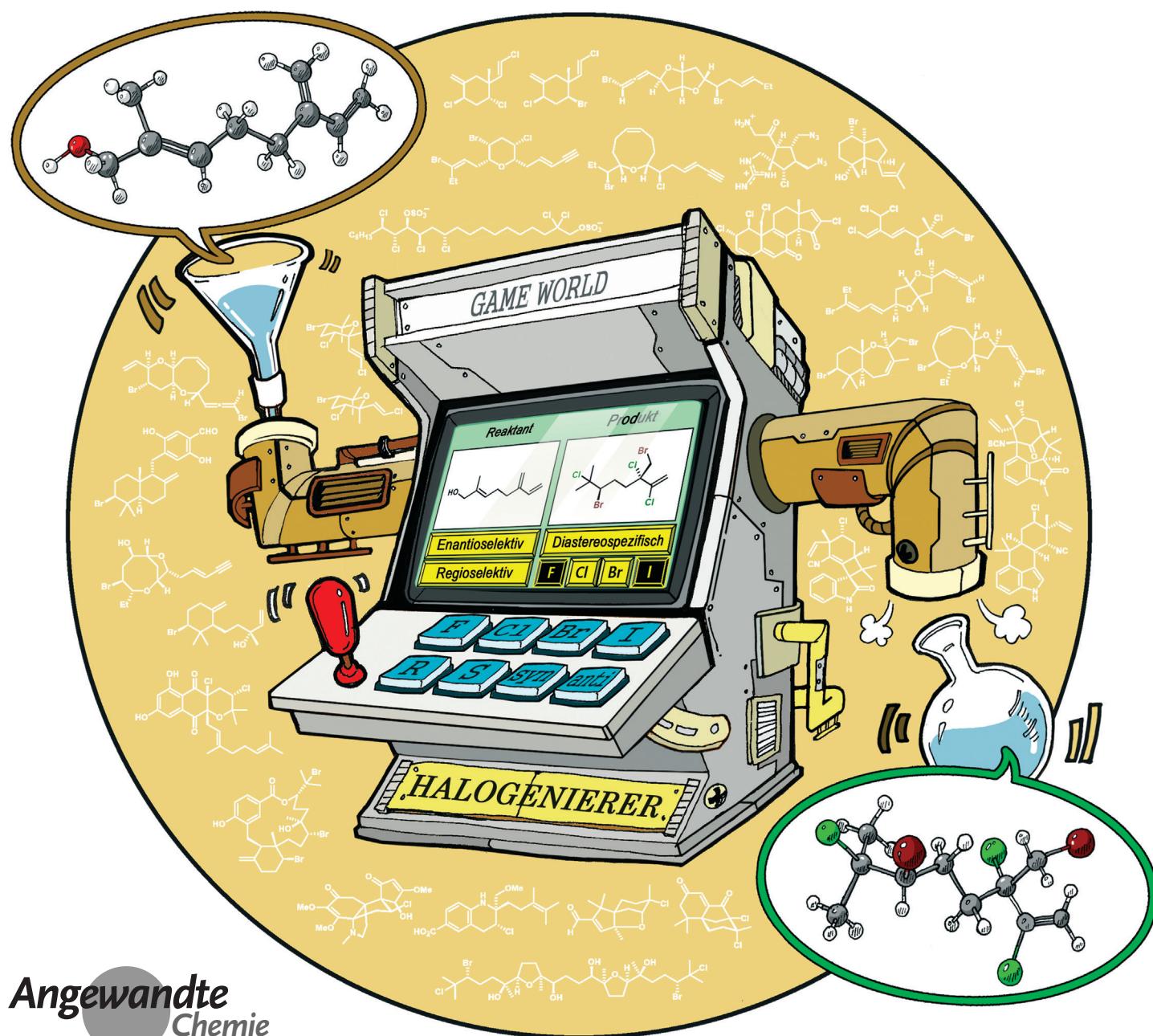


# Stereoselektive Halogenierungen in der Naturstoffsynthese

Won-jin Chung\* und Christopher D. Vanderwal\*

**Stichwörter:**

Asymmetrische Synthese ·  
Halogenierungen · Naturstoffe ·  
Stereochemie · Totalsynthese



Nach letzter Zählung sind nahezu 5000 halogenierte Naturstoffe entdeckt worden. In etwa der Hälfte dieser Verbindungen ist das Kohlenstoffatom, an welches das Halogen gebunden ist,  $sp^3$ -hybridisiert; es gibt also eine enorme Zahl von Naturstoffen, für welche die stereokontrollierte Halogenierung ein entscheidender Bestandteil der Synthesestrategie sein muss. In diesem Aufsatz diskutieren wir Methoden und Strategien, die zur stereoselektiven Einführung von Halogenatomen im Zusammenhang mit Naturstoffsynthesen genutzt wurden. Außerdem identifizieren wir verbliebene Lücken in der Synthesetechnologie sowie existierende Methoden, die noch nicht in der Synthese komplexer Moleküle verwendet wurden. Die hier beschriebene Chemie demonstriert erneut, wie Naturstoffe als Inspirationsquelle für wichtige Fortschritte in der chemischen Synthese dienen.

## 1. Einleitung

### 1.1. Hintergrund und Umfang des Aufsatzes

Mit mehr als 4700 halogenierten Naturstoffen bei der letzten Zählung<sup>[1]</sup> (von denen etwa die Hälfte  $C(sp^3)$ -Halogen-Bindungen aufweisen),<sup>[2]</sup> der zunehmenden Bedeutung von Halogenverbindungen bei der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe<sup>[3]</sup> und dem enormen Potential halogenierter Stereozentren in der asymmetrischen Synthese<sup>[4]</sup> ist die Entwicklung von Methoden zur stereokontrollierten Einführung von Kohlenstoff-Halogen-Bindungen ein hochaktives Forschungsgebiet. Angefangen bei den seit langem bekannten stereospezifischen *anti*-Deoxyhalogenierungen chiraler sekundärer Alkohole bis hin zu modernen Methoden der asymmetrischen Halogenierung von Alkenen wurde eine große Zahl an Methoden und Taktiken zur stereoselektiven Synthese halogenierter Moleküle zusammengetragen. Ziel dieses Aufsatzes ist keine vollständige Abhandlung der Methoden für die stereokontrollierte Halogenierung, vielmehr konzentrieren wir uns weitgehend auf Strategien und Methoden, die in der stereokontrollierten Synthese halogenierter Naturstoffe eingesetzt wurden. Um den Aufsatz im Rahmen zu halten, werden die folgenden interessanten Themen nicht diskutiert: 1) Die stereokontrollierte Synthese halogenierter Alkene und 2) die stereokontrollierte Einführung von (poly)halogenierten Methylgruppen. Dennoch hoffen wir, dass dieser Aufsatz einen umfassenden Überblick über den aktuellen Stand im Bereich der stereokontrollierten Halogenierungen bietet, und dass die hier angesammelten und kritisch diskutierten Informationen von hohem Nutzen für Chemiker sind, die an Halogenierungsmethoden für die Naturstoffsynthese, die Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe und anderen Aufgaben arbeiten.

Halogenierte Naturstoffe weisen eine unglaubliche strukturelle Vielfalt auf. Oftmals wurden ungewöhnliche Synthesestrategien zur Herstellung komplexer Strukturen eingesetzt, die durch vorhandene Halogene weiter verkompliziert werden; anders ausgedrückt bieten Strategien, die perfekt auf ein nicht-halogeniertes Substrat anwendbar sind, keine Garantie, dass die Schlüsselschritte auch in Gegenwart

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4471
2. Methoden der stereoselektiven Halogenierung und Anwendungen in der Synthese	4473
3. Zusammenfassung und neue Richtungen	4506

von Halogenen erfolgreichen ablaufen. Infolgedessen unterscheiden sich „halophobe“ Strategien, bei denen Halogene in verlässlichen späten Reaktionsschritten eingeführt werden (beispielsweise durch die Deoxyhalogenierung von Alkoholen), deutlich von „halophilen“ Strategien, die Halogene als Syntheseträger für die Orchestrierung von Schlüsselbindungen nutzen. Tatsächlich können vorhandene Halogene in bestimmten Fällen Chancen für innovative Synthesen bieten.

Die Kontrolle der Stereochemie ist bei der Entwicklung effizienter und selektiver Synthesen halogenierter Naturstoffe von entscheidender Bedeutung, wobei die Halogene ein Element der Stereogenität definieren. Zur Durchführung stereokontrollierter Halogenierungen greifen Chemiker unter anderem auf stereospezifische Reaktionen zur Kontrolle der absoluten Stereochemie (beispielsweise  $S_N2$ -Substitutionen) und der relativen Stereochemie (Halogenierung von Alkenen und Halogenfunktionalisierungen) zurück, sowie auf Substrat-, Reagens- und Katalysator-kontrollierte stereoselektive Reaktionen. In diesem Aufsatz versuchen wir unsere Diskussion anhand der zugrundeliegenden Halogenierungsmechanismen zu ordnen, die leider nicht ohne weiteres eine logische Abfolge hinsichtlich der Mechanismen der Stereokontrolle erlauben.

Wir entschuldigen uns vorweg bei all den Forschern auf diesem Gebiet, deren Arbeiten wir in diesem Aufsatz nicht diskutieren, entweder wegen des begrenzten Umfangs oder aufgrund eines Versehens unsererseits. Gezwungenermaßen entschuldigen wir uns auch dafür, dass wir nicht all die unglaublichen Isolations- und Strukturstudien zitieren, welche die ausführlich diskutierte Synthesechemie inspiriert haben.

[\*] Prof. W.-j. Chung  
Department of Chemistry  
Gwangju Institute of Science and Technology  
Gwangju (Südkorea)  
E-Mail: wjchung@gist.ac.kr  
Prof. C. D. Vanderwal  
Department of Chemistry  
University of California, Irvine, CA (USA)  
E-Mail: cdv@uci.edu

## 1.2. Halogenierungen in der Biosynthese von Naturstoffen

Die bekannten Mechanismen biosynthetischer Halogenierungen sind anderweitig ausführlich besprochen worden.<sup>[5]</sup> Dennoch ist es hilfreich, die rein chemischen Strategien der stereokontrollierte Halogenierung, die im Fokus dieses Aufsatzes stehen, mit den Halogenierungen in der Natur zu vergleichen.

Die meisten bekannten Beispiele für biosynthetische Halogenierungen gehen mit der Chemie des Haloniumkations oder dessen Äquivalent, das durch die Oxidation von Halogenidionen durch enzymatische Prozesse gebildet wird, einher. Die wichtigsten Enzymklassen, die diese Transformationen bewerkstelligen, sind die Halogenperoxidasen,<sup>[6]</sup> die, mit Häm-Eisen und Vanadium als Schlüsselmetalle,  $\text{Cl}^+$ - und  $\text{Br}^+$ -Äquivalente erzeugen, wahrscheinlich als Metall-koordinierte O-X-Liganden. Diese Halogenierungsreaktionen erfordern elektronenreiche (nukleophilen) Substrate, die mit dem erzeugten Elektrophil in einer Weise reagieren, die Chemiker aus der chemischen Synthese gut kennen: durch elektrophile aromatische Substitution (Halogenierung), durch Halogenveretherung oder verwandte Reaktionen oder durch Halonium-induzierte  $\pi$ -Cyclisierungen. Drei Beispiele für Naturstoffe, von denen man annimmt, dass sie durch die Einwirkung von Halogenperoxidasen entstehen, sind in Abbildung 1 gezeigt. Darüber hinaus scheint es sich bei einigen Naturstoffen um Produkte einer Halogenierung oder einer Interhalogenierung von Alkenen zu handeln. Aufgrund der hohen relativen Häufigkeit von Chlorid und der mäßigen Verbreitung von Bromid verbunden mit dessen leichter Oxidation geht man davon aus, dass die meisten Naturstoffe aus einer auf einer Halogenperoxidase basierenden Biosynthese mit entweder Chlor- oder Bromsubstituenten (oder beiden) hervorgehen. Die geringe Häufigkeit von Iodid führt zu einem verhältnismäßigen Mangel an mittels Halogenperoxidasen gebildeten Organoiodiden (die Schilddrüsenhormone von Säugetieren sind interessante Ausnahmen),

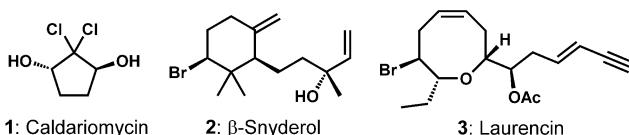


Abbildung 1. Repräsentative Naturstoffe, die durch biosynthetische Halogenierungen durch Halogenperoxidasen gebildet werden.



Won-jin Chung, geboren 1979 in Wonju, Südkorea, studierte Chemie am Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST) (B.S. 2002) und promovierte 2008 an der University of Illinois at Urbana-Champaign bei Professor Scott E. Denmark. Nach Ableistung seines Wehrdienstes 2011 absolvierte er ein Postdoktorat bei Professor Christopher D. Vanderwal in Irvine, bevor er 2014 eine Stelle als Assistant Professor am Gwangju Institute of Science and Technology (GIST) antrat.

und die extrem schwierige Oxidation von Fluorid verhindert dessen Einbau auf diese Weise.

Ein zweiter allgemeiner Mechanismus für biosynthetische Halogenierungen beinhaltet eine radikalische C-H-Funktionalisierung. Die gut charakterisierten Beispiele dieses Typs werden üblicherweise durch  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängige Nicht-Häm-Eisenenzyme katalysiert, die auf ähnliche Weise wie die strukturverwandten Monooxygenasen wirken, aber ein aktives Zentrum entwickelt haben, das Halogenide binden kann; ein Rebound-Mechanismus erklärt die Halogenierung trotz einer möglichen Hydroxylierung.<sup>[7]</sup> Basierend auf diesen bemerkenswerten Transformationen wurden in jüngerer Zeit bedeutende Arbeiten auf diesem Gebiet durchgeführt, einschließlich der selektiven Monochlorierung von Threonin durch das Enzym SyrB2 (siehe 4, Abbildung 2) und der

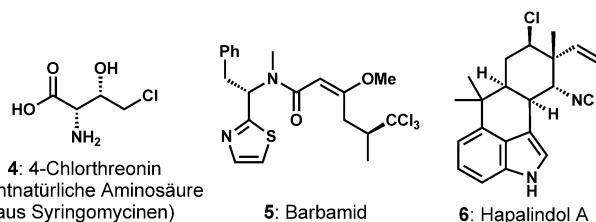


Abbildung 2. Repräsentative Produkte, die durch  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängige Nicht-Häm-Eisenhalogenasen gebildet werden.

hochselektiven Di- oder Trichlorierung von einer der diastereotopen Methylgruppen von Leucin durch eine Kombination aus BarB1 und BarB2, die Vorläufer zu Naturstoffen wie Barbamid (5) zur Verfügung stellt. Erst unlängst wurde gezeigt, dass die Chlorreste in Verbindungen der Hapalindol- und Fischerindol-Alkaloide (siehe 6) aus einer späten Chlorierung durch ein  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängiges Nicht-Häm-Eisenenzym WelO5 hervorgehen,<sup>[8]</sup> das sich von SyrB2 und BarB2 dahingehend unterscheidet, dass das Substrat nicht kovalent in Form eines aminoacylierten Peptidyl-Carrier-Proteins gebunden ist. Mit anderen Worten chloriert WelO5 regiospezifisch und stereoselektiv lösliche, niedermolekulare Vorläufer chlorierter Alkaloide.

Interessanterweise deuten experimentelle Beobachtungen darauf hin, dass die Chlorierung, die zu Chlorsulfolipiden wie Danicalipin A (7, Abbildung 3) führt, radikalisch abläuft.<sup>[9,10]</sup> Es ist wahrscheinlich, dass eine kleine Familie von Chlorinasen diese Chlorsubstituenten nacheinander instal-



Christopher Vanderwal studierte Biochemie (B.Sc. 1995) und Chemie (M.Sc. 1998) an der University of Ottawa und promovierte 2003 am Scripps Research Institute bei Professor Erik Sorensen. Nach einem Postdoktorat bei Professor Eric Jacobsen an der Harvard University begann er 2005 seine unabhängige Karriere an der University of California, Irvine, wo er derzeit eine Chemieprofessur innehat.

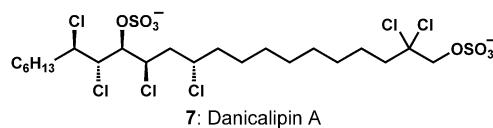


Abbildung 3. Danicalipin A als repräsentatives Chlorsulfolipid.

liert, um schließlich diese hochgradig halogenierten und ungewöhnlichen Naturstoffe zu ergeben. Der Verlauf der enzymatischen Halogenierung ist noch völlig unklar.

Schließlich gibt es einige Naturstoffe, die offenbar aus einer biosynthetischen nukleophilen Halogenierung hervorgehen, allerdings sind diese selten im Vergleich zu solchen, die über elektrophile und radikalische Halogenierungen entstehen. Synthesechemiker haben diese Reaktionsmöglichkeit in hohem Maße zur Einführung von Halogenatomen genutzt, und da eine Fülle von aktivierenden Gruppen für Alkoholfunktionen verfügbar ist, ebenso wie eine Vielzahl von organischen Lösungsmitteln, in denen das Halogenid-Nukleophil deutlich weniger durch Solvatation gehindert wird, sind solche Reaktionen recht praktisch.

Anzumerken ist, dass Synthesechemiker umfangreich von jeder dieser allgemeinen Reaktionsarten Gebrauch machten: Elektrophile, radikalische und nukleophile Halogenierungen sind in der Literatur allgegenwärtig. Während jedoch radikalische Intermediate zur Einführung von Halogenen in der Synthese halogenierter Naturstoffe genutzt wurden, gibt es noch keine Beispiele für direkte C-H-Halogenierungen als Gegenstück zu den oben diskutierten enzymatischen Reaktionen. Natürlich haben Chemiker auch zahlreiche Halogenierungsreaktionen entwickelt, die kein Gegenstück in der Biosynthese haben.

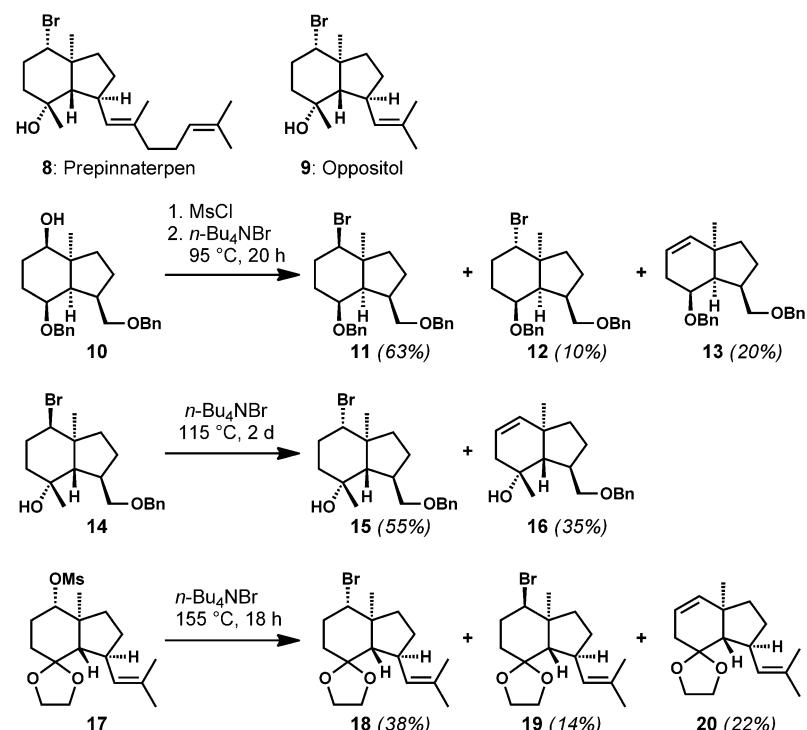
Es sollte erwähnt werden, dass in vielen Fällen die Identität der Substrate biologischer Halogenierungen nicht mit Sicherheit bekannt ist; wann immer Chemiker sich mit biogenetisch inspirierten Synthesen halogenierter Naturstoffe beschäftigen, kann es also sein, dass sich die Laborsubstrate von den natürlichen unterscheiden. In Fällen, in denen starke Indizien oder enge Analogien zu gut verstandenen Systemen vorliegen, verwenden wir in diesem Aufsatz bisweilen eine Sprache, die ein Vertrauen in den Mechanismus der Biosynthese widerspiegelt, der experimentell möglicherweise nicht völlig bestätigt wurde. Diese Vorgehensweise wurde aus Gründen der Prägnanz und Klarheit in der Diskussion der Synthesearbeiten gewählt.

## 2. Methoden der stereoselektiven Halogenierung und Anwendungen in der Synthese

### 2.1. Nukleophile Substitution

#### 2.1.1. $S_N2$ -Substitution aktiverter Alkohole

Die  $S_N2$ -Substitution aktiverter Alkohole durch Halogenidionen wurde unzählige Male zur einfachen Einführung halogenierter Sterozentren benutzt. Infolgedessen werden wir unsere Diskussion auf einen spezifischen Kontext beschränken, indem wir die möglichen Risiken dieser Transformationen im Zusammenhang mit sterisch gehinderten Verbindungen betrachten. Während ungehinderte sekundäre Alkohole oft mit hoher Effizienz solche Deoxyhalogenierungen eingehen, ist dieser Ansatz für anspruchsvollere Situationen oft weniger geeignet, da sich möglicherweise Gleichgewichte einstellen und Eliminierungen stattfinden können, sodass eine Vorhersage der Reaktivität sterisch gehinderter Substrate schwierig sein kann. Im Laufe der Synthesen von  $(\pm)$ -Prepinnaterpen (8, Schema 1) und  $(\pm)$ -Oppi-



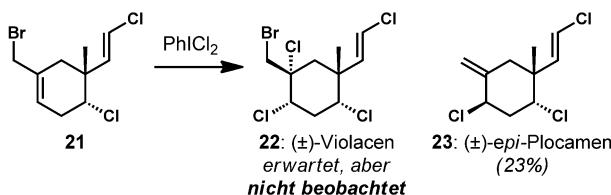
Schema 1. Thermodynamisch kontrollierte Halogenierung über eine Gleichgewichtseinstellung der Halogenide bei einer  $S_N2$ -Substitution.

positol (9) versuchten Masamune und Mitarbeiter die  $S_N2$ -Substitution des als Mesylat aktivierten sekundären Neopentylalkohols 10 mit Tetra-*n*-butylammoniumbromid.<sup>[11]</sup> Sie erhielten ein Diastereomerengemisch, in dem bevorzugt das äquatoriale Bromid 11 vorlag (im Ergebnis unter Retention der Konfiguration), neben dem gewünschten axialen Bromid 12, das möglicherweise aufgrund der einfachen Eliminierung zu dem ebenfalls beobachteten Produkt 13 als „labil“ charakterisiert wurde. Bei einer niedrigeren Temperatur (80 °C,

Reaktion nicht abgebildet) war das axiale Bromid **12** das Hauptprodukt, was darauf hindeutet, dass das stabilere äquatoriale Bromid **11** durch eine zweifache Inversion gebildet wurde. Um die gewünschte Konfiguration unter den Bedingungen der Gleichgewichtseinstellung der Halogenide zu erreichen, wurde der Bromidsubstituent durch wenige synthetische Manipulationen über eine Epimerisierung des *cis*-anellierten bicyclischen Gerüsts zu einem *trans*-Hydrindan-Gerüst aus der äquatorialen Position in die axiale Position umgelagert. Das resultierende axiale Bromid **14** wurde dann über eine Substitution mit Tetra-*n*-butylammoniumbromid in das stabilere äquatoriale Bromid **15** umgewandelt. Die Bildung einer erheblichen Menge des Eliminierungsprodukts **16** minderte die Effizienz dieser Strategie weiter. Aufgrund der Bevorzugung des stabileren Stereoisomers unter diesen thermodynamisch kontrollierten Bedingungen ist die Konfiguration des reagierenden Kohlenstoffzentrums im Ausgangsmaterial folgenlos. Kim und Mitarbeiter stellten ausgehend von dem äquatorialen Mesylat **17** unter den Bedingungen von Masamune das analoge äquatoriale Bromid **18** her.<sup>[12]</sup> Während Masamune das Bromid in ein *cis*-Hydrindan-Substrat einbaute und das unerwünschte Diastereomer als Hauptprodukt erhielt, das später zu einem *trans*-Hydrindan-Substrat invertiert werden musste, gelang Kim die direkte Einführung des gewünschten Bromids in ein *trans*-Hydrindan-Substrat. Eine unvollständige zweifache Inversion und/oder die erhebliche Bildung an Eliminierungsprodukten minderten die Effizienz dieser Prozesse und dienen als mahnendes Beispiel für die Substitution sterisch gehinderter Abgangsgruppen.

### 2.1.2. Halogenierende $S_N2'$ -Substitutionen

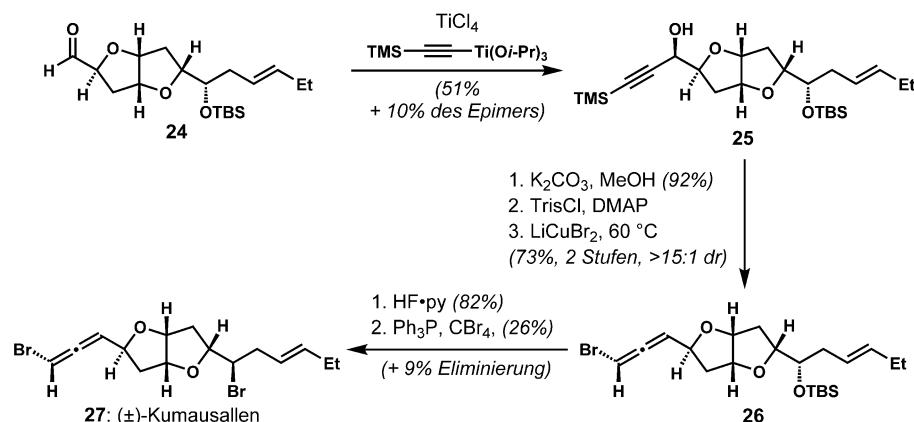
Halogenaustauschreaktionen können außerdem so stattfinden, dass sie im Ergebnis einer allylischen Substitution entsprechen. In einer Synthesestudie auf dem Weg zu ( $\pm$ )-Violacen (**22**, Schema 2) versuchten Williard und Mitarbeiter die *syn*-Dichlorierung des Allylbromids **21** mit Phenyliodoniumdichlorid, das zuvor in der erfolgreichen *syn*-Dichlorierung eines Cholesterolderivats eingesetzt wurde.<sup>[13]</sup> Der unerwartete Verlust des Broms und



**Schema 2.** Allylische Halogenubstitution beim Versuch einer *syn*-Dichlorierung.

die Wanderung der Doppelbindung hatten jedoch die Bildung des verwandten Naturstoffs ( $\pm$ )-*epi*-Plocamen (**23**) zur Folge.<sup>[14]</sup> Während das Phenylodoniumdichlorid-Reagens über polare oder radikalische Mechanismen eine Dichlorierung von Alkenen bewirken kann, ist unklar, wie in diesem Fall die Reaktion, insgesamt eine allylische Substitution, abläuft. Die indirekte Einführung der *syn*-Dichlorverknüpfung in **22** über Epoxid- und Chlorhydrin-Intermediate misslang aufgrund der schwierigen Substitution bei sterisch gehinderter tertiären Alkoholen ebenfalls.

Die Vorgehensweise über eine stereospezifische *anti*- $S_N2'$ -Substitution wurde am häufigsten für den späten Aufbau von Bromallen aus Propargylalkoholvorläufern eingesetzt. Zwar stehen mittlerweile Methoden für die Synthese chiraler sekundärer Propargylalkohole zur Verfügung, die über eine enantioselektive Reduktion der entsprechenden Propargylketone oder die asymmetrische Addition von Acetylenen an Aldehyde verlaufen, die stereoselektive Herstellung solcher Vorläufer ist aber im Allgemeinen eine große Herausforderung. Darüber hinaus müssen konkurrierende Reaktionswege über  $S_N2$ -Substitutionen während der Halogenierung unterdrückt werden.<sup>[15]</sup> Die selektive Bildung von Bromallen wurde erstmals erfolgreich von Overman und Mitarbeitern im Rahmen ihrer Synthese von ( $\pm$ )-Kumausallen (**27**) bewerkstelligt (Schema 3).<sup>[16]</sup> Der Propargylalkohol **25** wurde mit mäßiger Diastereoselektivität durch die Titanetrachlorid-

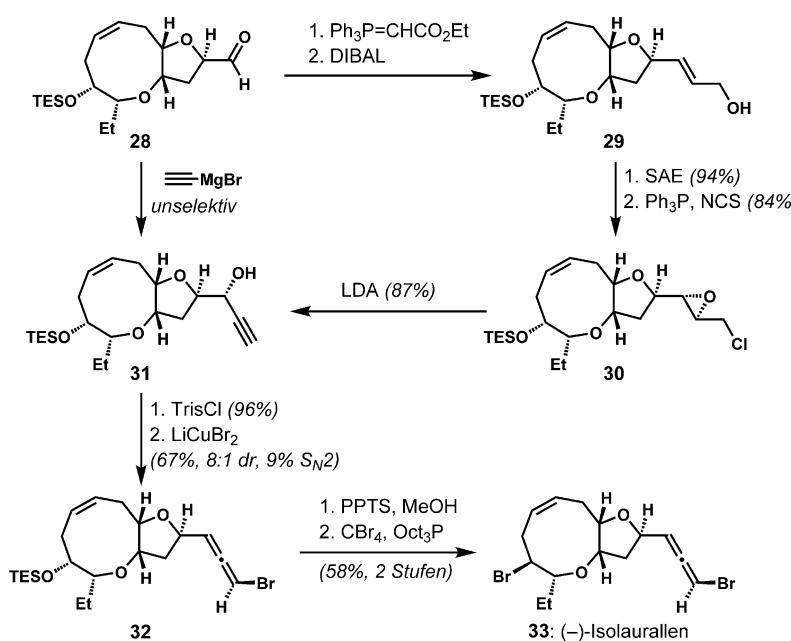


**Schema 3.** Herstellung eines Bromallens über die  $S_N2'$ -Substitution eines aktivierten Propargylalkohols.

geförderte Addition eines Titantrimethylsilylacetyleid-Reagens an den Aldehyd **24** unter Felkin-Anh-Stereokontrolle synthetisiert. Das Hauptdiastereomer wurde isoliert und nach Entfernen der Trimethylsilylgruppe als entsprechendes Sulfonat aktiviert. Die Verwendung einer sterisch anspruchsvollen Sulfonatgruppe zur Aktivierung des Propargylalkohols war für die Unterdrückung des unerwünschten Reaktionswegs über die  $S_N2$ -Substitution von entscheidender Bedeutung. Während eine Bromierung des Mesylats des von **25** abgeleiteten terminalen Alkins mit  $\text{LiCuBr}_2$  das gewünschte Bromallen **26** (ca. 50%) zusammen mit einer erheblichen Menge des Propargylbromids (ca. 25–30%) ergab, wurde die Bildung des Propargylbromids unter der Verwendung des

entsprechenden Trisylats vermindert (auf ca. 10–15%) und die Ausbeute an **26** verbessert (73 %, >15:1 dr).

Die stereoselektive Herstellung von Propargylalkohol-Substraten verläuft nicht immer unkompliziert. Zur Synthese von (–)-Isolaurallen (**33**) versuchten Crimmins und Mitarbeiter die direkte Umwandlung des Aldehyds **28** in den Propargylalkohol **31**, die Addition von Ethinylmagnesiumbromid an die Carbonylgruppe verlief aber unselektiv (Schema 4).<sup>[17]</sup> Andere Synthesestudien ließen zudem vermuten, dass die Verwendung eines Titanacetyl-Reagens die Bildung des unerwünschten Diastereomers bevorzugen würde. Daher wurde das erforderliche Intermediat **31** in diastereomerenreiner Form über eine längere Sequenz hergestellt, die eine Wittig-Olefinierung, eine asymmetrische Sharpless-Oxidierung und eine Eliminierung des Chloropoxid-Intermediats **30** umfasst. Die Verbindung **31** wurde dann in Anlehnung an Overmans Vorschrift zu dem gewünschten Bromallen **32** umgewandelt (8:1 dr, 9%  $S_N2$ ).



**Schema 4.** Schwierigkeit bei der stereoselektiven Bildung eines Propargylalkohols (SAE = asymmetrische Sharpless-Epoxidierung).

Wenn nur das unerwünschte Diastereomer des Propargylalkohols mit hoher Stereoselektivität erhalten werden kann, ist das gewünschte Diastereomer über die Inversion des die Alkoholfunktion enthaltenden Stereozentrums mithilfe einer Mitsunobu-Reaktion zugänglich (Schema 5). Pagenkopf und Mitarbeiter gelang zwar die Herstellung des unerwünschten *anti*-Diastereomers des Propargylalkohols **34** durch die substratkontrollierte Addition eines Alkinyltitanreagens an den Aldehyd, Versuche zur Erzeugung des gewünschten *syn*-Diastereomers verliefen jedoch sogar unter den Bedingungen einer reagenskontrollierten, asymmetrischen Alkinierung erfolglos.<sup>[18]</sup> Letztendlich wurde die *syn*-Konfiguration durch eine Mitsunobu-Reaktion von **34** erhalten. Anhand dieser Synthesestudien wurde die Struktur

von (–)-Apysiallen zu **36** revidiert. Als alternativ und effizienter wurde eine direkte Installation des Sulfonats unter Inversion der Konfiguration von Kim und Mitarbeiter anhand der Synthese von Mikrocladallen B (**39**) demonstriert.<sup>[19]</sup> Nach der diastereoselektiven Reduktion eines Inon-Intermediats **37** unter Felkin-Anh-Kontrolle gelang unter den Mitsunobu-Bedingungen die Trisylierung unter Inversion der Konfiguration.<sup>[20]</sup> Kim und Mitarbeiter revidierten auch die Struktur von (+)-Itomanallen A mithilfe einer Totalsynthese, die die Vorgehensweise über die  $S_N2'$ -Substitution ausnutzt.<sup>[21]</sup>

Die Vielseitigkeit der  $S_N2'$ -Substitutionsmethode wurde durch den Einsatz chiraler Alkinylierungsreagentien stark erweitert, mit dem Ziel, die bekannten Schwierigkeiten bei substratkontrollierten Alkinylierungen von Aldehyden zu überwinden. Boukouvalas und Mitarbeiter setzten enantioselektive Alkinylierungen ein,<sup>[22]</sup> um mit hoher Stereoselektivität reagenskontrolliert beide Diastereomere (**42** und **44**,

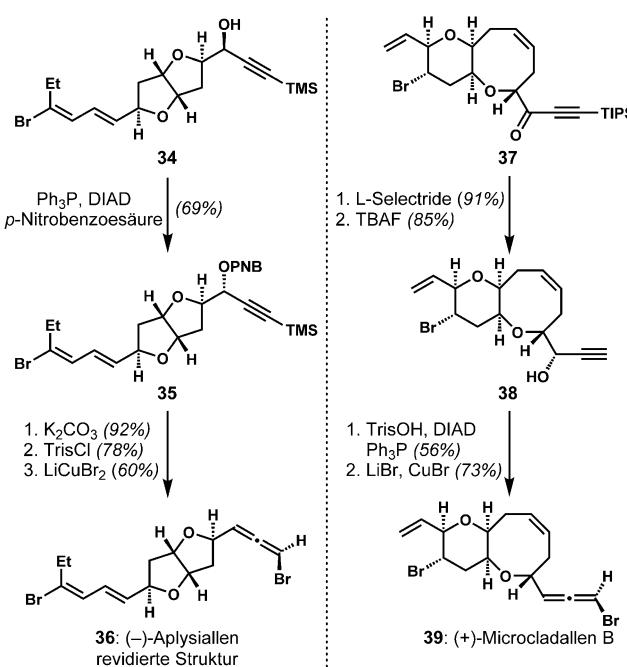
Schema 6) des Propargylalkoholvorläufers herzustellen.<sup>[23]</sup> Nach der Umwandlung von **42** und **44** in ihre entsprechenden Bromallenepimere **43** und **45** in Anlehnung an die Vorschrift von Overman wurden die relative und die absolute Konfiguration von (–)-Panacen eindeutig der Struktur **45** zugeordnet.

### 2.1.3. Nukleophile Halogenolyse gespannter Ringe

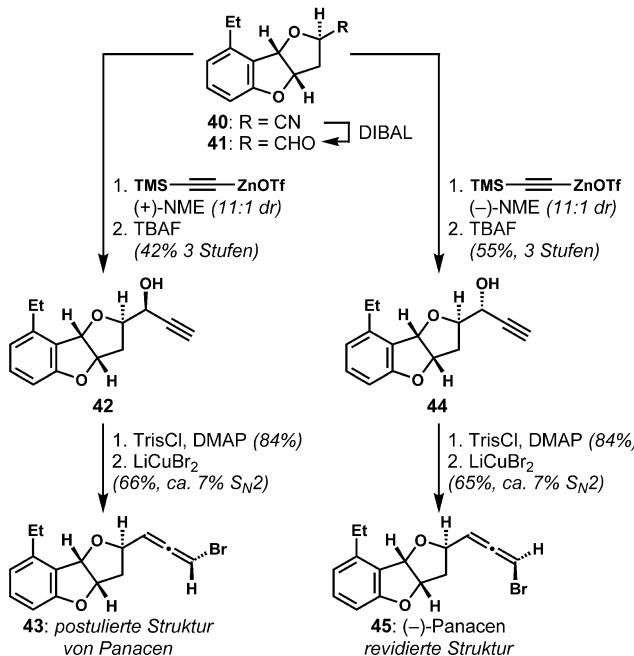
Halogenierte Stereozentren können hochstereoselektiv über die Öffnung eines Epoxids mit Halogenidionen gemäß einem  $S_N2$ -Mechanismus eingeführt werden.<sup>[24]</sup> In diesem Fall ist allerdings die Regioselektivität zu berücksichtigen, da ein Epoxid zwei reaktive, elektrophile Kohlenstoffzentren besitzt. Zur Regiokontrolle von sterisch undifferenzierten 1,2-disubstituierten Epoxiden existieren zwei wichtige Strategien: 1) Die induktive Deaktivierung eines Terminus durch die Nähe der elektronenziehenden Gruppen und 2) die Aktivierung eines Terminus des Epoxids beispielsweise mit Vinylepoxiden. Zwar kann die Ausrichtung des Halogenidnukleophils hin zu einem Terminus des Epoxids nicht in allen

Fällen ausgeschlossen werden, die Regiokontrolle kann für die allermeisten Halogenolysen unter Epoxidöffnungen aber durch elektronische Effekte erklärt werden.

Durch eine Abwandlung von Sharpless' Bedingungen für nukleophile Ringöffnungen von 2,3-Epoxyalkoholen<sup>[25]</sup> entwickelten Murai und Mitarbeiter allgemeine Lösungen für regiospezifische Öffnungen von 3,4- oder 2,3-Epoxyalkoholen und deren Derivaten mit Halogenidnukleophilen.<sup>[26]</sup> Während eine Kombination aus einem Diethylammoniumhalogenidsalz und Titanetetraisopropoxid distale selektive Ringöffnungen ungeschützter Epoxyalkohole erwirken kann, ist ein Diethylaluminiumhalogenid das Reagens der Wahl für die Öffnungen geschützter Epoxyalkohole. Diese Bedingungen dienten als Schlüsselschritte für die Synthese haloge-

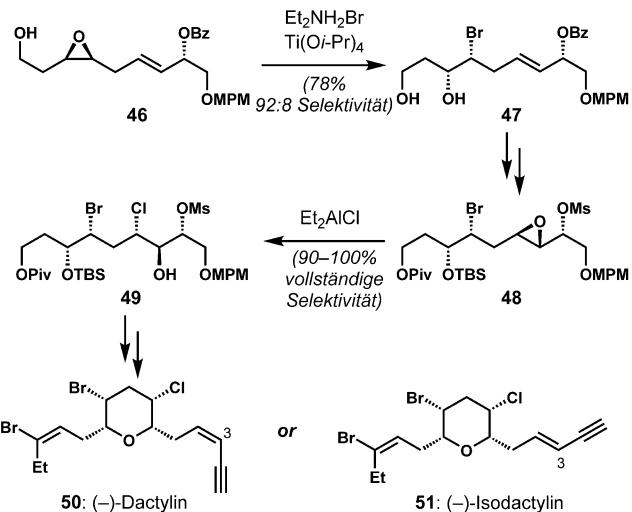


**Schema 5.** Korrektur der Konfiguration des Propargylalkohols durch eine Mitsunobu-Reaktion.



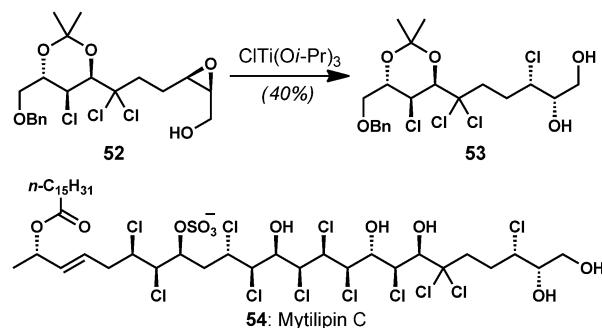
**Schema 6.** Stereodivergente Synthese durch reagenskontrollierte Alkinierung.

nierter Tetrahydropyran-Naturstoffe, (-)-Dactylyn (50) und (-)-Isodactylyn (51) (Schema 7).<sup>[26d]</sup> Das 3,4-*cis*-Epoxyalkohol-Intermediat 46 wurde mit Diethylammoniumbromid in Gegenwart von Titanatetraisopropoxid behandelt, wodurch mit hoher Regiospezifität das Bromhydrin 47 gebildet wurde. In einem späteren Syntheseschritt wurde ein 2,3-*trans*-Ep-



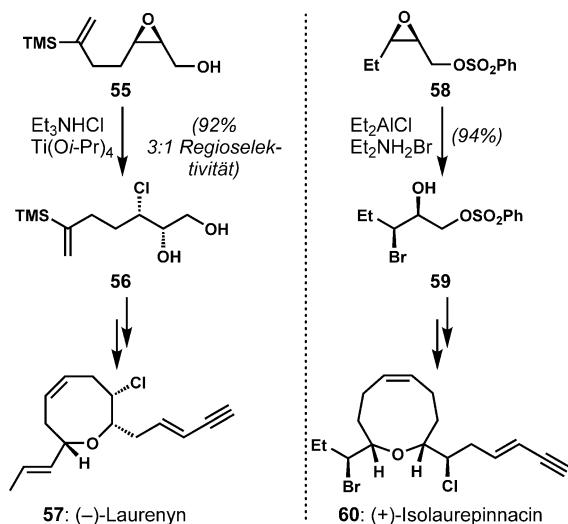
**Schema 7.** Stereoselektive Halogenierungen durch regioselektive Epoxidhalogenolysen auf dem Weg zu Dactylyn und Isodactylyn.

oxymesylat 48, das über eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung hergestellt wurde, durch die Reaktion mit Diethylaluminiumchlorid mit hervorragender Regioselektivität in das Chlorhydrin 49 umgewandelt. Die elektronenziehende Mesylatgruppe bietet über die selektive Deaktivierung des proximalen Epoxidkohlenstoffzentrums einen deutlichen elektronischen Effekt. Ähnliche Methoden unter der Verwendung von Halogenititanatrisopropoxiden wurden außerdem von Raifeld und Mitarbeitern entwickelt<sup>[27]</sup> und vor kurzem von Carreira und Mitarbeitern auf dem Wege zur Synthese von Mytilipin C (54) auf den Epoxyalkohol 52 angewendet (Schema 8).<sup>[28]</sup>



**Schema 8.** Anwendung der regiospezifischen Epoxidöffnung in der Synthese des Chlorsulfolipids Mytilipin C.

Die Strategie der regiospezifischen Epoxidöffnung wurde von Overman und Mitarbeitern für die Synthesen von (-)-Laurenyn (57)<sup>[29]</sup> und (+)-Isolaurepinnacin (60)<sup>[30]</sup> genutzt (Schema 9). In beiden Fällen wurden die *cis*-Epoxide 55 und 58 über die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung hergestellt. Die entsprechenden Halohydride 56 und 59 wurden dann unter den Bedingungen von Sharpless bzw. Murai erzeugt. Die absolute Stereochemie der Halohydrinbildung beruht zwar auf Methoden zur enantioselektiven Epoxidie-

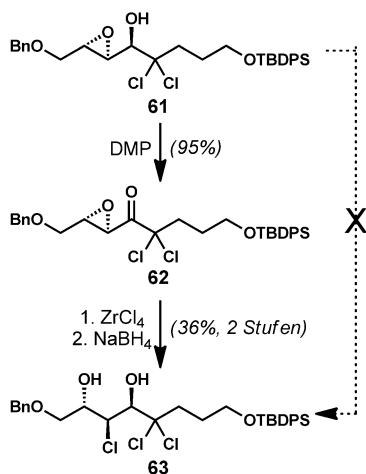


**Schema 9.** Anwendung regioselektiver und stereospezifischer Epoxidöffnungen in der Synthese halogenierter Naturstoffe.

nung, eine regiokontrollierte Halogenolyse ist aber entscheidend für die Effizienz der Gesamtstrategie.

Eine komplementäre Methode zur Öffnung von Epoxyalkoholen mit alternativer Regioselektivität existiert leider noch nicht. In der Synthese von Mytilipin C (**54**, Schema 8) von Carreira und Mitarbeitern war das gewünschte Chlorhydrin **63** (Schema 10) nicht direkt aus dem sekundären Alkohol **61** über die Methode von Murai zugänglich, die stattdessen das unerwünschte Konstitutionsisomer ergibt.<sup>[26a]</sup> Daher wurde **63** über eine längere Sequenz mit einer vorübergehenden Oxidation von **61** zu dem entsprechenden Epoxyketon **62**, einer nachfolgenden Öffnung des aktivierten  $\alpha$ -Terminus mit Zirconiumtetrachlorid und der unmittelbaren Reduktion des instabilen Ketons hergestellt.

Die Halogenolyse von Vinyllepoxyden erfolgt mit vorhersehbarer Kontrolle der Regiochemie, wobei der Allylterminus hinsichtlich der Ringöffnung aktiviert ist. Beispiele für



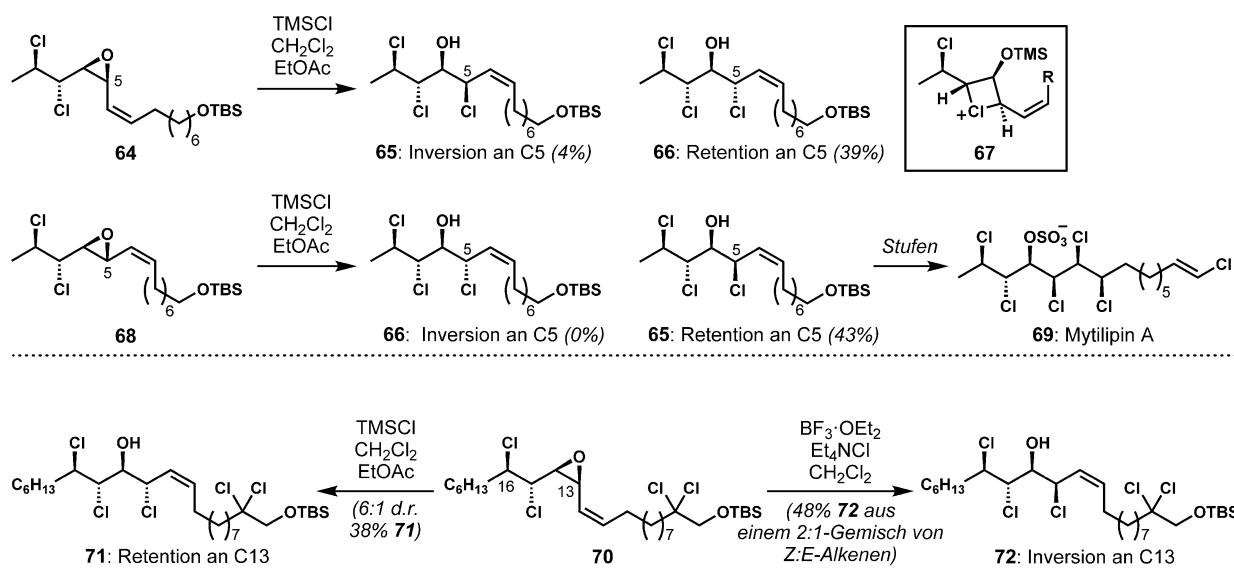
**Schema 10.** Zugang zur entgegengesetzten Regioselektivität der Epoxidchlorolyse über ein Ketoepoxid-Intermediat.

vor kurzem durchgeführte Chlorsulfolipidsynthesen demonstrieren sowohl die zuverlässige Regiokontrolle als auch die möglichen Komplikationen bei der Arbeit mit polychlorierten Substraten. Carreira und Mitarbeiter berichteten im Rahmen ihrer Synthese von Mytilipin A erstmals über eine unerwartete anchimere Unterstützung durch einen der distalen Chlorsubstituenten in **64** (Schema 11), die die unerwünschte Konfiguration an C5 in **66** ergibt, wodurch im Ergebnis eine Halogenolyse unter Retention der Konfiguration erfolgt, die letztendlich zur Bildung eines Stereoisomers des Naturstoffs führt.<sup>[31]</sup> Die Autoren nutzten diese ungewöhnliche Reaktivität, um die Konfiguration des Epoxid-Substrats zu ändern (siehe **68**); die Chlorolyse des Epoxids verlief dann im Ergebnis unter Retention der Stereoconfiguration, ergab die gewünschte Konfiguration an C5 in **65** und erlaubte die Vollendung der Synthese der Zielverbindung **69**. Diese Reaktivität wurde auch von Vanderwal und Mitarbeitern anhand des Epoxids **70** auf dem Wege zu Danicalipin A beobachtet (**7**, Abbildung 3); die unerwünschte Reaktivität wurde durch die Verwendung eines Überschusses an löslichem Chlorid und einen Wechsel der Lewis-Säure unterbunden.<sup>[32]</sup> Carreira und Mitarbeiter führten vor kurzem eine sorgfältige mechanistische Untersuchung durch, die ein wahrscheinliches viergliedriges cyclisches Chloronium-Intermediat (**67**) anstelle eines fünfgliedrigen Ringsisomers implizierte.<sup>[33]</sup>

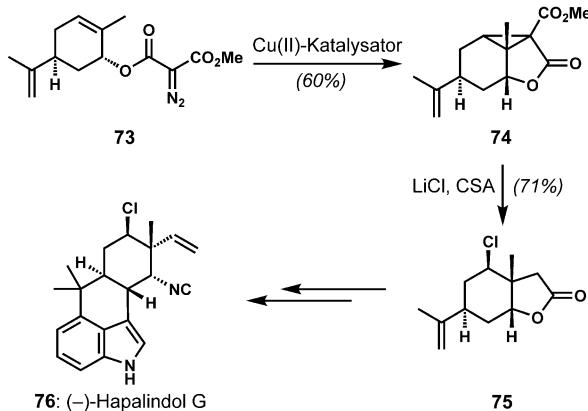
Die Öffnung anderer reaktiver dreigliedriger Ringe wurde ebenfalls zur stereoselektiven Einführung von Halogenatomen genutzt. Fukuyama und Mitarbeiter installierten das Chlor-substituierte Stereozentrum von (-)-Hapalindol G (**76**) über die Öffnung eines aktivierten Cyclopropan-Intermediats **74**, das sie durch eine Kupfer(II)bis(salicylidene-*tert*-butylamin)-katalysierte intramolekulare Cyclopropanierung aus dem Diazomalonat **73** hergestellt hatten (Schema 12).<sup>[34]</sup> Beim Erhitzen in Gegenwart von Lithiumchlorid und Camphersulfonsäure wurde **74** unter Ringöffnung chloriert, und eine nachfolgende Decarboxylierung ergab auf regiospezifische und stereospezifische Weise das Neopentylchlorid **75**.

Im Laufe der Synthese von ( $\pm$ )-Virantmycin (**80**) von Raphael und Mitarbeitern lieferte die Chlorierung des sekundären Alkohols **77** mit Thionylchlorid unter Retention der Stereoconfiguration die Verbindung **78** (Schema 13).<sup>[35]</sup> Dieses unerwartete Ergebnis wurde durch die Beteiligung eines Aziridin-Intermediats und die nachfolgende In-situ-Öffnung mit Chloridionen erklärt, was eine zweifache Inversion zur Folge haben sollte. Diese Hypothese wurde von Shirahama und Mitarbeitern anhand der Herstellung des mutmaßlichen Aziridin-Intermediats **79** unter Mitsunobu-Bedingungen bestätigt.<sup>[36]</sup> Die anschließende Esterhydrolyse und die Öffnung des Aziridinrings unter gleichzeitiger Chlorierung mit Tetraethylammoniumchlorid und Trifluoressigsäure ergab das nichtnatürliche Enantiomer (+)-Virantmycin (**80**).

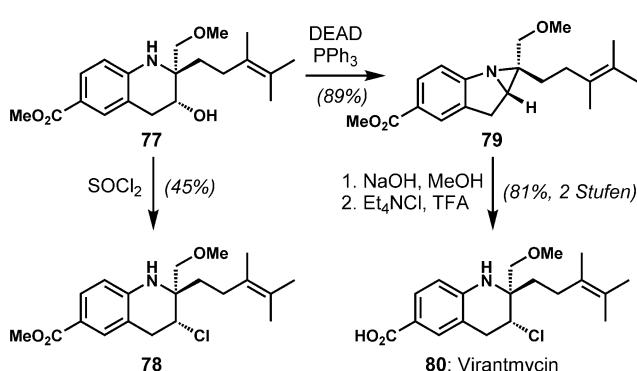
Hanessian und Mitarbeiter erforschten regiospezifische Öffnungen von Aziridinen für die Synthese von Chlordysinosin A (**84**, Schema 14), das einen beispiellosen (2S,3R)-3-Chlorleucinrest enthält.<sup>[37]</sup> Unter den optimierten Bedingungen gingen beide *N*-*tert*-Butylsulfonylaziridine **81** und **82** in Gegenwart eines Überschusses an Cer(III)chlorid-heptahydrat eine hochregioselektive Ringöffnung zu (2S,3R)-*N*-*tert*-



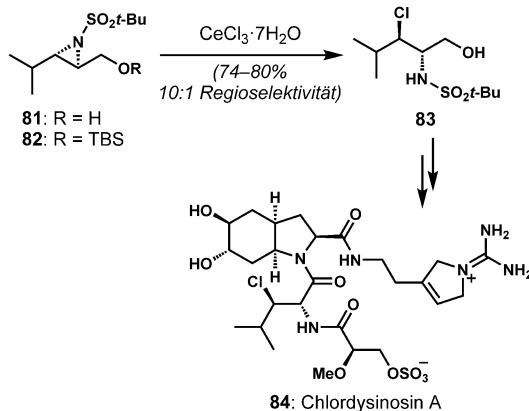
**Schema 11.** Unerwartete anchimere Unterstützung durch distale Chlorosubstituenten bei der Chlorolyse von Vinylepoxiden in der Synthese von Chlorsulfolipid-Naturstoffen.



**Schema 12.** Stereoselektive Chlorierung durch regiospezifische Ringöffnung eines Cyclopropan-Intermediats.



**Schema 13.** Chlorierung über ein Aziridin-Intermediat unter Retention der Stereokonfiguration. Zwar stellten Raphael und Mitarbeiter  $(\pm)$ -Virantmycin her und Shirahama und Mitarbeiter das nichtnatürliche  $(+)$ -Virantmycin, abgebildet ist aber nur die natürliche Konfiguration.



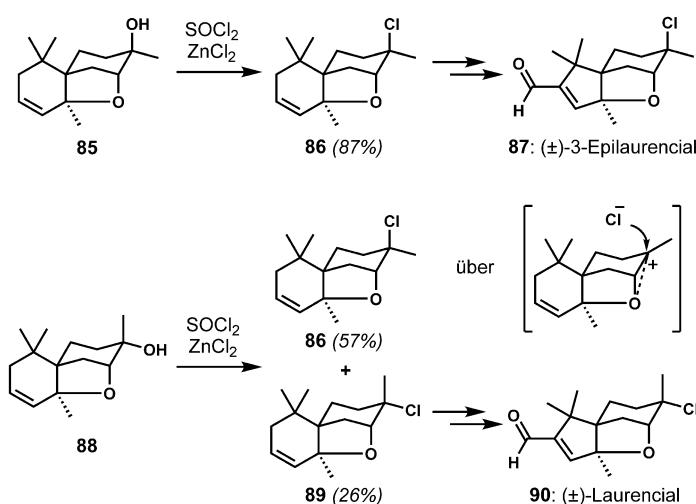
**Schema 14.** Stereokontrollierte Chlorierung über eine regioselektive Ringöffnung eines aktivierten Aziridins.

Butylsulfonyl-3-chlorleucinol (83) ein; unter den Reaktionsbedingungen wurde die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe von 82 abgespalten. Obwohl zu erwarten ist, dass der durch die Hydroxy- und Silyloxygruppen ausgelöste elektronische Effekt für eine hohe Regiokontrolle förderlich sein sollte, wiesen Experimente mit kleineren Sulfonamidresten als Schutzgruppe oder zur Aktivierung auf die sterische Überfrachtung zwischen der *tert*-Butylsulfonyl- und der Isopropylgruppe als Ursache der hohen Regioselektivität hin. Beispielsweise wurde unter der Verwendung der kleineren Trifluormethylsulfonylgruppe ein 1:1-Gemisch von Konstitutionsisomeren erhalten.

Eine dreigliedrige Oxoniumionenspezies wurde als *in situ* erzeugtes hochreaktives Intermediat vorgeschlagen, das die Stereoselektivität der nachfolgenden halogenierenden Ringöffnung festlegen kann. In Synthesestudien von Iwata und Mitarbeitern auf dem Wege zu  $(\pm)$ -Laurencial (90) wurde ein

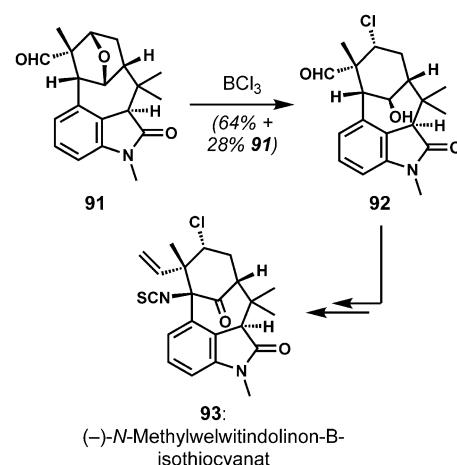
Zugang zu zwei epimeren tertiären Alkoholen **85** und **88** entwickelt (Schema 15).<sup>[38]</sup> Beide Verbindungen wurden mit Thionylchlorid in Gegenwart einer katalytischen Menge Zinkchlorid in Dioxan behandelt.<sup>[39]</sup> Für diese Bedingungen ist bekannt, dass sie Reaktionen unter Retention der Konfiguration bevorzugen, und aus dem axialen Alkohol **85** wurde das axiale Chlorid **86** erhalten. Der äquatoriale Alkohol **88** ergab mit einer Selektivität von ca. 2:1 als Hauptprodukt allerdings ebenfalls **86** neben dem erwarteten äquatorialen Chlorid **89**. Diese beobachtete Stereokonvergenz wurde anhand eines dreigliedrigen Oxonium-Intermediats erklärt, das unter Nachbargruppenbeteiligung durch den Ether-Sauerstoff gebildet wurde. Im Falle von **88** dominierte somit der Reaktionsweg unter Inversion der Konfiguration. Die epimeren Chloride **86** und **89** wurden zu ( $\pm$ )-3-Epilaurencial (**87**) bzw. ( $\pm$ )-Laurencial (**90**) umgewandelt.

Die Chlorolyse muss nicht auf dreigliedrige Ringsubstrate beschränkt sein. Ein Schlüsselschritt in der Synthese des



Schema 15. Stereokonvergente Chlorierung über eine dreigliedrige Oxonium-ionenspezies.

Isothiocyanats von ( $-$ )-*N*-Methylwelwitindolinon B (**93**, Schema 16) von Garg und Mitarbeitern bestand aus der Chlorolyse eines Ethers in einer besonders komplizierten Umgebung.<sup>[40]</sup> Die Eingliederung des sekundären Neopentylchlorids gelang über eine Ringöffnung der Etherbrücke in der verbrückten oxabicyclischen Substruktur von **91**, und es überrascht nicht, dass die Einführung des Chlorids über eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution in verwandten aktivierten Alkoholen erfolglos verlief; von Rawal und Mitarbeitern wurde gezeigt, dass ein solcher Vorschlag eine extreme Herausforderung bedeutet.<sup>[41]</sup> Die erfolgreiche regioselektive chlorierende Ringöffnung liefert ausschließlich das gewünschte Konstitutionsisomer des Produkts **92**. Die gezeigten Lewis-sauren Bedingungen wurden zuvor von Shea und Mitarbeitern im Rahmen ihrer Studien zur Synthese von **93** berichtet.<sup>[42]</sup> Unter verschiedenen Brønsted- und Lewis-Säuren erwies sich Bor-trichlorid als einzigartig effektiv für diese Systeme.<sup>[43]</sup>



Schema 16. Herstellung eines gehinderten sekundären Chlorids über die Ringöffnung eines bicyclischen Ethers.

## 2.2. Stereoselektive Halogenierungen von Alkenen

Es gibt eine relativ geringe Anzahl an Naturstoffen mit vicinalen Dihalogeniden. Die bekanntesten Naturstoffe mit vicinalen Dihalogenidsubstituenten sind die Chlorsulfolipide (siehe **7**, **54** und **69** oben sowie Malhamensilipin A **94**, Abbildung 4) und die polyhalogenierten Monoterpenoide der Rotalgen (siehe **22** oben sowie **95** und **96**). Vicinale Dichloride im Zusammenhang mit cyclischen Verbindungen sind auch in Clonastatinen und Dichlorlissoclimid sowie Kongeneren davon vorzufinden (siehe **97** bzw. **98**). Vor allem aufgrund des großen Interesses an acyclischen polyhalogenierten Verbindungen als Zielverbindungen in der chemischen Synthese wurden kürzlich viele methodische und strategische Fortschritte bei der stereokontrollierten Einführung von vicinalen Dihalogeniden erzielt.

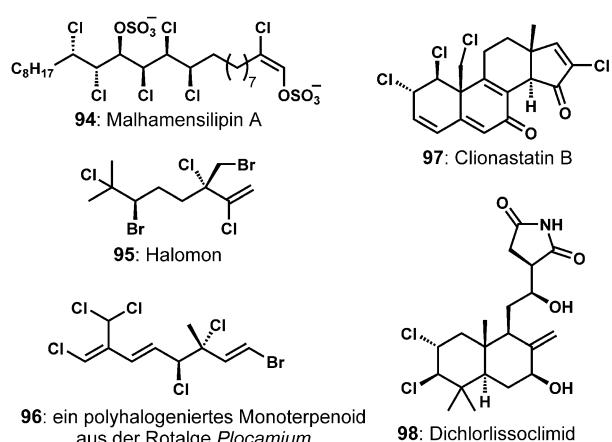
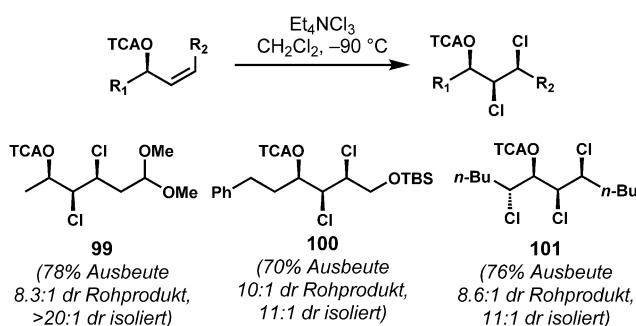


Abbildung 4. Repräsentative Naturstoffe mit vicinalen Dihalogenen-Substituenten.

2.2.1. *Diastereoselektive Dichlorierungen*

Bei den Chlorsulfolipiden handelt es sich um eine Familie von polychlorierten Lipiden mit Sulfatresten inmitten ihrer chloreichen Bereiche (siehe Malhamensilipin A, **94**). Vanderwal und Mitarbeiter entwickelten eine diastereoselektive Dichlorierung von chiralen sekundären *Z*-Allylalkoholderivaten (Schema 17).<sup>[44]</sup> Zur Anpassung der sterischen und

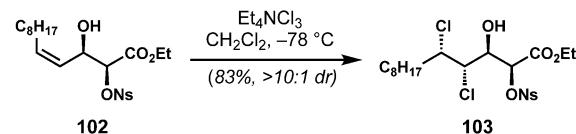


**Schema 17.** *syn,syn*-Selektive Dichlorierung chiraler sekundärer *Z*-Allyl-trichloracetate. TCA = Trichloracetyl.

elektronischen Umgebung und zum Erreichen einer hohen Diastereoselektivität wurden viele verschiedene Substituenten am Alkohol untersucht. Während die Reaktion sich als relativ unempfindlich gegenüber sterischer Hinderung erwies, waren elektronenarme Substituenten wie Trifluor- und Trichloracetat vorteilhaft für eine hohe Diastereoselektivität und eine saubere Reaktivität ohne die unerwünschte Beteiligung der Carbonylgruppe, die ein Problem bei weniger elektronenarmen Acylgruppen darstellte. Unter den optimierten Bedingungen wurde die in Chlorsulfolipiden häufig vorkommende *syn,syn*-Hydroxydichlorid-Stereotriade durch eine hochdiastereoselektive *anti*-Dichlorierung einer Vielzahl von *Z*-Allyltrichloracetaten mit Mioskowskis Reagens (Tetraethylammoniumtrichlorid) erhalten. Die Trichloracetylgruppe konnte sauber und ohne Beeinträchtigungen der Chlорidreste, beispielsweise durch die Bildung von Epoxiden aus den resultierenden Chlorhydrinen, entfernt werden. Diese Reaktion wurde auf ein *anti*-Chlorhydrin angewendet, wodurch das Produkt **101** mit vier benachbarten Stereozentren erzeugt wurde, die in Mytilipin A (**69**) vorzufinden sind. Die Mechanismen dieser Reaktionen mit dem Trichloridreagens sind weitgehend unbekannt und wahrscheinlich komplex. Infolgedessen kann über den Mechanismus der Stereokontrolle, der wahrscheinlich eine Minimierung der 1,3-Allylspannung beinhaltet, nur spekuliert werden.

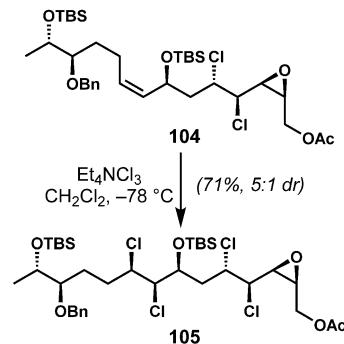
Die „linksgängige“ Stereotriade von Malhamensilipin A (**94**) hat eine *syn,anti*-Konfiguration, die nicht ausgehend von einem chiralen *Z*-Allylalkoholderivat über Vanderwals diastereoselektive Dichlorierungsmethode zugänglich war. Aufgrund der Attraktivität von *syn*-Diolvorläufern, die enantioselektiv über die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung synthetisiert werden konnten, wurden mehrere Derivate im Hinblick auf eine diastereoselektive Dichlorierung untersucht.<sup>[45]</sup> Wider Erwarten gelang mit dem  $\alpha$ -Nosylat **102** eine

in hohem Maße *anti*-selektive Dichlorierung (Schema 18); zufällig entsprach die Sulfonatgruppe im Produkt **103** exakt dem für eine anschließende Epoxidbildung erforderlichen Rest. Die Rolle der entfernten Nosylgruppe bleibt unklar, wenngleich ihr Einfluss auf das stereochemische Ergebnis bemerkenswert ist. Diese Untersuchung führte zur enantioselektiven Synthese von (+)-Malhamensilipin A.



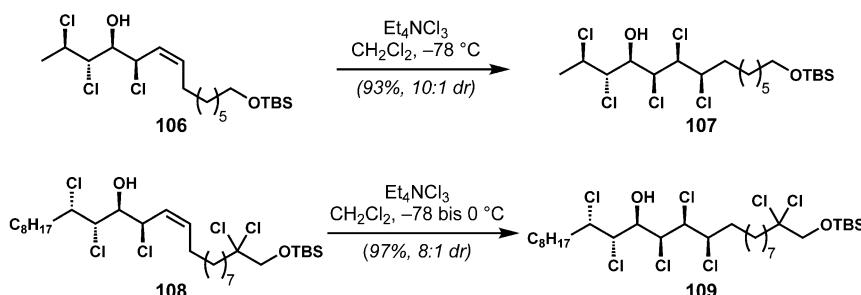
**Schema 18.** Diastereoselektive Dichlorierung eines *Z*-Allylalkohols mit einem entfernt befindlichen Nosylester.

Die diastereoselektive Dichlorierung des *Z*-Allylalkoholderivats **104** kam in der Synthese von Mytilipin C (**54**) von Carreira und Mitarbeitern zum Einsatz (Schema 19).<sup>[28]</sup> Während in Vanderwals Untersuchungen an einfachen *Z*-Allyl-*tert*-butyldimethylsilylern geringe Diastereoselektivitäten beobachtet wurden (ca. 2:1 dr),<sup>[44]</sup> ergab die Dichlorierung des komplexen Substrats **104** unter analogen Bedingungen die gewünschte Verbindung *syn,syn*-**105** mit guter Diastereoselektivität.

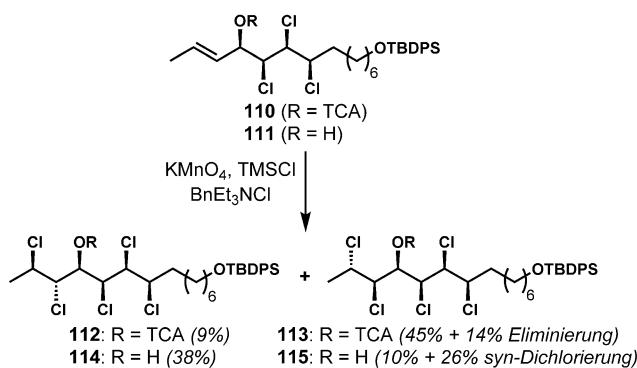


**Schema 19.** *syn*-Selektive Dichlorierung eines chiralen sekundären *Z*-Allyl-*tert*-butyldimethylsilylathers.

Die hoch diastereoselektive Dichlorierung chiraler sekundärer *Z*-Allylchloride wurde nach der ersten Beschreibung von Carreira und Mitarbeitern für die Synthese von ( $\pm$ )-Mytilipin A (**69**) in mehreren Fällen zur Herstellung von Chlorsulfolipiden verwendet.<sup>[31]</sup> Die Dichlorierung des *Z*-Allylchlorids **106** mit Mioskowskis Reagens verlief hoch diastereoselektiv (Schema 20). Der Nutzen dieser Transformation wurde weiterhin von Vanderwal und Mitarbeitern anhand der enantioselektiven Synthesen von ( $-$ )-Mytilipin A (**69**)<sup>[46]</sup> und (+)-Malhamensilipin A (**94**) demonstriert.<sup>[45]</sup> In der zuletzt genannten Synthese wurde das *Z*-Allylchlorid **108** selektiv zu **109** dichloriert. Vor kurzem wurde diese Methode auf ein komplexeres Substrat im Rahmen der Synthese von Mytilipin C (**59**) angewendet.<sup>[28]</sup>



Schema 20. *syn,syn*-Selektive Dichlorierung chiraler sekundärer *Z*-Allylchloride.

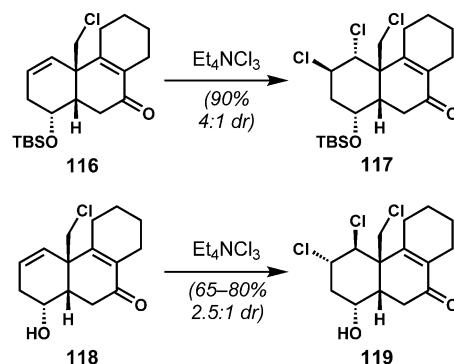


Schema 21. Moderat diastereoselektive Dichlorierung eines chiralen sekundären *E*-Allylalkohols sowie eines Derivats.

In einem späten Stadium ihrer Synthese von (+)-Mytilin A (**69**) erforschten Yoshimitsu und Mitarbeiter den diastereoselektiven Einbau des „linksgängigen“ *anti*-Dichloridrests, was die diastereoselektive Dichlorierung eines sekundären *E*-Allylalkohols erforderte (**110/111**, Schema 21).<sup>[47]</sup> Für diese Untersuchung wurde das Markó-Maguire-Reagentiensystem benutzt, um das nicht charakterisierte aktive Dichlorierungsreagens zu erzeugen, bei dem es sich wahrscheinlich um Benzyltriethylammoniumtrichlorid handelt.<sup>[48]</sup> Zwar könnte die stereokontrollierte Dichlorierung sekundärer *Z*-Allylalkohole über die Minimierung der 1,3-Allylspannung begründet werden, eine Erklärung für die beobachtete Diastereoselektivität bei der Dichlorierung von *E*-Allylalkoholen ist aufgrund der weniger stark ausgeprägten Allylspannung aber nicht ohne weiteres möglich. Während die Dichlorierung des Trichloracetats **110** neben Elimierungsprodukten überwiegend das unerwünschte Diastereomer **113** ergab, lieferte das ungeschützte sekundäre *E*-Allylalkohol-Substrat **110** mit mäßiger Selektivität das gewünschte Diastereomer **114**. Die Umkehr der Stereoselektivität bei der Verwendung der Substrate **110** und **111** ist schwer zu erklären. Die Autoren schlagen vor, dass die Bildung einer erheblichen Menge an **115**, dem Produkt einer *syn*-Dichlorierung, aus dem Allylalkohol **111** durch eine anchimere Unterstützung eines distalen Chloridrests unter diesen Bedingungen begründet werden kann.

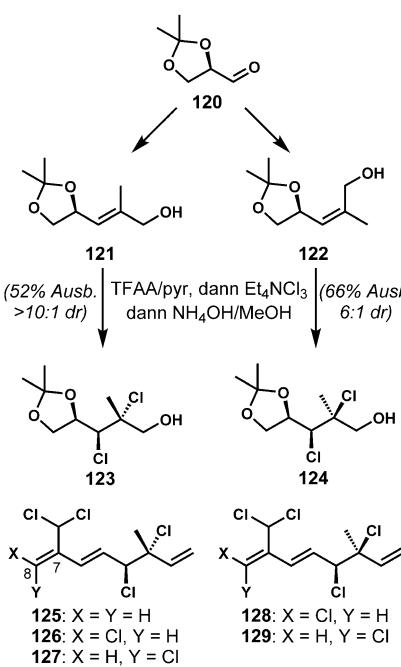
Eine Substrat- oder Schutzgruppen-abhängige Umkehr der Diastereoselektivität wurde auch von Vanderwal und

Mitarbeitern im Rahmen ihrer synthetischen Arbeiten hin zu dem tricyclischen Gerüst von Clionastatin B (**97**, Abbildung 4) beobachtet.<sup>[49]</sup> Während aus **116** über den erwarteten Reaktionsweg mit einer diaxialen Addition das pseudodiauxiale Dichlorid **117** als Hauptprodukt entstand (Schema 22), wurde bei der Dichlorierung des entsprechenden freien Alkohols **118** aus derzeit unklaren Gründen bevorzugt das gewünschte pseudo-diäquatoriale Diastereomer **119** gebildet. Spektroskopische Daten stimmten nicht mit einer veränderten Grundzustandskonformation des geschützten im Vergleich zum ungeschützten Substrat überein.



Schema 22. Von der Alkohol-Schutzgruppe abhängige Umkehrung der Diastereoselektivität der Dichlorierung.

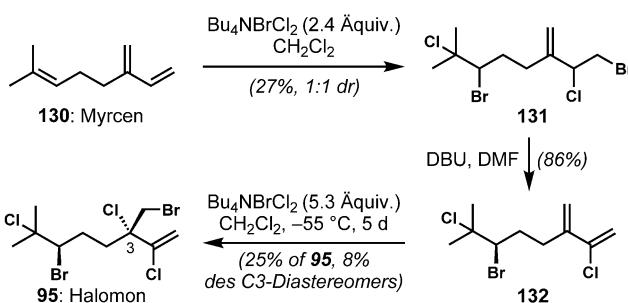
Von Vanderwal und Mitarbeitern wurde außerdem eine diastereoselektive Dichlorierung trisubstituierter Allylalkohole für die enantioselektive Synthese von acyclischen, polyhalogenierten Monoterpoiden aus Rotalgen der Gattung *Plocamium* berichtet (Schema 23).<sup>[50]</sup> Mithilfe einer allgemeinen und divergenten Strategie wurden auf effiziente Weise mehrere Naturstoffe und nichtnatürliche Analoga aus Glyceraldehydacetond (120) synthetisiert. Eine der größten Herausforderungen war der stereoselektive Aufbau der vicinalen sekundären und tertiären Dichlorideinheiten, die zudem beide allylisch sind. Da sowohl *syn*- als auch *anti*-Dichloride in diesen Naturstoffen vorkommen, wurde die diastereoselektive Dichlorierung sowohl an dem *E*- als auch dem *Z*-Alkensubstrat **121** bzw. **122** durchgeführt. Zwar verlief die direkte Dichlorierung des freien Alkohols hoch diastereoselektiv, die konkurrierende Oxidation des Allylalkohols zu dem entsprechenden ungesättigten Aldehyd war aber problematisch. Diese Nebenreaktion wurde erfolgreich durch eine vorübergehende Schützung des Alkohols als Trifluoracetat unterdrückt. Die anschließende Dichlorierung und Deacylierung *in situ* ergab glatt und mit hohen Diastereoselektivitäten die gewünschten Dichloride **123** (*anti*) und **124** (*syn*). Obwohl die beobachteten Selektivitäten anhand der Minimierung der 1,3-Allylspannung erklärt werden konnten, sind weitere Studien zur Formulierung eines detaillierteren



**Schema 23.** Diastereoselektive Dichlorierung trisubstituierter *E*- und *Z*-Allylalkoholderivate zur Synthese polyhalogenierter Monoterpenoide.

Mechanismus notwendig. Kurze Synthesen etlicher Naturstoffe, einschließlich **125–129**, wurden durch diese diastereoselektiven Halogenierungen von Alkenen vereinfacht.

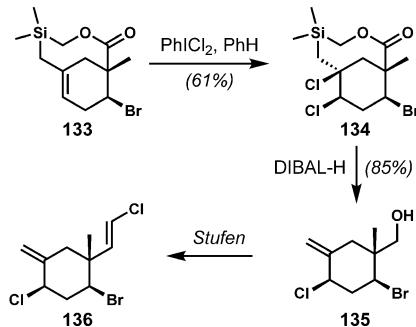
Halomon (**95**) ist eines von vielen polyhalogenierten Monoterpenoiden aus den Rotalgen mit entfernt stehenden halogenierten Stereozentren. In Anlehnung an die vorgeschlagene Biosynthese vollendeten Hirama und Mitarbeiter eine dreistufige Synthese von ( $\pm$ )-Halomon aus Myrcen (**130**).<sup>[51]</sup> Im Anschluss an eine zweifache Bromchlorierung von Myrcen, die ein 1:1-Diastereomerengemisch bestehend aus der racemischen Verbindung **131** (Schema 24) und dessen Diastereomer ergab, führte eine selektive Dehydrobromierung zu **132**. Eine selektive Bromchlorierung des nicht-chlorierten Alkens lieferte ( $\pm$ )-Halomon (**95**) und dessen Diastereomer in einem Verhältnis von etwa 3:1. Selbst diese geringe Selektivität überrascht; die Reaktion verlief allerdings verhältnismäßig wenig effizient, und die Stoffmengenbilanz dieser eindeutig über instabile Intermediate verlaufenden Reaktion war unklar. Diese Synthese, obwohl unglaublich



**Schema 24.** Moderate „ferngesteuerte“ Stereoinduktion in der Synthese von Halomon.

direkt, unterstreicht die Notwendigkeit für neue Methoden zur Durchführung stereokontrollierter Halogenierungen von Alkenen.

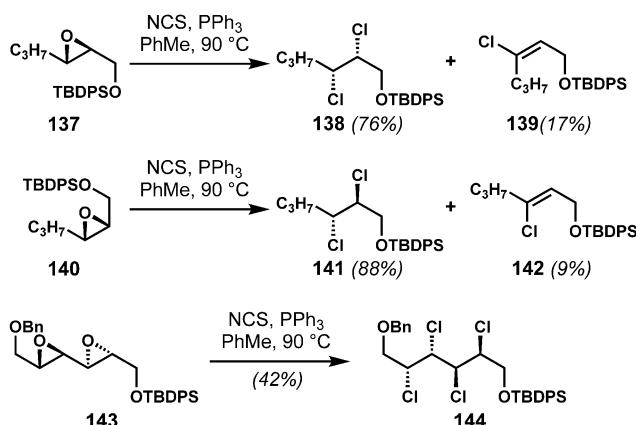
In einer faszinierenden Synthese gelang Shea und Mitarbeitern die Dichlorierung des bicyclischen Alkens **133** – mit einem über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ II entstandenen Brückenkopf-Alken – zu dem *cis*-Dichlorid **134**, einem Zwischenprodukt auf dem Wege zu **136**, einem namenlosen Monoterpenoid der Rotalgen der Gattung *Plocamium* (Schema 25).<sup>[52]</sup> Diese Reaktion ist von entscheidender Bedeutung für die Synthese, da sie eine 1,3-*cis*-Beziehung zwischen den beiden Ringhalogensubstituenten aufbaut, und sie ist außerdem interessant aufgrund der 1,2-*cis*-Selektivität bei der Einführung der beiden Chloride. Die nachfolgenden Schritte bestehen aus der Reduktion des Lactons unter gleichzeitiger Eliminierung eines Silylchlorids zum exocyclischen Alkenrest in **135** sowie dem Einbau der Vinylchlorideinheit, die letztlich den Naturstoff liefert. In allen bisher aufgeführten Beispielen wurden Bedingungen verwendet, unter denen die Reaktion voraussichtlich über eine stereospezifische *anti*-Addition an das Alken abläuft, sofern keine anchimere Unterstützung vorliegt. Zwar kommentieren die Autoren das stereochemische Ergebnis nicht, es ist aber bekannt, dass einige Reagentien – einschließlich Phenyliodoniumdichlorid und Sulfurylchlorid – unter bestimmten Umständen eine Halogenierung von Alkenen über radikalische Mechanismen herbeiführen können. Ein solcher Reaktionsweg könnte die in dieser Synthese beobachtete interessante, aber letztlich folgenlose *syn*-Dichlorierung vernünftig erklären.



**Schema 25.** Eine ungewöhnliche stereokontrollierte *syn*-Dichlorierung.

## 2.2.2. Stereospezifische Deoxydichlorierung

Obwohl einige Fortschritte hinsichtlich der enantioselektiven Dichlorierung von Alkenen erzielt wurden (siehe unten), steht eine tatsächlich allgemeine Lösung weiter aus. Chirale 1,2-Dichlormotive wurden daher indirekt über die stereospezifische Deoxydichlorierung von Epoxiden aufgebaut. Yoshimitsu und Mitarbeiter erforschten die Allgemeingültigkeit dieser nukleophilen Mehrfachchlorierung vom Appel-Typ zur Herstellung enantiomerenangereicherter polychlorierter Kohlenwasserstoffmotive aus chiralen internen Epoxiden (Schema 26).<sup>[53]</sup> Zwar wurden bereits vor dieser Studie zahlreiche Kombinationen aus einem Organophos-



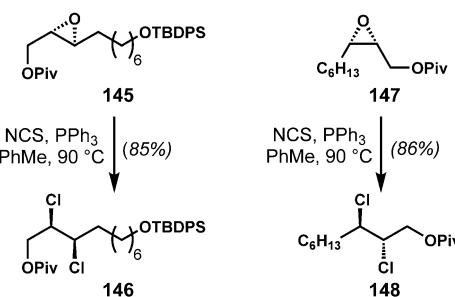
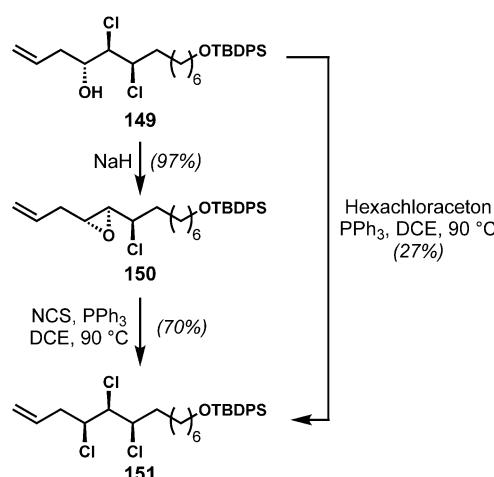
Schema 26. Stereospezifische Deoxydichlorierung chiraler Epoxide.

phan und einem Chlorierungsreagens benutzt, der Substratumfang war aber auf terminale Epoxide und cyclische *meso*-Epoxide begrenzt. Nach der Überprüfung verschiedener Reagentienkombinationen erwies sich das PPh<sub>3</sub>/NCS-System sowohl hinsichtlich Reaktivität als auch Selektivität als optimal.<sup>[54a]</sup> Unter diesen Bedingungen konnten das *syn*- und das *anti*-Dichlorid **138** bzw. **141** aus den *trans*- und *cis*-Epoxiden **137** bzw. **140** hergestellt werden, zusammen mit Alkenylchlorid-Nebenprodukten, die insbesondere in sterisch gehinderter Umgebung durch eine E2-Eliminierung des reaktiven Phosphonium-Intermediats entstanden. Die Bildung von Nebenprodukten war bei aromatischen Epoxiden und Alkenylepoxiden signifikant und konnte durch die Verwendung eines reaktiven Ph<sub>2</sub>PCl/NCS-Systems einigermaßen unterdrückt werden. Sogar Diepoxide wie **143** konnten unter optimierten Bedingungen in das entsprechende Tetrachlorid **144** umgewandelt werden. Eine katalytische Variante wurde ebenfalls beschrieben.<sup>[54b]</sup> Kombiniert mit einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen liefert diese Methode über eine Sequenz, welche die Schützung des Alkohols zur Vermeidung einer Deoxychlorierung erfordert, enantiomerenangereicherte Polychloride.

Yoshimitsu und Mitarbeiter verwendeten die Strategie der Epoxidierung/Deoxydichlorierung (zweifache Substitution durch Chlorid) auf die Epoxide **145** und **147** in der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Mytilipin A (**69**)<sup>[47]</sup> bzw. (+)-Danicalipin A (**7**)<sup>[55]</sup> (Schema 27). In beiden Fällen wurde das gewünschte *syn*- bzw. *anti*-1,2-Dichlorid diastereomerenrein und in hoher Ausbeute erhalten.

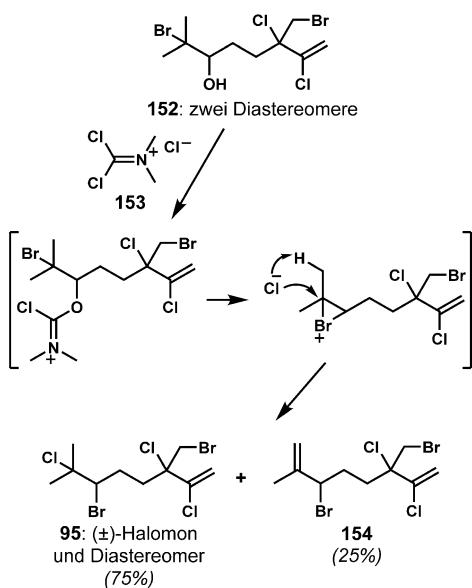
Die Strategie der Deoxydichlorierung von Epoxiden kam ein weiteres Mal in einer späteren Stufe der Synthese von Mytilipin A zum Einsatz, als sich die Chlorierung des sekundären Homoallylalkohols **149** überraschenderweise aufgrund einer konkurrierenden Eliminierung als problematisch erwies (Schema 28).<sup>[47]</sup> Eine zweistufige Sequenz bestehend aus der Epoxidbildung aus dem Chlorhydrin gefolgt von der Deoxydichlorierung unter Bildung des Trichlorids **151** verlief effizienter als die direkte Deoxychlorierung des Alkohols und verdeutlicht den präparativen Nutzen dieser Methode.

Das häufig in halogenierten Naturstoffen vorkommende vicinale Dibromidmotiv deutet auf eine biosynthetische In-

Schema 27. Anwendung der Deoxydichlorierungsmethode zur Herstellung enantiomerenangereicherter *syn*- und *anti*-1,2-Dichlorid-Intermediates in der Synthese von Chlorsulfolipiden.

Schema 28. Zweiseitige Chlorierung über eine Deoxydichlorierung eines Epoxid-Zwischenprodukts.

terhalogenierungssequenz hin, die wahrscheinlich durch die Bildung eines Bromoniumions initiiert wird, gefolgt von der Ringöffnung durch ein Chloridion.<sup>[56]</sup> Zwar wurde vor kurzem eine Methode zur enantioselektiven Bromchlorierung von Allylalkoholen erfunden (siehe unten), eine allgemeine enantioselektive Bromchlorierung unfunktionalisierter Alkene ist aber immer noch unbekannt. Indes können Bromoniumspezies stereoselektiv aus oxygenierten Vorläufern erzeugt werden. In der Synthese von (±)-Halomon (**95**) von Mioskowski und Mitarbeitern<sup>[57]</sup> lieferte die Behandlung des Bromhydrins **152** mit Viehes Salz (**153**) direkt das umgelaerte 1,2-Bromchlorid von (±)-Halomon (**95**) als Gemisch aus zwei Diastereomeren zusammen mit dem Allylbromid-Nebenprodukt **154** (Schema 29). Es wurde ein unter Nachbargruppenbeteiligung des Bromsubstituenten gebildetes Bromonium-Intermediat vorgeschlagen. Der Gesamtprozess verlief deswegen nicht stereoselektiv, weil das Ausgangsmaterial nicht diastereoselektiv erzeugt worden war; indes wurde erstmals die vollständige 1,2-Verschiebung des Bromsubstituenten in Gegenwart eines Chlorierungsreagens beobachtet, und es gibt allen Grund zu der Annahme, dass diese Reaktion stereospezifisch verläuft, was die Umwandlung eines enantio- oder diastereomerenangereicherten Brom-



**Schema 29.** Erzeugung eines Bromonium-Intermediats aus einem Bromhydrin zur Synthese von 1,2-Bromchloriden.

hydrin-Intermediats zum entsprechenden vicinalen Bromchlorid unter effektivem Transfer der stereochemischen Information erlauben würde.

Diese Vorgehensweise wurde in der enantioselektiven Synthese eines  $C_2$ -symmetrischen Oxasqualenoids, (+)-Intricatetraol (**160**) durch Morimoto und Mitarbeiter angewendet (Schema 30).<sup>[58]</sup> Der vicinal Bromchlor-substituierte Molekülteil wurde über die stereospezifische Umwandlung eines stereoisomerenreinen Epoxids **155** aufgebaut. Die Epoxid-

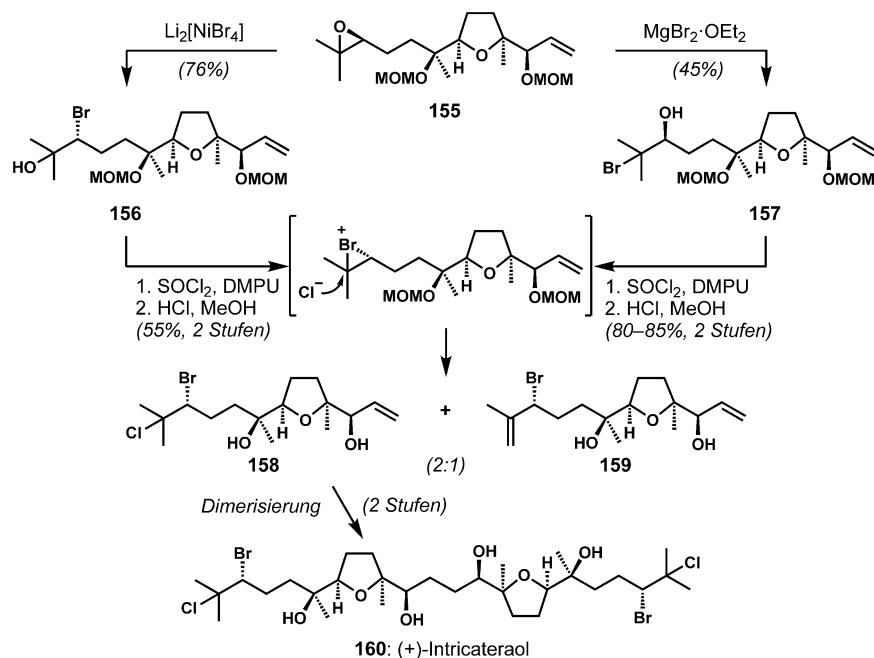
öffnung mit Dilithiumtetrabromnickelat ergab das sekundäre Bromid **156** unter Inversion der Konfiguration am weniger gehinderten Kohlenstoffatom. Außerdem wurde das isomere Bromhydrin **157** durch die Behandlung von **155** mit Magnesiumbromid-Diethyletherat hergestellt. Diese Bromhydrine wurden über eine Sequenz bestehend aus einer Chlorierung und Entschützung in die vollständig funktionalisierten Fragmente **158** umgewandelt. Das Verhältnis von **158** zum dehydrierten Nebenprodukt **159** war in beiden Fällen identisch, was stark auf eine Chlorierung über ein gewöhnliches Bromonium-Intermediat hindeutet und den Schluss zulässt, dass diese Variante von Mioskowskis Vorschrift stereospezifisch verläuft.

Nahezu alle zuvor beschriebenen enantioselektiven Synthesen beruhen auf asymmetrischen Oxidationsprozessen von Alkenen, hauptsächlich der asymmetrischen Sharpless-Epoxydierung und -Dihydroxylierung, was für den weitreichenden Einfluss dieser Reaktionen spricht. Allerdings wurden auch einige vielversprechende Fortschritte im Bereich der enantioselektiven Dihalogenierung von Alkenen erzielt, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

### 2.2.3. Enantioselektive Halogenierung von Alkenen

Die katalytische enantioselektive Addition von zwei Halogenatomen an ein Alken in einem einzigen Reaktionsschritt ist eine inhärente anspruchsvolle Reaktion. Ein solches katalytisches System erfordert die effektive Kontrolle der faciellen Selektivität des Alkens in der anfänglichen Bildung des Haloniumions (oder eines funktionellen Äquivalents, etwa ein  $\pi$ -Komplex bestehend aus dem Alken und einer molekularen Halogen- oder Interhalogenverbindung) sowie auch der Regioselektivität des anschließenden Halogenidangriffs, bei gleichzeitiger Steuerung der möglichen Reversibilität der initialen Bildung des reaktiven Intermediats (Abbildung 5). Die Reversibilität der Bildung des Haloniums erlaubt die mögliche Umwandlung der zwei enantiomeren Halonium-Intermediate, und die entgegengesetzte Regiochemie der Ringöffnung liefert im Falle der Dihalogenierung enantiomere Produkte. Natürlich ist eine selektive Interhalogenierung sogar noch komplizierter, da zusätzlich regiosomere Produkte gebildet werden können.

Bisher gibt es nur wenige Beispiele von enantioselektiven Dihalogenierungen von Alkenen. Henry und Mitarbeiter demonstrierten die Möglichkeit einer enantioselektiven übergangsmetallkatalysierten Dibromierung, die in der Naturstoffsynthese noch nicht zum Einsatz kam;<sup>[59]</sup> diese Methode basierte auf ihrer früheren Entdeckung einer verwandten asymmetrischen Hydroxychlorierung von Alkenen.<sup>[60]</sup> Eine katalytische enantio-



**Schema 30.** Stereospezifische stufenweise Deoxybromchlorierung eines enantiomerenangereichten Epoxids zur Synthese von (+)-Intricatetraol.

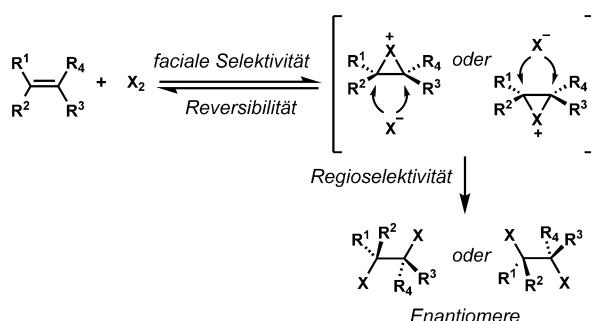
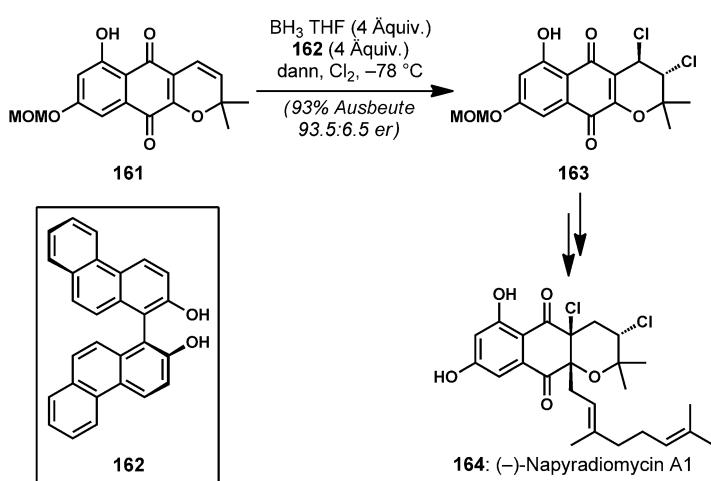


Abbildung 5. Herausforderungen bei der enantioselektiven Dihalogenierung von Alkenen.

selektive Dichlorierung von Allylalkoholen wurde von Nicolaou und Mitarbeitern unter der Verwendung chiraler Lewis-Base-Katalysatoren berichtet.<sup>[61]</sup> Obwohl diese Methode offensichtlich von den Chlorsulfolipiden motiviert war, kam sie wohl aufgrund ihrer mäßigen Ergebnisse mit relevanten Substraten noch nicht in der Naturstoffsynthese zum Einsatz. In ihrer derzeitigen Form funktioniert sie nur mit Zimtalkohol-Substraten einigermaßen selektiv; eine Optimierung der Ergebnisse für aliphatische Alkohole würde eine direkte Anwendung in der Synthese von Chlorsulfolipiden ermöglichen.

Ein einziges Beispiel für eine hohenantioselektive Dichlorierung eines Alkens wurde von Snyder und Mitarbeitern im Rahmen der Synthese von Napyradiomycin A1 (**164**) berichtet (Schema 31).<sup>[62]</sup> Das cyclische Alkensubstrat **161** wurde zur Bildung eines chiralen Komplexes mit 4 Äquiv. eines chiralen Liganden **162** und 4 Äquiv. Boran gemischt, bevor eine Dichlorierung mit elementarem Chlor erfolgte, die **163** in enantiomerenangereicherter Form lieferte. Diese Art der Komplexierung wurde ursprünglich für enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen erforscht.<sup>[63]</sup> Unter diese Bedingungen wurde eine bemerkenswerte Enantioselektivität erzielt, und das Beispiel gilt als wichtige Errungenschaft in der enantioselektiven Halogenierung, trotz der überstöchiometrischen Mengen an benötigten Reagentien.



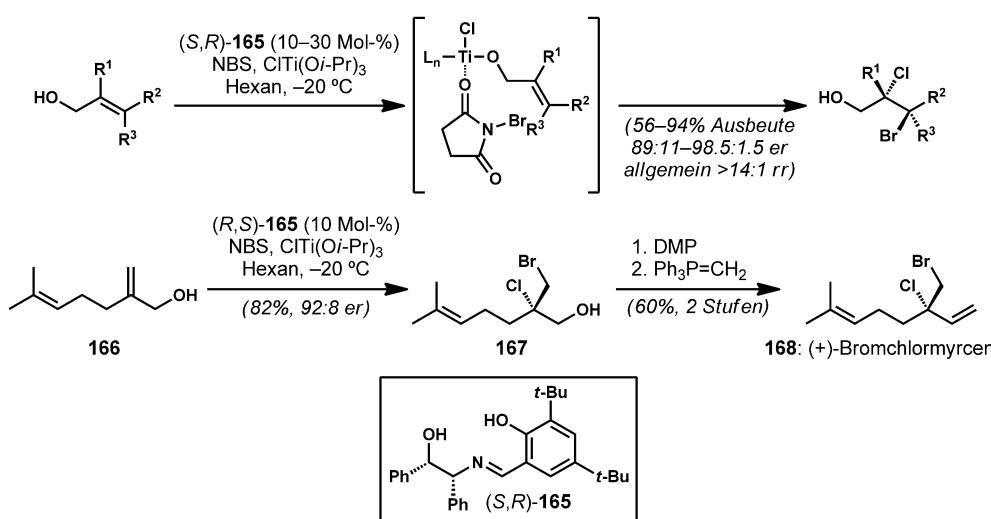
Schema 31. Enantioselektive Dichlorierung eines Alkens mit einer überstöchiometrischen Menge eines chiralen Auxiliars.

trischen Mengen an benötigten Reagentien. Die Stereokontrolle sank deutlich, wenn weniger als 2 Äquiv. **162** eingesetzt wurden, was für die von den Autoren vorgeschlagene Übergangsstruktur mit zwei Liganden spricht, die eine Seite des reaktiven Alkens abschirmen und außerdem die Chlorierung des aromatischen Rings verhindern.

Burns und Mitarbeiter entwickelten eine katalytische enantioselektive Dibromierung von *E*-Zimtalkoholen mit chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren.<sup>[64]</sup> Diesem ersten beeindruckenden Ergebnis folgte ein Bericht der gleichen Arbeitsgruppe über ein neues Katalysesystem mit *N*-Bromsuccinimid, Chlortitantriisopropoxid und einer chiralen dreizähnigen Schiff'schen Base **165** als Katalysator für enantioselektive Bromchlorierungen von Allylalkoholen (Schema 32).<sup>[65]</sup> Bemerkenswerterweise wurde auch die Regioselektivität dieser Interhalogenierung durch den Katalysator kontrolliert, der sich nahezu vollständig über die intrinsisch bevorzugte Markownikoff-Addition hinwegsetzen konnte. Es wurde vorgeschlagen, dass das Chlorid vom Titanmetall über einen organisierten Titankomplex auf das benachbarte reaktive Kohlenstoffzentrum übertragen wird. Die Koordination der Hydroxygruppe an das Titanmetallzentrum erlaubt eine selektive Bromchlorierung des benachbarten Alkens. Diese Bedingungen erwiesen sich als universell und konnten auf eine große Auswahl strukturell unterschiedlicher Allylalkohole angewendet werden. Der Nutzen der Methode wurde anhand der kurzen enantioselektiven Synthese von (+)-Bromchlormyrcen (**168**) demonstriert, das zuvor als Racemat in neun Stufen synthetisiert worden war.<sup>[57b]</sup> Das Potential analoger katalytischer Systeme für die enantioselektive Dichlorierung (*tert*-Butylhypochlorit anstelle von *N*-Bromsuccinimid) und Dibromierung (Bromtitaniisopropoxid anstelle von Chlortitantriisopropoxid) wurde ebenfalls aufgezeigt. Aufgrund ihrer großen Anwendungsbreite bezüglich der verschiedenen installierbaren Halogenen und der bequemen Verfügbarkeit der Reagentien, des Katalysators und der Allylalkohol-Substrate werden diese Methode und ihre Varianten in Zukunft sicher häufig bei der Synthese komplexer Moleküle zur Anwendung kommen.

#### 2.2.4. Blick in die Zukunft: neue Ansätze

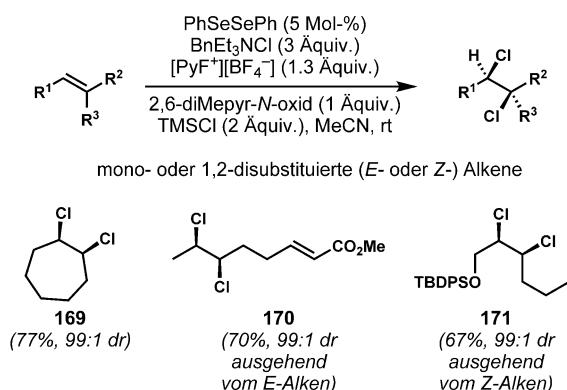
In der Regel handelt es sich bei den Halogenierungsprozessen von Alkenen infolge der Ringöffnung des Haloniumions unter Inversion der Konfiguration (oder der analogen *trans*-Addition an einen Alken-Halogen- $\pi$ -Komplex) um stereospezifische *anti*-Additionen. Zumindest bezogen auf das Gesamtergebnis wurden bereits zwei verschiedene Ausnahmen erwähnt: 1) eine im Ergebnis *syn*-selektive Addition, falls anchimere Unterstützung erfolgt, und 2) eine im Ergebnis stereoselektive (nicht stereospezifische) *syn*-Addition, falls ein radikalischer Mechanismus abläuft. Die Tatsache, dass normalerweise *anti*-Addition erfolgt, hatte zur Folge, dass Synthesechemikern kein Zugang zum komplementären Ansatz einer *syn*-stereospezifischen Addition zur Verfügung stand; im Zusammenhang mit der stereokontrollierten Synthese polyhalogenierter Moleküle könnte ein Zugang zu



**Schema 32.** Katalytische enantioselektive Bromchlorierung von Allylalkoholen.

dieser Reaktivität unsere Flexibilität beim Synthesedesign praktisch verdoppeln.

Mit Blick auf diese vorhandene Lücke im Arsenal der Synthesemethoden stellten Denmark und Mitarbeiter vor kurzem eine Selen(IV)-katalysierte stereospezifische *syn*-Dichlorierung von Alkenen vor (Schema 33).<sup>[66]</sup> Diese Reaktion, die von Diphenyldiselenid als Präkatalysator ausgeht und wahrscheinlich über eine *anti*-Chlorselenenylierung und eine Chlordeselenenylierung unter Inversion der Konfiguration abläuft (beide Schritte sind für sich genommen aus früheren Arbeiten bekannt), hat einen breiten Anwendungsbereich für 1,2-disubstituierte *syn*-Dichlorierungen von Alkenen und toleriert etliche Funktionalitäten. Zwar kamen diese neuen Reaktivitäten noch nicht in der Naturstoffsynthese zum Einsatz, sie sollten aber leicht in neue Konzepte für Chlorsulfolipide einzugliedern sein.



**Schema 33.** Selen(IV)-katalysierte *syn*-Dichlorierung von Alkenen.  
[PyF]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> = *N*-Fluorpyridiniumtetrafluoroborat.

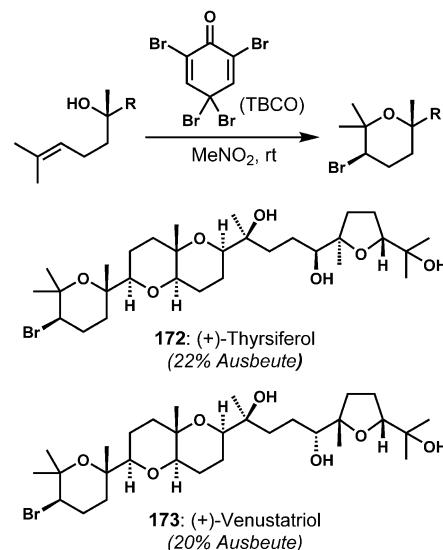
### 2.3. Stereoselektive Halogencyclisierungen

#### 2.3.1. Diastereoselektive Halogencyclisierungen

Die Halogenfunktionalisierung eines Alkens mit einem anhängenden Heteroatomnukleophil ist ein nützlicher Weg zum Aufbau halogenierter Heterocyclen. Diese Reaktionsform ist in der Biosynthese von Naturstoffen verbreitet, besonders unter den Terpenoiden und Ace- togeninen, für die Halogenperoxidasesen zur Produktion des vicinalen Halogenethermotivs allgemein akzeptiert sind. Von

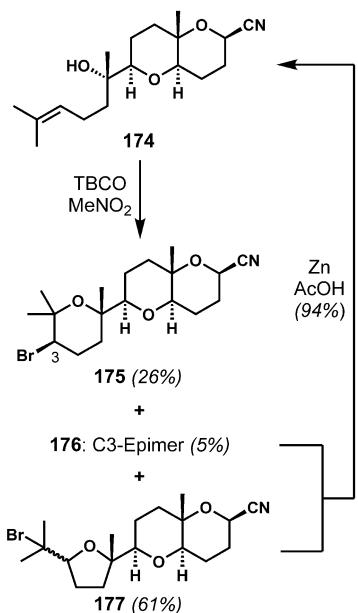
den verschiedenen elektrophilen Reagentien wird 2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexadienon (TBCO), das erstmals von Kato und Mitarbeitern zur Bromcycloveretherung von Dehydrolinalool beschrieben wurde, am häufigsten benutzt.<sup>[67]</sup> Trotz Schwierigkeiten hinsichtlich der Stereo- und Regioselektivität wurde der Ansatz der Bromcycloveretherung von Shirahama und Mitarbeitern im letzten Schritt der Synthese komplexer Naturstoffe eingesetzt, beispielsweise tetracyclischen Triterpenoidpolyethern, (+)-Thrysiferol (172) und (+)-Venustatriol (173) (Schema 34).<sup>[68]</sup> Die konkurrierende Bildung eines Diastereomerengemisches der Tetrahydrofuran-Nebenprodukte minderte die Effizienz dieses Prozesses.

Corey und Mitarbeiter stellten über ein ähnliche Strategie mit TBCO die Bromether-Untereinheit von (+)-Venustatriol (173) her.<sup>[69]</sup> Auch hier waren die geringe Stereo- und Re-



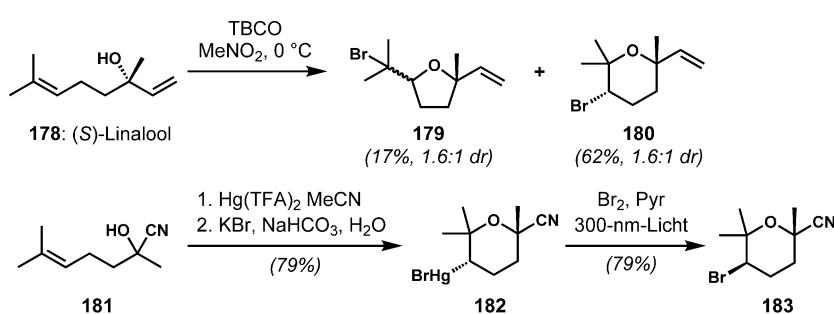
**Schema 34.** Bromcycloveretherung in einem späten Schritt der Synthese von (+)-Thrysiferol und (+)-Venustatriol.

gioselektivität problematisch, und die Cyclisierung von **174** ergab neben dem gewünschten Pyran **175** eine kleine Menge des C3-Epimers **176** und ein Gemisch der isomeren Tetrahydrofurane **177** als wichtigste Nebenprodukte (Schema 35). Zur Erhöhung des Durchsatzes des gewünschten Bromtetrahydropyrans **175** wurden die unerwünschten Isomere durch Behandlung mit Zink und Essigsäure wieder in den Reaktanden **174** umgewandelt.



**Schema 35.** Erhöhte Effizienz in der Bromcycloveretherung durch Rückgewinnung der unerwünschten Isomere.

Zur Vermeidung einer ausbeutearmen letzten Stufe führten Forsyth und Mitarbeiter die Bromcycloveretherung in einem frühen Stadium der Synthese von Thrysiferyl-23-acetat durch.<sup>[70]</sup> Erste Versuche mit (*S*)-Linalool (**178**) lieferten ein untrennbares Gemisch aus den Tetrahydrofuranen **179** und den Tetrahydropyranten **180** mit niedrigen Selektivitäten (Schema 36). Der geringe sterische Unterschied zwischen den Methyl- und Vinylsubstituenten ist für die geringe Diastereoselektivität verantwortlich. Zwar konnte die Diastereoselektivität durch die Einführung eines sperrigeren Substituenten verbessert werden (nicht abgebildet), der Anteil an



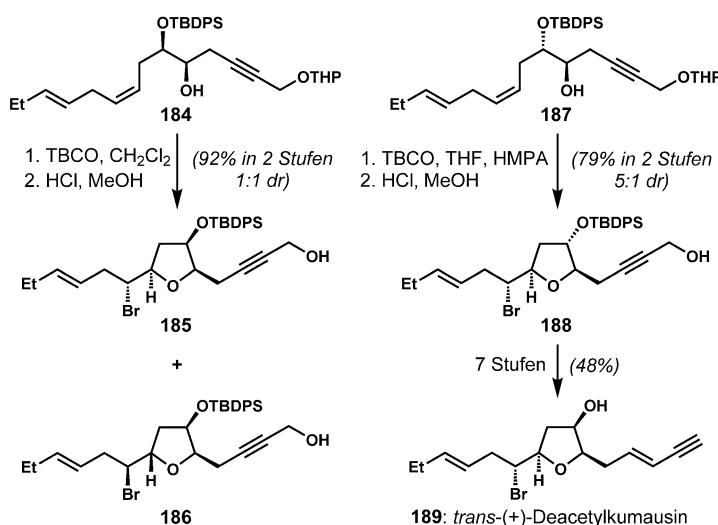
**Schema 36.** Selektivere, indirekte Bromcycloveretherung durch Quecksilber(II)-vermittelte Cyclisierung (intramolekulare Oxymercurierung).

Konstitutionsisomeren (Tetrahydrofuranen) stieg aber ebenfalls. Wegen der geringen Effizienz der direkten Bromcycloveretherung wurde eine indirekte mehrstufige Alternative über eine Quecksilber(II)-vermittelte Cyclisierung (intramolekulare Oxymercurierung) entwickelt. Durch die Behandlung des racemischen Cyanhydrins **181** mit erst Quecksilbertrifluoracetat und dann einer gesättigten wässrigen Lösung von Kaliumbromid und Natriumhydrogencarbonat wurde das gewünschte Organoquecksilber-Tetrahydropyran **182** als einziges Produkt erhalten. Eine nachfolgende photochemische Bromdemercurierung mit  $\text{Br}_2$  ergab **183** als Racemat unter Inversion der Konfiguration. Leider gestaltete sich die Herstellung des enantiomerenangereicherten (*S*)-Cyanhydrins zum damaligen Zeitpunkt als schwierig – ein einfacher Zugang zu dieser Zwischenstufe hätte die enantioselektiven Synthesen der geplanten Naturstoffe vereinfacht.

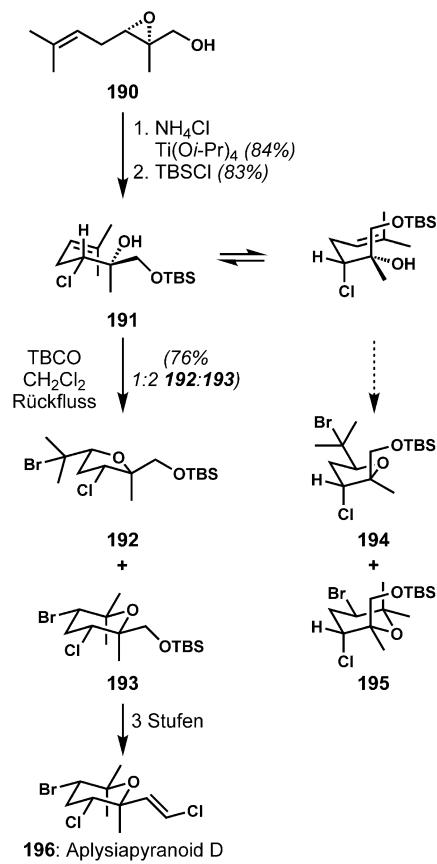
Wenn die beiden Kohlenstoffatome eines Alkens elektronisch äquivalent sind, ist die Bildung von Tetrahydropyranten aufgrund der 1,3-diaxialen Abstoßung im Übergangszustand häufig ungünstig. Mit solchen Substraten gelang Martín und Mitarbeitern die Entwicklung eines selektiven Zugangs zu halogenierten Tetrahydrofurangerüsten zur Synthese von *trans*-(+)-Deacetylkumausyn (**189**) (Schema 37).<sup>[71]</sup> Die Behandlung des acyclischen Vorläufers **184** mit der korrekten Konfiguration an den Sauerstoff-haltigen Stereozentren mit TBCO in Dichlormethan verlief ungeachtet der ausschließlichen Bildung von Tetrahydrofuranisomeren mit geringer facialer Selektivität. Das gewünschte *syn*-Tetrahydropuran konnte hingegen aus dem epimeren Vorläufer **187** mit umgekehrter Konfiguration am Silyloxy-substituierten Kohlenstoffatom erhalten werden und ergab **188** mit 5:1 dr. Die Konfiguration des sekundären Alkohols wurde später mithilfe einer zusätzlichen Oxidations/Reduktions-Sequenz auf dem Weg zum Naturstoff invertiert.

Es ist möglich, durch Abwandlung der elektronischen Eigenschaften der Substrate eine regioselektive Cyclisierung zu erlangen. Im Speziellen kann die Bildung des Tetrahydropyrans durch eine elektronenziehende Gruppe zwischen dem Alken und dem Alkohol begünstigt werden. Diese Art der elektronisch kontrollierten Bromcycloveretherung (Tetrahydropyranbildung) erwies sich als allgemein anwendbar für den Schlüsselschritt der Synthesen mehrerer Aplysiapranoid D (**196**) wurde der Cyclisierungsvorläufer **191** durch eine Titan-vermittelte, regioselektive chlorierende Ringöffnung eines chiralen 2,3-Epoxyalkohols **190** hergestellt, der wiederum über eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung zugänglich war (Schema 38).<sup>[72a]</sup> Bei der Behandlung von

Schema 38 auf einfache Weise durch Beobachtung der stabilsten Sessel-artigen Übergangssstruktur erklärt werden. Für die enantioselektive Synthese eines *anti,anti*-Dihalogenethers von Aplysiapranoid D (**196**) wurde der Cyclisierungsvorläufer **191** durch eine Titan-vermittelte, regioselektive chlorierende Ringöffnung eines chiralen 2,3-Epoxyalkohols **190** hergestellt, der wiederum über eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung zugänglich war (Schema 38).<sup>[72a]</sup> Bei der Behandlung von **191** mit TBCO vereinfacht der elektronegative Chlorsubstituent durch eine induktive



Schema 37. Regiokontrolle zugunsten der Bildung von Tetrahydrofuranen.

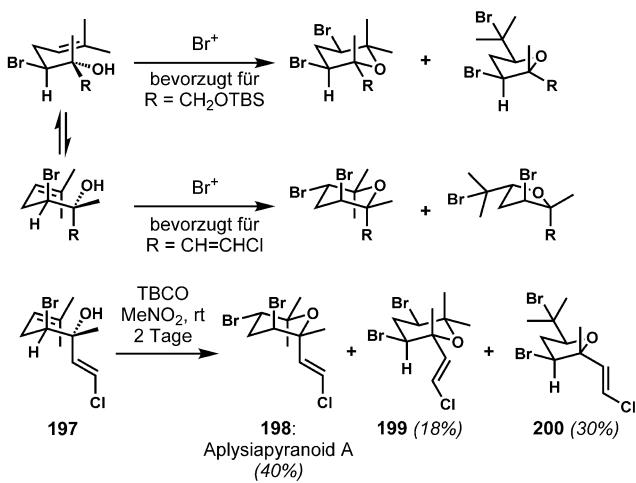


Schema 38. Verbesserte Regio- und Stereoselektivität der Bromcycloveretherung mit einem Chlorsubstituenten in der enantioselektiven Synthese von Aplysiapyranoid D.

tive Destabilisierung der positiven Partialladung am sekundären Kohlenstoffatom die Markownikoff-Addition, trotz des konkurrierenden dirigierenden Effekts der destabilisierenden 1,3-diaxialen Abstoßung. Die mäßige dirigierende Rolle des Chlorsubstituenten wurde durch ein Kontrollexperiment mit

dem dechlorierten Analogon bestätigt, das unter ähnlichen Bedingungen ein Gemisch der Tetrahydropyran- und Tetrahydrofuranisomere im ungefährten Verhältnis 1:1 lieferte. Von den beiden reversibel erzeugten Bromoniumionen führte die stabilere Struktur mit geringeren 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zum gewünschten all-äquatorialen Tetrahydropyran **193** neben dem Tetrahydrofuranisomeren **192**. Es wurden nur Spuren der aus der weniger stabilen Bromoniumspezies gebildeten Isomere **194** und **195** beobachtet. Das gewünschte Isomeren **193** wurde nach Desilylierung in reiner Form isoliert und dann in zwei weiteren Schritten zu Aplysiapyranoid D (**196**) umgewandelt.

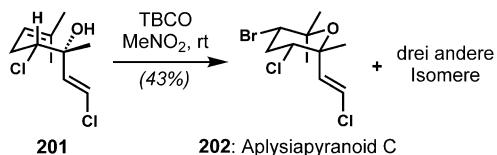
Für das *anti,syn*-Dihalogenethermotiv von Aplysiapyranoid A (**198**) wird eine Übergangsstruktur mit einem axialen Bromidsubstituenten benötigt (Schema 39).<sup>[72b]</sup> Um die durch das bromierte (homallylische) Stereozentrum hervorgerufene inhä-



Schema 39. Kontrolle der Diastereoselektivität der Bromcycloveretherung durch Änderung der Substituentengröße in der enantioselektiven Synthese von Aplysiapyranoid A.

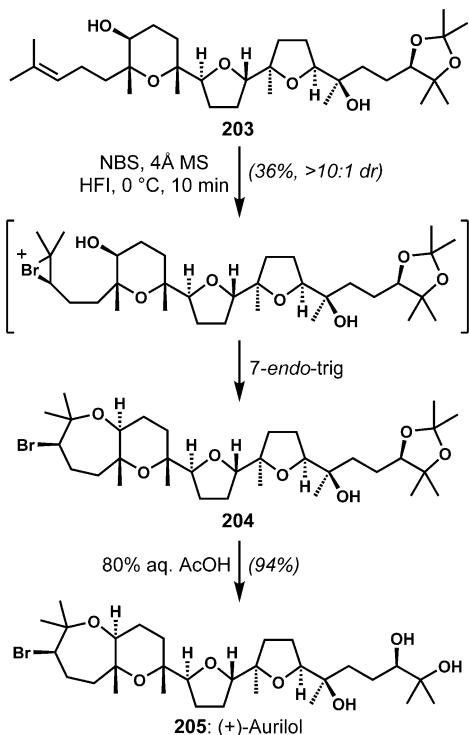
rente Präferenz zu überwinden, muss die dominierende Diastereokontrolle vom OH-substituierten (bishomoallylischen) Stereozentrum stammen, was einen Substituenten erfordert, der kleiner ist als die Methylgruppe, beispielsweise ein Alken. Demzufolge ergab die Bromcycloveretherung von **197** mit TBCO als Hauptprodukt Aplysiapyranoid A (**198**) zusammen mit zwei weiteren Isomeren, was demonstriert, dass die Größe der Substituenten die Diastereoselektivität auf voraussagbare Weise steuern konnte. Wieder ist für die bevorzugte Bildung des Tetrahydropyrans ein Halogenatom nötig, da die Menge an Tetrahydrofuranisomeren ohne den Bromsubstituenten steigt. Des Weiteren konnte ein verwandter Naturstoff, Aplysiapyranoid C (**202**), über einen ähnlichen Weg synthetisiert werden (Schema 40).<sup>[72c]</sup>

Die Strategie der Bromcycloveretherung kann auch auf die diastereoselektive Synthese bromierter Oxepane angewendet werden. Morimoto und Mitarbeiter benutzten eine



**Schema 40.** Enantioselektive Synthese von Aplysiapyranoid C durch diastereoselektive Bromcyclooveretherung.

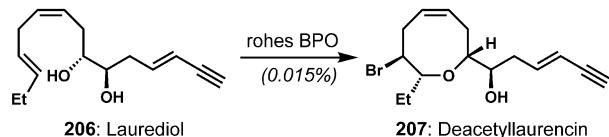
durch *N*-Bromsuccinimid initiierte hochdiastereoselektive 7-*endo*-trig-Bromcyclooveretherung in dem hochpolaren, nicht-nukleophilen Lösungsmittel 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol für die enantioselektive Synthese der Bromtriterpenpolyether (+)-Aurilol (205) und (+)-Enshuol (nicht abgebildet) (Schema 41).<sup>[73]</sup>



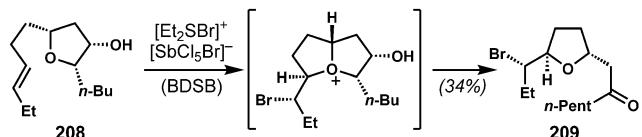
**Schema 41.** Diastereoselektive Synthese von bromierten Oxepanen durch 7-*endo*-trig-Bromcyclooveretherung.

Berichte über den direkten Aufbau achtgliedriger Ringe mithilfe von 8-*endo*-Bromcyclooveretherungen sind selten.<sup>[74]</sup> Dieser Prozess war sogar unter der Verwendung einer Bromperoxidase aus *Laurencia* ineffizient, von denen angenommen wird, dass sie den Aufbau solcher Bindungen in der Natur katalysieren; dieser Bezug bedeutet allerdings nicht zwangsläufig, dass solche Transformationen auch in Organismen ineffektiv sind (Schema 42).<sup>[75]</sup>

Snyder und Mitarbeiter entwickelten eine clevere alternative Lösung für die Synthese acht- und neungliedriger Bromether über eine Strategie bestehend aus einer Bromcyclooveretherung unter Ringexpansion, die die günstigere Cyclisierung zu einem fünfgliedrigen Ring ausnutzt.<sup>[76]</sup> Diese



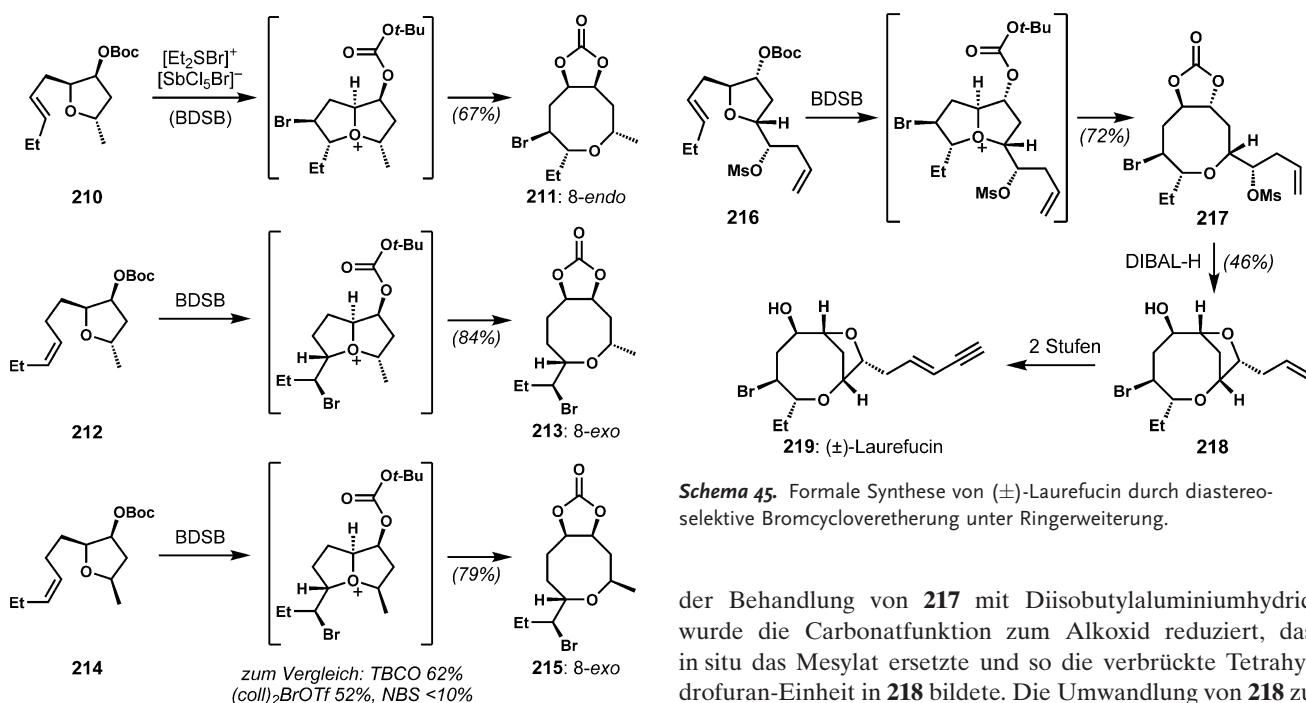
**Schema 42.** Enzymatische 8-*endo*-Bromcyclooveretherung.



**Schema 43.** Pinakolumlagerung einer in situ erzeugten bicyclischen Oxoniumionspezies. BDSB = Bromdiethylsulfonium-brompentachlorantimonat.

Idee wurde basierend auf dem Befund formuliert, dass eine in situ erzeugte bicyclische Oxoniumspezies eine Pinakol-Umlagerung zu einem Tetrahydrofuranylketon eingeht (siehe 208 → 209, Schema 43).<sup>[76a]</sup> Bereits vor Snyders Arbeit wurde die Idee der Ringexpansion durch die Bildung eines Oxoniumions (Bromonium-induzierte transannulare Tandem-Bildung/Fragmentierung eines Oxoniumions) für die Entstehung des zwölfgliedrigen Rings der Obtusallene vorgeschlagen und anhand von Modellsubstraten von Braddock und Mitarbeitern demonstriert (nicht abgebildet).<sup>[77]</sup>

Snyder und Mitarbeiter entwickelten für effiziente Bromcyclisierungen ein einfach herzustellendes, stabiles und hochreaktives Bromierungsreagens, Bromdiethylsulfonium-brompentachlorantimonat (BDSB), das keine Lewis-basischen Nebenprodukte erzeugt.<sup>[78]</sup> Das Gegenion des Antimonats komplexiert das Bromid, wie durch Röntgenkristallographie bestätigt wurde. BDSB induziert regio- und stereoselektive Transformationen von Tetrahydrofururen und Tetrahydropyranen mit anhängenden Alkenseitenketten über die transiente Bildung von bicyclischen Oxonium-Intermediaten und die anschließende Ringöffnung an der Ringkreuzung, wodurch acht- und neungliedrige cyclische Bromether entstehen, die den zentralen Strukturelementen der C15-Acetogenine von *Laurencia* ähneln (Schema 44). Bemerkenswert ist, dass für Substrate mit einer Homoallyl-Seitenkette, wie 212 und 214, keine 6-*endo*-Bromcyclisierung beobachtet wurde. Darüber hinaus wurden die Produkte als einzelne Diastereomere erhalten. Obwohl beide Seiten des anhängenden Alkens für die Bildung zweier diastereomerer Bromoniumspezies zugänglich sind, wird offensichtlich nur eines der Oxonium-Intermediate (das weniger gehinderte) in das Produkt umgewandelt; als Ursache können der einfache Bromoniumtransfer zwischen den Alkenen und die reversible Bildung des Oxoniumions identifiziert werden (Abbildung 6).<sup>[79]</sup> Zur Vermeidung einer sterischen Hinderung wird die *exo*-Orientierung der Bromseitenkette des Oxonium-Intermediats bevorzugt. In diesen Reaktionen, ebenso wie in vielen anderen Bromcyclisierungen (siehe unten), erwies sich BDSB im Vergleich zu anderen häufig benutzten Bromoniumquellen als überlegen. Über analoge Prozesse wurden auch 9-*exo*- und 9-*endo*-Produkte erhalten.



**Schema 45.** Formale Synthese von  $(\pm)$ -Laurefucin durch diastereoselektive Bromcycloetherung unter Ringerweiterung.

der Behandlung von **217** mit Diisobutylaluminiumhydrid wurde die Carbonatfunktion zum Alkoxid reduziert, das *in situ* das Mesylat ersetzte und so die verbrückte Tetrahydrofuran-Einheit in **218** bildete. Die Umwandlung von **218** zu  $(\pm)$ -Laurefucin (**219**) hatten bereits zuvor Kim und Mitarbeiter in zwei weiteren Schritten bewerkstelligt.<sup>[81]</sup>

Durch eine veränderte Position des nukleophilen Abfangreagens konnten verschiedene Molekülgerüste wie der 8-*exo*-Bromether **221** produziert werden, und zwar wiederum in diastereomerenreiner Form (Schema 46). Leider verliefen Versuche zur Umwandlung des Carbonatrestes und dessen Diolderivaten zu dem in mehreren Naturstoffen vorhandenen Alkenen erfolglos. Ein raffinierter Einbau des gewünschten Alkenrestes gelang unter der geschickten Aufnahme einer Alkylsilanfalle in das Tetrahydrofuran **222**, aus dem das bekannte synthetische Oxocan-Intermediat **223** gebildet wurde, das bereits zuvor Kim und Mitarbeiter für die Synthese von  $(\pm)$ -*E*- und *Z*-Pinnatifidenin (**224**) hergestellt hatten.<sup>[82]</sup>

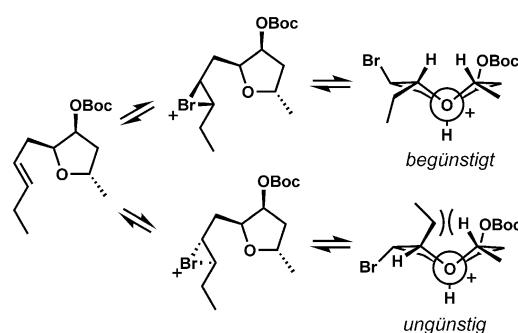
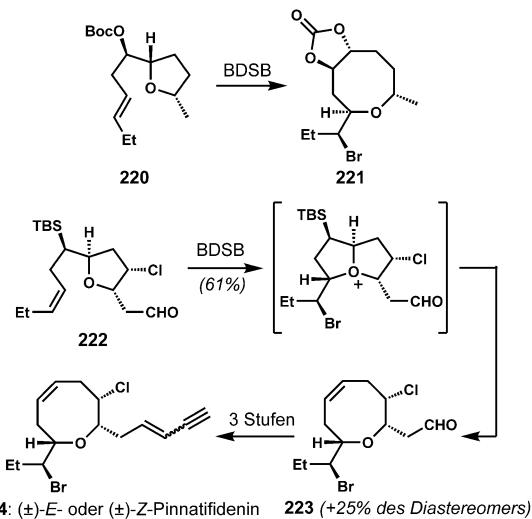


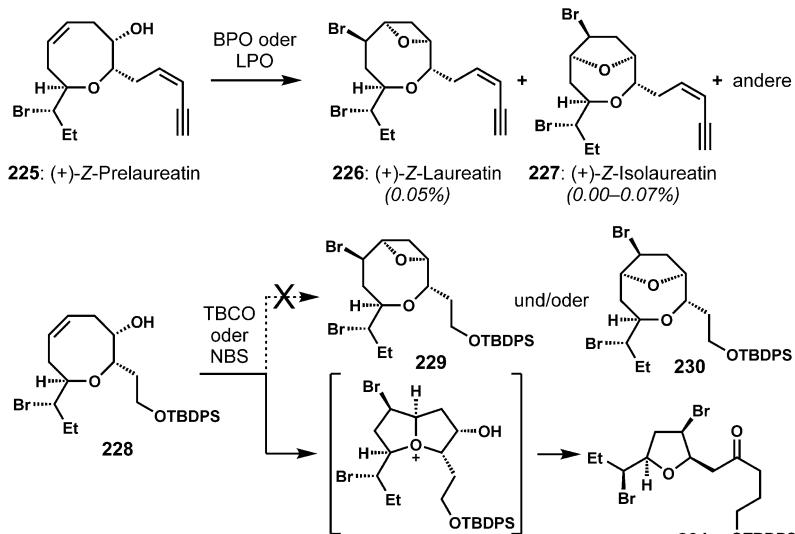
Abbildung 6. Vorgeschlagenes Modell für die Diastereoselektion.

Diese diastereoselektive Strategie der Bromcycloetherung unter Ringerweiterung wurde in der Formalsynthese von Naturstoffen der Lauroxocan-Familie angewendet.<sup>[80]</sup> Durch die strategische Positionierung eines anhängenden Alkens und eines internen nukleophilen Abfangreagens am Tetrahydrofuran-Rückgrat konnten durch die Reaktion mit BDSB achtgliedrige Ringe mit unterschiedlichsten Funktionalitäten diastereoselektiv hergestellt werden. Ein sorgfältig ausgearbeiteter 8-*endo*-Bromether **217** wurde über eine Bromcycloetherung unter Ringerweiterung von **216** für die Synthese von Laurefucin (**219**) hergestellt (Schema 45). Die Bildung des Bromoniumions erfolgte sogar mit einem Überschuss an Reagens chemoselektiv. Demzufolge wird das interne Alken neben dem terminalen Alken selektiv umgesetzt, was für den Erfolg dieser Strategie entscheidend ist. Die milden Reaktionsbedingungen erlaubten die effektive Bildung der Oxocan-Gruppe in diastereomerenreiner Form. Bei



**Schema 46.** Formale Synthesen von  $(\pm)$ -*E*- und *Z*-Pinnatifidenin durch diastereoselektive Bromcycloetherung unter Ringerweiterung.

Weiterhin wurde eine intermediäre bicyclische Oxoniumspezies beobachtet, die aus der unerwarteten Beteiligung eines Ether-Sauerstoffatoms an der Bromcyclisierung des Oxocen-Intermediats resultierte und zu Bromtetrahydrofuranen führte. Murai und Mitarbeiter führten eine enzymatische Bromcycloveretherung von (+)-Z-Prelaureatin (**225**) mithilfe von Bromperoxidase (BPO) oder Lactoperoxidase (LPO) in Gegenwart von Natriumbromid und Wasserstoffperoxid durch, die in niedrigen Ausbeuten (+)-Z-Laureatin (**226**) und (+)-Z-Isolaureatin (**227**) zusammen mit anderen Produkten lieferte (Schema 47).<sup>[83]</sup> Beim Versuch einer ähnlichen Bromcycloveretherung des analogen Substrats **228** mit TBCO oder *N*-Bromsuccinimid für die chemische Synthese von **226/227** durch Suzuki und Mitarbeiter wurde indes ein umgelagertes Bromtetrahydrofuran mit einem anhängenden Keton (**231**) anstelle des erwarteten bicyclischen Bromethers **229** und/oder **230** erhalten. Dieses Ergebnis kann mit einer Sequenz bestehend aus einer transannularen Bromcyclisierung des Ethersauerstoffs gefolgt von einer Pinakolumlagierung des resultierenden Oxoniumions erklärt werden.<sup>[84]</sup>



**Schema 47.** Bromonium-induzierte Ringkontraktion über ein bicyclisches Oxonium-Intermediate.

Die selektive Beteiligung eines Ether-Sauerstoffs neben einer Hydroxygruppe wurde auch von Howell und Mitarbeitern in Studien zur Synthese von Z-Laureatin (**226**) beobachtet.<sup>[85]</sup> Ausgehend vom Oxetan **232** wurde eine 8-exo-Bromcycloveretherung zum Aufbau des bicyclischen Strukturelements **233** versucht (Schema 48). Bei der Behandlung von **232** mit *N*-Bromsuccinimid wurde jedoch nicht die Verbindung **233** gebildet, vielmehr löste die unerwartete Bromcyclisierung des Ethersauerstoffs eine Umlagerung zu einem diastereomererenreinen Bromtetrahydrofuran mit einem anhängenden Epoxid (**234**) aus. Dieses Epoxyfuranylgerüst ist auch in dem verwandten Naturstoff Laureoxolan (**236**) vorzufinden.<sup>[86]</sup> Eine weitere bromierende Umlagerung wurde in

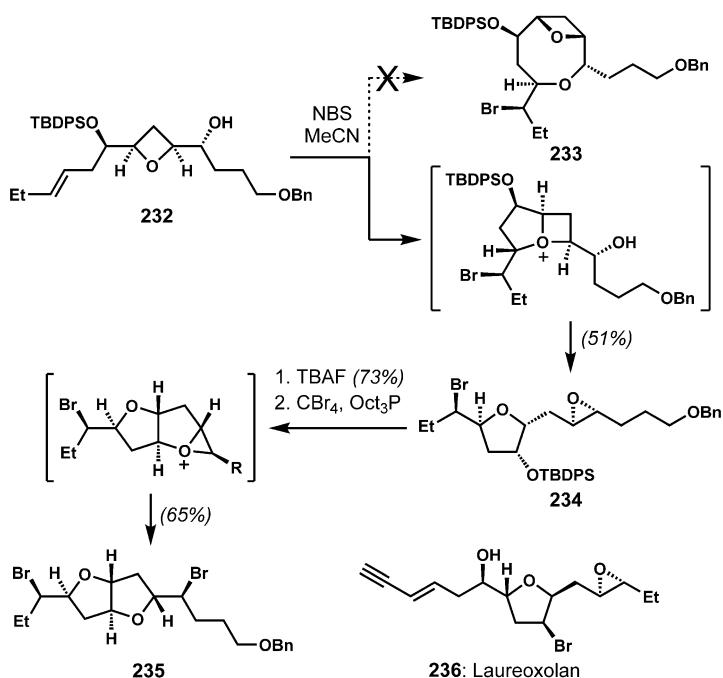
Versuchen zur Derivatisierung von **234** beobachtet. Anstelle der *S*<sub>N</sub>2-Bromierung des sekundären Alkohols am Tetrahydrofuranring wurde der aktivierte Alkohol unter Bildung einer Oxoniumspezies ersetzt, die durch ein Bromidion zu einem *trans*-anellierten Bicyclus **235** geöffnet wurde, der ein anellierte Bis-Tetrahydrofuran-Motiv aufweist, dessen Struktur der von Kumausallen (**27**) und Aplysiallen (**36**) ähnelt.

Diese Art der Beteiligung eines Epoxidethers kann gezielt für hochproduktive Kaskadenreaktionen eingesetzt werden. Die Reaktion eines Epoxids mit einem durch ein Elektrophil aktivierten Alken wurde zur Herstellung bicyclischer Strukturen über die initiale Bildung von Bromoniumspezies<sup>[87]</sup> oder Phenylseleniumverbindungen<sup>[88]</sup> verwendet. Jamison und Mitarbeiter nutzten eine durch Bromoniumionen induzierte Epoxidöffnungskaskade, um die tricyclische Untereinheit für die enantioselektive Synthese von *ent*-Dioxepandehydrothrysiferol (**239**) aufzubauen (Schema 49).<sup>[89]</sup> In Hexafluor-2-propanol, einem hochpolaren, nicht-nukleophilen Lösungsmittel, das positive Partialladungen stabilisieren kann, wurden durch den Methylsubstituenten gesteuerte hochregioselektive Markownikoff-Ringöffnungen begünstigt. Bei der Behandlung des Triepoxids **237** mit *N*-Bromsuccinimid ergab die Kaskade vollständig regiokontrollierter und stereospezifischer Epoxidöffnungen mit hoher Effizienz die Verbindung **238** (90 % Ausbeute pro Epoxid). Das Produkt wurde allerdings aufgrund der unselektiven initialen Bildung des Bromoniumions als 1:1-Diastereomerengemisch erhalten.

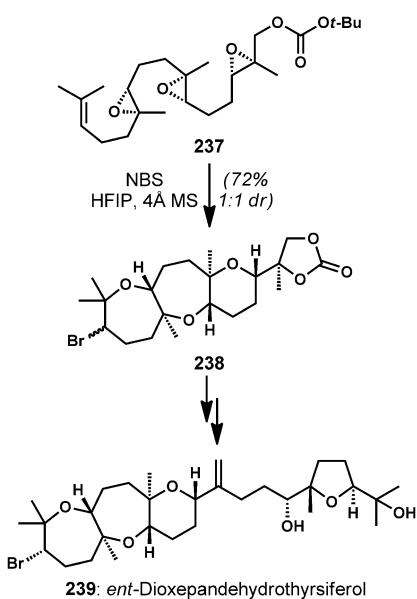
Manchmal können im Anschluss an Halogencyclisierungen Umlagerungen stattfinden, insbesondere wenn gespannte Intermediate beteiligt sind. Romo und Mitarbeiter entwickelten eine Strategie über eine stereoselektive Tandemreaktion bestehend aus Chlorierung und Ringkontraktion zur Synthese hochfunktionalisierter spirocyclischer Chlorcyclopentane, die den zentralen Strukturelementen der Oroidin-Alkaloide, Palau'amin (**242**) und den Axinellaminen A und B (**243** und **244**) ähneln (Schema 50).<sup>[90]</sup> Vermutlich erleichtert die Bildung einer C=O-Bindung die Halonium-induzierte Sequenz aus Umlagerung und Cyclisierung.

Bei der Reaktion des Allylalkohols **240** mit *N*-Chlorsuccinimid fand die Chlorierung nur an der konvexen Seite statt. Der nachfolgenden Epoxidöffnung durch benachbarte freie Elektronenpaare folgte eine Ringkontraktion über eine suprafaciale 1,2-Alkylwanderung unter Bildung des spirocyclischen Hydantoin **241**.

Eine direktere Strategie zur Halogencyclisierung wurde von Baran und Mitarbeitern für die racemische Synthese des Spirocyclus **247** benutzt, der ein gemeinsames Intermediat in der Synthese verschiedener mariner Pyrrolimidazol-Alkaloide ist (Schema 51).<sup>[91]</sup> Optimierungsstudien ergaben, dass restliches Trifluormethansulfonamid aus der vorherigen Stufe vorteilhaft für eine saubere Cyclisierung unter Chlorgua-



**Schema 48.** Bromierende Umlagerungen unter Beteiligung des Ethersauerstoffs anstatt einer Hydroxygruppe.



**Schema 49.** Synthese von *ent*-Dioxepandehydrothrysiferol über eine Bromonium-induzierte Kaskade aus Epoxidöffnungen.

nidierung des Allylguanidins **245** in hoher Ausbeute war. Die vicinalen Stereozentren wurden auf effiziente Weise mit einer Kombination aus *tert*-Butylhypochlorit und Trifluormethansulfonamid aufgebaut, wodurch der gewünschte Chlorspirocyclus **246** im Grammmaßstab und in diastereomerreiner Form erhalten wurde. Dieses Produkt wurde anschließend direkt durch Oxidation und Entschützung zu **247** umgewandelt. Der hocheffiziente und skalierbare Reaktionsweg führte zur racemischen Synthese von Axinellamin A

und B (**243** und **244**). Anhand der Studien wurde vorgeschlagen, dass das wirksame Chlorierungsreagens eine *N*-Chlorguanidinspezies ist, und darauf aufbauend wurde eine Reihe von Chlorguanidinen als neue Klasse praktischer und reaktiver Chlorierungsreagentien entwickelt. Eine repräsentative Verbindung ist Chlorbis(methoxycarbonyl)guanidin (**248**, CBMG, Palau'chlor).<sup>[91b,c]</sup>

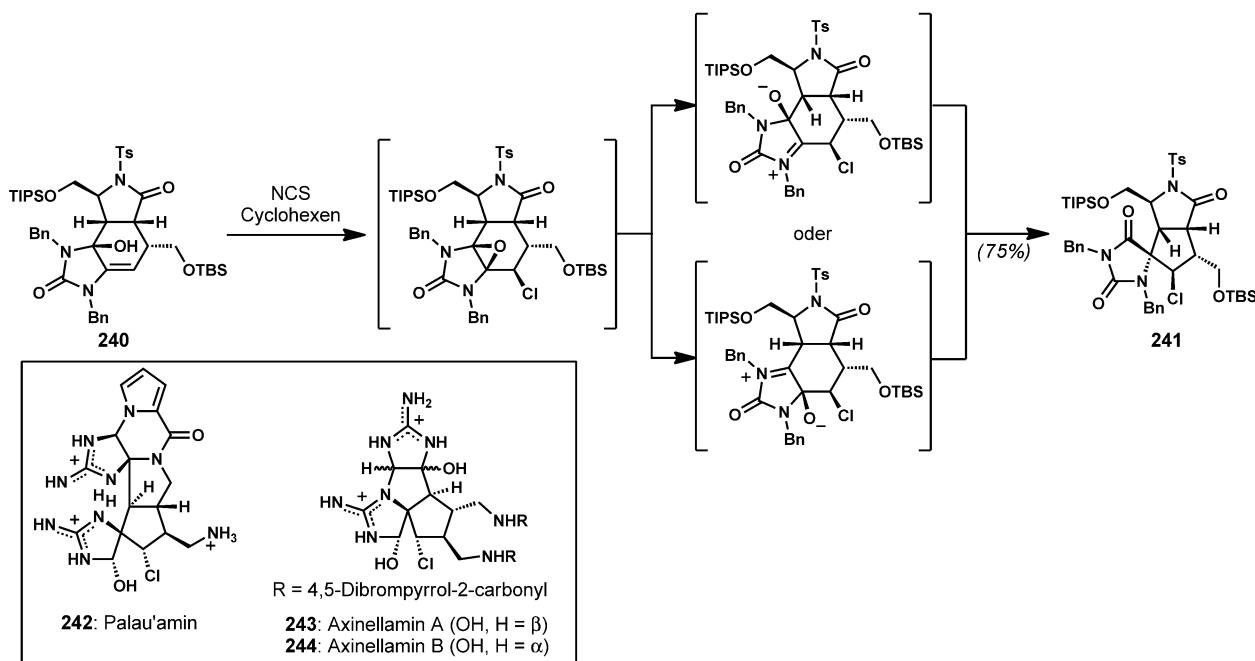
### 2.3.2. Halogenierende Semipinakolumlagerungen

Unter den richtigen Bedingungen können durch die transiente Bildung von Halonium-Intermediate Gerüstumlagerungen ausgelöst werden, und auf diese Weise initiierte Semipinakolumlagerungen wurden viele Male in der Naturstoffsynthese eingesetzt.<sup>[92]</sup> Es scheint jedoch nur ein einziges Beispiel zu geben, in dem das aktivierende Halogenatom in der Struktur des Naturstoffprodukts erhalten bleibt. Wood und Mitarbeiter vollendeten eine Synthese des Isonitrils von Welwitindolinon (**251**, Schema 52), in der eine chlorierende Semipinakolumlagerung des tertiären Allylalkohols **249** das quartäre  $\alpha$ -Chlor-substituierte Stereozentrum in **250** ergab (eines von mehreren in diesem strukturell ungewöhnlichen Naturstoff vorhandenen anspruchsvollen Motiven).<sup>[93]</sup> Der stereospezifische Transfer der migrierenden Gruppe *anti* zum transienten Chloroniumion erfordert, dass das Chloroniumion auf der  $\alpha$ -Seite des Cyclohexens gebildet wird, oder, falls die Chloroniumbildung reversibel ist, dass die Migration bevorzugt im Zusammenhang des  $\alpha$ -Chloroniumions stattfindet. Der zugrundeliegende Mechanismus der Stereokontrolle wurde von den Autoren nicht erläutert. Die Reaktion selbst verlief mit hoher Ausbeute und perfekter Stereoselektivität, und das Ergebnis ist im Einklang mit der Bildung/Reaktion des Chloroniumions an der dem sperrigen Silyl-ether gegenüberliegenden Seite.

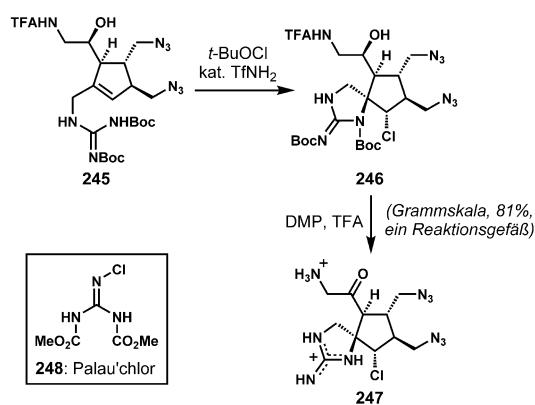
### 2.3.3. Diastereoselektive 1,4-Bromcycloveretherung von Eninen

1,4-Halogencyclisierungen kamen in Synthesen halogenierter Naturstoffe zum Einsatz, in denen ein Bromallenrest über eine 1,4-Bromcycloveretherung von Eninen eingebaut wurde. Im Gegensatz zur  $S_N2'$ -Bromierung von Propargylsulfonaten ermöglicht dieser Ansatz den stereoselektiven simultanen Aufbau eines cyclischen Ethers mit einem anhängenden Bromallen, was ein häufiges Strukturmotiv der marin Acetogenine ist. Der stereochemische Verlauf dieses Prozesses wurde von Braddock und Mitarbeitern aufgeklärt.<sup>[94]</sup> Während das *E*-Enin **252** eine intramolekulare 1,4-Bromcycloveretherung zum Bromallen **253** als Hauptprodukt einging, wurde aus dem *Z*-Enin **254** das diastereomere Bromallen **255** erhalten. Dies zeigt, dass die Reaktionen bevorzugt über den Reaktionsweg einer *syn*-Addition verlaufen (Schema 53).

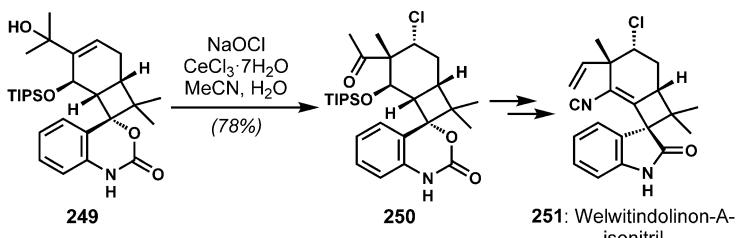
Bei komplexeren Substraten kann die Diastereoselektivität durch den Einfluss bereits existierender Stereozentren reduziert werden. Murai und Mitarbeiter erforschten erstmals die 1,4-Bromcycloveretherung von (+)-*E*- und *Z*-Pralaurea-



**Schema 50.** Aufbau hochfunktionalisierter spirocyclischer Chlorcyclopentane über eine Tandemreaktion bestehend aus einer Chlorepoxidierung und einer Ringkontraktion.



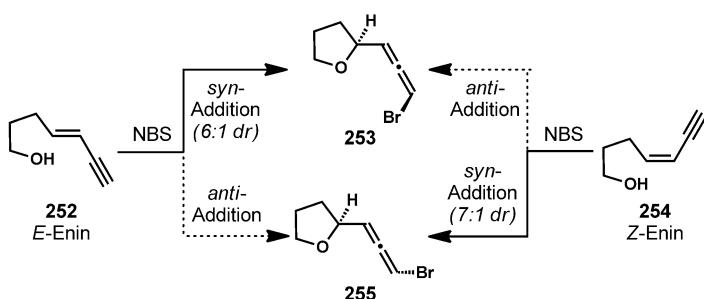
**Schema 51.** Stereoselektive Chlorguanidierung zur Herstellung eines chlorsubstituierten spirocyclischen Schlüsselintermediats für die Synthese von Axinellamin A und B.



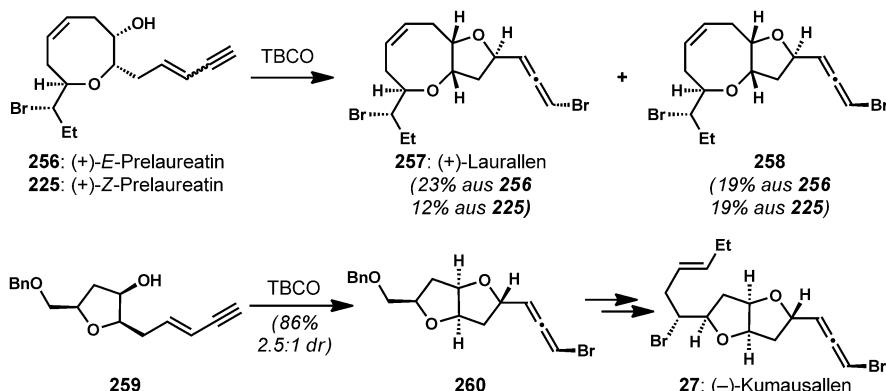
**Schema 52.** Chlorierende Semipinakolumlagerung zur Herstellung der vicinalen quartären/sekundären chlorsubstituierten Stereozentren.

tin (256 und 225, Schema 54).<sup>[83]</sup> In beiden Fällen verlief die Bromcyclisierung mit TBCO wenig selektiv und ergab ein Gemisch aus (+)-Laurallen (257) und dessen Diastereomer 258, das am Brom-substituierten Allenkohlenstoff epimerisch ist. Die gleiche Reaktivität wurde von Crimmins und Mitarbeitern genutzt.<sup>[95]</sup> Eine geringe Diastereoselektivität wurde auch von Evans und Mitarbeitern bei der Durchführung der 1,4-Bromcycloveretherung eines *cis*-2,5-disubstituierten Tetrahydrofurans mit einer Enin-Seitenkette (259) für die enantioselektive Synthese von (–)-Kumausallen (27) beobachtet.<sup>[96]</sup> Die Bromcyclisierung von 259 mit frisch hergestelltem TBCO ergab das Bromallen 260 als 2.5:1-Diastereomerengemisch unter Bevorzugung des nichtnatürlichen Epimers, das durch eine reduktive Fragmentierung mit Samarium(II)-iodid rezykliert werden konnte.

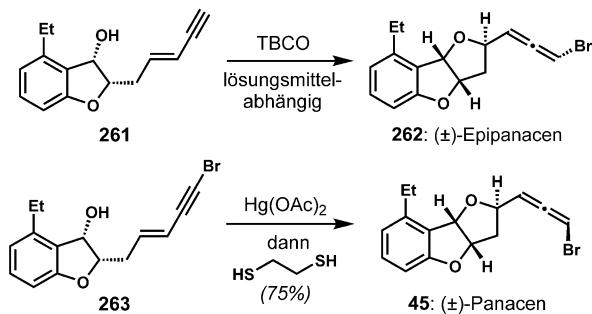
Eine lösungsmittelabhängige Diastereoselektivität wurde von Canesi und Mitarbeitern bei der 1,4-Bromveretherung des Enins 261 in der Synthese von (±)-Panacen (45) beobachtet (Schema 55).<sup>[97]</sup> Die Reaktion konnte über eine *anti*-Addition in unpolaren Lösungsmitteln lediglich hin zur hochselektiven Bildung des nichtnatürlichen Epipanacens (262) gesteuert werden. Die Verwendung von *N*-Bromsuccinimid hatte eine Bromierung des aromatischen Rings zur Folge. Um das gewünschte Stereoisomer unter Ausnutzung der inhärenten stereochemischen Präferenzen zu erhalten, wurde vor der Cyclisierung der Bromsubstituent am terminalen Alkin (263) eingeführt. Die nachfolgende Sequenz bestehend aus einer diastereoselektiven Oxymercurredierung mit Quecksilber(II)-acetat und Demercurredierung mit 1,2-Ethandithiol unter Retention der Stereokonfiguration ergab in einem Eintopfverfahren Panacen 45 mit der gewünschten Konfiguration.



**Schema 53.** Reaktionsweg der *syn*-Addition in intramolekularen 1,4-Bromveretherungen achiraler Enine.



**Schema 54.** Verringerte Diastereoselektivität der 1,4-Bromcycloetherung komplexer chiraler Enine.



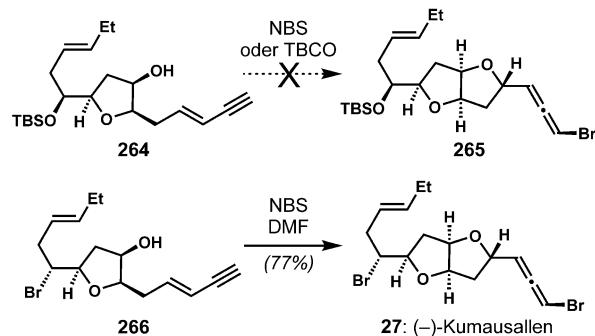
**Schema 55.** Lösungsmittelabhängige Diastereoselektivität bei der Bromveretherung von Eninen und ein komplementärer Ansatz über eine *anti*-Mercurocyclisierung.

In Studien zu einer weiteren Synthese von (-)-Kumausallen (27) evaluierten Tang und Mitarbeiter den Einfluss Lewis-basischer Additive (Katalysatoren) auf die Diastereoselektivität der 1,4-Bromcycloetherung von Eninen mit dem Ziel einer bevorzugten *syn*-Addition (Schema 56).<sup>[98]</sup> Basierend auf ihren früheren Berichten zur komplementären *syn*-Addition in der verwandten 1,4-Bromlactonisierung konjugierter Enine,<sup>[99]</sup> bei der das Ausmaß der *syn*-Selektivität von der Struktur des Katalysators abhing, wurde postuliert, dass Katalysatoren den stereochemischen Verlauf der 1,4-Bromcycloetherung von Eninen verändern können. Während bei Reaktionen von 264 mit *N*-Bromsuccinimid

oder frisch hergestelltem TBCO unter den Bedingungen von Evans Gemische erhalten wurden, förderten Lewis-basische Additive wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF) oder Hexamethylphosphoramid die Bromcycloetherung. Allerdings wurde das gewünschte Bromallen 265 nicht als Hauptprodukt gebildet. Die Struktur der C5-Seitenkette hatte einen deutlich Einfluss auf die Stereoselektivität der Bromcycloetherung der C2-Seitenkette. Wurde die 1,4-Bromcycloetherung stattdessen am aliphatischen sekundären Bromid durchgeführt (siehe den in der Biosynthese vorgeschlagenen Vorläufer 266), wurde über eine *syn*-Addition mithilfe von *N*-Bromsuccinimid und DMF sauber (-)-Kumausallen (27) produziert. Ohne DMF wurde ein komplexes Gemisch erhalten.

#### 2.3.4. Enantioselektive Halogencyclisierungen

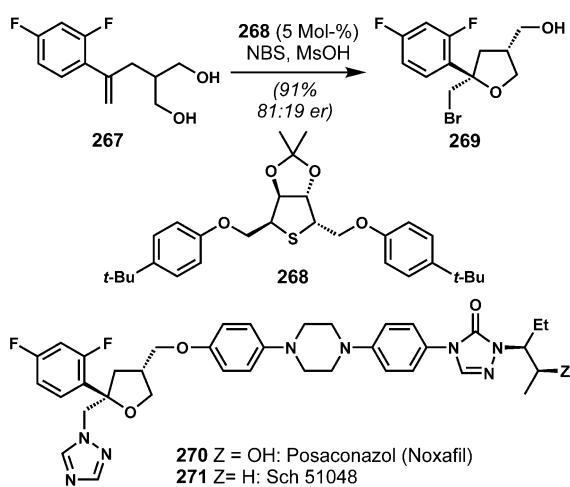
Der Erfolg enantioselektiver Halogenfunktionalisierungen von Alkenen erfordert nicht nur die selektive Erzeugung eines enantiomerenangereichten Halonium-Intermediats, sondern auch das Blockieren des konkurrierenden Racemisierungsmechanismus durch Halonium-Transfer zwischen den Alkensubstraten. Letzteres wurde von Brown und



**Schema 56.** Lewis-Base-katalysierte *syn*-1,4-Bromcycloetherung.

Mitarbeitern als größte Herausforderung identifiziert<sup>[100]</sup> und von Denmark und Mitarbeitern genauer erforscht.<sup>[101]</sup> Darüber hinaus führt der stärker ausgeprägte carbokationische Charakter der Chloroniumspezies oftmals zu unerwünschten Nebenreaktionen, beispielsweise der Eliminierung unter Bildung von Alkenen sowie Umlagerungen des Molekülgerüsts. Trotz dieser Herausforderungen wurden in den letzten zehn Jahren viele kreative Lösungen für enantioselektive Halogencyclisierungen entwickelt, oftmals basierend auf einem anhängenden Nukleophil, das die Chancen zum Abfangen flüchtiger Intermediates erhöht. Die Ergebnisse wurden in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefasst.<sup>[102]</sup>

Wenngleich diese Methoden bisher nicht für den direkten Aufbau halogenierter Chiralitätszentren in der Naturstoffsynthese verwendet wurden, sind nützliche Syntheseintermediate über eine enantioselektive Halogencyclisierung und der Susbtitution des resultierenden Halogenids zugänglich. Beispielsweise nutzten Yeung und Mitarbeiter die Desymmetrisierung eines 1,3-Diols über eine katalytische enantioselektive Bromveretherung mit *N*-Bromsuccinimid und dem chiralen Lewis-basischen Sulfid-Katalysator **268** zur Herstellung des enantiomerenangereicherten Tetrahydrofuran **269** (Schema 57).<sup>[103]</sup> Die bromierte Form des Katalysators **268** kann als chirale Variante von Snyders BDSB angesehen werden. Es wird angenommen, dass die Protonierung von Succinimid durch Methansulfonsäure die Bildung der wirksamen Bromierungsspezies und den Umsatz des Katalysators erleichtert.<sup>[104]</sup> Das entsprechende Iodid des Bromtetrahydrofuranprodukts **269** ist ein bekannter Vorläufer der Antimykotika Posaconazol (**270**, Noxafil) und Sch 51048 (**271**).



**Schema 57.** Desymmetrisierende enantioselektive Bromveretherung mit einem chiralen cyclischen Sulfidkatalysator.

## 2.4. Stereospezifische Halonium-induzierte Polyencyclisierungen

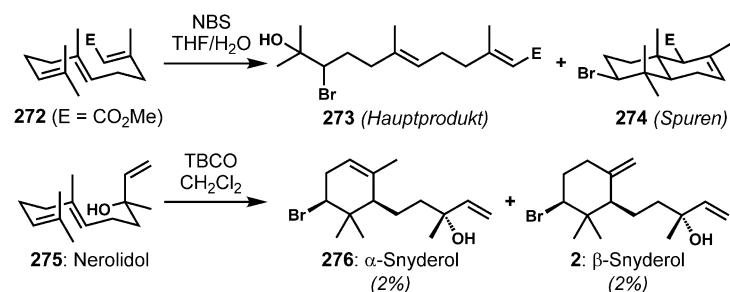
### 2.4.1. Schwierigkeiten im Zusammenhang mit Halonium-basierten Polyencyclisierungen

Polyencyclisierungen werden als besonders effiziente Methoden für den raschen Aufbau polycyclischer Naturstoffe geschätzt, überwiegend im Bereich der Terpenoide. Dieses Gebiet wurde in Übersichtsartikeln bereits zusammengefasst,<sup>[105]</sup> und wir wollen uns daher nur auf die Besonderheiten der Halonium-induzierten Cyclisierungen fokussieren.

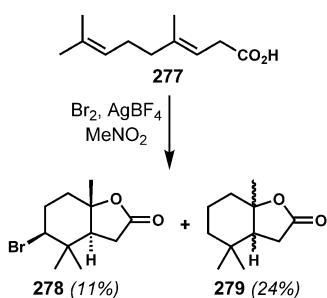
Durch Bromoniumionen induzierte Cyclisierungen scheinen in den Biosynthesemechanismen mariner Naturstoffe weitverbreitet zu sein.<sup>[56]</sup> Versuche, eine solche Reaktivität nachzuahmen, erwiesen sich jedoch als große Herausforderung. Bromierende Polyencyclisierungen mit gängigen elektrophilen Bromierungsreagentien wie Brom, *N*-Bromsuccinimid oder TBCO sind oftmals wenig effizient, vor

allem aufgrund unerwünschter Nebenreaktionen durch die intermolekulare Beteiligung einer externen Lewis-Base, einschließlich dem Gegenion des elektrophilen Bromierungsreagens. Insbesondere mit elektronenarmen Alkensubstraten finden aufgrund der langsamen kationischen  $\pi$ -Cyclisierung konkurrierende Eliminierungen von Protonen oder Additionen von Nukleophilen statt, die alle Nebenprodukte erzeugen, die oftmals schwer von den gewünschten Produkten abzutrennen sind. Häufig ist der Zusatz einer Protonensäure nötig, um durch Regeneration des kationischen Intermediats mittels Protonierung der eliminierten Verbindungen die zweite Cyclisierung zu erleichtern. Beispielsweise fanden van Tamelen und Mitarbeiter, dass die Behandlung von Methylfarnesoat (**272**) mit *N*-Bromsuccinimid in wässrigem Tetrahydrofuran das entsprechende Bromhydrin **273** als Hauptprodukt ergab, neben einer geringen Menge des gewünschten Cyclisierungsprodukts **274** (Schema 58).<sup>[106]</sup> Die Addition eines externen Nukleophils, in diesem Fall Wasser, erfolgte schneller als die Cyclisierung mit einem schwach nukleophilen anhängenden Alken. Sogar in Abwesenheit konkurrierender Nukleophile förderte das basische Gegenion des Bromierungsreagens die Eliminierung kationischer Intermediate vor der gewünschten Cyclisierung. Im Anschluss an ihren ersten Bericht zur Verwendung von TBCO als bromierendes Cyclisierungsreagens<sup>[107]</sup> versuchten Kato und Mitarbeiter eine biomimetische Synthese von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Snyderol (**276** und **2**) über die Bromonium-induzierte Cyclisierung von Nerolidol (**275**).<sup>[108]</sup> Die Ausbeuten der Naturstoffe waren niedrig, und es ist unklar, in welchem Ausmaß die Cyclisierungen in Bezug auf das Stereozentrum mit der tertiären Alkoholfunktion diastereoselektiv verliefen. Ein großer Teil der Stoffmengenbilanz der Reaktion bestand aus Produkten der Bromveretherung des zentralen Alkens (nicht abgebildet), was veranschaulicht, dass bromierende Carbocyclisierungen im Allgemeinen nicht mit Heterocyclisierungen konkurrieren können.

Das problematische Bromid-Gegenion wurde als Niederschlag in Form seines Silbersalzes abgefangen oder, mit mäßigem Erfolg, durch Komplexierung mit einer Lewis-Säure. Hoye und Mitarbeiter erforschten die bromierende Polyencyclisierung von Geranylgeranial mit Brom in Kombination mit einer Lewis-Säure (nicht abgebildet).<sup>[109]</sup> Unter diesen Bedingungen bildete eine protonenvermittelte Cyclisierung eine wichtige konkurrierende Nebenreaktion. Die



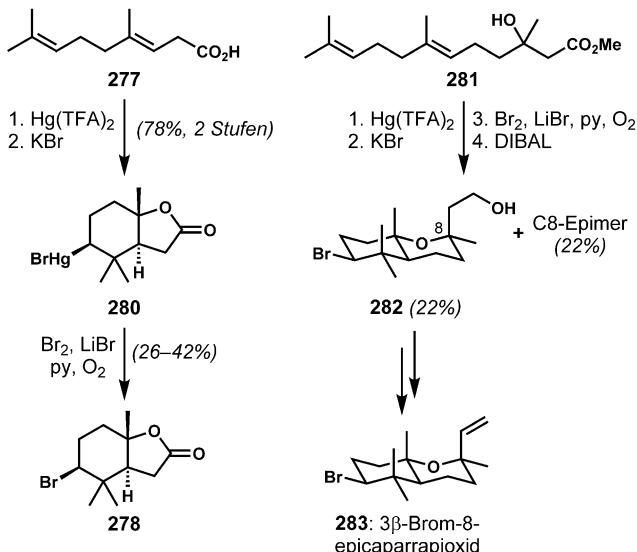
**Schema 58.** Konkurrierende Nebenreaktionen bei Bromonium-initiierten Polyencyclisierungen.



**Schema 59.** Protonenvermittelte Cyclisierung als Nebenreaktion.

Polyencyclisierung von Homogeranylsäure (**277**) mit Brom und Silbertetrafluorborat ergab das gewünschte *trans*-anellierte bicyclische Bromlacton **278** zusammen mit einem Gemisch der *trans*- und *cis*-anellierten Norbromlactone **279** (Schema 59). Die nahezu ausschließliche Bildung des weniger stabilen *trans*-Isomers deutet stark auf einen konzertierten Cyclisierungsmechanismus hin. Die Bromcyclisierung wird von der Bildung einer Säure begleitet, die für die konkurrierende säurevermittelte Cyclisierung zu **279** verantwortlich ist. Obwohl diese Nebenreaktion durch einen Überschuss Brom unterdrückt werden konnte, war die Ausbeute nur geringfügig höher (3 Äquiv. Br<sub>2</sub>, 15% Ausbeute), da diese Bedingungen die Bildung anderer Nebenprodukte zur Folge hatten.

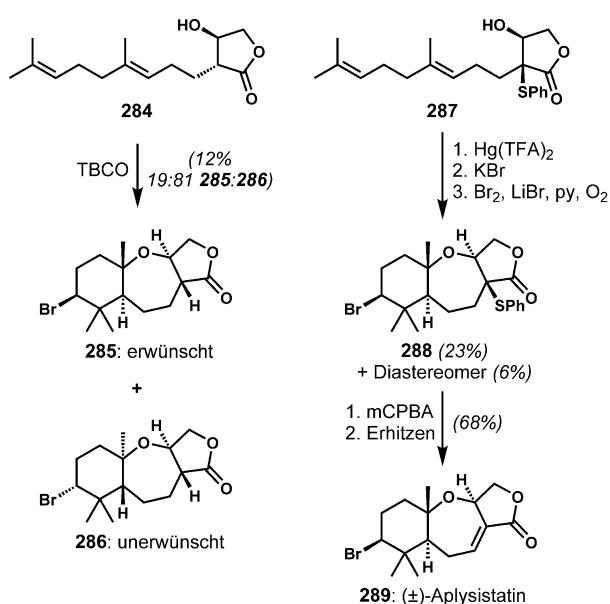
Als alternative Strategie entwickelten Hoye und Kurth eine mehrstufige Sequenz mit einer Quecksilber(II)-vermittelten elektrophilen Polencyclisierung (Schema 60).<sup>[110]</sup> Die nachfolgende stereospezifische Bromdemercurierung des bicyclischen Intermediats kann entweder unter Retention oder Inversion der Konfiguration bewerkstelligt werden. Die Kombination dieser beiden wohlbekannten Prozesse hat insgesamt eine Bromcyclisierung zur Folge. Dementsprechend wurde Homogeranylsäure (**277**) nacheinander mit Quecksilber(II)-trifluoracetat und einer gesättigten wässrigen Lösung



**Schema 60.** Indirekte mehrstufige Sequenz mit einer Quecksilber(II)-vermittelten Polencyclisierung.

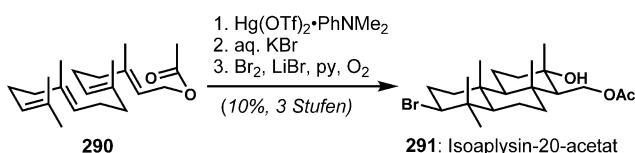
von Kaliumbromid behandelt, wodurch ein Organoquecksilberbromid **280** gebildet wurde, das einfach in einer Lösung aus molekularem Brom in Pyridin zu einem Gemisch epimerer Bromide demercuriert werden konnte (nicht abgebildet). Das  $\beta$ -Bromepimer **278** wurde selektiv durch die Zugabe von Lithiumbromid und Sauerstoff zur Unterdrückung des radikalischen Reaktionswegs gebildet, der zum anderen Epimer führen würde. Das  $\alpha$ -Bromepimer von **278** wurde selektiv über Radikalkettenreaktionen unter photochemischen Bedingungen gebildet (nicht abgebildet), die infolge eines bevorzugten axialen Angriffs eine Bromdemercurierung unter Inversion der Konfiguration erlauben. Diese indirekte Bromcyclisierungsstrategie (mit einer Bromdemercurierung unter Retention der Stereokonfiguration) wurde für die Synthese von 3-Brom-8-epicaparraproxid (**283**) eingesetzt. Leider misslang die direkte Umwandlung von Nerolidol (**275**) zu **283**, wahrscheinlich aufgrund der Ionisierung des Allylalkohols.

Der Ansatz der direkten bromierenden Polencyclisierung erwies sich als wenig erfolgreich in der Synthese von Aplysistatin (**289**) nach Prestwich und Mitarbeitern (Schema 61). Die Reaktion von **284** mit TBCO lieferte das gewünschte Produkt **285** als Nebenbestandteil eines Diastereomerengemisches im Verhältnis 19:81 in geringer Ausbeute.<sup>[111]</sup> Die Gruppen von Hoye<sup>[112]</sup> und White<sup>[113]</sup> nutzten hingegen beide die Quecksilber(II)-vermittelte indirekte Methode zur Synthese von **289**. Die direkte Cyclisierung von **287** mit TBCO verlief wieder erfolglos. Anhand von Hoyes mehrstufiger Vorschrift<sup>[110]</sup> wandelten White und Mitarbeiter **287** in niedriger, aber besserer Ausbeute zu den Produkten einer Bromcyclisierung um. Das Hauptdiastereomer **288** wies die gewünschte Konfiguration auf und konnte leicht zu **289** umgewandelt werden. Einen ähnlichen Quecksilber(II)-basierten Zugang nutzten Tanaka und Mitarbeiter zur Synthese von Palisadin A.<sup>[114]</sup>



**Schema 61.** Direkter und indirekter Ansatz der bromierenden Polencyclisierung in der Synthese von Aplysistatin.

Der mehrstufige Ansatz wurde von Nishizawa und Mitarbeitern für die Herstellung erweiterter Polyensysteme im Verlauf der Synthese von Isoaplysin-20-acetat (**291**) verwendet (Schema 62).<sup>[115]</sup> Erstaunlicherweise fand die Polyencyclisierung eines Tetraens, *E,E,E*-Geranylgeranylacetat (**290**), sogar in Gegenwart von vier konsekutiven 1,3-diaxialen Wechselwirkungen über die all-Sessel-Konformation statt und ergab Isoaplysin-20-acetat (**291**). Die indirekte Quecksilber(II)-vermittelte Methode erlaubt zwar die Synthese mehrerer bromierter polycyclischer Naturstoffe, die Zweckmäßigkeit des Verfahrens wird aber durch viele Nachteile eingeschränkt, wie allgemein niedrige Ausbeuten, langwierige Synthesesequenzen die Verwendung hochgiftiger Quecksilberreagentien.



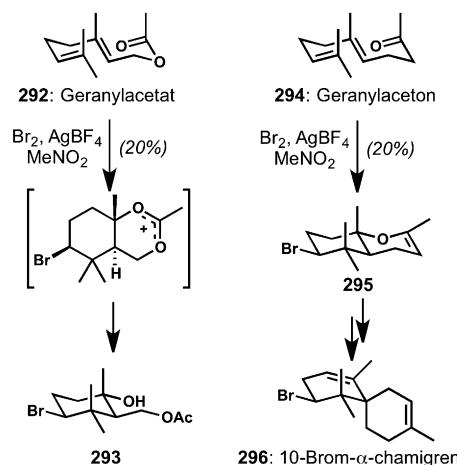
**Schema 62.** Quecksilber(II)-vermittelte bromierende Cyclisierung eines Tetraens.

#### 2.4.2. Direkte Halonium-induzierte Polyencyclisierungen

Bis hierin haben wir die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit Bromonium-induzierten Polyencyclisierungen anhand ineffizienter und erfolgloser Beispiele illustriert. Des Weiteren haben wir Quecksilber(II)-vermittelte Reaktionen als eine insgesamt effektivere, wenn auch wenig wünschenswerte Alternative aufgezeigt. Im Folgenden stellen wir nun effiziente direkte Halonium-induzierte Polyencyclisierungen vor.

Die wichtigsten Nebenreaktionen bei Halonium-induzierten Polyencyclisierungen werden durch das begleitende Lewis-basische Gegenion verursacht. Infolgedessen nutzte Faulkner Kombinationen aus Brom und Lewis-Säuren, um Bromoniumionen ohne Lewis-basische Gegenionen herzustellen (Schema 63).<sup>[56a]</sup> Mit Brom und Silbertetrafluorborat erfolgte die Polyencyclisierung von Geranylacetat (**292**) in 20% Ausbeute. Die Bildung eines Alkohols (**293**) unter wasserfreien Bedingungen wurde anhand der Hydrolyse eines cyclischen Oxonium-Intermediats erklärt. Die Stereochemie stimmte mit einem konzertierten Cyclisierungsmechanismus überein. Auf ähnliche Weise wurde Geranylaceton (**294**) zum bicyclischen Ether **295** cyclisiert, der in wenigen unkomplizierten bioinspirierten Schritten zu 10-Brom- $\alpha$ -chamigren (**296**) umgewandelt wurde. Im Gegensatz zu Hoyes Beispiel (Schema 59) wird unter diesen Bedingungen keine Säure generiert.

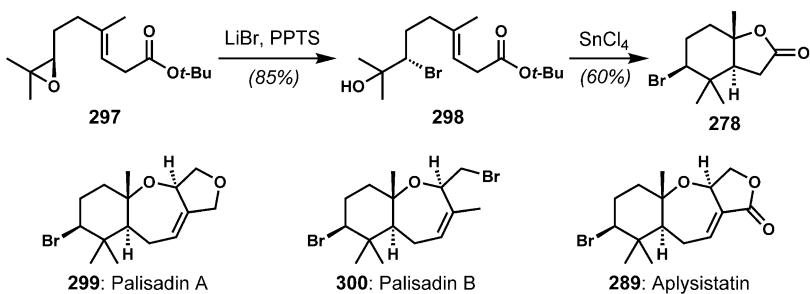
Wie aus der Synthese von Halomon (**95**, Schema 29) und Intricatetraol (**160**, Schema 30) ersichtlich wurde, kann ein transientes Bromoniumion stereoselektiv aus einem Bromhydrin gebildet werden, was eine



**Schema 63.** Maskierung eines Lewis-basischen Gegenions mit Silbertetrafluorborat.

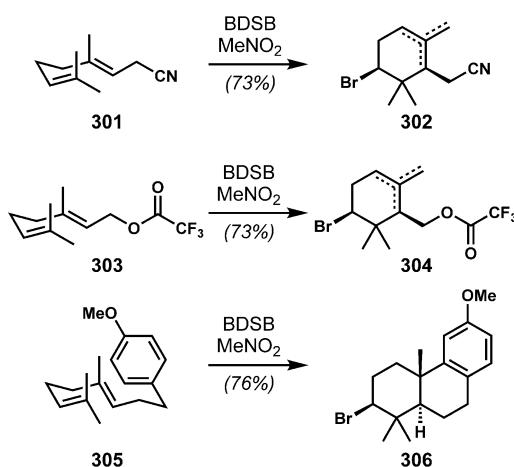
Alternative zur direkten Reaktion eines Alkens mit einer Haloniumquelle bietet, die oftmals ineffizient ist. Murai und Mitarbeiter nutzten eine solche Reaktion in der Synthese von ( $\pm$ )-Aplysin-20 (nicht abgebildet).<sup>[116]</sup> Die Verwendung dieser direkten Methode in Kombination mit Methoden, die über eine asymmetrische Alken-Oxidation verlaufen, erlaubte die Bildung enantiomerenangereicherter Bromonium-Intermediate. Couladouros und Mitarbeiter stellten ein enantiomerenangereichertes Epoxid **297** her, das über eine nachfolgende regio- und stereospezifische Ringöffnung mit Lithiumbromid unter schwach sauren Bedingungen zum Bromhydrin **298** umgewandelt wurde (Schema 64).<sup>[117]</sup> Eine Aktivierung der Hydroxygruppe mit Zinntrachlorid löste eine stereospezifische Polyencyclisierung zum bromierten bicyclischen Lacton **278** aus, das als Synthesevorläufer für mehrere Naturstoffe, einschließlich Palisadin A (**299**) und B (**300**) sowie Aplysistatin (**289**), diente. Dieser Ansatz wurde von Braddock und Mitarbeitern weiter untersucht.<sup>[118]</sup>

Der Erfolg der direkten Halonium-induzierten Cyclisierungen hängt entscheidend davon ab, dass die verwendeten Halogenierungsreagentien keine Lewis-basischen Nebenprodukte erzeugen. Snyders hochelektrophiles Reagens BDSB entspricht diesem Kriterium und fördert auf effiziente Weise Bromonium-induzierte Polyencyclisierungen elektrostatisch.



**Schema 64.** Erzeugung eines enantiomerenangereicherten Bromonium-Intermediats aus einem Bromhydrin.

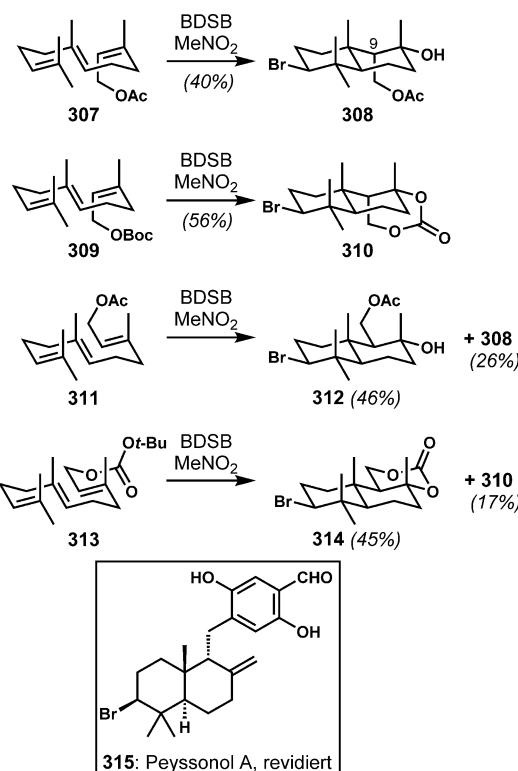
nisch verschiedenartiger Substrate; die Reaktionsfähigkeit dieser Reagentienklasse stellt einen bedeutenden Fortschritt auf diesem Gebiet dar.<sup>[78]</sup> Im Allgemeinen laufen BDSB-geforderte Reaktionen schneller und sauberer ab als unter anderen Bedingungen durchgeführte Cyclisierungen. Erstaunlicherweise wurden elektronenarme Substrate wie Geranyl-cyanid (**301**) und Geranyltrifluoracetat (**303**) unter diesen Bedingungen wirksam cyclisiert (Schema 65).<sup>[78a,b]</sup> Die Be-



**Schema 65.** Durch BDSB vermittelte, hocheffektive und chemoselektive Polycyclisierungen.

handlung von **301** mit TBCO führte zur ausschließlichen Di-bromierung des elektronenreicherem Alkens,<sup>[119]</sup> und es gab keine anderen Reagentien, welche die bromierende Cyclisierung von **303** herbeiführen konnten. Darüber hinaus ist BDSB chemoselektiv, da es mit elektronenreichen aromatischen Verbindungen wie **305** kompatibel ist. Die relativen Konfigurationen der Produkte gehen wie erwartet aus stereospezifischen Cyclisierungen über hochorganisierte, Sessel-artige Übergangsstrukturen hervor. In den meisten Fällen verliefen die Polycyclisierungen auch ohne die Zugabe einer Protonensäure gut, da im Verlauf der Reaktion *in situ* ein protoniertes Dialkylsulfid gebildet wird. Dieses saure Nebenprodukt kann, sofern erforderlich, die spätere Cyclisierung fördern und ist für die hohe Ausbeute verantwortlich. Es gilt jedoch noch viele Herausforderungen zu meistern, um diese Polycyclisierungen katalytisch und enantioselektiv zu gestalten. Da das saure Nebenprodukt auch eine Polycyclisierung zu nicht-halogenierten Verbindungen initiiieren kann, ist es wichtig, das meiste Ausgangsmaterial in einer frühen Reaktionsphase zu konsumieren, was unter katalytischen Bedingungen ein schwieriges Unterfangen ist. Unter diesen effektiven Bromierungsbedingungen können auch *cis*-Decalingerüste aufgebaut werden, was zuvor durch eine bromierende Polycyclisierung nicht gelang (nicht abgebildet).<sup>[78b]</sup>

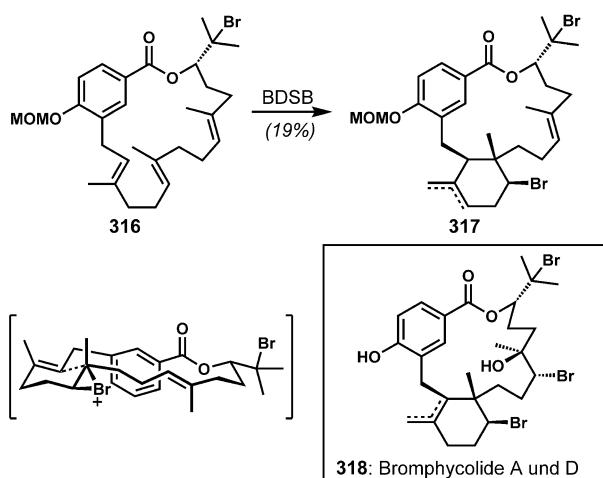
In der BDSB-geforderten Polycyclisierung der von *E,Z*-Farnesol abgeleiteten Substrate **307** und **309** wird der Substituent an C9 in axialer Position eingeführt, was über eine Sessel-artige Übergangsstruktur erklärt werden kann (Schema 66). Die Reaktion der von *E,E*-Farnesol abgeleiteten



**Schema 66.** Eine mutmaßliche Abweichung von der all-Sessel-Konformation im Übergangszustand führt zu epimeren Produkten.

ten Substrate **311** und **313** ergab allerdings, neben den erwarteten Produkten **312** und **314**, auch gewisse Mengen der bicyclischen Produkte **308** und **310** mit einem axialen C9-Substituenten, obwohl eine Sessel-artige Struktur des Übergangszustands eine deutliche Bevorzugung der letztgenannten Produkte mit einer äquatorialen Ausrichtung des C9-Substituenten vorhersagt. Dieser Befund deutet auf eine Abweichung von einer all-Sessel-Konformation hin.<sup>[120]</sup> Die Studien führten zu mehreren Total- oder Formalsynthesen von Naturstoffen, einschließlich Peyssonol A (**315**, revidierte Struktur), Peyssonsäure A, Aplysin-20, Loliolid, K-76 und Stemodin.

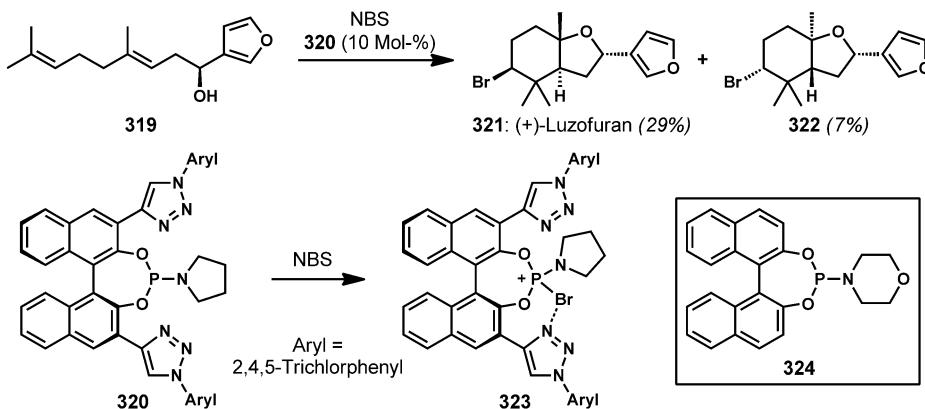
In Studien zur Synthese der Bromphylcolide A und D (**318**) durch Krauss und Mitarbeiter wurde BDSB auch für die Bromonium-induzierte transannulare Cyclisierung eines makrocyclischen Intermediats (**316**) verwendet (Schema 67).<sup>[121]</sup> Obwohl in dem Substrat drei sehr ähnliche Alkene vorhanden sind, erlaubte die bevorzugte Konformation von **316** eine selektive Bromcyclisierung am zentralen Alken. Bei der Behandlung mit BDSB wurden somit die gewünschten Produkte **317** als Gemisch konstitutionsisomerer Alkene in 19% Ausbeute erhalten. Die Cyclisierung verlief aufgrund der geometrischen Einschränkungen im Bromonium-Intermediat langsam, was eine konkurrierende Deprotonierung zu Allylbromid-Nebenprodukten zur Folge hatte. BDSB erwies sich gegenüber anderen Bromierungsreagentien als überlegen, da es keine basischen Nebenprodukte erzeugt und die Reaktion bei niedriger Temperatur ausgeführt werden kann. Leider misslang die Bildung des Bromhydrins (als letzter Schlüssel-



**Schema 67.** Durch BDSB vermittelte transannulare Polyencyclisierung in einer Synthese von Bromphycoliden.

schritt der Synthese) – vermutlich weil nur eine Seite des Alkens freiliegt und die andere Seite nach der Bildung einer Bromoniumspezies nicht zugänglich ist.

Eine hochreaktive bromierende Spezies kann auch *in situ* aus *N*-Bromsuccinimid über die Aktivierung durch eine Lewis-Base gebildet werden.<sup>[122]</sup> Chan, McErlean und Mitarbeiter verwendeten einen 3,3'-substituierten, von 1,1'-Bi-2-naphthol abgeleiteten Phosphoramidit-Katalysator **320** für die Synthese von (+)-Luzofuran (**321**) (Schema 68).<sup>[123]</sup> Diese

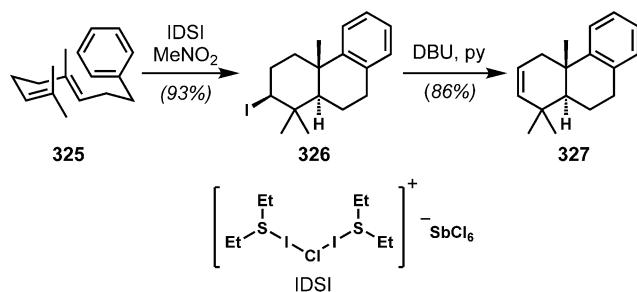


**Schema 68.** Herstellung einer hochreaktiven Bromierungsspezies mit einem Lewis-basischen Katalysator.

Bedingungen sind mit alkoholischen Substraten wie **319** kompatibel, die mit BDSB nicht toleriert werden. Der 2,4,5-Trichlorphenyltriazol-Substituent verbessert die Oxidationsstabilität des Reagens sowie dessen katalytische Aktivität, die vermutlich das Intermediat **323** involviert. Die Autoren leiteten aus Kontrollexperimenten ab, dass die Diastereoselektivität der Reaktion hauptsächlich auf eine Substratkontrolle zurückzuführen ist und nur geringfügig vom chiralen Katalysator beeinflusst wird. Die Bedeutung des N-heterocyclischen Substituenten im Katalysator **320** wurde anhand des unreaktiven einfacheren Phosphoramidits **324** demonstriert.

Wichtige frühere Studien von Ishihara und Mitarbeitern mit Phosphoramidit-<sup>[124]</sup> und Phosphit-Aktivatoren<sup>[125]</sup> für Halogenencyclisierungen wurden bisher in der Naturstoffsynthese nicht genutzt.

Effektive Bedingungen für Chloronium- oder Iodonium-induzierte Polyencyclisierungen sind selten. Snyder und Mitarbeiter entwickelten alternative, zu BDSB analoge Halogenierungsreagentien.<sup>[78b]</sup> Das entsprechende iodierende Reagenz, IDSI, existiert als Chlor-verknüpftes Dimer, dessen Struktur röntgenkristallographisch nachgewiesen wurde (Schema 69). IDSI ist weniger stabil als BDSB, bietet aber ähnliche Reaktionsgeschwindigkeiten, Ausbeuten und Chemoselektivitäten. Iodierte polycyclische Verbindungen wie **326** wurden diastereomerenrein erhalten. Im Unterschied zu den von Ishihara entwickelten Bedingungen kamen diese Reaktionen nach der ersten Cyclisierung nicht zum Erliegen



**Schema 69.** Durch IDSI vermittelte Polyencyclisierung.

und liefen ohne Zusatz von Protonensäuren bis zu den Endprodukten weiter. Verantwortlich für diesen erfolgreichen Reaktionsverlauf ist, ähnlich wie beim Einsatz von BDSB, die Bildung eines sauren Nebenprodukts. Auch Iodinium-induzierte Polyencyclisierungen elektronenarmer Substrate konnten unter diesen Bedingungen ausgeführt werden. Obwohl diese iodierten Polycyclen nicht in der Natur vorkommen, können sie einfach in verschiedene andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden. Zum Beispiel wurde ein

vielseitiges Alken, wie das in **327**, einfach durch Eliminierung von Iodwasserstoff mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en hergestellt; solche Eliminierungen gestalten sich ausgehend von den stabileren Bromiden als schwieriger. Ein ähnlicher Prozess wurde zur Synthese des Naturstoffs Loliolid verwendet (nicht abgebildet).<sup>[78b]</sup>

Das entsprechende Chlorierungsreagens, CDSC (Chlor-diethylsulfoniumhexachlorantimonat), ist leider weniger effektiv als BDSB oder IDSI. Chloronium-induzierte Polyencyclisierungen bleiben aufgrund der hohen Reaktivität der entsprechenden Intermediat zahlreichen konkurrieren-

den Reaktionswegen eine Herausforderung. Ferner illustrieren die im Allgemeinen niedrigen Diastereoselektivitäten der Chloronium-induzierten Cyclisierungen die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit dem ausgeprägten carbokationischen Charakter der initialen chlorierenden Spezies. Polycyclische Chloride waren über radikalische Atomtransfercyclisierungen zugänglich, allerdings wurden Anwendungen in der stereokontrollierten Synthese von halogenierten Naturstoffen nicht beschrieben.<sup>[126]</sup>

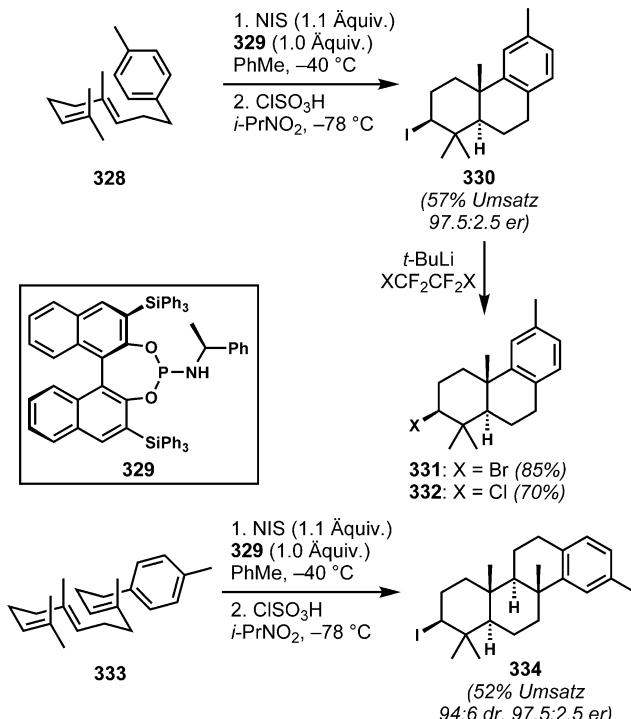
#### 2.4.3. Enantioselektive Halonium-induzierte Polyencyclisierungen

Wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben wurde, sind direkte enantioselektive Halonium-induzierte Transformationen aufgrund der möglichen Racemisierung des Halonium-Intermediats anspruchsvolle Reaktionen. In Anbetracht der sehr komplizierten Natur dieses Problems beginnen wir mit einem wichtigen Beispiel, das noch nicht in der Naturstoffsynthese genutzt wurde. Ishihara und Mitarbeiter gelang eine direkte enantioselektive Iodonium-induzierte Polyencyclisierung mit *N*-Iodsuccinimid in Gegenwart einer chiralen Lewis-Base als Promotor (Schema 70).<sup>[124]</sup> Da zahlreiche Lewis-basische Phosphorverbindungen als effektive Aktivatoren für *N*-Bromsuccinimid und *N*-Iodsuccinimid erkannt wurden, wurde ein von 1,1'-Bi-2-naphthol abgeleitetes chirales Phosphoramidit 329 mit 3,3'-Triisopropylsilyl-Substituenten für die enantioselektiven Iodocyclisierungen benutzt. Eine stöchiometrische Menge an 329 sowie die Behandlung des Rohprodukts mit einer starken Säure zur voll-

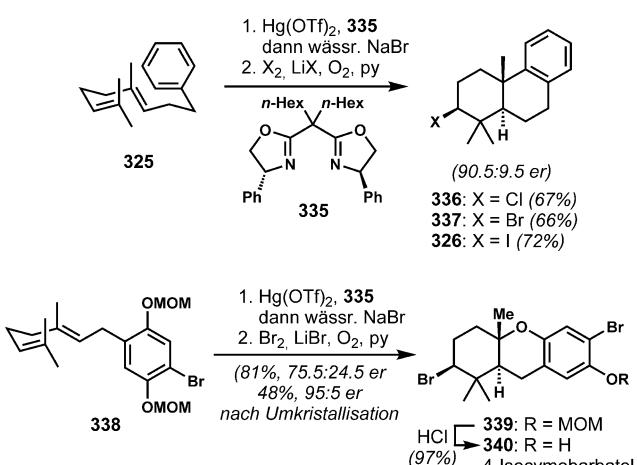
ständigen Umwandlung partiell cyclisierter Intermediate waren erforderlich, und die gewünschten iodierten polycyclischen Verbindungen 330 und 334 wurden mit hervorragenden Enantioselektivitäten erhalten. Um einen effizienten Transfer der chiralen Information zu erreichen, war die Verwendung eines unpolaren Lösungsmittels von entscheidender Bedeutung, welches die Bildung eines engen Ionenpaares mit dem Phosphoniumsalz begünstigt. Analoge Reaktionen mit *N*-Bromsuccinimid oder *N*-Chlorsuccinimid verliefen erfolglos, stattdessen waren die in der Natur häufiger vorkommenden chlorierten und/oder bromierten polycyclischen Verbindungen (331 und 332) über eine Transhalogenierungssequenz bestehend aus einer reduktiven Lithiierung und Bromierung oder Chlorierung mit  $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$  bzw.  $\text{ClCF}_2\text{CF}_2\text{Cl}$  zugänglich. Mit der Fähigkeit zur reduktiven Deiodierung von Produkten des Typs 330 und 334 bietet diese Methode natürlich einen hervorragenden enantioselektiven Zugang zu polycyclischen Terpenoiden ohne Heteroatom-substituenten im A-Ring.

Alternativ kann eine indirekte Vorschrift unter Verwendung einer chiralen Übergangsmetallvermittelten enantioselektiven Polyencyclisierung und einer stereospezifischen halogenierenden Demetallierung verwendet werden. Snyder und Mitarbeiter entwickelten eine zweistufige enantioselektive Sequenz bestehend aus einer Quecksilber(II)-vermittelten Polyencyclisierung mithilfe eines chiralen Bisoxazolin-Liganden 335 gefolgt von einer Halogendemercurierung unter Retention der Stereokonfiguration analog der Vorschrift von Hoye<sup>[110]</sup> zum entsprechenden polycyclischen Chlorid 336, dem Bromid 337 und dem Iodid 326 (Schema 71).<sup>[127]</sup> Diese Strategie war auf eine fünfstufige enantioselektive Totalsynthese von 4-Isocymobarbatol (340) übertragbar.

Snyder und Mitarbeiter versuchten eine direkte enantioselektive Halonium-induzierte Polyencyclisierung mithilfe chiraler Derivate von CDSC, BDSB und IDSI als Halogenierungsreagentien.<sup>[78b]</sup> Leider lieferten ihre vorläufigen Studien zur Polyencyclisierung mit  $C_2$ -symmetrischen chiralen Halogensulfoniumionen keine aussichtsreichen Daten (nicht



**Schema 70.** Direkte enantioselektive Iodonium-induzierte Polyencyclisierung mit *N*-Iodsuccinimid und einem chiralen Lewis-basischen Promotor.



**Schema 71.** Zweistufige enantioselektive Synthese polycyclischer Halogenide durch asymmetrische Quecksilber(II)-vermittelte Polyencyclisierung.

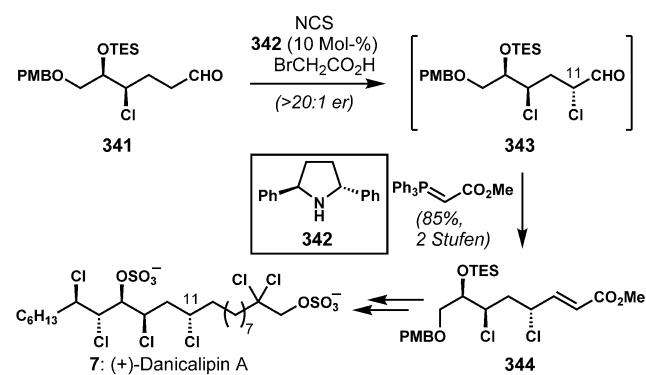
abgebildet). Schließlich berichteten Gagné und Mitarbeiter über eine faszinierende asymmetrische Platin-katalysierte formale Fluorcyclisierung (nicht abgebildet), die, wenn auch nicht direkt für die Naturstoffsynthese relevant, gut auf eine neue allgemeine Strategie für einen Zugang zu Terpenoiden mit halogeniertem A-Ring hinführen könnte.<sup>[128]</sup> Aufgrund der großen Anzahl an chlorierten und bromierten polycyclischen Terpenoid-Naturstoffen sind weiterhin enorme Bemühungen zur Entwicklung effizienter katalytischer und enantioselektiver Methoden für Halonium-induzierte Polycyclisierungen zu erwarten.

## 2.5. Enantioselektive $\alpha$ -Halogenierungen von Carbonylverbindungen

Die  $\alpha$ -Halogenierung von Carbonylverbindungen ist eine der am weitesten entwickelten Strategien zur Eingliederung von halogenierten Stereozentren in organische Moleküle unter Kontrolle der absoluten Konfiguration. Wie von Evans und Mitarbeitern beschrieben, boten auxiliarbasierte Methoden erstmals einen Weg zur Stereokontrolle in der  $\alpha$ -Halogenierung von Carbonsäurederivaten.<sup>[129]</sup> Lectka und Mitarbeitern gelang die enantioselektive Herstellung von  $\alpha$ -Chlor- oder Bromestern aus Säurechloriden mithilfe eines Lewis-basischen Cinchona-Katalysators.<sup>[130]</sup> Methoden für die katalytische asymmetrische  $\alpha$ -Halogenierung von  $\beta$ -Ketoestern und -phosphonaten mit chiralen Lewis-Säuren sind ebenfalls gut ausgearbeitet;<sup>[131]</sup> der Nutzen dieser Verbindungen in der Naturstoffsynthese liegt allerdings nicht klar auf der Hand: Naturstoffe mit halogenierten Stereozentren zwischen elektronenziehenden Gruppen sind selten, und die Transformation dieser Verbindungen in höherwertige Produkte unter Beibehaltung des Halogens und ohne Verlust an Stereochemie ist nicht trivial. Die enantioselektive Chlorierung von Enoxysilanen mit einem chiralen Chlorierungsreagens ergibt ebenfalls einfache  $\alpha$ -Chlorketone.<sup>[132]</sup> Nicht zuletzt lieferten die gewaltigen Fortschritte in der organokatalytischen asymmetrischen  $\alpha$ -Funktionalisierung von Aldehyden und Ketonen, die im letzten Jahrzehnt zu verzeichnen waren,<sup>[133]</sup> eine Vielzahl nützlicher Methoden für die Synthese enantiomerenangreicherter  $\alpha$ -Halogenaldehyde und  $\alpha$ -Halogenketone.<sup>[134]</sup>

Die Vielseitigkeit von  $\alpha$ -Halogenaldehyden und -ketonen als Synthesebausteine für heterocyclische Verbindungen wird seit langem geschätzt.<sup>[135]</sup> Dennoch kennt man bis heute erstaunlich wenige Anwendungen asymmetrischer  $\alpha$ -Halogenierungen von Carbonylverbindungen zur stereokontrollierten Synthese von halogenierten Naturstoffen. Stattdessen wurden diese Produkte eher als Bausteine genutzt, in denen das halogenierte Stereozentrum als Kontrollelement für weitere stereokontrollierte Reaktionen dient, oder für die stereospezifische Substitution des Halogenids zur Lösung anderer stereochemischer Problem, oder beidem. Da nun aber einfache organokatalytische Methoden zur Herstellung dieser Motive bequem verfügbar sind, kann man davon ausgehen, dass die Beziehung zwischen der Stereogenität von  $\alpha$ -Halogenaldehyden und -ketonen und Naturstoffen mit halogenierten Stereozentren künftig öfter hergestellt wird.

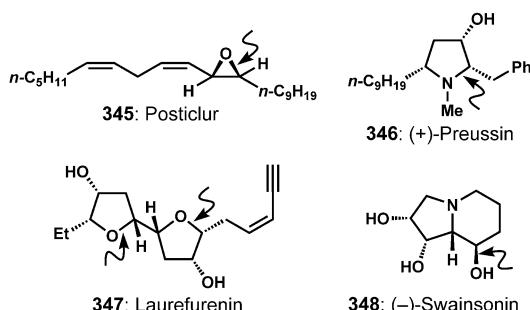
Umezawa, Matsuda und Mitarbeiter nutzten die von Jørgensen entwickelte enantioselektive  $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyden für ihre stereokontrollierte Synthese des Chlorsulfolipids Danicalipin A (7).<sup>[136]</sup> In dieser katalysatorkontrollierten diastereoselektiven Reaktion wurde der Aldehyd 341 in Gegenwart des Katalysators 342 mit *N*-Chlorsuccinimid und Bromessigsäure behandelt; der  $\alpha$ -Chloraldehyd wurde diastereomerenrein erzeugt (Schema 72). Das eher



**Schema 72.** Organokatalytische asymmetrische  $\alpha$ -Chlorierung eines Aldehyds in der Synthese von (+)-Danicalipin A.

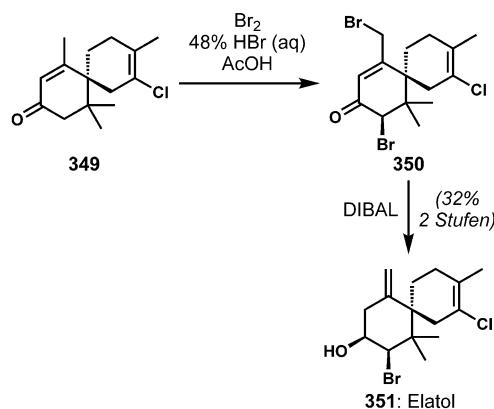
empfindliche Chloraldehyd-Intermediat wurde direkt durch eine Wittig-Reaktion im zweiten Schritt des Eintopfverfahrens in den entsprechenden ungesättigten Ester 344 umgewandelt. Strategisch betrachtet erlaubte die Durchführung einer katalysatorkontrollierten stereoselektiven Chlorierung die Einführung des Chlorids an C11 unabhängig von einer möglicherweise schwierigen „ferngesteuerten“ Stereokontrolle. Offenbar ist diese Arbeit das bis heute einzige Beispiel für die Anwendung einer asymmetrischen  $\alpha$ -Halogenierung einer Carbonylverbindung in der stereokontrollierten Synthese halogenierter Naturstoffe.<sup>[137]</sup>

Die von den Gruppen von MacMillan und Jørgensen entwickelten organokatalytischen asymmetrischen  $\alpha$ -Chlorierungen<sup>[138]</sup> wurden umfassend von Britton und Mitarbeitern für enantioselektive Synthesen mehrerer Naturstoffe genutzt, die keine Halogenatome enthalten (Abbildung 7).<sup>[4,139]</sup> In diesen Synthesen wurden alle Stereozentren über eine asymmetrische Induktion ausgehend von diesen einfach chlorierten Stereozentren aufgebaut; eine diastereokontrollierte nukleophile Addition an die  $\alpha$ -Halogenaldehyde war in allen Fällen der Schlüsselschritt. Da diese Chemie nicht zur Thematik dieses Aufsatzes gehört, führen wir lediglich eine kleine Auswahl an Naturstoffen auf, die von Britton und Mitarbeitern über eine Sequenz bestehend aus einer asymmetrischen  $\alpha$ -Chlorierung eines Aldehyds, einer diastereokontrollierten Addition an die Carbonylgruppe und einer intramolekularen Chloridsubstitution synthetisiert wurden. Die durch Substitution der chlorierten Stereozentren hergestellten Bindungen sind gekennzeichnet. Diese Reaktionen veranschaulichen die Vielseitigkeit von chlorierten Stereozentren, die sowohl als temporäre chirale Auxiliare als auch als Vorfäuser zu den C-O- oder C-N-Schlüsselbindungen von Bedeutung sind.



**Abbildung 7.** Naturstoffe, die über enantiomerenangereicherte  $\alpha$ -Chloraldehyd-Intermediate hergestellt wurden (die markierten Bindungen entstehen durch Substitution von Chlorid).

Ein faszinierendes Beispiel einer substratkontrollierten  $\alpha$ -Bromierung eines Ketons wurde von Stoltz und Mitarbeitern im Rahmen ihrer Synthese von Elatol (351) berichtet.<sup>[140]</sup> Die finale Sequenz in dieser Synthese umfasst die stereokontrollierte Einführung des ungewöhnlichen *cis*-Bromhydrins durch (Di-)Bromierung von 349 sowie eine ungewöhnliche Hydridreduktion von 350, die außerdem den exocyclischen Alkenrest des Naturstoffs liefert (Schema 73).



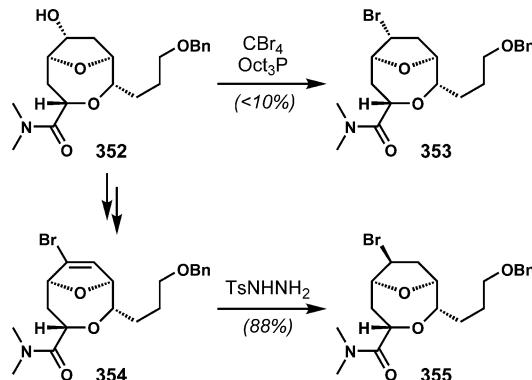
**Schema 73.** Herstellung des ungewöhnlichen *cis*-Bromhydrin-Motivs von Elatol durch  $\alpha$ -Bromierung und Reduktion eines Ketons.

## 2.6. Umwandlung von Alkenylhalogeniden in halogenierte Stereozentren

Geometrisch definierte Halogenalkene können als vielseitige Ausgangsmaterialien für die stereoselektive Bildung halogenierter Stereozentren durch verschiedene stereospezifische Funktionalisierungen von Alkenen dienen. Die Reaktionstypen, die in der Naturstoffsynthese eingesetzt wurden, sind die Reduktion und die Cycloaddition von Alkenen, außerdem gibt es ein Beispiel für eine Cyclisierung eines chlorierten Enoxysilans. Es ist wahrscheinlich, dass auf diesem Gebiet weiterhin bedeutende Fortschritte erzielt werden.

### 2.6.1. Hydrierung von Halogenalkenen

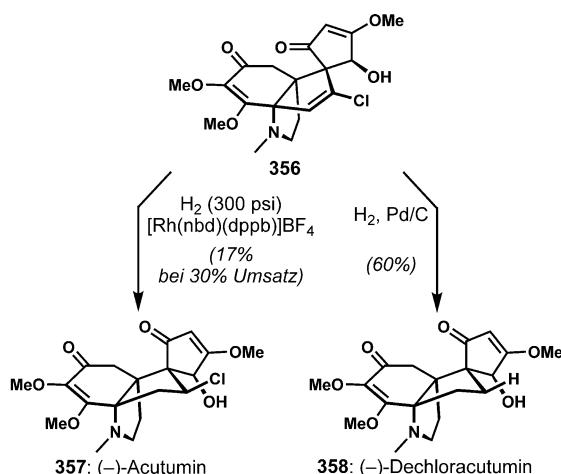
Bei der Hydrierung von Halogenalkenen handelt es sich um eine der einfachsten und direktesten Methoden zur Installation von Stereozentren mit sekundären Halogeniden. In der Synthese von (+)-Isolaureatin (227) nutzten Kim und Mitarbeiter ein Diimid zur Reduktion des cyclischen Bromalken-Intermediats 354 und installierten so das sekundäre Bromid am bicyclischen Strukturelement (Schema 74).<sup>[141]</sup>



**Schema 74.** Diastereokontrollierte Reduktion eines Alkenylbromids zur Einführung eines bromierten Stereozentrums.

Diese Strategie war besonders logisch, da sich das Bromatom an der sterisch weniger gehinderten konkaven Seite des verbrückten bicyclischen Systems befindet. Bromierungen durch  $S_N2$ -Substitution einer aktivierten Hydroxygruppe oder durch elektrophile Hydrobromierung eines Alkens würden einen Angriff des Broms von der konkaven Seite erfordern. Während die Deoxybromierung des sekundären Alkohols 352 das sekundäre Bromid 353 in niedriger Ausbeute unter Retention der Konfiguration ergab, wurde das gewünschte Bromid 355 über eine Diimid-Reduktion des Alkenylbromids 354 von der weniger gehinderten konvexen Seite erhalten.

Der Ansatz der Hydrierung von Alkenylhalogeniden diente als strategischer Schlüsselschritt in der Synthese von (–)-Acutumin (357, Schema 75) von Herzon und Mitarbeitern.<sup>[142]</sup> Das sekundäre Chlorid wurde im letzten Schritt der Synthese über eine Rhodium-katalysierte homogene Hydrierung des Chloralkenvorläufers Dehydroacutumin (356) mit Wasserstoffgas unter hohem Druck eingeführt. Der Naturstoff wurde diastereomerrein isoliert, was wahrscheinlich dem dirigierenden Effekt der benachbarten Amino- oder Hydroxygruppe durch Koordination an den Katalysator zu verdanken war. Allerdings musste die Hydrierung bei niedrigem Umsatz abgebrochen werden, da bei höheren Umsätzen die Dechlorierung des Produkts problematisch wurde. Mit verschiedenen heterogenen Katalysatoren wurde ausschließlich das überreduzierte Produkt Dechloracutumin (358) erhalten. Vor kurzem entwickelten Herzon und Mitarbeiter neue Bedingungen für die Hydrierung von Halogenalkenen (F, Cl, Br, I) mit einem Cobaltkatalysator und demonstrierten, dass die problematische Dehalogenierung damit unterdrückt werden kann.<sup>[143]</sup> Es ist zu erwarten, dass



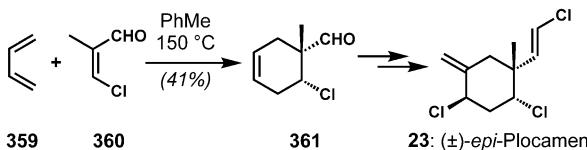
**Schema 75.** Homogene Hydrierungen eines Alkenylchlorids als letzter Schritt einer Synthese von Acutumin.

diese Methode für die substratkontrollierte Reduktion von Alkenylhalogeniden in der Naturstoffsynthese Bedeutung erlangen wird.

#### 2.6.2. Diels-Alder-Cycloadditionen halogenierter Diene oder Dienophile

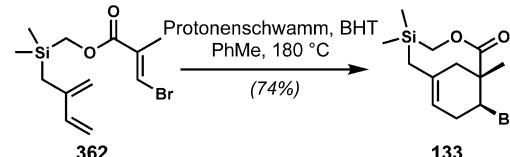
Halogenierte Stereozentren in cyclischen Verbindungen können außerdem über Cycloadditionen von Alkenylhalogeniden aufgebaut werden. Nachdem Corey und Mitarbeiter die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines  $\beta$ -Chlor-dienophils für die Synthese von Gibberellinsäure (die das Chlorid nicht behält) beschrieben hatten<sup>[144]</sup> wurde dieser Ansatz mehrfach zur Synthese halogenierter Naturstoffe genutzt. Williard und Mitarbeiter erforschten erstmals die Diels-Alder-Reaktionen  $\beta$ -halogenierter Dienophile zur Synthese cyclischer polyhalogenierter Naturstoffe aus den Rotalgen der Gattung *Plocamium*.<sup>[145]</sup> Beispielsweise wurde das Strukturelement von *epi*-Plocamen (**23**) stereoselektiv über die Cycloaddition von Butadien (**359**) und *Z*- $\beta$ -Chlormethacrolein (**360**) gebildet (Schema 76). Leider konnte die Methode nicht verallgemeinert werden, da Cycloadditionen substituierter Diene mit niedriger Regio- und Stereoselektivität ablaufen und nicht trennbare Produktgemische ergeben.

Die problematische Regiochemie, die mit diesem Ansatz verbunden ist, ließ sich unter Kontrolle bringen, indem die Cycloaddition mithilfe einer temporären Silanverknüpfung zwischen dem Dien und dem Dienophil in eine intramole-



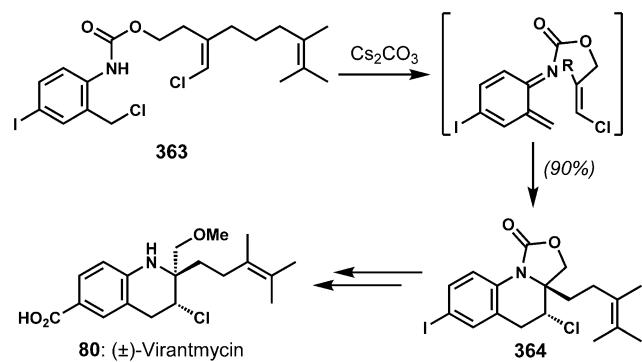
**Schema 76.** Diels-Alder-Cycloaddition mit einem chlorierten Dienophil zum Aufbau einer wichtigen stereochemischen Verknüpfung in *epi*-Plocamen.

kulare Reaktion umgewandelt wurde. Ausgehend von dem unsymmetrisch substituierten acyclischen Silan **362** gelang Shea und Mitarbeitern die Synthese des Brückenkopfsilans **133** (Schema 77), das anschließend dichloriert und in drei weiteren Schritten zu einem Plocamium-Monoterpenoid umgewandelt wurde (siehe Schema 25).<sup>[52]</sup>



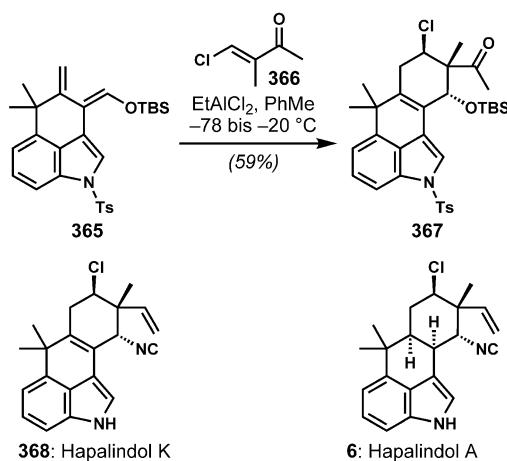
**Schema 77.** Strategie über eine temporäre Verknüpfung zur Steuerung der Regiochemie der Diels-Alder-Cycloaddition eines  $\beta$ -Brom-methacrylates.

In einer weiteren Studie verwendeten Corey und Mitarbeiter die Methode der intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition zum Aufbau des chlorierten Stereozentrums von  $(\pm)$ -Virantmycin (**80**) (Schema 78).<sup>[145]</sup> Die Behandlung von **363** mit Base führte zur Bildung eines *o*-Azaxylylen-Intermediats,<sup>[146]</sup> das in einer intramolekularen [4+2]-Cycloaddition zu **364** reagierte, wodurch die korrekte Beziehung zwischen den beiden Stereozentren des Naturstoffs installiert wurde.



**Schema 78.** Intramolekulare Cycloaddition zum Aufbau des tertiären  $\alpha$ -Chlorcarbinolamin-Motivs von Virantmycin.

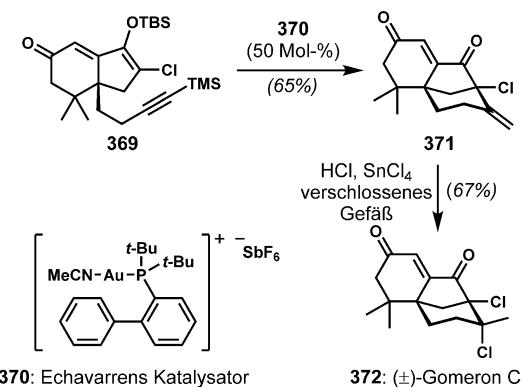
Mehrere Mitglieder der Hapalindol-Familie weisen sekundäre Chloride mit benachbarten quartären Stereozentren auf; das Motiv ist auch in mehreren Welwitindolinon-Alkaloiden vorzufinden (siehe **93**, Schema 16, und **251**, Schema 52). Johnston und Mitarbeiter synthetisierten die Hapalindole K (**368**) und A (**6**) über eine Diels-Alder-Cycloaddition von zwei hochsubstituierten Reaktionspartnern, dem trisubstituierten Dien **365** und dem  $\beta$ -Chlor- $\alpha$ -methyl-enon **366** (Schema 79).<sup>[147]</sup> Mit der passenden Lewis-Säure verlief diese anspruchsvolle Cycloaddition in guter Ausbeute zum *endo*-Produkt (bezogen auf die Ketofunktion).



**Schema 79.** Anspruchsvolle Cycloaddition zum Aufbau eines zentralen vicinalen stereochemischen Motivs der Hapalindole A und K.

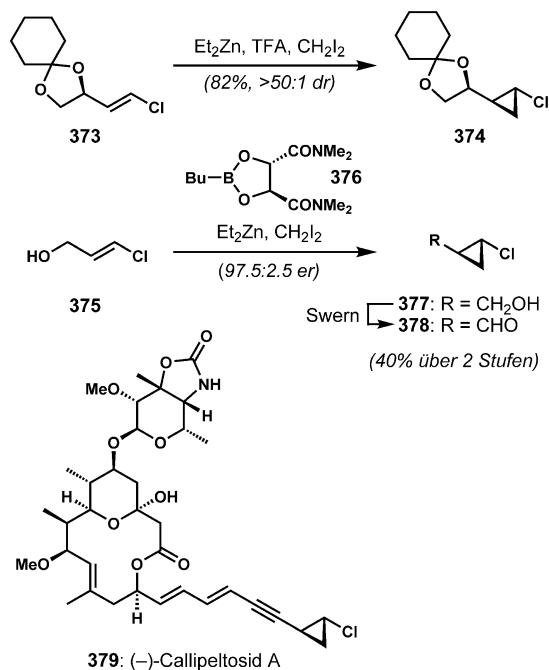
### 2.6.3. Andere Cycloadditionen oder Cyclisierungen mit Halogenalkenen

Wie im vorigen Abschnitt gezeigt, können halogenierte Kohlenstoffstereozentren über C-C-Kupplungen von Halogenalkenen gebildet werden. Eine geschickte Anwendung dieser Reaktivität findet sich bei Carreira und Mitarbeitern beim Aufbau eines der beiden benachbarten tertiären Chloride in Gomeron C (372) (Schema 80).<sup>[148]</sup> Die Conia-En-



**Schema 80.** Synthese von Gomeron C über die Gold-katalysierte Conia-En-Cyclisierung eines chlorierten Enoxsilans.

Reaktion eines chlorierten Enoxsilans **369** in Gegenwart von Echavarrens Katalysator (**370**)<sup>[149]</sup> ermöglichte die gleichzeitige Bildung des verbrückten tertiären Chlorids und des bicyclischen Gerüsts. Die anschließende Hydrochlorierung des elektronenarmen exocyclischen Alkens erforderte harsche Reaktionsbedingungen mit einem Überschuss an Zinntetrachlorid.<sup>[150]</sup> Die Addition des Chlorids von der weniger gehinderten *exo*-Seite ergab das gewünschte axiale Chlorid des Naturstoffs. Diese zweistufige Sequenz ist eine raffinierte Lösung für den gleichzeitigen Aufbau der vicinalen chlorierten tertiären Stereozentren und des verbrückten Ringsystems.



**Schema 81.** Synthese der enantiomerenangereicherten Chlorcyclopropane von Callipeltosid A.

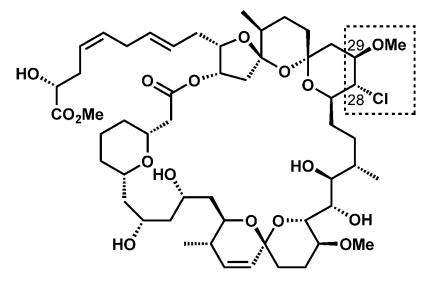
Die *trans*-Chlorcyclopropan-Einheit von Callipeltosid A (**379**) wurde von vielen Forschungsgruppen über verschiedene Ansätze synthetisiert. Stereoselektive und stereospezifische Cyclopropanierungen von *E*-Chloralkenen sind ein direkter Weg zum Aufbau der vicinalen Stereozentren (Schema 81). Evans und Mitarbeiter entwickelten eine diastereoselektive Cyclopropanierung des von D-Mannitol abgeleiteten chiralen *E*-Chloralkens **373**.<sup>[151]</sup> Obwohl dieses Chloralken unter den Standardbedingungen einer Simmons-Smith-Reaktion kaum reaktiv war, konnte das hochreaktive Reagentiensystem von Shi mit Trifluoressigsäure erfolgreich zur Bildung von **374** in diastereomerreiner Form und in hoher Ausbeute eingesetzt werden.<sup>[152]</sup> Die Gruppen von Paterson<sup>[153]</sup> und Panek<sup>[154]</sup> beschrieben Anwendungen der von Charette und Mitarbeitern entwickelten enantioselektiven Variante der Simmons-Smith-Cyclopropanierung.<sup>[155]</sup> In Gegenwart des (*S,S*)-Dioxaborolan-Liganden **376** wurde aus dem Chlorallylalkohol (**375**) mit hoher Enantioselektivität das *trans*-Chlorcyclopropylmethanol (**377**) erzeugt.

Im Rahmen der Halomon-Synthese von Mioskowski und Mitarbeitern wurde eine Claisen-Umlagerung eines chlorierten Allylether verwandt; allerdings dirigierte diese Reaktion nicht die Bildung des neuen chlorsubstituierten Stereozentrums.<sup>[57a]</sup> Sigmatrope Umlagerungen von chlorierten Alken-Substraten sind vielversprechende Strategien für die stereo-kontrollierte Synthese bestimmter halogenierter Naturstoffe, diese Reaktivität wurde bisher jedoch wenig erforscht.

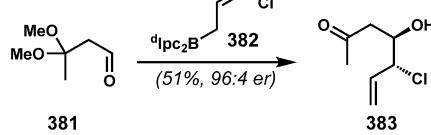
### 2.6.4. Nukleophile Halogenallylierung von Carbonylverbindungen

Die Verwendung von terminal halogensubstituierten Allylmetallreagentien bietet eine leistungsstarke Methode

zur stereokontrollierten Einführung halogenierter Stereozentren, von der in der Synthese halogenierter Naturstoffe bisher jedoch wenig Gebrauch gemacht wurde. Das überzeugendste Beispiel stammt aus der Synthese der Spirastrellolide (siehe den Spirastrellolid-A-Methylester, **380**, Schema 82). In den Synthesen der Gruppen von Paterson<sup>[156]</sup> und Fürstner<sup>[157]</sup> wird die Oehlschlager-Chlorallylborierung<sup>[158]</sup> – eine Variante der asymmetrischen Brown-Allylborierung – zur effektiven Einführung der Stereozentren an C28 und C29 genutzt, einschließlich der Bildung des chlorsubstituierten Schlüsselstrukturelementen. Der einfache Aldehyd **381** reagierte mit dem chiralen Chlorallylboran **382** mit nahezu vollständiger Diastereoselektivität und hoher Enantioselektivität zu dem Baustein **383**; das Acetal wurde unter den Aufarbeitungsbedingungen gespalten.<sup>[156a]</sup> Die Tatsache, dass diese Reaktion die Synthese eines derartig komplexen Zielmoleküls unterstützen konnte, spricht für ihre Robustheit. Eine verwandte Bromallylaluminierung, in der das Bromid letztendlich über ein Epoxid-Intermediat zu einem Chlorid umgewandelt wurde, kam in den Synthesen der Chlorsulfolipide von Vanderwal und Mitarbeitern zum Einsatz.<sup>[46]</sup>



**380:** Spirastrellolid-A-methylester

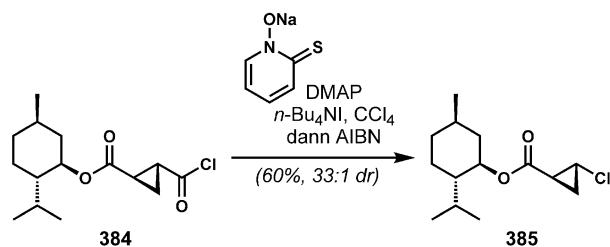


**Schema 82.** Asymmetrische Chlorallylborierung in der Synthese der Spirastrellolide.

## 2.7. Radikalische Prozesse

### 2.7.1. Radikalische Halogen-decarboxylierung

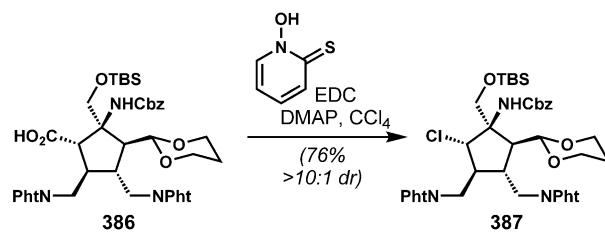
Eine substratkontrollierte diastereoselektive radikalische Halogenierung kann insbesondere für konformativ starre cyclische Substrate eine nützliche Strategie darstellen. Beispielsweise wurde das Chloratom von Callipeltosid A (**379**) mithilfe dieser Reaktion auf hochdiastereoselektive Weise am Cyclopropanring eingeführt. Trost und Mitarbeiter entwickelten ein zweistufiges Eintopfverfahren bestehend aus einer Barton-Decarboxylierung und einer Chlorierung (die Barton-Version der Hunsdiecker-Reaktion)<sup>[159]</sup> für die stereoselektive Umwandlung eines chiralen Acylchlorids **384** in das entsprechende *trans*-Cyclopropylchlorid **385** (Schema 83).<sup>[160]</sup> Vermutlich beeinflusst das zur stereokon-



**Schema 83.** Stereokontrollierte Hunsdiecker-Chlorierung mithilfe eines Barton-Esters in der Synthese des Chlorcycloproans von Callipeltosid A.

trollierten Bildung des Cycloproans notwendige Menthol-Auxiliar das stereochemische Ergebnis der Chlorierung nur geringfügig, und die größte Rolle spielt wahrscheinlich die bevorzugte Eingliederung des Chlors in *trans*-Stellung zum Ester.

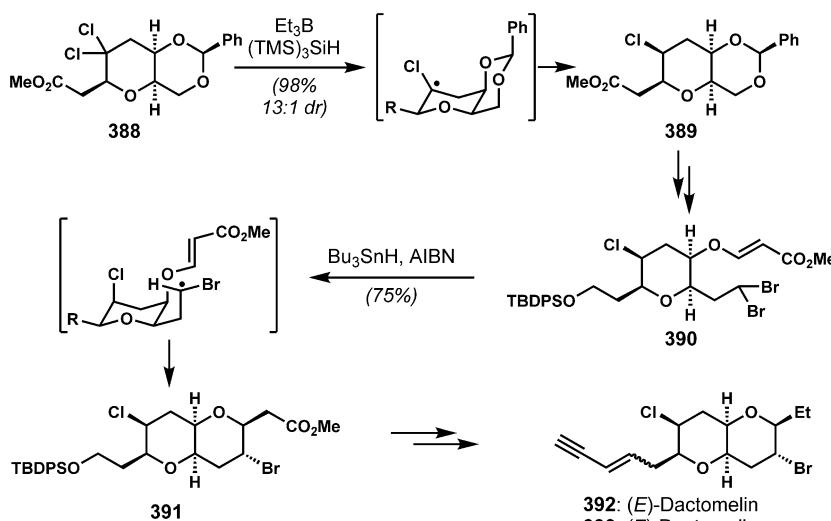
Die Chemie der Barton-Chlordecarboxylierung war in deutlich komplexeren Synthesen ebenso effektiv. Im Verlauf der enantioselektiven Synthese der Cyclopentaneinheit der Axinellamine (**243** und **244**) von Carreira und Mitarbeitern<sup>[161]</sup> gelang die diastereoselektive Chlorierung des hochfunktionalisierten Cyclopentans **386** mithilfe des Barton-Verfahrens zum sterisch gehinderten sekundären Chlorid **387** (Schema 84). Interessanterweise fand nach der Bildung des Barton-Esters in sauerstofffreiem  $\text{CCl}_4$  eine spontane Decarboxylierung und Chlorierung statt, ohne einen zusätzlichen Initiator zu erfordern.



**Schema 84.** Barton-Chlordecarboxylierung in Studien zur Synthese von Axinellaminen.

### 2.7.2. Radikalische Verfahren zur Dehalogenierung und Cyclisierung von gem-Dihalogeniden

Andere radikalische Reaktionen wie die Dehalogenierung und die Cyclisierung wurden ebenfalls erfolgreich in der stereoselektiven Synthese halogenierter organischer Verbindungen eingesetzt. Diese sterisch kontrollierten Ansätze wurden strategisch von Lee und Mitarbeitern für den stereoselektiven Einbau von sekundären Halogenzentren in Dactomelynen (**392** und **393**) verwendet (Schema 85).<sup>[162]</sup> Da sich der axiale Chlorsubstituent an der sterisch stärker gehinderten Position befinden muss, ist eine radikalische Dehalogenierung eines *gem*-Dichloridvorläufers wie **388** perfekt für einen Wasserstofftransfer von der weniger gehinderten Seite geeignet. Während verschiedene Zinnhydridreagentien



**Schema 85.** Synthese der Dactomelyne mit radikalischen Dechlorierungs- und Cyclisierungsschritten.

wenig selektiv die Dechlorierung bewirkten und ein Diastereomerengemisch ergaben, lieferte Tris(trimethylsilyl)silan in Kombination mit Triethylboran erfolgreich mit hoher Ausbeute und Diastereoselektivität das gewünschte Produkt **389**.<sup>[163]</sup> Der äquatoriale Bromsubstituent wurde über eine radikalische Cyclisierung eingeführt, in der die sterische Wechselwirkung am Brom minimiert ist. Demzufolge wurde unter den Bedingungen einer Tributylzinnhydrid-vermittelten radikalischen Cyclisierung ausschließlich das gewünschte Brompyran **391** produziert.

### 3. Zusammenfassung und neue Richtungen

Die Natur bietet eine Fülle an faszinierenden und komplexen Halogenierungsmechanismen, die Synthesechemikern als Inspirationsquelle dienen und bereits zu beeindruckenden Fortschritten in der Synthese geführt haben. Aus unserer Übersicht über die Methoden und Strategien zur Einführung halogenierter Sterozentren im Zusammenhang mit der Naturstoffsynthese geht dennoch hervor, dass noch viel Raum für zukünftige Errungenschaften bleibt. Reaktionen, die von großem Nutzen wären und die Synthesechemie grundlegend voranbringen würden, sind: 1) allgemeine enantioselektive Halogenierungsreaktionen von Alkenen, 2) asymmetrische Reduktionen von Halogenalkenen, 3) direkte diastereoselektive oder enantioselektive C-H-Halogenierungen und 4) allgemeine enantioselektive Halonium-induzierte kationische Cyclisierungen. Beispiele für Reaktionstypen, die zwar bekannt sind, aber unseres Wissens bisher nicht in der Synthese von halogenierten Naturstoffen eingesetzt wurden, sind radikalische Atomtransfercyclisierungen, die radikalische C-H-Halogenierung und die Hydrohalogenierung von Alkenen über radikalische Mechanismen. Sicherlich wird es noch viele weitere beeindruckende Erfolge in der Synthese halogenierter Naturstoff geben.

### Anmerkung bei der Fahnenkorrektur:

Während der Drucklegung dieses Manuskripts sind mehrere wichtige und relevante Arbeiten erschienen: 1) Burns und Mitarbeiter nutzten ihre enantioselektive Interhalogenierung von Allylalkoholen in der Synthese mehrerer Naturstoffe,<sup>[164]</sup> 2) Denmark und Mitarbeiter untersuchten nochmals die asymmetrische Dibromierung nach Henry und fanden, dass die Enantioselektivität des Prozesses nicht reproduziert werden kann,<sup>[165]</sup> 3) Carreira und Mitarbeiter berichteten über eine neue stereokontrollierte Synthese von Danicalipin A;<sup>[166]</sup> und 4) Alexanian, Vanderwal und Mitarbeiter nutzten eine regio- und stereokontrollierte radikalische C-H-Chlorierung in einer kurzen Semisynthese von Chlorlissoclimid.<sup>[167]</sup>

### Danksagung

Wir danken den U.S. National Institutes of Health für finanzielle Förderung (Grant GM-086483). Außerdem bedanken wir uns für Unterstützung beim Vortitelbild durch Carl Vogel (Konzept), Sunjoo Hwang (erster Entwurf) und Eunju Choi (Endfassung).

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4396–4434  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4470–4510

- [1] a) G. W. Gribble, *Environ. Chem.* **2015**, *12*, 396–405; b) „Occurrence of Halogenated Alkaloids“: G. W. Gribble in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 71 (Hrsg.: H.-J. Knölker), Academic Press, Amsterdam, **2012**, Kap. 1; c) „Naturally Occurring Organohalogen Compounds. A Comprehensive Update“: G. W. Gribble, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2010**, *91*, 1–613; d) G. W. Gribble, *Chemosphere* **2003**, *52*, 289–297.
- [2] G. W. Gribble, persönliche Mitteilung.
- [3] a) G. W. Gribble, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4044–4136; b) Z. Xu, Z. Yang, Y. Liu, Y. Lu, K. Chen, W. Zhu, *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 69–78; c) R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger, F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1363–1388; d) Y. Lu, Y. Liu, Z. Xu, H. Li, H. Liu, W. Zhu, *Expert Opin. Drug Discovery* **2012**, *7*, 375–383; e) M. Z. Hernandes, S. M. T. Cavalcanti, D. R. M. Moreira, W. F. de Azevedo, Jr., A. C. L. Leite, *Curr. Drug Targets* **2010**, *11*, 303–314; f) Y. Lu, T. Shi, Y. Wang, H. Yang, X. Yan, X. Luo, H. Jiang, W. Zhu, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2854–2862; g) C. M. Harris, R. Kannan, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6652–6658.
- [4] S. D. Halperin, R. Britton, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1702–1705.
- [5] a) C. S. Neumann, D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 99–109; b) D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 553–560; c) F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3364–3378; d) K.-H. van Pee, S. Unversucht, *Chemosphere* **2003**, *52*, 299–312.
- [6] a) C. Leblanc, H. Vilter, J.-B. Fournier, L. Delage, P. Potin, E. Rebuffet, G. Michel, P. L. Solari, M. C. Feiters, M. Czjzek,

- Coord. Chem. Rev.* **2015**, *301*–*302*, 134–136; b) A. Butler, M. Sandy, *Nature* **2009**, *460*, 848–854; c) J. M. Winter, B. S. Moore, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 18577–18581; d) A. Butler, J. N. Carter-Franklin, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 180–188; e) A. Butler, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 17–35; f) A. Butler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 279–285; g) K.-H. van Pee, *Annu. Rev. Microbiol.* **1996**, *50*, 375–399; h) A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [7] a) L. C. Blasiak, F. H. Vaillancourt, C. T. Walsh, C. L. Drennan, *Nature* **2006**, *440*, 368–371; b) D. P. Galonić, F. H. Vaillancourt, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3900–3901; c) F. H. Vaillancourt, J. Yin, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 10111–10116; d) F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. E. O'Connor, C. T. Walsh, *Nature* **2005**, *436*, 1191–1194.
- [8] M. L. Hillwig, X. Liu, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 921–923.
- [9] a) E. I. Mercer, C. L. Davies, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1607–1610; b) E. I. Mercer, C. L. Davies, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1545–1548; c) E. I. Mercer, C. L. Davies, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 457–462; d) C. L. Mooney, E. M. Mahoney, M. Pousada, T. H. Haines, *Biochemistry* **1972**, *11*, 4839–4844; e) C. L. Mooney, T. H. Haines, *Biochemistry* **1973**, *12*, 4469–4472.
- [10] D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 15–25.
- [11] A. Fukuzawa, H. Sato, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4303–4306.
- [12] D. Kim, I. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 415–416.
- [13] D. H. R. Barton, E. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 370–374.
- [14] P. G. Williard, S. E. De Laszlo, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3738–3749.
- [15] K. S. Feldman, C. C. Mecham, L. Nader, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4011–4012.
- [16] T. A. Giese, K. D. Hutchinson, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2468–2477.
- [17] a) M. T. Crimmins, K. A. Emmitt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1533–1534; b) M. T. Crimmins, K. A. Emmitt, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1817–1834.
- [18] J. Wang, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3703–3706.
- [19] J. Park, B. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4726–4728; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4810–4812.
- [20] a) N. G. Anderson, D. A. Lust, K. A. Colapret, J. H. Simpson, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7955–7958; b) I. Galynker, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4461–4464.
- [21] W. Jeong, M. J. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Kim, K. J. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 752–756; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 764–768.
- [22] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807; b) D. Moore, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855–1857.
- [23] J. Boukouvalas, M. Pouliot, J. Robichaud, S. MacNeil, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3597–3599.
- [24] C. Bonini, G. Righi, *Synthesis* **1994**, 225–238.
- [25] M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557–1560.
- [26] a) L.-x. Gao, A. Murai, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 357–358; b) L.-x. Gao, A. Murai, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1503–1504; c) L.-x. Gao, H. Saitoh, F. Feng, A. Murai, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1787–1790; d) L.-x. Gao, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4349–4352.
- [27] Y. E. Raifeld, A. A. Nikitenko, B. M. Arshava, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1083–1084.
- [28] C. Nilewski, N. R. Deprez, T. C. Fessard, D. B. Li, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7940–7943; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8087–8091.
- [29] L. E. Overman, A. S. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248–2256.
- [30] D. Berger, L. E. Overman, P. A. Renhowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9305–9306.
- [31] C. Nilewski, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Nature* **2009**, *457*, 573–576.
- [32] D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. Pereira, W. H. Gerwick, T. H. Haines, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7570–7572.
- [33] A. Shemet, D. Sarlah, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1878–1881.
- [34] T. Fukuyama, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3125–3126.
- [35] a) M. L. Hill, R. A. Raphael, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1293–1296; b) M. L. Hill, R. A. Raphael, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4587–4594.
- [36] Y. Morimoto, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10631–10652.
- [37] S. Hanessian, J. R. Del Valle, Y. Xue, N. Blomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10491–10495.
- [38] K. Miyashita, A. Tanaka, H. Shintaku, C. Iwata, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1395–1406.
- [39] T. G. Squires, W. W. Schmidt, C. S. McCandlish, Jr., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 134–136.
- [40] N. A. Weires, E. D. Styduhar, E. L. Baker, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14710–14713.
- [41] V. Bhat, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9705–9707.
- [42] L. Cleary, J. Pitzen, J. A. Brailsford, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4460–4463.
- [43] a) A. D. Borthwick, D. J. Curry, A. Poynton, W. B. Whalley, J. W. Hooper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2435–2444; b) M. Koreeda, R. Gopalaswamy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10595–10596.
- [44] G. M. Shibuya, J. S. Kanady, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12514–12518.
- [45] D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. R. Pereira, W. H. Gerwick, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2542–2543.
- [46] a) W.-j. Chung, J. S. Carlson, D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10052–10055; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10236–10239; b) W.-j. Chung, J. S. Carlson, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2226–2241.
- [47] T. Yoshimitsu, N. Fukumoto, R. Nakatani, N. Kojima, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5425–5437.
- [48] I. E. Markó, P. R. Richardson, M. Bailey, A. R. Maguire, N. Coughlan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2339–2342.
- [49] S. S. Tartakoff, C. D. Vanderwal, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1458–1461.
- [50] C. V. Vogel, H. Pietraszkiewicz, O. M. Sabry, W. H. Gerwick, F. A. Valeriote, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12205–12209; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12401–12405.
- [51] T. Sotokawa, T. Noda, S. Pi, M. Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3430–3432; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3572–3574.
- [52] J. M. Whitney, J. S. Parnes, K. J. Shea, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8962–8963.
- [53] T. Yoshimitsu, N. Fukumoto, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 696–702.
- [54] a) N. Iranpoor, H. Firouzabadi, R. Azadi, F. Ebrahimzadeh, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 69–75; für eine katalytische Variante mit  $(COCl)_2$  siehe: b) R. M. Denton, X. Tang, A. Przeslak, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4678–4681.
- [55] T. Yoshimitsu, R. Nakatani, A. Kobayashi, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 908–911.
- [56] a) D. J. Faulkner, *Pure Appl. Chem.* **1976**, *48*, 25–28; b) D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1421–1443.
- [57] a) T. Schlama, R. Baati, V. Gouverneur, A. Valleix, J. R. Falck, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2085–2087; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2226–2228; Siehe auch b) M. E. Jung, M. H. Parker, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7094–7095.
- [58] Y. Morimoto, T. Okita, M. Takaishi, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1132–1135; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1150–1153.

- [59] A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, G. Katsigras, P. Lorenzi, U. Trivedi, S. Tracz, A. Hartman, J. A. Miller, P. M. Henry, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 439–441.
- [60] A. El-Qisairi, O. Hamed, P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2790–2791.
- [61] K. C. Nicolaou, N. L. Simmons, Y. Ying, P. M. Heretsch, J. S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8134–8137.
- [62] S. A. Snyder, Z.-Y. Tang, R. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5744–5745.
- [63] T. R. Kelly, A. Whiting, N. S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510–3512.
- [64] D. X. Hu, G. M. Shibuya, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12960–12963.
- [65] D. X. Hu, F. J. Seidl, C. Bucher, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3795–3798.
- [66] A. J. Cresswell, S. T.-C. Eey, S. E. Denmark, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 146–152.
- [67] a) T. Kato, I. Ichinose, T. Hosogai, Y. Kitahara, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 1187–1190; Siehe auch: b) P. C. Ting, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2668–2671.
- [68] a) M. Hashimoto, T. Kan, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5665–5668; b) M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1143–1144; c) M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088–5107.
- [69] a) E. J. Corey, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3171–3174; für eine ähnliche Studie mit NBS siehe: b) C. A. Broka, Y. T. Lin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5876–5885.
- [70] a) I. C. González, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 319–322; b) I. C. González, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099–9108.
- [71] a) C. E. Tonn, J. M. Palazón, C. Ruiz-Pérez, M. L. Rodriguez, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3149–3152; b) T. Martín, M. A. Soler, J. M. Betancort, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1570–1571.
- [72] a) M. E. Jung, W. Lew, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1347–1349; b) M. E. Jung, D. C. D'Amico, W. Lew, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 923–926; c) M. E. Jung, B. T. Fahr, D. C. D'Amico, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2982–2987.
- [73] a) Y. Morimoto, Y. Nishikawa, M. Takaishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5806–5807; b) Y. Morimoto, H. Yata, Y. Nishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6481–6484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 6601–6604.
- [74] a) G. Rousseau, F. Homsi, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 453–461; b) C. Mendès, S. Renard, M. Rofoo, M.-C. Roux, G. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 463–471.
- [75] A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takasugi, M. Nakamura, M. Tamura, A. Murai, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 2307–2310.
- [76] a) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, W. Sattler, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15898–15901; für eine ähnliche Iodcyclisierung unter Ringerweiterung siehe: b) H. Fujioka, H. Kitagawa, Y. Nagatomi, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7309–7315.
- [77] a) D. C. Braddock, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6055–6058; b) D. C. Braddock, D. S. Millan, Y. Pérez-Fuertes, R. H. Pouwer, R. N. Sheppard, S. Solanki, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1835–1841; für eine ähnliche Strategie mit einer Selen-induzierten Ringerweiterung siehe: c) B. Kim, M. Lee, M. J. Kim, H. Lee, S. Kim, D. Kim, M. Koh, S. B. Park, K. J. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16807–16811.
- [78] a) S. A. Snyder, D. S. Treitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899–7903; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8039–8043; b) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14303–14314; c) S. A. Snyder, D. S. Treitler, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 54–69.
- [79] a) A. J. Bennet, R. S. Brown, R. E. D. McClung, M. Klobukowski, G. H. M. Aarts, B. D. Santarsiero, G. Bellucci, R. Bianchini, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8532–8534; b) R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7663–7678.
- [80] S. A. Snyder, A. P. Brucks, D. S. Treitler, I. Moga, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17714–17721.
- [81] S. Baek, H. Jo, H. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Kim, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 75–77.
- [82] H. Kim, W. J. Choi, J. Jung, S. Kim, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10238–10240.
- [83] J. Ishihara, Y. Shimada, N. Kanoh, Y. Takasugi, A. Fukuzawa, A. Murai, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8371–8382.
- [84] M. Sugimoto, T. Suzuki, H. Hagiwara, T. Hoshi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1109–1112.
- [85] S. Keshipeddy, I. Martínez, B. F. Castillo II, M. D. Morton, A. R. Howell, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7883–7890.
- [86] A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takaya, H. Fukui, T. Masamune, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3665–3668.
- [87] F. Bravo, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4487–4489.
- [88] A. Zakarian, A. Batch, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822–7824.
- [89] J. Tanuwidjaja, S.-S. Ng, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12084–12085.
- [90] a) A. S. Dilley, D. Romo, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1535–1538; b) P. J. Dransfield, S. Wang, A. Dilley, D. Romo, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1679–1682; c) P. J. Dransfield, A. S. Dilley, S. Wang, D. Romo, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5223–5247; d) S. Wang, A. S. Dilley, K. G. Poullennec, D. Romo, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7155–7161.
- [91] a) S. Su, R. A. Rodriguez, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13922–13925; b) R. A. Rodriguez, C.-M. Pan, Y. Yabe, Y. Kawamata, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6908–6911; c) R. A. Rodriguez, D. B. Steed, Y. Kawamata, S. Su, P. A. Smith, T. C. Steed, F. E. Romesberg, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15403–15413.
- [92] Z.-L. Song, C.-A. Fan, Y.-Q. Tu, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7523–7556.
- [93] a) S. E. Reisman, J. M. Ready, A. Hasuoka, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1448–1449; b) S. E. Reisman, J. M. Ready, M. M. Weiss, A. Hasuoka, M. Hirata, K. Tamaki, T. V. Ovaska, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2087–2100.
- [94] D. C. Braddock, R. Bhuva, Y. Pérez-Fuertes, R. Pouwer, C. A. Roberts, A. Ruggiero, E. S. E. Stokes, A. J. P. White, *Chem. Commun.* **2008**, 1419–1421.
- [95] M. T. Crimmins, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5473–5476.
- [96] P. A. Evans, V. S. Murthy, J. D. Roseman, A. L. Rheingold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3175–3177; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3370–3372.
- [97] C. Sabot, D. Bérard, S. Canesi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4629–4632.
- [98] J. B. Werness, W. Tang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3664–3666.
- [99] a) W. Zhang, H. Xu, H. Xu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3832–3833; b) W. Zhang, S. Zheng, N. Liu, J. B. Werness, I. A. Guzei, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3664–3665.
- [100] a) R. S. Brown, R. W. Nagorski, A. J. Bennet, R. E. D. McClung, G. H. M. Aarts, M. Klobukowski, R. McDonald, B. D. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2448–2456; b) A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 962–968; c) R. S. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 131–137.
- [101] S. E. Denmark, M. T. Burk, A. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1232–1233.
- [102] a) A. Castellanos, S. P. Fletcher, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5766–5776; b) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27–40; c) C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Synlett* **2011**, 1335–1339; d) U. Hennecke, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 456–465; e) S. E. Denmark, W. E. Kuester, M. T. Burk,

- Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938–10953; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11098–11113; f) S. R. Chemler, M. T. Bovino, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1076–1091; g) C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7985–7996; h) C. K. Tan, W. Z. Yu, Y.-Y. Yeung, *Chirality* **2014**, *26*, 328–343; i) S. Zheng, C. M. Schienebeck, W. Zhang, H.-Y. Wang, W. Tang, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 366–376; j) Y. A. Cheng, W. Z. Yu, Y.-Y. Yeung, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333–2343.
- [103] Z. Ke, C. K. Tan, F. Chen, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5627–5630.
- [104] S. E. Denmark, D. J. P. Kornfilt, T. Vogler, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15308–15311.
- [105] R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756.
- [106] E. E. van Tamelen, E. J. Hessler, *Chem. Commun. (London)* **1966**, 411–413.
- [107] a) T. Kato, I. Ichinose, S. Kumazawa, Y. Kitahara, *Bioorg. Chem.* **1975**, *4*, 188–193; b) Y. Kitahara, T. Kato, I. Ichinose, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 283–286.
- [108] a) T. Kato, I. Ichinose, A. Kamoshida, Y. Kitahara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 518–519; b) T. Kato, K. Ishii, I. Ichinose, Y. Nakai, T. Kumagai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1106–1108.
- [109] T. R. Hoye, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3693–3697.
- [110] T. R. Hoye, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3461–3467.
- [111] H.-M. Shieh, G. D. Prestwich, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4643–4646.
- [112] a) T. R. Hoye, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5065–5067; b) T. R. Hoye, A. J. Caruso, J. F. Dellarria, Jr., M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6704–6709.
- [113] J. D. White, T. Nishiguchi, R. W. Skeean, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3923–3928.
- [114] A. Tanaka, M. Suzuki, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1069–1071.
- [115] M. Nishizawa, H. Takenaka, K. Hirotsu, T. Higuchi, Y. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4290–4291.
- [116] A. Murai, A. Abiko, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4955–4958.
- [117] E. A. Couladouros, V. P. Vidali, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3822–3835.
- [118] D. C. Braddock, J. S. Marklew, A. J. F. Thomas, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9051–9053.
- [119] T. Kato, I. Ichinose, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1051–1056.
- [120] R. A. Shenvi, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3548–3551.
- [121] H. Lin, S. S. Pochapsky, I. J. Krauss, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1222–1225.
- [122] a) S. E. Denmark, M. T. Burk, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 256–259; b) S. E. Denmark, M. T. Burk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20655–20660.
- [123] C. Recsei, B. Chan, C. S. P. McErlean, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 880–887.
- [124] A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature* **2007**, *445*, 900–903.
- [125] Y. Sawamura, H. Nakatsuji, A. Sakakura, K. Ishihara, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4181–4186.
- [126] a) D. Yang, Y.-L. Yan, B.-F. Zheng, Q. Gao, N.-Y. Zhu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5757–5760; b) M. Helliwell, D. Fengas, C. K. Knight, J. Parker, P. Quayle, J. Raftery, S. N. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7129–7134.
- [127] S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. Schall, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4796–4804.
- [128] N. A. Cochrane, H. Nguyen, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 628–631.
- [129] D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1123–1126.
- [130] H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1531–1532.
- [131] Führende Literatur zu diesem Thema: a) M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2324–2327; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2376–2379; b) S. France, A. Weatherwax, T. Lectka, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 475–479.
- [132] a) Y. Zhang, K. Shibatomi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15038–15039; b) S. Hajra, M. Bhowmick, B. Maji, D. Sinha, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4872–4876.
- [133] Ausgewählte Übersichten: a) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carbone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; d) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. O. Kotsuki, *Heterocycles* **2008**, *75*, 757–797; e) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; f) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465–1492.
- [134] M. Ueda, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2005–2012.
- [135] N. De Kimpe, R. Verhé in *The Chemistry of  $\alpha$ -Haloketones,  $\alpha$ -Haloaldehydes and  $\alpha$ -Haloinines* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1988**.
- [136] T. Umezawa, M. Shibata, K. Kaneko, T. Okino, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 904–907.
- [137] Für ein Beispiel, in dem der  $\alpha$ -Chloraldehyd nicht stereoselektiv gebildet wird, aber im Naturstoff erhalten bleibt, siehe: N. V. Shymanska, I. H. An, J. G. Pierce, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5401–5404; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5505–5508.
- [138] a) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108–4109; b) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.
- [139] Ausgewählte Literatur zu diesem Thema: a) B. Kang, R. Britton, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5083–5086; b) J. Draper, R. Britton, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4034–4037; c) S. Halperin, B. Kang, R. Britton, *Synthesis* **2011**, *12*, 1946–1953; d) R. Britton, B. Kang, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 227–236; e) V. Shand, J. A. Draper, J. Moore, R. Britton, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914–1917; M. T. Holmes, R. Britton, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12649–12652; f) M. Bergeron-Brlek, M. Meanwell, R. Britton, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6903, DOI: 10.1038/ncomms7903.
- [140] D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810–811.
- [141] H. Kim, H. Lee, D. Lee, S. Kim, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2269–2274.
- [142] a) S. M. King, N. A. Calandra, S. B. Herzon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3642–3645; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3730–3733; b) N. A. Calandra, S. M. King, S. B. Herzon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10031–10057.
- [143] S. M. King, X. Ma, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6884–6887.
- [144] E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J. L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031–8034.
- [145] H. Steinhagen, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 823–824.
- [146] H. Steinhagen, E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1928–1931; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2054–2056.
- [147] A. Chandra, J. N. Johnston, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7641–7644; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7783–7786.
- [148] N. Huwyler, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13066–13069; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13243–13246.
- [149] a) F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236–4238; b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178–6179.
- [150] a) V. K. Yadav, K. G. Babu, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452–456; b) R. C. Larock, W. W. Leong in *Addition of H-X Reagents to Alkenes and Alkynes. Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 269–327, zit. Lit.

- [151] a) D. A. Evans, J. D. Burch, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 503–505; b) D. A. Evans, J. D. Burch, E. Hu, G. Jaeschke, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671–4699.
- [152] Z. Yang, J. C. Lorenz, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621–8624.
- [153] a) I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 603–607; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 623–627; b) I. Paterson, R. D. M. Davies, A. C. Heimann, R. Marquez, A. Meyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477–4480.
- [154] H. Huang, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383–4385.
- [155] a) A. B. Charette, H. Juteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651–2652; b) A. B. Charette, S. Prescott, C. Brochu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081–1083.
- [156] a) I. Paterson, P. Maltas, E. A. Anderson, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1133–1147; b) I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, P. Maltas, O. Loiseleur, J. Genovino, C. Moessner, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5861–5872.
- [157] a) A. Arlt, S. Benson, S. Schulthoff, B. Gabor, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3596–3608; b) A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5510–5515; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5636–5641.
- [158] S. Hu, S. Jayaraman, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8843–8849.
- [159] a) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979–4982; b) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.
- [160] a) B. M. Trost, O. Dirat, J. L. Gunzner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 841–843; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 869–871; b) B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396–10415.
- [161] J. T. Starr, G. Koch, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8793–8794.
- [162] E. Lee, C. M. Park, J. S. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8017–8018.
- [163] B. Giese, B. Kopping, C. Chatgilialoglu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 681–684.
- [164] C. Bucher, R. M. Deans, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12784–12787.
- [165] S. E. Denmark, N. Carson, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5728–5731.
- [166] A. M. Bailey, S. Wolfrum, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 639–643; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 649–653.
- [167] R. J. Quinn, Z. A. Könst, S. E. Michalak, Y. Schmidt, A. R. Szklarski, A. R. Flores, S. Nam, D. A. Horne, C. D. Vanderwal, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.*, DOI: 10.1021/jacs.5b12308.

Eingegangen am 10. Juli 2015,  
veränderte Fassung am 27. August 2015  
Online veröffentlicht am 2. Februar 2016  
Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen