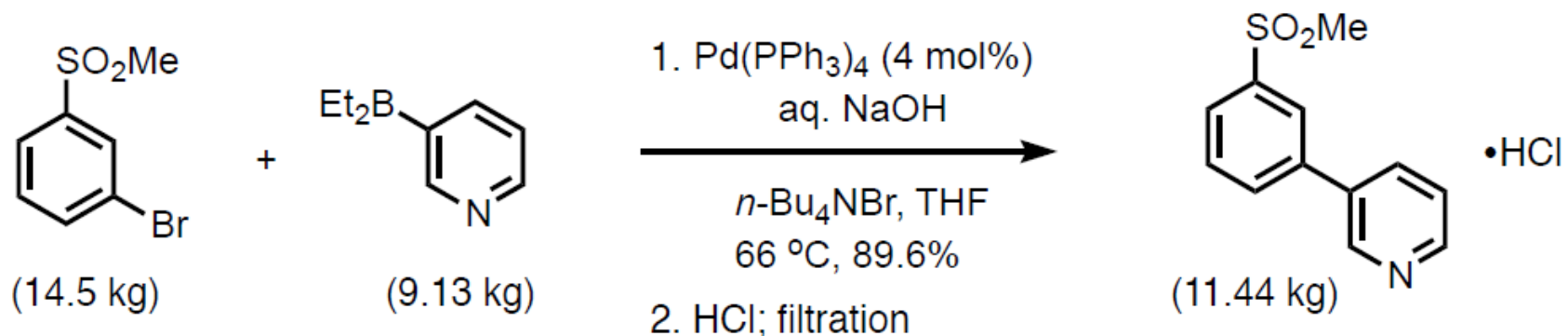
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Suzuki-Kupplung von Trifluorboronaten (Molander et al.): kein Alkoholat nötig



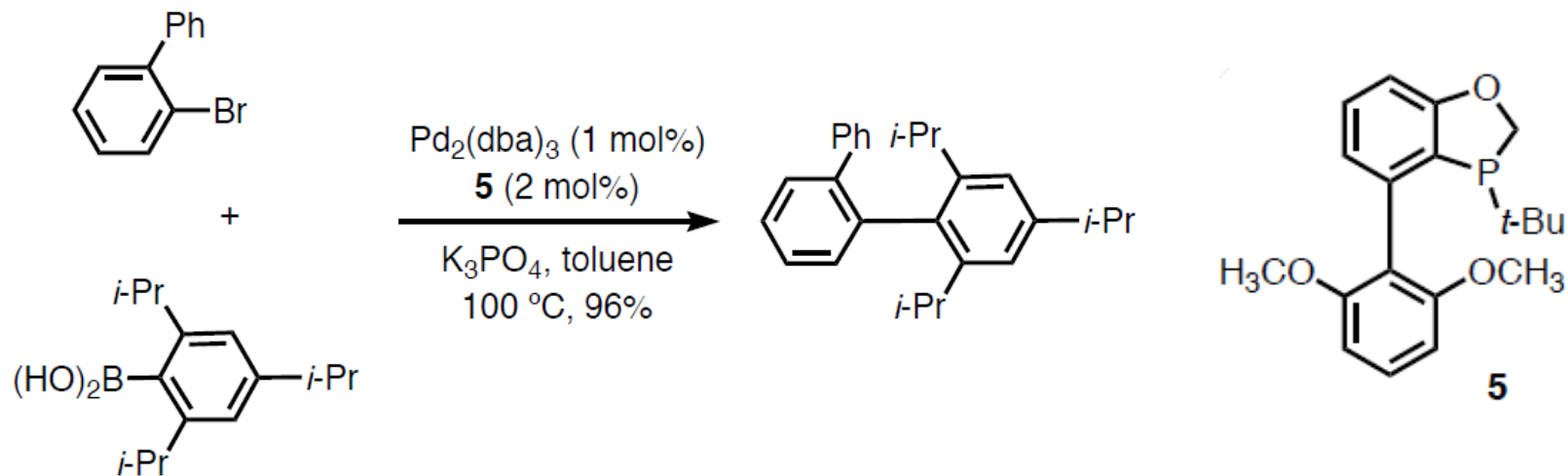
Synthese von Trifluorboronaten aus Boronsäuren und KHF_2

Industrielle Anwendung (Lipton et al., *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 385):

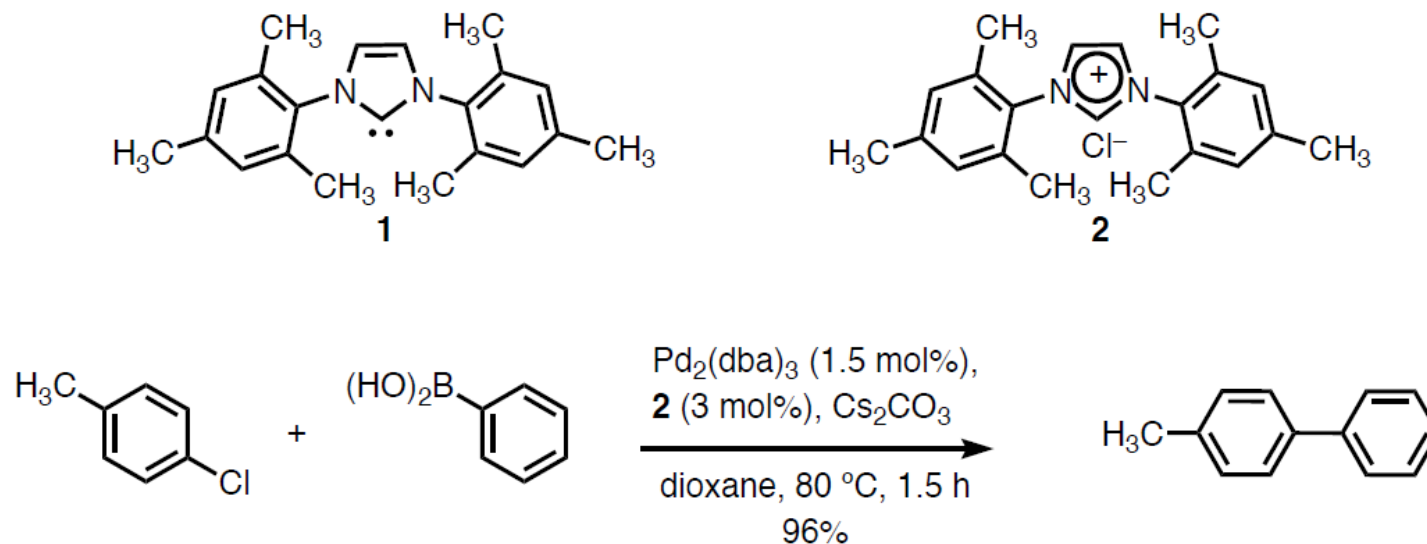


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Sterisch gehinderte *Suzuki-Miyaura*-Kupplung benötigt verbesserte Liganden:

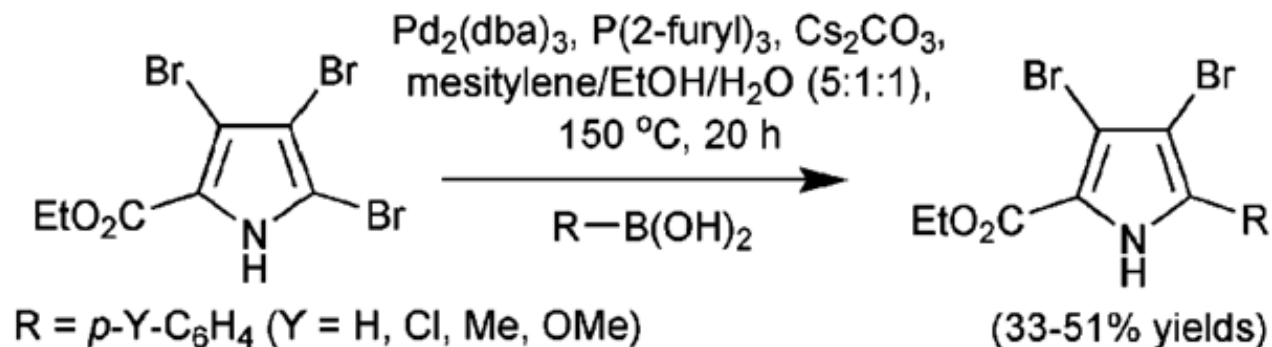


Zur Kupplung von Chlorarenen: Carbenliganden

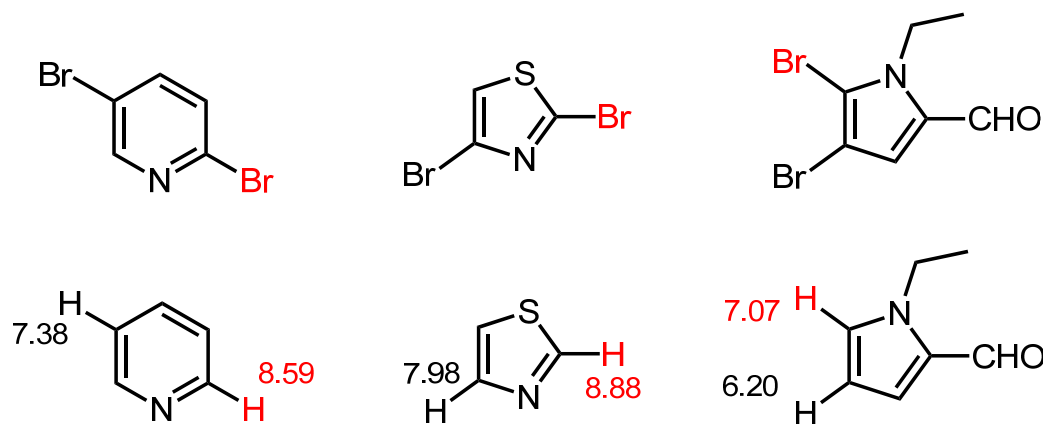


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

C-C-Kupplung von mehrfach bromierten Pyrrolen: elektropositivste Position reagiert

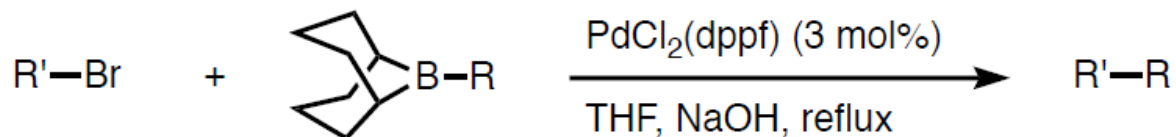


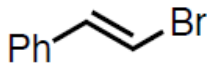
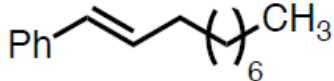
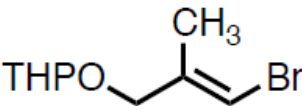
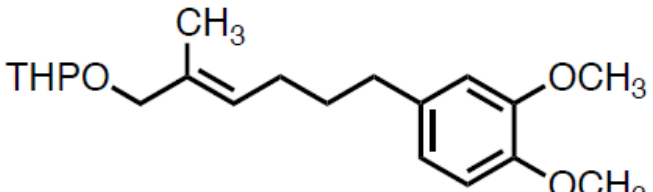
Regel von *Handy* und *Zhang*: Oxidative Addition identisch halogener Positionen von Heterozyklen verläuft desto schneller, je größer die $^1\text{H-NMR}$ -chemische Verschiebung des Wasserstoffs des nicht halogenierten Heterozyklus:

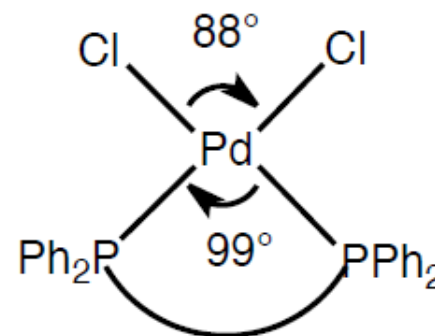
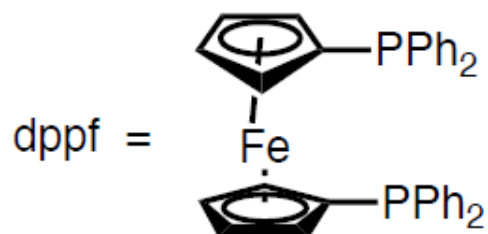


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

B-Alkyl Suzuki-Miyaura-Kupplung: Übertragung eines primären sp^3 -Kohlenstoffs

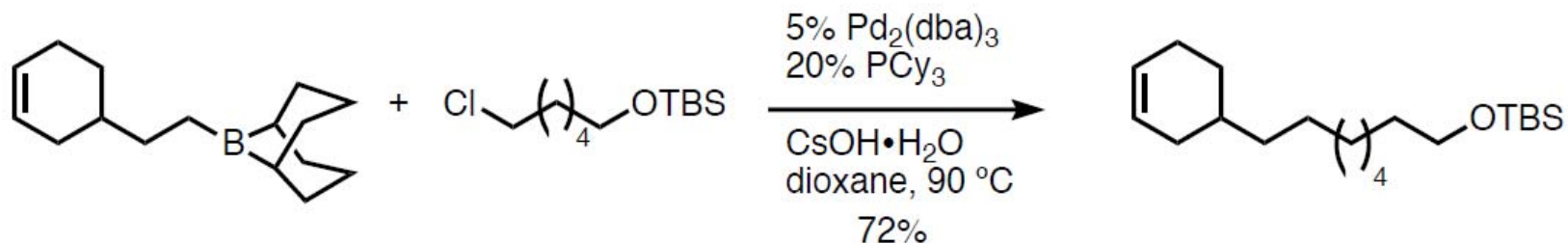


vinyl bromide	9-alkyl-9-BBN	product	yield (%)
	9-BBN(CH ₂) ₇ CH ₃		85
	9-BBN(CH ₂) ₂ CH ₂ -(4,6-dimethoxyphenyl)		80



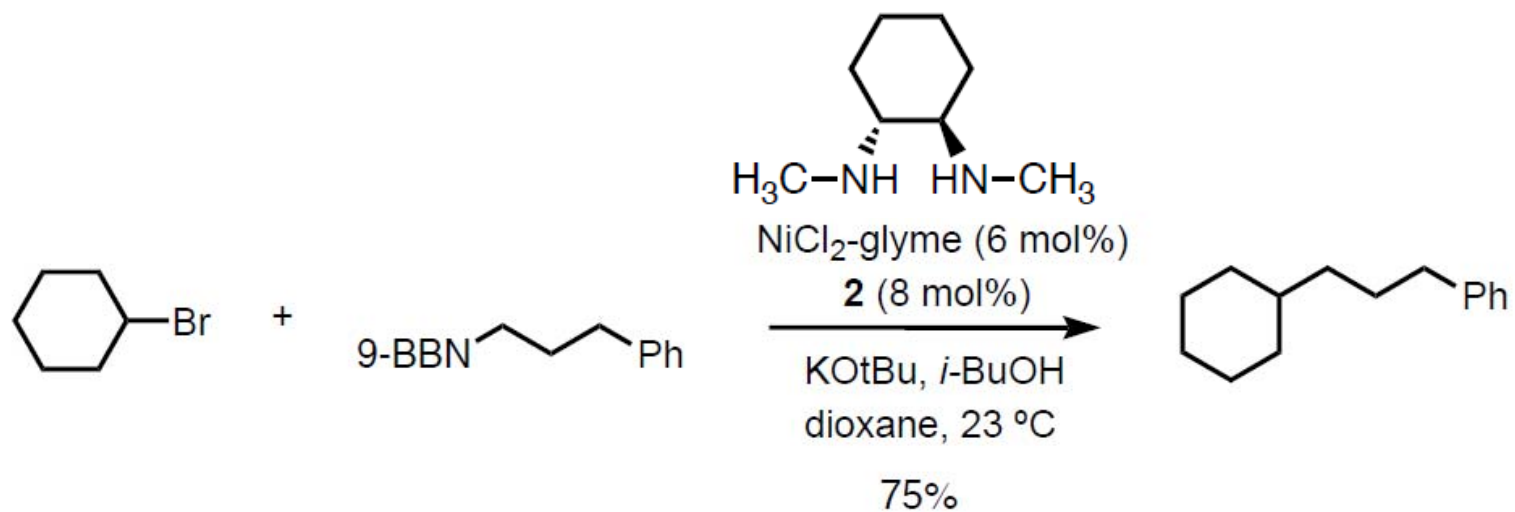
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

B-Alkyl *Suzuki-Miyaura*-Kupplung: Übertragung eines primären sp^3 -Kohlenstoffs



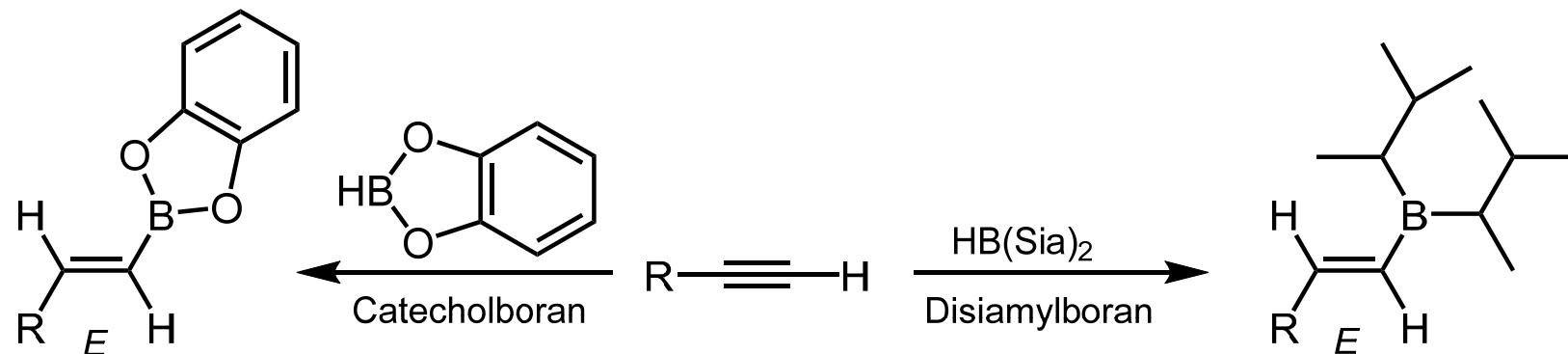
Größere Phosphanliganden steigern Reaktivität.

Kupplung sekundärer sp^3 -Bromide: Ni beschleunigt.

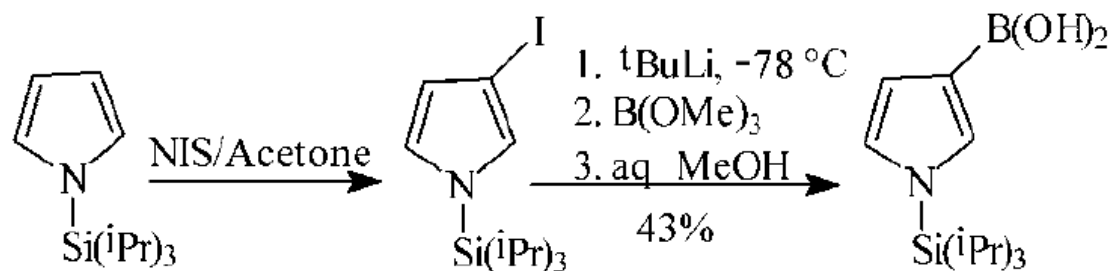
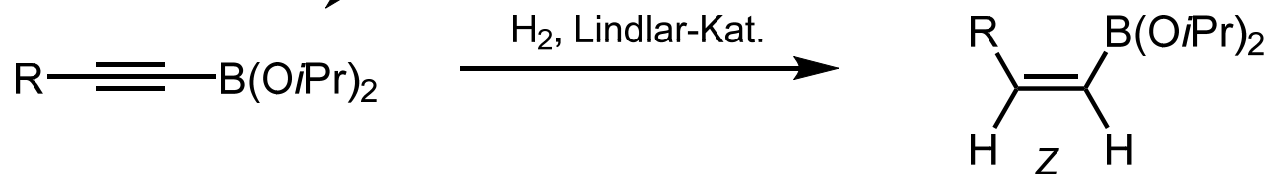


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.2. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Synthese von Alkenyl- und Arylboronsäuren und -estern:



- (i) $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C
 (ii) $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$
 (iii) HCl , Et_2O

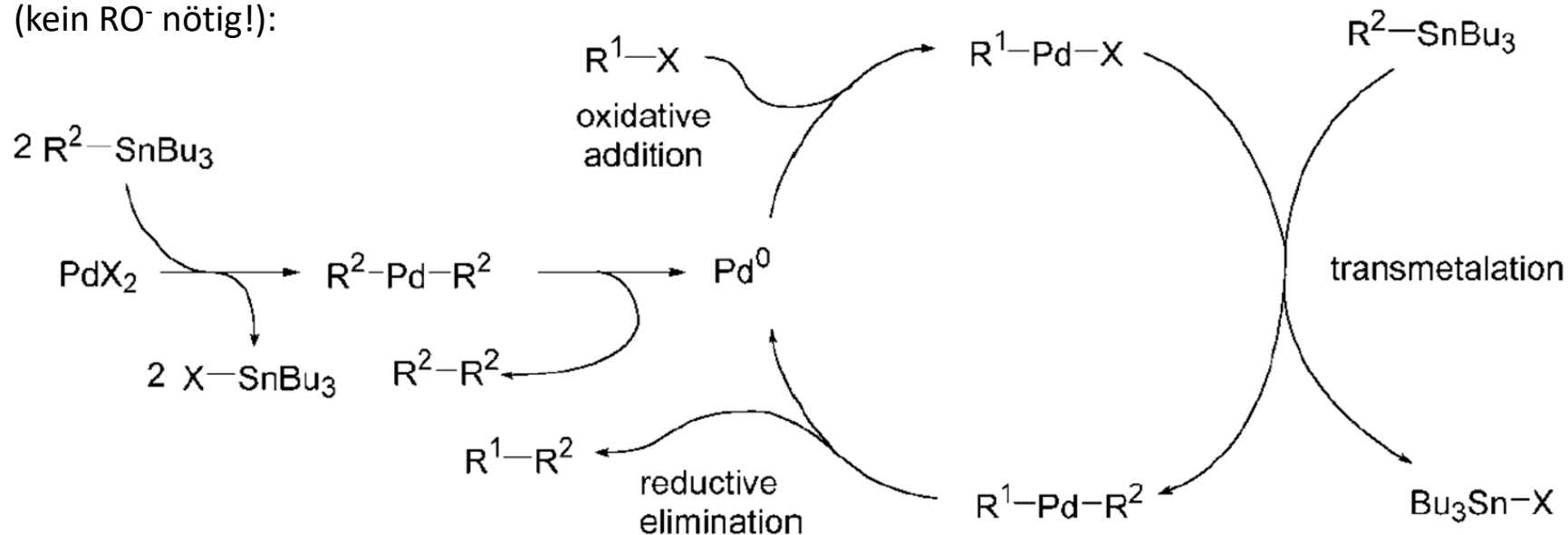


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.3. Stille-Kreuzkupplung

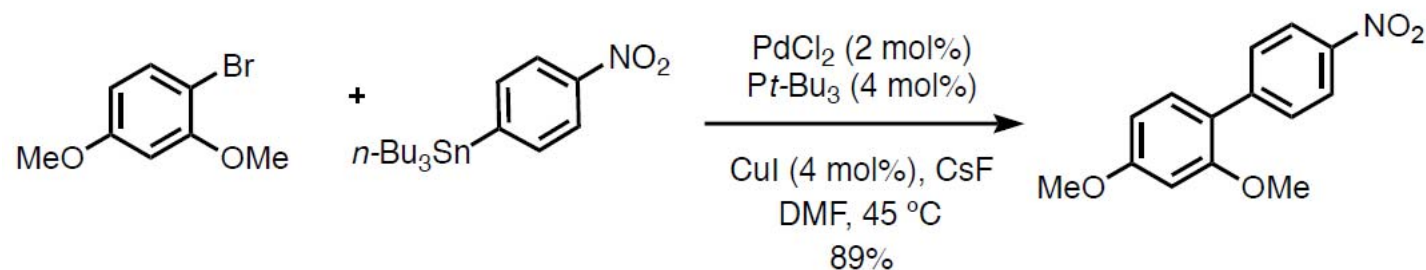
Stille-Kreuzkupplung: Stannane anstelle von Boronsäurederivaten (-SnR₃ anstelle von -B(OR)₂)

Vereinfachter Mechanismus
(kein RO⁻ nötig!):

Übersicht: *ACIE* **2004**, 4704



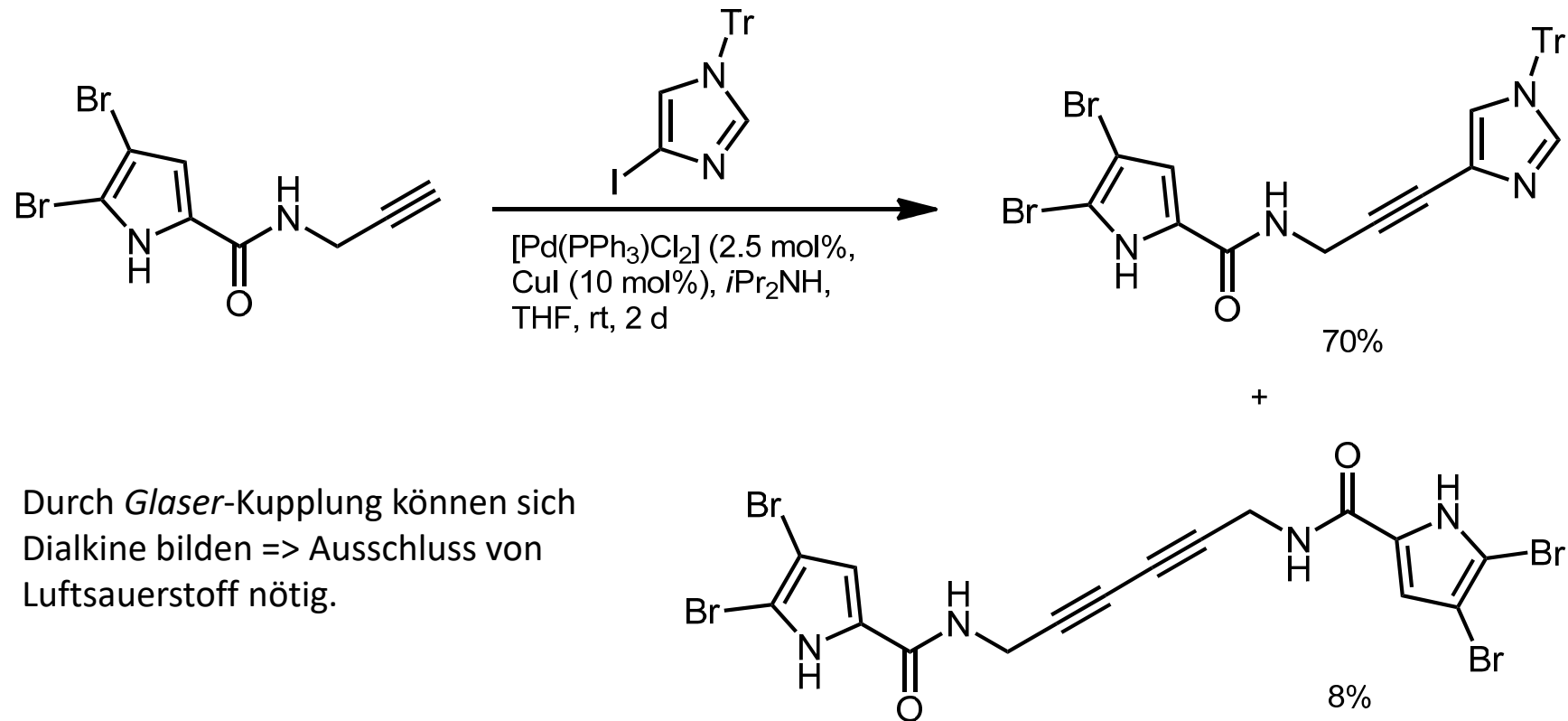
Zusatz von Fluoriden und/oder CuI beschleunigen die *Stille*-Kreuzkupplung:



Wie synthetisiert man Aryl- und Alkenylstannane?

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.4. Sonogashira-Kreuzkupplung

Kupplung eines in substöchiometrischen Mengen vorliegen Cu-Acetylids mit Haloarenen, -alkenen:

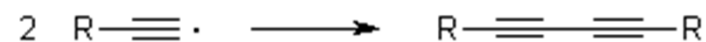
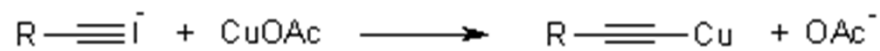


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.4. Sonogashira-Kreuzkupplung

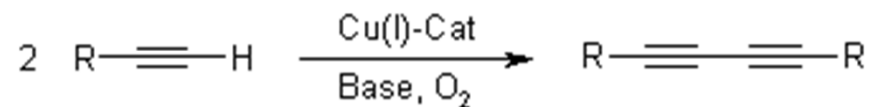
Einschub: Alkin-Alkin-Kupplungen



Eglinton-Kupplung: Cu(I)-vermittelte
Dimerisierung terminaler Alkine

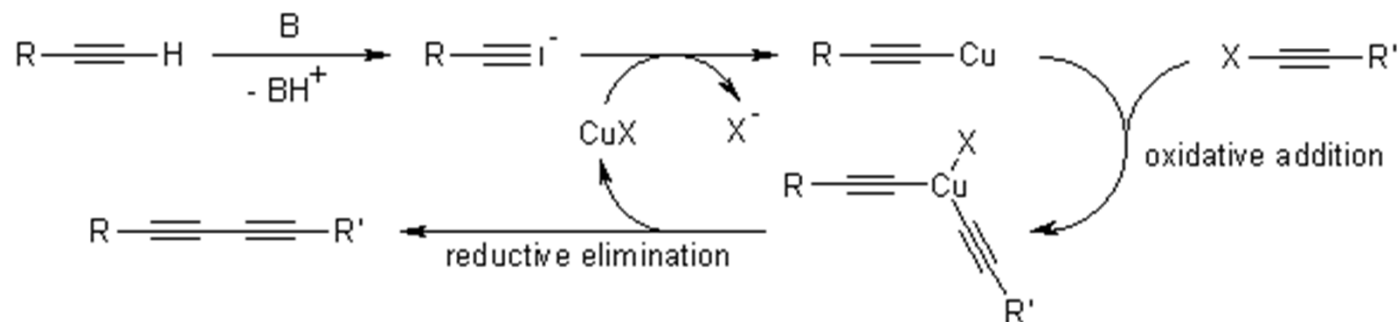


Glaser-Kupplung: kat. Cu(I)/O₂;
Hay-Kupplung: + TMEDA.

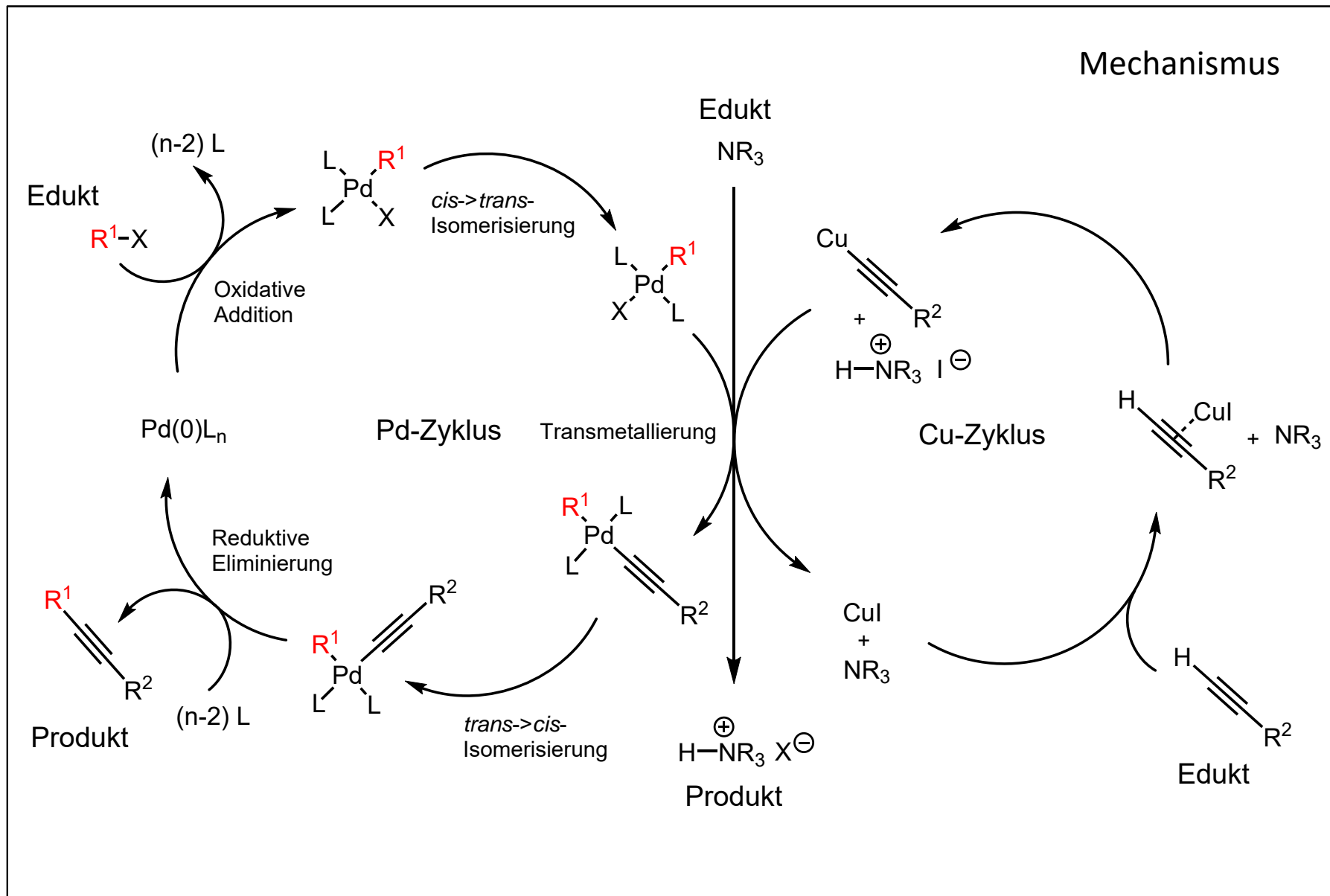


Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung:

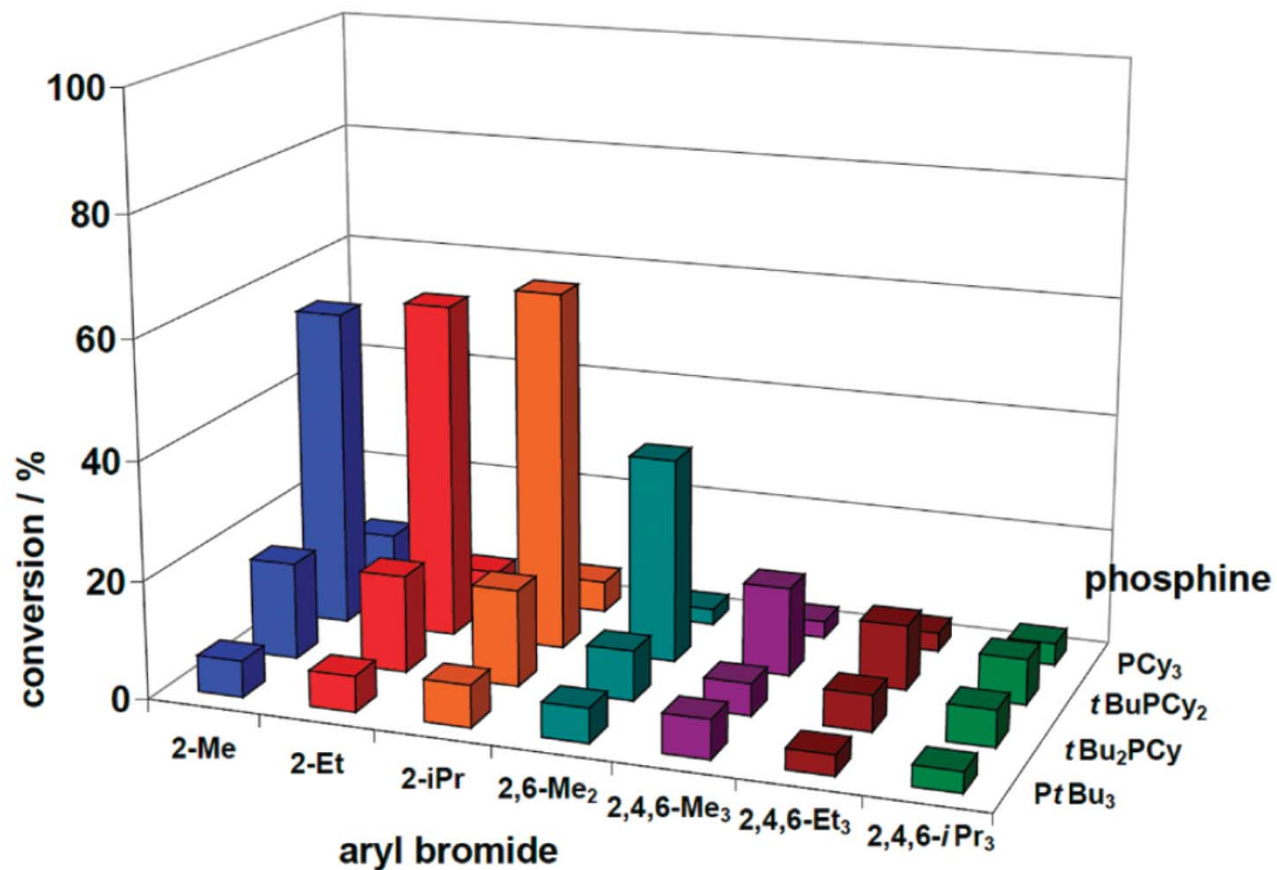
Terminales Alkin + Bromalkin, Cu(I)-kat., s. z. B. *JOC* **2002**, 6841.



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.4. Sonogashira-Kreuzkupplung



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.4. Sonogashira-Kreuzkupplung



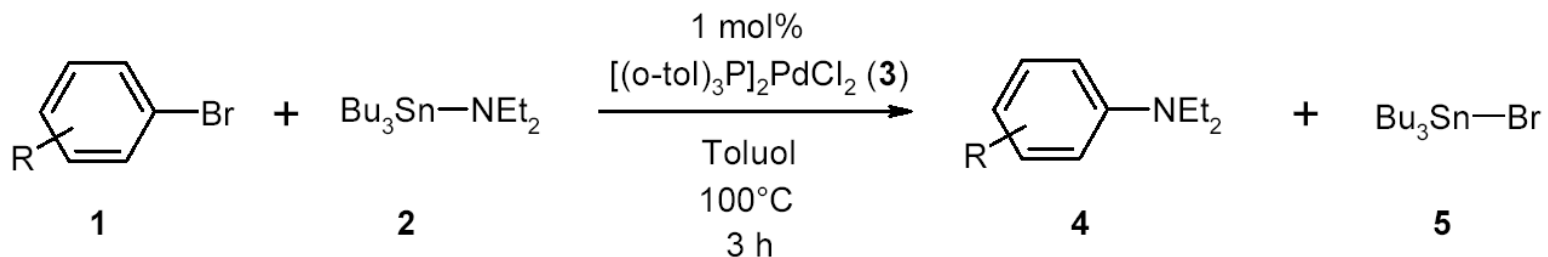
Aus: Schilz, Plenio,
JOC **2012**, 2798

Rolle des Liganden: Reaktion von Trimethylsilylacetylen mit 7 Arylbromiden (0.1 mol % of Pd/t-Bu₃P, Pd/t-Bu₂PCy, Pd/t-BuPCy₂, oder Pd/PCy₃ (4 h).

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.5. Hartwig-Buchwald-Reaktion

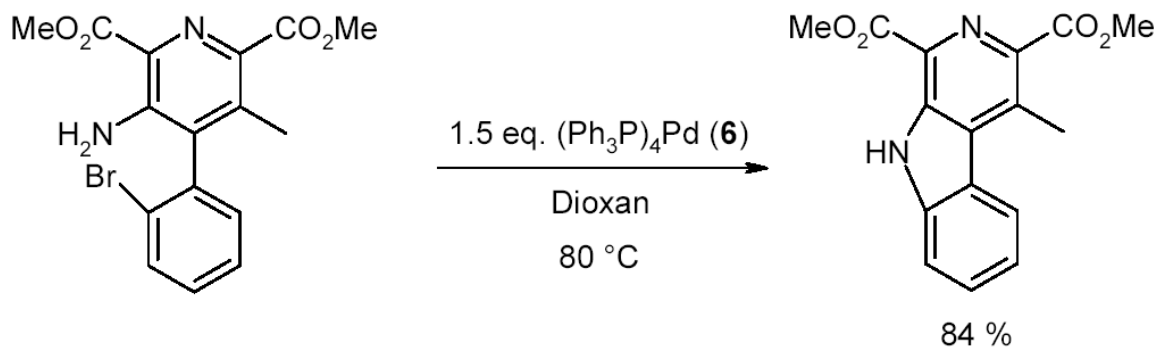
C-N-Kupplung

Vorläufer Migita, 1983:

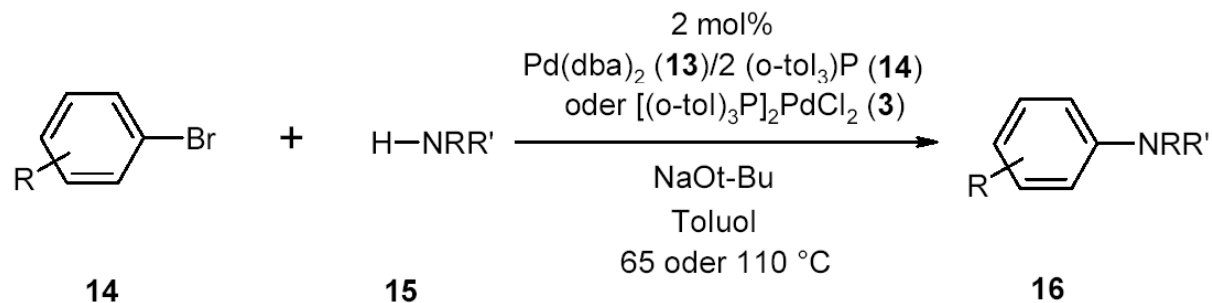


R= H, Alkyl

Boger, Panek, 1994:
Stöchiometrisch an Pd

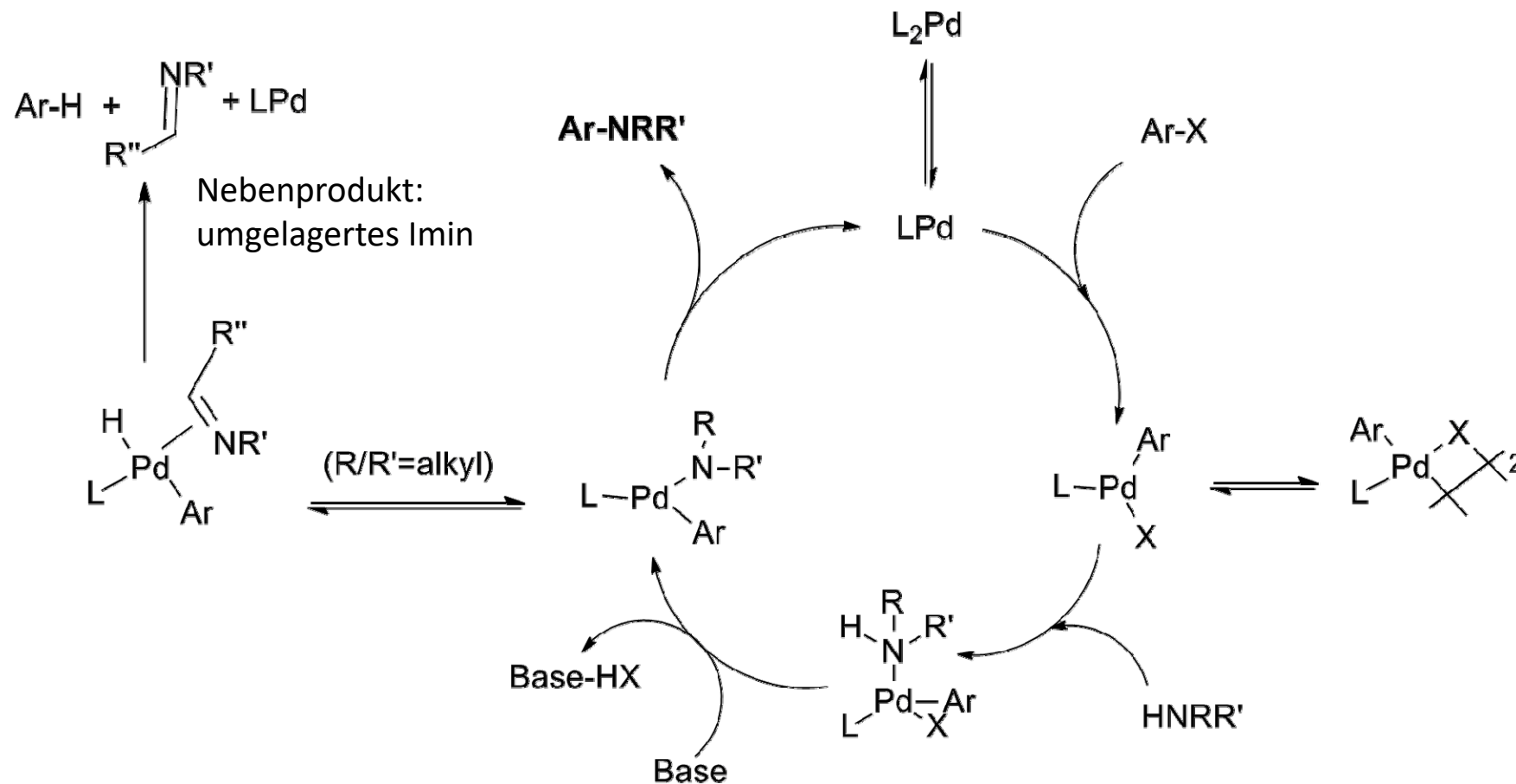


Pd-katal.: Hartwig 1995



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.5. Hartwig-Buchwald-Reaktion

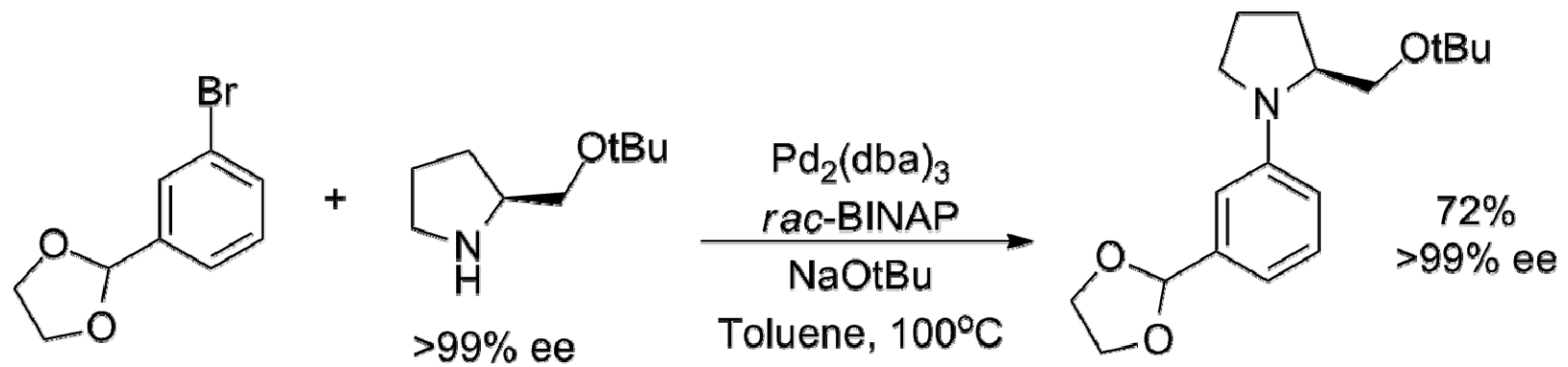
Mechanismus



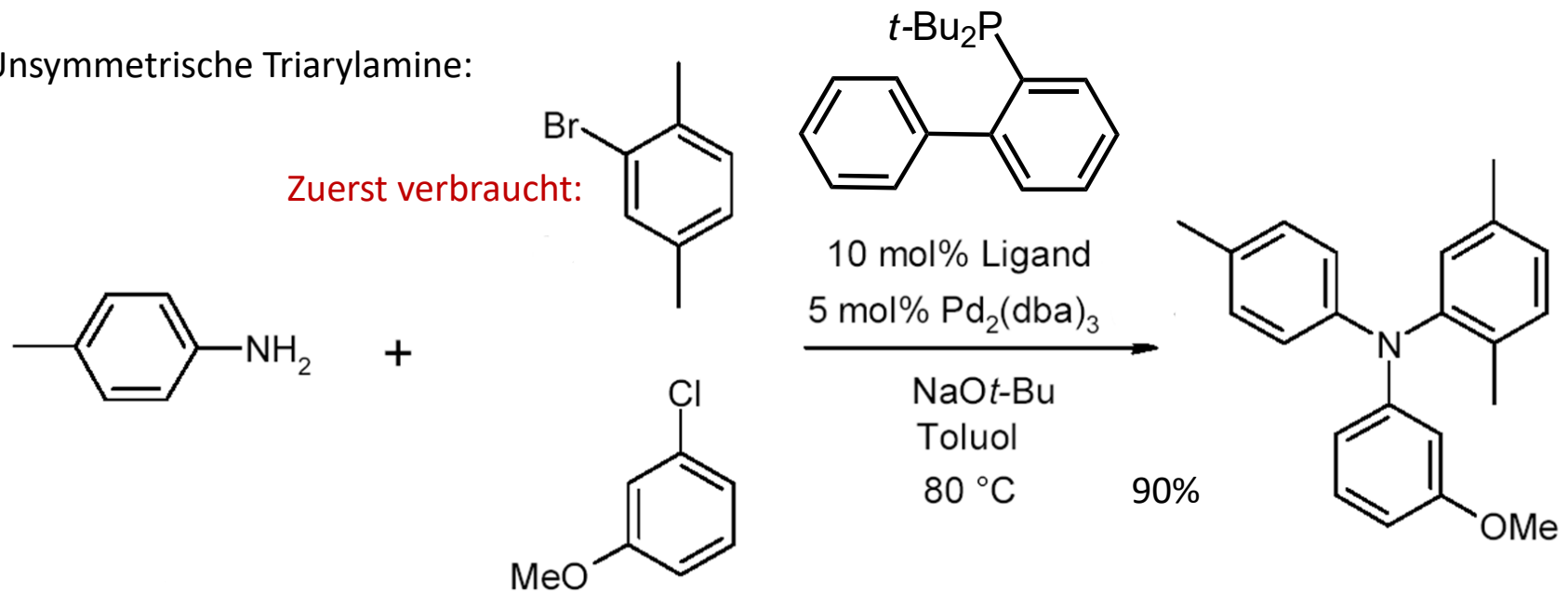
Amin ist nukleophil genug, um auf Transmetallierung verzichten zu können.

Buchwald: BINAP als Ligand (Zyklus mit L_2Pd).

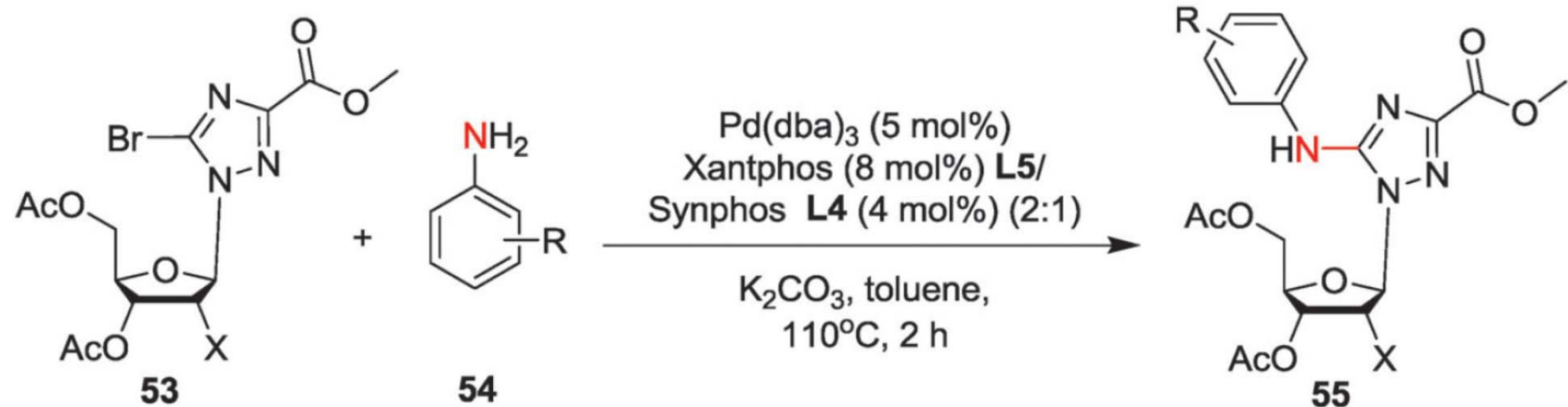
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.5. Hartwig-Buchwald-Reaktion



Unsymmetrische Triarylamine:



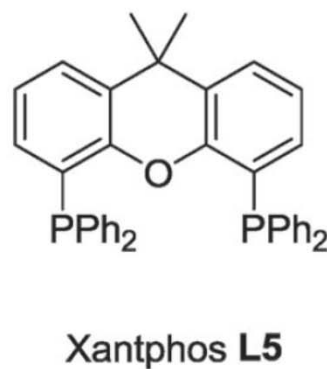
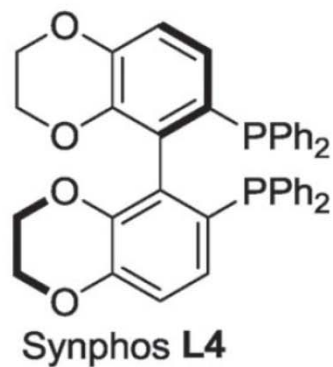
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.5. Hartwig-Buchwald-Reaktion



18 examples, 70-92%

X = H, OAc

R = H, 4-CH₃, 4-*n*-C₇H₁₅, 4-OCH₃,
3-OCH₃, 2-OCH₃, 4-F, 3-F,
2-F, 4-CF₃, 4-Cl, 1-pyrenyl



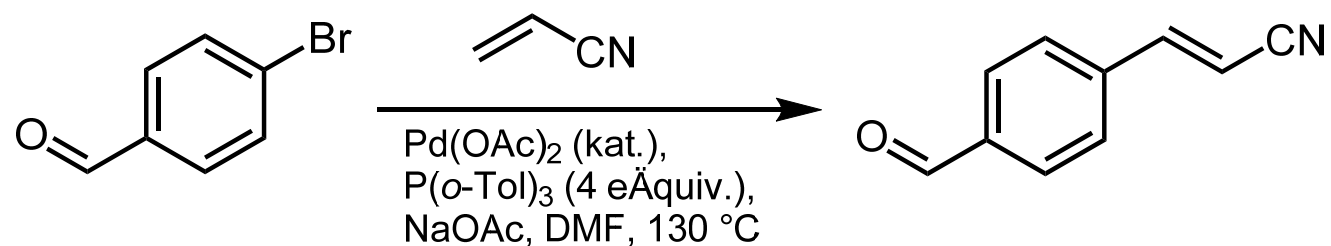
aus: van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 9283

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

Reduktion des Präkatalysators Pd(OAc)₂ zu Pd(0).



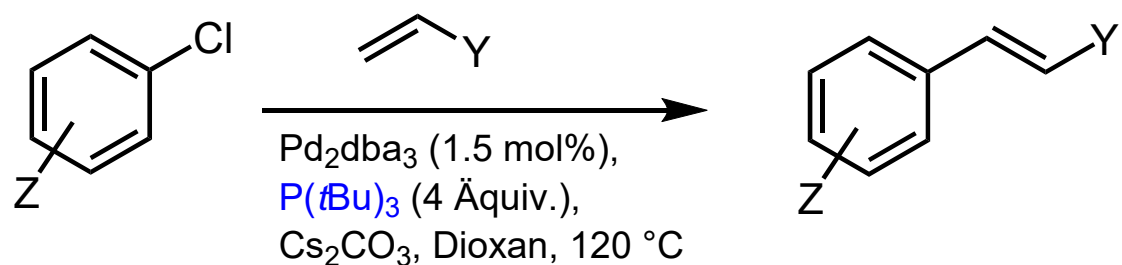
Mizoroki-Heck-Reaktion:



Chlorarene reagieren 1000-fach langsamer!

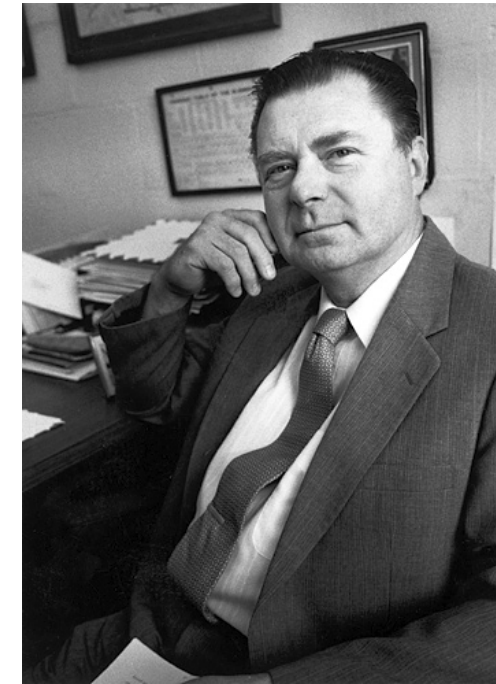
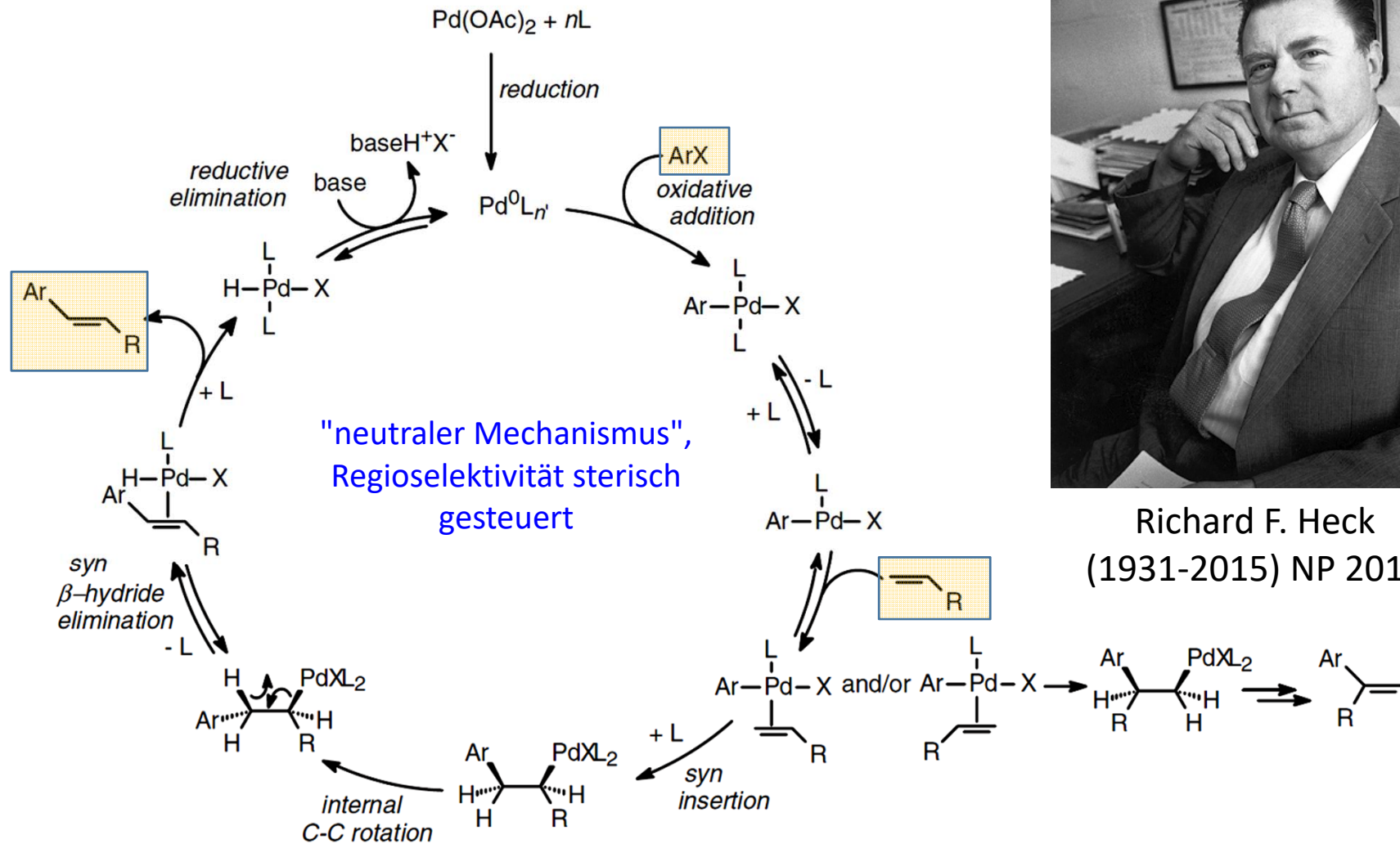
Geschwindigkeit der oxidativen Addition von Pd(0): I >> OTf > Br >> Cl

P(*t*Bu)₃ als Ligand für schwierigere Fälle, wie Chlorarene:



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

Mechanismus (Heck 1974):



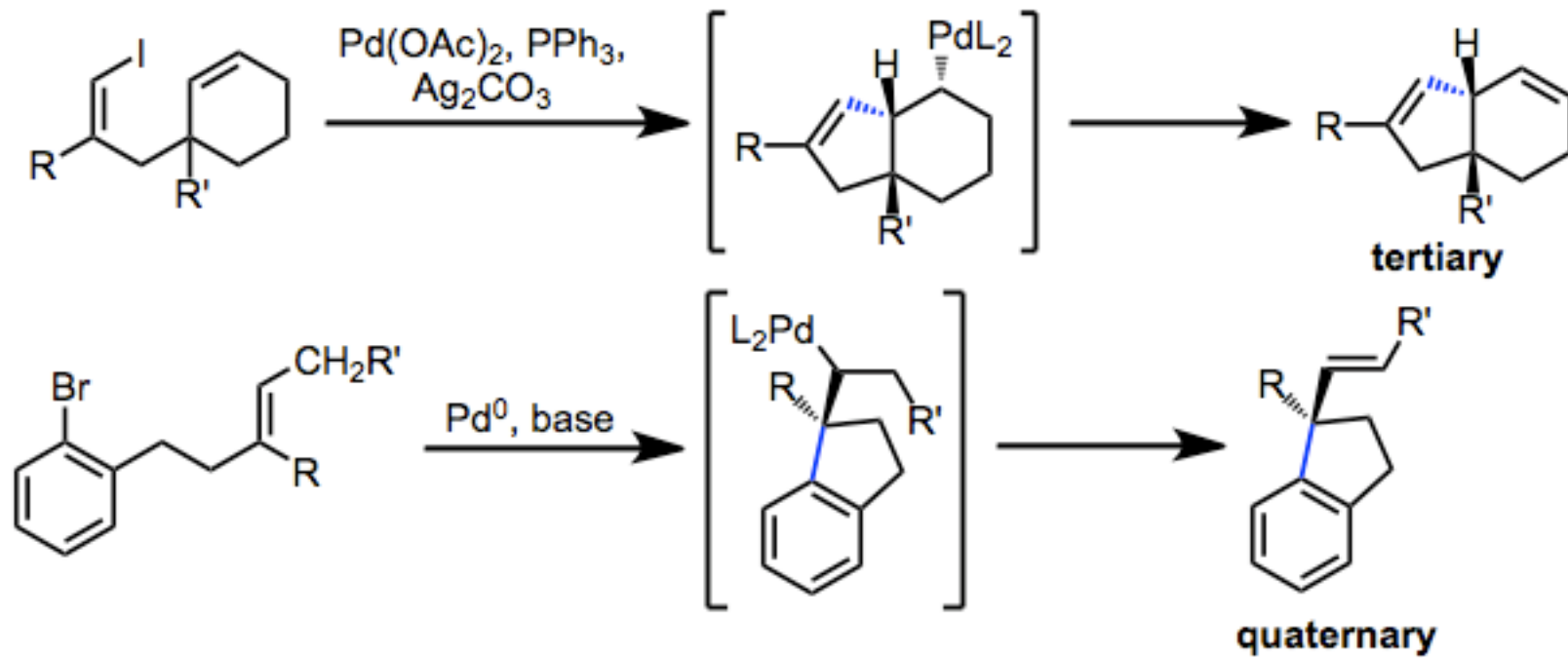
Richard F. Heck
(1931-2015) NP 2010

aus: Jutand, 2009

„kationischer Mechanismus“: X durch neutrales Solvensmolekül ersetzt
=> Regioselektivität elektronisch gesteuert

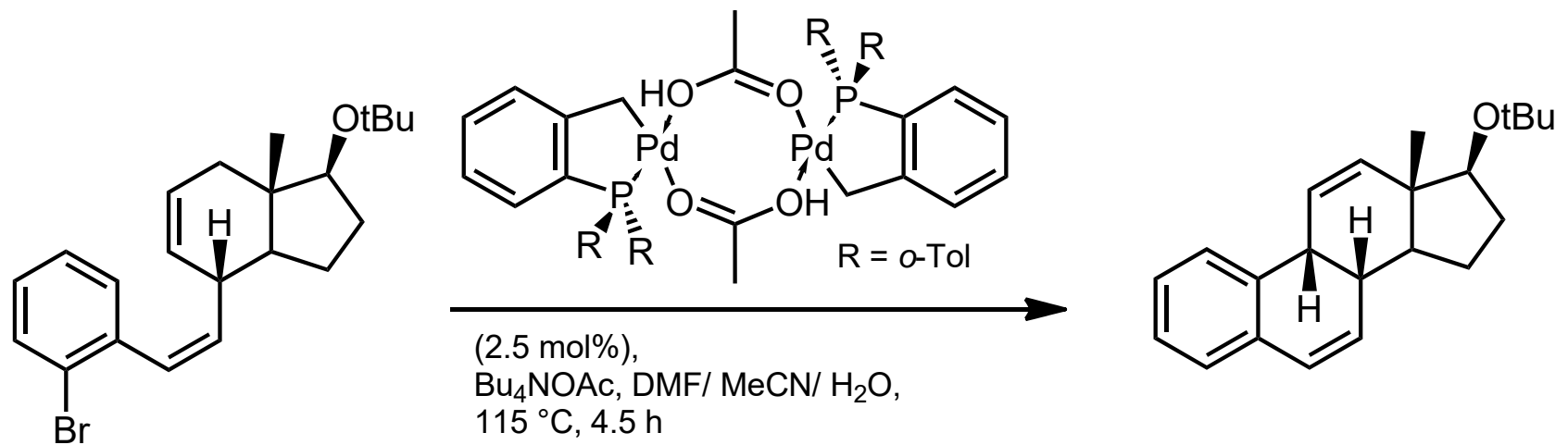
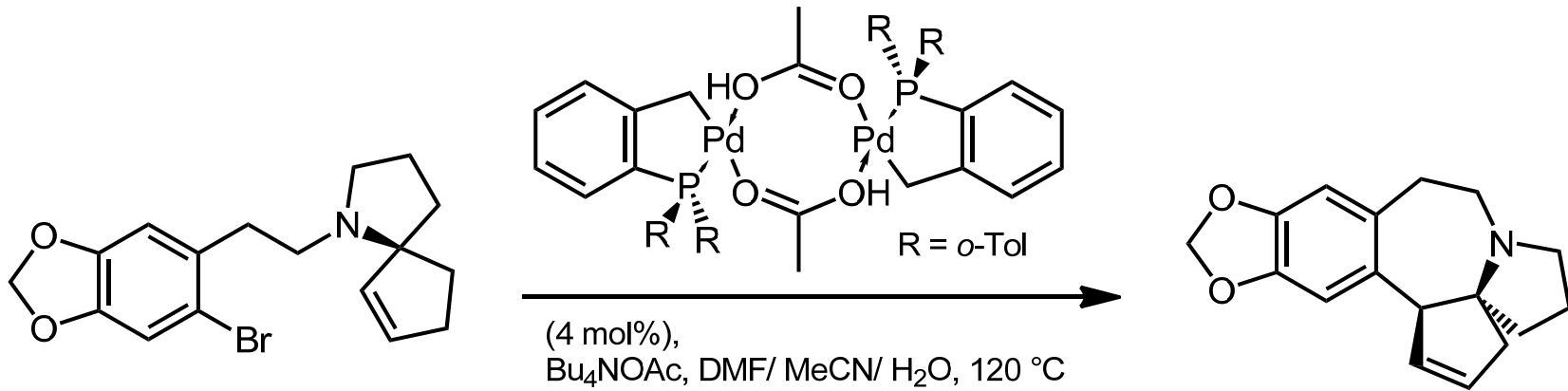
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

Möglichkeit der *syn*-Eliminierung bestimmt die Position der Doppelbindung:



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

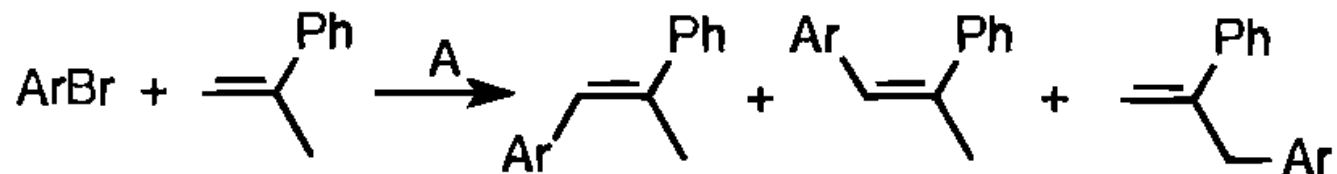
Herrmanns Palladacyclus-Katalysator: TOF (turn over frequency) bis zu 40000/h



Tietze et al., *JACS* **1998**, 8971

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

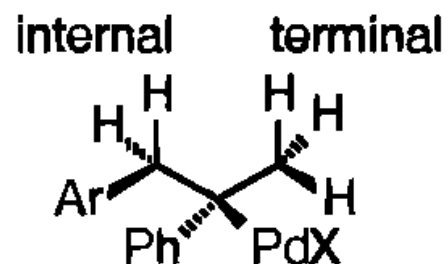
Regioselektivität bei Mizoroki-Heck-Reaktionen nicht immer klar:



A: *hc* (0.1 mol%), base, DMA, 140°C

Ar = *p*-ClC₆H₄

hc: Hermann-Katalysator

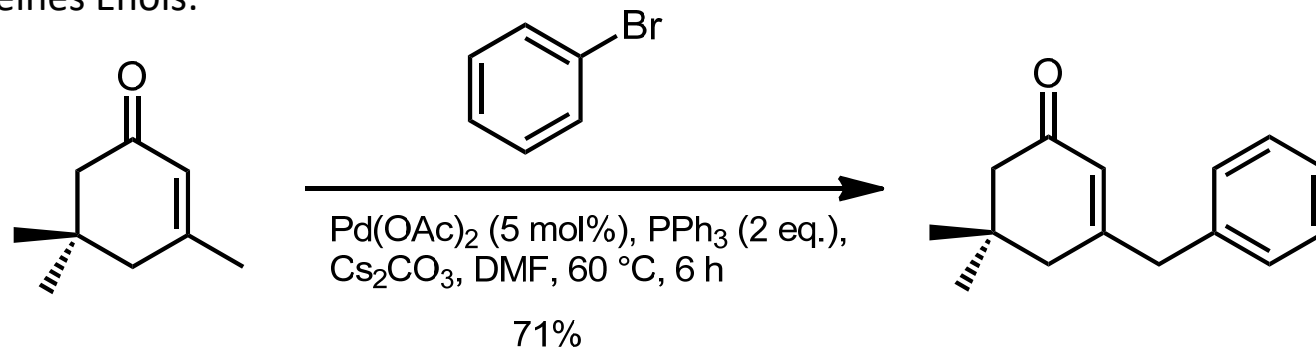


base	internal/terminal	internal <i>E/Z</i>
NaOAc	39/61	17
(<i>i</i> Pr) ₂ NEt	95/5	2.5

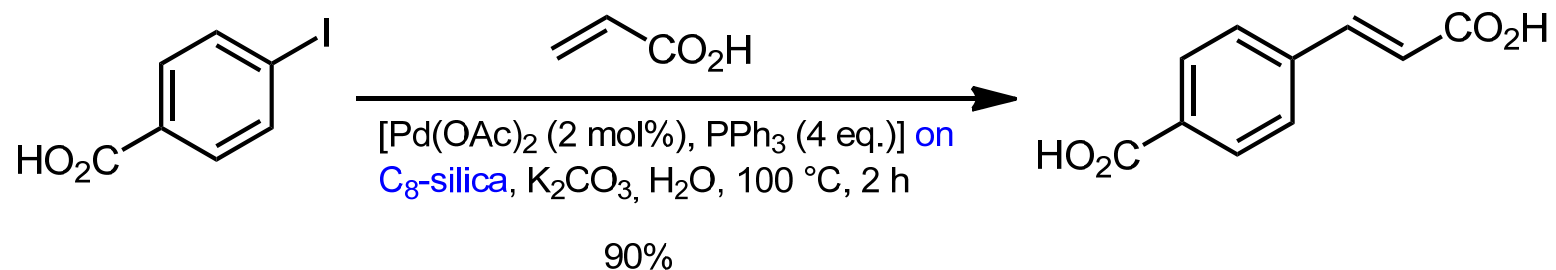
aus: Beletskaya, *Chem. Rev.* **2000**, 1036.

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

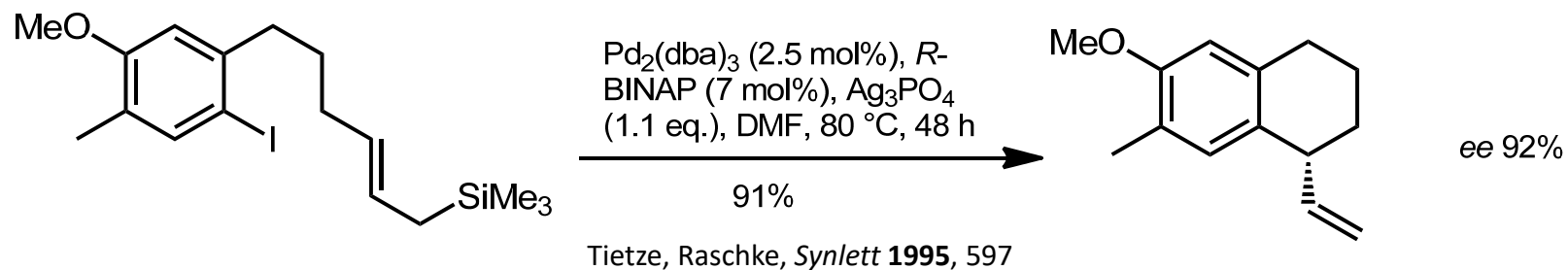
Reaktion eines Enols:



Pd-Kat. an fester Phase:

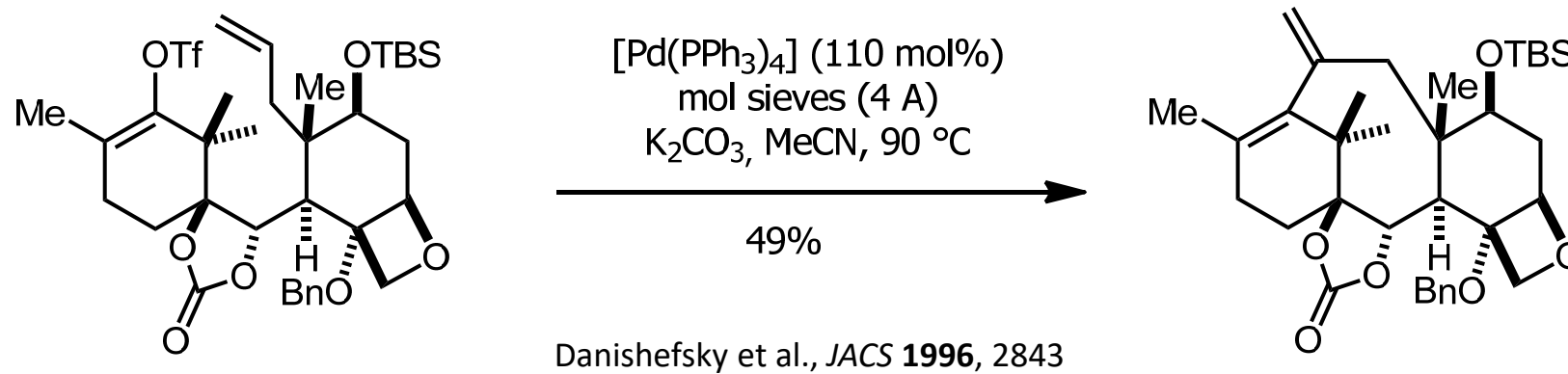
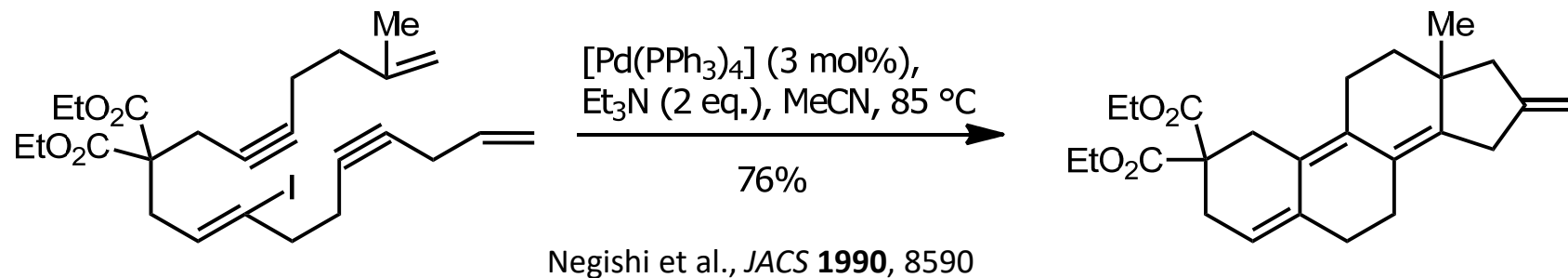


Enantioselektive *Mizoroki-Heck*-Reaktion mit chiralem Liganden:



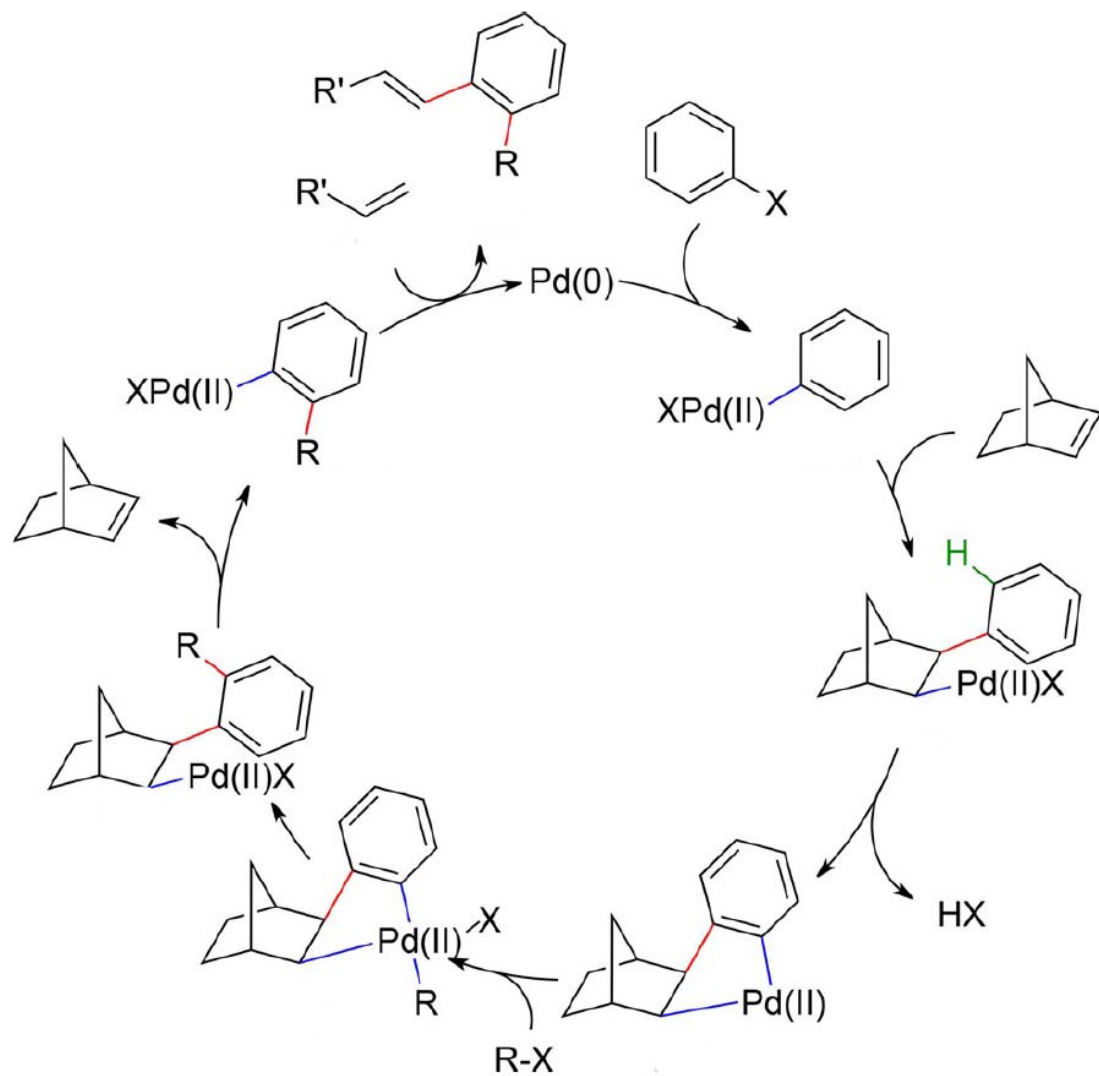
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

Eine Kaskadenreaktion:



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

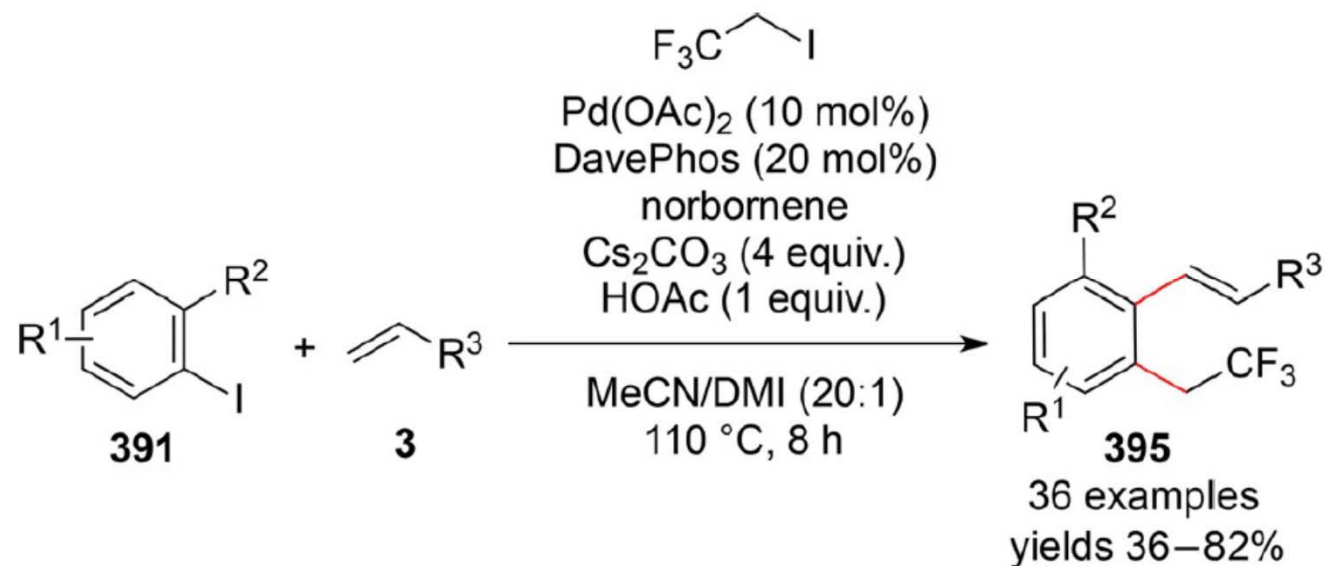
Catellani-Reaktion: CH-Aktivierung *ortho* zum Halo-Substituenten



Catellani et al., *ACIE* 1997, 142

B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

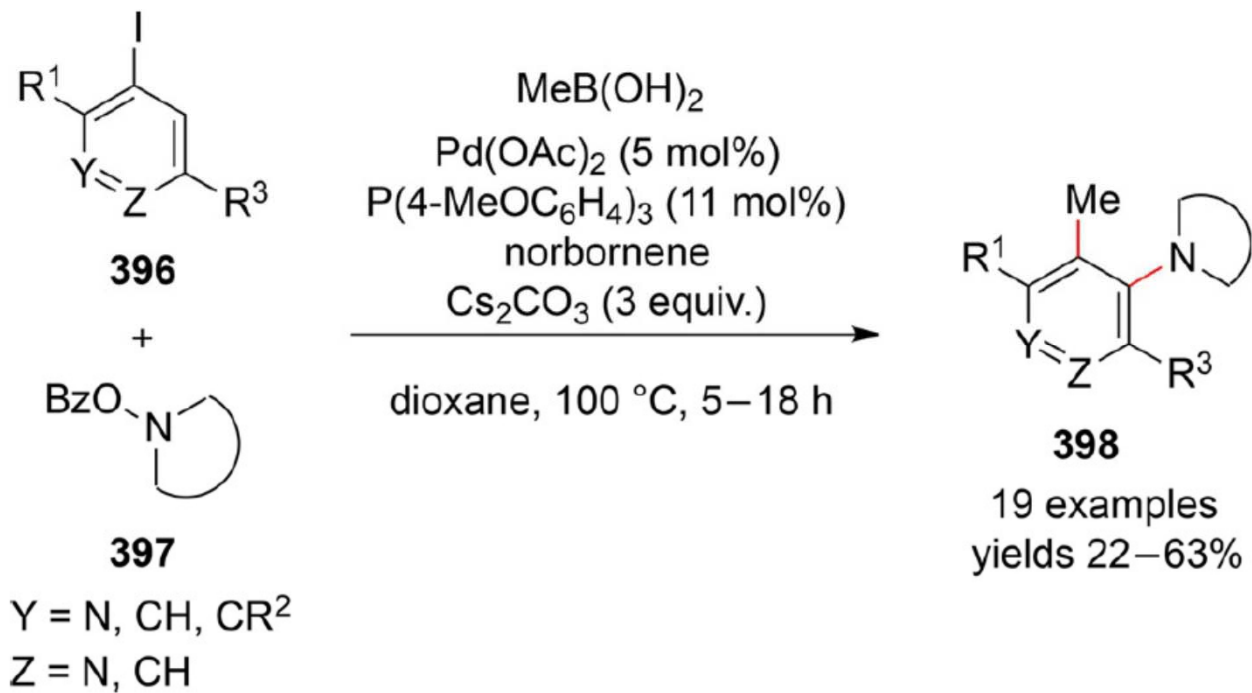
Catellani-Reaktion: CH-Aktivierung *ortho* zum Halo-Substituenten



aus: Ruijter et al., *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3821

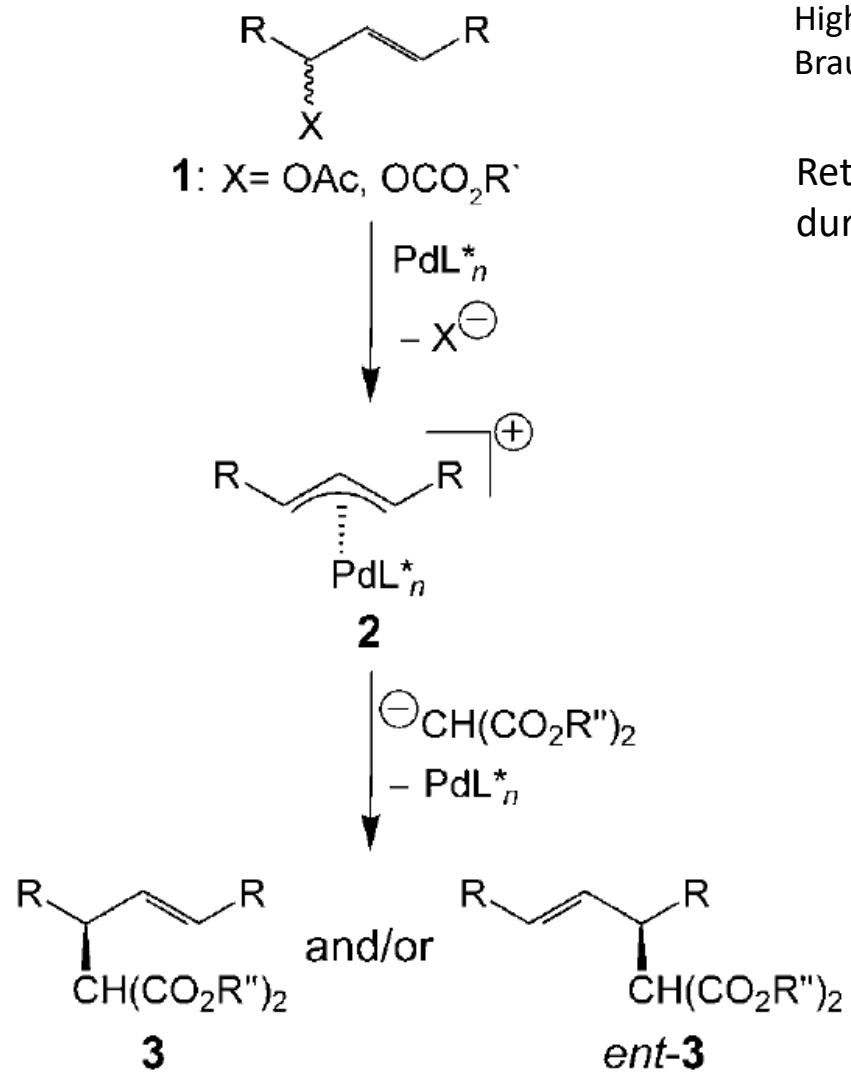
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.6. Mizoroki-Heck-Reaktion

Catellani-Reaktion: CH-Aktivierung *ortho* zum Halo-Substituenten



aus: Ruijter et al., *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3821

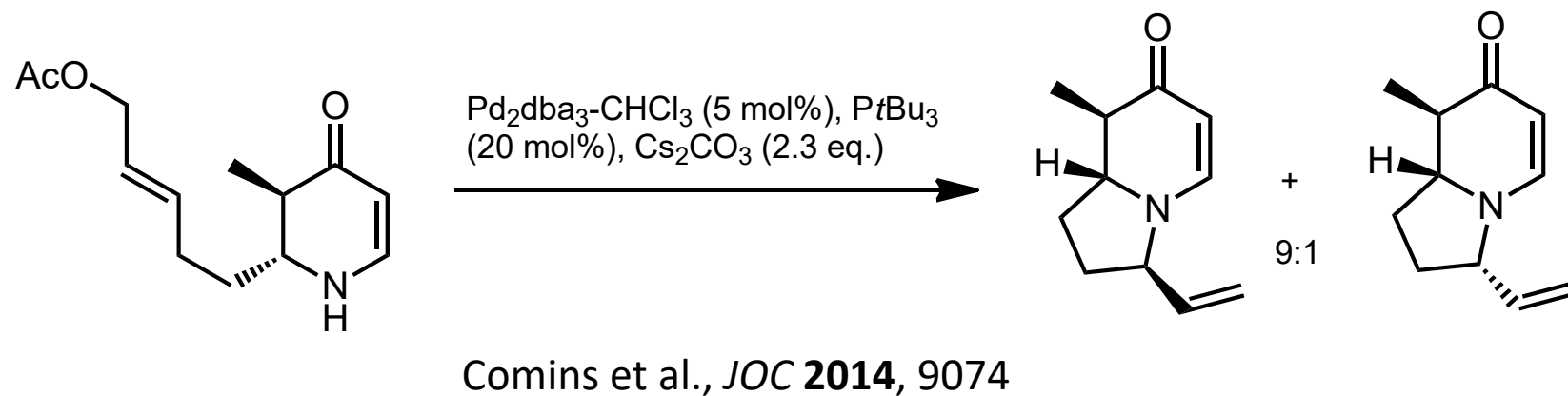
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.7. Tsuji-Trost-Reaktion



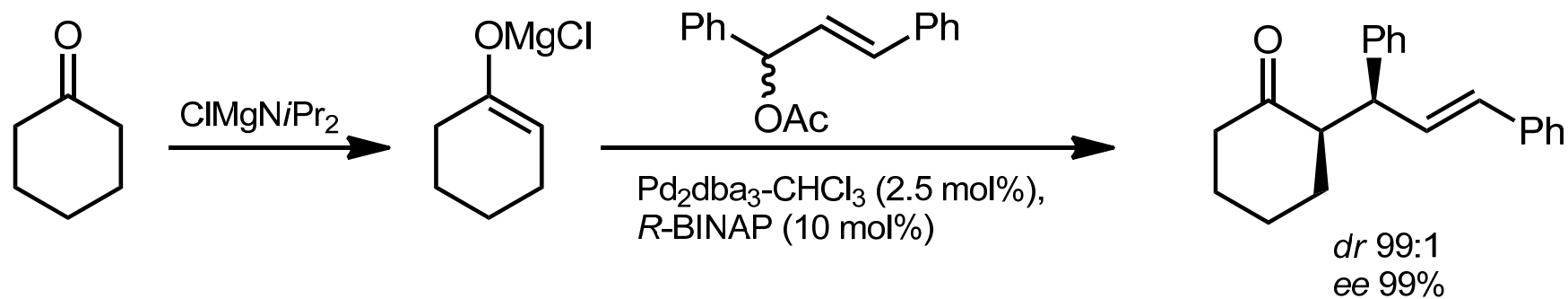
Highlight.
Braun, *ACIE* **2006**, 6952.

Retention der Konfiguration
durch doppelte Inversion

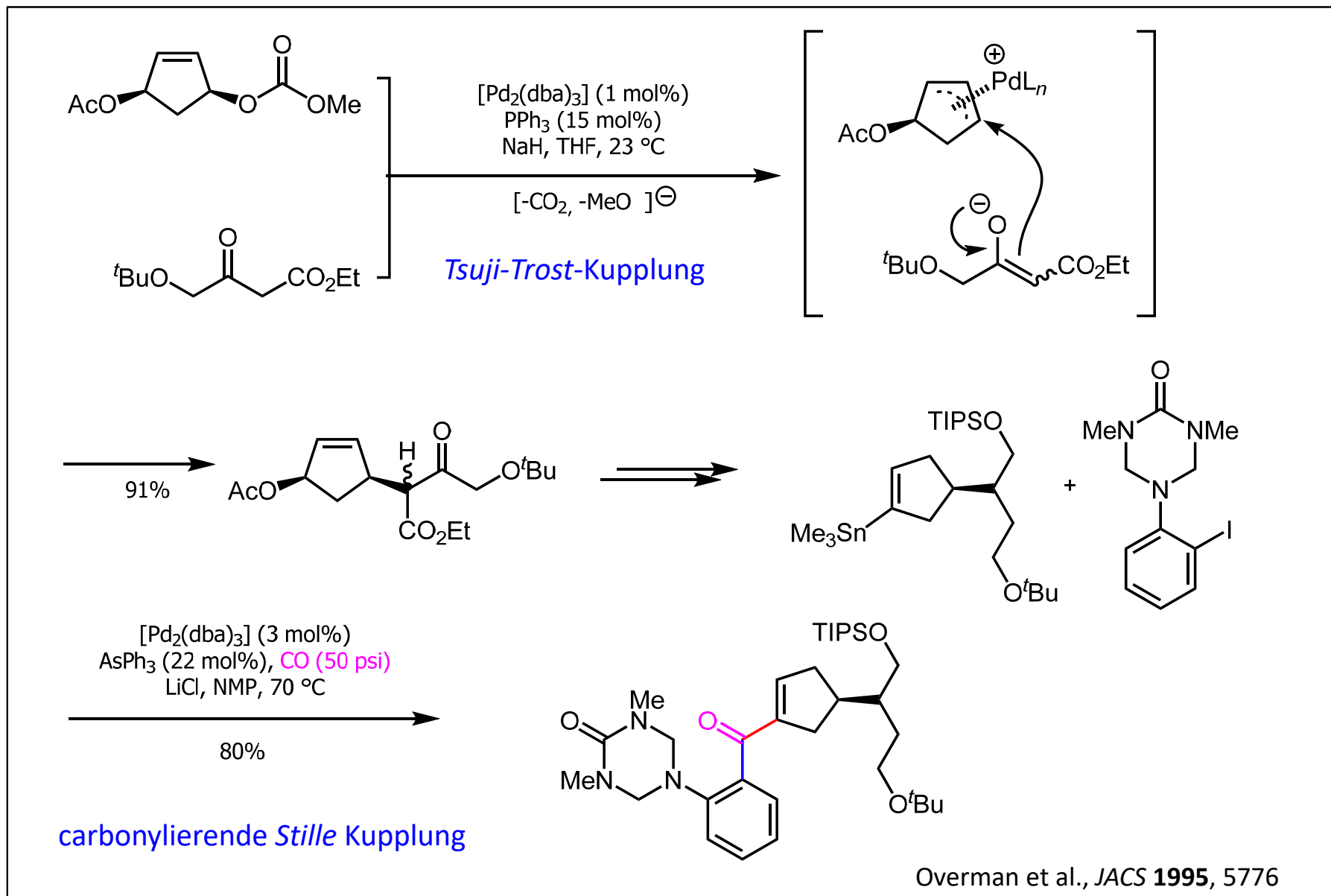
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.7. Tsuji-Trost-Reaktion



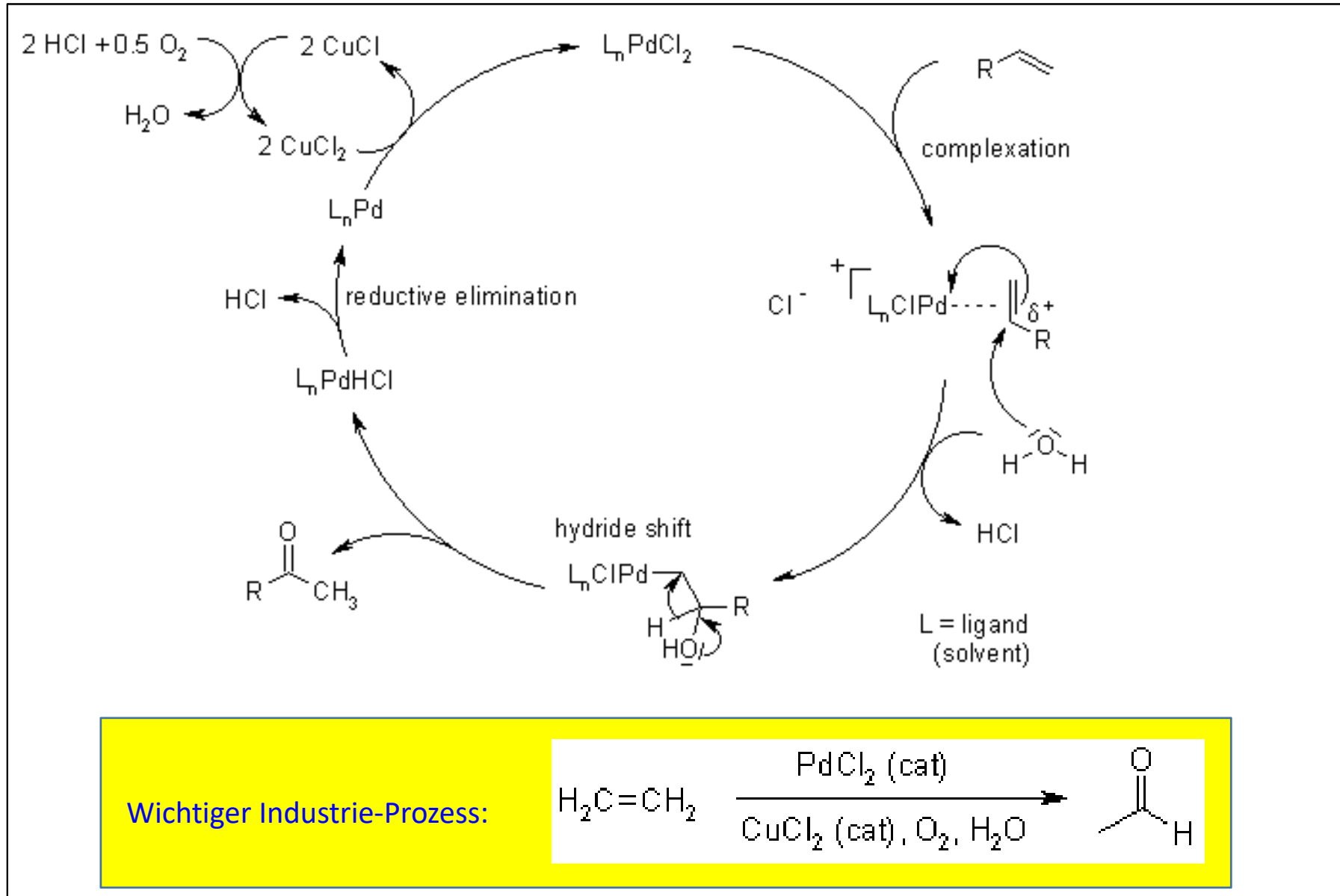
Diastereoselektive und enantioselektive Allylierung eines Cyclohexanon-Enolats:



B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.7. Tsuji-Trost-Reaktion

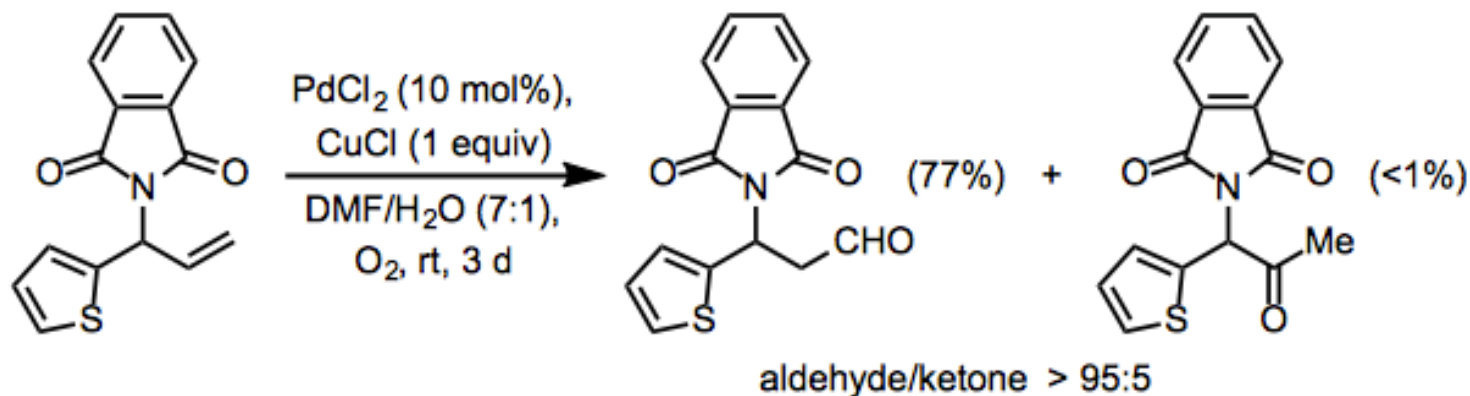
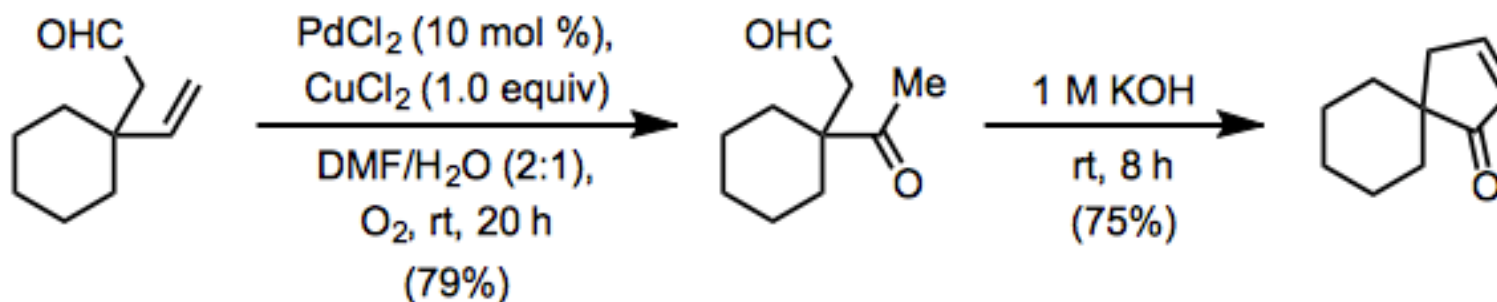


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.8. Wacker-Oxidation

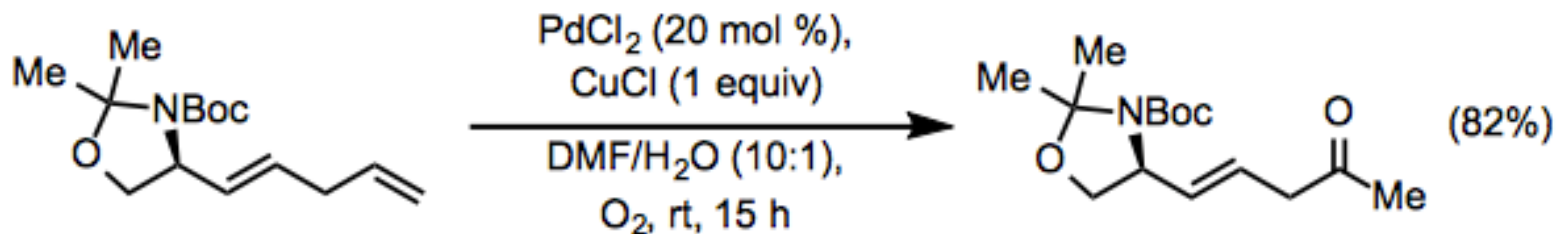


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.8. Wacker-Oxidation

Wacker-Oxidation:

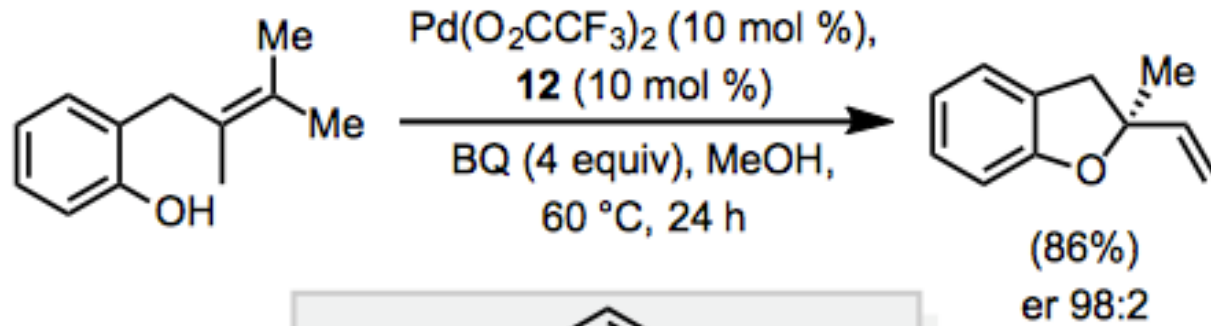


Terminale Alkene reagieren schneller als internale; trisubstituierte Alkene reagieren nicht.

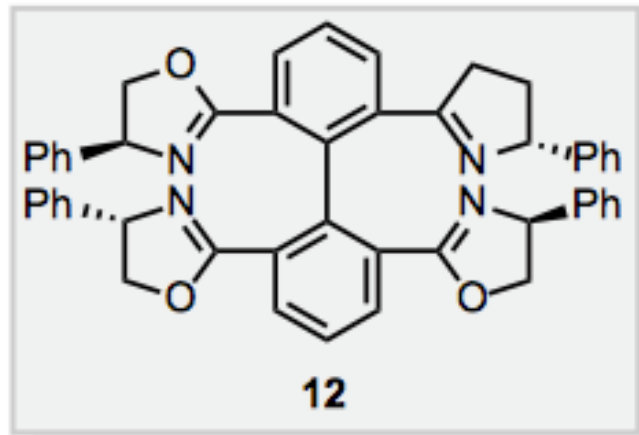


B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.8. Wacker-Oxidation

Wacker-Zyklisierung, sogar enantioselektiv:

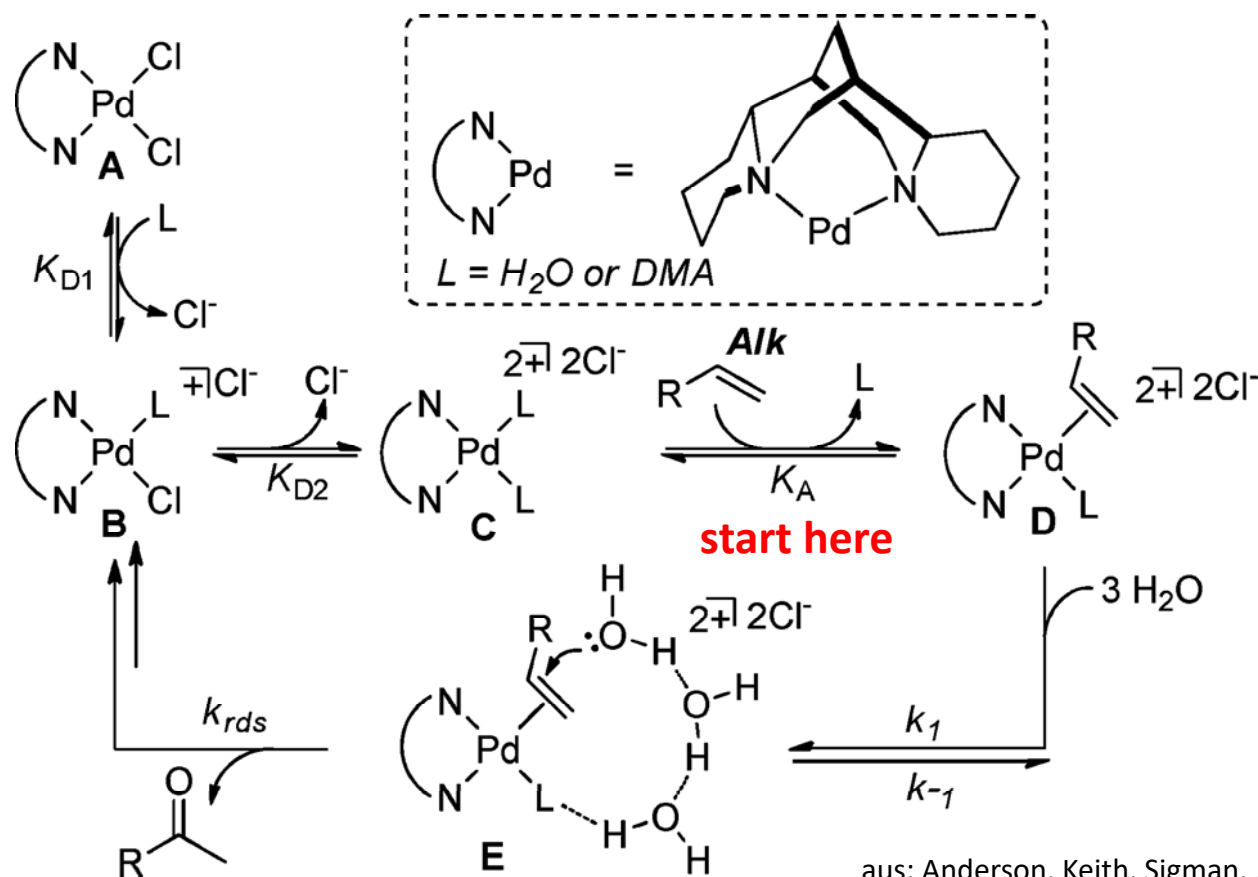
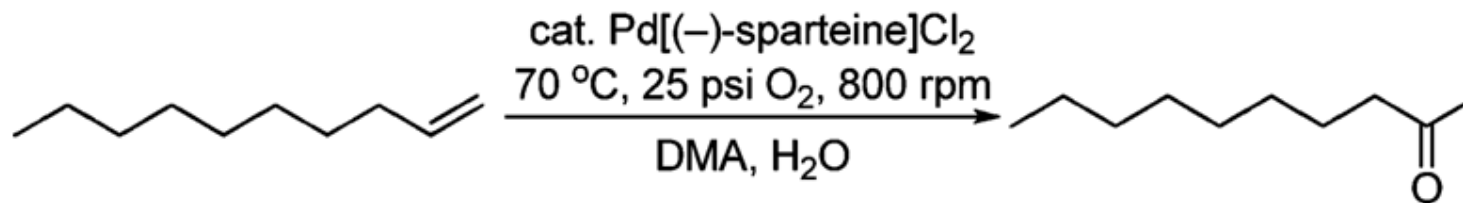


BQ: *p*-Benzochinon



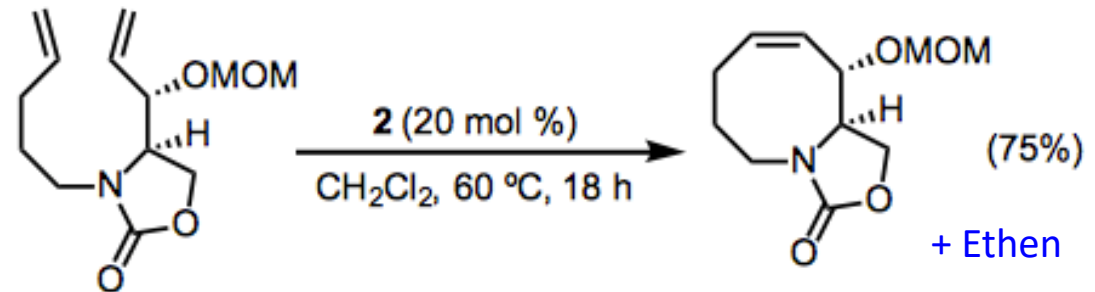
B. Pd-katalysierte Reaktionen - B.8. Wacker-Oxidation

Kupfer-freie Wacker-Oxidation:

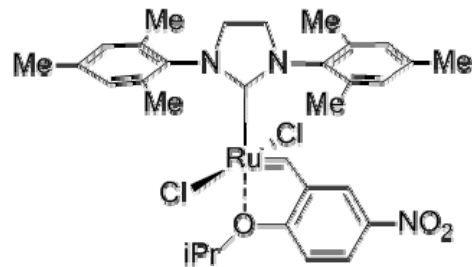


C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

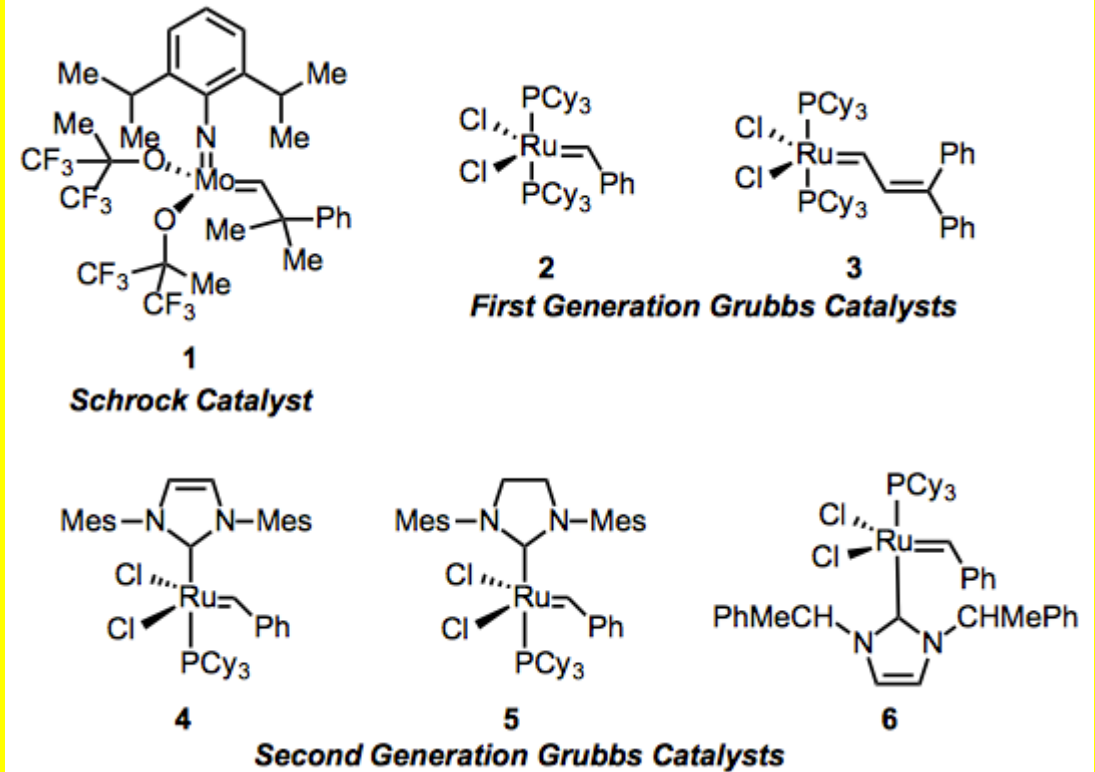
Ringschlussmetathese:



Katalysatoren:

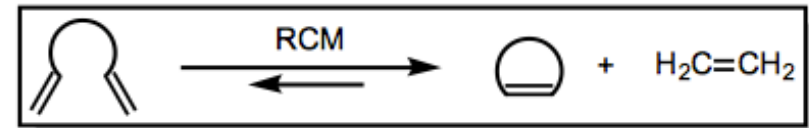


Grela-Kat. (nicht nitriert:
Grubbs-Hoveyda-Kat.)

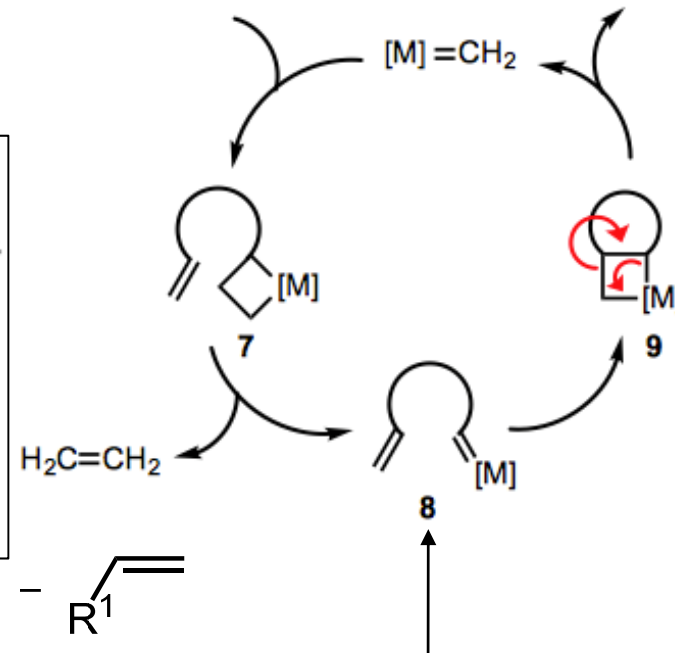
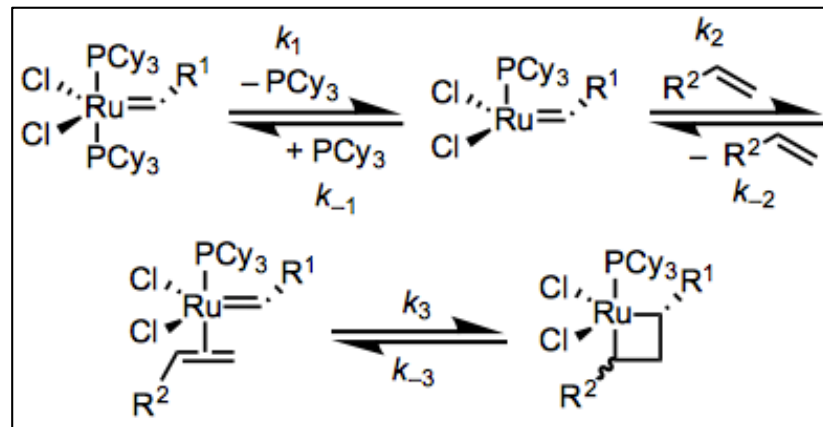


C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

Mechanismus der Ringschlussmetathese:

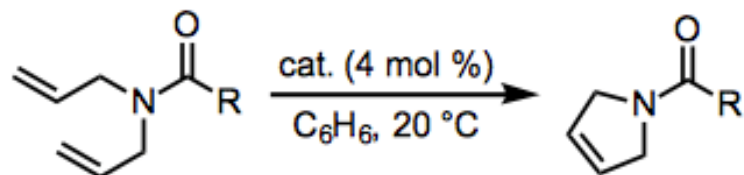


Bildung des Ruthenacyclobutan-Intermediats:



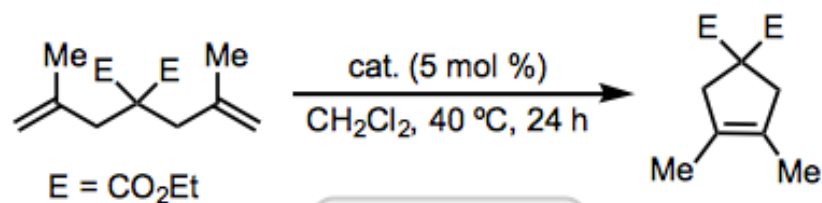
C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

RCM besonders geeignet zur Synthese von 5- und 6-gliedrigen Ringen:



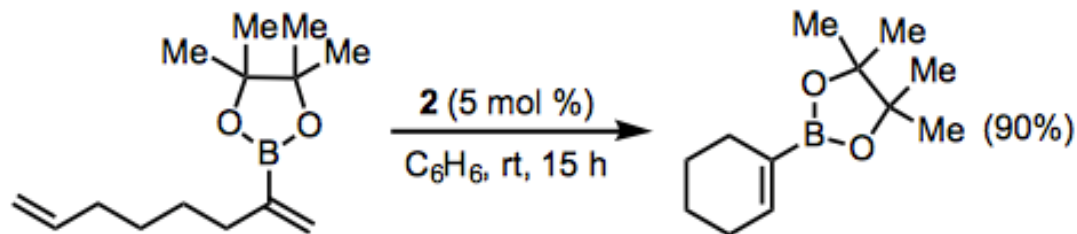
R	Cat.	Time	Yield (%)
CF ₃	1	15 min	83
CF ₃	3	1 h	93
<i>t</i> -BuO	3	1 h	91

Zur Synthese tetrasubstituierter Alkene kann der Schrock-Katalysator nötig werden:



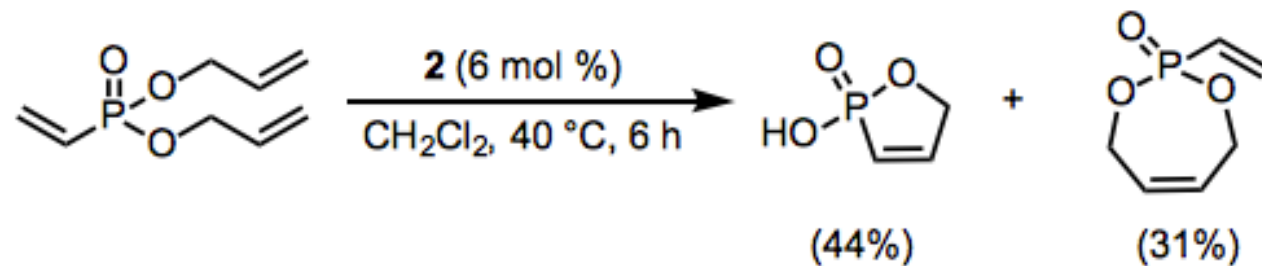
Cat.	Yield (%)
1	93
4	31
2	0

RCM gut kompatibel mit Boronsäureestern:

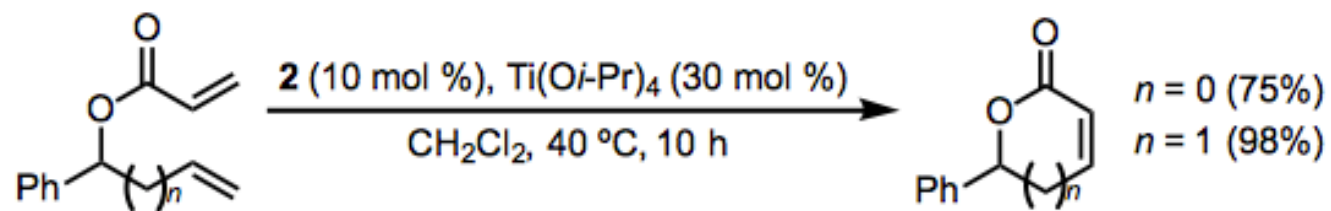


C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

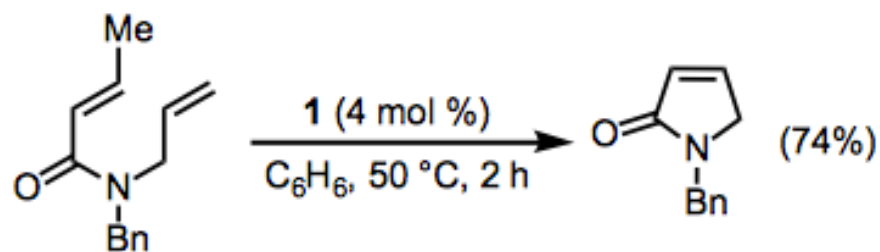
Konkurrenzexperiment:



Zusatz von Lewisäure beschleunigt Bildung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen:

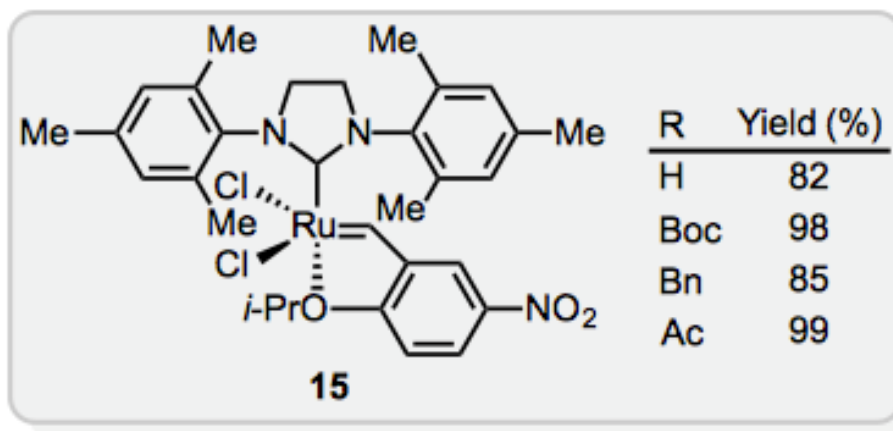
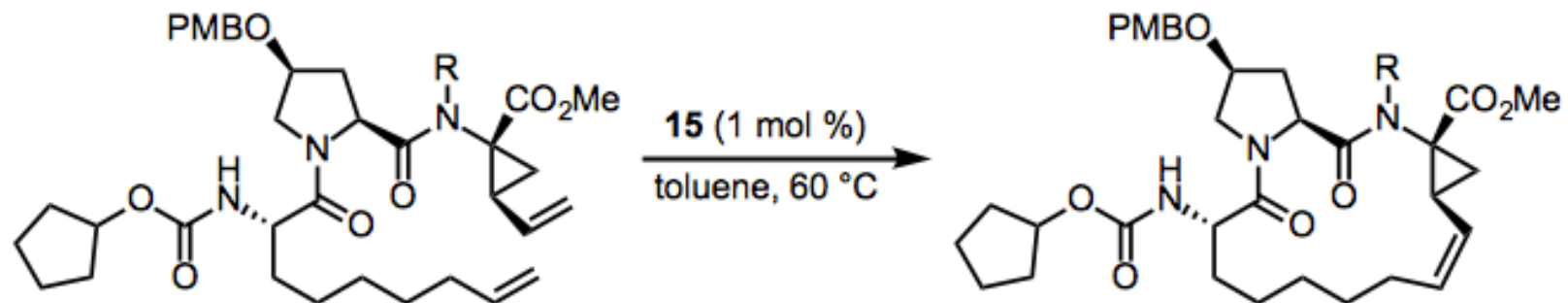


Amide (und Amine) müssen geschützt werden, da sonst Koordination an den Katalysator:



C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

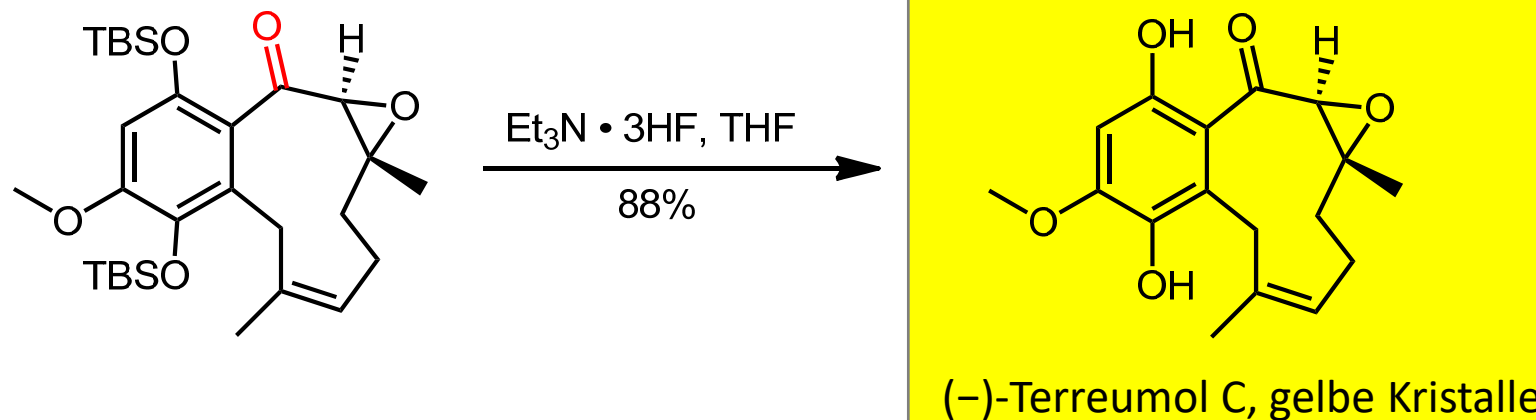
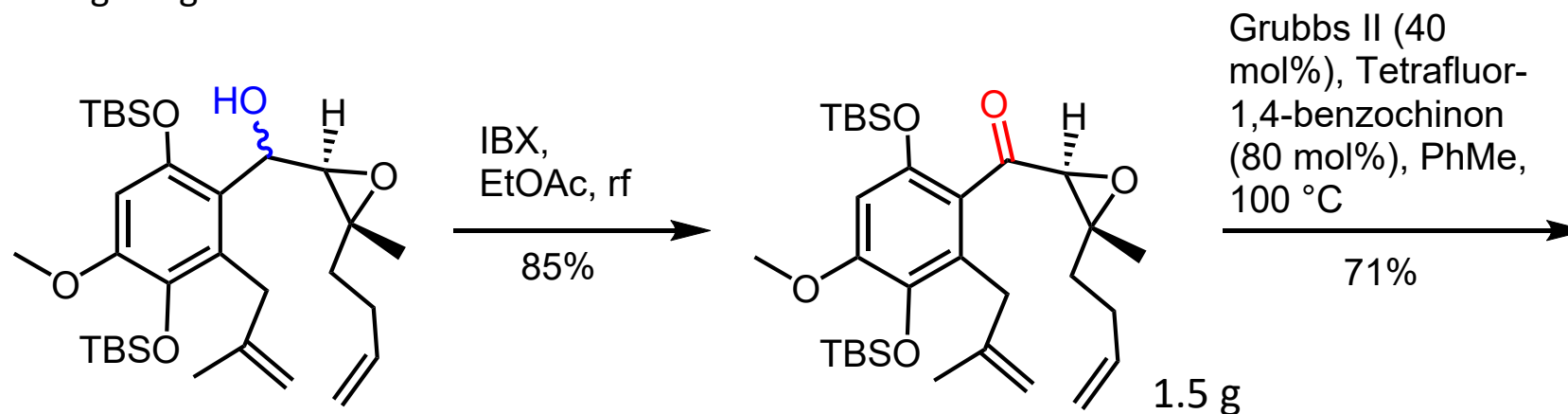
RCM in der Industrie: Synthese von BILN 2061 (Ciluprevir gegen Hepatitis C, Boehringer Ingelheim)



Ein Alkenylcyclopropan überlebt (PMB: *p*-Methoxybenzyl).

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

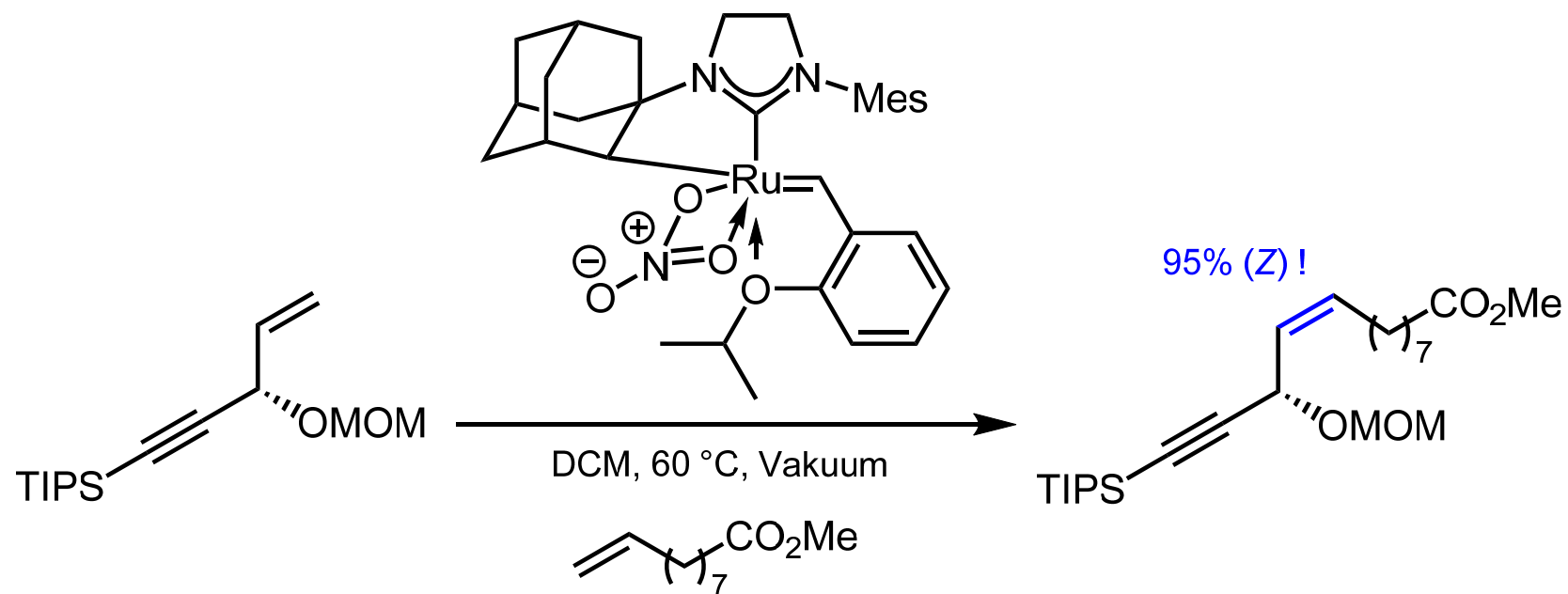
Hier gelang die RCM nur mit dem Keton:



Alex Frichert, P. G. Jones, TL, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**.

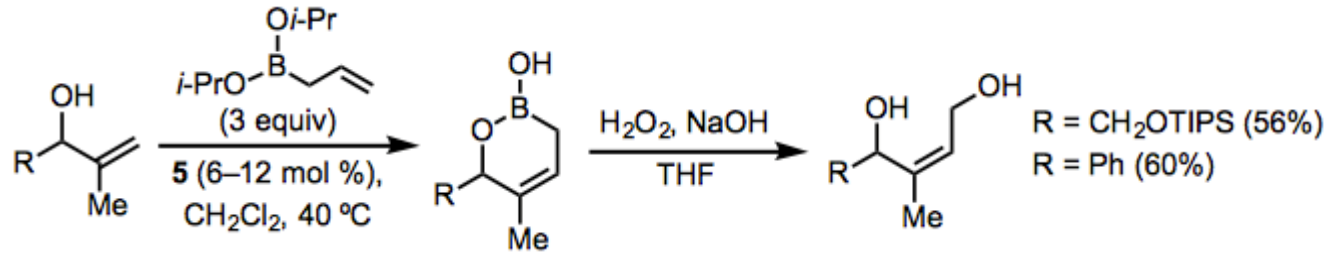
C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

(Z)-selektiver Kreuzmetathese-Katalysator

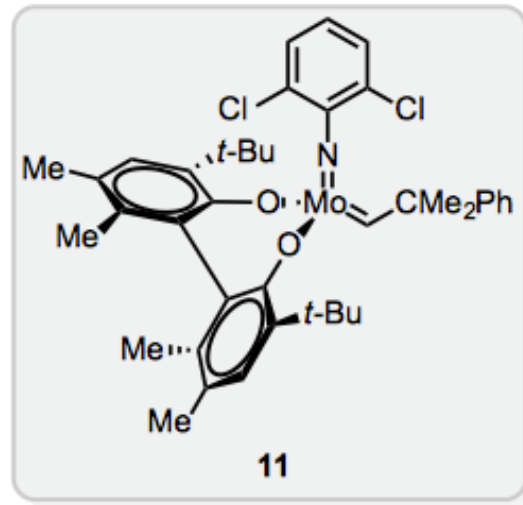
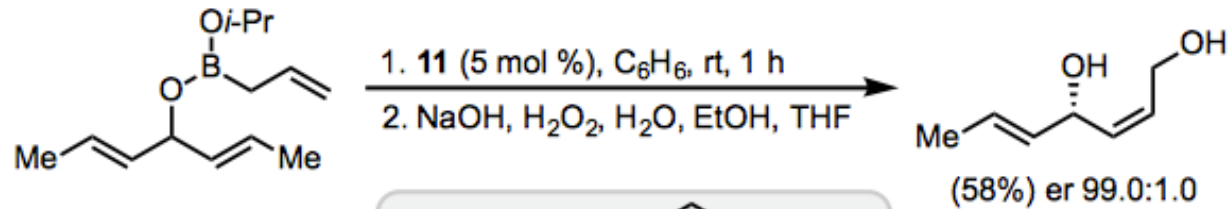


C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

Nicht-enantioselektive Ringschlussmetathese: zyklische Boronate als Vorstufen von Allylalkoholen



Enantioselective Ringschlussmetathese: ebenso



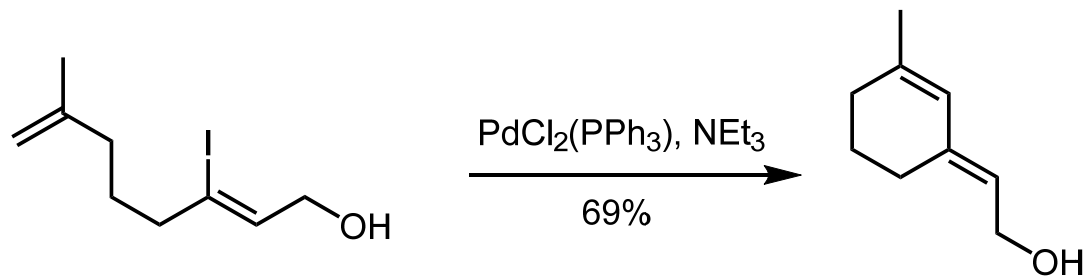
Schrock-Katalysator mit axialchiralem Liganden

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

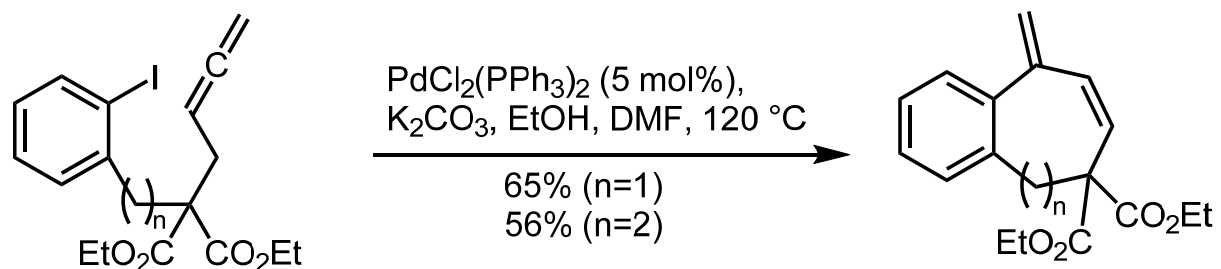
Alternativen zur Ringschlussmetathese

Zyklisierung durch Heck-Reaktionen:

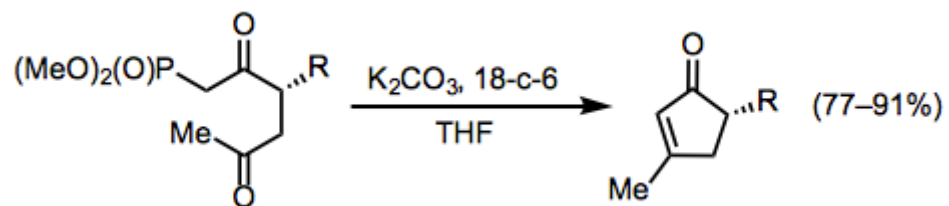
bei 6- und 7-Ringen *endo*-, bei 5-Ringen *exo*-Doppelbindung bevorzugt.



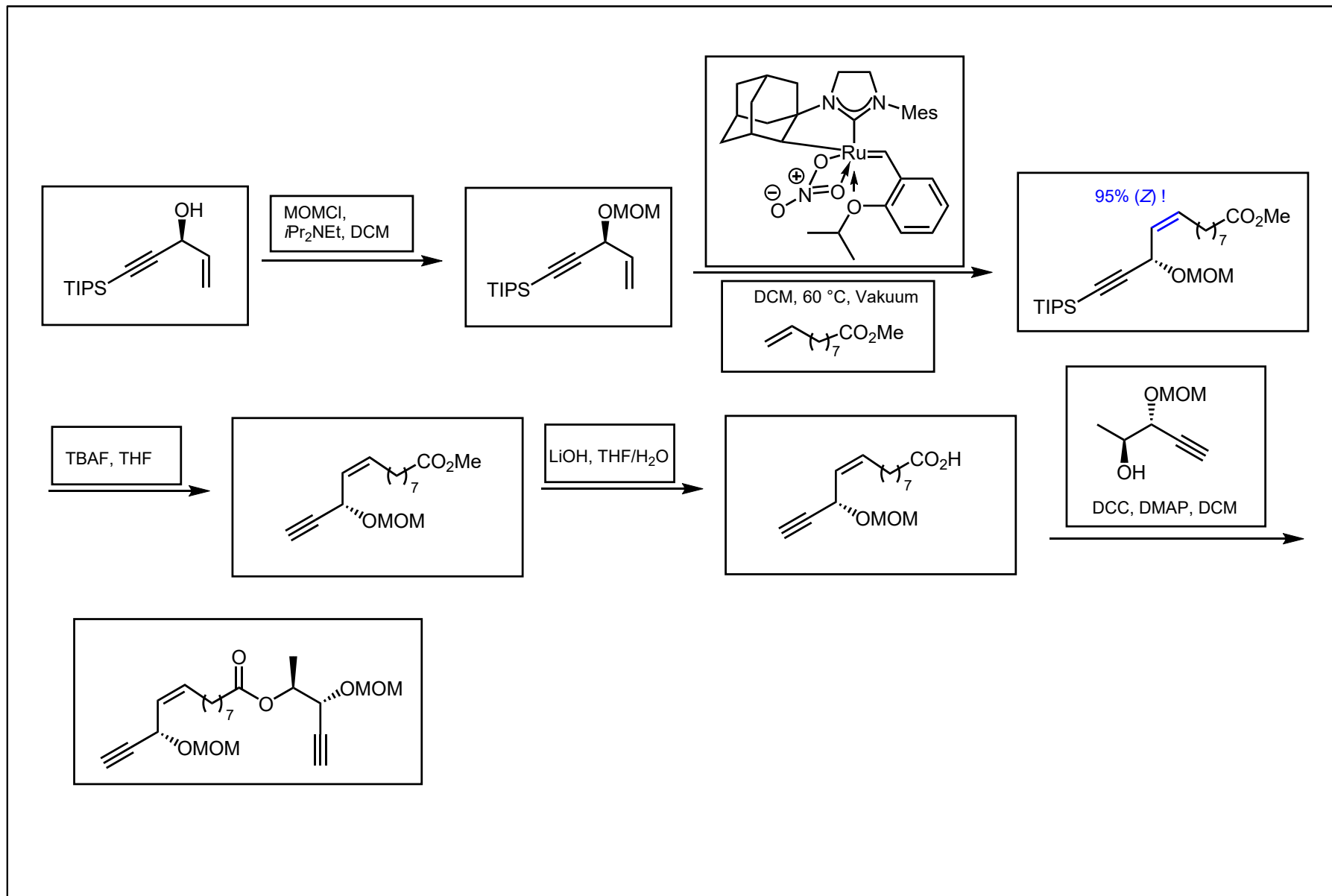
Carbopalladierung von Allenen:



HWE- häufiger als Wittig-Reaktion für Ringschlüsse eingesetzt:

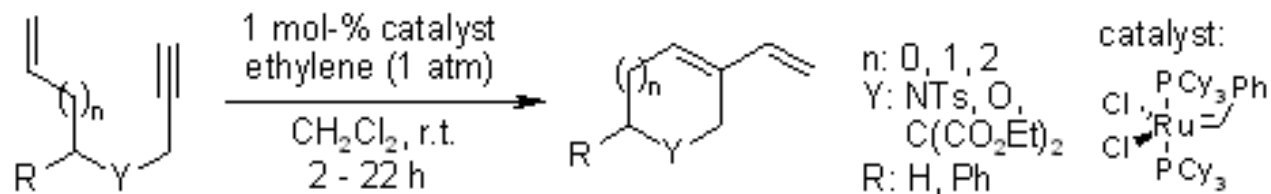


C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.1. Alkenmetathese

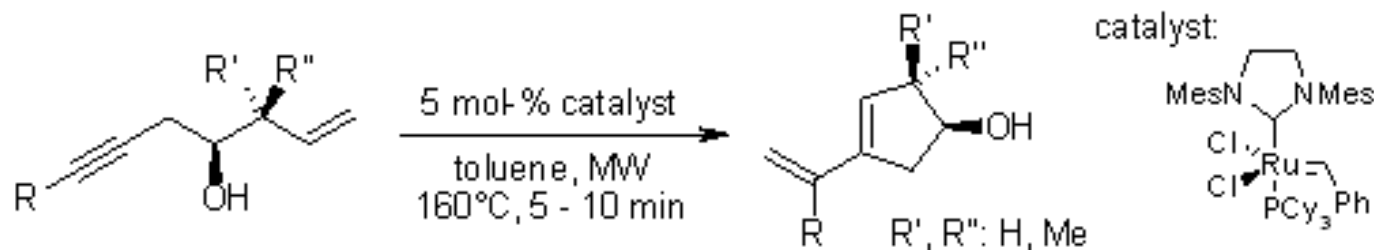


C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.2. Eninmetathese

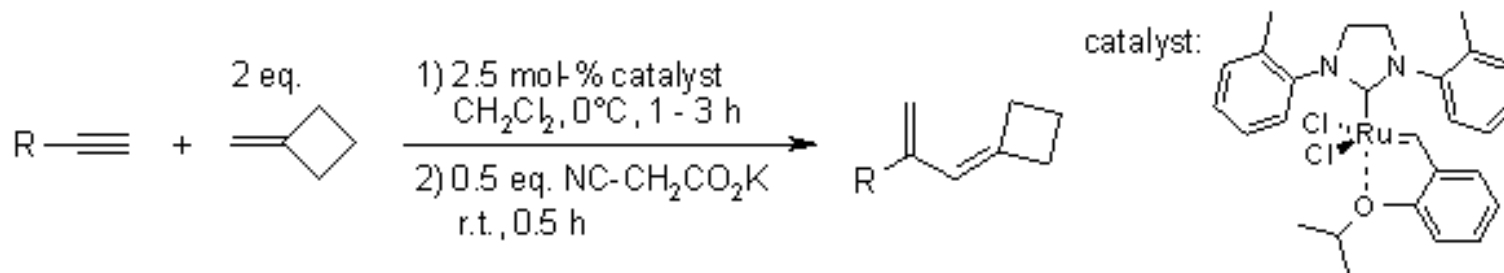
Enin-Metathese wird durch dieselben Katalysatoren wie die Alkenmetathese katalysiert.



M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, 6082



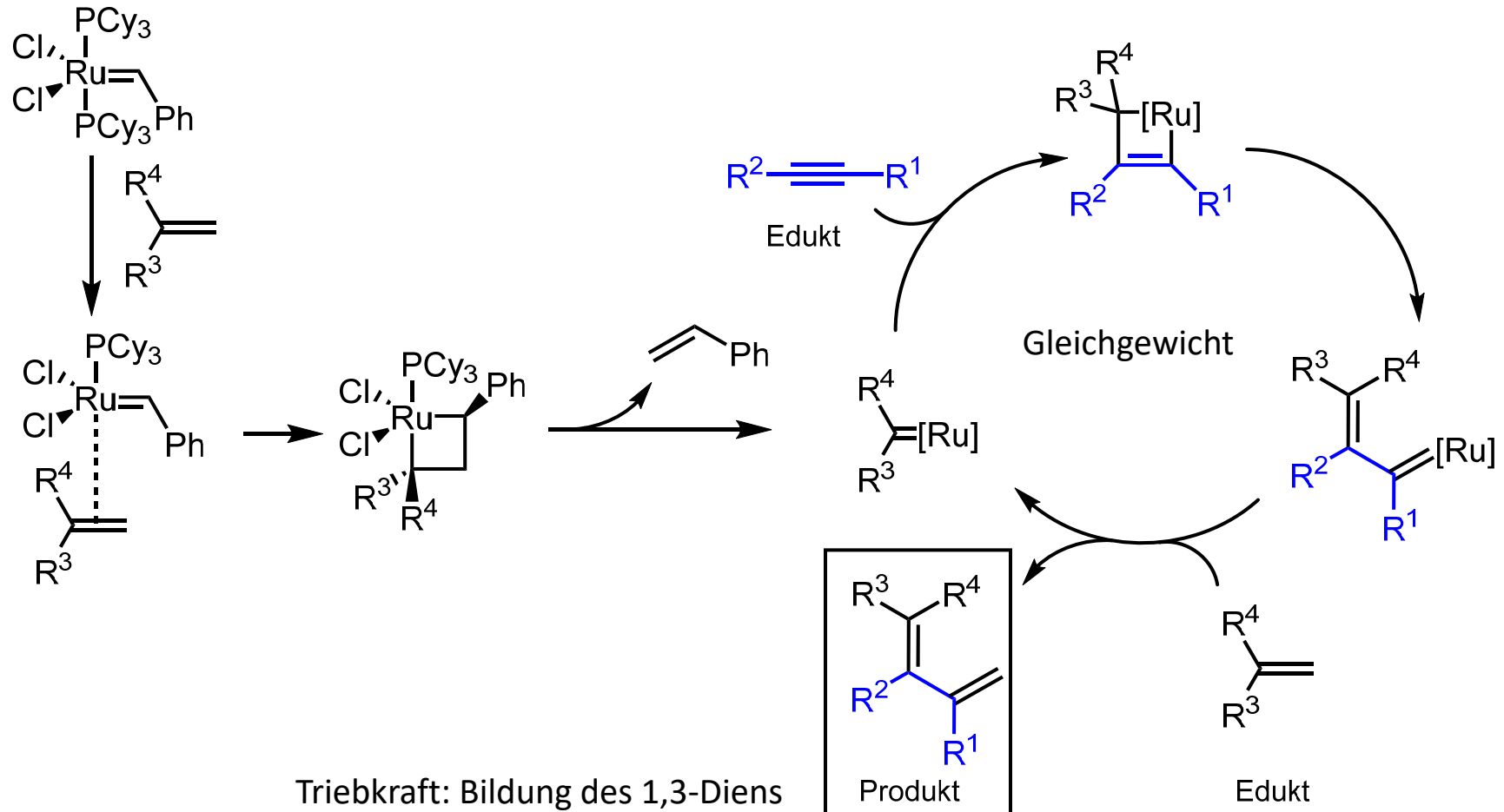
L. Wang, M. L. Maddess, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, 1822



D. A. Clark, B. S. Basile, W. S. Karnofel, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2008**, 4927

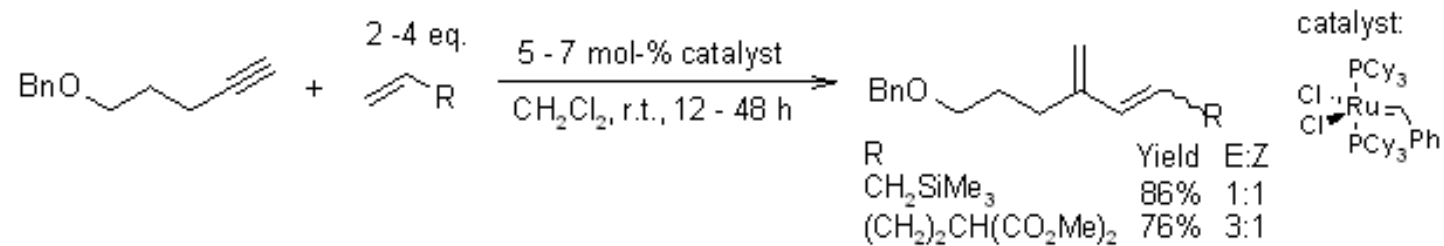
C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.2. Eninmetathese

Enin-Metathese: Mechanismus über Ruthenacyclobuten



C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.2. Eninmetathese

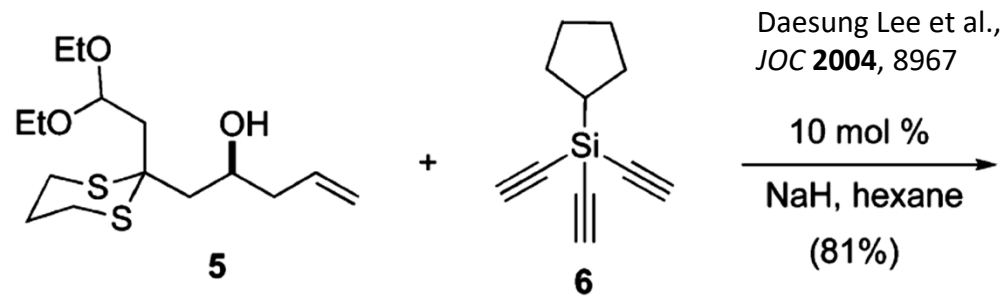
Enin-Metathese: wie die Alkenmetathese auch als Kreuzmetathese nutzbar



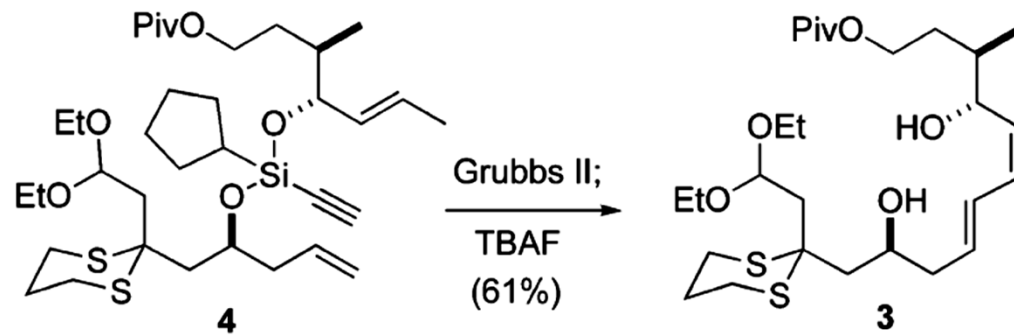
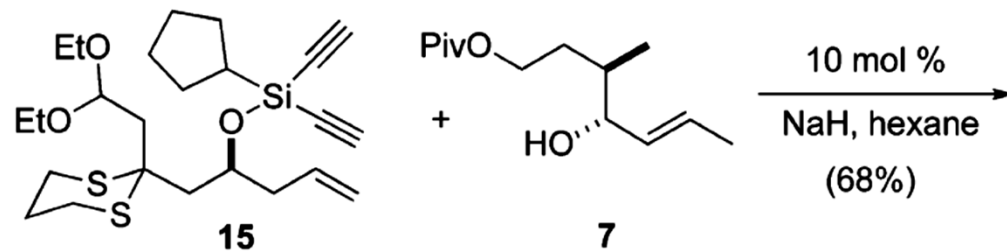
K. Tonogakia, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 2235

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.2. Eninmetathese

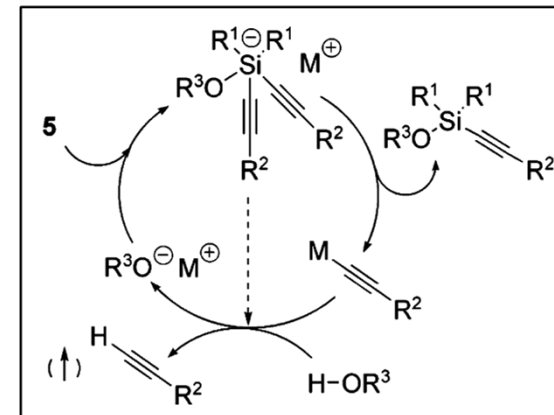
Aus der formalen Totalsynthese von (-)-Cochleamycin A (Daesung Lee et al., *OL* **2009**, 2916)



Daesung Lee et al.,
JOC **2004**, 8967



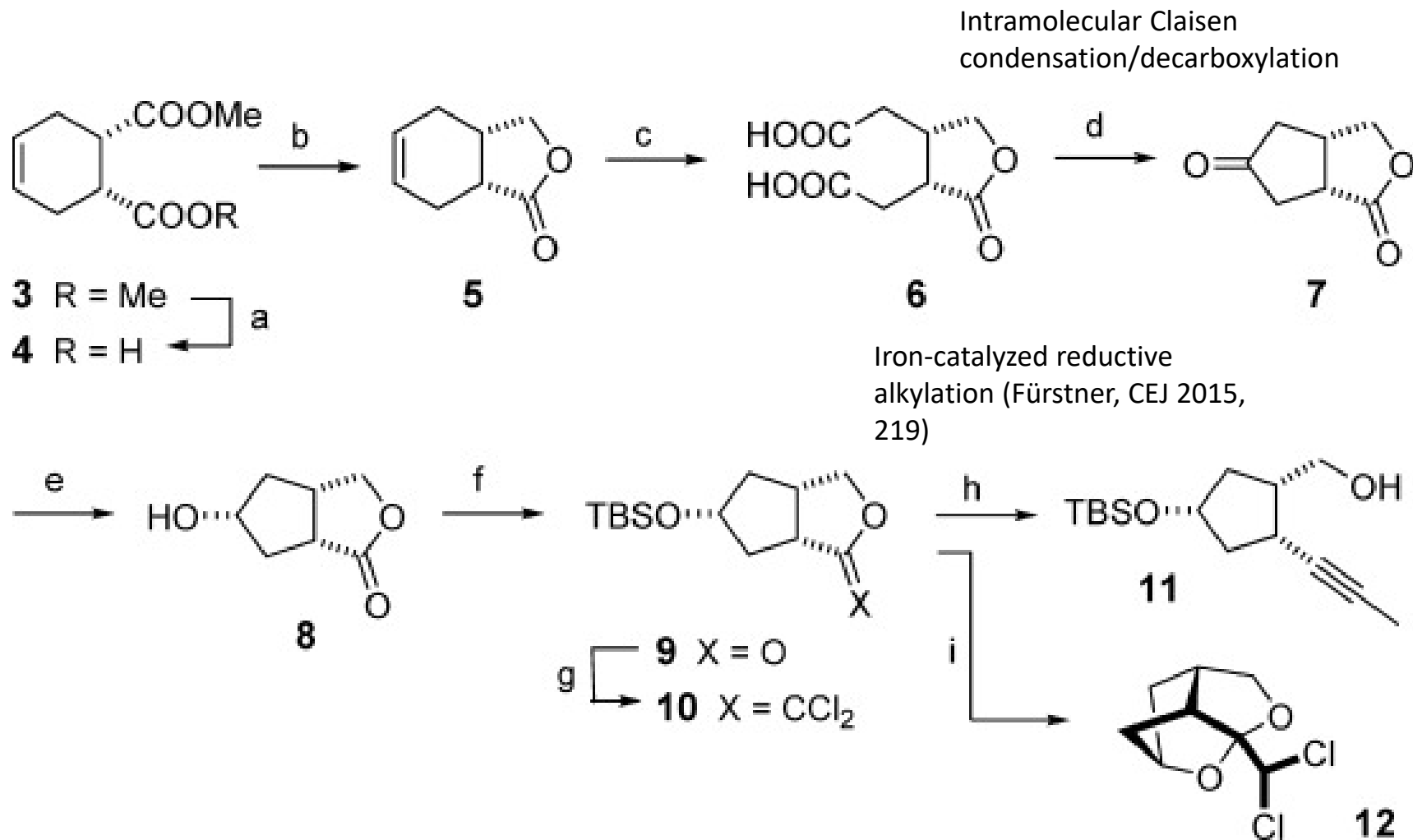
"schrittweise"
Silylschutzgruppe



Wie läuft dies ab?

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. (*E*)-selektive Hydrierung von Alkinen

Total synthesis of brefeldin A (Fürstner et al., *ACIE* **2015**, 3978)



C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. (*E*)-selektive Hydrierung von Alkinen

Total synthesis of brefeldin A (Fürstner et al., *ACIE* **2015**, 3978)

a) pig liver esterase, aq. phosphate buffer, pH 7.1, 94 % (75 g scale);

b) LiBH₄, THF, 0 °C → RT, then HCl, 98 % (*ee*=96 %, 28 g scale);

c) KMnO₄, aq. acetone, 0 °C → RT, 71 % (27 g scale) or 97 % (280 mg scale);

d) i) Ac₂O, 130 °C; ii) K₂CO₃, THF, 60 °C, 73 % (1 g scale) or 56 % (10 g scale);

e) H₂ (1 atm), Pt/C (1.4 mol % Pt), EtOAc, NaOAc, 99 % (4 g scale);

f) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 98 % (7 g scale);

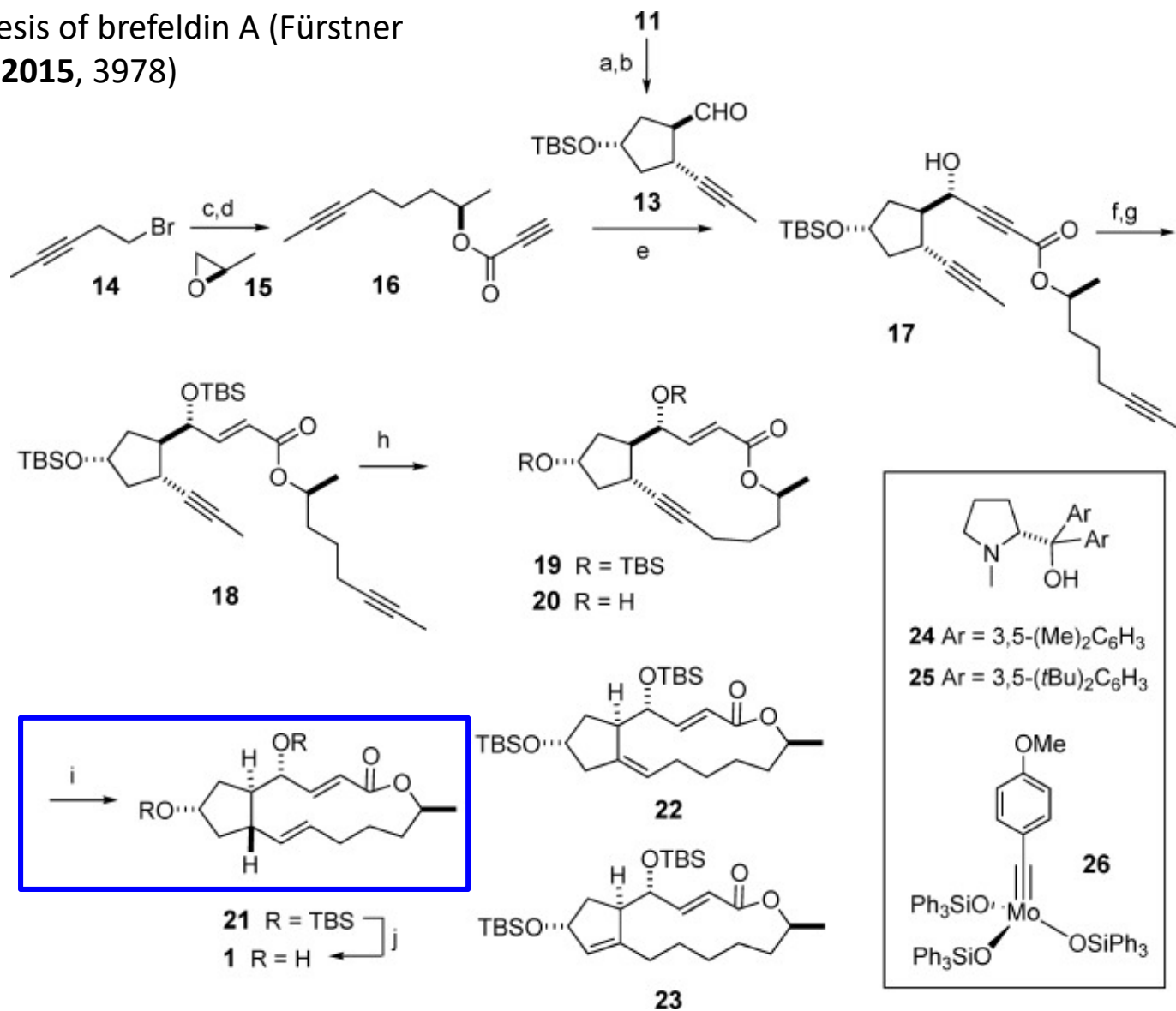
g) CCl₄, PPh₃, THF, reflux;

h) MeLi, Fe(acac)₃ (10 mol %), 1,2-phenylenediamine (25 mol %), Et₂O, 0 °C, 55 % (over both steps, 3 g scale);

i) ultrasonication of crude **10**, CH₂Cl₂, 64 % (4.6 g scale); acac=acetylacetonate;
TBS=*tert*-butyldimethylsilyl; Tf=trifluoromethanesulfonyl.

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. (*E*)-selektive Hydrierung von Alkinen

Total synthesis of brefeldin A (Fürstner et al., *ACIE* **2015**, 3978)



C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. (E)-selektive Hydrierung von Alkinen

a) Dess–Martin periodinane, pyridine, CH₂Cl₂, 89 % (2 g scale);

b) K₂CO₃, MeOH, 88 % (2 g scale);

c) i) activated Mg, THF, 0 °C; ii) CuCN (10 mol %), **15**, -78 °C, 88 % (3.6 g scale);

d) propiolic acid, DIAD, PPh₃, THF, 0 °C, 66 % (1.2 g scale);

e) Me₂Zn, **25** (27 mol %), toluene, 66 % (2 g scale, d.r.>95:5);

f) Red-Al, THF, -78 °C, 93 % (2 g scale);

g) TBSOTf, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C, 93 % (1.3 g scale);

h) **26** (5 mol %), toluene, MS 5 Å, 80 °C, 67 % (1.25 g scale);

i) H₂ (30 atm), [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ (5 mol %), CH₂Cl₂, **21** (56 %, 1.15 g scale)+**22/23** (ca. 20 %);

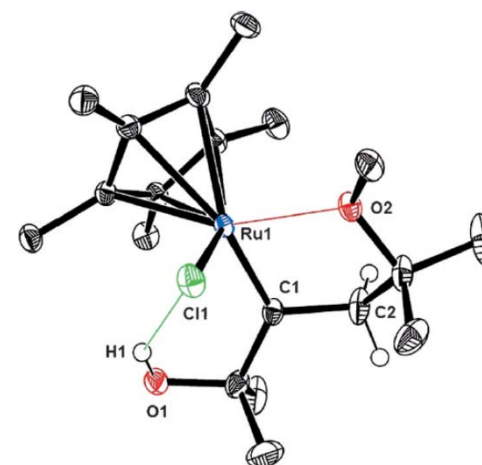
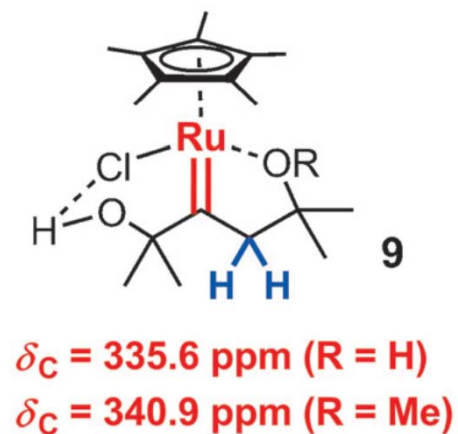
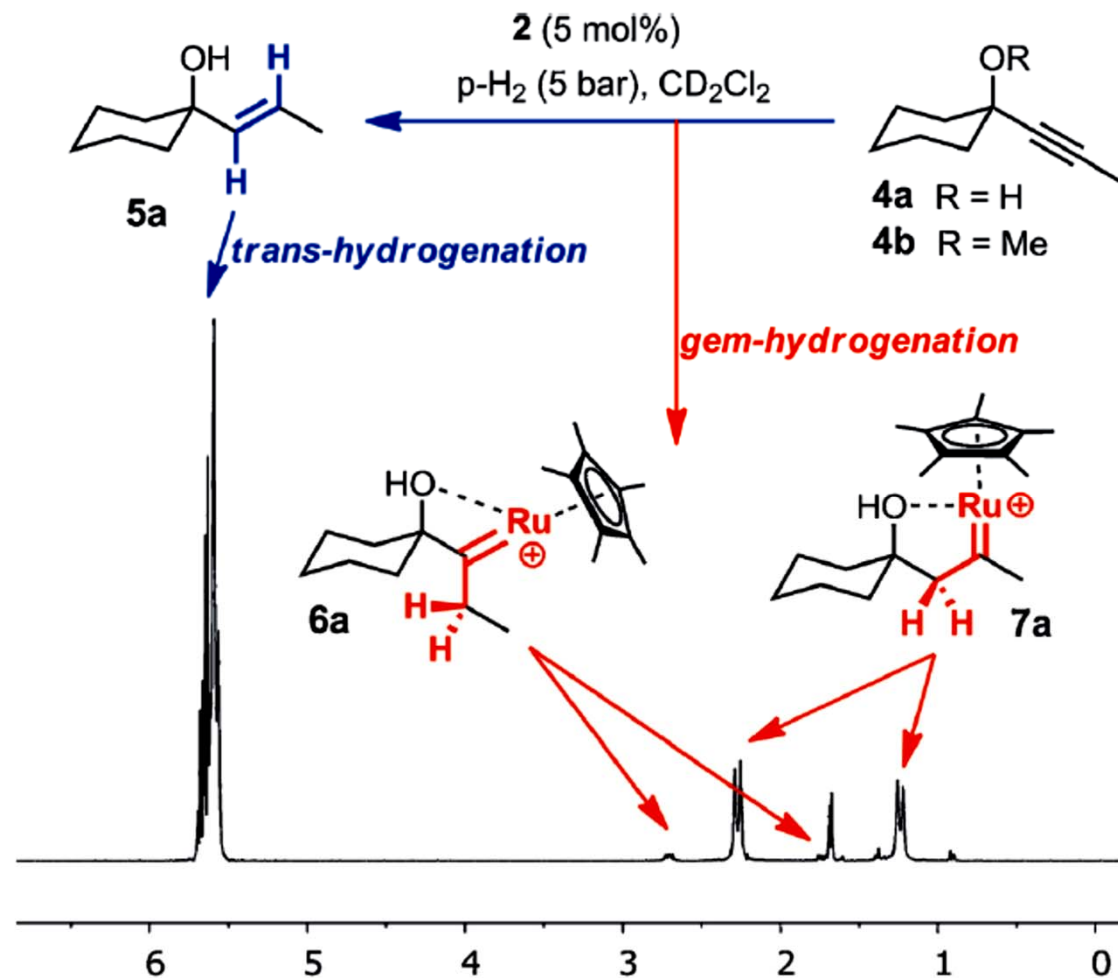
j) aq. HCl, THF, 94 %;

Cp* = pentamethylcyclopentadienyl; DIAD = di-isopropyl azodicarboxylate; MS = molecular sieves; Red-Al = sodium bis(2-methoxyethoxy)-aluminum hydride.

Total synthesis of brefeldin
A (Fürstner et al., *ACIE*
2015, 3978)

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. (*E*)-selektive Hydrierung von Alkinen

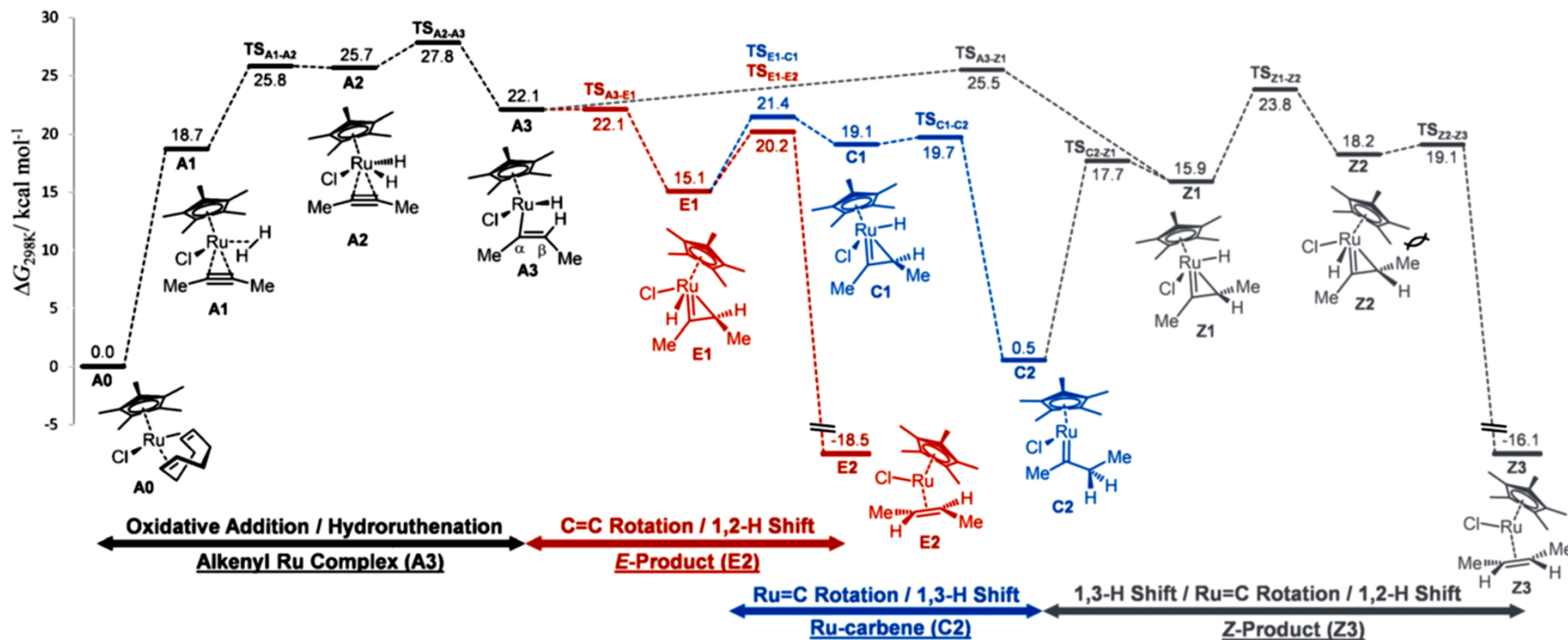
Fürstner et al., *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12608:



C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. (*E*)-selektive Hydrierung von Alkinen

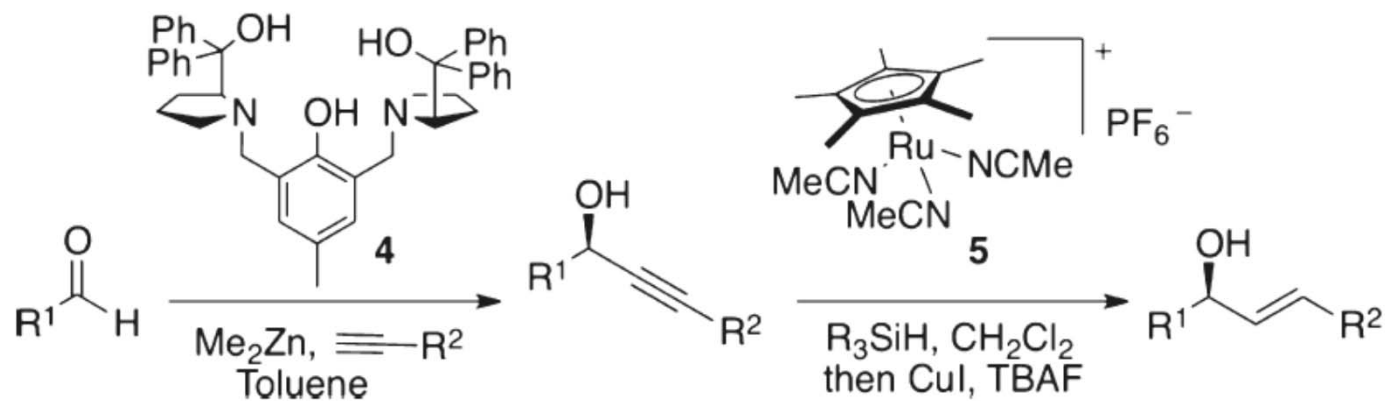
Do you really want to know the mechanism?

Fürstner et al., *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12608:



C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. (*E*)-selektive Hydrierung von Alkinen

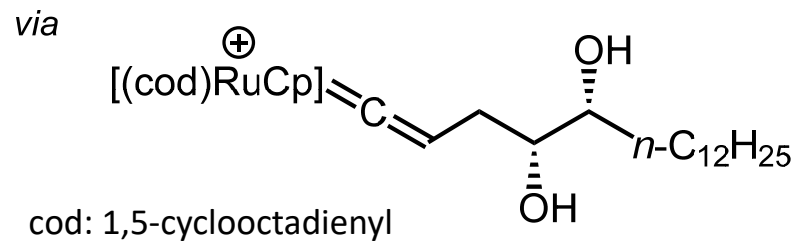
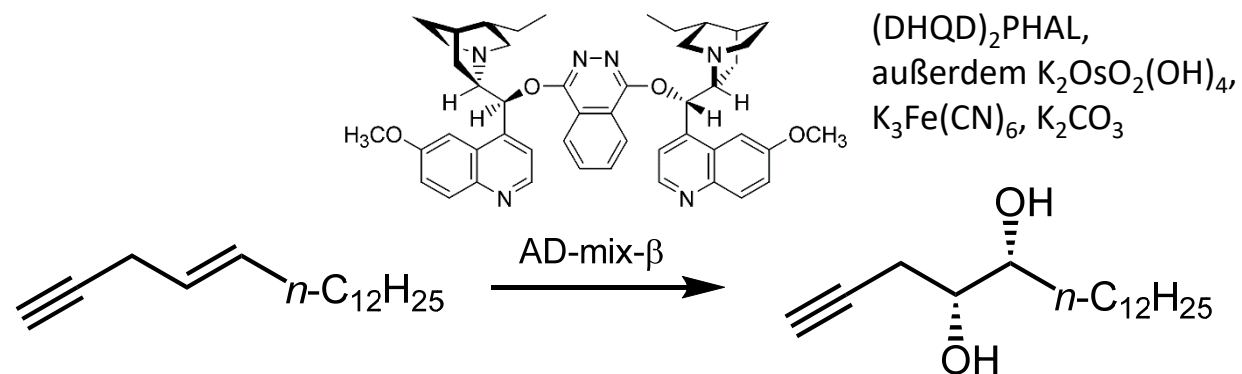
Hydrosilylierung



aus: Trost et al., *OL* **2012**, 1322

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

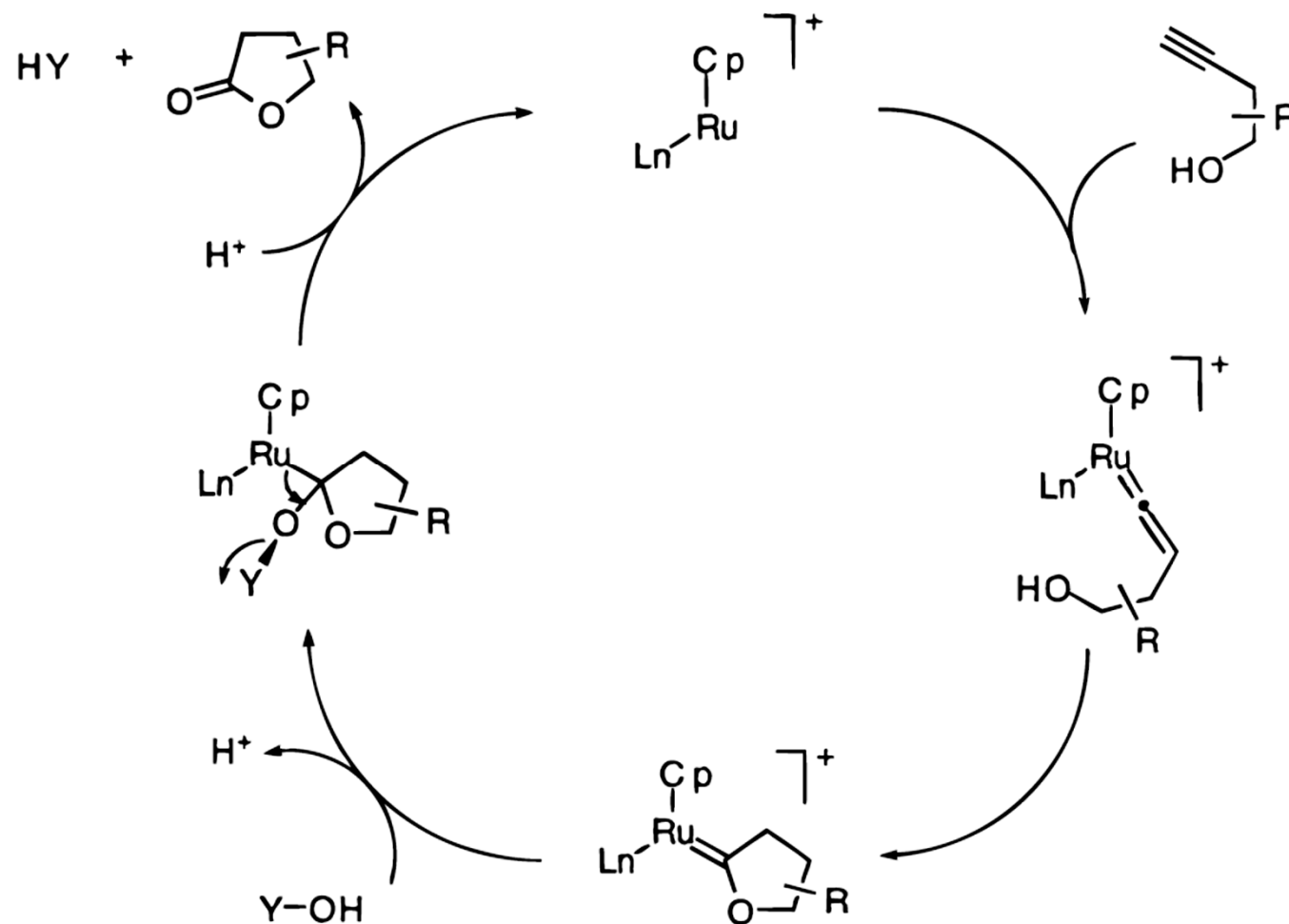
Synthese von (-)-Muricatacin durch Ru-katalysierte Cycloisomerisierung



aus: Trost et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 6630

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

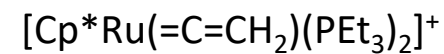
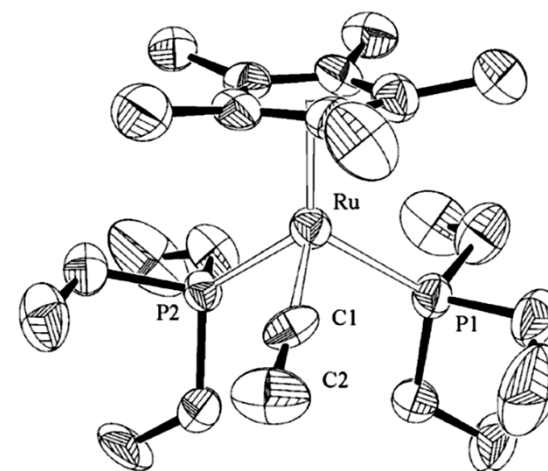
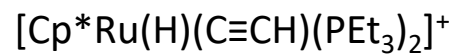
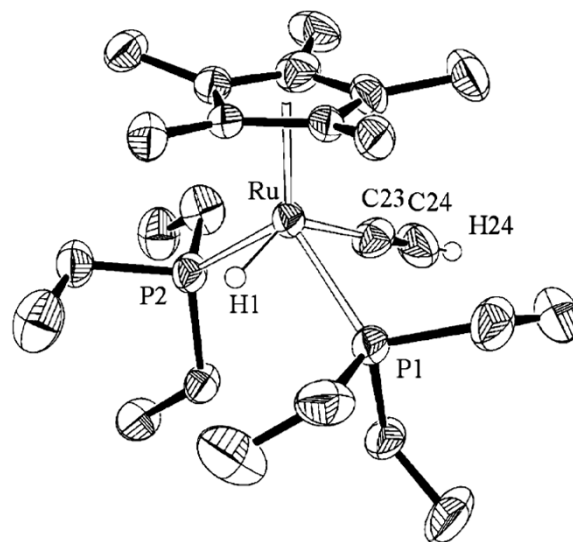
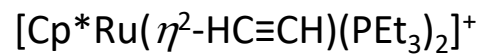
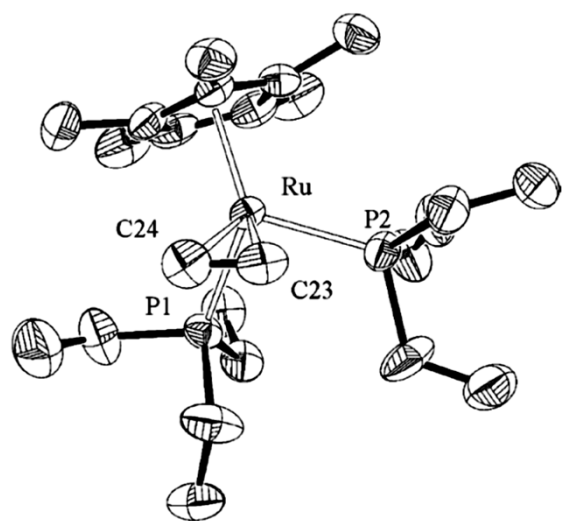
Mechanismus der Ru-katalysierten Cycloisomerisierung:
man verfolge die Oxidationstufen der C-Atome



Trost et al., *JACS* **1999**, 11680

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

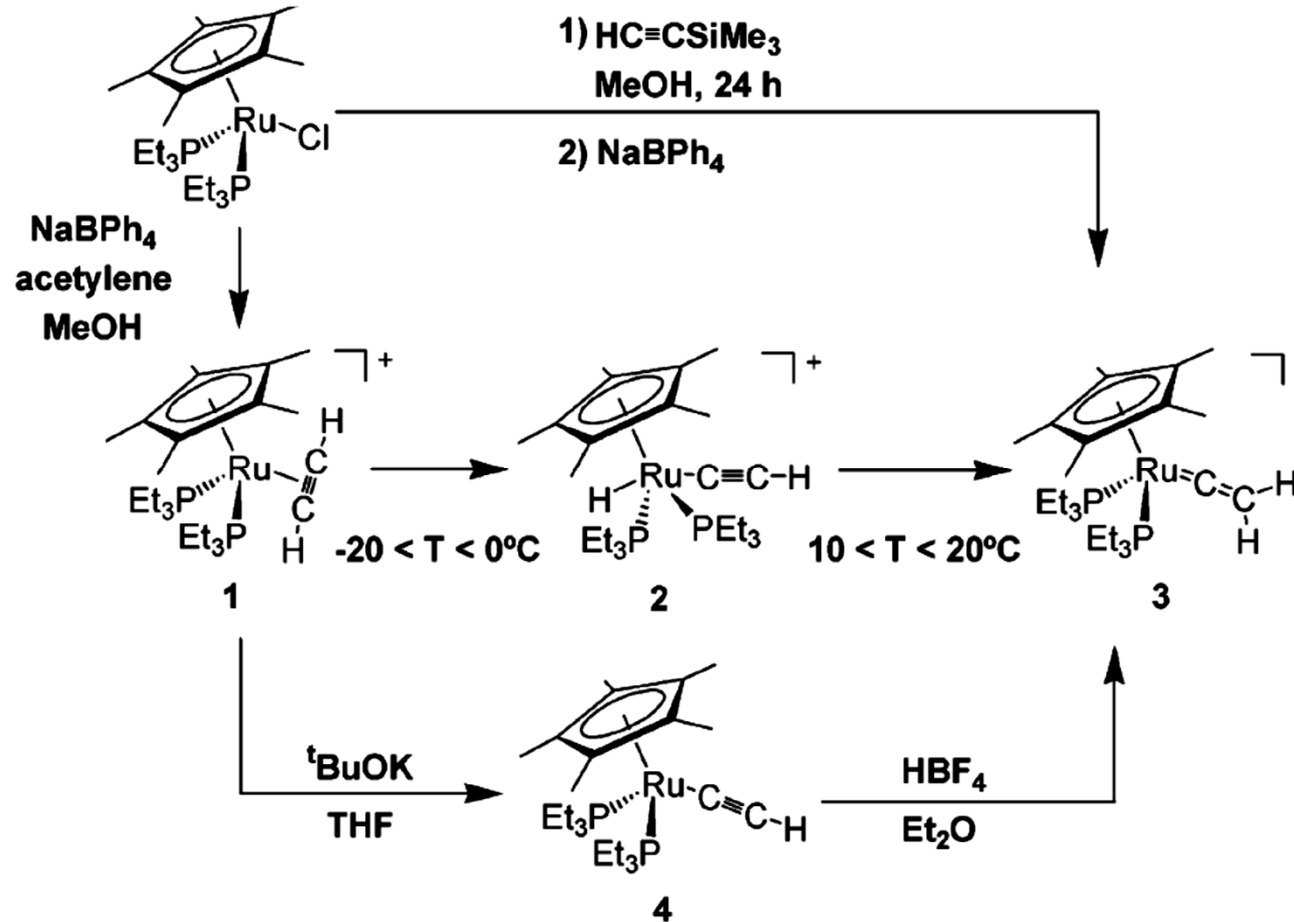
Röntgenstrukturanalysen des Alkin- π -Komplexes, Alkynyl-Hydrids und Vinyliden-Isomers



aus: Valerga et al., *JACS* **2003**, 3311

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

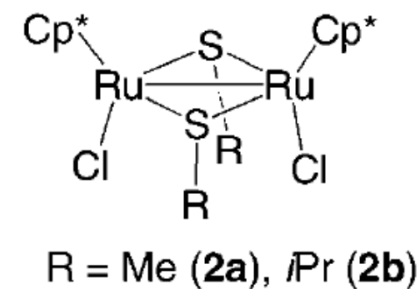
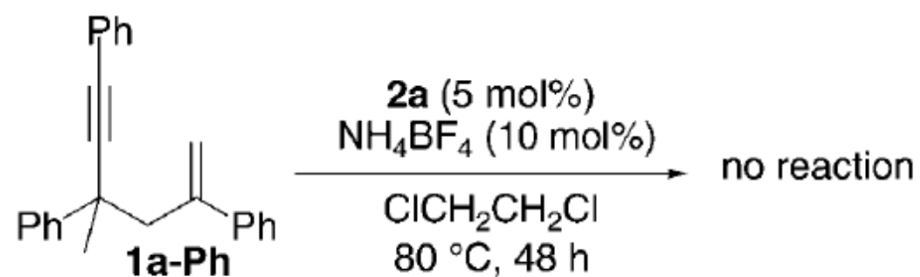
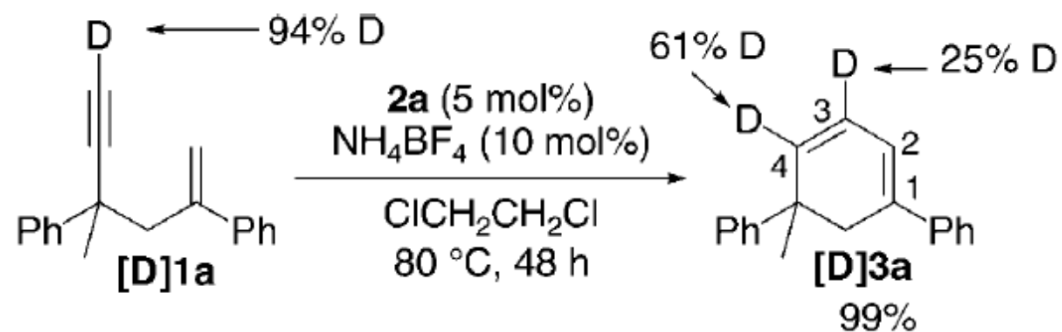
Röntgenstrukturanalysen des Alkin- π -Komplexes, Alkynyl-Hydrids und Vinyliden-Isomers



aus: Valerga et al., *JACS* **2003**, 3311

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

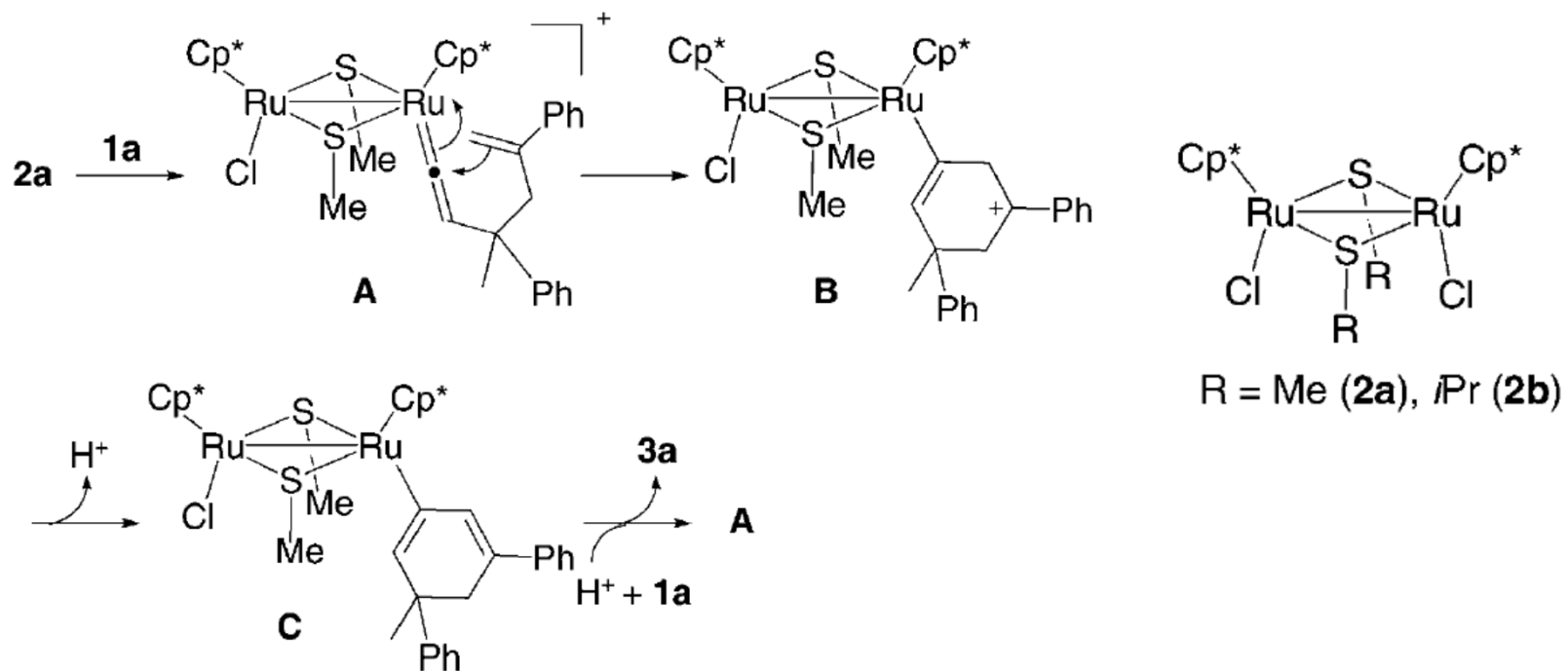
1,3-Cyclohexadiene aus 1,5-Eninen



aus: Nishibayashi et al., *ACIE* **2009**, 2534

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenyliden-Komplexe

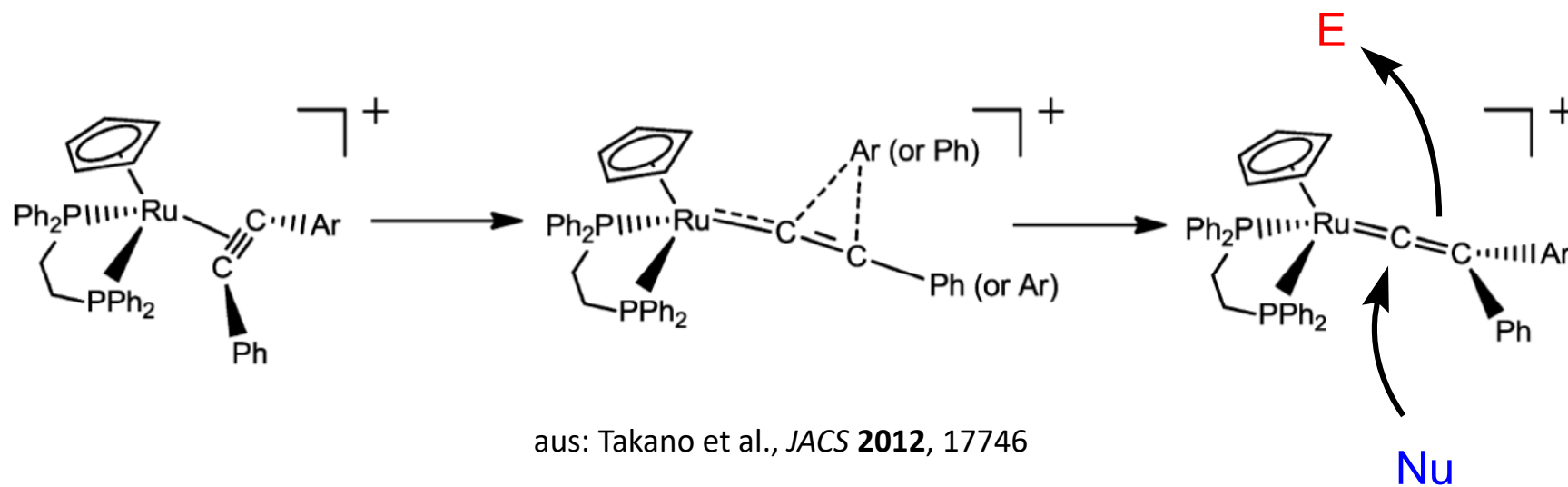
1,3-Cyclohexadiene aus 1,5-Eninen



aus: Nishibayashi et al., *ACIE* **2009**, 2534

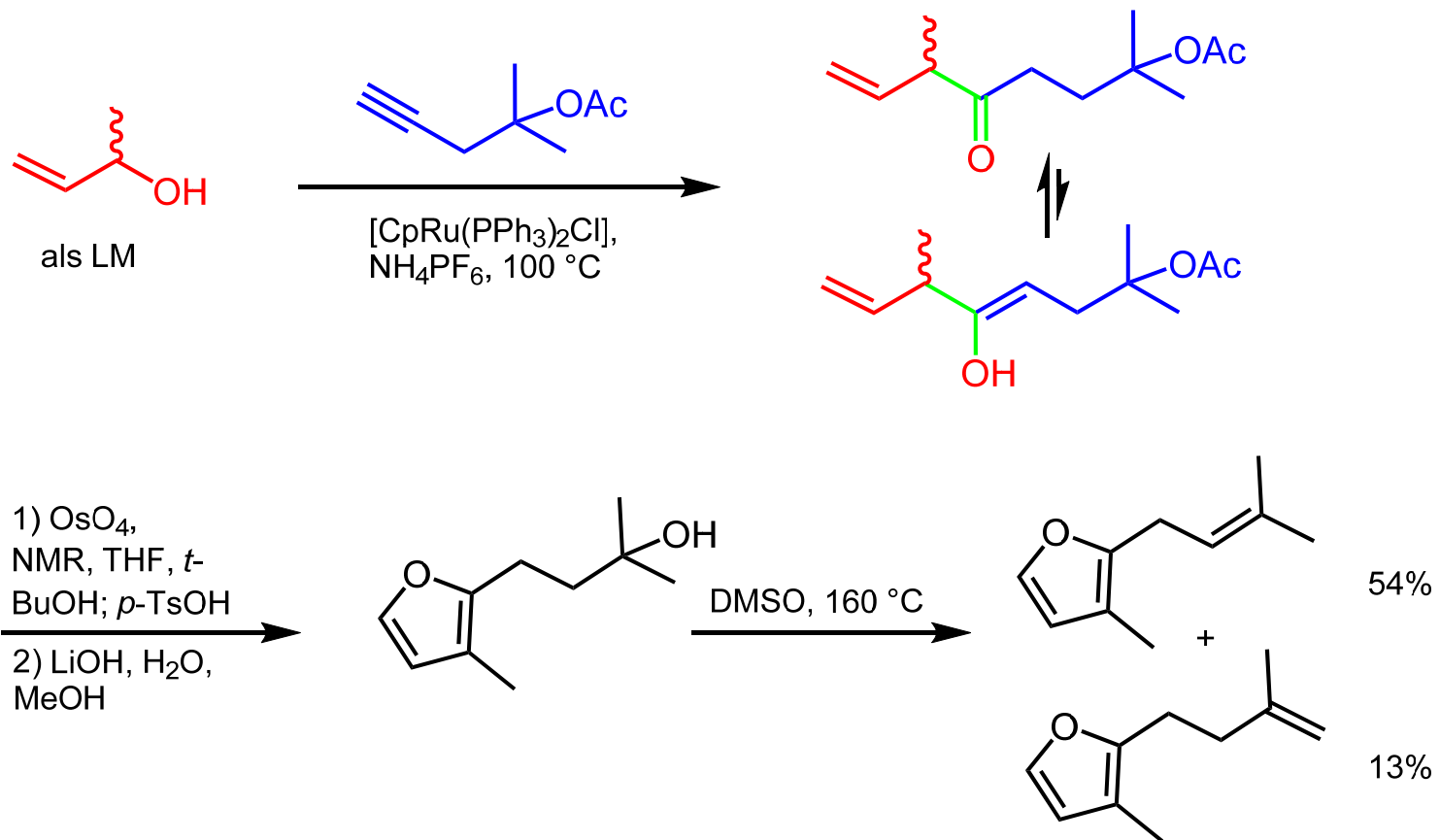
C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

Mechanismus der Bildung von Ru(II)-Vinylidenkomplexen aus internalen Alkinen



Verlauf bei terminalen Alkinen ähnlich (aber nicht gleich).

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

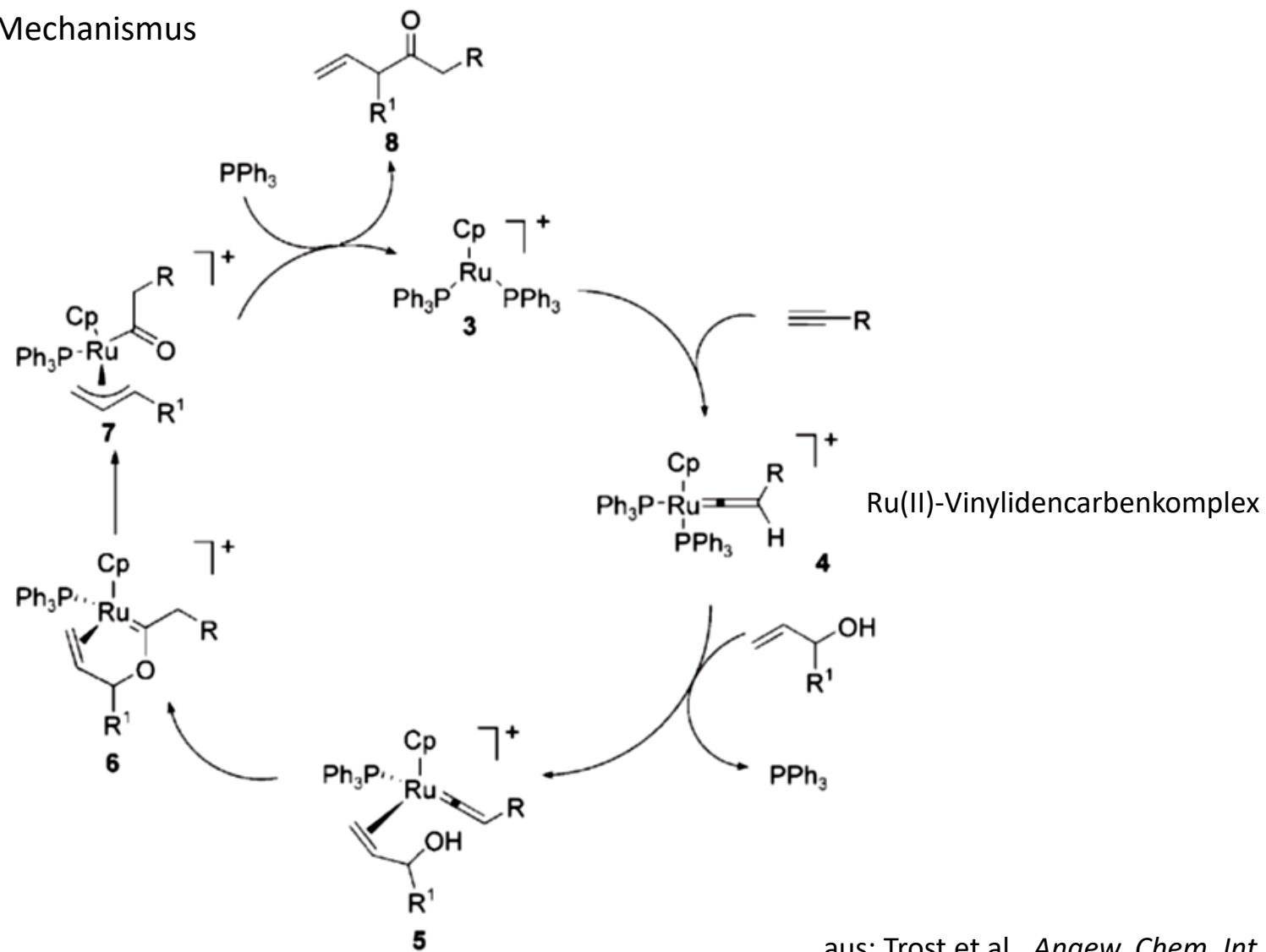


formal:
 Insertion eines Vinylcarbens in die C-O-
 Einfachbindung eines Allylalkohols

Synthese von Rosenfuran
 Trost et al., *JOC* **1994**, 1078

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

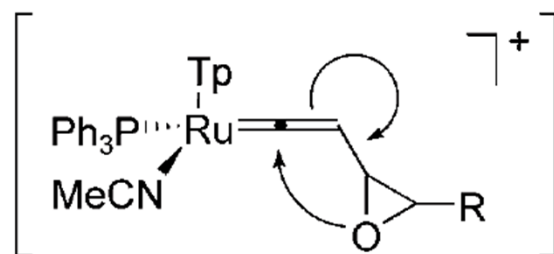
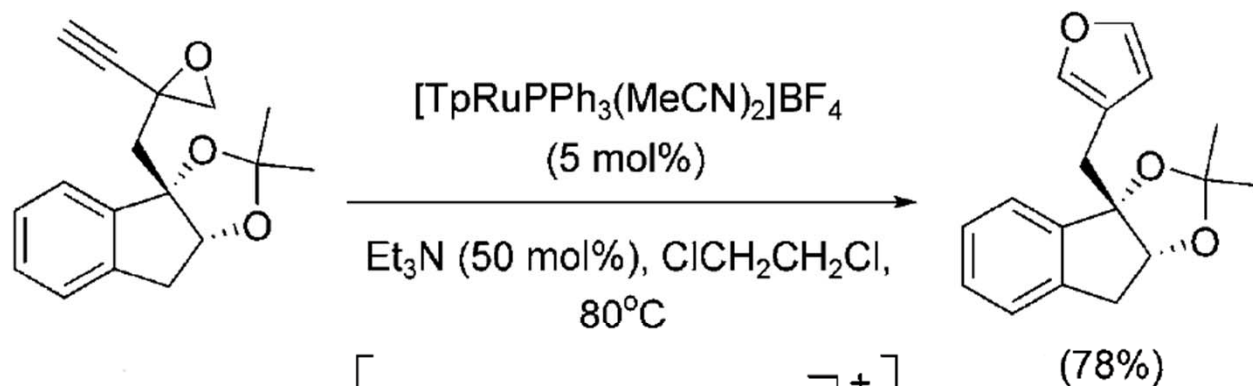
Mechanismus



aus: Trost et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 6630

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

Ru-katalysierte Cycloisomerisierung: Alkinylepoxid -> Furan

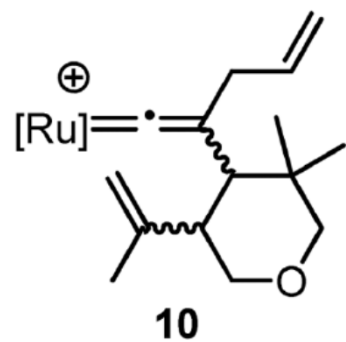
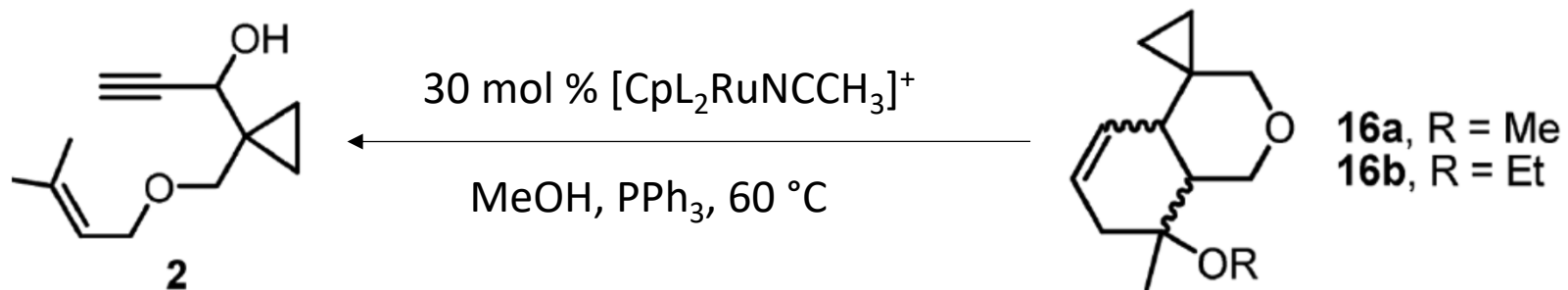


Tp: tris(1-pyrazolyl)borate

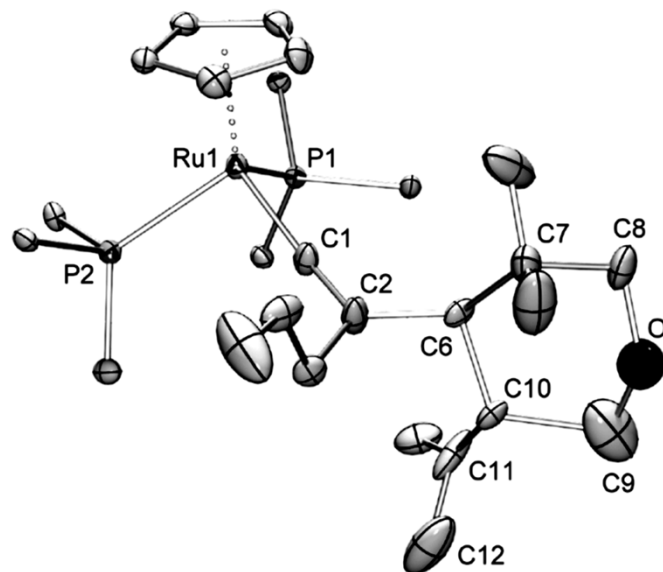
aus: Trost et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 6630

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

Keine Enin-Metathese



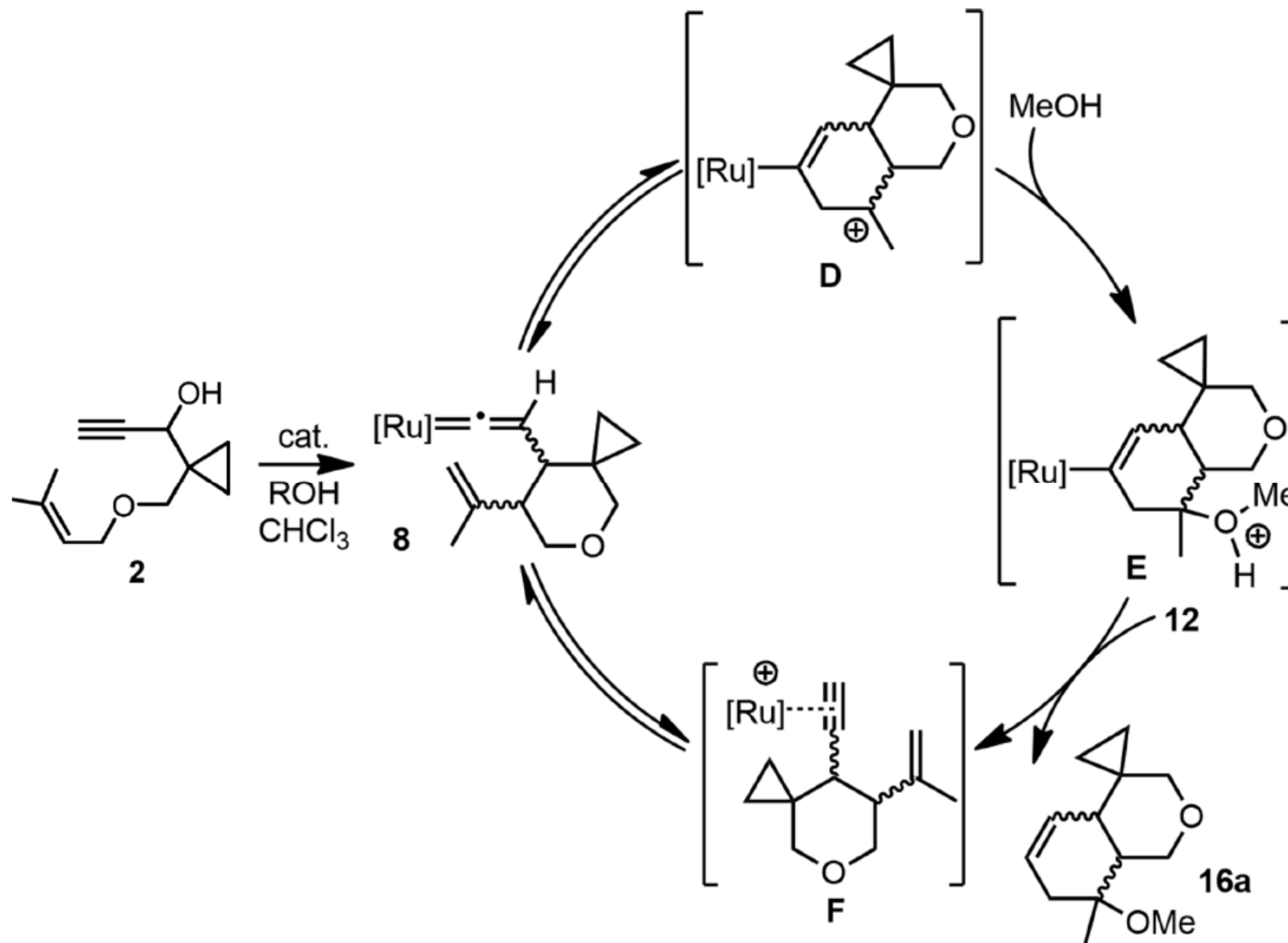
isoliert, kristallisiert



aus: Lin et al., *JOC* **2016**, 4494

C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.3. Vinyliden- und Allenylden-Komplexe

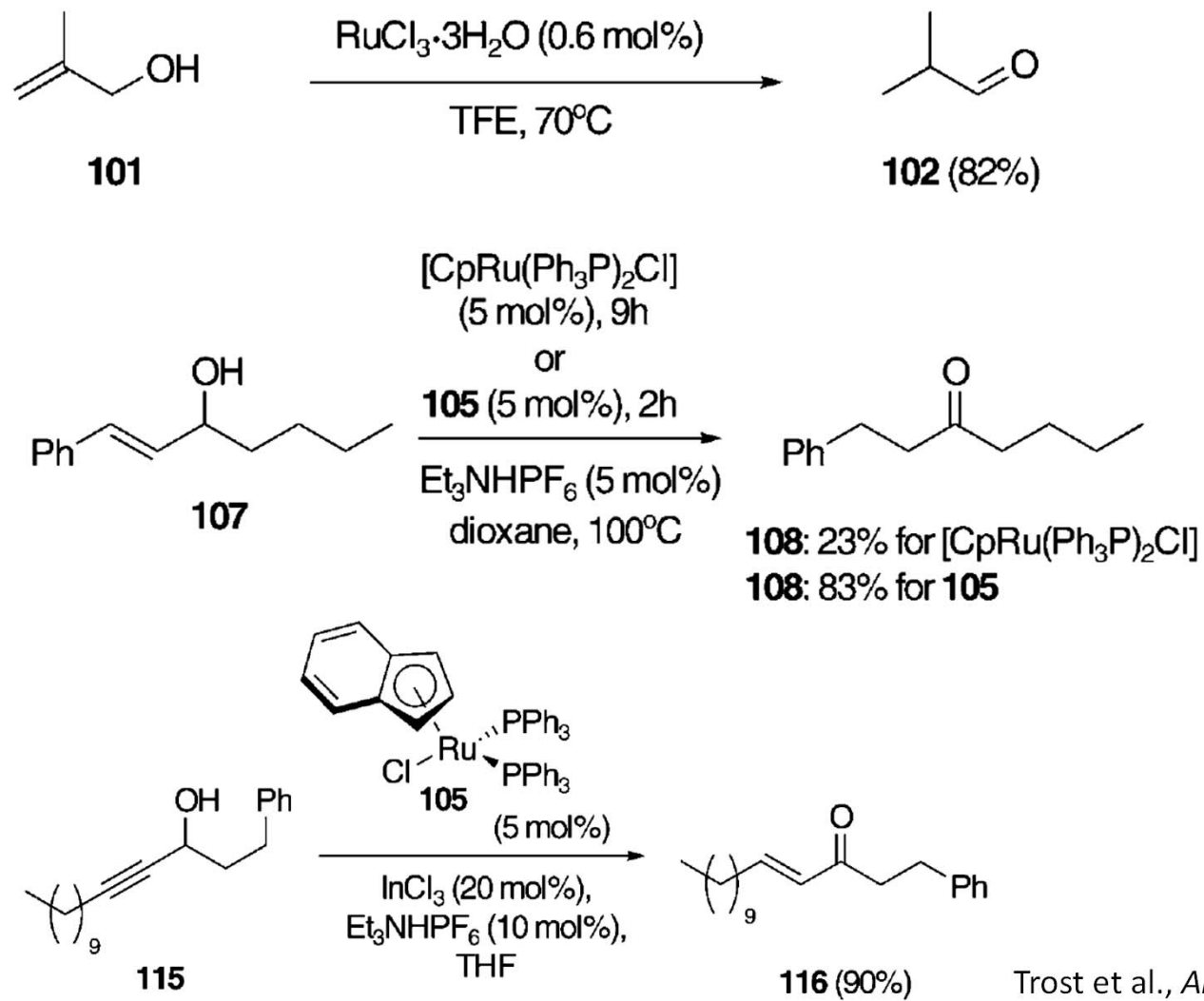
Keine Enin-Metathese



aus: Lin et al., *JOC* **2016**, 4494

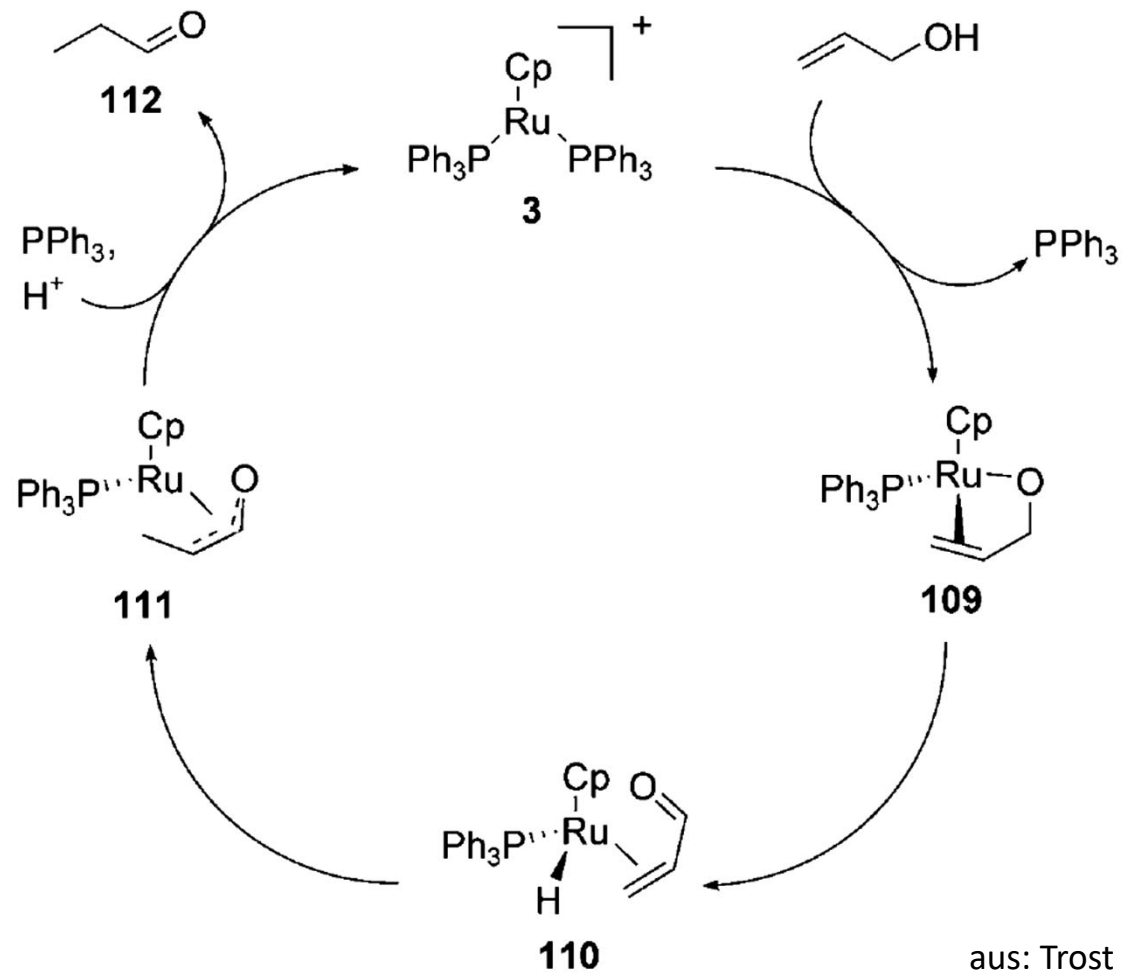
C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.4. Redox-Isomerisierung

Redox-Isomerisierung von Allyl-/Propargylalkoholen zu ges./ α,β -unges. Aldehyden/Ketonen



C. Ru-katalysierte Reaktionen - C.4. Redox-Isomerisierung

Redox-Isomerisierung von Allyl-/Propargylalkoholen zu ges./ α,β -unges. Aldehyden/Ketonen:
Mechanismus

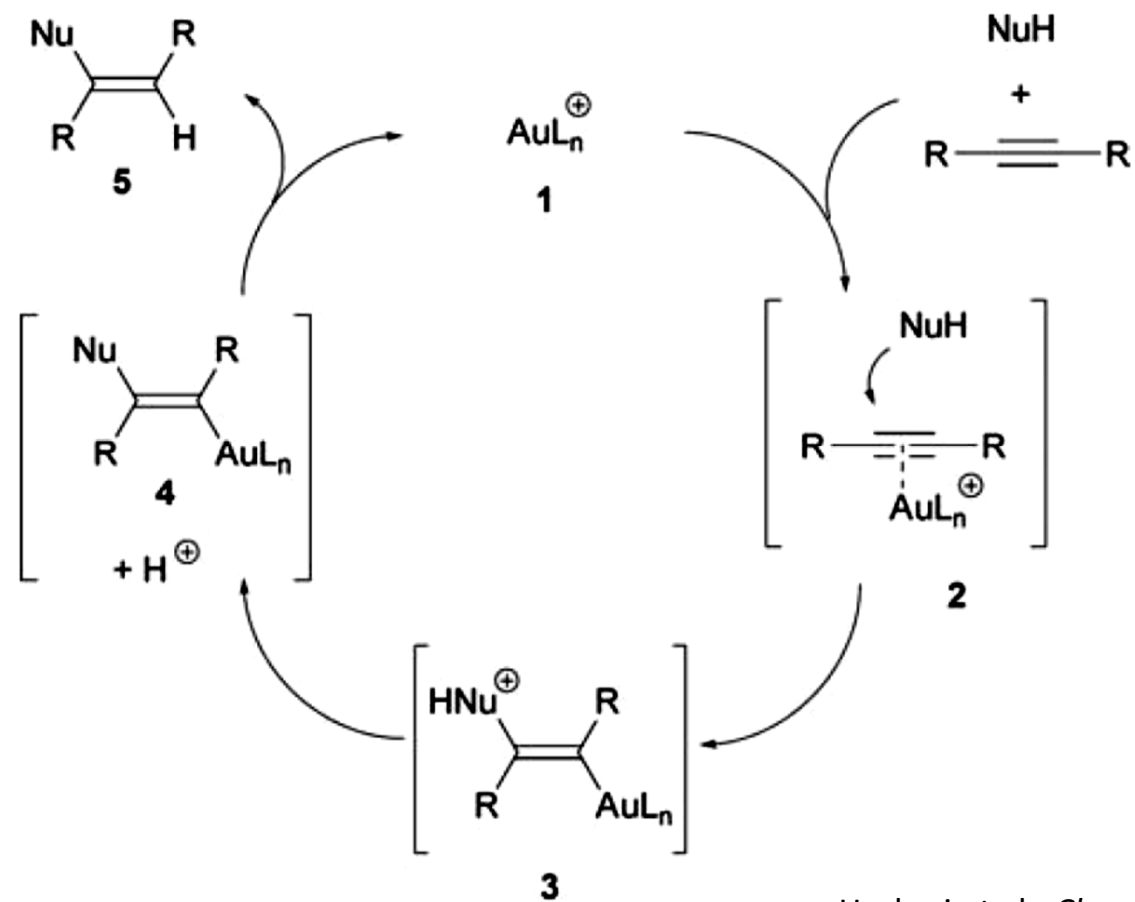


aus: Trost et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 6630

D. Au-katalysierte Reaktionen

Au(I) weist große Affinität zu sp -hybridisiertem Kohlenstoff (Alkine, Allene) auf.

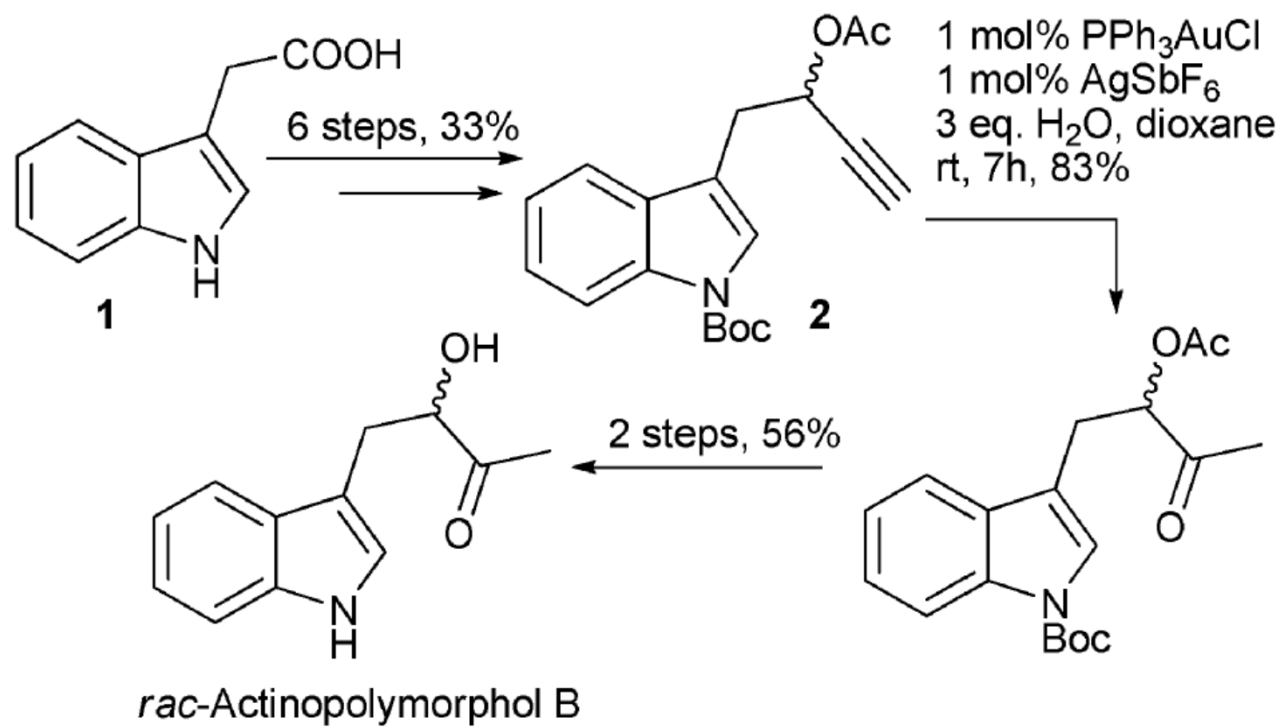
Grundlegender (vereinfachter) Mechanismus vieler Au(I)-katalysierter Reaktionen:



aus: Hashmi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 1766

D. Au-katalysierte Reaktionen

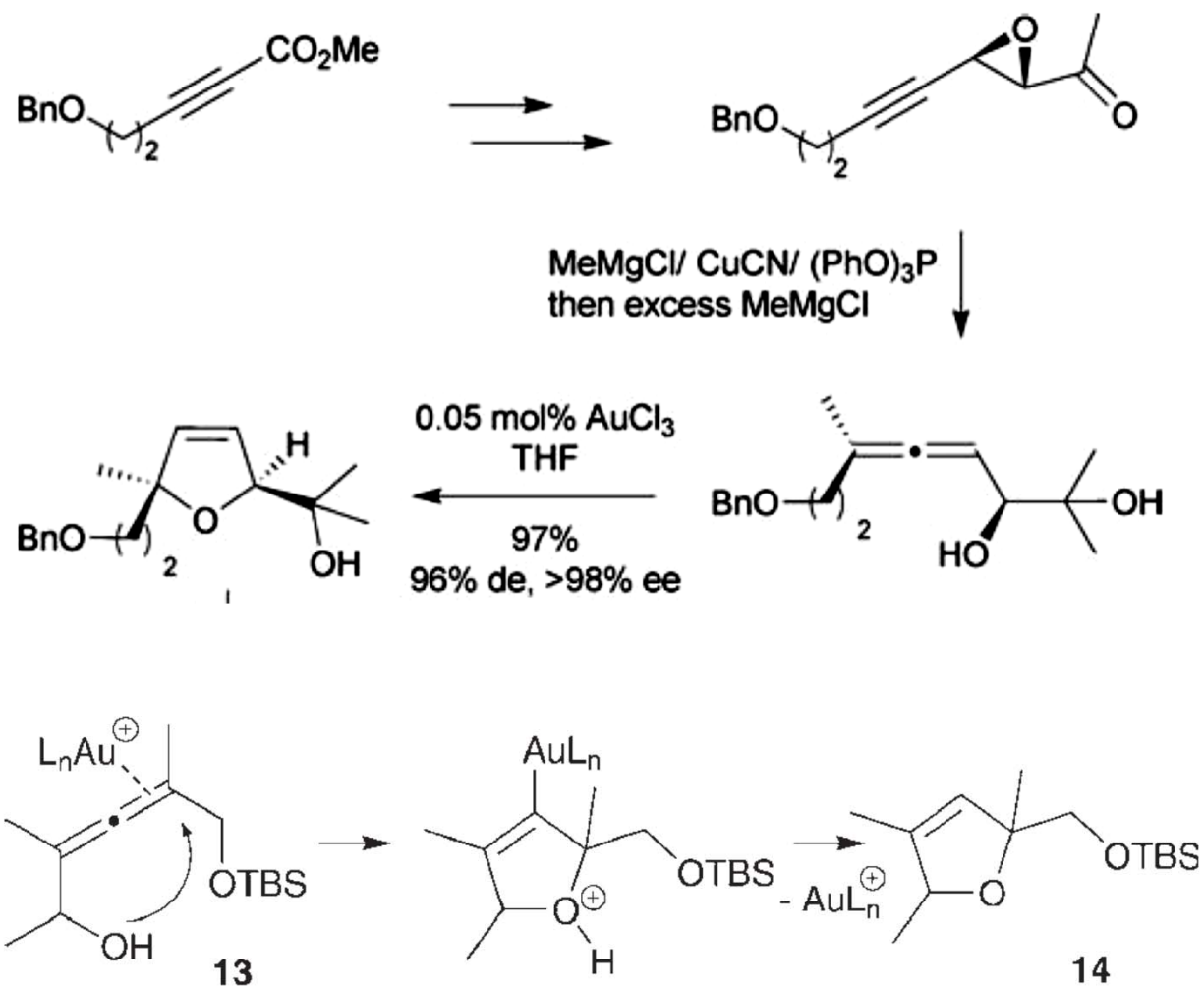
Hydratisierung von Alkinen



aus: Hashmi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 2448

D. Au-katalysierte Reaktionen

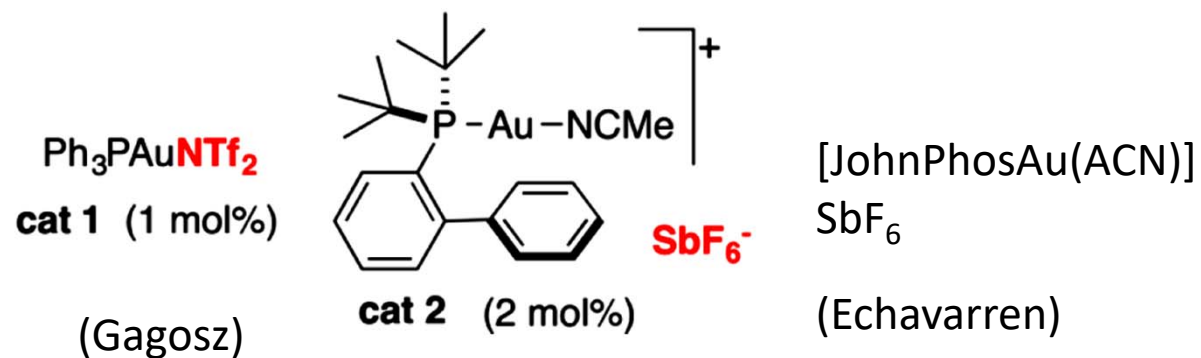
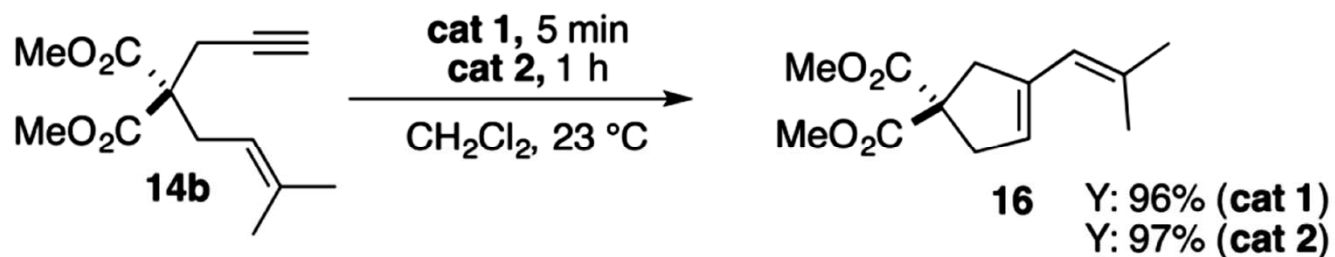
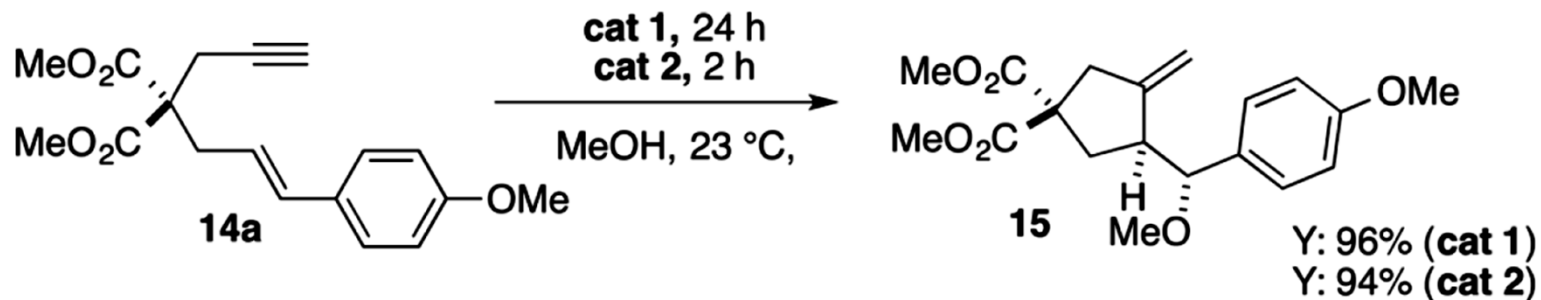
Intramolekulare Hydroalkoxylierung



aus: Hashmi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 1766

D. Au-katalysierte Reaktionen

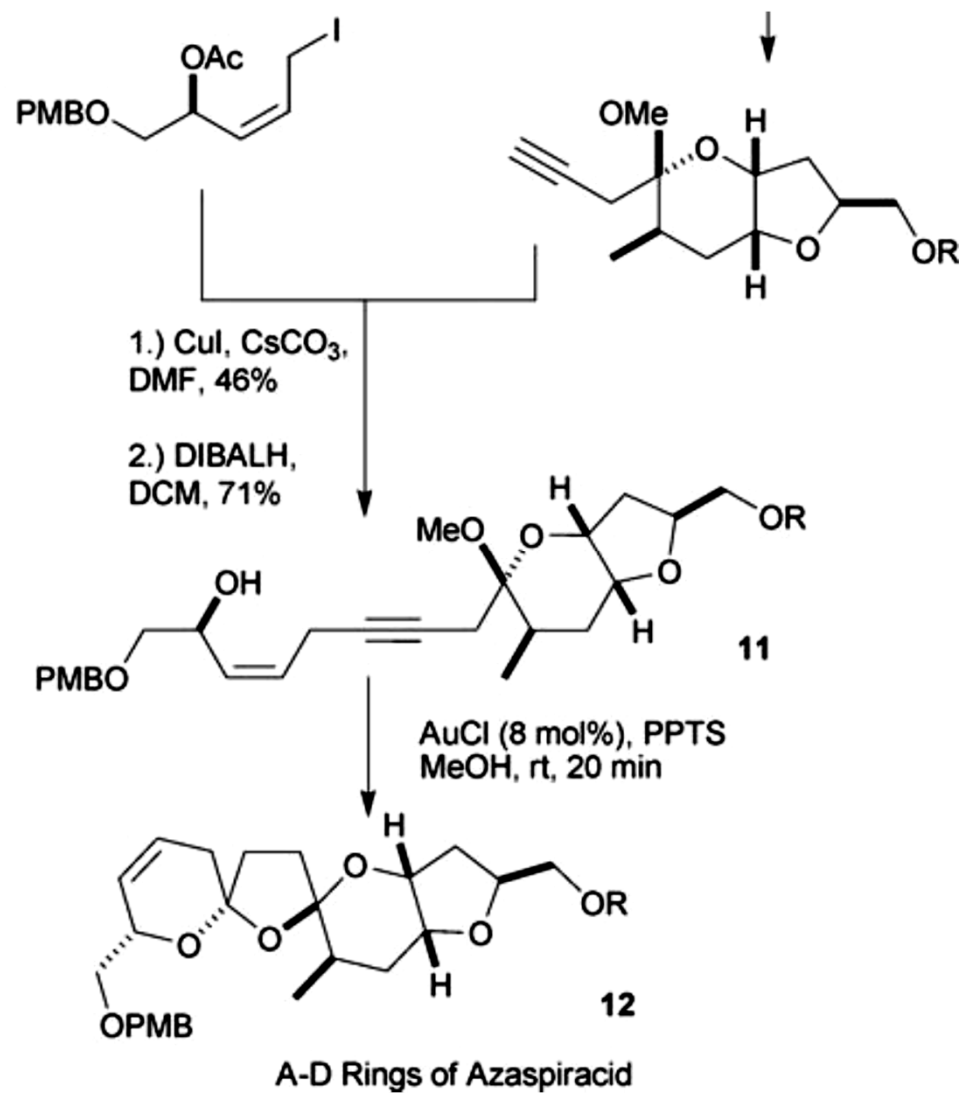
Intramolekulare Hydroalkoxylierung als Kaskade (oben):



aus: Bandini et al., *ACS Catal.* **2015**, 1638

D. Au-katalysierte Reaktionen

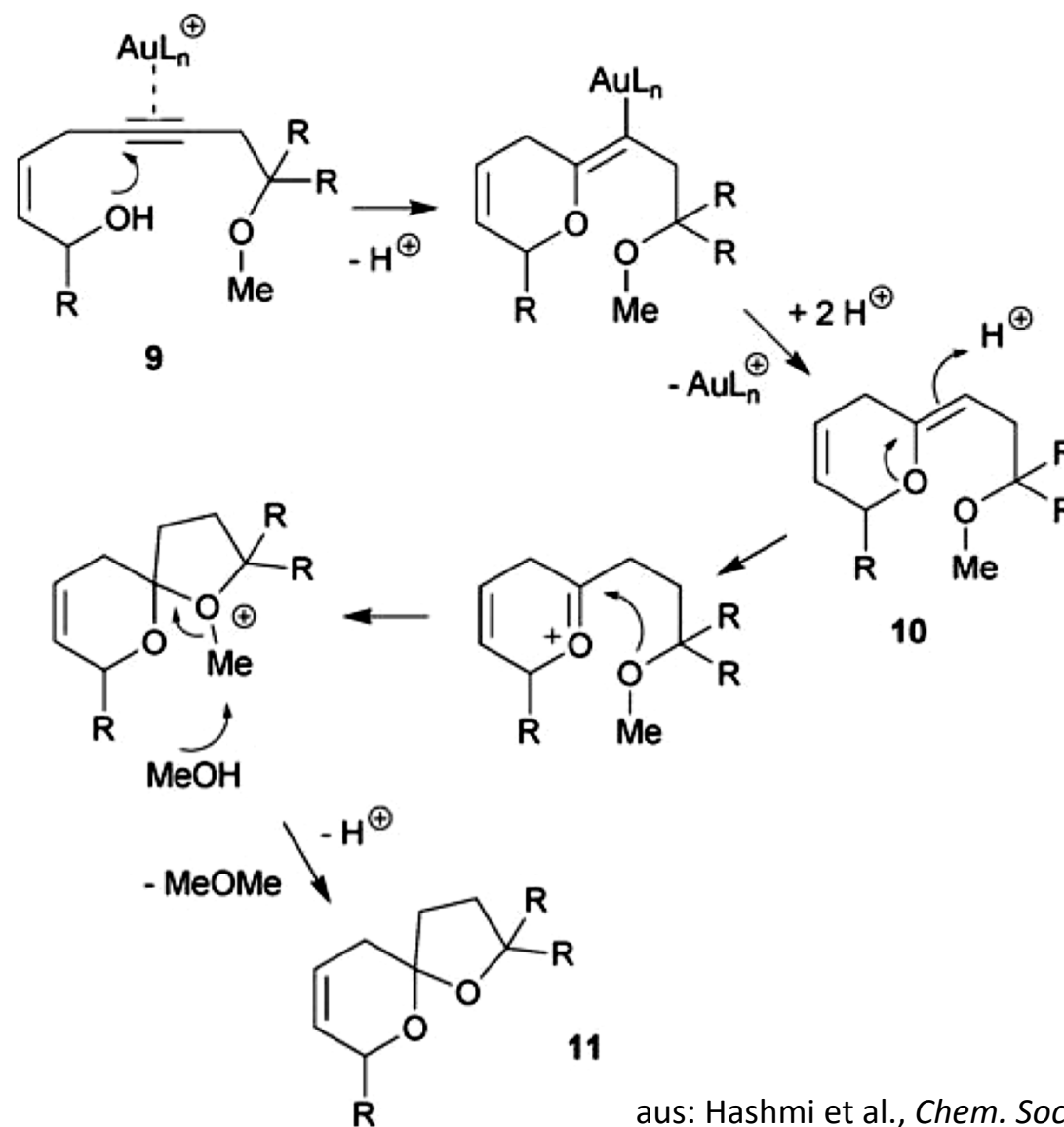
Spiroketalisierung



aus: Hashmi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 1766

D. Au-katalysierte Reaktionen

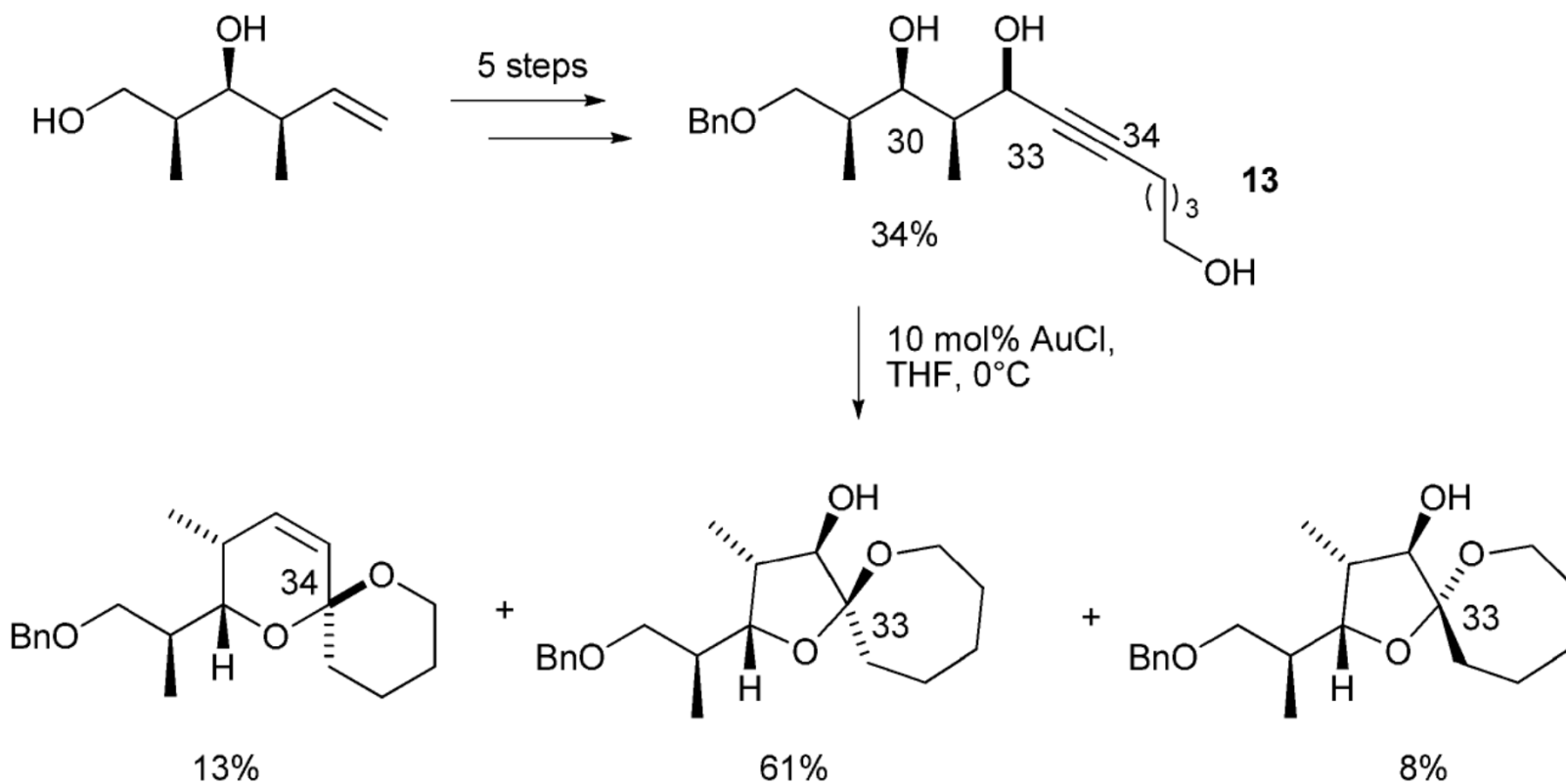
Spiroketalisierung



aus: Hashmi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 1766

D. Au-katalysierte Reaktionen

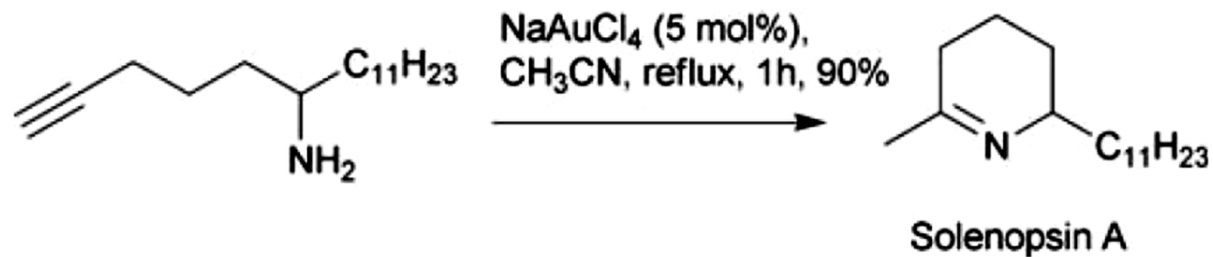
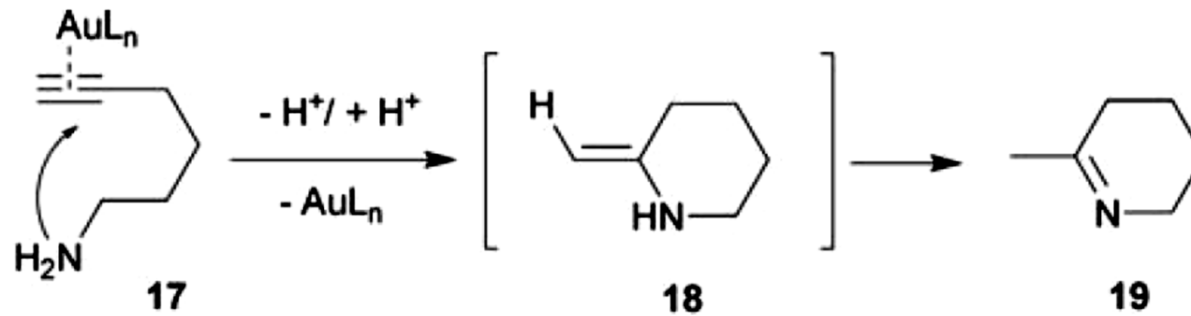
Spiroketalisierung ausgehend von Alkinen: nicht immer regio- und stereoselektiv



aus: Hashmi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 2448

D. Au-katalysierte Reaktionen

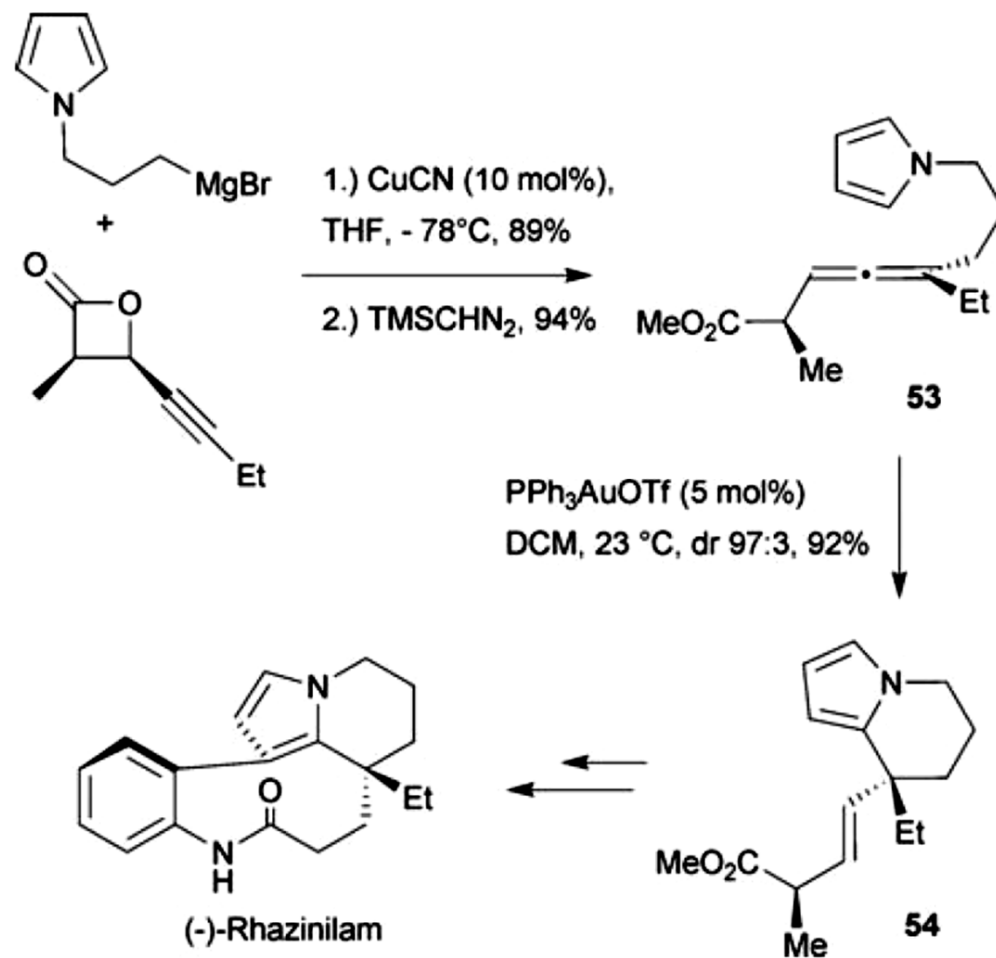
Intramolekulare Hydroaminierung von Alkinen



aus: Zhen Yang et al., *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 489

D. Au-katalysierte Reaktionen

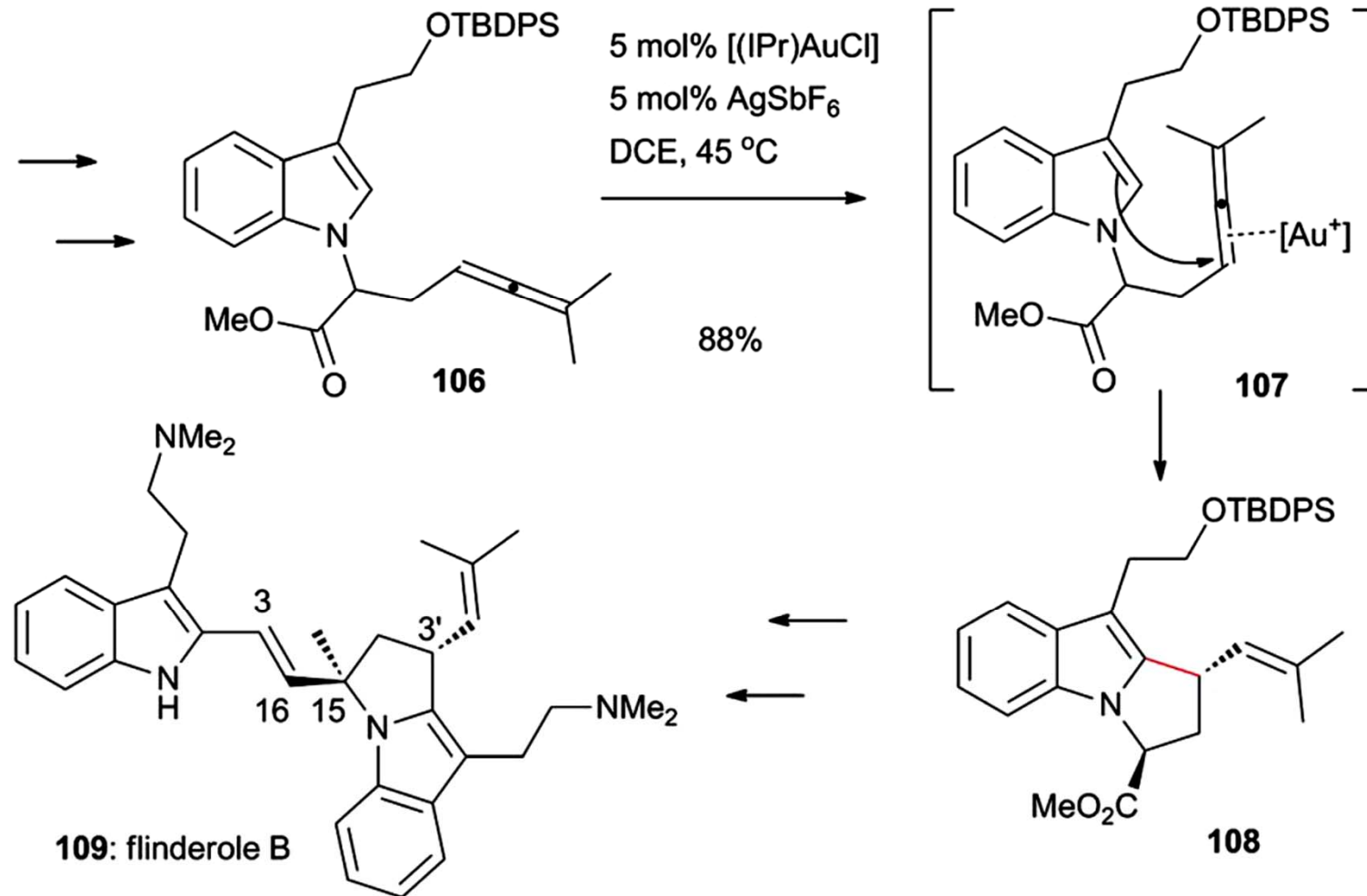
Hydroarylierung von Allenen



aus: Hashmi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 1766

D. Au-katalysierte Reaktionen

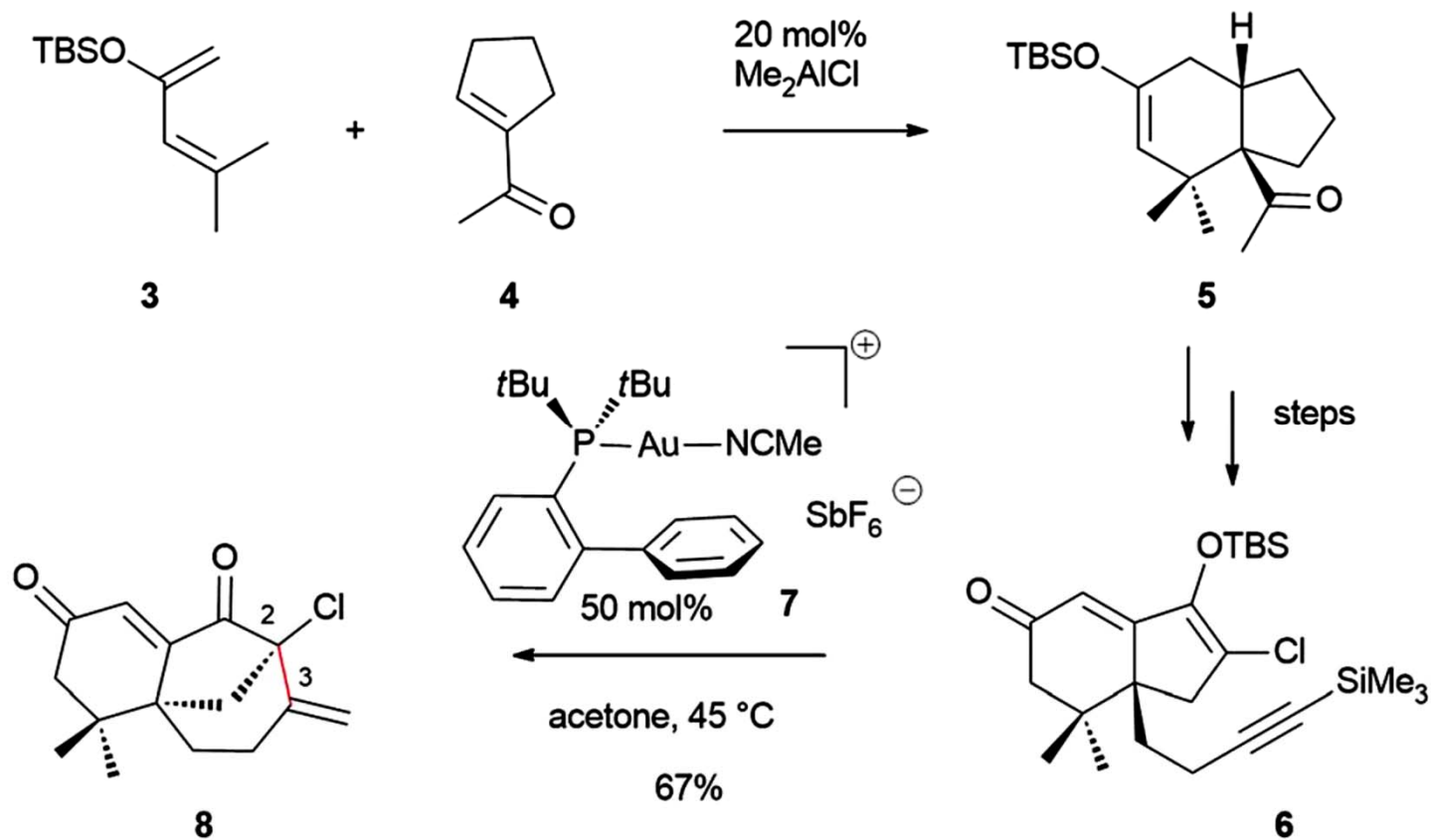
Hydroarylierung von Allenen



aus: Zhen Yang et al., *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 489

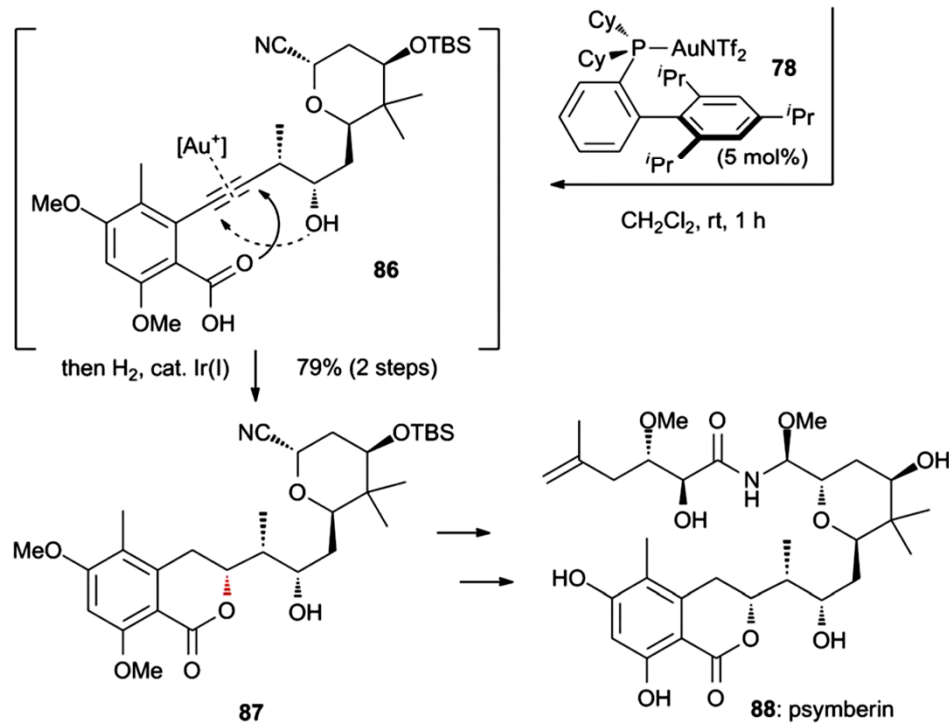
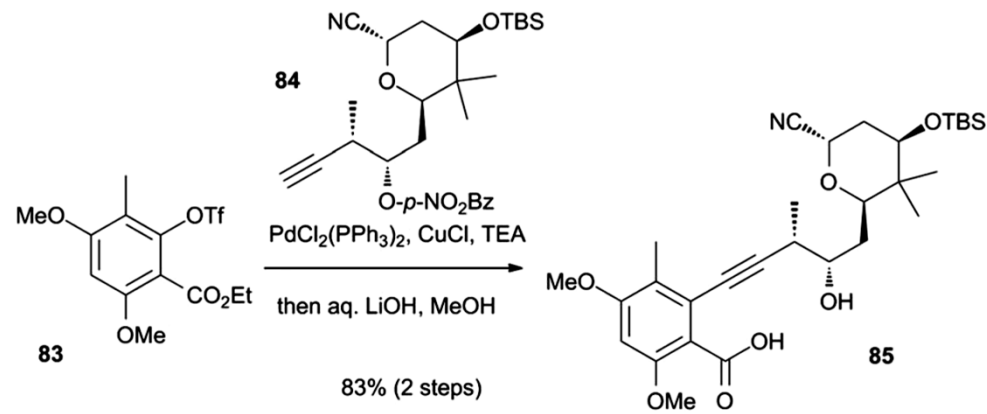
D. Au-katalysierte Reaktionen

Enin-Cycloisomerisierung



aus: Zhen Yang et al., *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 489

D. Au-katalysierte Reaktionen



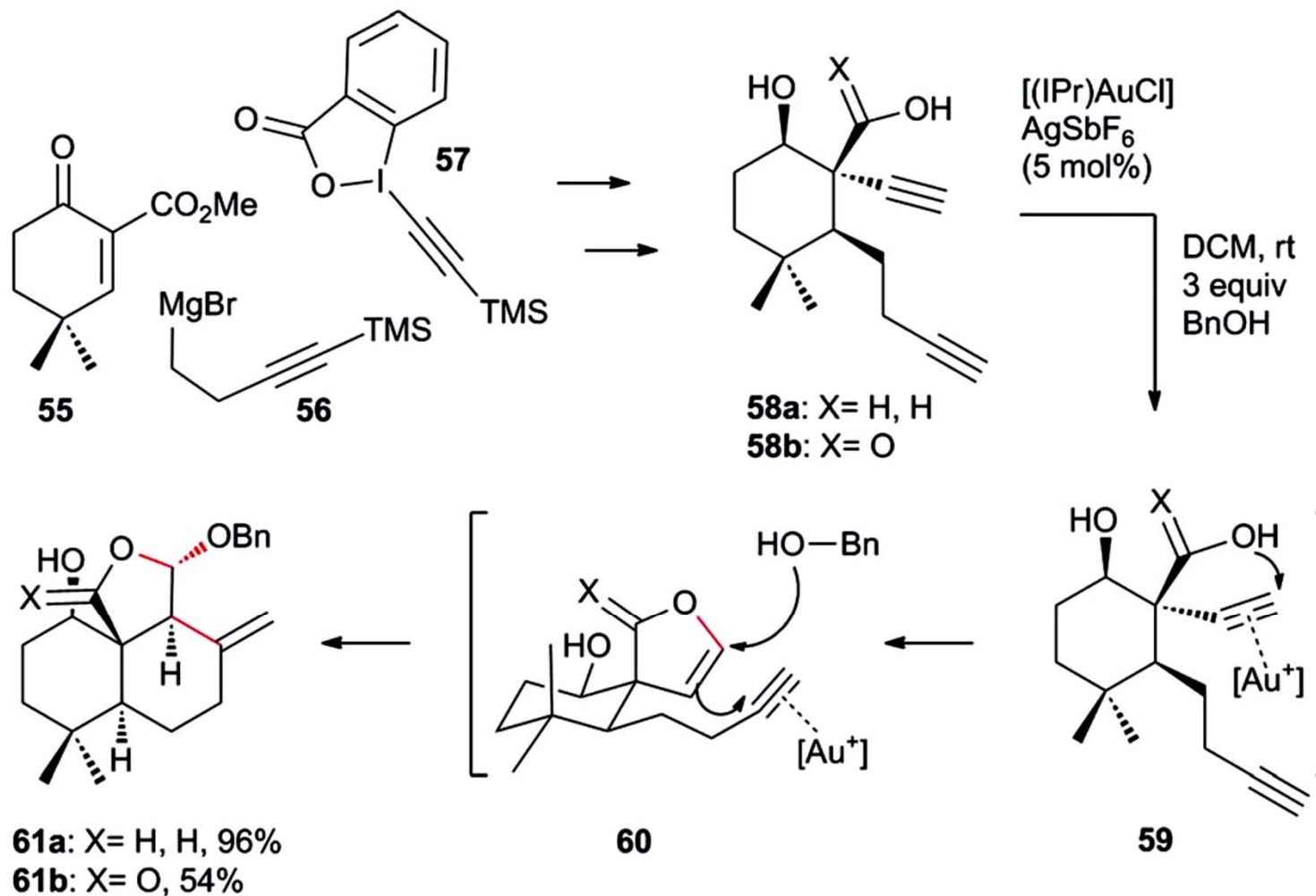
Bildung eines Hydroxy-Pyryliumsalzes,
gefolgt von Reduktion zum Lakton

aus: Zhen Yang et al., *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 489

D. Au-katalysierte Reaktionen

Diin-Tandemreaktion

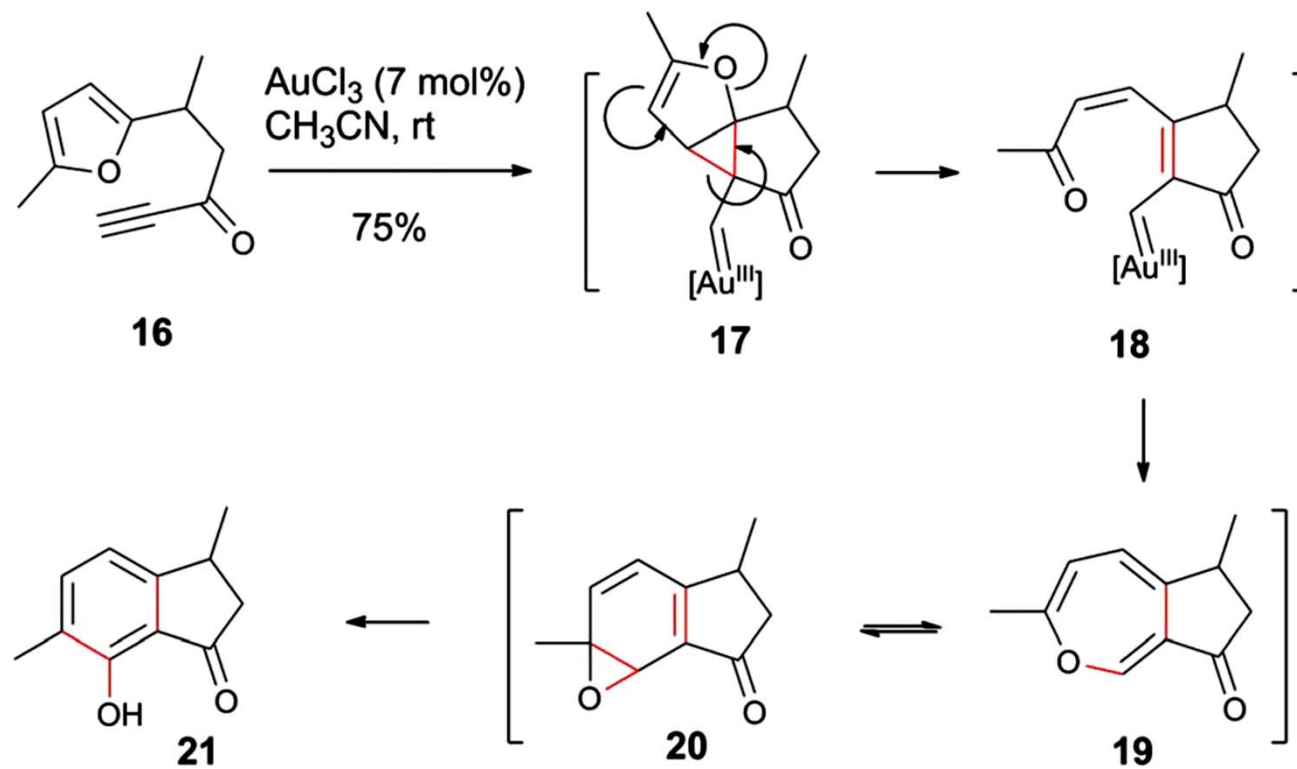
IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden



aus: Zhen Yang et al., *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 489

D. Au-katalysierte Reaktionen

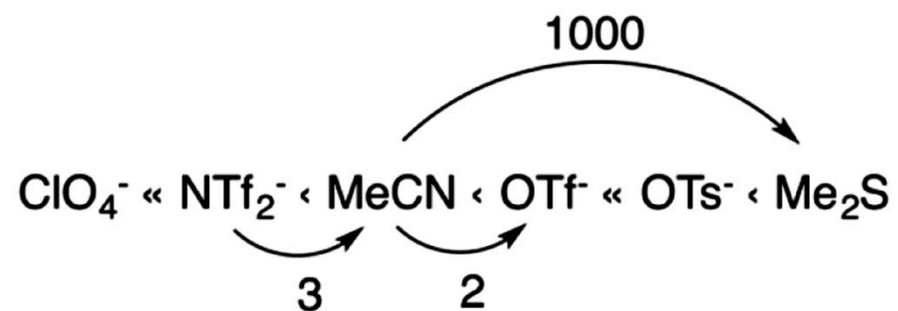
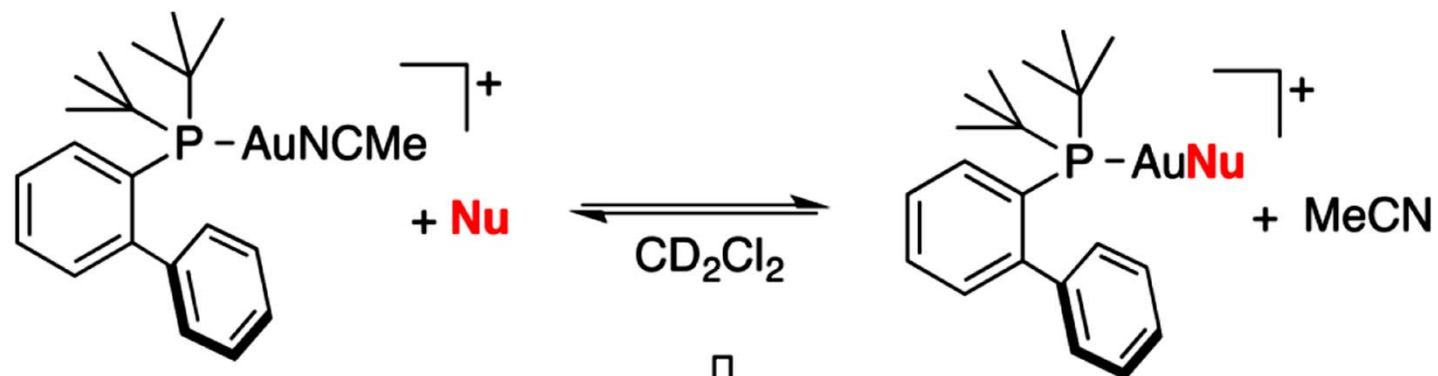
Erzeugung von Vinylcarbenoid-Intermediaten



aus: Zhen Yang et al., *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 489

D. Au-katalysierte Reaktionen

Auch das Gegenion hat Einfluss:

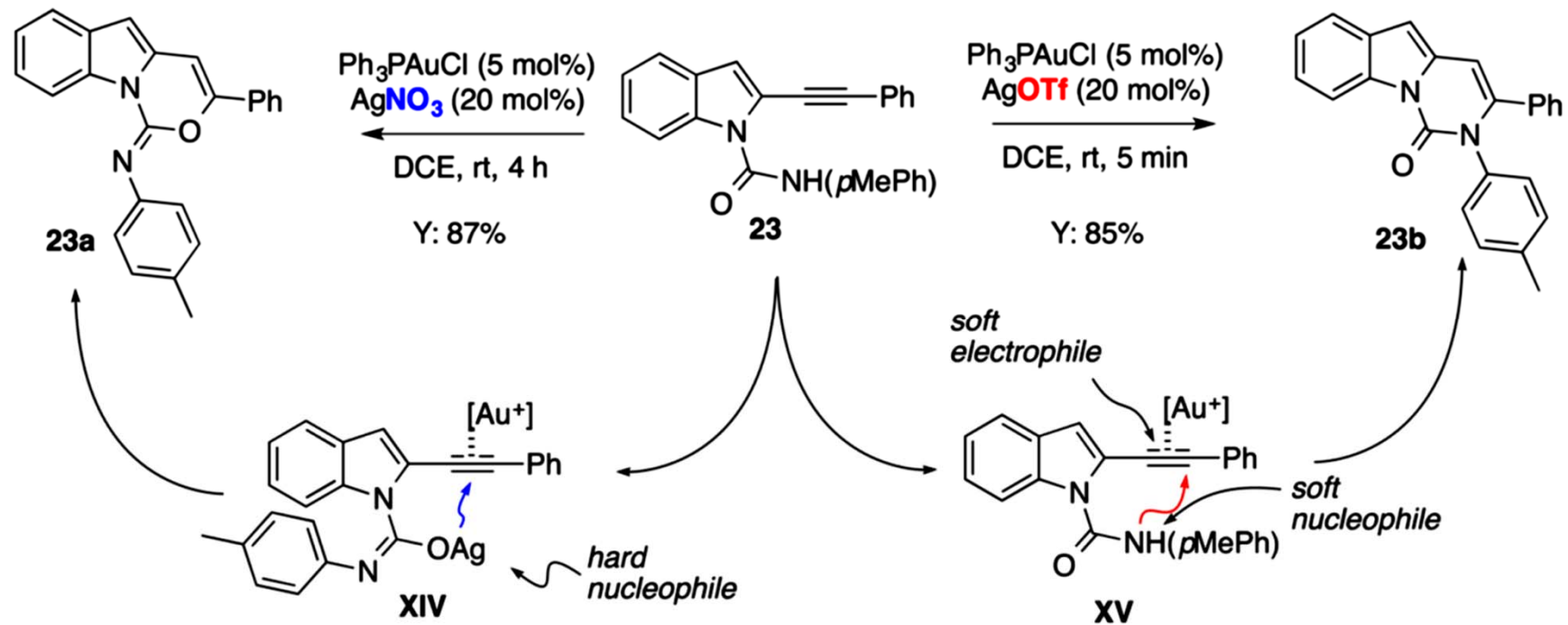


ligand strength →

aus: Bandini et al., *ACS Catal.* **2015**, 1638

D. Au-katalysierte Reaktionen

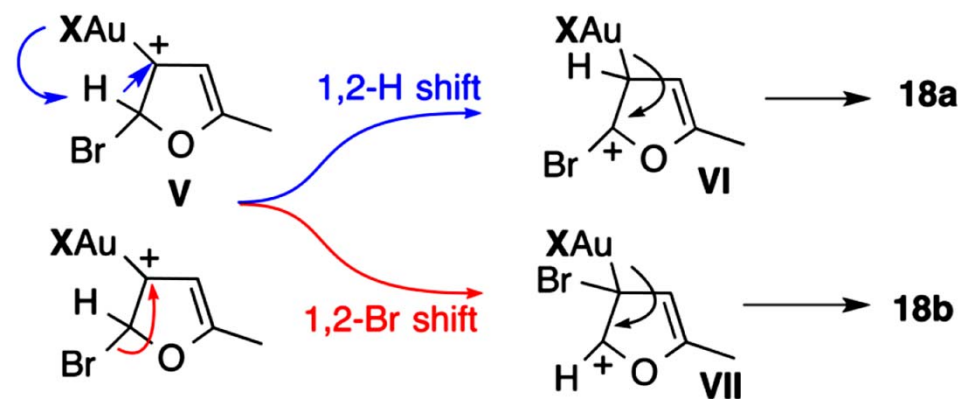
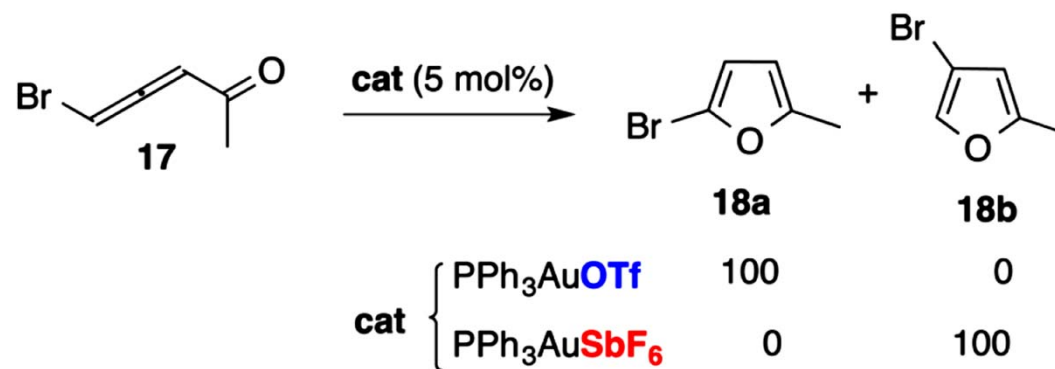
Auch das Gegenion hat Einfluss:



aus: Bandini et al., *ACS Catal.* **2015**, 1638

D. Au-katalysierte Reaktionen

Auch das Gegenion hat Einfluss:

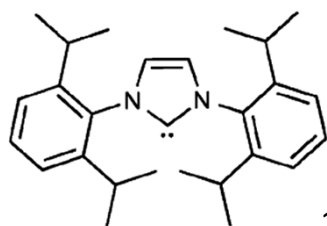
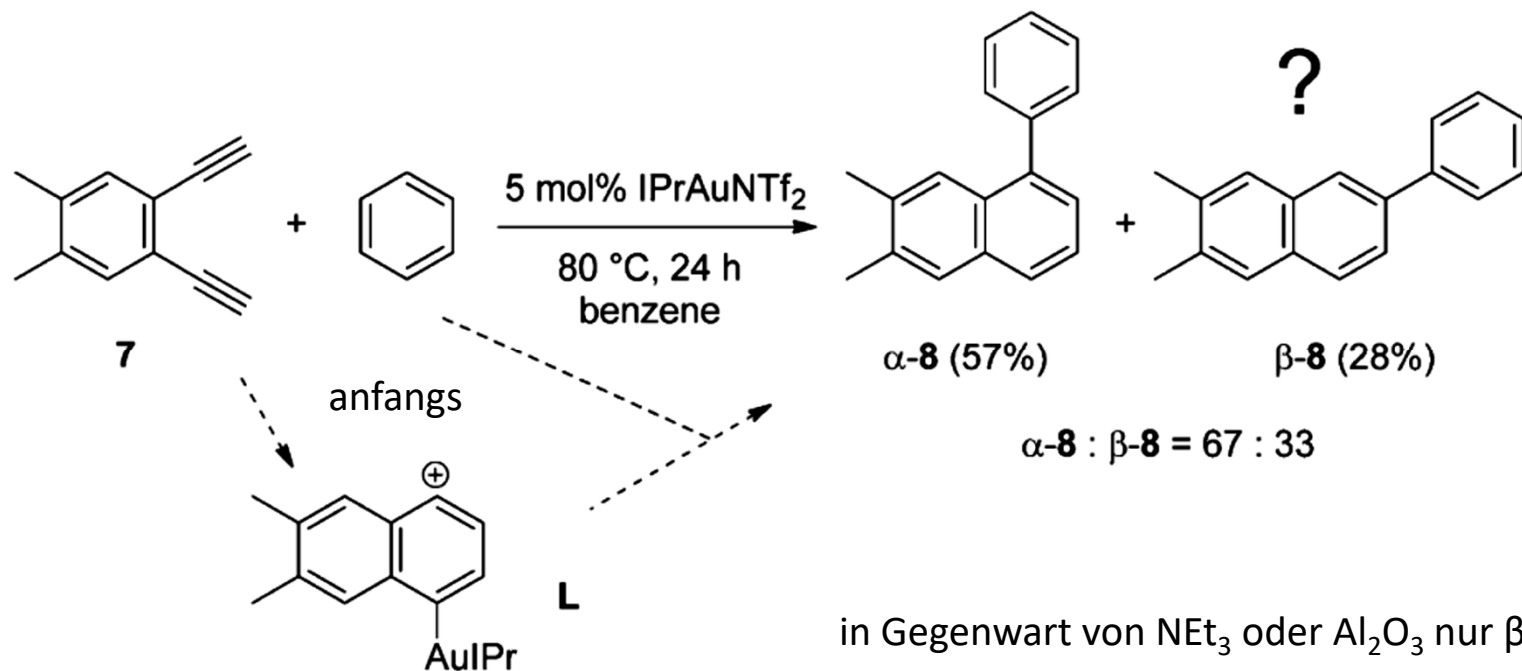


1,2-H shift: favored with more basic OTf⁻
1,2-Br shift: favored with less basic SbF₆⁻

aus: Bandini et al., *ACS Catal.* **2015**, 1638

D. Au-katalysierte Reaktionen

Studie zum Mechanismus: Synthese von β -substituierten Naphthalin-Derivaten



IPr
Nolan 1999

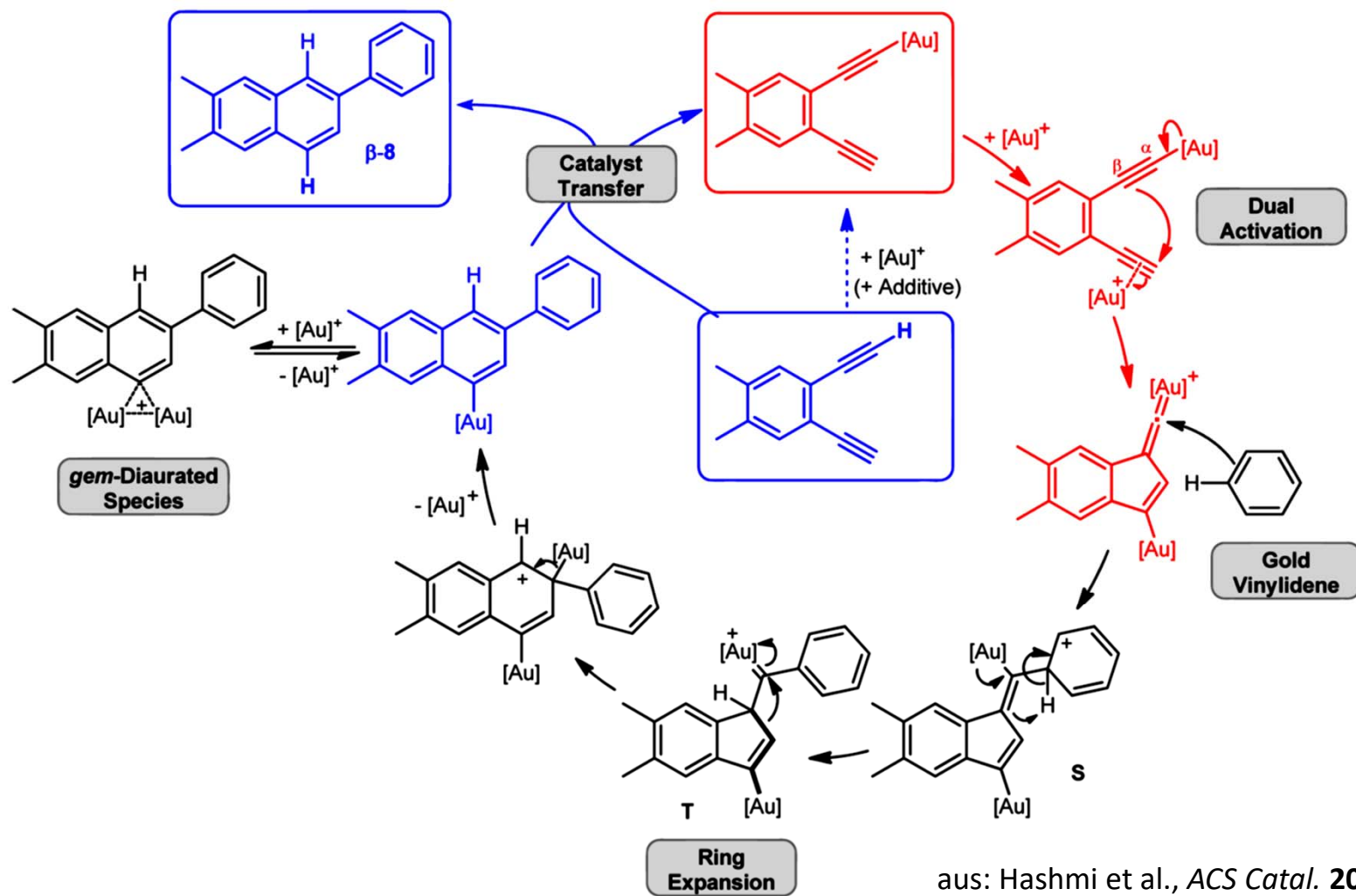
1,3-bis(2,6-
diisopropylphenyl)imidazol-
2-yliden

Man könnte eine einfache Kaskadenreaktion formulieren, aber es sind *zwei* Au(I) beteiligt!

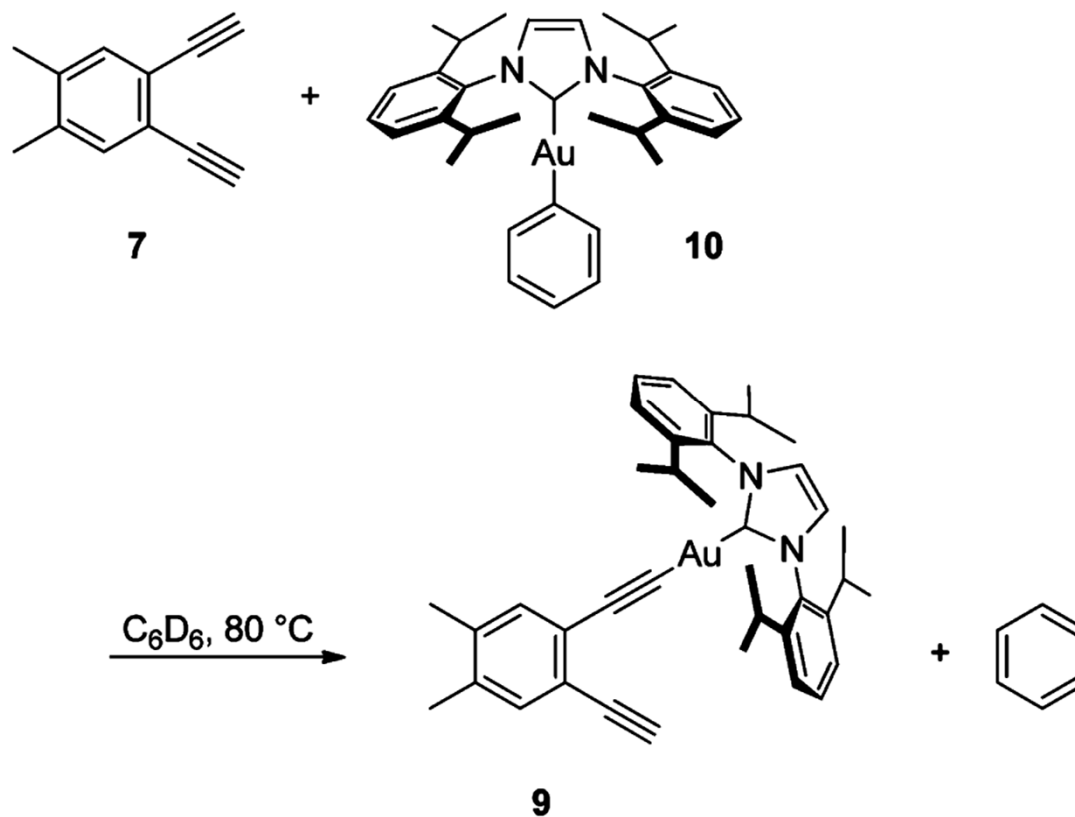
aus: Hashmi et al., *ACS Catal.* **2013**, 1902

D. Au-katalysierte Reaktionen

Mechanismus der Synthese von β -substituierten Naphthalin-Derivaten durch Gold-katalysierte zweifache Aktivierung



D. Au-katalysierte Reaktionen

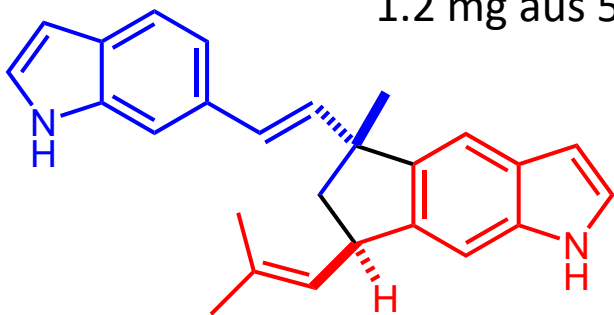


Selbst bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ stabil Au-Acetylid, weshalb ein zweites Au(I) eingreifen muss.

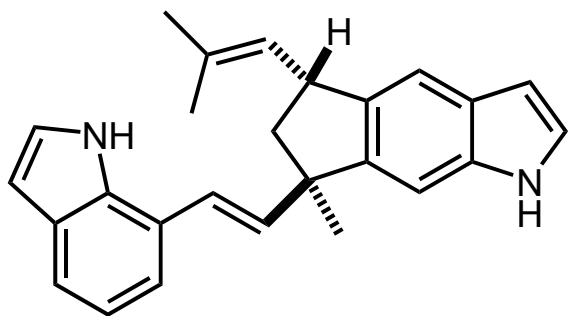
aus: Hashmi et al., *ACS Catal.* **2013**, 1902

D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A

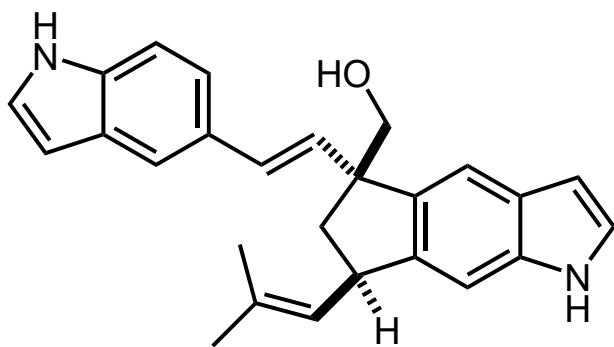
1.2 mg aus 500 g dried roots



raputindole A



raputindole B



raputindole D

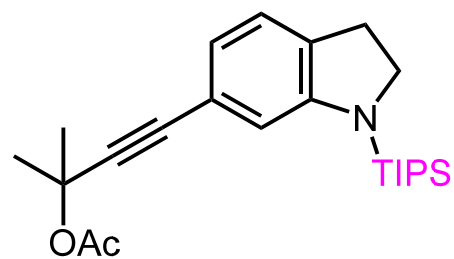


fm2.fieldmuseum.org/plantguides

rutaceous tree *Raputia simulans*
Kallunki (Rutaceae) aus Peru

Skaltsounis et al., *Org. Lett.* **2010**, 1908

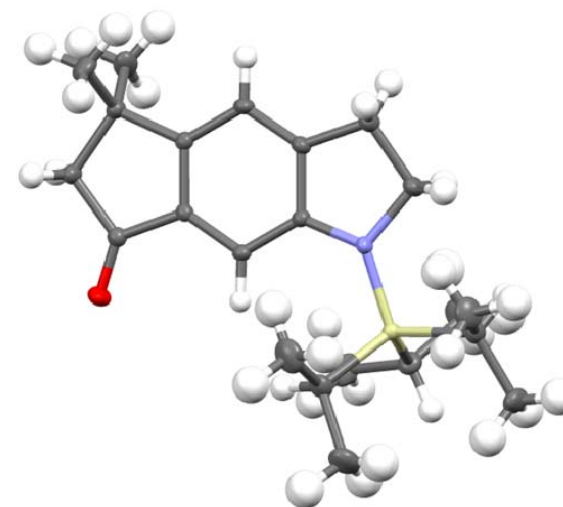
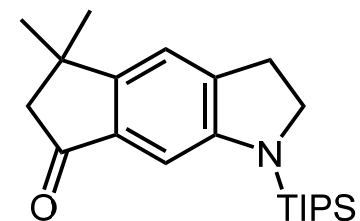
D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A



i) Au(PPh₃)Cl (8 mol%), AgClO₄ (8 mol%),
DCM, **sonication; filtration through Celite;**
starting material, 24 h, rt

ii) NaOMe (30% in MeOH), rt, 10 min

quant.



X-ray, bulky TIPS group

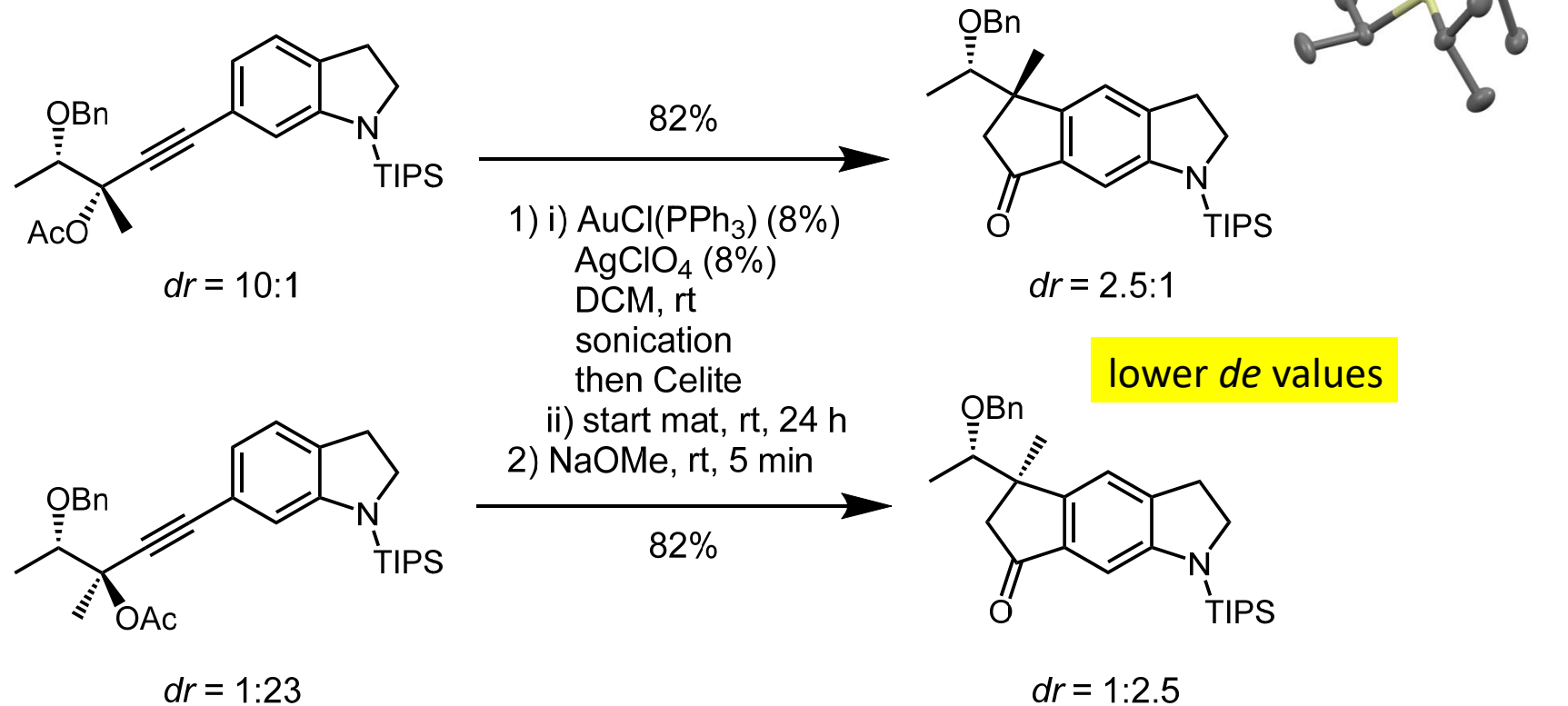
2 g scale, not sensitive to air or moisture

Marsch, Kock, et al., *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 334

D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A

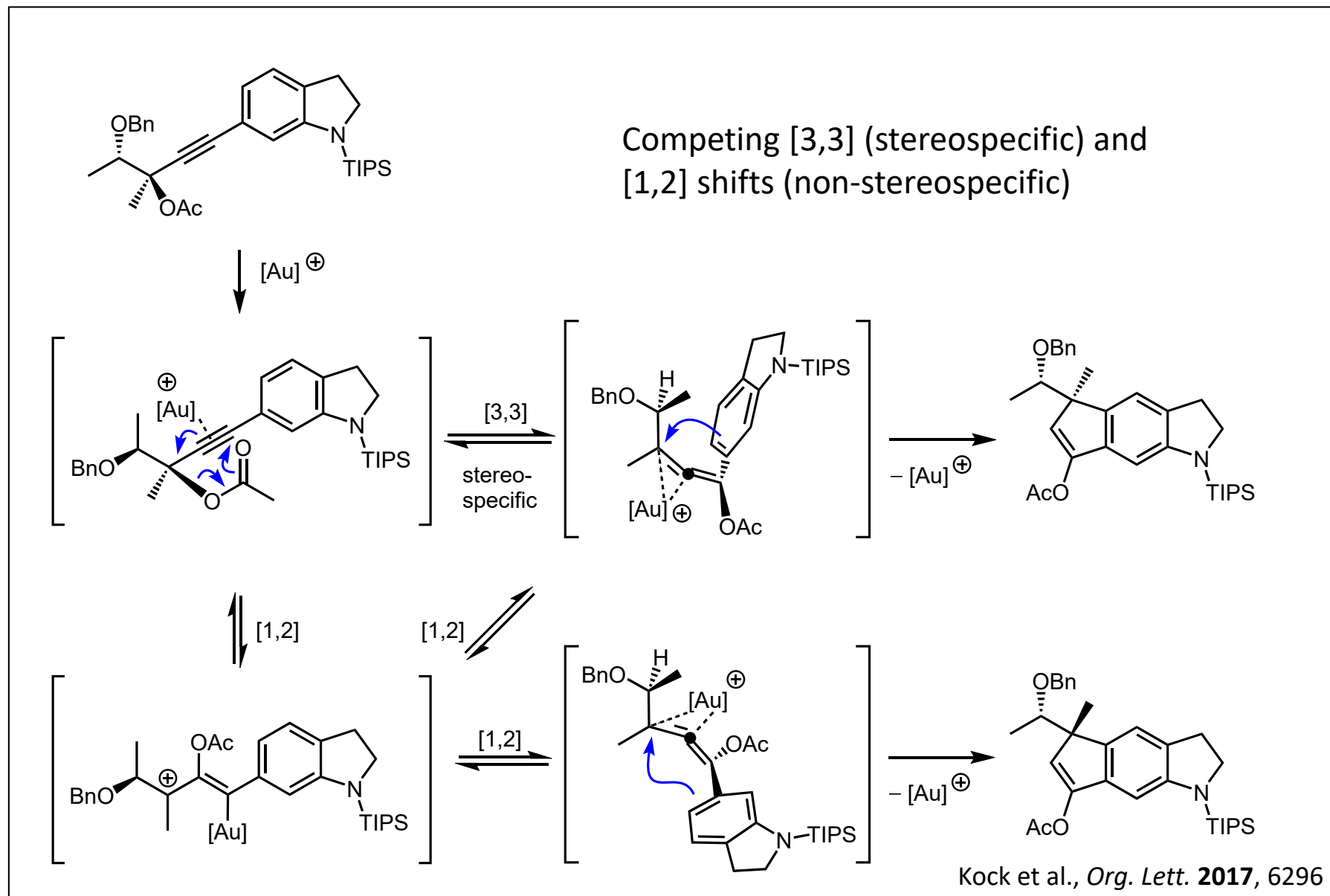
Au(I)-catalyzed cyclization is not fully diastereospecific.

Competing [3,3] (stereospecific) and [1,2] shifts (non-stereospecific)



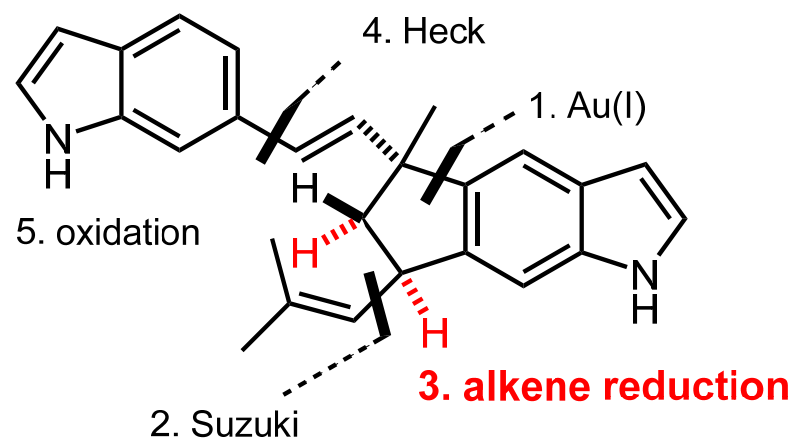
Kock et al., *Org. Lett.* **2017**, 6296

D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A

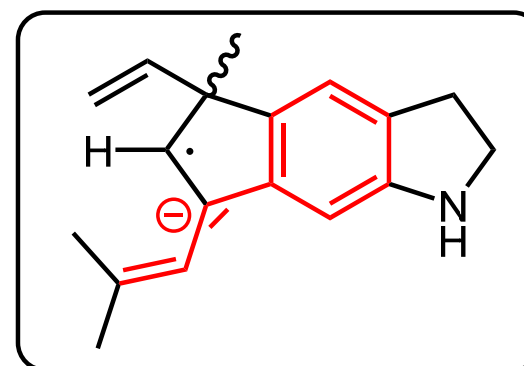


D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A

Route via Au(I)-catalyzed pentannulation

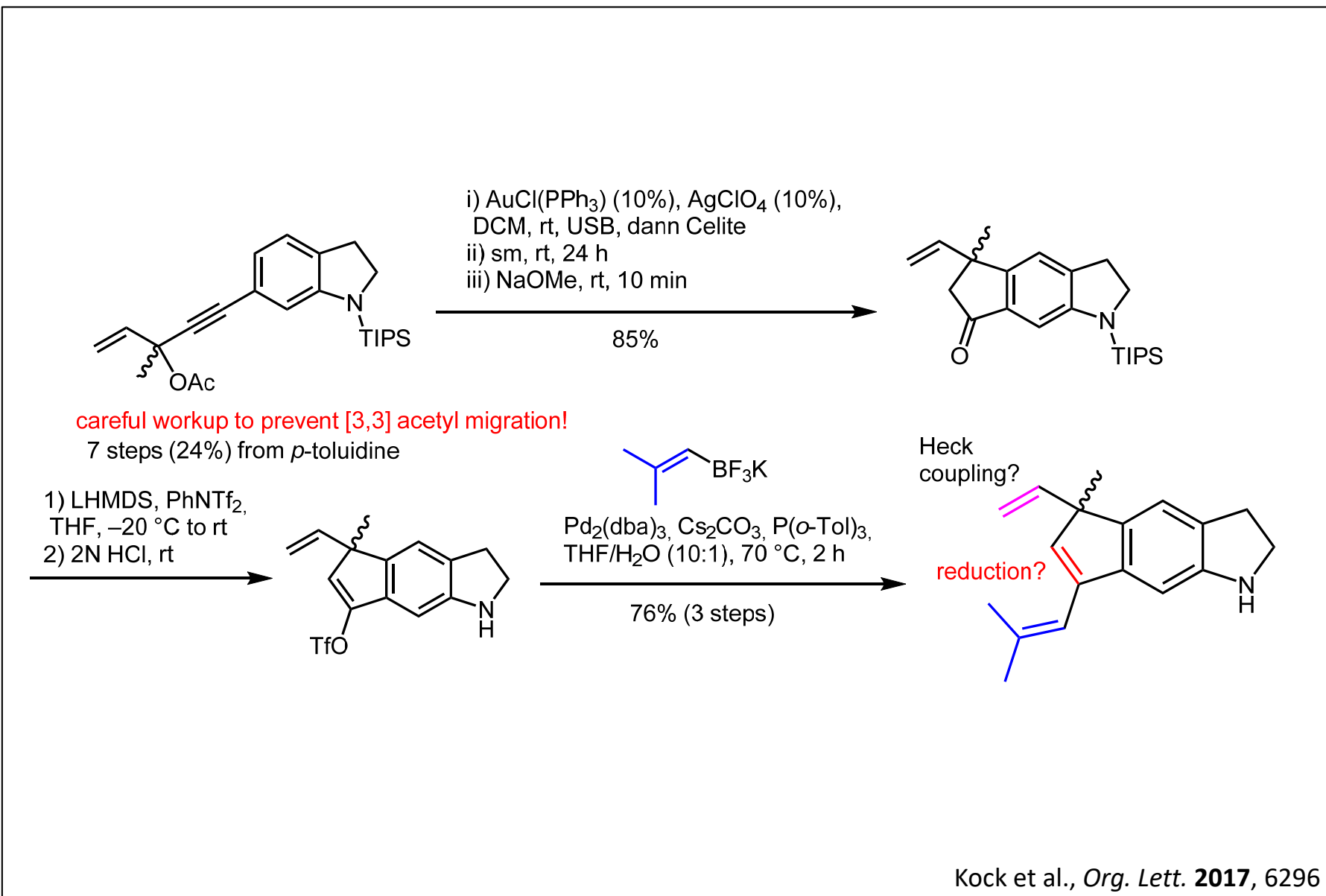


raputindole A

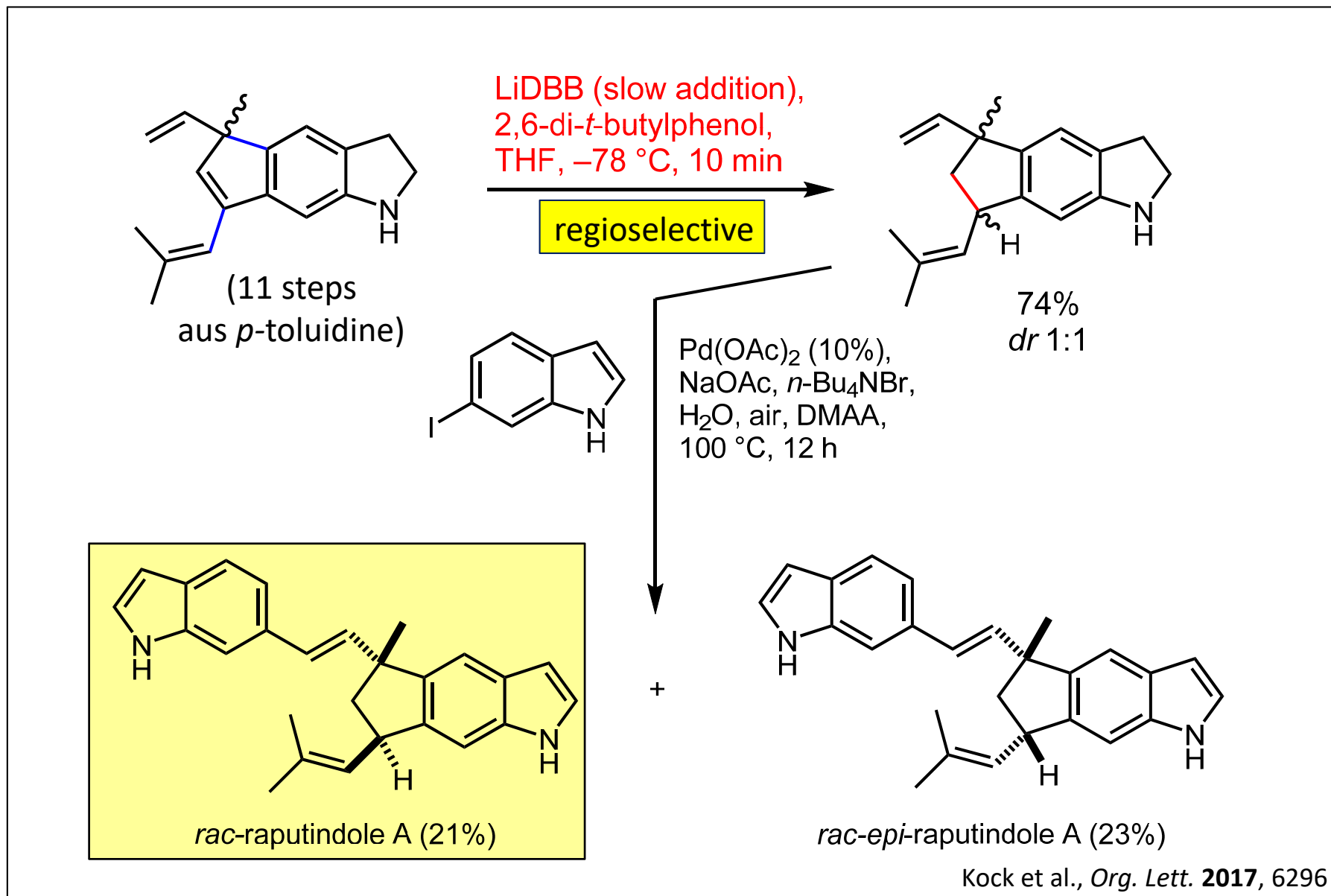


preferred radical anion?

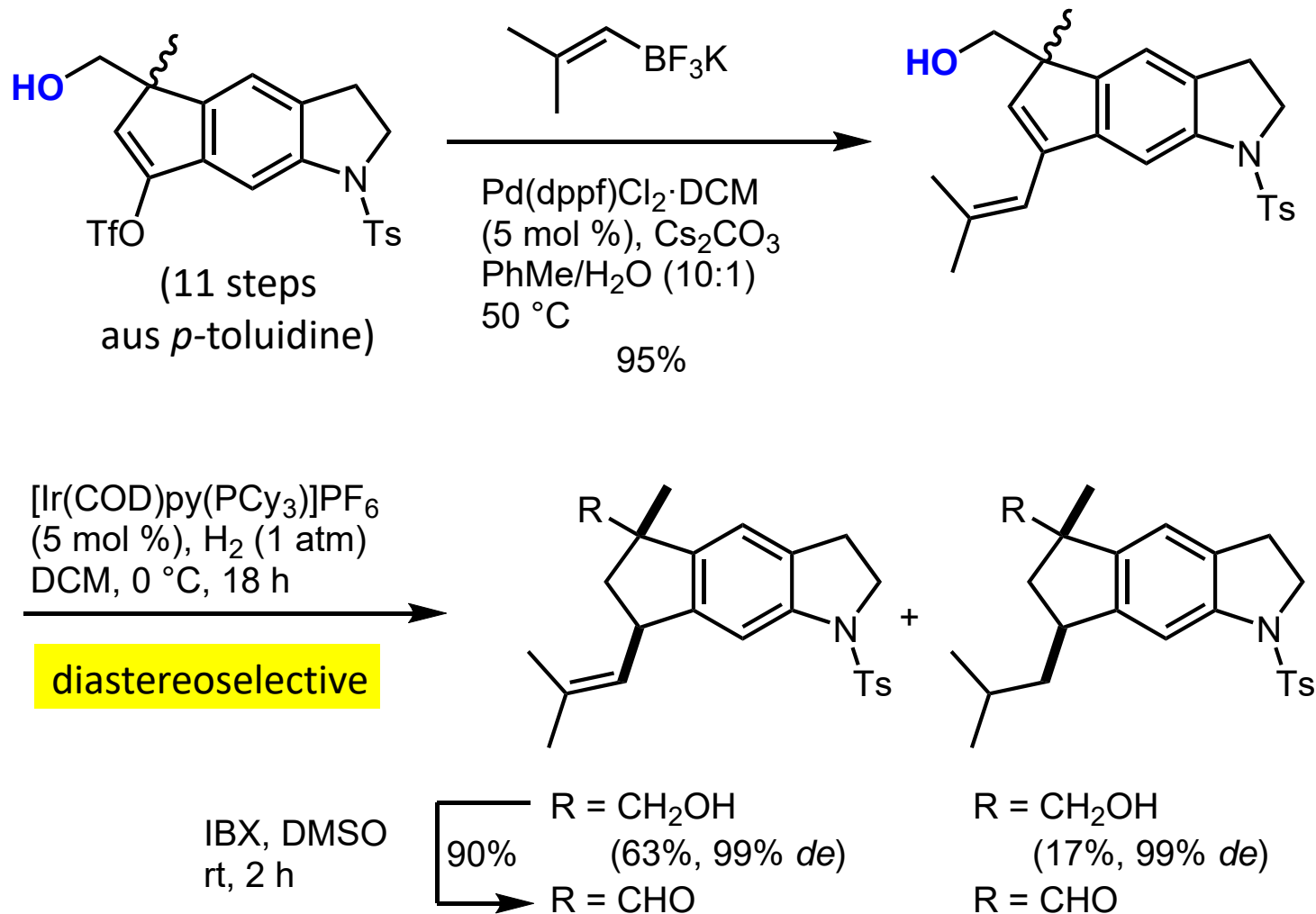
D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A



D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A

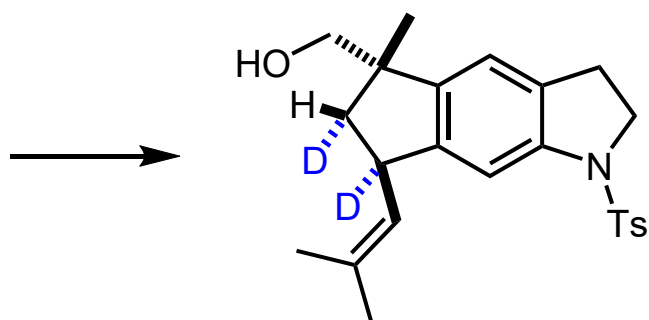
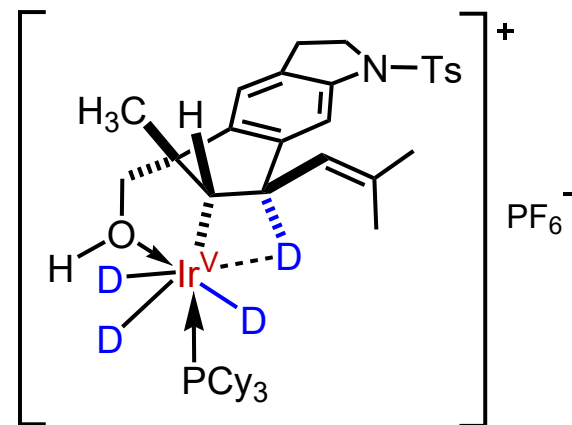
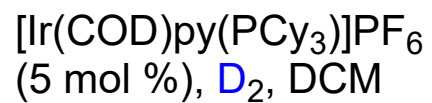
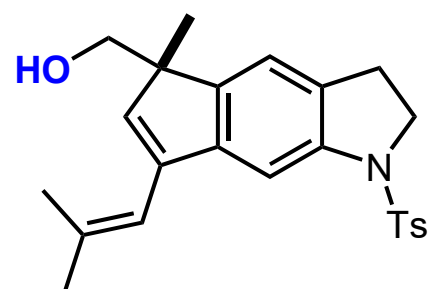


D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A



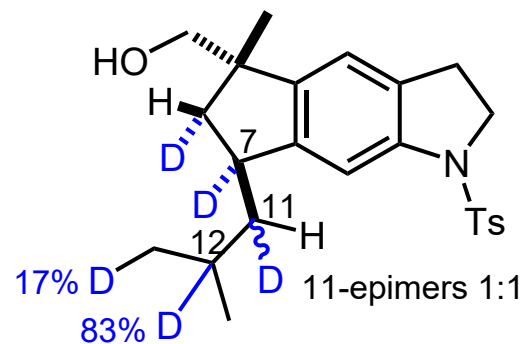
Kock et al., *Org. Lett.* **2018**, 5444

D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A



72%

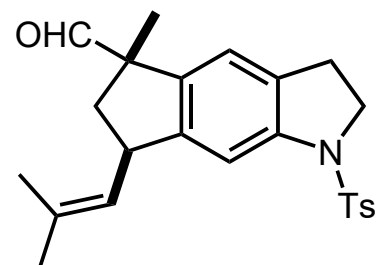
+



28%

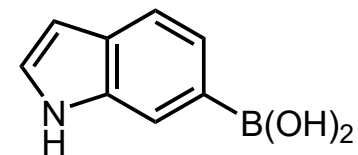
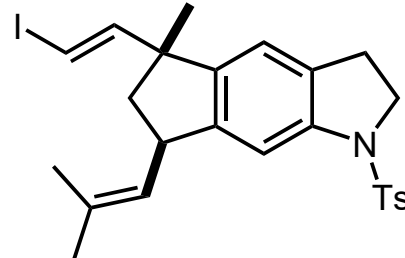
Kock et al., *Org. Lett.* **2018**, 5444

D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A



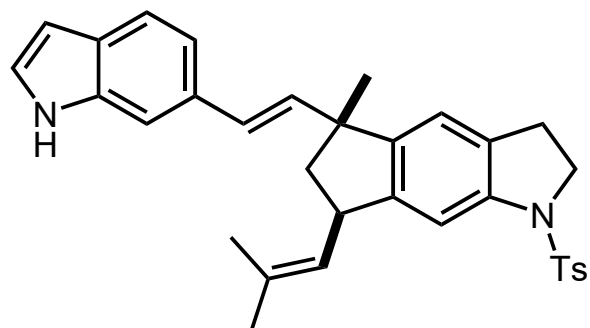
CrCl₂ (10 equiv)
CHI₃, THF, 0 °C

87%



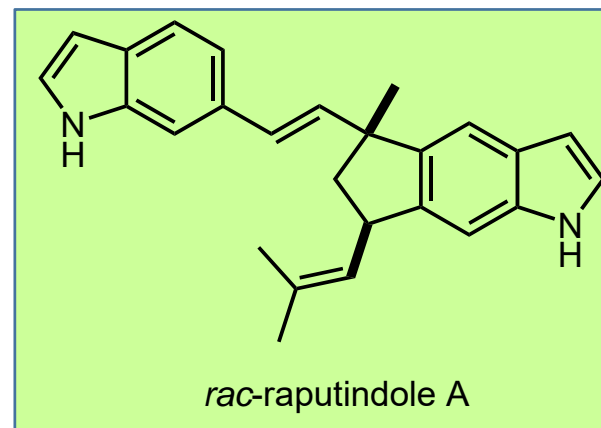
Pd(dba)₂, P(*o*-Tol)₃
Cs₂CO₃, THF/H₂O (10:1)
50 °C, dark

84%



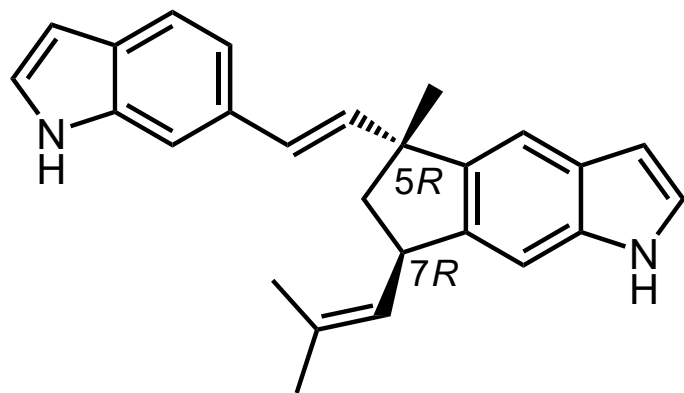
1) Na/naphthalene,
THF, -78 °C
2) Pd/C (2 equiv),
PhMe, 85 °C

53%



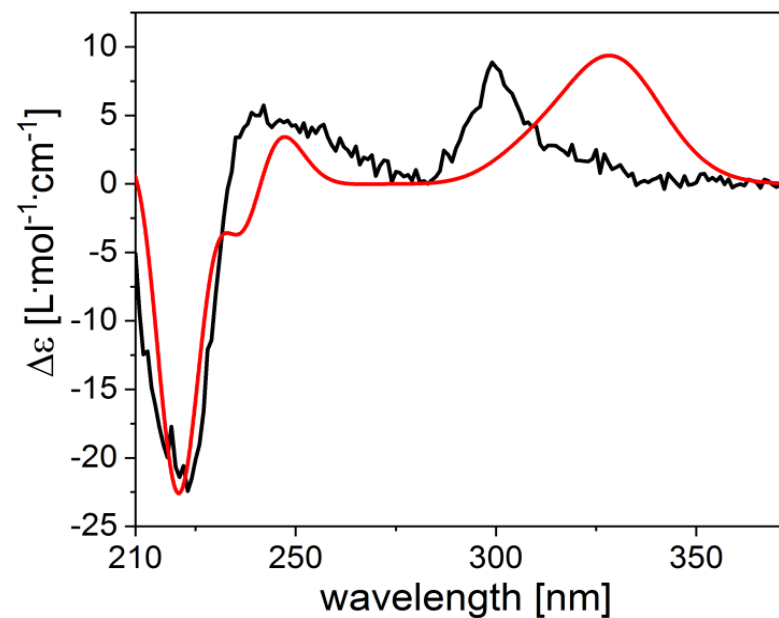
Kock et al., *Org. Lett.* **2018**, 5444

D. Au-katalysierte Reaktionen - Beispiel Raputindol A



$[\alpha]_D^{21.9}$ (21.9 °C)

Experimental (black) and calculated (red, 5*R*,7*R*-configuration, graph scaled) ECD spectra of (+)-raputindole A in MeOH



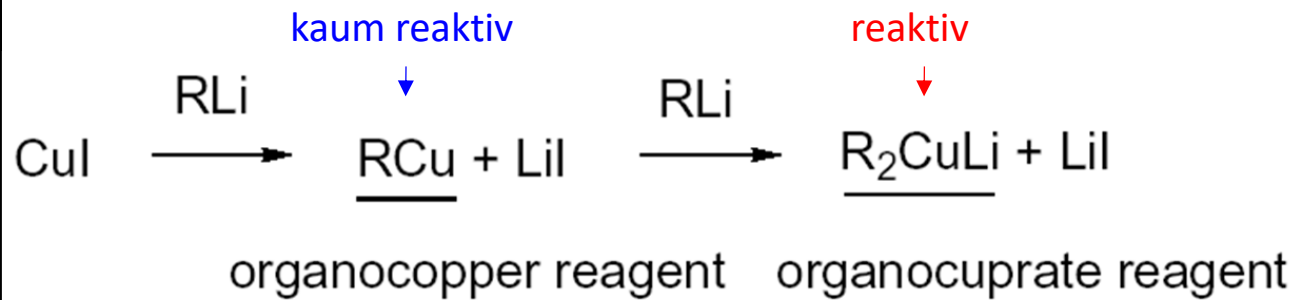
TDDFT (CAM-B3LYP/LanL2DZ) calculation of 8 conformers (3 kcal/mol range), then Boltzmann weighting

Kock et al., *Org. Lett.* **2017**, 6296

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

Henry Gilman 1952:

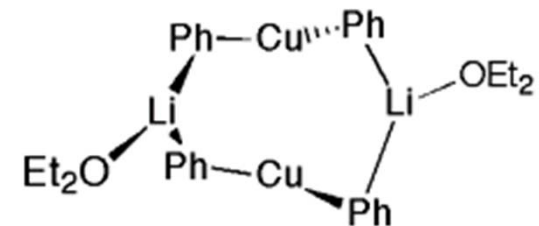
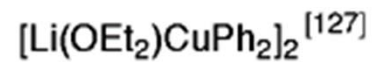
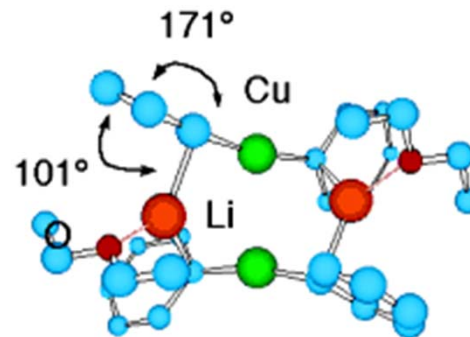
Cu(I)-Salz -(+1 MeLi)-> gelber Niederschlag -(+1 MeLi)-> farblose Lösung



Costa 1966:

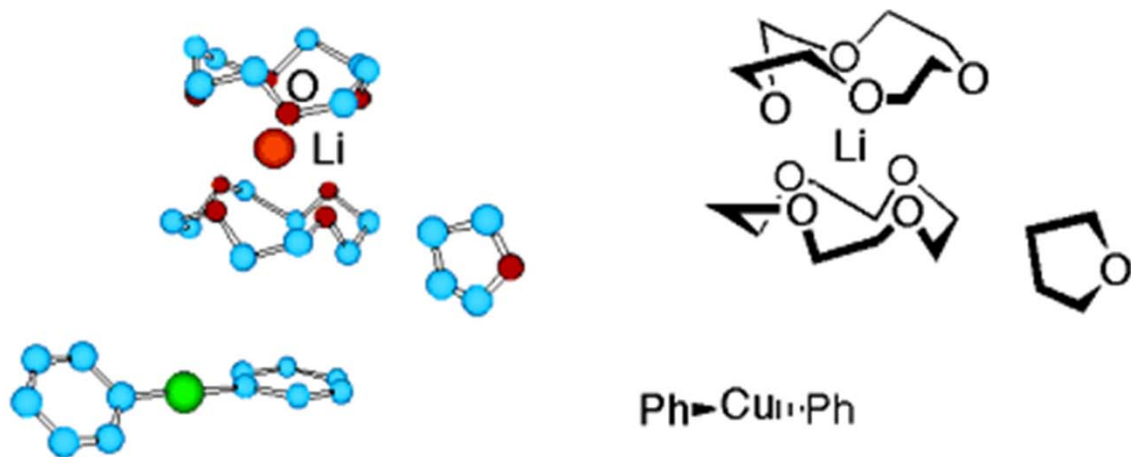
Struktur des Ph_2CuLi -Dimers im Kristall

Li fast senkrecht über Ph angeordnet



E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

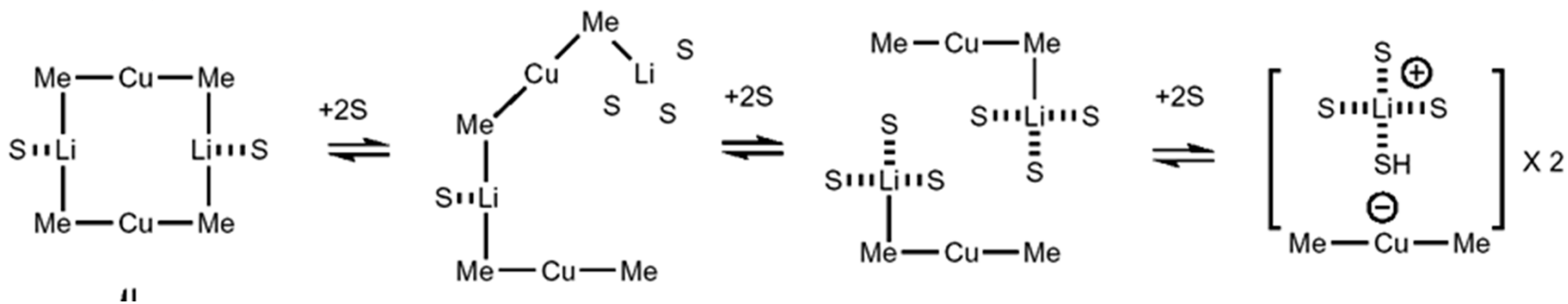
Im Kristall:



freies Cuprat Ph_2Cu in Anwesenheit von 12-Krone-4

aus: E. Nakamura, S. Mori, *ACIE* **2000**, 39, 3750.

In Lösung:



geschlossener Ring

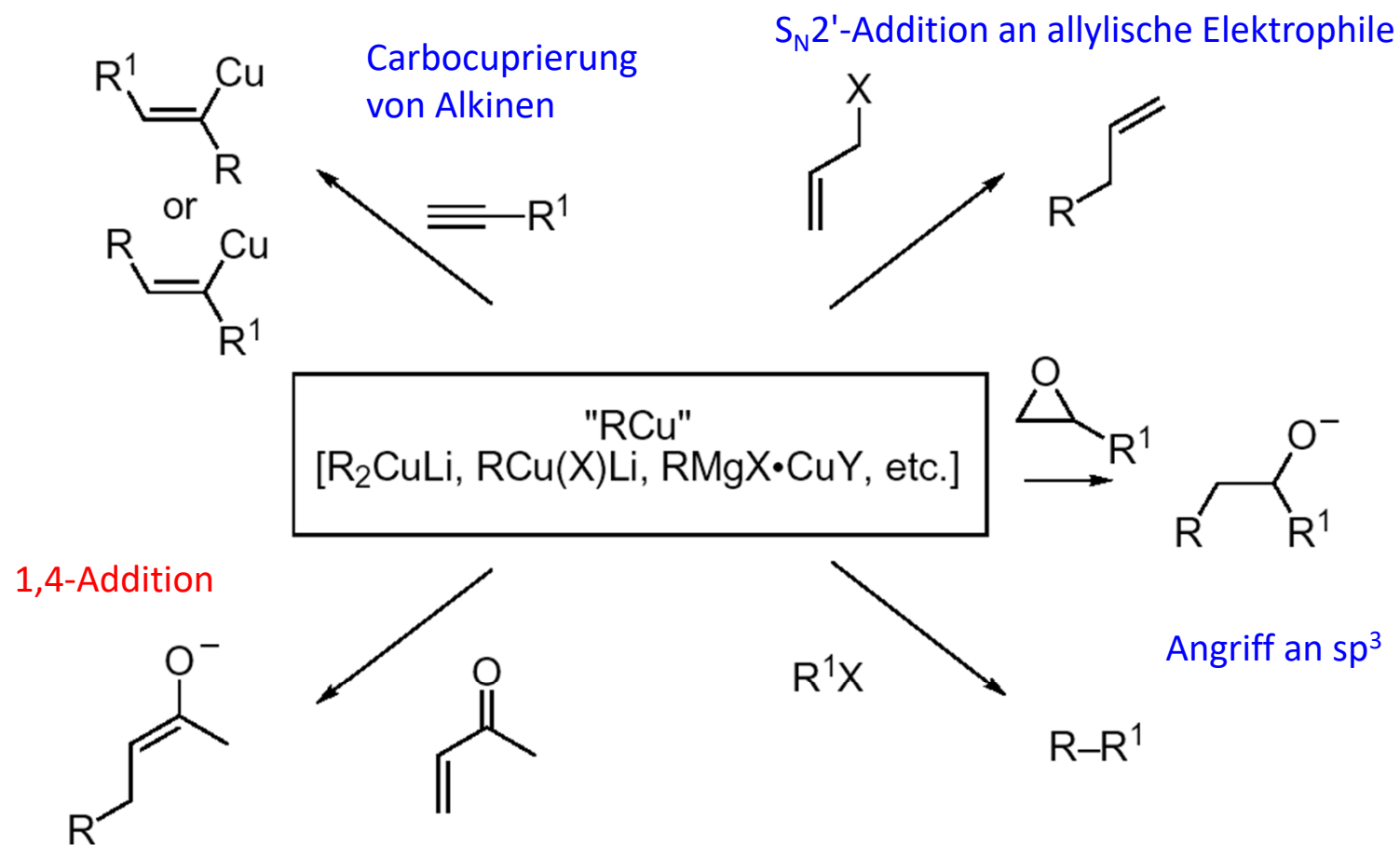
offener Ring

kleinste Einheit

freies Cuprat

+ weitere Komplexe, auch Polymere

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

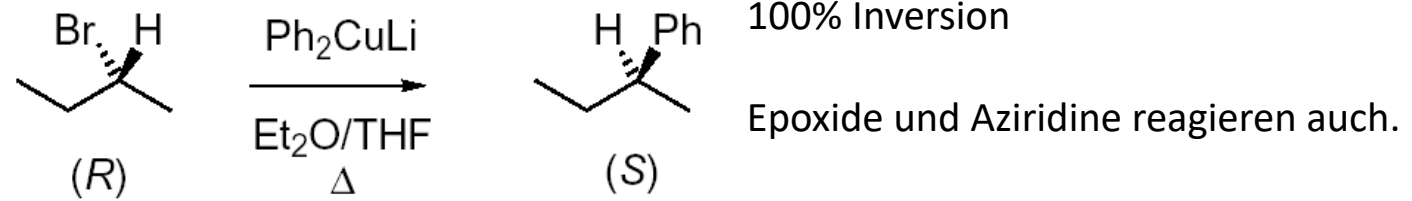


Scheme 1. Nucleophilic reactivities of organocopper reagents RCu . $R = sp^2, sp^3$ carbon anionic centers; $X, Y = \text{halogen, etc.}$

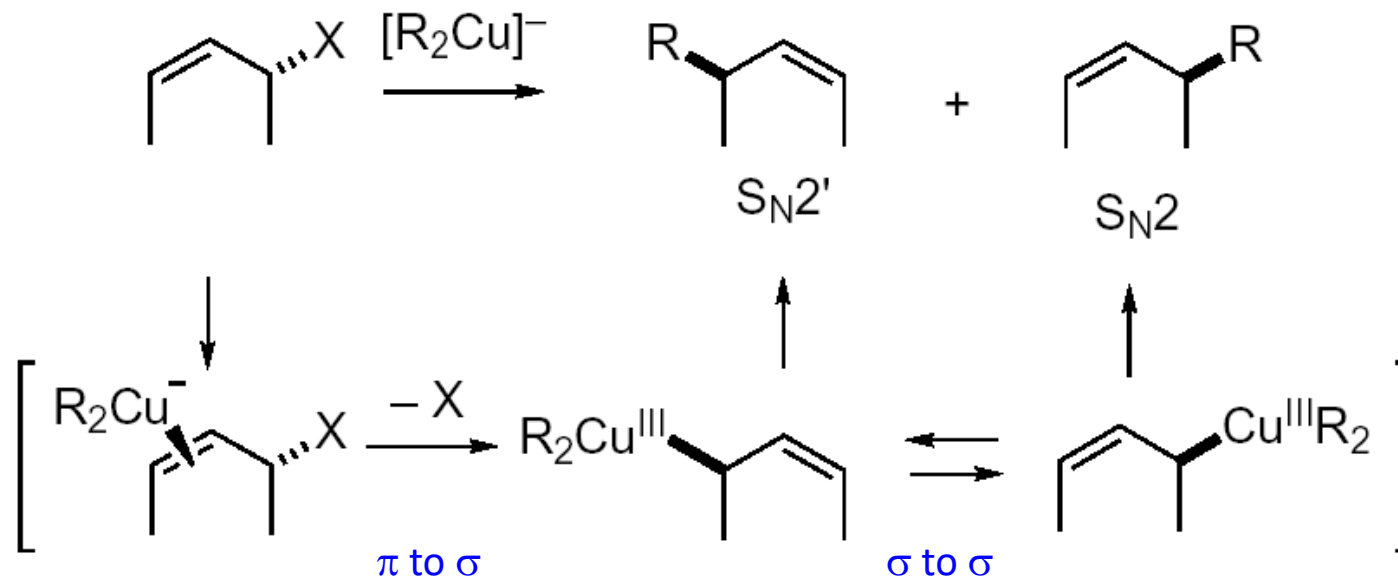
aus: E. Nakamura, S. Mori, *ACIE* **2000**, 39, 3750.

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

Angriff an sp^3 -Kohlenstoff:



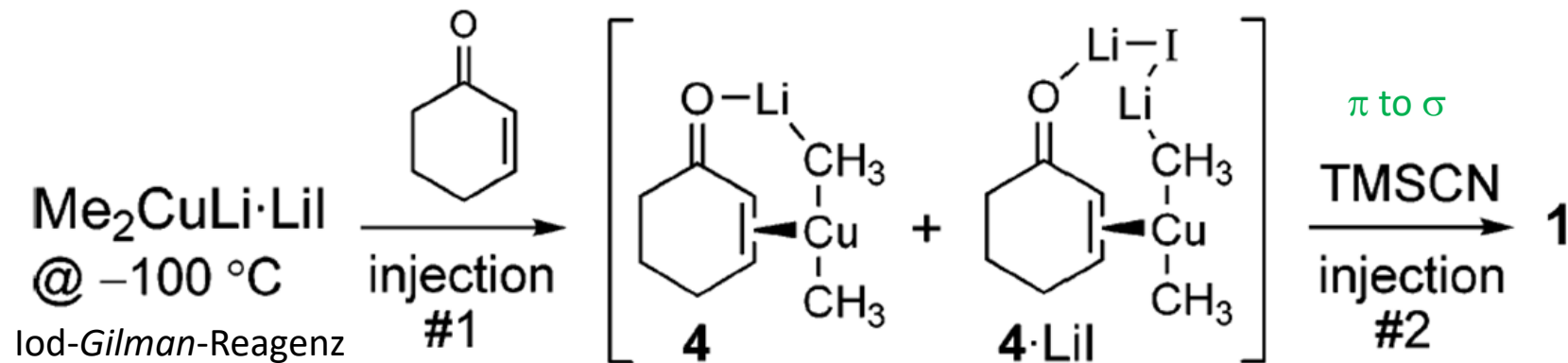
S_N2' -Addition an allylische Elektrophile:



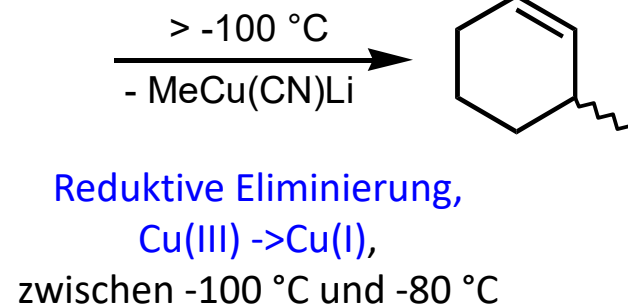
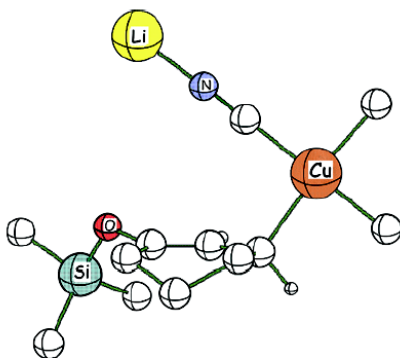
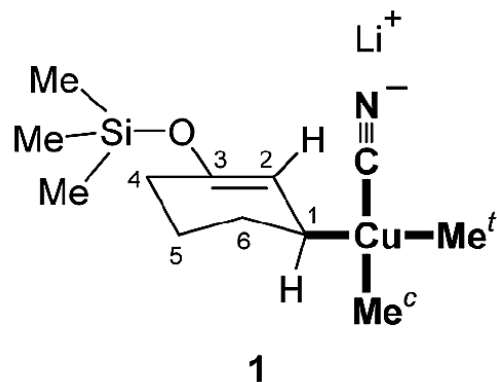
E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

1,4-Addition an Ester und Ketone: wichtigste Reaktion von Organokupferreagenzien

Bertz, Gschwind et al., *JACS* **2007**, 7208: Tieftemperatur-NMR-Studie

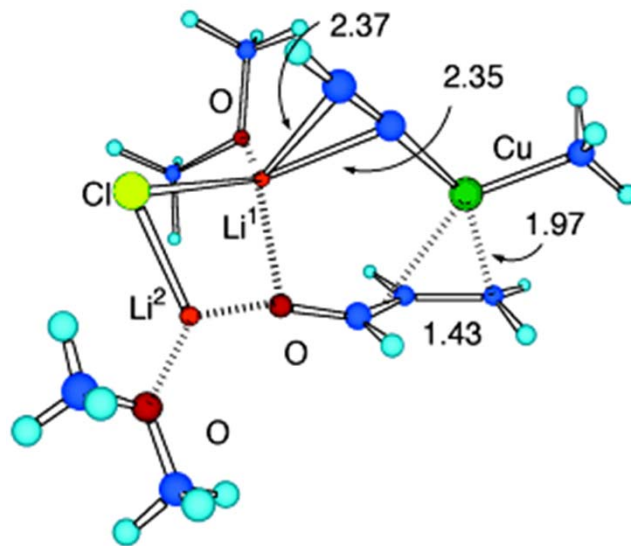
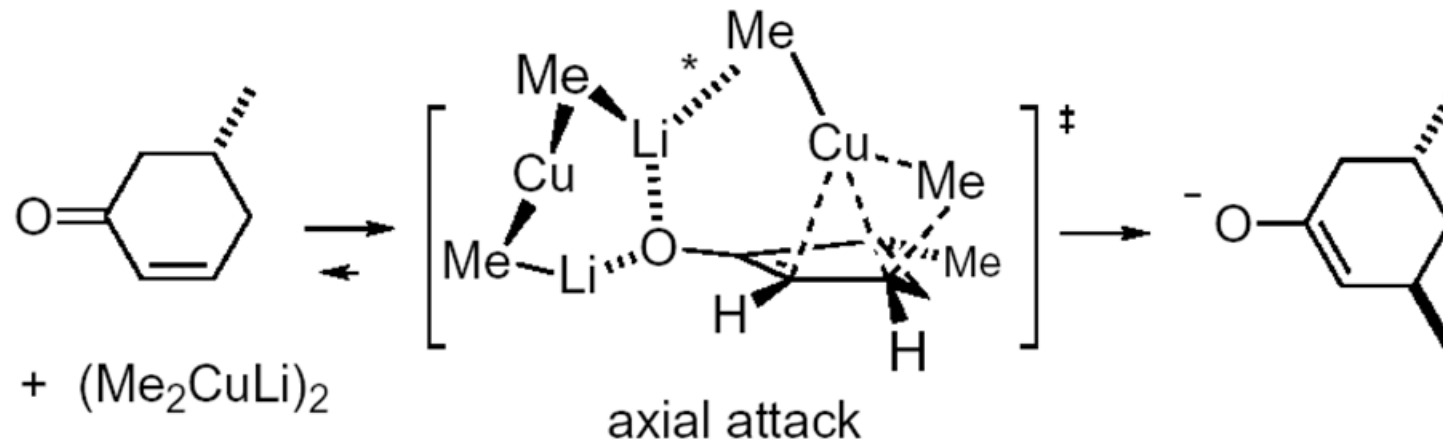


oxidative Addition
Cu(I) → Cu(III)



E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

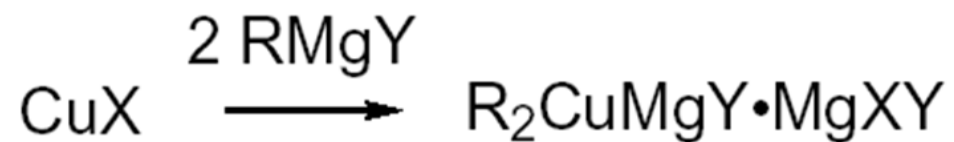
Diastereoselektive 1,4-Addition



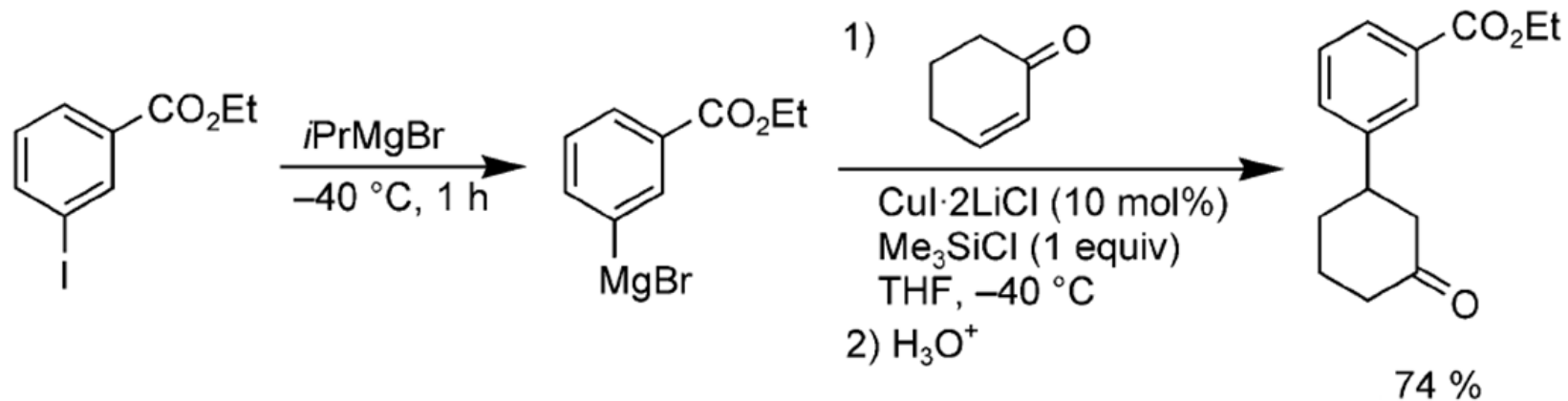
berechnete Struktur des Komplexes aus
 $\text{Me}(\text{ethinyl})\text{Cu}$, LiCl , $2 \text{Me}_2\text{O}$ und Acrolein
(B3LYP/631A)

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

Normant-Cuprat

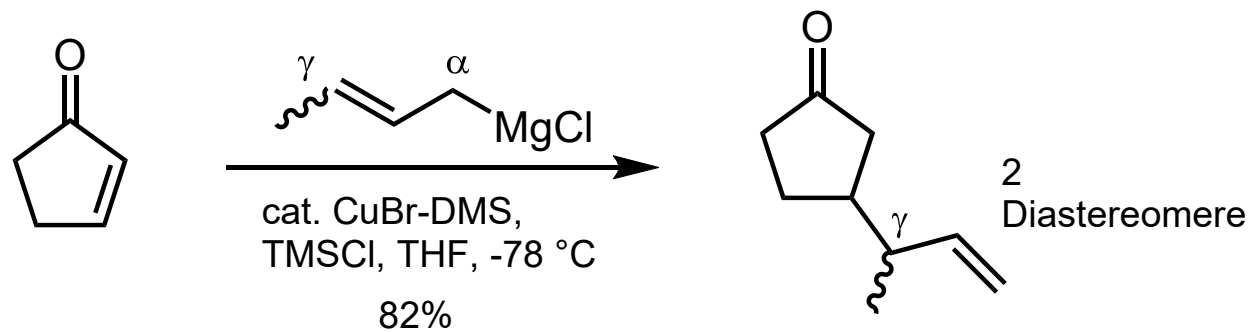
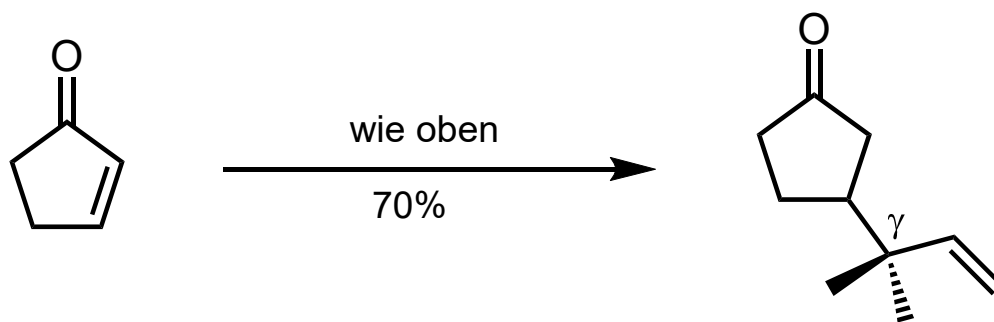
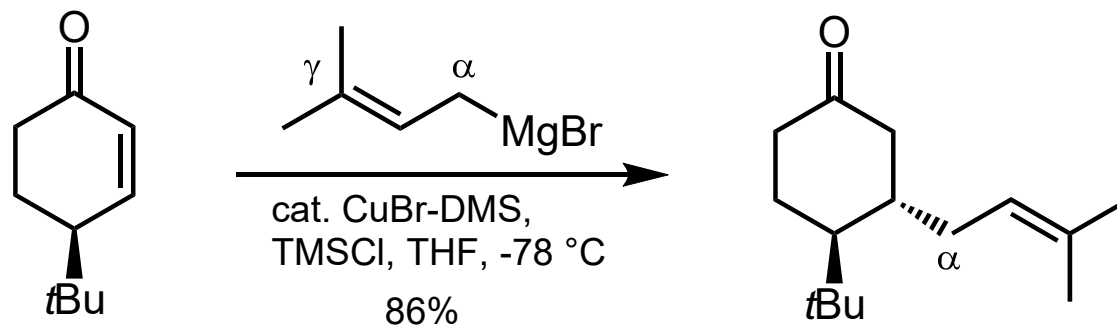


Addition von 2 LiCl beschleunigt:



E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

"Allyl einfacher als Prenyl einfacher als Crotyl"

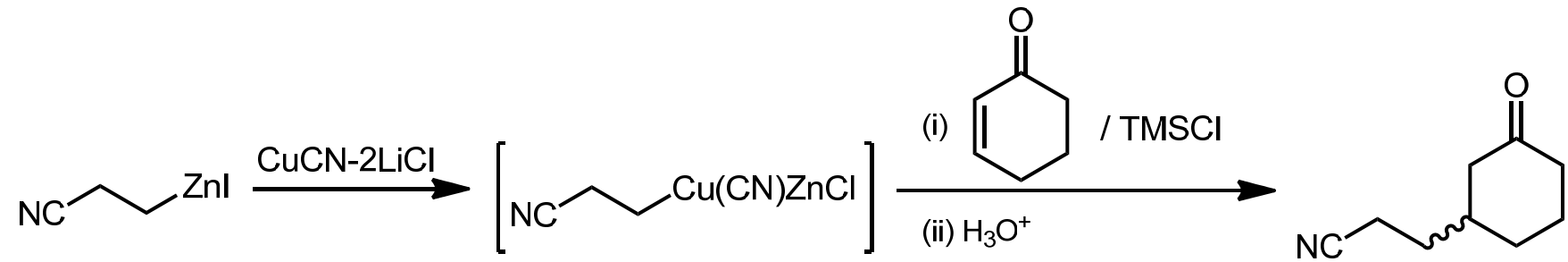


Mit steigendem Substitutionsgrad des Cyclohexenons steigt die α -Selektivität.

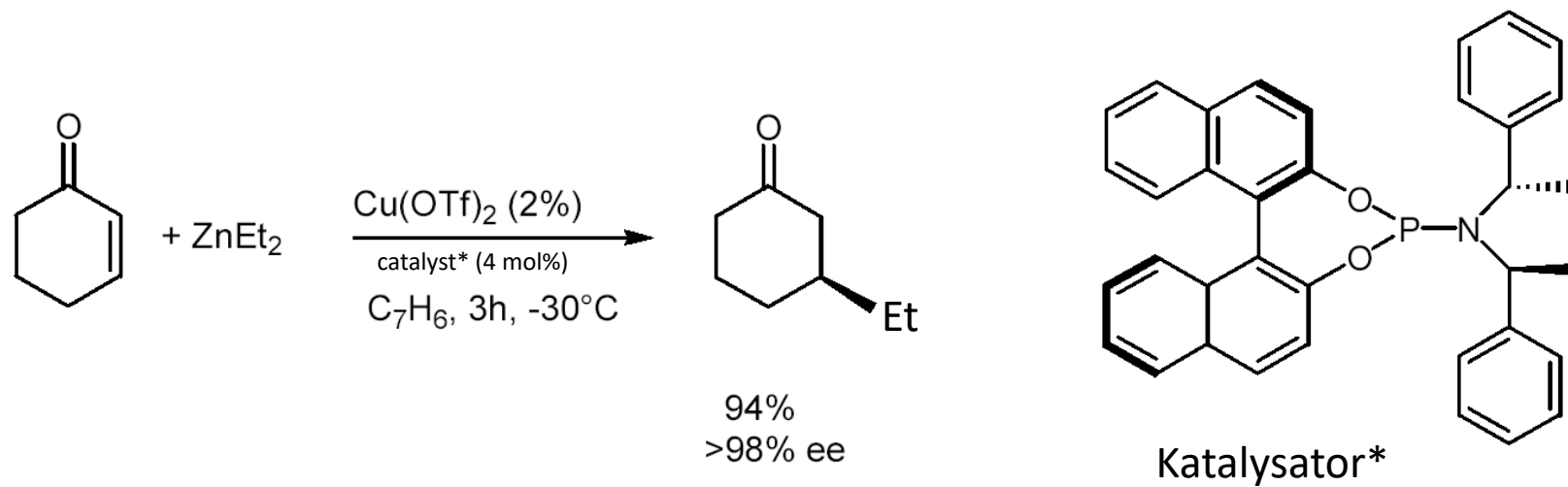
Lipshutz, *JOC* **1994**, 7437

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

Knochel-Cuprat:



Enantioselektive Katalyse durch chiralen Cu(II)-Komplex:



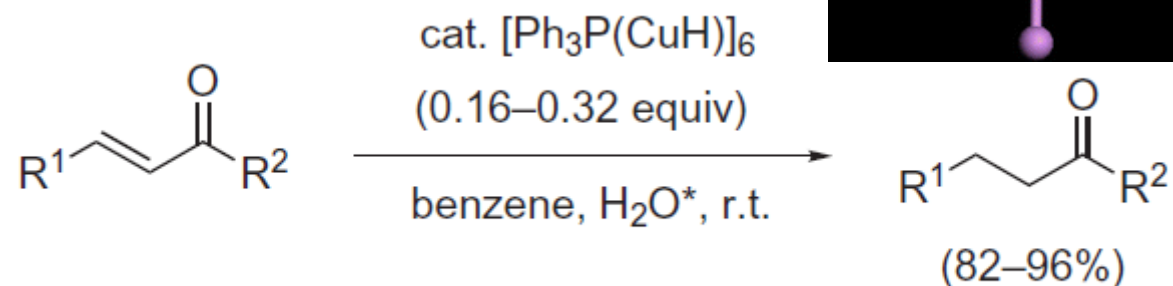
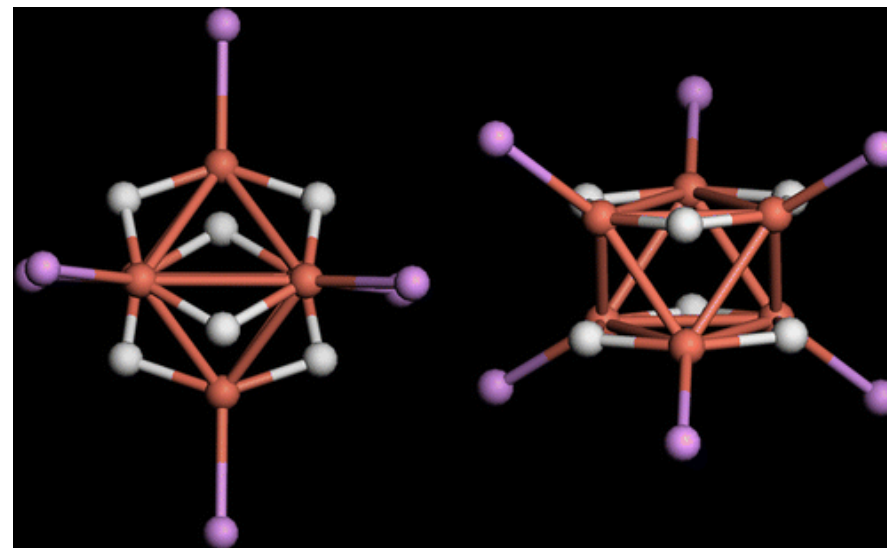
E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

Stryker-Reagenz (1988): $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$

M_r 1961

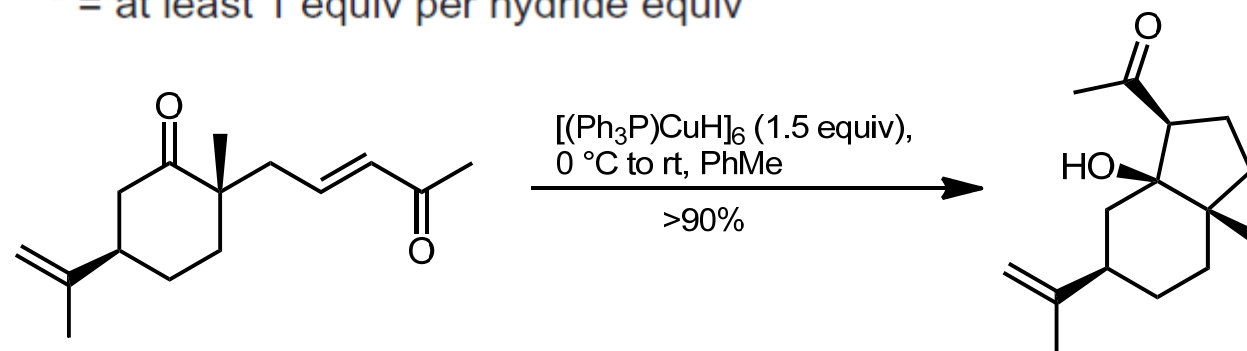
Verzerrter Cu-Oktaeder

Hydrid-Angriff in β -Position der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung



Inorg. Chem. **2014**, *53*, 2963
(violett: PPh_3)

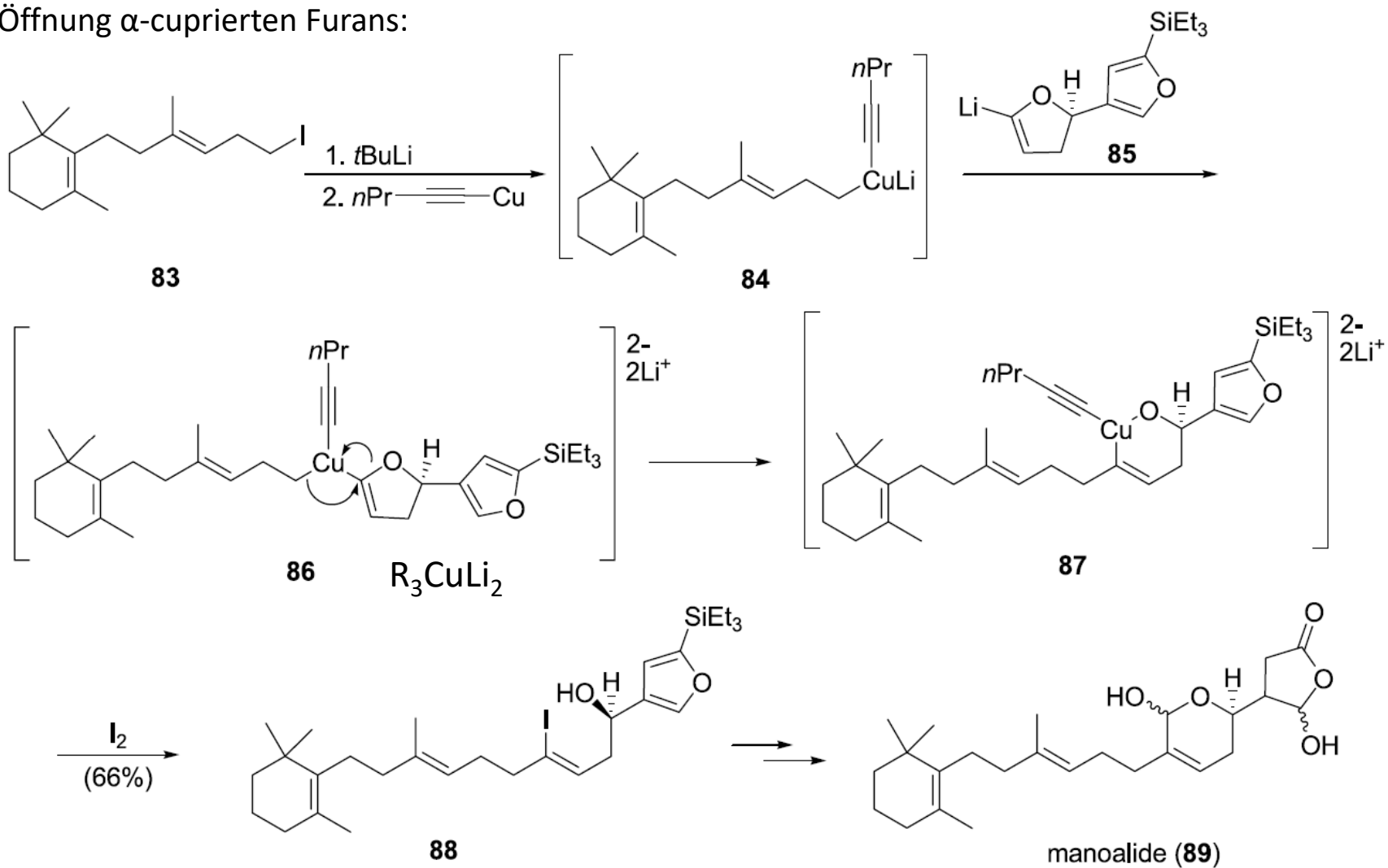
* = at least 1 equiv per hydride equiv



TETL **2001**, *42*, 4091

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.1. Cuprate

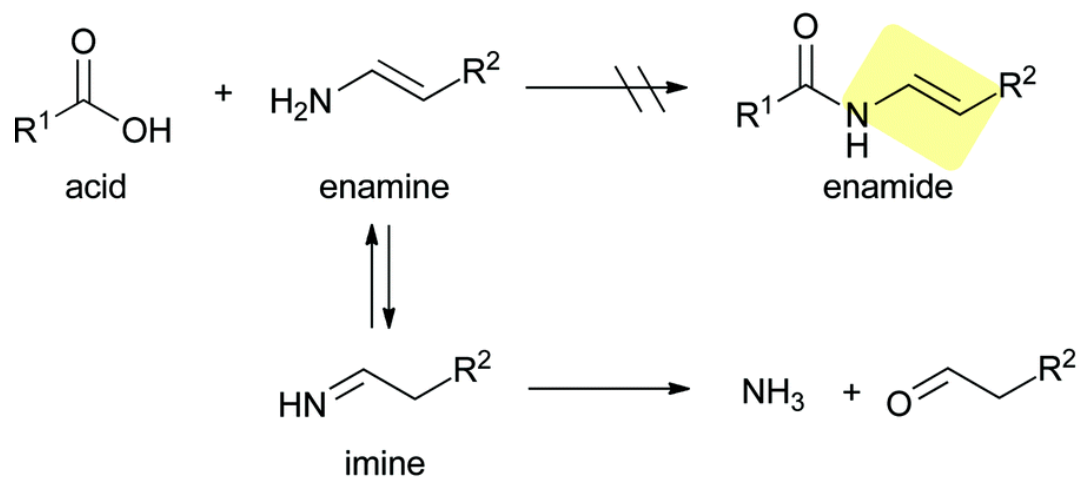
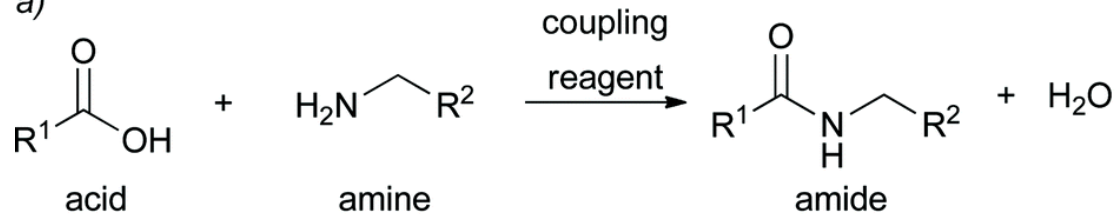
Öffnung α -cuprierten Furans:



aus: Chinchilla et al., *Tetrahedron* **2005**, 3139

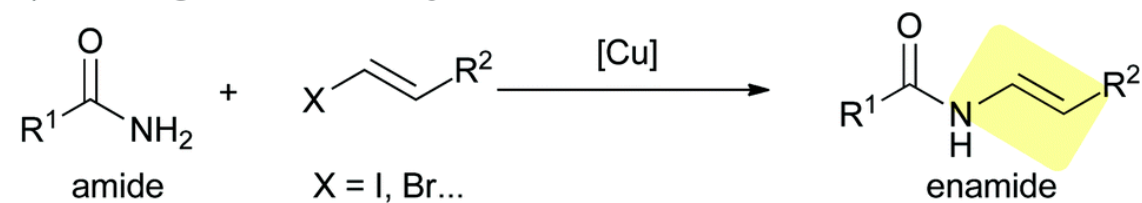
E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.2. Buchwald- und Batey-Kupplung

a)



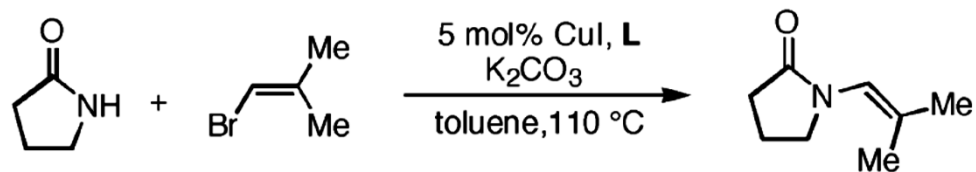
Enamide kann man nicht durch Kupplung von Enaminen und Carbonsäuren synthetisieren.

b) **convergent enamide synthesis**



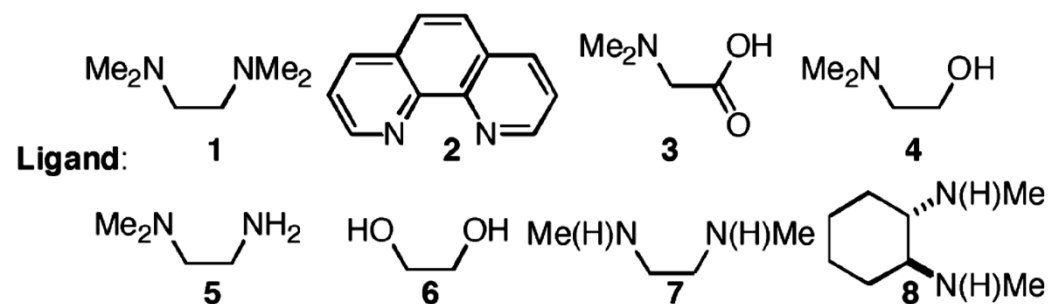
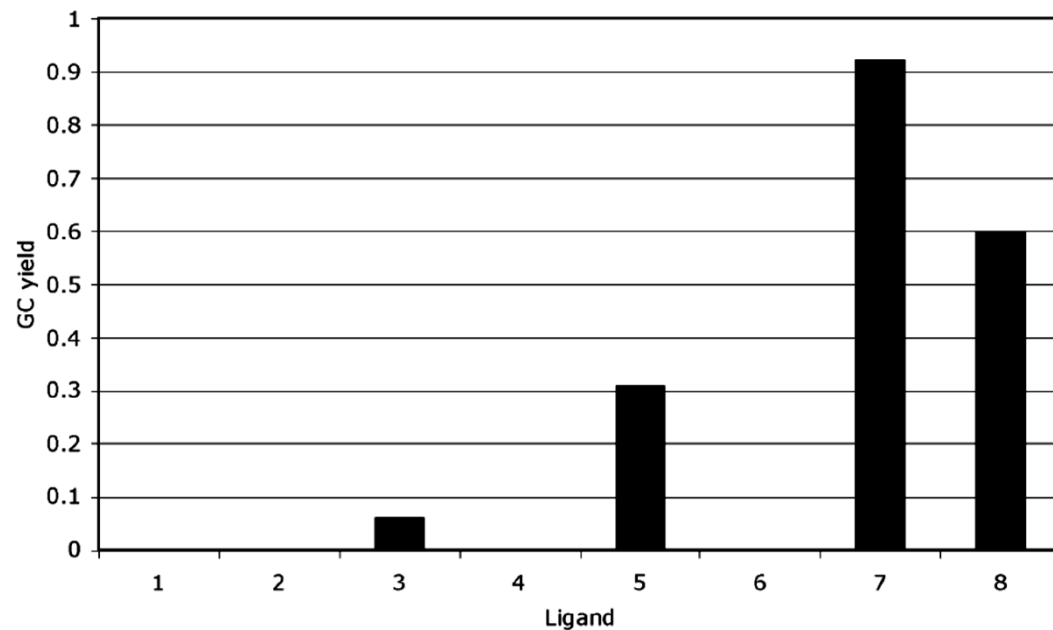
aus: Inoue et al., *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 514

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.2. Buchwald- und Batey-Kupplung



Buchwald-Kupplung: Cu-katalysiert

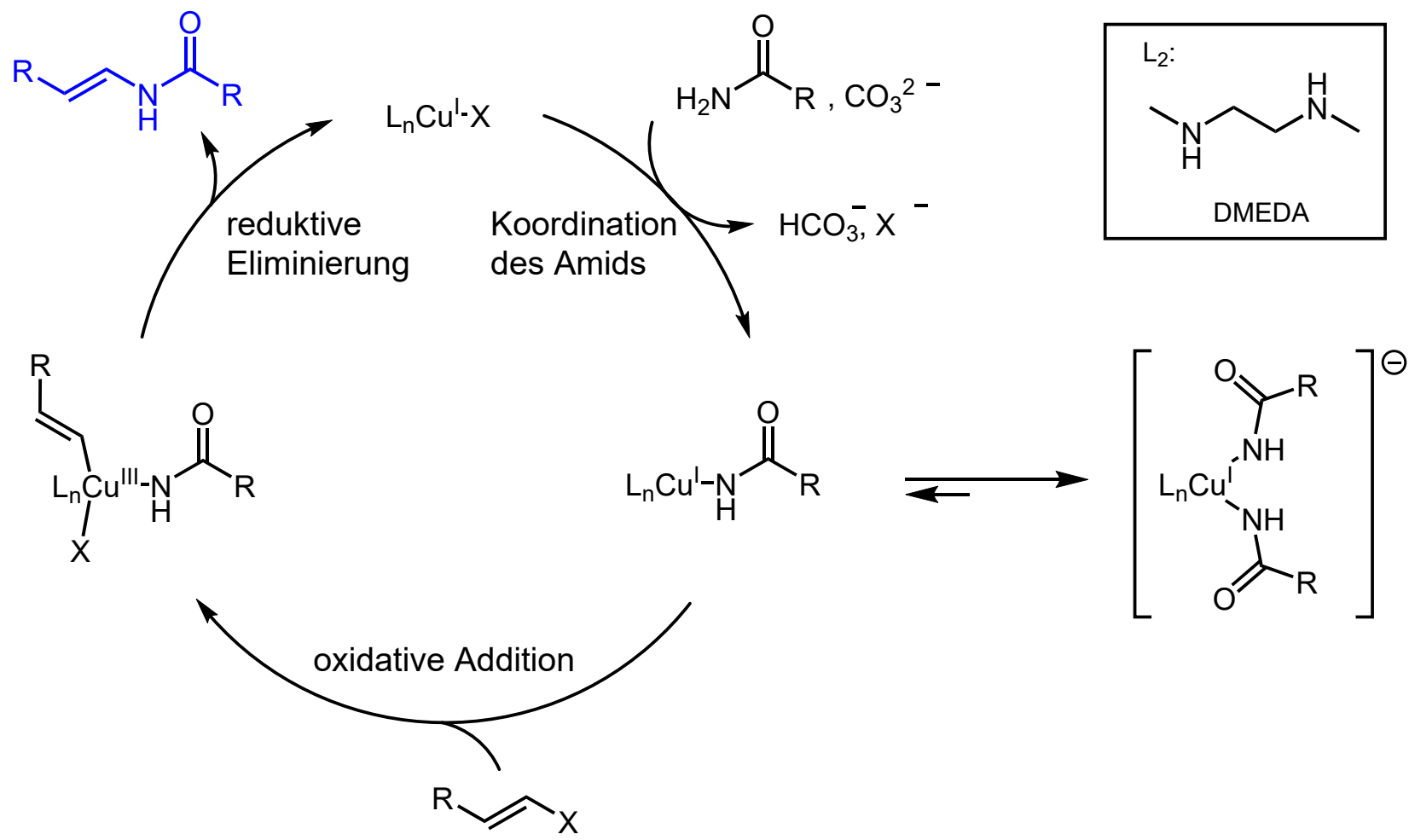
primäre Amide und Lactame reagieren, sekundäre Amide kaum



aus: Buchwald et al., *OL* **2003**, 3667

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.2. Buchwald- und Batey-Kupplung

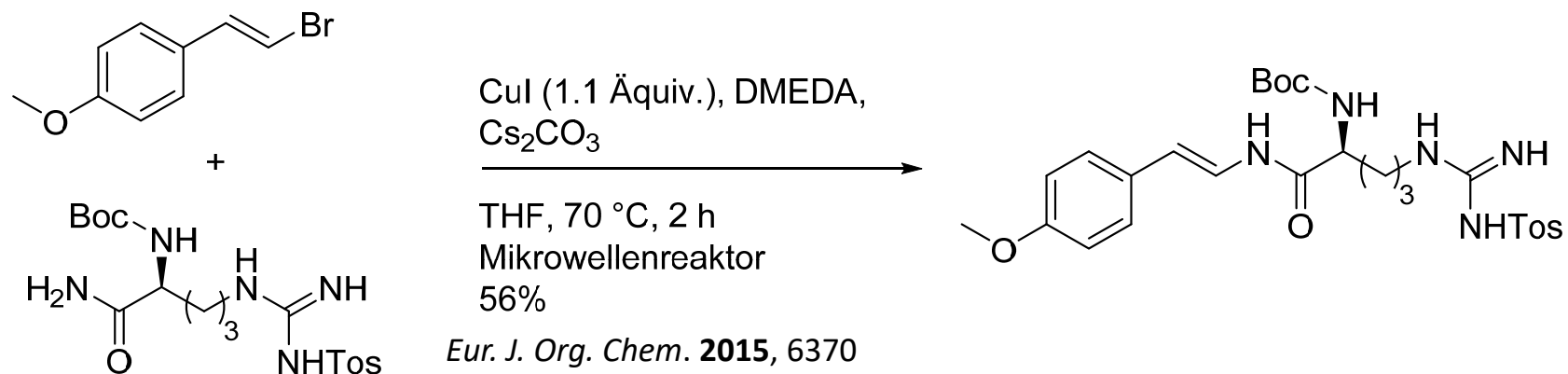
Buchwald-Kupplung: Cu-katalysiert



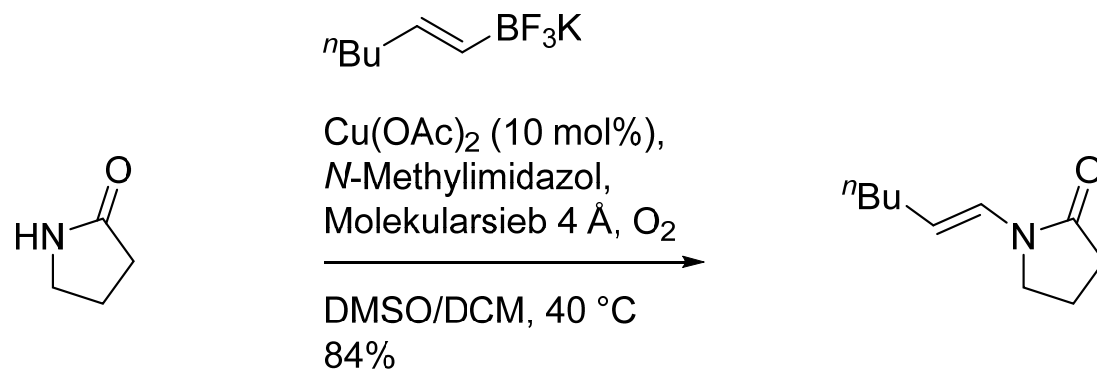
Buchwald et al., *OL* **2003**, 3667

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.2. Buchwald- und Batey-Kupplung

Buchwald-Kupplung: Cu-katalysiert



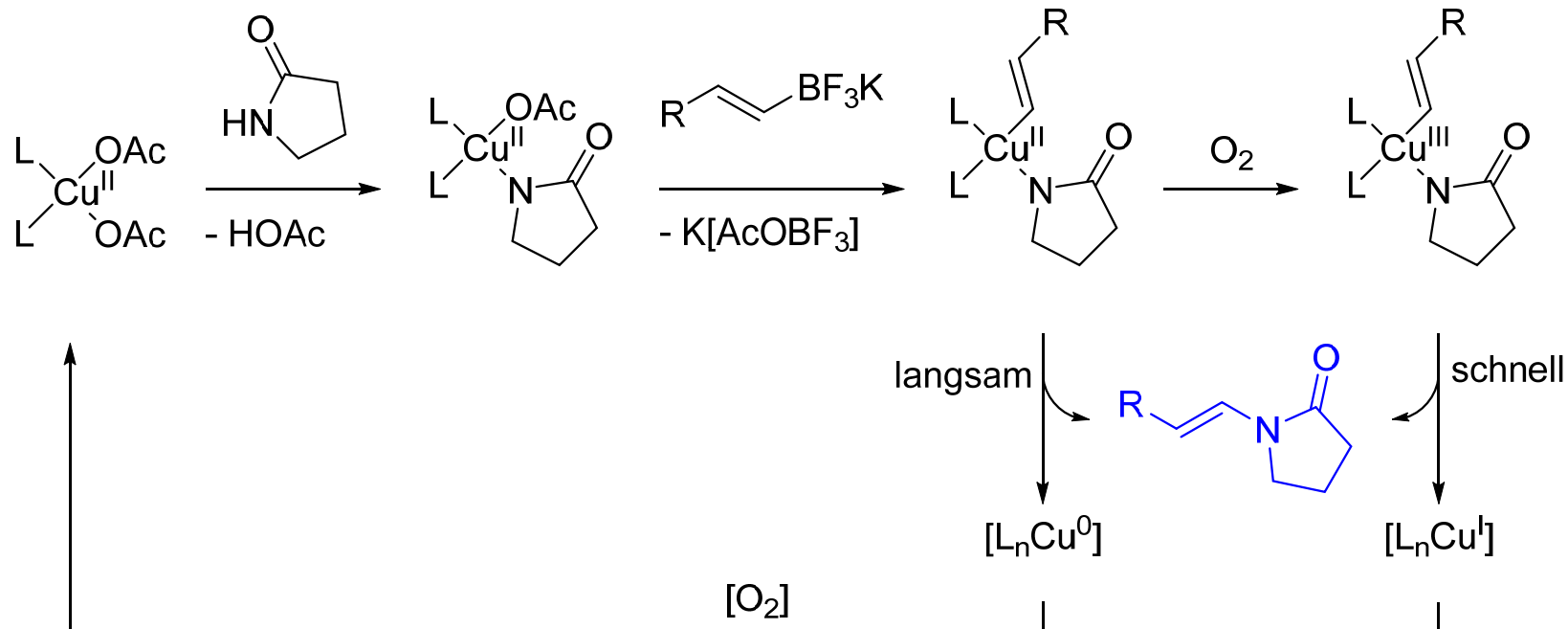
Batey-Kupplung: auch Cu-katalysiert, Kupplungspartner K-tetrafluorborat, O₂-Atmosphäre



Batey et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2109

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.2. Buchwald- und Batey-Kupplung

Batey-Kupplung: auch Cu-katalysiert, Kupplungspartner K-tetrafluorborat, O₂-Atmosphäre

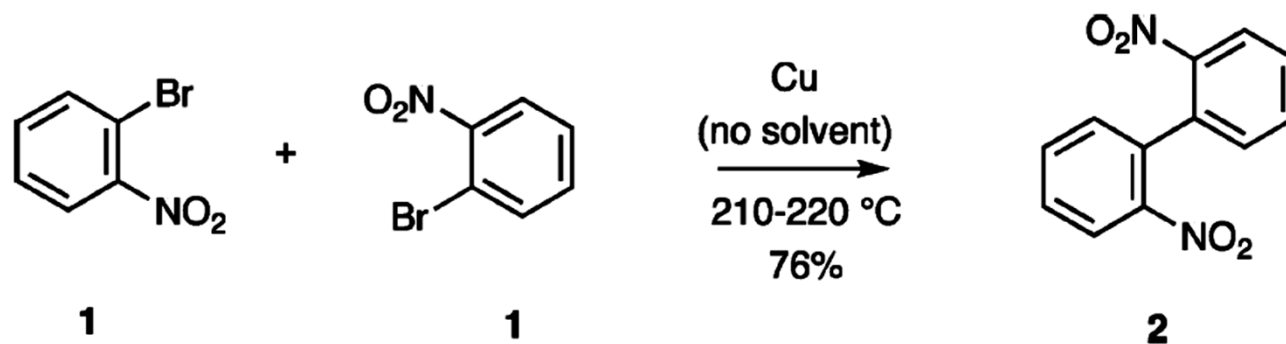


Bei den BATEY-Bedingungen handelt es sich um eine Variante der CHAN-LAM-Kupplung, bei der Boronsäuren mit Aminen gekuppelt werden können.

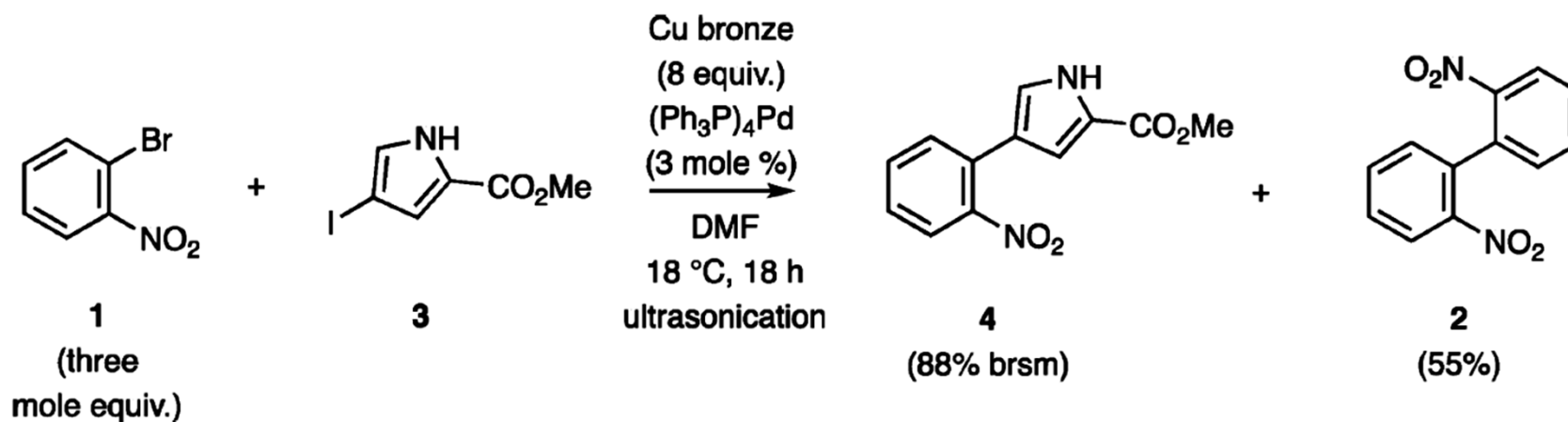
Batey et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2109

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.3. Ullmann-Kupplung

Ullmann, 1901:



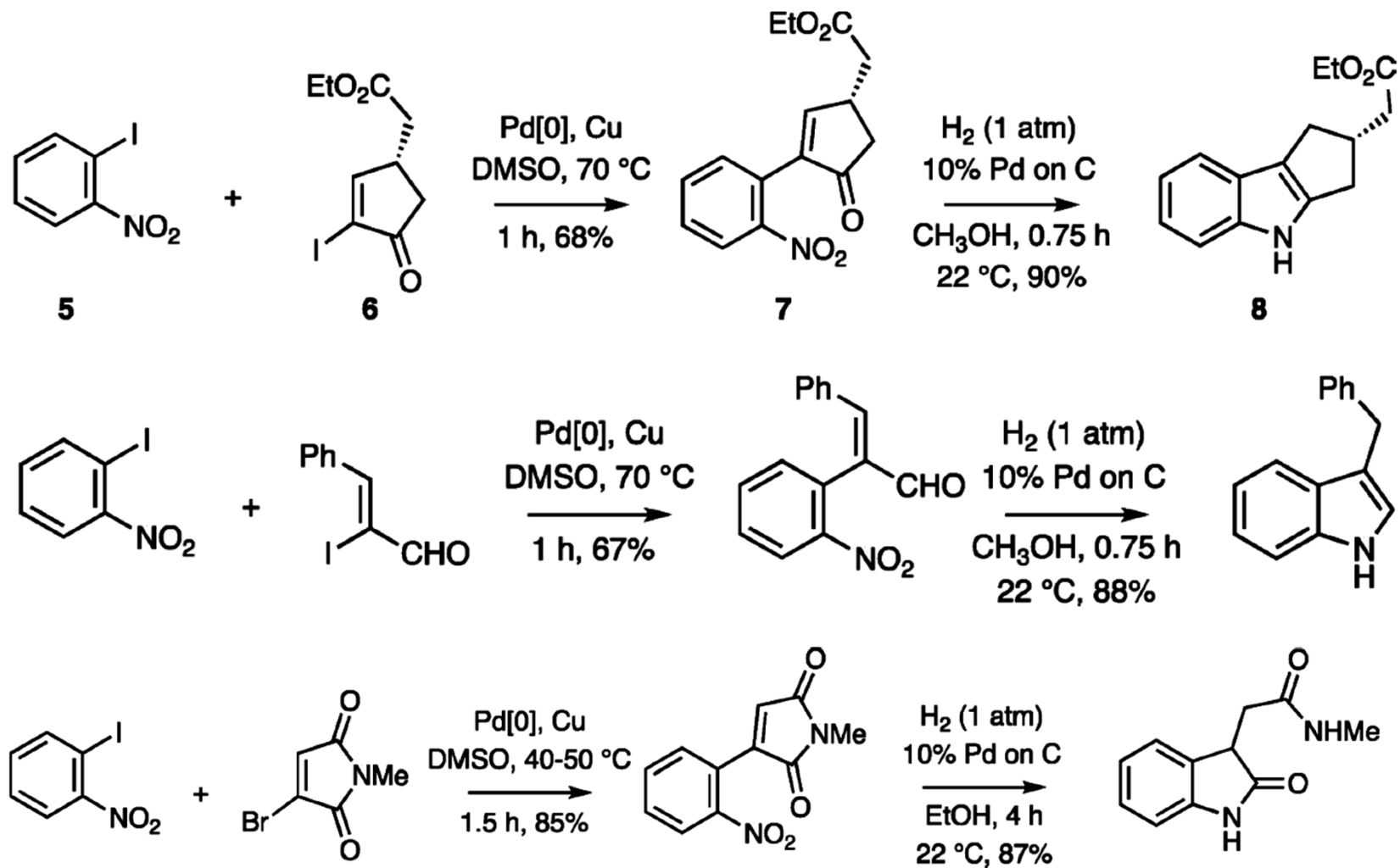
Pd-katalysierte Ullmann-Kupplung (frühes Beispiel):



aus: Banwell et al., *ACR* **2018**, 1784

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.3. Ullmann-Kupplung

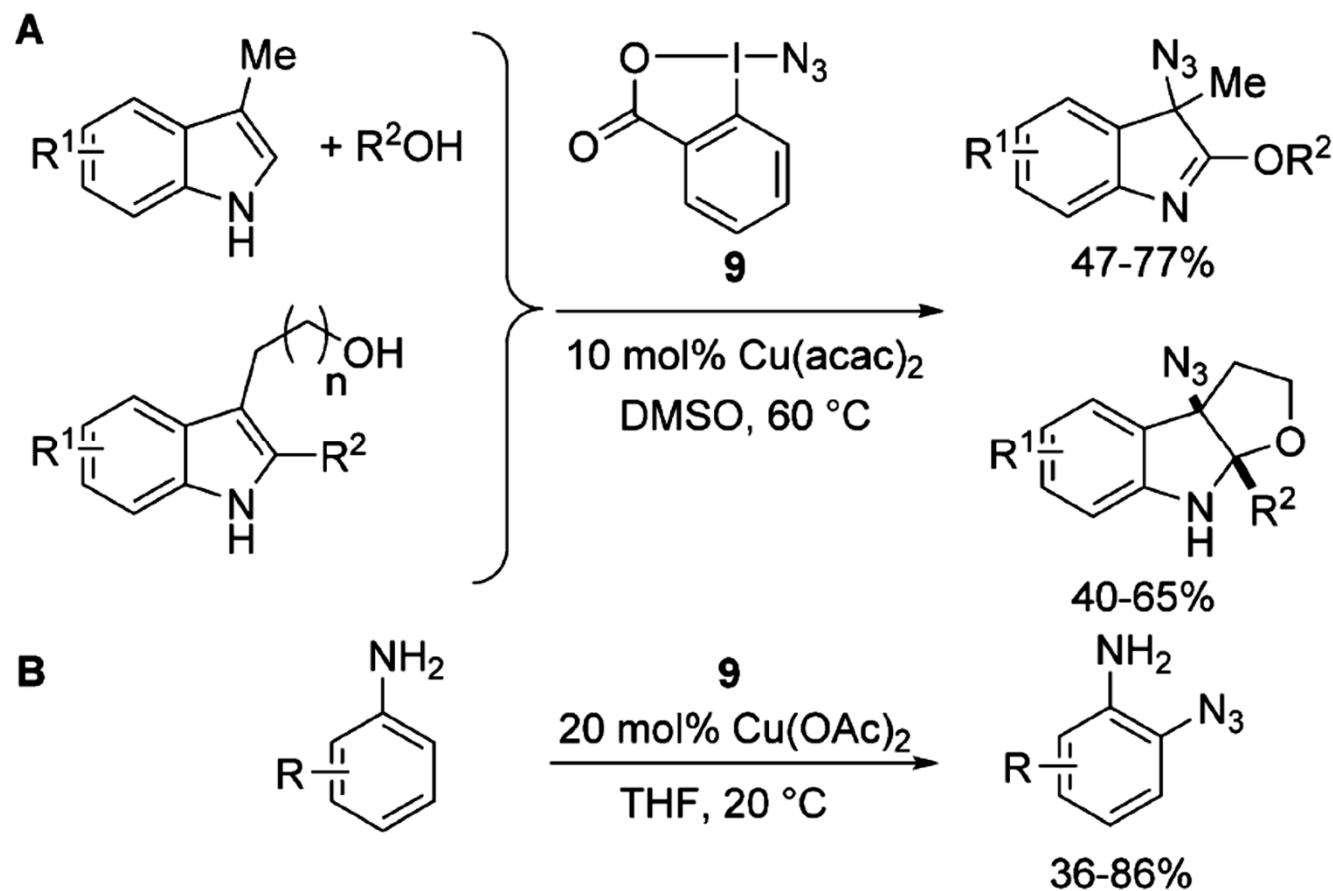
Pd-katalysierte Ullmann-Kupplung zu Indol- und Oxindol-Derivaten: elektronenarme Iodarene



aus: Banwell et al., *ACR* **2018**, 1784

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.4. Kupplung mit hypervalenten Iodreagenzien

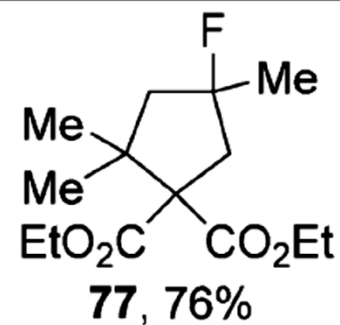
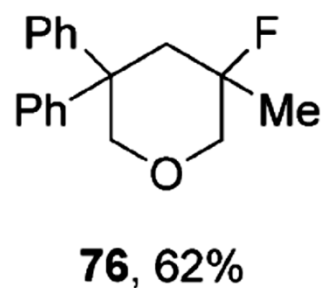
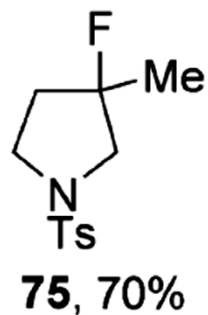
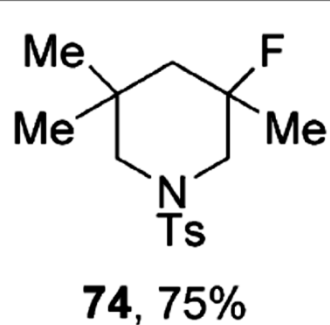
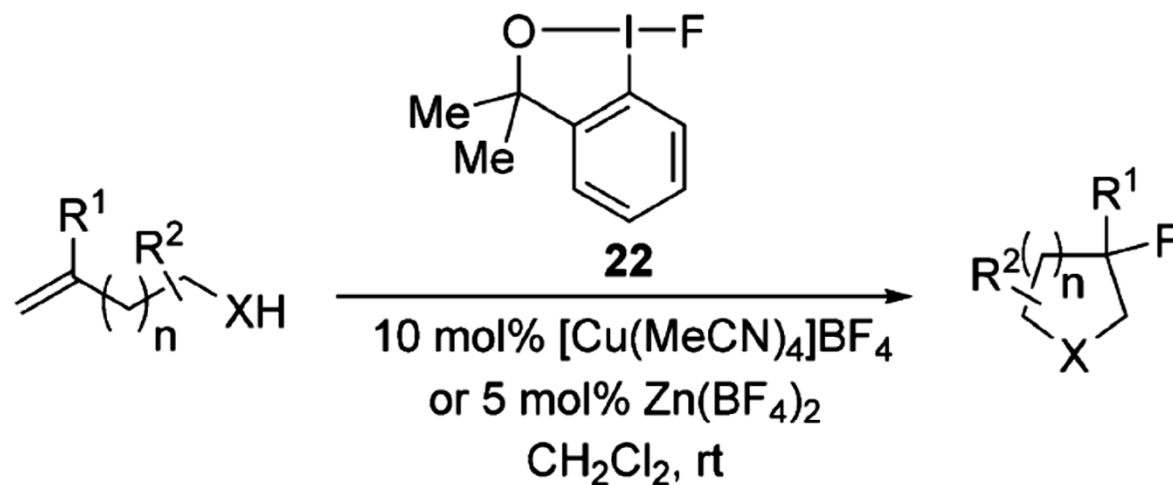
Cu-katalysierte elektrophile Azidierung mit Azidobenziodoxolon



aus: Waser et al., *ACIE* **2016**, 4436

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.4. Kupplung mit hypervalenten Iodreagenzien

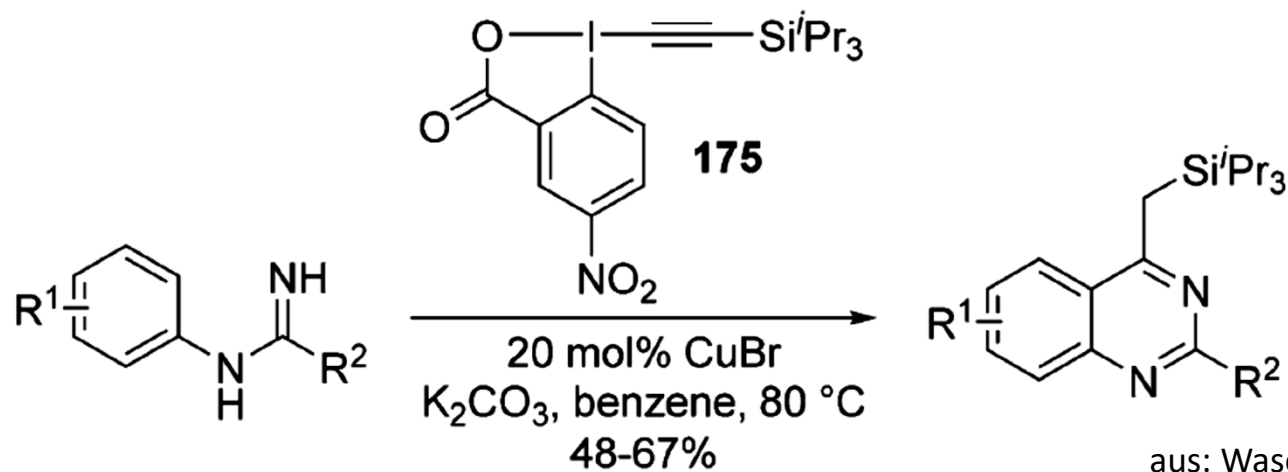
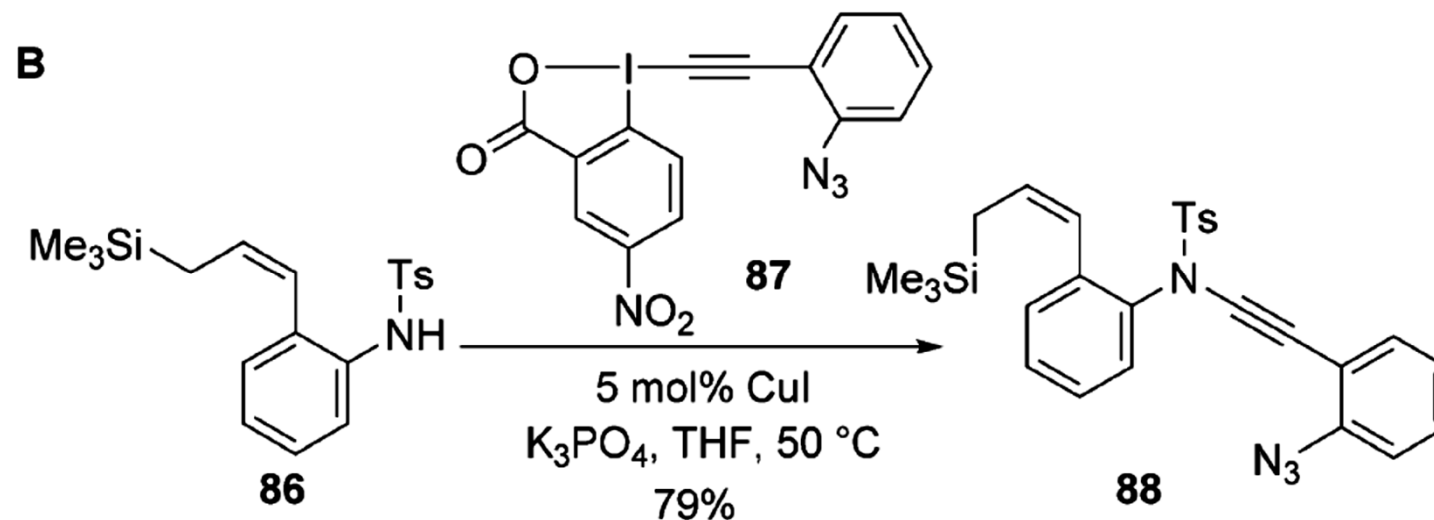
Cu-katalysierte Amino-, Oxy- und Carbofluorierung



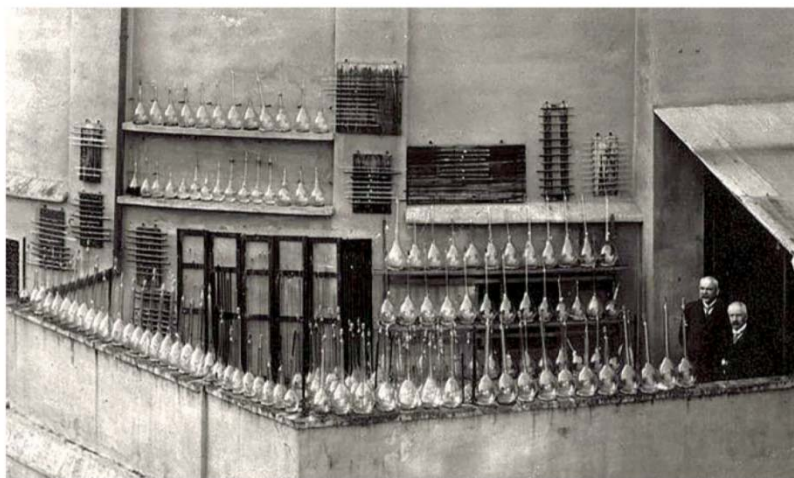
aus: Waser et al., *ACIE* **2016**, 4436

E. Cu-katalysierte Reaktionen - E.4. Kupplung mit hypervalenten Iodreagenzien

Cu-katalysierte N-Ethinylierung mit einem Wasser-Reagenz (EBX-Typ)



F. Photoredox-Reaktionen

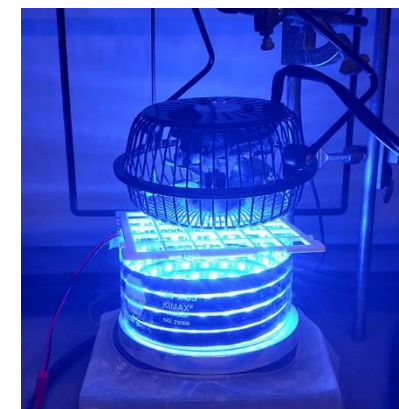
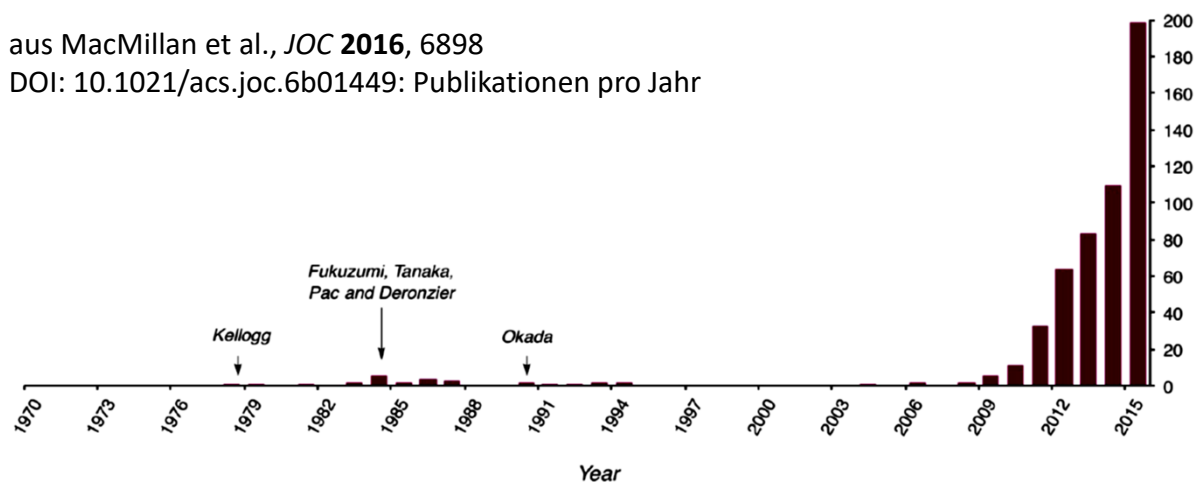


aus König, *EurJOC* **2017**, 1979; DOI: 10.1002/ejoc.201700420



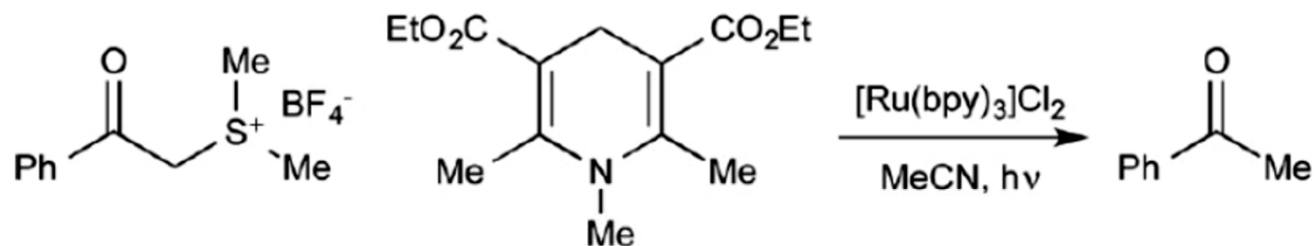
Merck & Co (C&EN)

aus MacMillan et al., *JOC* **2016**, 6898
DOI: 10.1021/acs.joc.6b01449: Publikationen pro Jahr



F. Photoredox-Reaktionen

(a) Kellogg, 1978 – Reductive desulfuration



sulfonium salt

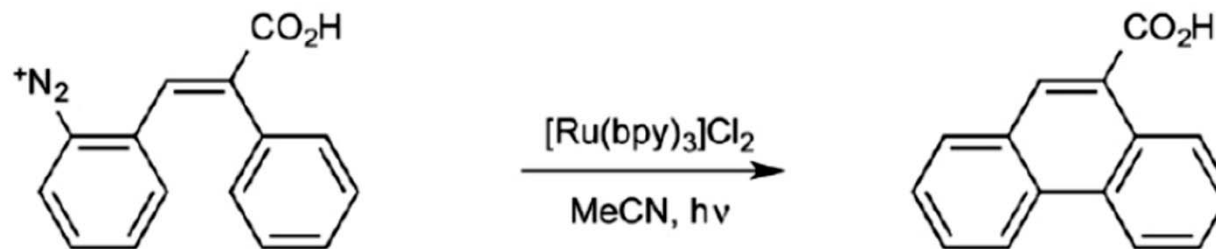
dihydropyridine

99% yield



Richard Kellogg

(b) Deronzier, 1984 – Photocatalytic Pschorr reaction



aryl diazonium

99% yield



Alain Deronzier

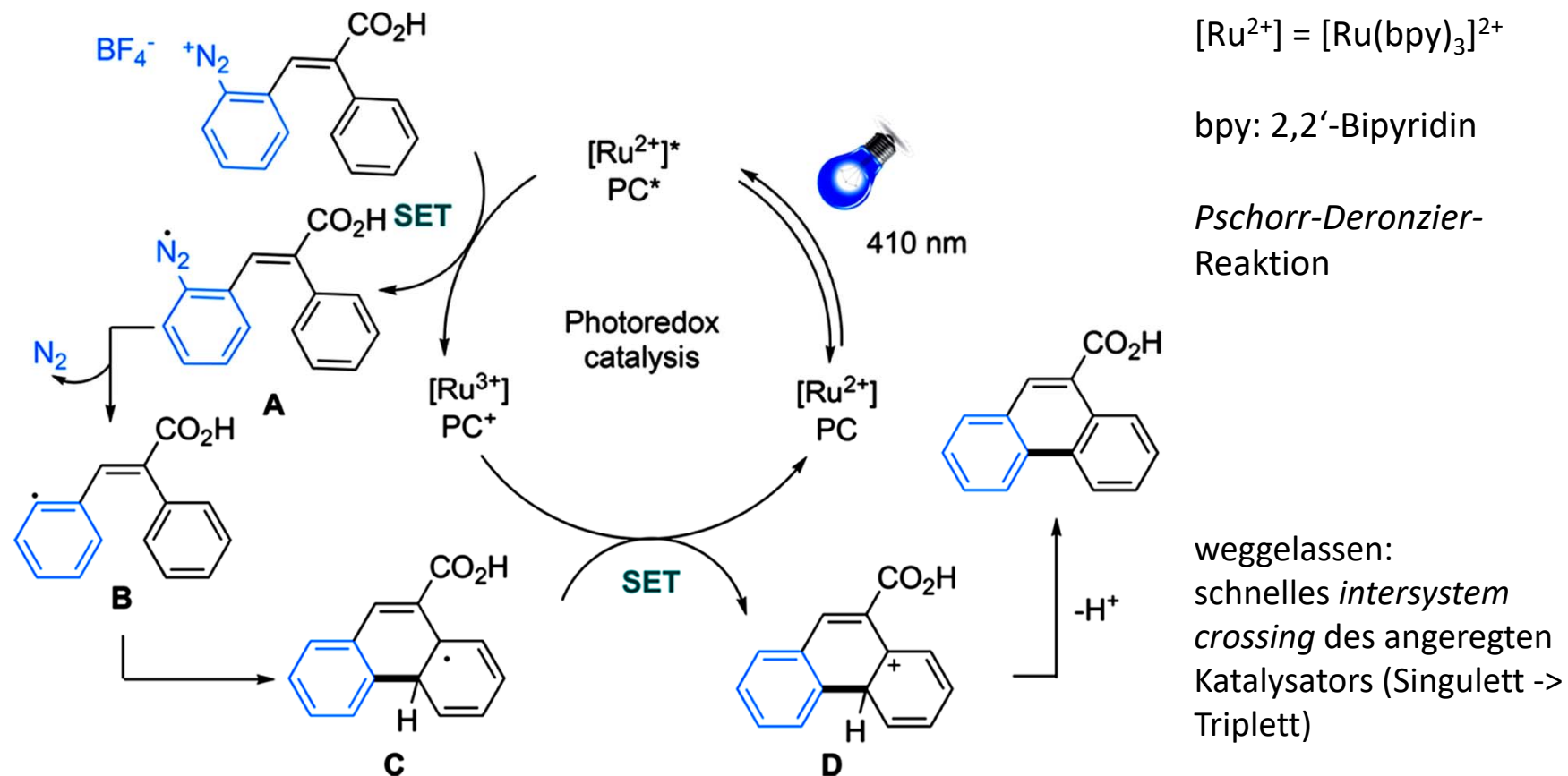
aus MacMillan et al., *JOC* **2016**, 6898; DOI: 10.1021/acs.joc.6b01449

F. Photoredox-Reaktionen

aus Soulé et al., *Chem. Rev.* **2018**, 7532
DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00077

"Oxidative quenching cycle":

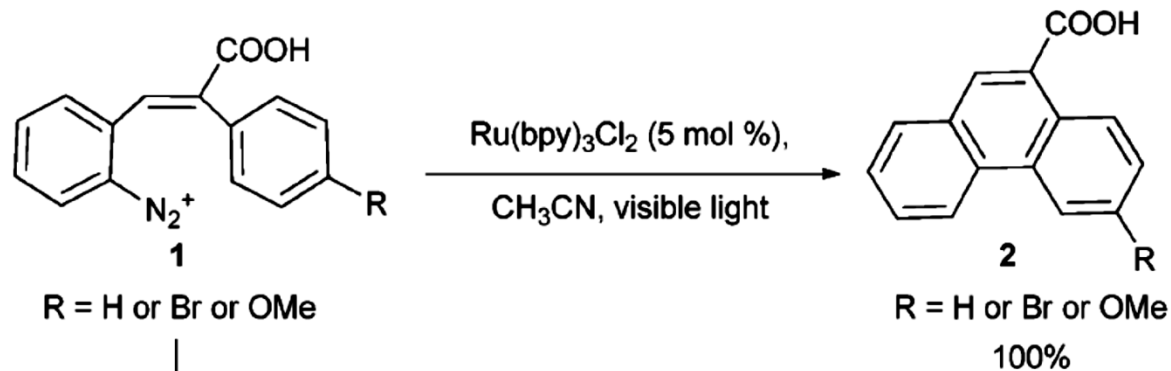
Der **angeregte Photoredox-Katalysator wird oxidiert** durch das Edukt (hier zu Ru(III) durch das Diazoniumsalz).



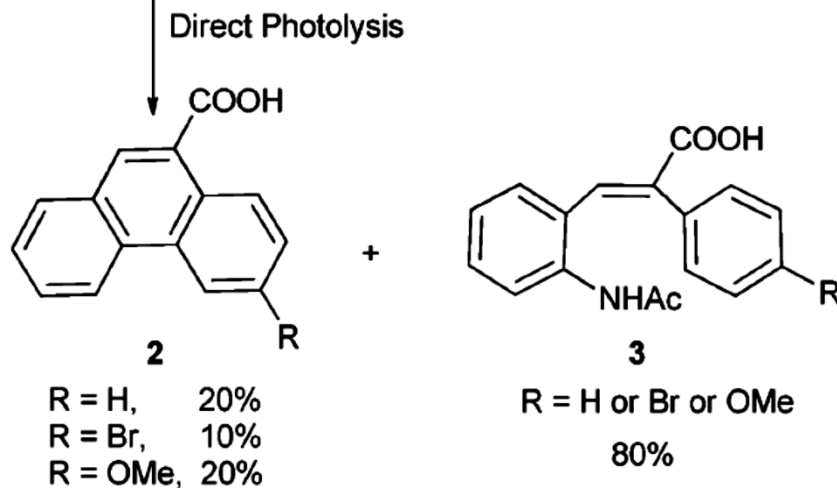
Der Katalysezyklus ist nur möglich, wenn ein reduziertes Folgeintermediat des Edukts (hier C) durch die dabei gebildete oxidierte Form des Photoredoxkatalysators oxidierbar ist.

F. Photoredox-Reaktionen

Kontrollexperiment zur *Pschorr-Deronzier-Reaktion*



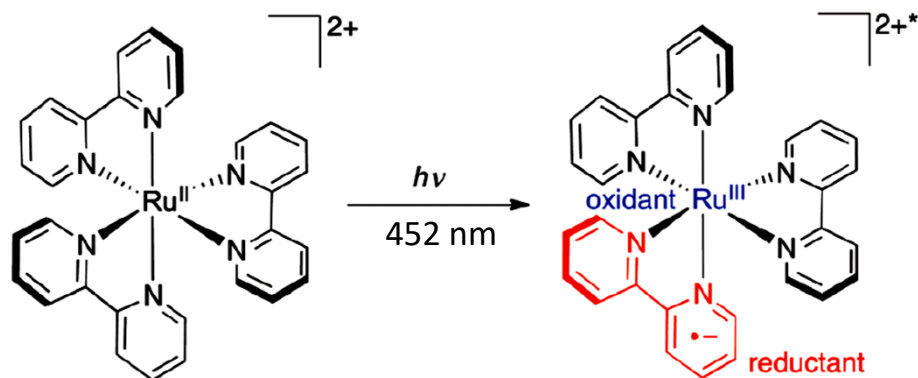
Am Photoredox-Prozess ist kein Arylkation beteiligt, sondern ein Arylradikal.



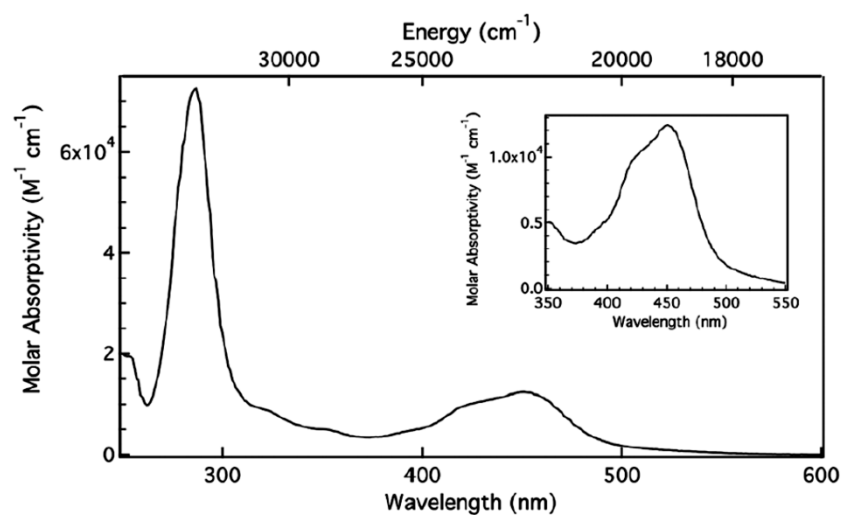
Ohne Photoredox-Katalysator dominiert ein ionischer Prozess, der mit MeCN (+Hydrolyse) das Stilben-Hauptprodukt liefert.

F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalysatoren können als Oxidans oder Reduktans wirken.



Die meisten Verbindungen absorbieren kein sichtbares Licht, weshalb [Ru(bpy)₃]²⁺ ein geeigneter Katalysator ist (aber nicht für alle Reaktionen ...).



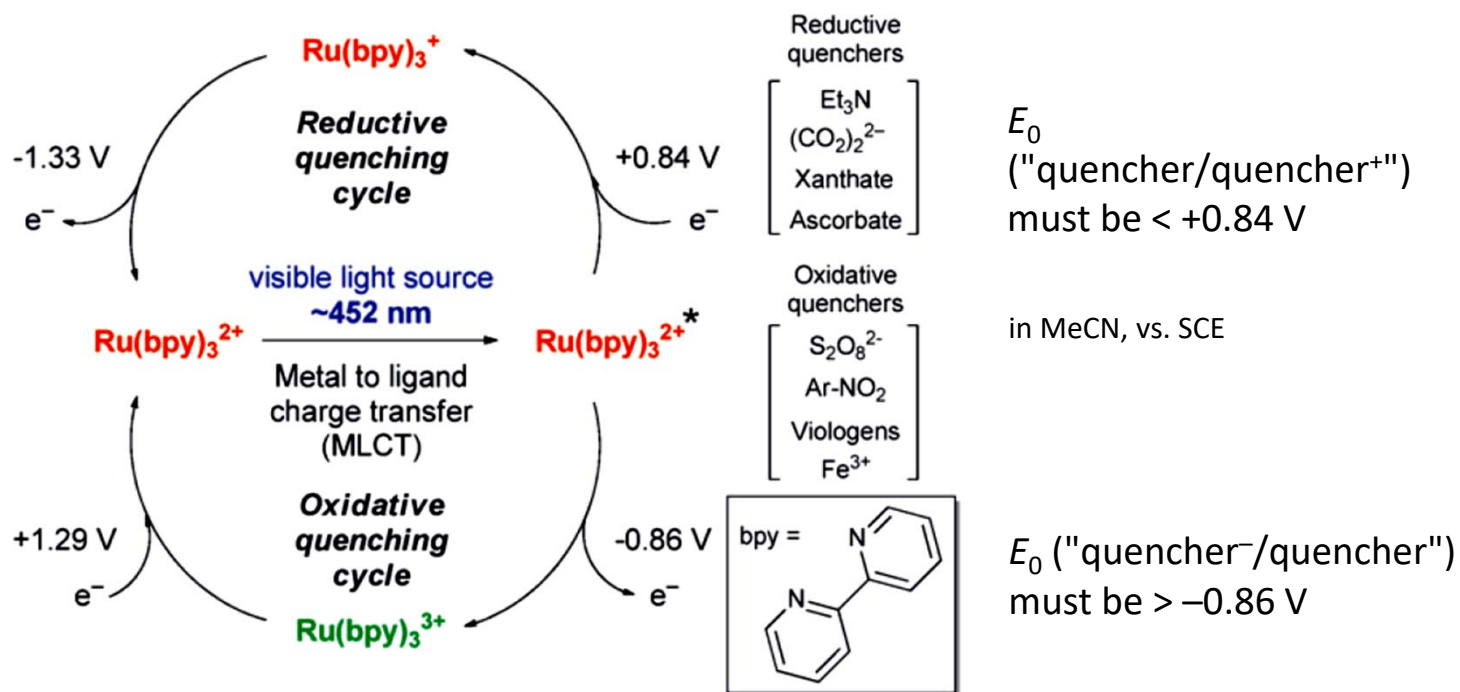
$\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ nm}$: $\pi \rightarrow \pi^*$ (Ligand bpy)

$\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$: Metall \rightarrow Ligand charge-transfer transition (MLCT)

aus McCusker et al., *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 5803
DOI: 10.1039/c6cs00526h

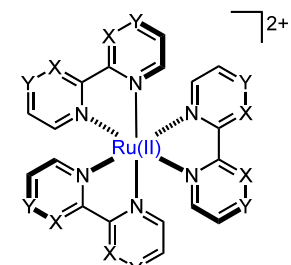
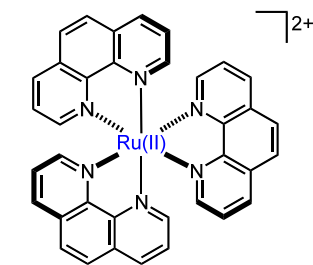
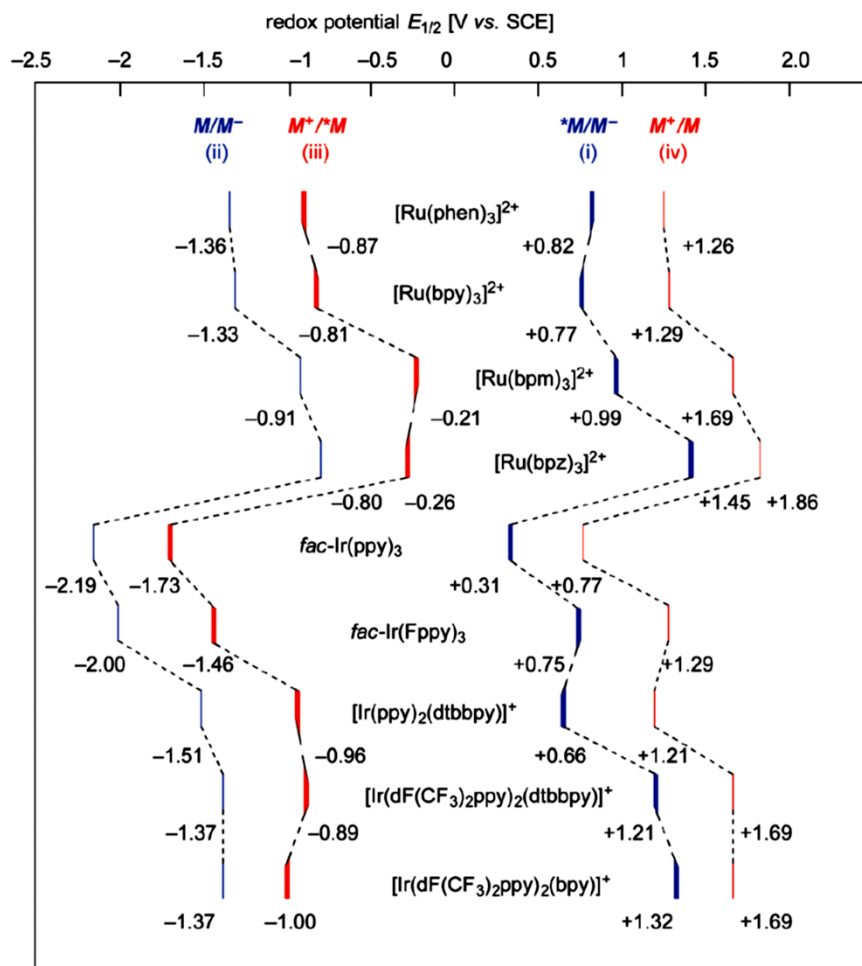
F. Photoredox-Reaktionen

Verglichen mit dem Grundzustand wird $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ leichter oxidiert und leichter reduziert.

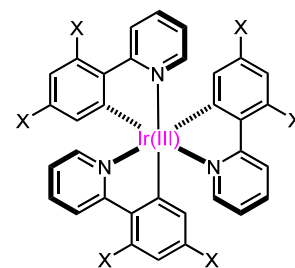


aus Stephenson et al., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 102; DOI: 10.1039/b913880n

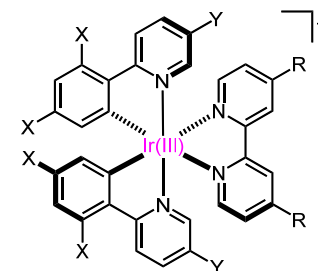
F. Photoredox-Reaktionen



X=Y=CH: $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$
 X=N, Y=CH: $[\text{Ru}(\text{bpm})_3]^{2+}$
 X=CH, Y=N: $[\text{Ru}(\text{bpz})_3]^{2+}$



X=H: $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$
 X=F: $\text{fac-Ir}(\text{Fppy})_3$



X=H, Y=H, R=Bu: $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$
 X=F, Y=CF₃, R=Bu: $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)_2\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$
 X=F, Y=CF₃, R=H: $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)_2\text{ppy})_2(\text{bpy})]^+$

$$E_{1/2}(\text{M}/\text{M}^+) > E_{1/2}(\text{M}^-/\text{M}^*) > E_{1/2}(\text{M}^*/\text{M}^+) > E_{1/2}(\text{M}/\text{M}^-)$$

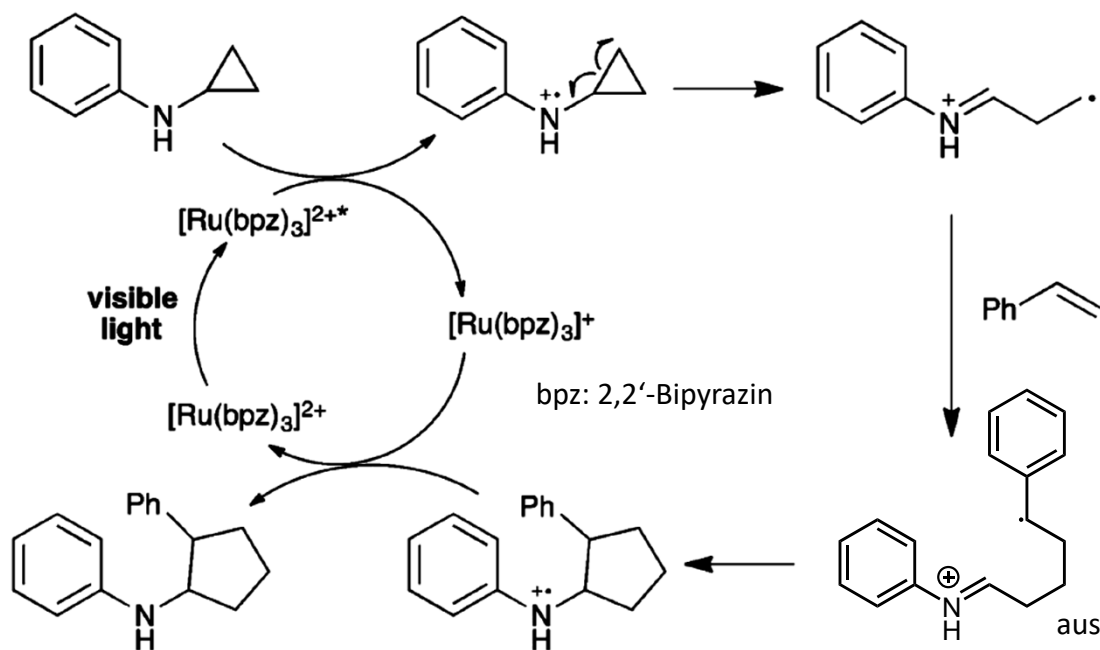
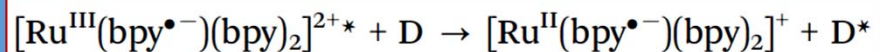
$$E_{1/2}(\text{M}/\text{M}^+) + E_{1/2}(\text{M}/\text{M}^-) = E_{1/2}(\text{M}^*/\text{M}^+) + E_{1/2}(\text{M}^-/\text{M}^*)$$

aus Koike, Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, 562;
 DOI: 10.1039/c4qi00053f

F. Photoredox-Reaktionen

"Oxidative quenching cycle":

Der **angeregte Photoredox-Katalysator wird reduziert** durch das Edukt (hier zu Ru(I) durch das Amin).



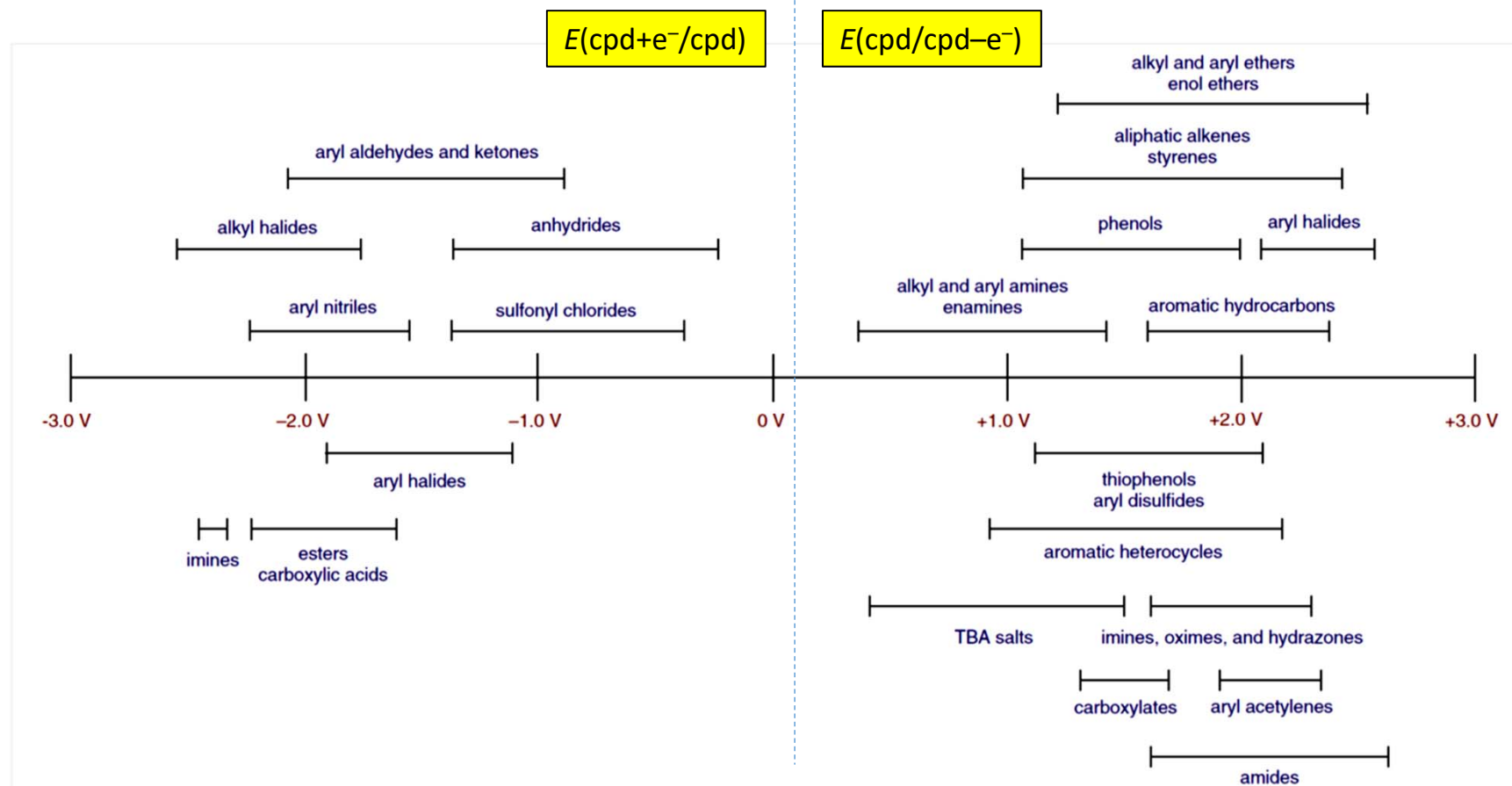
weggelassen:
schnelles *intersystem crossing* des angeregten Katalysators (Singulett -> Triplett)

aus McCusker et al., *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 5803
DOI: 10.1039/c6cs00526h

Der Katalysezyklus ist nur möglich, wenn ein oxidiertes Folgeintermediat des Edukts (hier das stabilere Radikalkation) die reduzierte Form des Photoredoxkatalysators oxidieren kann.

F. Photoredox-Reaktionen

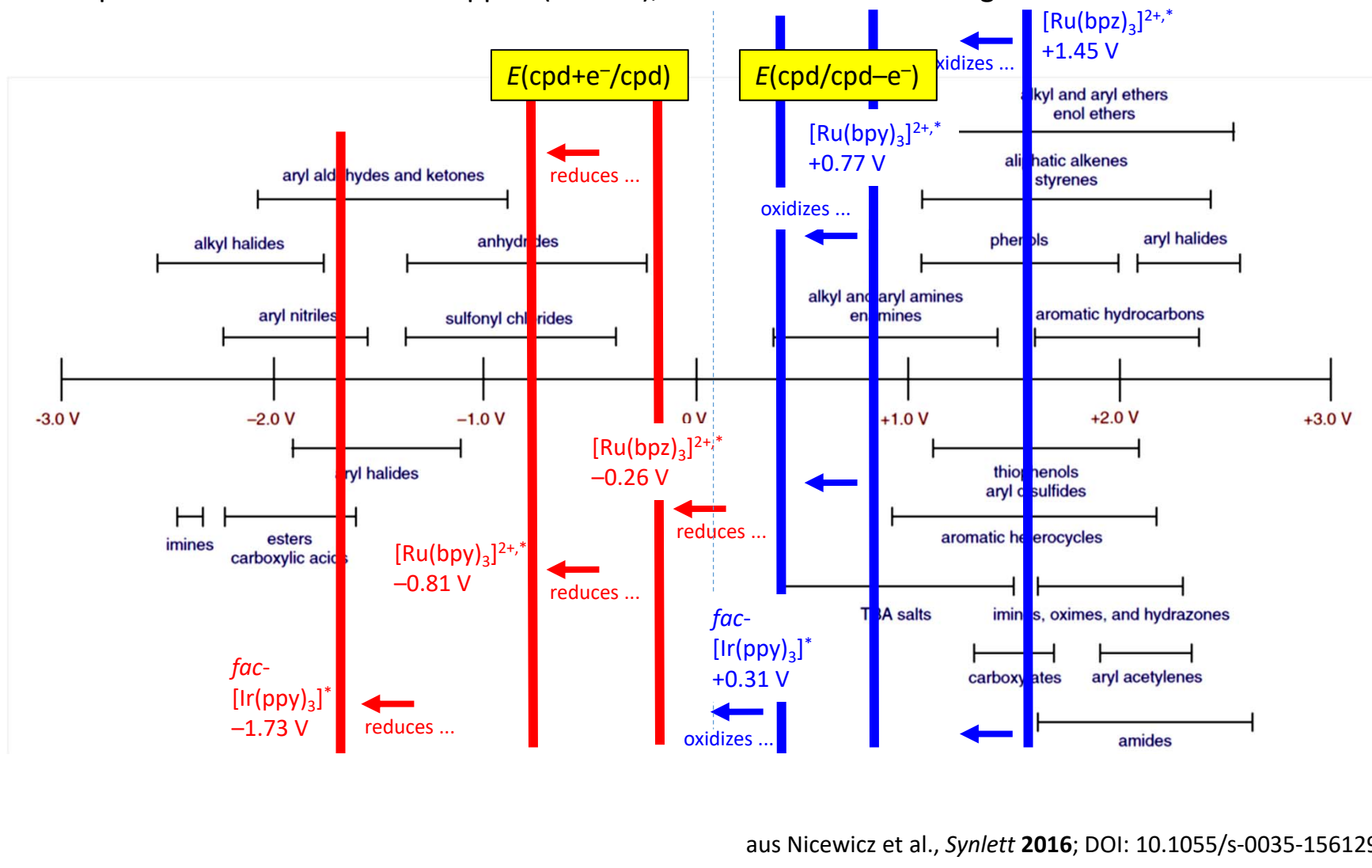
Redoxpotentiale funktioneller Gruppen (vs. SCE)



aus Nicewicz et al., *Synlett* **2016**; DOI: 10.1055/s-0035-1561297

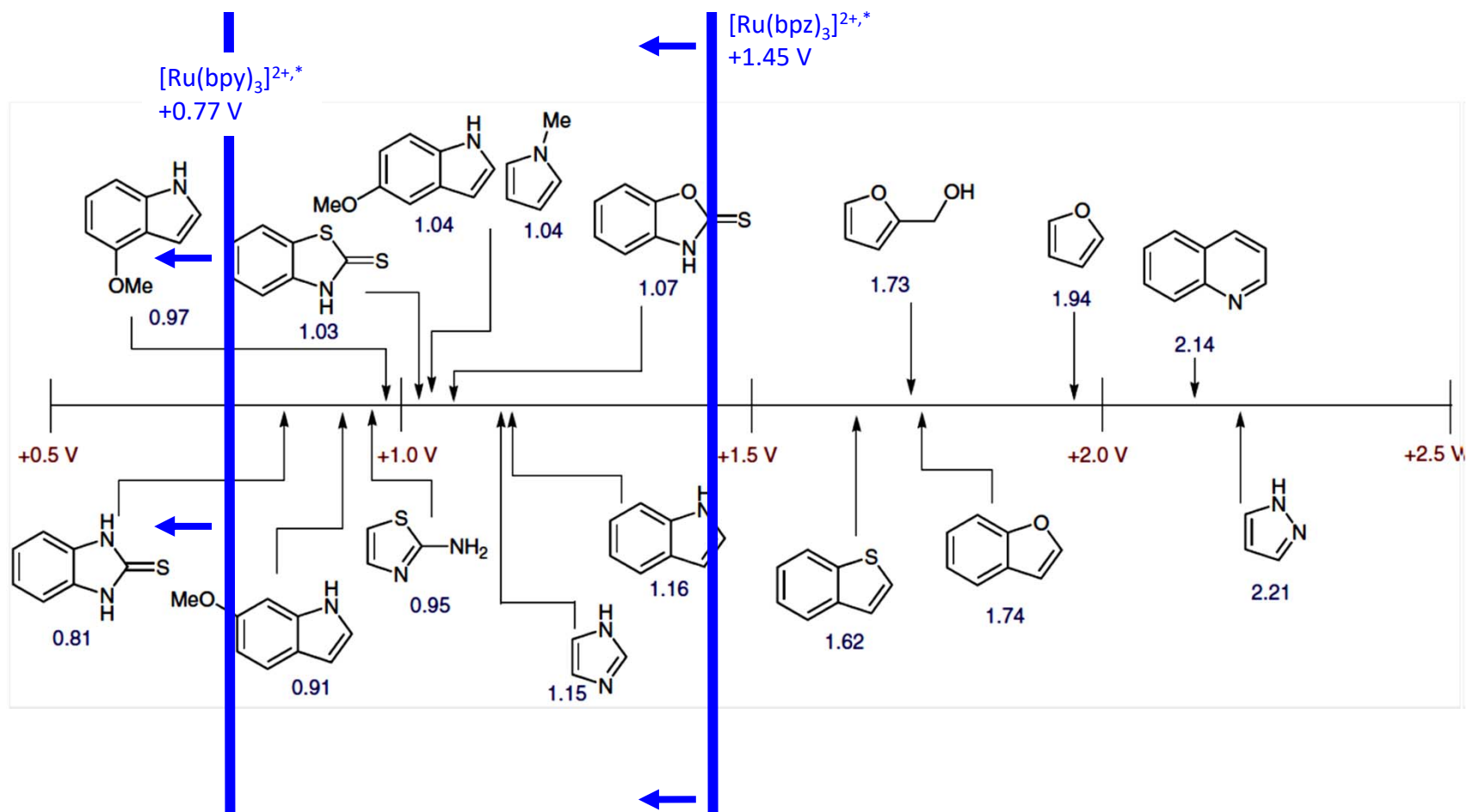
F. Photoredox-Reaktionen

Redoxpotentiale funktioneller Gruppen (vs. SCE), mit den Potentialen ausgewählter PR-Kat.



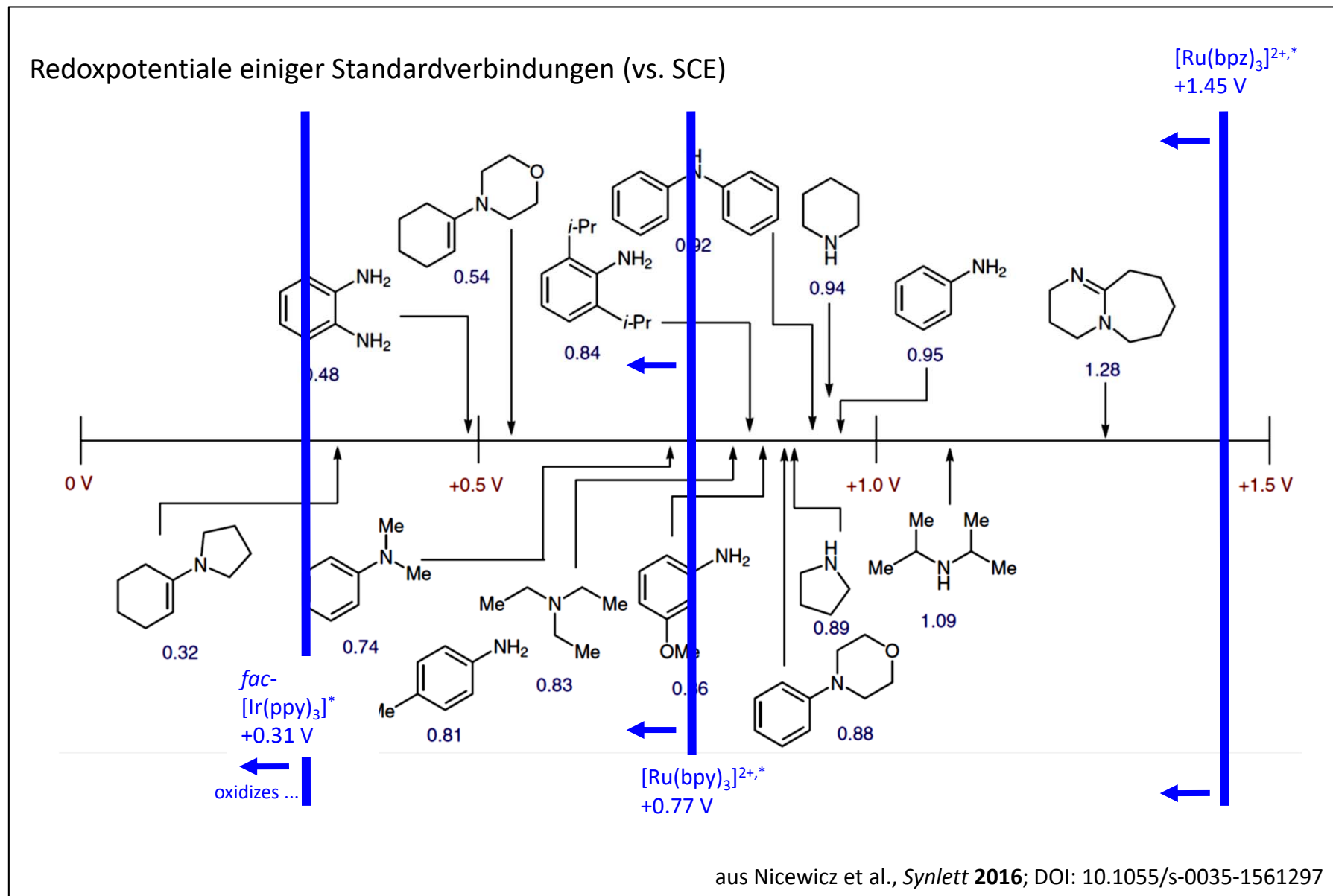
F. Photoredox-Reaktionen

Redoxpotentiale einiger Standardverbindungen (vs. SCE)



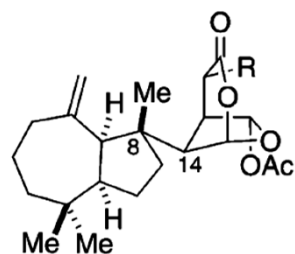
aus Nicewicz et al., *Synlett* **2016**; DOI: 10.1055/s-0035-1561297

F. Photoredox-Reaktionen

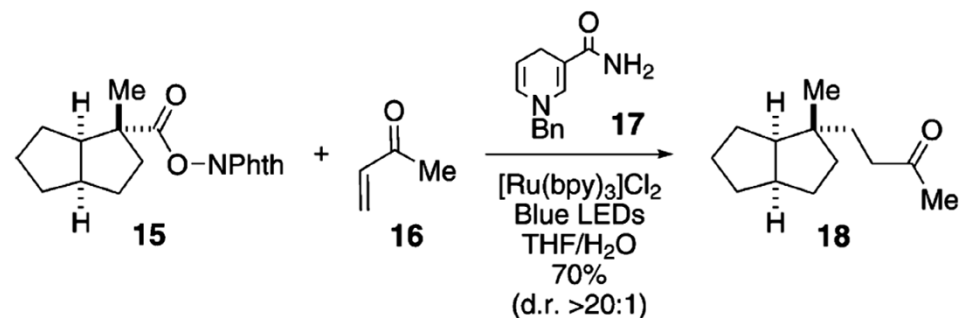
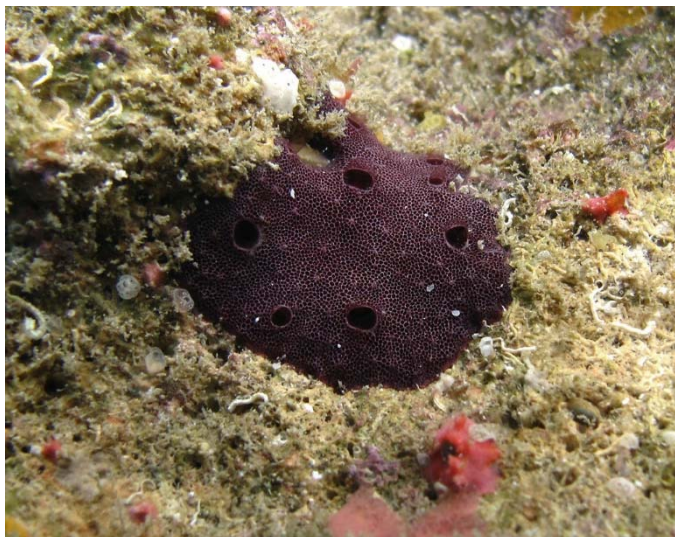


F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Aplyviolen (Overman et al.)



R = H, aplyviolene (**1**)
R = OAc, macfarlandin E (**2**)



Scheme 2. Synthesis of **18**: a) **15**, **16** (1.5 equiv), **17** (1.5 equiv), Ru-(bpy)₃Cl₂ (0.01 equiv), THF/H₂O (2:1), blue LEDs, RT, 90 min, 70%. NPhth = N-phthalimido; bpy = 2,2'-bipyridine.

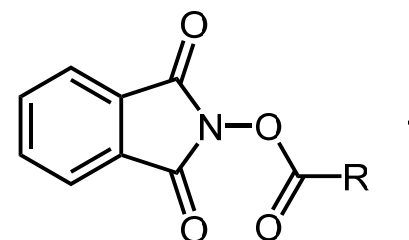
marine sponge
Chelonaplysilla violacea

aus Overman et al., *ACIE* **2012**, 9576; DOI: 10.1002/anie.201204977

F. Photoredox-Reaktionen

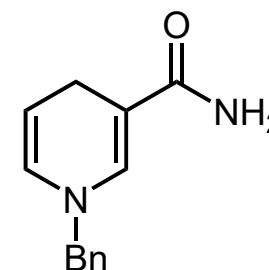
Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Aplyviolen (Overman et al.)

Okada-Reaktion: Was passiert in der Summe (man versuche sich an der Formulierung eines Katalysezyklus)?



BNAH = 1-Benzyl-1,4-dihydronicotinamid

X = EWG

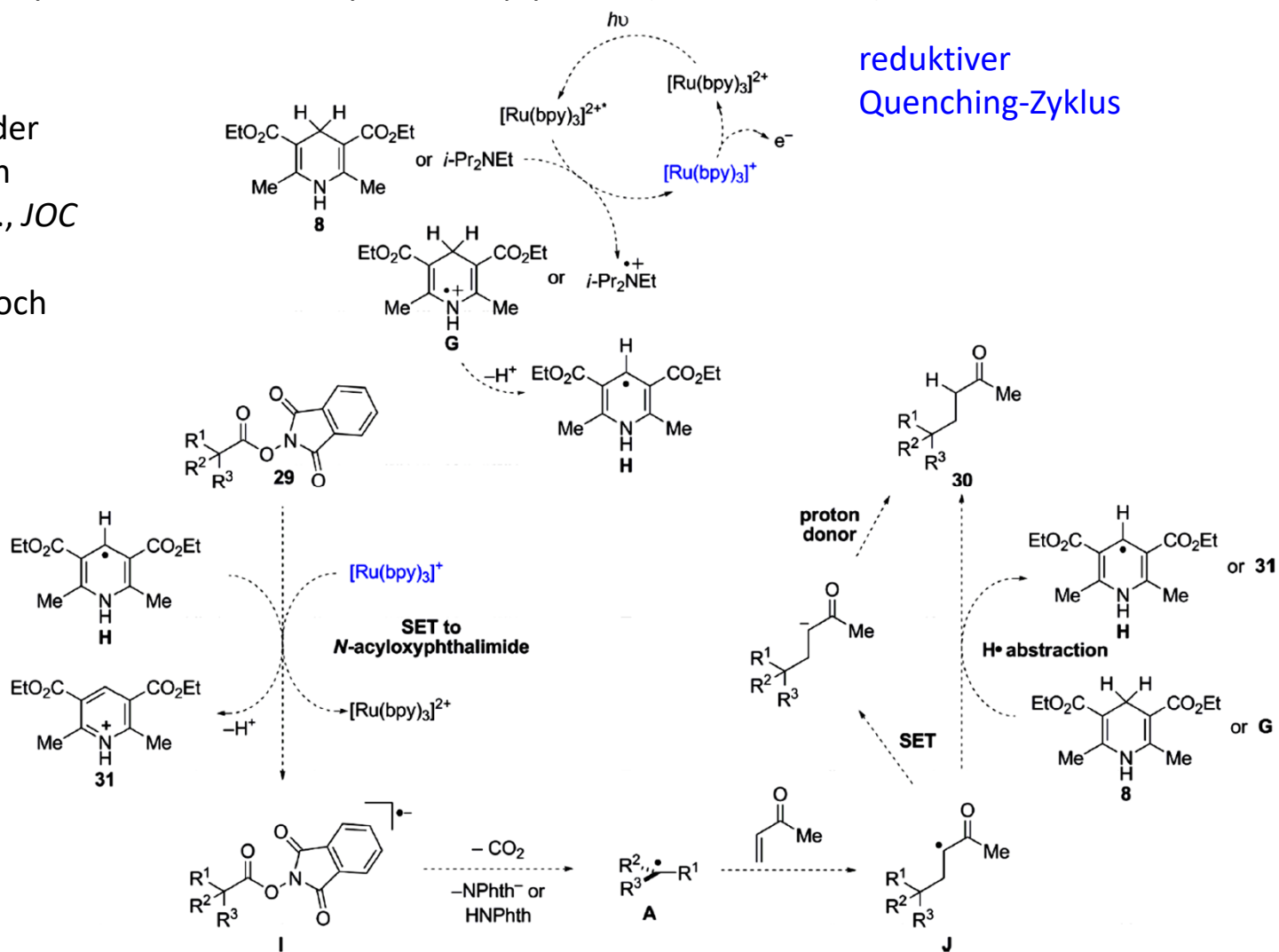


aus Okada, Oda et al., *JACS* **1991**, 9401; DOI: 10.1021/ja00024a074

F. Photoredox-Reaktionen

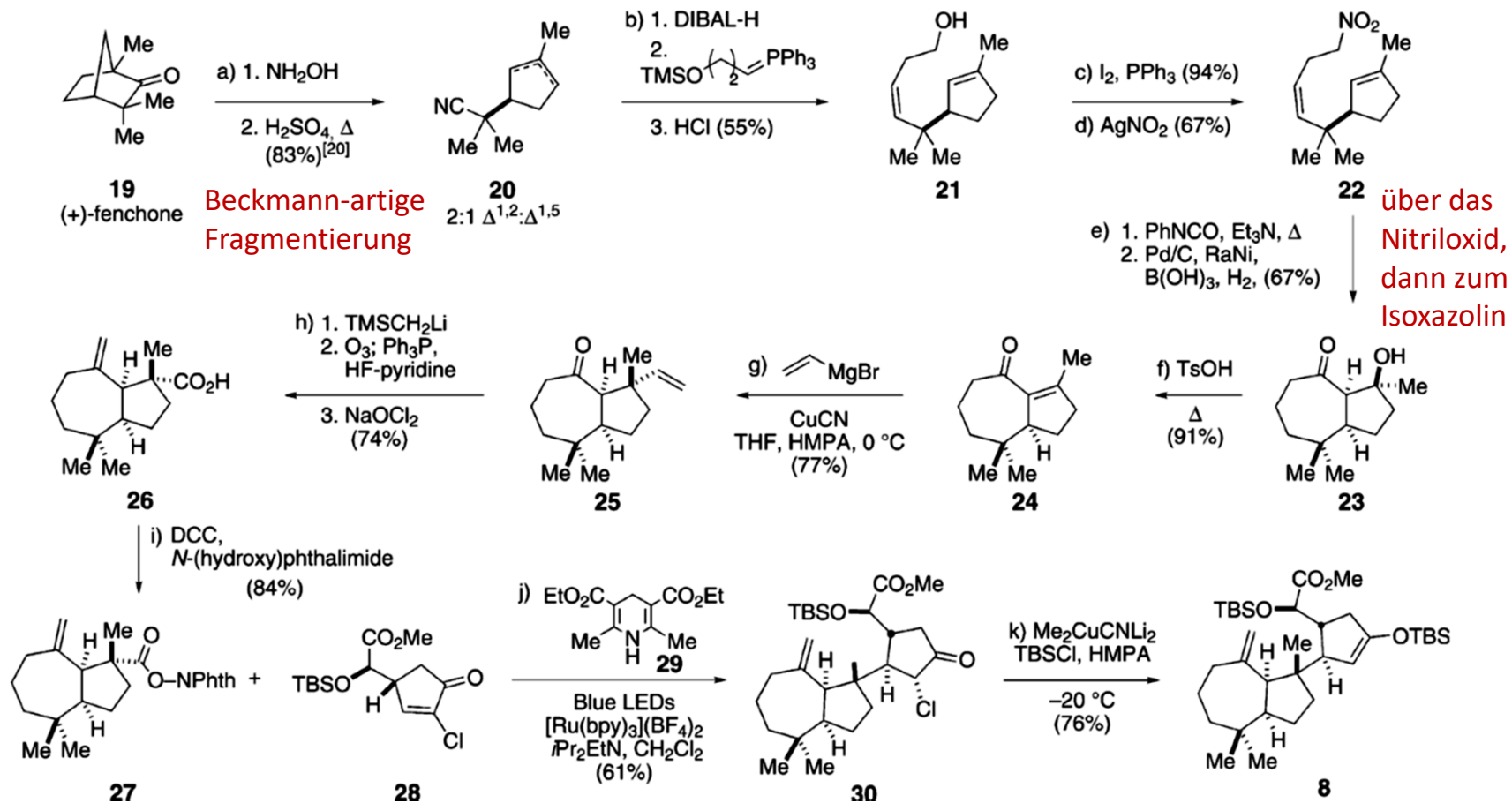
Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Aplyviolen (Overman et al.)

Mechanismus der Okada-Reaktion (Overman et al., *JOC* **2015**, 6025):
das lässt sich noch übersichtlicher schreiben ...



F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Aplyviolen (Overman et al.)

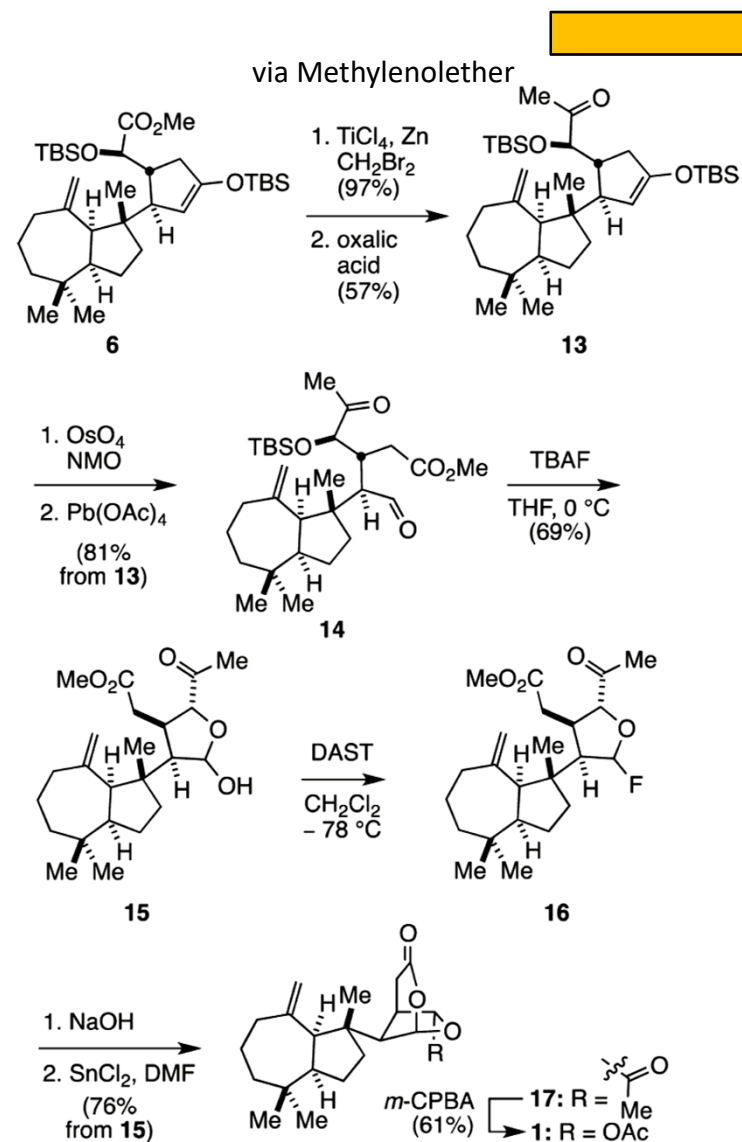


Photoredox

aus Overman et al., *ACIE* **2012**, 9576; DOI: 10.1002/anie.201204977

F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese:
Aplyviolen (Overman et al.)



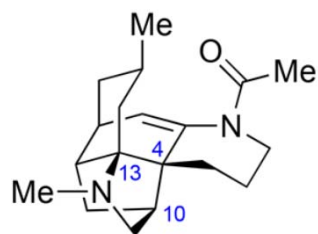
aus Overman et al., *JACS* **2011**, 16425;
[dx.doi.org/10.1021/ja208018s](https://doi.org/10.1021/ja208018s)

Quiz:

<http://chemistrybydesign.oia.arizona.edu/app.php>

F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Fastigatin (Rychnovsky et al.)

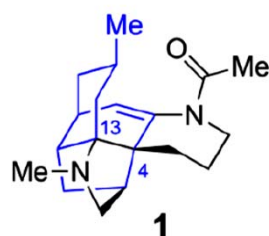


(+)-fastigiatine (**1**)

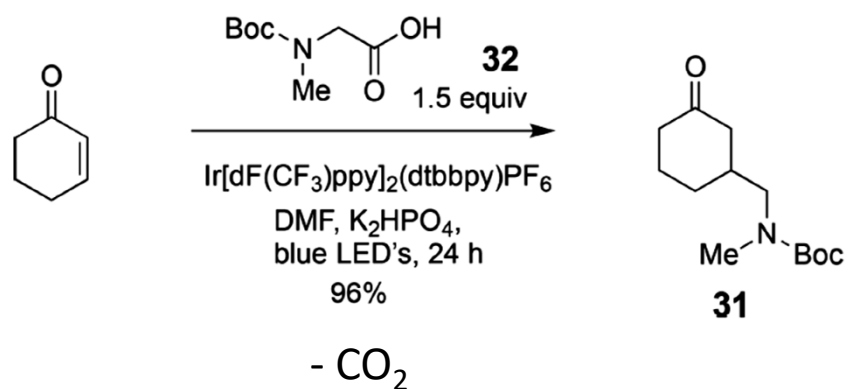
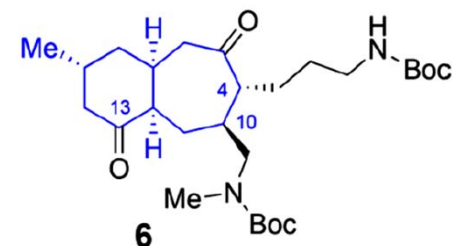
Lycopodium fastigiatum
Neuseeländischer Alpenbärlapp



www.terrain.net.nz/friends-of-te-henui-group/club-mosses.html



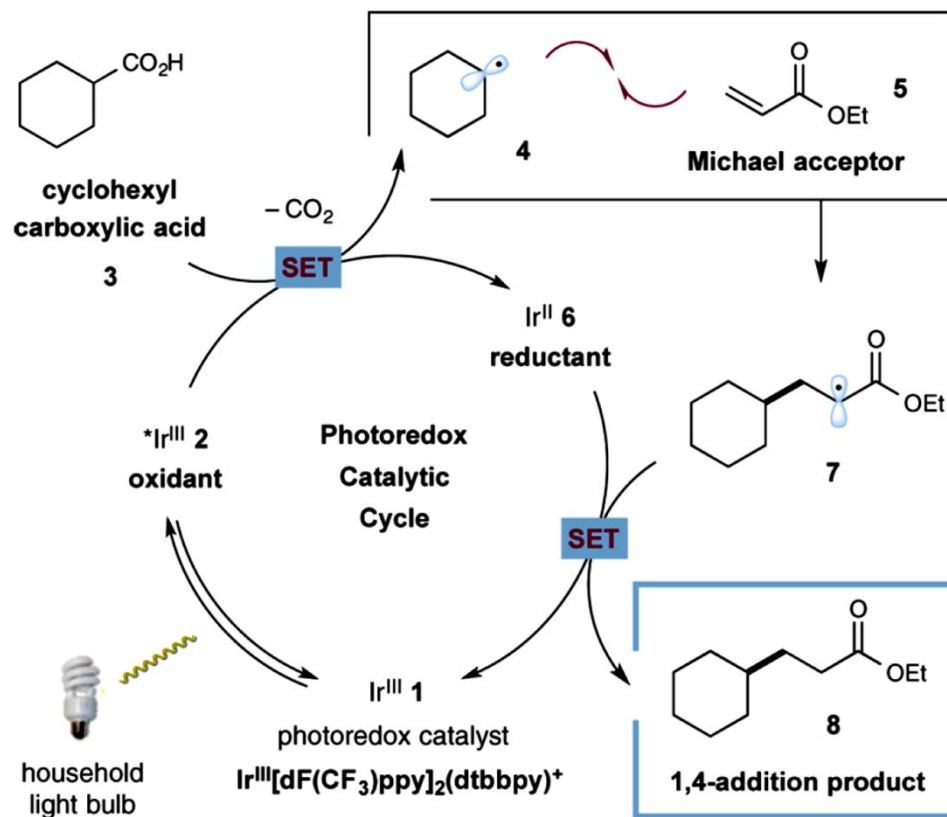
transannular Mannich
condensation



aus Rychnovsky et al., *JOC* **2018**, 8914; DOI: 10.1021/acs.joc.8b01144

F. Photoredox-Reaktionen

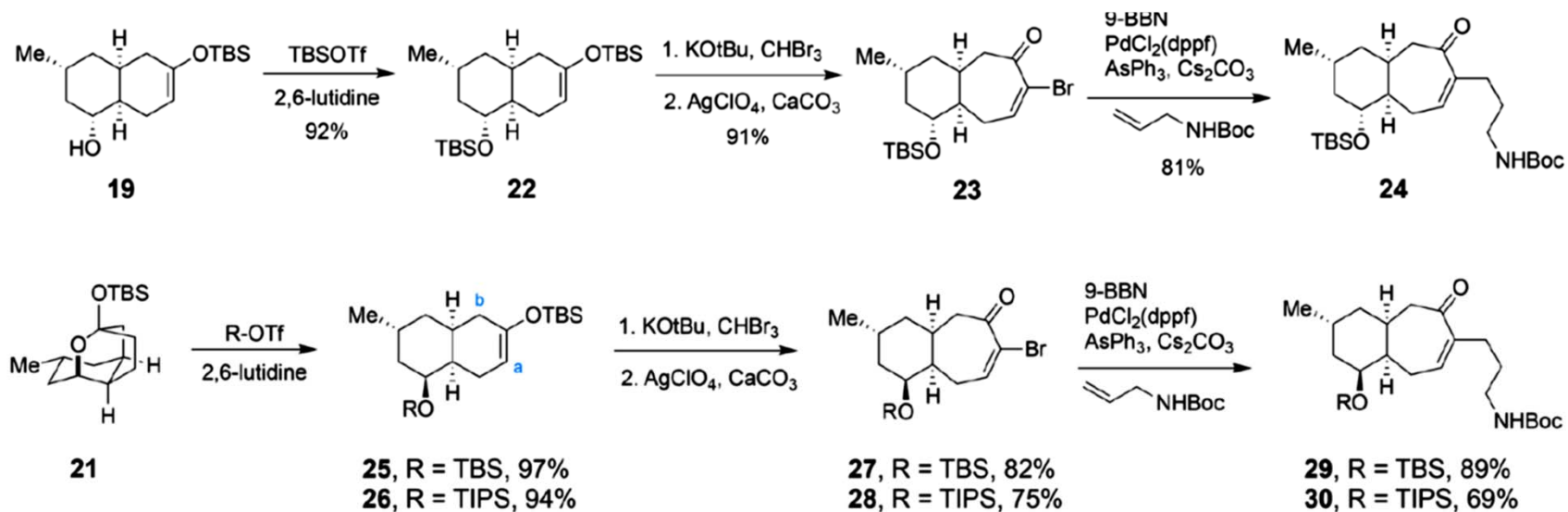
Carboxylgruppen verschwinden spurlos ... ("traceless activation group")



aus MacMillan et al., *JACS* **2014**, 10886; dx.doi.org/10.1021/ja505964r

F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Fastigatin (Rychnovsky et al.)

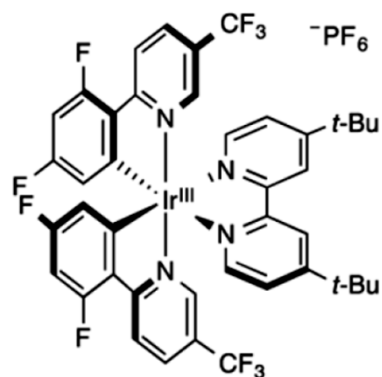


no photoredox here

aus Rychnovsky et al., *JOC* **2018**, 8914; DOI: 10.1021/acs.joc.8b01144

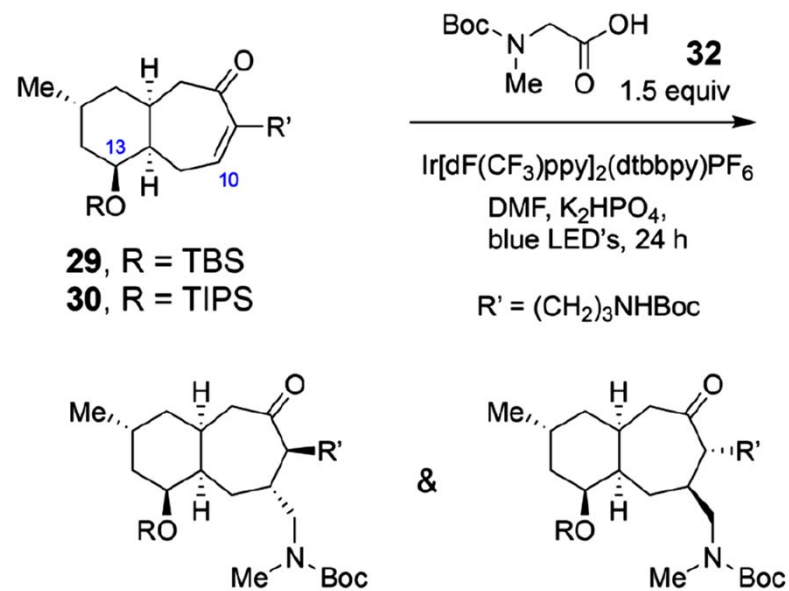
F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Fastigatin (Rychnovsky et al.)



Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)⁺ (1)

aus MacMillan et al., *JACS* **2014**, 10886;
[dx.doi.org/10.1021/ja505964r](https://doi.org/10.1021/ja505964r)

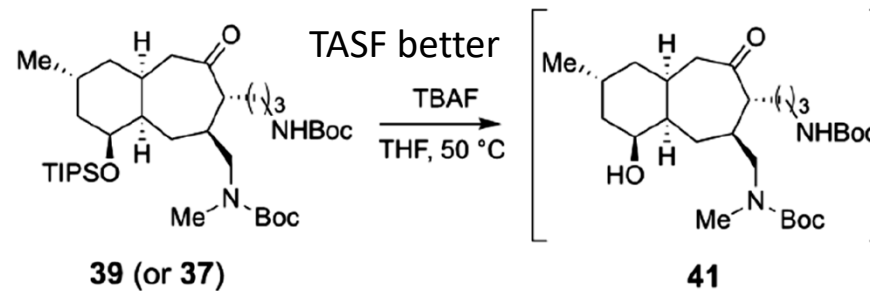


36 , R = TBS	69%, 1.0:2.5	37 , R = TBS
38 , R = TIPS	87%, 1.0:5.2	39 , R = TIPS

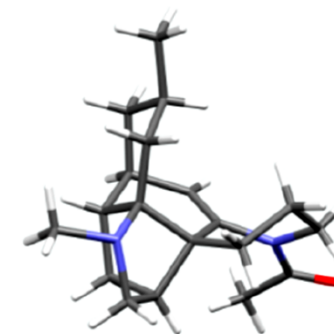
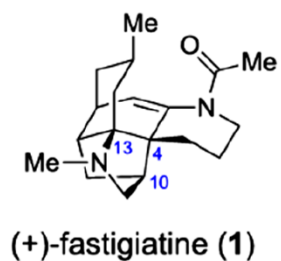
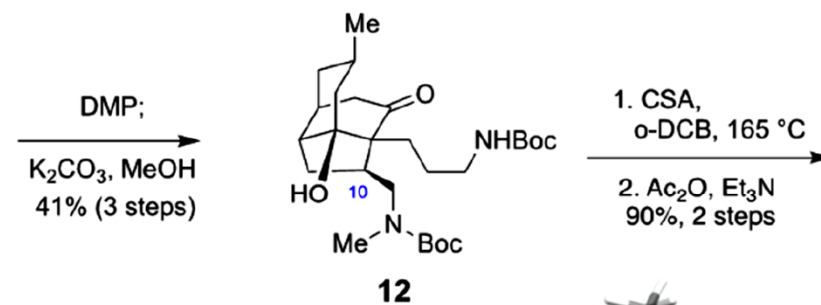
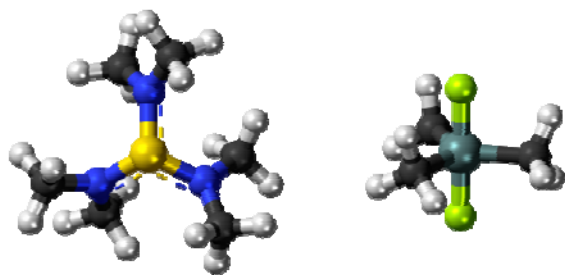
aus Rychnovsky et al., *JOC* **2018**, 8914; DOI: 10.1021/acs.joc.8b01144

F. Photoredox-Reaktionen

Photoredox-Katalyse in der Naturstoffsynthese: Fastigatin (Rychnovsky et al.)



Wasserfreie Fluoridquelle:
Tris(dimethylamino)sulfonium
difluorotrimethylsilicat (TASF)



aus Rychnovsky et al., *JOC* **2018**, 8914; DOI: 10.1021/acs.joc.8b01144