

Acceptor-substituierte Enine **A** (Acc = Acceptor-Substituent) können 1,4- oder 1,6-Cuprataddition eingehen. Beim 1,6-Additionsprodukt ist eine anschließende Reaktion an C-2 oder C-4 möglich. Beispiele hierfür werden im folgenden Beitrag präsentiert.

Regio- und stereoselektive Synthesen mit Organokupferreagentien

Norbert Krause* und Andreas Gerold

Professor Klaus Hafner zum 70. Geburtstag gewidmet

Unter der Vielzahl der für die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen einsetzbaren metallorganischen Verbindungen nehmen Organokupferreagentien eine Spitzenstellung ein. Dabei konzentriert sich das Interesse außer auf die Regioselektivität zunehmend auf stereoselektive Umsetzungen (vor allem Michael-Additionen und S_N2' -Substitutionen), denn mit geeigneten Substraten oder chiral modifizierten Cupraten können Bindungen hocheffizient diastereo- und enantioselectiv geknüpft werden.

Zugleich eröffnen Weiterentwicklungen von Methoden bei der Synthese (z. B. funktionalisierter Organokupferverbindungen) und der Umsetzung (z. B. Lewis-Säure-Katalyse) neue Horizonte für die Anwendung kupferorganischer Reagentien. Auch der Mechanismus dieser Reaktionen ist gut verstanden, obwohl Untersuchungen hierzu mit der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der präparativen Chemie nicht Schritt halten konnten. Organokupferreagentien haben sich somit als unverzichtbare Hilfs-

mittel zur Synthese von komplexen Natur- und Wirkstoffen, chiralen Auxiliaren und Zielverbindungen mit interessanter Struktur etabliert. Hier werden einige wichtige Entwicklungen der letzten Jahre diskutiert, wobei eine Gliederung nach Selektivitätsarten (Regio-, Diastereo- und Enantioselectivität) zugrunde gelegt wird.

Stichworte: Chiralität • Katalyse • Kupfer • Synthesemethoden

1. Einleitung

Das Element Kupfer gehört zu den seit dem Altertum bekannten Metallen. Es ist relativ häufig, kann aus seinen Salzen leicht gewonnen und weiterverarbeitet werden und übt unter anderem wegen seiner einzigartigen Farbe eine große Faszination auf die Menschen aus. Kupfer und Kupfersalze gehören seit jeher zum Arsenal des Chemikers, und es mangelt in der Organischen Chemie nicht an altbekannten Reaktionen, bei denen dieses Element zum Einsatz kommt: die Sandmeyer-Reaktion, die Ullmann-Kupplung^[1] und Kupplungsreaktionen von Alkinen (Stephens-Castro-, Glaser-, Eglinton- und Cadiot-Chodkiewicz-Reaktionen^[2]). In diese Gruppe gehört auch die von Kharasch^[3] entdeckte, durch Kupfer(I)-Salze katalysierte 1,4-Addition von Grignard-Reagentien an Enone.

Zwar sind Organokupferverbindungen an vielen dieser Umsetzungen beteiligt, doch war das Interesse an einer gezielten Herstellung und präparativen Anwendung dieser Reagentien zunächst gering. Die ersten eingehenden, 1936 von Gilman et al.^[4] durchgeführten Untersuchungen an Phenylkupfer (hergestellt durch Transmetallierung von Phenylmagnesiumiodid mit Kupfer(I)-chlorid) machen die Ursachen hierfür deutlich:

Monoorganokupferverbindungen weisen eine geringe thermische Stabilität und mäßige Reaktivität auf. Gilman erzielte 1952 den Durchbruch, als ihm die erste Herstellung eines Organocuprats (Lithiumdimethylcuprat) gelang; er setzte das aus äquimolaren Mengen MeLi und CuCl gebildete, schwerlösliche, unreaktive und zudem explosive Methylkupfer mit einem zweiten Äquivalent MeLi um [Gl. (1)].^[5] Dieses Reagens ist in Diethyl-

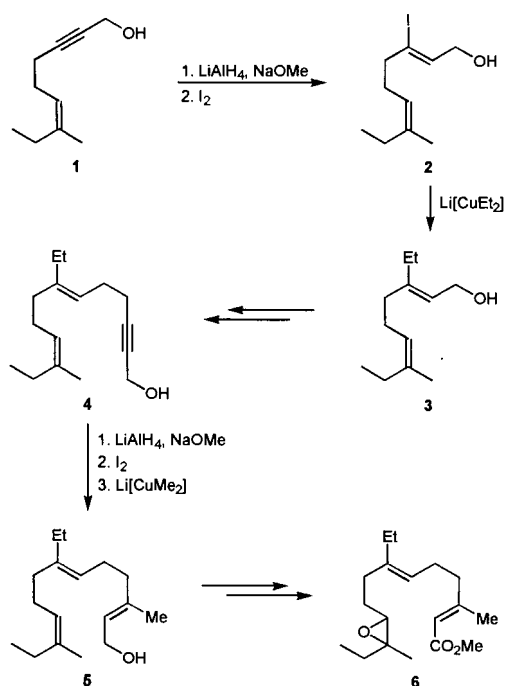


ether und THF sehr gut löslich und verglichen mit Methylkupfer hochreaktiv gegenüber einer Vielzahl von Elektrophilen – Grundlage hierfür ist, wie spätere Untersuchungen ergaben, das optimale Zusammenspiel zwischen dem weichen, nucleophilen Kupfer und dem harten, elektrophilen Lithium. Auch heute noch werden Cuprate des Typs $\text{Li[CuR}_2\text{]}$ daher als Gilman-Reagentien bezeichnet.

Frühe Untersuchungen der chemischen Reaktivität von Organocupraten durch House et al. und Corey et al. machten deutlich, daß sich diese Reagentien besonders für Substitutionen gesättigter (Halogenalkane, Carbonsäurechloride, Oxirane) und ungesättigter Elektrophile (Allyl- und Propargyl-derivate) sowie für 1,4-Additionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen eignen; diese Ergebnisse wurden von Posner zusammengefaßt.^[6,7] Ein dritter wichtiger Reaktionstyp ist die Carbo-cuprierung, d. h. die Addition von Organokupferverbindungen

[*] Prof. Dr. N. Krause, Dipl.-Ing. A. Gerold
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn
Telefax: Int. + 228/735683
E-mail: krause@snchemie1.chemie.uni-bonn.de

dungen an nichtaktivierte Alkine. Bereits in dieser frühen Phase ihrer Nutzbarmachung konnten mit Organokupferreagentien Syntheseprobleme gelöst werden, für die keine anderen Methoden bekannt waren. Ein illustratives Beispiel hierfür ist die erste Totalsynthese des Cecropia-Juvenilhormons **6** durch Corey et al.^[8] im Jahre 1968, als es noch keine brauchbare Methode für die stereoselektive Synthese trisubstituierter Alkene gab (Schema 1); das Zielmolekül enthält zwei derartige Fragmente, die beide durch die unter Retention der Konfiguration verlaufende Substitution von Iodalkenen durch Cuprate erhalten werden.



Schema 1. Synthese des Cecropia-Juvenilhormons **6**.

Dieses Syntheseproblem ist heute auf vielfältige Weise eleganter lösbar, und die Anforderungen an ein Reagens haben sich erheblich verändert. Aber auch für die wichtigste Aufgabe der modernen Synthesechemie, die effiziente und selektive Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, eignen sich Organokupferreagentien in hervorragender Weise. Sie gehören daher zu den populärsten metallorganischen Verbindungen; kaum eine Synthese eines komplexen Zielmoleküls kommt ohne eine

Kupfer-vermittelte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung aus.^[9] Hier werden einige wichtige Entwicklungen der letzten Jahre beschrieben, wobei der Schwerpunkt auf methodischen Weiterentwicklungen bei der Herstellung und Umsetzung von Organokupferverbindungen und auf ihrer Anwendung zur regio- und stereoselektiven Synthese von Natur- und Wirkstoffen, chiralen Auxiliaren und Zielmolekülen mit interessanter Struktur liegt. Anders als üblich^[6, 7, 9] wird hier nach Selektivitätsarten (Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität) und nicht nach Reaktionstypen gegliedert.

2. Herstellung und Strukturen

2.1. Weiterentwicklung der Synthesemethoden

Auch heute noch ist die Transmetallierung einer metallorganischen Verbindung mit einem Kupfersalz die bei weitem wichtigste Methode zur Herstellung kupferorganischer Reagentien. Nahezu alle Kupfer(I)-Salze können hierfür verwendet werden; besonders häufig werden die Halogenide CuI und CuBr·SMe₂ sowie Kupfer(I)-cyanid eingesetzt. Als Lösungsmittel für die Herstellung und die Reaktionen von Organokupferverbindungen RCu und Cupraten Li[CuR₂] eignen sich Diethylether, THF und Dimethylsulfid. Durch Variation der Stöchiometrie der Edukte können auch Reagentien der Zusammensetzung Li₂[CuR₃], Li[Cu₂R₃] und Li₂[Cu₃R₅] erhalten werden, bei denen es sich laut NMR-spektroskopischen Untersuchungen (Abschnitt 2.2) um diskrete Cuprate handelt (Tabelle 1).

Da von den beiden Resten eines Cuprats der Stöchiometrie Li[CuR₂] in der Regel nur einer auf ein Substrat übertragen werden kann, hat es sich als sinnvoll erwiesen, gemischte Cuprate Li[CuR₁R₂] zu verwenden, bei denen R₁ ein leicht transferierbarer, R₂ aber ein fest an das Kupferatom gebundener, nicht übertragbarer „Dummy-Ligand“ ist (engl.: R₁ = transferable ligand, R₂ = residual ligand).^[9] Als Dummy-Liganden haben sich leicht zugängliche und billige Alkynyl-, Thienyl-, Alkoxy-, Thiolato- und Amidogruppen sowie Phosphane bewährt (Tabelle 1).^[9] Durch Transmetallierung können auch Silyl-^[10] und Stannylcuprate^[11] sowie gemischte Reagentien mit einem Silyl- oder Stannylrest und einem organischen Rest hergestellt werden; dieser fungiert als Dummy-Ligand, während die Silyl- oder Stannylgruppe bevorzugt auf das jeweilige Substrat übertragen wird.^[10, 11]



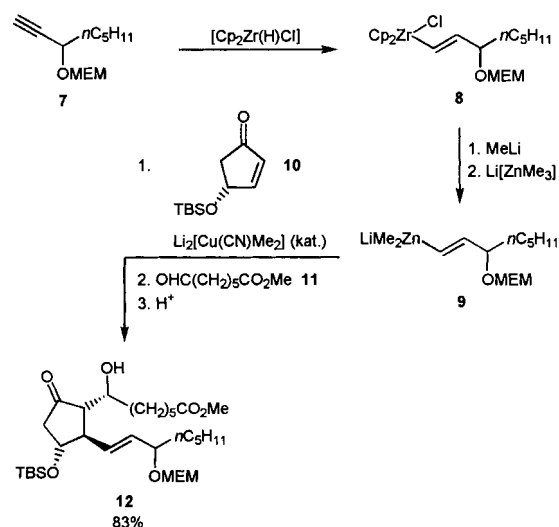
Norbert Krause, geboren 1959 in Wolfsburg, studierte 1979–1984 Chemie an der Technischen Universität Braunschweig und promovierte 1986 bei H. Hopf über „Sterisch und elektronisch modifizierte Retinoide“. Es folgten jeweils einjährige Forschungsaufenthalte als Postdoktorand bei D. Seebach (ETH Zürich, Schweiz) und M. Saunders (Yale University, New Haven, USA). Er habilitierte sich 1993 bei K. Hafner an der Technischen Hochschule Darmstadt für das Fach Organische Chemie und folgte 1994 einem Ruf auf eine Professur an der Universität Bonn. Seine Forschungsschwerpunkte sind Entwicklungen von Methoden, präparative Anwendungen und Untersuchungen zum Mechanismus metallorganischer Reaktionen sowie regio- und stereoselektive Protonierungen. Diese Arbeiten wurden durch Stipendien des Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert und durch den Heinz-Maier-Leibnitz-Preis (1991), den ADUC-Jahrespreis für Habilitanden (1993) und ein Heisenberg-Stipendium (1994) ausgezeichnet.

Tabelle 1. Übersicht über Typen von Organokupferreagentien (Th = Thienyl).

Monoorganokupferverbindungen	RCu	
Homocuprate	Li[CuR ₂] Li ₂ [CuR ₃], Li[Cu ₂ R ₃], Li ₂ [Cu ₃ R ₅]	Gilman-Cuprate
Heterocuprate	Li[CuR(OR')] Li[CuR(SR')] Li[CuR(NR' ₂)] Li[CuR(PR' ₃)] Li[CuR(C≡CCR')] Li[CuR(2-Th)]	Alkoxyocuprate Thiolatocuprate Amidocuprate Phosphidocuprate Alkynylcuprate Thienylcuprate
Cyanocuprate	Li[CuR(CN)] Li ₂ [CuR ₂ (CN)]	„Lower-order“-Cyanocuprate „Higher-order“-Cyanocuprate
Silylcuprate	Li[Cu(SiR ₃) ₂], Li[CuR'(SiR ₃)]	
Stannylcuprate	Li[Cu(SnR ₃) ₂], Li[CuR'(SnR ₃)]	

Ein Nachteil der klassischen Synthesemethode ist, daß die traditionell verwendeten Organolithium- oder Grignard-Reagentien wegen ihrer hohen Basizität und Nucleophilie mit den meisten funktionellen Gruppen nicht kompatibel sind. Auf diesem Wege können daher nur Cuprate mit einfachen, nicht-funktionalisierten organischen Resten hergestellt werden. Eine Lösung dieses Problems besteht darin, die Transmetallierungen mit weniger reaktiven Organometallverbindungen durchzuführen, wobei alle Metalle verwendet werden können, die elektropositiver als Kupfer sind.^[12] Besonders geeignet sind hierfür titan-,^[13] zirkonium-,^[14] aluminium-,^[15] zinn-^[16] und zinkorganische Verbindungen^[17,18]; sie können sowohl mit einem Kupfer(I)-Salz, das in stöchiometrischen Mengen vorliegt, zu kupferorganischen Reagentien umgesetzt als auch unter katalytischen Bedingungen direkt mit einem Elektrophil zur Reaktion gebracht werden.

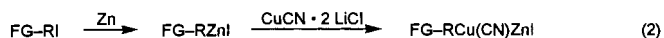
Ein herausragendes Beispiel dafür, welche komplexe Umsetzungen so in einer Eintopfreaktion ohne Isolierung von Zwischenprodukten möglich sind, ist die mit vier Metallen und in drei Transmetallierungsschritten durchgeführte Synthese des Prostaglandins **12**^[14f] (Schema 2). Ausgangspunkt ist ein für



Schema 2. Synthese des Prostaglandins **12** (MEM = Methoxyethoxymethyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl).

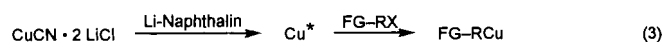
ein Cuprat sehr ungewöhnlicher Vorläufer, das Alkin **7**, das durch Hydrozirconierung mit dem Schwartz-Reagens [Cp₂Zr(H)Cl] in das Vinylzirconocen **8** umgewandelt wird. Methylierung mit MeLi und Transmetallierung mit Lithiumtrimethylzincat führen dann zur Organozinkverbindung **9**, die in Gegenwart katalytischer Mengen des Cuprats Li₂[Cu(CN)Me₂] eine diastereoselektive 1,4-Addition an das chirale Enon **10** eingeht. Diese vermutlich über ein gemischtes Cuprat verlaufende Addition ergibt zunächst ein Kupfer- oder Lithiumenolat, das durch Transmetallierung mit **9** in das Zinkenoat umgewandelt wird; dessen Umsetzung mit dem Formylester **11** verläuft ebenfalls diastereoselektiv unter Bildung von **12**. Neben der katalytischen Reaktionsführung ist es besonders vorteilhaft, die elektrophile Abfangreaktion mit einem Zinkenoat durchzuführen, denn dieses ist wesentlich reaktiver gegenüber Elektrophilen als die bei einer stöchiometrischen Cuprataddition gebildeten, relativ unreaktiven Kupfer- oder Lithiumenolate.

Für die Herstellung funktionalisierter Cuprate eignen sich besonders Organozinkverbindungen FG-RZnI (FG-R: mit funktioneller Gruppe FG substituierter Alkylrest), die durch Direktsynthese aus Iodalkanen und aktiviertem Zink (oder aus Alkenen durch Hydroborierung und Transmetallierung) zugänglich sind.^[17,18] Wie die sehr ausführlichen Untersuchungen von Knochel et al.^[18] ergaben, führt die Transmetallierung dieser Reagentien mit dem in THF löslichen Komplex CuCN·2LiCl zu den Cupraten der Stöchiometrie FG-RCu(CN)ZnI [Gl. (2)]. Diese können unter anderem



Keto-, Ester-, Cyano- oder Sulfonyl-Gruppen tragen sowie epoxid- oder halogenhaltig sein und gehen die für Cuprate üblichen Additions- und Substitutionsreaktionen unter Tolerierung der funktionellen Gruppe ein.

Ein alternativer Zugang zu derartigen Organokupferreagentien ist durch Direktsynthese mit hochreaktivem Rieke-Kupfer möglich.^[19] Dieses erhält man durch Reduktion von Kupfersalzen (z. B. CuCN·2LiCl) mit Naphthalinlithium, und die Umsetzung mit Halogenalkanen FG-RX ergibt die gewünschten Organokupferverbindungen FG-RCu [Gl. (3)]. Auch hier wer-

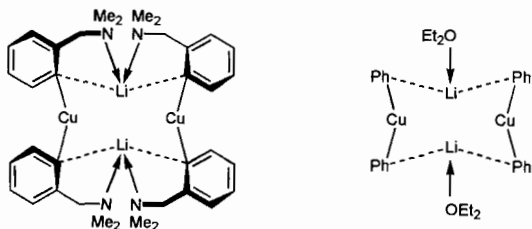


den viele funktionelle Gruppen toleriert, und die Reagentien können in Additions- und Substitutionsreaktionen unter anderem mit Halogenalkanen, Oxiranen, Enonen und Säurechloriden umgesetzt werden.

2.2. Strukturen im Festkörper und in Lösung

Die Strukturen kupferorganischer Verbindungen im Festkörper wurden im letzten Jahrzehnt sehr intensiv untersucht.^[20] Während Monoorganokupferverbindungen wie Methylkupfer

(ein gelber Feststoff) häufig polymere Kettenstrukturen bilden und daher schwerlöslich sind, liegen Cuprate meist als diskrete Aggregate vor, die durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden können. Das erste von van Koten et al. untersuchte Cuprat ist eine Verbindung, die im Kristall als dimeres Aggregat $\text{Li}_2[\text{Cu}_2(2\text{-Me}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4)_4]$ vorliegt (Schema 3, links).^[21]



Schema 3. Strukturen von Organocupraten im Festkörper.

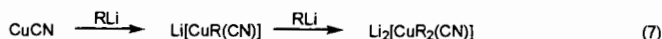
In dem Arylcuprat sind zwei nahezu lineare Ar_2Cu^- -Einheiten über zwei Li^+ -Ionen durch ionische Wechselwirkungen verknüpft. Durch intramolekulare Koordination mit den hierfür ideal positionierten Dimethylaminogruppen erreichen die Li^+ -Ionen die Koordinationszahl vier. Dimere Aggregate liegen bei vielen Strukturen von Organocupraten im Festkörper vor, z. B. beim Lithiumdiphenylcuprat $\text{Li}_2[\text{Cu}_2\text{Ph}_4(\text{Et}_2\text{O})_2]$ ^[22] (Schema 3, rechts) und bei dem bisher einzigen röntgenographisch charakterisierten Alkylcuprat $\text{Li}_2[\text{Cu}_2(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_4(\text{Me}_2\text{-S})_2]$.^[23] In diesen beiden Verbindungen werden die freien Koordinationsstellen der Li^+ -Ionen durch Solvensmoleküle besetzt. Durch die Erkenntnisse, die aus diesen Strukturen (im Festkörper) sowie aus Berechnungen^[24] gewonnen wurden, wird also der Aufbau der Cuprate $\text{Li}[\text{CuR}_2]$ aus nucleophilen Anionen R_2Cu^- und elektrophilen Li^+ -Ionen bestätigt; dies ist von Bedeutung für das Verständnis des Mechanismus der Reaktionen, die diese Organometallverbindungen eingehen (Abschnitt 6).

Relevant für präparative Anwendungen kupferorganischer Verbindungen sind in erster Linie die Strukturen dieser Reagentien in Lösung. Die Ermittlung des Aggregationsgrades von Lithiumdimethylcuprat $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ durch Ebullioskopie und Dampfdruckerniedrigung ergab, daß diese Organokupferverbindung in etherischen Solventien ebenfalls als Dimer vorliegt, dessen Struktur vermutlich der des Festkörpers ähnelt.^[25] Laut NMR-spektroskopischen Untersuchungen sind Cuprate in Lösung normalerweise dynamische Verbindungen, d. h. häufig liegen Gleichgewichte zwischen unterschiedlichen kupferhaltigen Verbindungen vor.^[25, 26] So steht Lithiumdimethylcuprat in THF mit MeLi und $\text{Li}[\text{Cu}_2\text{Me}_3]$ im Gleichgewicht [Gl. (4)] – allerdings nur, wenn das bei der Cupratherstellung gebildete Lithiumiodid entfernt wird.^[26b] In Gegenwart des Lithiumsalzes oder in Diethylether läßt sich dieses Gleichgewicht nicht nachweisen, d. h. $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ existiert nun als stabile Verbindung. Ein Austausch der Alkylreste kann auch zwischen unterschiedlichen Cupraten stattfinden; so liegt in einer Mischung aus $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ und $\text{Li}[\text{Cu}^i\text{BuMe}]$ vor allem die Verbindung $\text{Li}[\text{Cu}^i\text{BuMe}]$ vor [Gl. (5)].^[26c] Am Beispiel des Lithiumdiphenylcuprats wird deutlich, daß das bei der Herstellung der Organokupferverbindungen gebildete Lithiumsalz direkt in die Dynamik dieser Reagentien eingreifen kann, denn die in Dimethylsulfid aufgenommenen NMR-Spektren deuten auf ein Gleichgewicht zwischen den Verbindungen $\text{Li}[\text{CuPh}_2]$ und $\text{Li}_2[\text{CuI}^i\text{Ph}_2]$ hin [Gl. (6)].^[26d]

[Gl. (5)].^[26c] Am Beispiel des Lithiumdiphenylcuprats wird deutlich, daß das bei der Herstellung der Organokupferverbindungen gebildete Lithiumsalz direkt in die Dynamik dieser Reagentien eingreifen kann, denn die in Dimethylsulfid aufgenommenen NMR-Spektren deuten auf ein Gleichgewicht zwischen den Verbindungen $\text{Li}[\text{CuPh}_2]$ und $\text{Li}_2[\text{CuI}^i\text{Ph}_2]$ hin [Gl. (6)].^[26d]

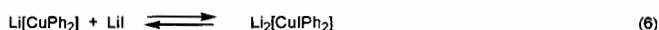
2.3. Cyanocuprate: ein Spezialfall

Vor etwa 15 Jahren wurde von Lipshutz et al. Kupfer(1)-cyanid als Kupfer-Quelle eingeführt.^[9e, f, h] Die durch Transmetallierung von Organolithiumverbindungen mit CuCN gebildeten Cyanocuprate unterscheiden sich in ihrer Stabilität und Reaktivität erheblich von den Gilman-Cupraten. So werden durch Umsetzung von zwei Äquivalenten $t\text{BuLi}$ mit einem Äquivalent CuCN in Diethylether oder THF klare, unterhalb von -30°C stabile Lösungen des Cuprats erhalten, während sich das entsprechende, aus CuI erhaltene Gilman-Cuprat unter diesen Bedingungen zersetzt und eine schwarze Suspension bildet. Wie die Gilman-Reagentien gehen auch Cyanocuprate Additions- und Substitutionsreaktionen mit gesättigten und ungesättigten Elektrophilen ein, sind dabei aber oft erheblich reaktiver. Dies sowie die Ergebnisse früher spektroskopischer Studien^[27] führten zu dem Postulat, daß die Cyanogruppe in den Cupraten an das Kupferatom gebunden ist. Die Umsetzung des Kupfersalzes mit einem Äquivalent RLi ergibt demgemäß das Lower-order-Cyanocuprat $\text{Li}[\text{CuR}(\text{CN})]$ [Gl. (7)]; dieses Monoanion ($[\text{CuR}(\text{CN})]^- + \text{Li}^+$) hat die Stöchiometrie $\text{Li}[\text{CuR}_2(\text{CN})]$, wobei der Cyanoligand die Rolle des Dummy-Liganden R_i übernimmt. Zugabe eines zweiten Äquivalents RLi ergibt das Cuprat $\text{Li}_2[\text{CuR}_2(\text{CN})]$; hierbei handelt es sich um ein Dianion ($[\text{CuR}_2(\text{CN})]^{2-} + 2\text{Li}^+$) mit drei an das Kupferatom gebundenen organischen Resten. Für diese Reagentien wurde von Lipshutz der Begriff Higher-order-Cyanocuprat geprägt.^[9e, f, h]

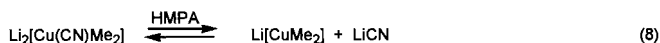


Von beiden Cyanocuprat-Typen konnten bisher keine für eine Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle erhalten werden, so daß die Strukturen dieser Reagentien im Festkörper noch unbekannt sind. Durch Strukturuntersuchungen in Lösung mit der NMR-,^[28] der Extended-X-Ray-Absorption-Fine-Structure (EXAFS)- und der X-Ray-Absorption-Near-Edge-Structure (XANES)-Spektroskopie^[29] konnte die Zusammensetzung $\text{Li}[\text{CuR}(\text{CN})]$ mit einem an das Kupferatom gebundenen Cyanoliganden für die Lower-order-Cyanocuprate bestätigt werden. So stellte Bertz^[28] für das aus ^{13}C -markiertem Kupfercyanid gebildete Cuprat $\text{Li}[\text{Cu}(^{13}\text{C}\text{CN})\text{Me}]$ eine Aufspaltung des Signals der Methylgruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum fest ($J = 22\text{ Hz}$), was zweifelsfrei belegt, daß sowohl die Methyl- als auch die Cyanogruppe an das Kupferatom gebunden sind.

Das Auftreten der Higher-order-Cyanocuprate $\text{Li}_2[\text{CuR}_2(\text{CN})]$ ist dagegen umstritten. So stellten Bertz et al.^[30] für mehrere aus CuI und CuCN hergestellte Cuprate jeweils identische chemische Verschiebungen in den ^{13}C -NMR-Spektren fest, während von Lipshutz et al.^[31] unterschiedliche chemische Ver-



schiebungen für $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ (aus CuI) und $\text{Li}_2[\text{Cu}(\text{CN})\text{Me}_2]$ (aus CuCN) angegeben wurden. Bei den entsprechenden aus ^{13}C -markiertem Kupfercyanid hergestellten Reagentien konnte keine Kopplung zwischen den Alkylresten und dem Cyanid nachgewiesen werden.^[28] Dagegen deuten NMR-spektroskopische Untersuchungen von Oehlschlager et al.^[32] an dem aus MeLi und CuCN in THF gebildeten Cuprat auf ein Gleichgewicht zwischen dem Higher-order-Cuprat $\text{Li}_2[\text{Cu}(\text{CN})\text{Me}_2]$ und $\text{Li}[\text{CuMe}_2] + \text{LiCN}$ hin, das durch Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) auf die rechte Seite verschoben werden kann [Gl. (8)]. Auch bei Zusatz von Chlortrimethylsilan zu



$\text{Li}_2[\text{Cu}(\text{CN})\text{Me}_2]$ in THF lassen sich das Gilman-Cuprat $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ sowie Me_3SiCN NMR-spektroskopisch nachweisen.^[33] Weitere spektroskopische Arbeiten von Lipshutz et al.^[34] führten zu dem Postulat, der Cyanoligand sei als π -Ligand an das Kupferatom gebunden.

Ergebnisse aus ab-initio-Rechnungen für $\text{Li}_2[\text{Cu}(\text{CN})\text{Me}_2]$ sprachen für ein Cuprat ohne Cu-CN-Bindung und für ein an die Li^+ -Ionen gebundenes Cyanid als stabilste Struktur.^[35] In Einklang hiermit stehen die Ergebnisse von EXAFS- und XANES-spektroskopischen Untersuchungen der aus zwei Äquivalenten MeLi oder $n\text{BuLi}$ und einem Äquivalent CuCN gebildeten Cuprate; in beiden Fällen sind an den größten Teil der Kupferatome (> 90%) keine Cyanogruppen koordiniert.^[29] Auch kürzlich durchgeführte Bestimmungen des Aggregationsgrades von Cyanocupraten durch Kryoskopie in THF bestätigen die strukturelle Komplexität dieser Reagentien: Während Lower-order-Cuprate als Monomer (bei $\text{Li}[\text{Cu}(\text{Bu})(\text{CN})]$) oder als Dimer (bei $\text{Li}[\text{Cu}(\text{CN})\text{Ph}]$) vorliegen, wurden für einige Higher-order-Cuprate Hinweise auf Gleichgewichte zwischen unterschiedlichen Verbindungen gefunden.^[36]

Die Diskrepanzen zwischen den spektroskopischen Resultaten können ohne weitere Daten (vorzugsweise Strukturen im Festkörper) kaum erklärt werden. Es ist allerdings denkbar, daß die thermodynamisch stabilste Verbindung nicht die kinetisch aktivste ist, d. h. das möglicherweise (gemäß [Gl. (8)]) neben $\text{Li}[\text{CuR}_2] + \text{LiCN}$ in geringen Mengen vorliegendes Higher-order-Cyanocuprat $\text{Li}_2[\text{CuR}_2(\text{CN})]$ könnte für die hohe Reaktivität dieser Reagentien (im Vergleich zu Gilman-Cupraten) verantwortlich sein.

3. Regioselektive Reaktionen

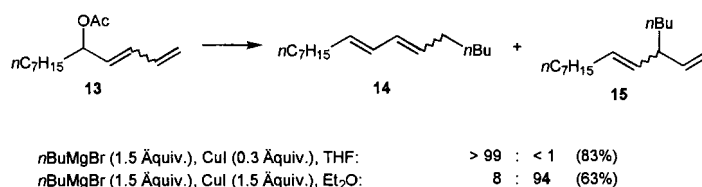
Organokupferreagentien eignen sich hervorragend für regioselektive Umsetzungen mit ambidenten Elektrophilen, und die grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiet wurden ausführlich zusammengefaßt.^[6, 7, 9] So finden Substitutionen unsymmetrischer Oxirane regioselektiv am weniger substituierten Kohlenstoffatom des Epoxidrings statt, und Allyl- und Propargyl-Elektrophile (Halogenide, Acetate, Phosphate usw.) werden normalerweise ausschließlich am γ -C-Atom substituiert (d. h. im Sinne einer $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion unter Allyllagerung). Entsprechende $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen am α -Kohlenstoffatom sind dagegen

mit Organozinkverbindungen unter Pd^0 - und Ni^0 -Katalyse möglich.^[17b, 18] Additionen kupferorganischer Verbindungen an α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen verlaufen ebenfalls regioselektiv am β -C-Atom (d. h. als 1,4-Addition). Diese Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfungen können auch hochstereoselektiv durchgeführt werden; es handelt sich damit um synthetisch äußerst nützliche Umsetzungen (Abschnitte 4 und 5).

Das Gebiet der regioselektiven Reaktionen von Organokupferreagentien kann dennoch keinesfalls als abgeschlossen betrachtet werden. In den letzten Jahren wurde deutlich, daß die Regioselektivität der Reaktionen ambidenter Substrate mit einem ausgedehnten Mehrfachbindungssystem (d. h. mit mehr als zwei reaktiven Positionen) ebenfalls beherrscht werden kann, und zwar sowohl in Substitutions- (1,5-Substitutionen) als auch in Additionsreaktionen (1,6-, 1,8-Additionen usw.). Diese ungewöhnlichen Reaktionstypen eröffnen nicht nur neuartige Zugänge zu interessanten Zielmolekülen, sondern ermöglichen auch einen tiefen Einblick in die Mechanismen Kupfervermittelter Bindungsknüpfungen (Abschnitt 6).

3.1. 1,5-Substitutionen

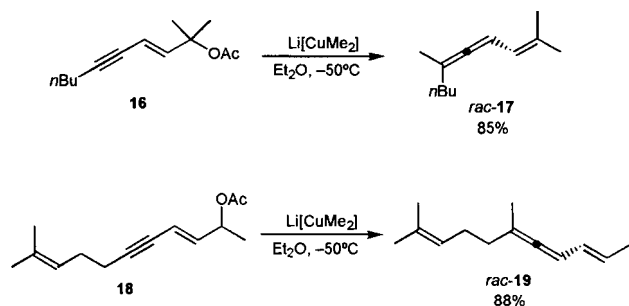
Dienylacetate des Typs **13** können am α -, γ -, oder ε -Kohlenstoffatom substituiert werden. Bei der Umsetzung mit Organokupferreagentien tritt eine direkte $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion am α -C-Atom nicht ein. Utimoto et al. stellten fest,^[37] daß das Verhältnis der γ - und ε -Substitutionsprodukte stark von den Reaktionsbedingungen abhängt (Schema 4). Führt man die Umset-



Schema 4. Substitutionsreaktionen des Dienylacetats **13**.

zung mit $n\text{BuMgBr}$ und katalytischen Mengen Kupfer(I)-iodid in THF durch, so entsteht ausschließlich das konjugierte Dien **14** (überwiegend als (*E,E*)-Isomer), d. h. die Reaktion tritt am ε -C-Atom im Sinne einer 1,5-Substitution ein. Mit stöchiometrischen Mengen an Kupfersalz und Diethylether als Solvens wird dagegen überwiegend das $\text{S}_{\text{N}}2'$ -(1,3-)Reaktionsprodukt **15** gebildet, das im günstigsten Falle mit einer Regioselektivität von 94% überwiegend als (*E*)-Isomer erhalten wird. Die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Stöchiometrie $n\text{BuMgBr}:\text{CuI}$ legt die Vermutung nahe, daß unterschiedliche Organokupferreagentien für die Bildung der regioisomeren Produkte verantwortlich sind: Bei äquimolaren Mengen an Grignard-Reagens und Kupfersalz liegt wahrscheinlich die Monoalkylkupferverbindung $n\text{BuCu}\cdot\text{MgBr}$ vor, aus der **15** entsteht, während mit einem Überschuß Grignard-Reagens vermutlich das Magnesiumcuprat $n\text{Bu}_2\text{CuMgBr}$ die reaktive Verbindung ist, aus der dann das 1,5-Substitutionsprodukt **14** gebildet wird.

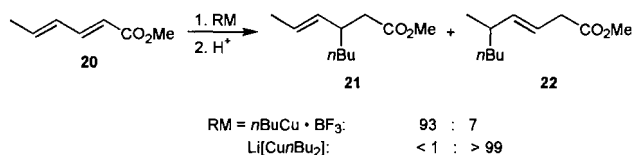
Analoge 1,5-Substitutionen sind auch mit konjugierten Eninacetaten möglich.^[38] So reagiert **16** mit Lithiumdimethylcuprat in Diethylether regioselektiv an der Dreifachbindung zum Vinylallen *rac*-**17**, und die analoge Umsetzung des Enins **18** führt mit guter Ausbeute zum 1,5-Substitutionsprodukt *rac*-**19** (Schema 5). Derartige Vinylallene sind wertvolle Dienkomponenten für Diels-Alder-Reaktionen.



Schema 5. 1,5-Substitutionen von Eninacetaten.

3.2. 1,6-Additionen

Additionen kupferorganischer Verbindungen an Michael-Acceptoren mit einem ausgedehnten Mehrfachbindungssystem wurden erstmals von Yamamoto et al.^[39] am Beispiel von Sorbinsäuremethylester **20** untersucht. Hierbei hängt die Regioselektivität vom verwendeten Kupferreagens ab (Schema 6):

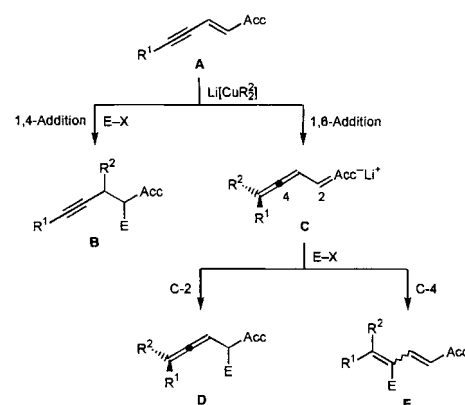


Schema 6. Regioselektivität bei Additionen an Sorbinsäuremethylester **20**.

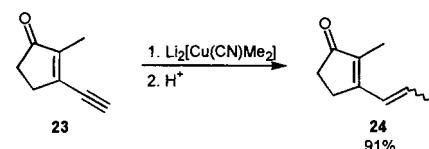
Während mit der Kombination aus *n*-Butylkupfer und der Lewis-Säure Bortrifluorid überwiegend das 1,4-Addukt **21** gebildet wird, ergibt die Umsetzung mit dem Gilman-Cuprat $\text{Li}[\text{Cu}n\text{Bu}_2]$ ausschließlich das 1,6-Additionsprodukt **22**. Durch Zusatz der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ wird die geringe Reaktivität der Monoorganokupferverbindungen erheblich gesteigert; die synthetisch sehr nützlichen Organokupferverbindungen der Zusammensetzung $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ werden auch als Yamamoto-Reagentien^[9d] bezeichnet.

Durch Einbau von Dreifachbindungen werden unterschiedliche Typen von Michael-Acceptoren erhalten. Besonders reizvoll sind Substrate, bei denen sich eine oder mehrere Doppelbindungen zwischen Dreifachbindung und Acceptorgruppe befinden. Setzt man beispielsweise das Enin **A** mit einem Cuprat $\text{Li}[\text{CuR}_2]$ und einem Elektrophil EX um, so kann das Cuprat eine 1,4- (→ **B**) oder eine 1,6-Addition (→ **C**) eingehen (Schema 7), und das im zweiten Fall gebildete ambidente Allenylenolat **C** kann mit dem Elektrophil an C-2 (→ **D**) oder an C-4 (→ **E**) reagieren.

Erste Untersuchungen von Hulce et al.^[40] an cyclischen Eninonen des Typs **23** (Schema 8) ergaben, daß beide Teilschritte in den meisten Fällen regioselektiv verlaufen: Das Cuprat



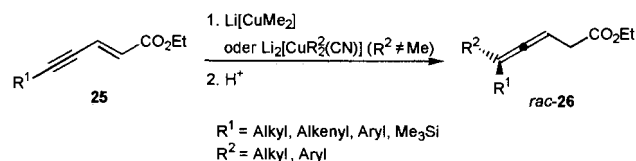
Schema 7. Regioselektivität bei Cupratadditionen an Acceptor-substituierte Enine **A** (Acc = Acceptor-Substituent).



Schema 8. 1,6-Addition an das Eninon **23**.

greift **23** an der Dreifachbindung im Sinne einer 1,6-Addition an, und das Allenylenolat wird an C-4 unter Bildung des Diens **24** protoniert.

Synthetisch reizvoller wäre es allerdings, die Regioselektivität der elektrophilen Abfangreaktion zugunsten der Allene **D** zu beeinflussen, denn die Zahl der Synthesemethoden für funktionalisierte Allene ist begrenzt.^[41] Darüber hinaus ergäbe sich durch eine stereoselektive Reaktionsführung die Möglichkeit, diese axial-chiralen Verbindungen in enantiomerenangereicherter oder -reiner Form zugänglich zu machen. Tatsächlich reagieren Gilman- ($\text{Li}[\text{CuMe}_2]$) und Cyanocuprate ($\text{Li}_2[\text{CuR}_2(\text{CN})]$, $\text{R} \neq \text{Me}$) in Diethylether mit unterschiedlich substituierten Michael-Acceptoren des Typs **25** regioselektiv unter 1,6-Addition (Schema 9); Protonierung mit verdünnter Schwefelsäure



Schema 9. Synthese von β -Allenylcarbonsäureestern *rac*-**26** durch 1,6-Cuprataddition.

ergibt in guten Ausbeuten β -Allenylcarbonsäureester *rac*-**26** mit Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Silylsubstituenten.^[42]

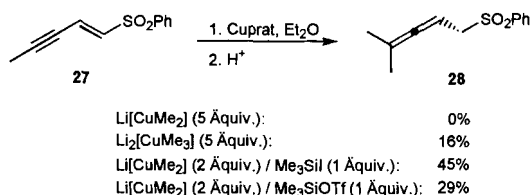
Die 1,6-Cuprataddition an Acceptor-substituierte Enine wurde in den vergangenen fünf Jahren eingehend untersucht und erwies sich als wertvolle, vielseitig einsetzbare Synthesemethode für funktionalisierte Allene.

3.2.1. Regioselektivität der Cuprataddition

Die Regioselektivität der Addition von Organokupferreagentien der Stöchiometrie $\text{Li}[\text{CuR}_2]$ oder $\text{Li}_2[\text{CuR}_2(\text{CN})]$ an Enine

A wird kaum durch den Acceptor-Substituenten beeinflusst. So reagieren Enine mit Ester-, Thioester-, Lacton-, Dioxanon- und Sulfonatfunktion sowie Keto-, Sulfonyl-, Sulfinyl-, Cyano- und Oxazolidinogruppen unter 1,6-Addition zu funktionalisierten Allenen.^[42–45] Lediglich 1-Nitro-1-en-3-ine werden von Cupraten an der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung unter Bildung von 1,4-Addukten angegriffen.^[45] Dabei treten erhebliche Reaktivitätsunterschiede auf, die durch die folgende qualitative Reaktivitätsskala verdeutlicht werden: Acceptor (Acc) = $\text{NO}_2 > \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{COSR} > \text{CN}, \text{SO}_3\text{R}, \text{Oxazolidino} > \text{SO}_2\text{-R} > \text{SOR} \gg \text{CONR}_2$.

Bei den weniger reaktiven Michael-Acceptoren ist es häufig notwendig, reaktivere Organokupferverbindungen zu verwenden oder Lewis-Säuren zuzusetzen, um akzeptable Ausbeuten zu erzielen (der reaktivitäts- und selektivitätssteigernde Einfluß von Lewis-Säuren auf 1,4-Cupratadditionen wurde ausführlich dokumentiert^[9]). So ergibt das Eninsulfon **27** selbst mit einem fünffachen Überschuß an $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ kein Additionsprodukt, während mit $\text{Li}_2[\text{CuMe}_3]$ 16% des Allens **28** erhalten werden (Schema 10). Mit zwei Äquivalenten $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ in Gegenwart

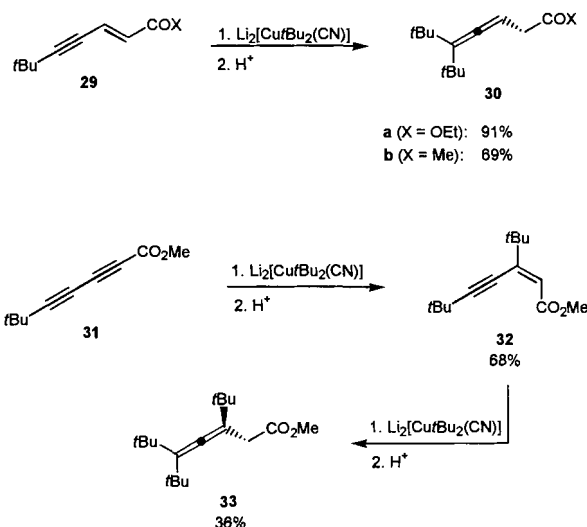


Schema 10. Optimierung der Synthese des Allenylsulfons **28**.

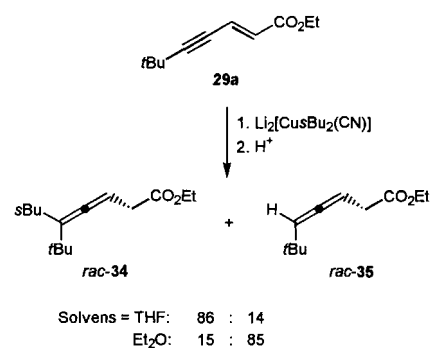
eines Äquivalents Iodtrimethylsilan (Me_3SiI) werden dagegen 45% (mit Me_3SiOTf 29%) an **28** isoliert.^[45] Lediglich Carbonsäureamide lassen sich auch nicht unter diesen Bedingungen zu den 1,6-Addukten umsetzen.

Bemerkenswerterweise ist die Regioselektivität der Cuprataddition an Acceptor-substituierte Enine unempfindlich gegenüber den sterischen Eigenschaften des Substrats. So reagieren Enine mit *tert*-Butylsubstituenten an der Dreifachbindung regioselektiv unter 1,6-Addition, selbst wenn das Cuprat ebenfalls sterisch anspruchsvoll ist. Die Reaktion eignet sich daher zur Herstellung sterisch gehinderter Allene, z. B. des Typs **30** und **33** mit geminalen *tert*-Butylgruppen (Schema 11).^[43] Da das Enin **32** durch Cuprataddition an den Diinsäureester **31** zugänglich ist, gelingt es, durch Kombination der 1,4- und 1,6-Addition zwei aus Cupraten stammende Reste in das Allen **33** einzuführen.

Im Unterschied zum Substrat hat das Organokupferreagens einen ausgeprägten Einfluß auf die Regioselektivität der Addition an Acceptor-substituierte Enine. Während das Gilman-Cuprat $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ und die Cyanocuprate $\text{Li}_2[\text{CuR}_2(\text{CN})]$ ($\text{R} \neq \text{Me}$) regioselektiv unter 1,6-Addition reagieren,^[46] erhält man mit Silylcupraten der Zusammensetzung $\text{Li}[\text{Cu}(\text{R}_3\text{Si})_2]$ und mit $\text{RCu}/\text{Me}_3\text{SiI}$ ^[47] 1,4-Addukte. Besonders ungewöhnlich ist das Verhalten des Cyanocuprats $\text{Li}_2[\text{Cu}(\text{sBu})_2(\text{CN})]$ gegenüber 2-En-4-insäureestern (z. B. **29a**; Schema 12): In Abhängigkeit vom Solvens wird entweder das 1,6-Addukt *rac*-**34** (in Tetrahydrofuran) oder das 1,6-Reduktionsprodukt *rac*-**35** (in Diethylether) als Hauptprodukt gebildet.^[48] Eine befriedigende Interpretation dieses Befundes steht noch aus.

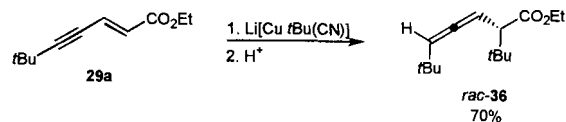


Schema 11. Herstellung sterisch gehinderter Allene durch 1,4- und 1,6-Cuprataddition.



Schema 12. 1,6-Reduktion des Enins **29a**.

Lower-order-Cyanocuprate ($\text{Li}[\text{CuR}(\text{CN})]$) reagieren im allgemeinen nicht mit Acceptor-substituierten Eninen. Eine Ausnahme ist das Cuprat $\text{Li}[\text{Cu}(\text{sBu})(\text{CN})]$, das mit 2-En-4-insäureestern und -nitrilen *anti*-Michael-Additionen eingeht; so entsteht aus **29a** das Allen *rac*-**36** (Diastereomergemisch) mit einem *tert*-Butylrest an C-2 (Schema 13).^[49] Ähnlich wie bei den



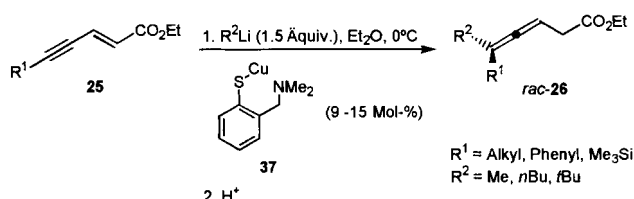
Schema 13. *anti*-Michael-Addition von $\text{Li}[\text{Cu}(\text{sBu})(\text{CN})]$ an das Enin **29a**.

1,6-Reduktionen ist der Mechanismus dieser für Organokupferreagentien sehr ungewöhnlichen Reaktion unbekannt; Hinweise für radikalische Intermediate oder Elektronentransferschritte konnten nicht gefunden werden.

3.2.2. Kupferkatalysierte 1,6-Additionen

In Analogie zu der in der Einleitung erwähnten Kharasch-Methode^[3] kann auch die 1,6-Addition an Acceptor-substituierte Enine unter katalytischen Bedingungen durchgeführt werden.^[50] Die Vorteile sind eine effizientere Nutzung der Orga-

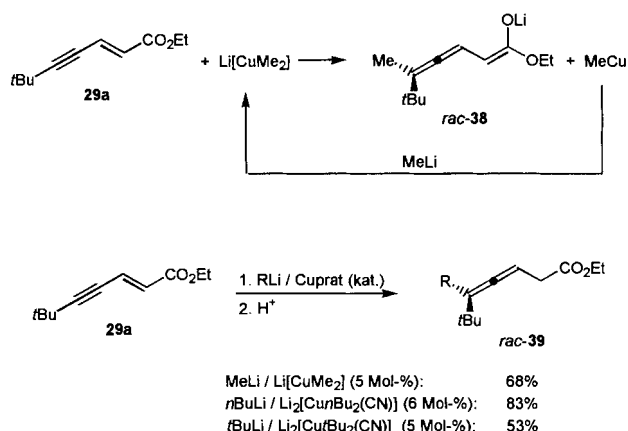
nometallverbindung und eine geringere Menge an Metallsalzfällen. Allerdings läßt sich nicht wie bei der 1,4-Addition nahezu jedes beliebige Kupfer(I)-Salz verwenden, sondern die Reaktionsbedingungen müssen sorgfältig kontrolliert werden, um das 1,6-Addukt als Hauptprodukt zu erhalten. So muß als Katalysator das von van Koten et al.^[51] entwickelte Kupferarylthiolat **37** eingesetzt werden, und das Substrat sowie die als Nucleophil dienende Organolithiumverbindung müssen gleichzeitig zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension des Katalysators in Diethylether getropft werden (Schema 14).^[50] Unter diesen Be-



Schema 14. 1,6-Additionen von Organolithiumverbindungen an 2-En-4-insäureester, katalysiert durch das Kupferarylthiolat **37**.

dingungen erhält man unterschiedlich substituierte β -Allenylcarbonsäureester *rac*-**26** mit Ausbeuten, die ähnlich denen der stöchiometrischen Variante sind. Andere Kupfer(I)-Salze sowie Grignard-Reagentien als Nucleophile ergeben nur geringe Ausbeuten an 1,6-Additionsprodukten.

Eine zweite Möglichkeit zur katalytischen Reaktionsführung ergibt sich aus der Tatsache, daß bei der (stöchiometrischen) 1,6-Addition zwei unabhängige Produkte, das Allenylenolat und die Organokupferverbindung, gebildet werden. So entsteht bei der Umsetzung des Eninsäureesters **29a** mit $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ in Diethylether das schwerlösliche Methylkupfer als gelber Niederschlag, während das Allenylenolat *rac*-**38** in Lösung verbleibt (Schema 15). Es ist daher möglich, das Cuprat durch



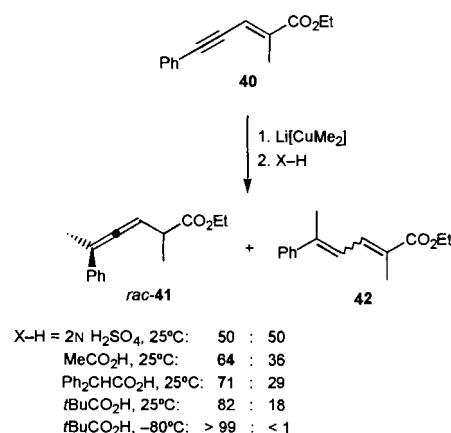
Schema 15. 1,6-Additionen von Organolithiumverbindungen an das Enin **29a**, katalysiert durch Monoorganokupferverbindungen oder Lower-order-Cyanocuprate.

Zugabe eines Äquivalents MeLi wiederzugewinnen und mit einem weiteren Äquivalent des Michael-Acceptors umzusetzen. Dieser Vorgang läßt sich beliebig oft wiederholen; als kontinuierliche Variante eignet sich am besten die gleichzeitige Zugabe des Substrats und der Organolithiumverbindung zu einer Lösung des Cuprats. Mit ca. 5 Mol-% des Gilman-Cuprats

$\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ oder der Cyanocuprate $\text{Li}_2[\text{Cu}(\text{nBu})_2(\text{CN})]$ oder $\text{Li}_2[\text{Cu}(\text{tBu})_2(\text{CN})]$ werden auf diesem Wege die Allene *rac*-**39** mit 53–83 % Ausbeute erhalten.^[52] Diese katalytische 1,6-Addition ist analog zu der in Schema 14, wobei anstelle des Kupferarylthiolats **37** einfache Monoalkylkupferverbindungen (MeCu) oder Lower-order-Cyanocuprate ($\text{Li}[\text{CuR}(\text{CN})]$) als Katalysatoren eingesetzt werden.

3.2.3. Regioselektivität der elektrophilen Abfangreaktion

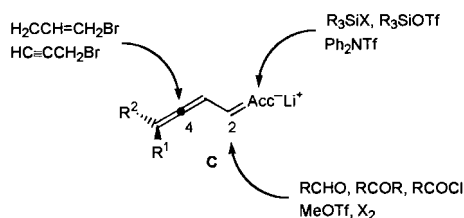
Voraussetzung für den Erfolg der Allensynthese durch 1,6-Addition (Schema 7) ist, daß die Umsetzung der Allenylenolate **C** mit Elektrophilen regioselektiv an C-2 unter Bildung der Allene **D** (oder am Enolat-Sauerstoffatom zu Allenylketenacetalen) erfolgt. Die Regioselektivität der einfachsten elektrophilen Abfangreaktion, der Protonierung der Allenylenolate, hängt von den sterischen und elektronischen Eigenschaften des Substrats und des Protonierungsagens ab.^[42–45] So begünstigen sterisch anspruchsvolle Reste an C-5 des Enolats die Bildung der Allene **D**, da die Protonierung an C-4 sterisch behindert wird (Schema 11). Bei Substituenten an C-2 des Enolats werden Gemische aus Allenen **D** und konjugierten Dienen **E** gebildet, da nun die Protonierung an C-2 sterisch behindert wird. Im Falle von Esterenolaten läßt sich dieses Problem durch eine Variation der Protonenquelle lösen: So erhält man im Falle des durch 1,6-Addition von $\text{Li}[\text{CuMe}_2]$ an das Enin **40** gebildeten Enolats ein erhöhtes Allen:Dien-Produktverhältnis, wenn man die Protonierung mit schwachen organischen Säuren (Essigsäure, Diphenyllessigsäure) anstelle von verdünnter Schwefelsäure durchführt (Schema 16). Eine optimale Protonenquelle zur Beherr-



Schema 16. Regioselektivität der Protonierung eines Allenylenolats.

schung dieses Regioselektivitätsproblems ist Pivalinsäure (2,2-Dimethylpropionsäure): Bei Raumtemperatur ergibt sich nun ein Allen:Dien-Verhältnis von 82:18, und bei -80°C wird nahezu ausschließlich das Allen *rac*-**41** gebildet.^[42]

Im Unterschied zur Protonierung hängt die Regioselektivität der Reaktion anderer Elektrophile mit Allenylenolaten nicht von den sterischen und elektronischen Eigenschaften der Reaktionspartner ab (Schema 17).^[45, 50, 53] So reagieren harte Elektrophile (z. B. Silylhalogenide und -triflate) am Enolat-Sauerstoffatom unter Bildung von Allenylketenactalen, während wei-

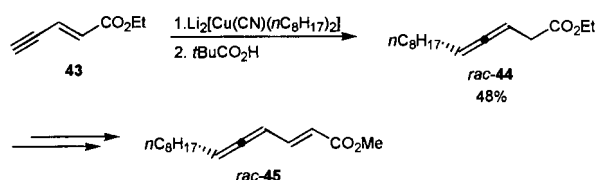


Schema 17. Regioselektivität der Reaktion von Allenylenolaten mit Elektrophilen (Acc = Acceptor-Substituent, Tf = Trifluormethansulfonat, X = Halogen).

che Elektrophile (z. B. Carbonylverbindungen) an C-2 angreifen. Lediglich Allyl- und Propargylhalogenide reagieren regio-selektiv an C-4 der Allenylenolaten zu substituierten Dienen des Typs **E**; möglicherweise entstehen auch hier zunächst die entsprechenden Allene **D**, die dann in einer (metallkatalysierten?) Cope-Umlagerung zu den Dienen **E** weiterreagieren.

3.2.4. Präparative Anwendungen

Die Allensynthese durch 1,6-Addition von Organokupferreagentien an Acceptor-substituierte Enine hat eine ganze Reihe von präparativen Anwendungen gefunden. Neben sterisch gehinderten Allenen (Schema 11)^[43] und einfachen Terpenen (z. B. Pseudoionon^[42]) können mit dieser Methode auch allenhaltige Naturstoffe hergestellt werden (Schema 18).^[38] So

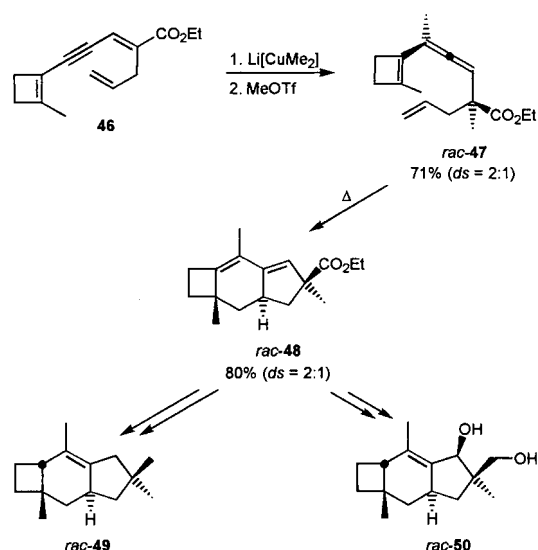


Schema 18. Herstellung des Insektenpheromons *rac-45*.

erhält man durch 1,6-Addition von Lithium-di-*n*-octylcyanocuprat an den Michael-Acceptor **43** und regioselektive Protonierung mit Pivalinsäure das Allen *rac-44*, dessen Umwandlung in das Insektenpheromon 2,4,5-Tetradecatriensäuremethylester (*rac-45*) bekannt ist.^[54]

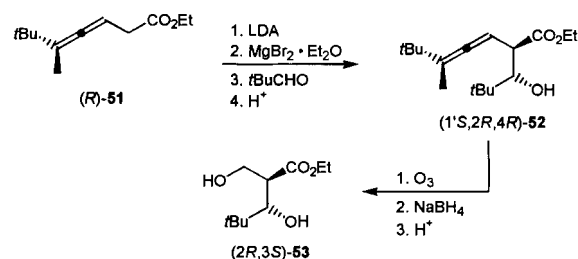
In einer weiteren Anwendung der 1,6-Addition auf dem Gebiet der Naturstoffe werden Vinylallene als Dienkomponenten in Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt.^[55] Die in Schema 19 dargestellte Synthese des Pilzmetabolits (±)-Sterpuren *rac-49*^[56] geht von dem substituierten 2-En-4-insäureester **46** aus, der durch 1,6-Addition von Lithiumdimethylcuprat und regioselektive Abfangreaktion mit Methyltriflat in das Vinylallen *rac-47* umgewandelt wird. Kurzes Erhitzen in Toluol reicht aus, um dieses in *rac-48* zu überführen; dabei bedingt die günstige Verknüpfung von Dien und Dienophil nicht nur die für eine nichtaktivierte [4+2]-Cycloaddition sehr niedrige Aktivierungsbarriere, sondern auch die relative Konfiguration der beiden neu gebildeten stereogenen Zentren. Der Ester *rac-48* kann in wenigen Schritten in den Naturstoff *rac-49*, aber auch in einige oxigenierte Metaboliten (z. B. *rac-50*) umgewandelt werden.

Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Vinylallens *rac-47* zu *rac-48* ist ein Beispiel dafür, wie die durch 1,6-Addi-



Schema 19. Herstellung von (±)-Sterpuren *rac-49* und des dihydroxylierten Derivats *rac-50* (Tf = Trifluormethansulfonat).

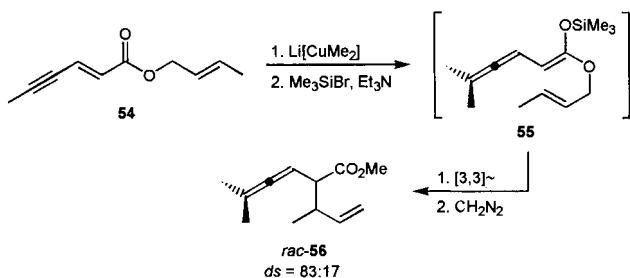
tion zugänglichen axial-chiralen Allenen zur selektiven Bildung neuer stereogener Zentren verwendet werden können. Dies ist auch durch Funktionalisierung von chiralen Allenylenolaten **C** an C-2 (Schema 7) möglich; hierfür eignen sich besonders Aldolreaktionen^[57] und Ireland-Claisen-Umlagerungen.^[58] Am Beispiel des aus dem chiralen β -Allenylcarbonsäureester (*R*)-**51** durch Deprotonierung und Transmetallierung zugänglichen Magnesiumenolats konnte demonstriert werden, daß Aldolreaktionen derartiger Allenylenolaten mit guter einfacher Diastereoselektion und diastereofacialer Selektivität verlaufen, d. h. es tritt ein Chiralitätstransfer von der Chiralitätsachse des Allens auf die im Aldoladdukt neu gebildeten stereogenen Zentren ein (Schema 20).^[57] Dieser Chiralitätstransfer wurde zur Her-



Schema 20. Chiralitätstransfer bei der Aldolreaktion eines chiralen Allenylenolats.

stellung des enantiomerenreinen Synthesebausteins (2*R*,3*S*)-**53** genutzt, der aus dem Aldoladdukt (1'*S*,2*R*,4*R*)-**52** durch Ozonolyse erhalten wurde.

Ireland-Claisen-Umlagerungen von Allenylketenacetalen, die durch 1,6-Cuprataddition an geeignete 2-En-4-insäureallylester (z. B. **54**) und Abfangreaktion mit Silylhalogeniden zugänglich sind, verlaufen ebenfalls mit guter einfacher Diastereoselektion und diastereofacialer Selektivität. Ein Beispiel ist die Umlagerung des Ketenacetals **55**, die den β -Allenylcarbonsäureester *rac-56* mit einer Diastereoselektivität von 83:17 liefert (Schema 21).^[58, 59]

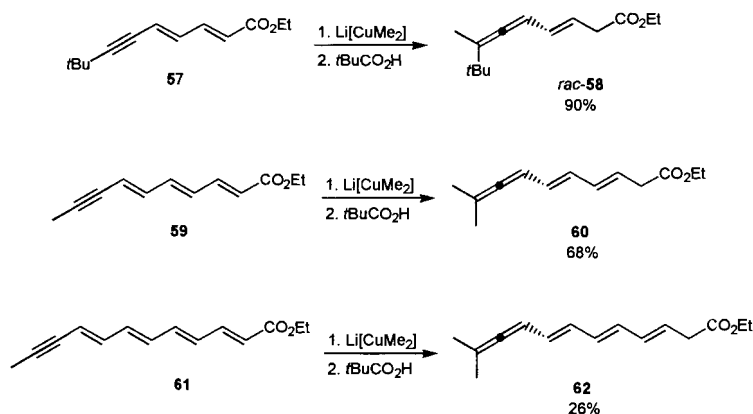


Schema 21. Ireland-Claisen-Umlagerung des Allenylketenacetals 55.

3.3. 1,8-, 1,10- und 1,12-Additionen

Die Addition von Organocupraten an Acceptor-substituierte Enine verläuft mit hoher Regioselektivität. Damit stellt sich die Frage, ob diese Reagentien auch dann Dreifachbindungen bevorzugt angreifen, wenn der Abstand zur Acceptorgruppe durch Einfügen weiterer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen vergrößert wird. Dabei erhöht sich mit zunehmender Länge des Michael-Acceptors die Zahl der möglichen regioisomeren Produkte: So könnte der 2,4-Dien-6-insäureester **57** von einer Organokupferverbindung an C-3, C-5 oder C-7 angegriffen werden, und das in letzterem Falle gebildete vinyloge Allenyl-enolat weist vier reaktive Positionen auf (Enolat-Sauerstoffatom, C-2, C-4, C-6). Umso bemerkenswerter ist die hohe Regioselektivität bei der Umsetzung von **57** mit Lithiumdimethylcuprat^[60]: Das Cuprat greift ausschließlich an der Dreifachbindung an, und Protonierung an C-2 des Enolats mit Pivalinsäure ergibt mit 90% Ausbeute das 1,8-Addukt *rac*-**58** als einziges isolierbares Regioisomer (Schema 22). Dieses Vinylallen eignet sich hervorragend als Dien für regio- und stereoselektive Diels-Alder-Reaktionen.^[60]

Analog reagiert der Trieninsäureester **59** unter 1,10-Addition zu **60** (68% Ausbeute), und aus dem Michael-Acceptor **61** mit vier(!) Doppelbindungen zwischen Dreifachbindung und Acceptor-Substituent wird das 1,12-Addukt **62** erhalten (Schema 22).^[60] Hier ist offenbar ein Grenzfall erreicht, denn die Ausbeute sinkt auf 26%; dies beruht aber wahrscheinlich nicht auf einem Verlust an Regioselektivität (**62** ist neben polymeren Verbindungen das einzige isolierbare Reaktionsprodukt), sondern auf der mit zunehmender Länge des konjugierten π -Systems abnehmenden thermischen Stabilität der Additionsprodukte.



Schema 22. 1,8-, 1,10- und 1,12-Cupratadditionen an acetylenische Michael-Acceptoren.

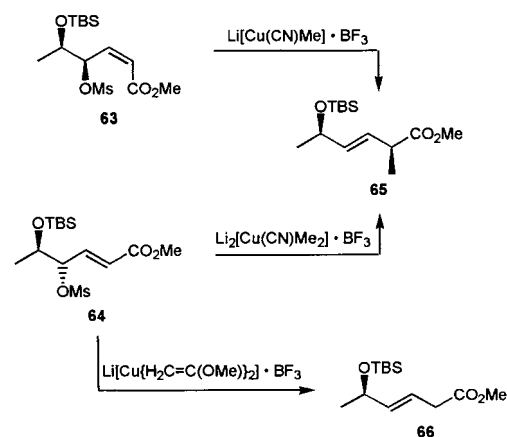
Diese Reaktionen sowie die Umsetzungen von **31** und **46** machen deutlich, daß Michael-Acceptoren mit beliebigen Permutationen konjugierter Doppel- und Dreifachbindungen regio-selektive Additionen mit Organokupferreagentien eingehen. Dabei gilt die folgende Regel: *Michael-Acceptoren mit einer beliebigen Anordnung von konjugierten Doppel- und Dreifachbindungen reagieren mit Organocupraten regioselektiv an der Dreifachbindung, die die geringste Entfernung zum Acceptor-Substituenten aufweist.*

4. Diastereoselektive Reaktionen

4.1. Substitutionen

Substitutionen chiraler Elektrophile mit Organokupferreagentien verlaufen in den meisten Fällen mit hoher Diastereoselektivität. Gut dokumentierte Beispiele hierfür sind die unter Inversion der Konfiguration eintretenden Substitutionen von Alkylhalogeniden, -tosylaten und -acetaten sowie Oxiranen mit Cupraten.^[9] Allyl- und Propargyl-Elektrophile reagieren ebenfalls meist regio- und *anti*-diastereoselektiv zu den $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitutionsprodukten. Da die chiralen Substrate leicht in enantiomerenreiner Form zugänglich sind (z. B. durch enantioselective Reduktion von Carbonylverbindungen^[61]), eignen sich diese Substitutionen gut zur Herstellung stereochemisch definierter Zielmoleküle.

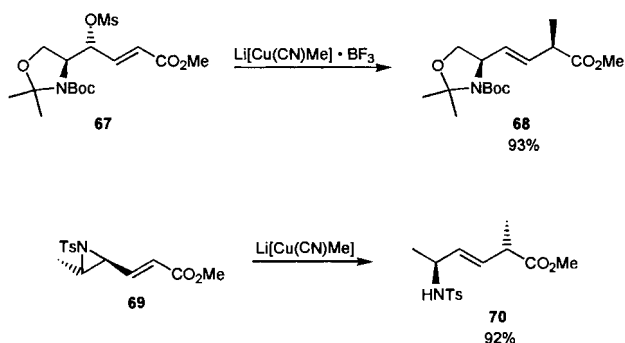
Ibuka und Yamamoto et al.^[62] untersuchten die Möglichkeiten der 1,2- und 1,3-Induktion bei $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktionen chiraler γ -Mesyloxyenoate und verwandter Verbindungen: z. B. ergeben **63** und **64** mit Cyanocupraten in Gegenwart von Bortrifluorid das *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktionsprodukt **65** (Schema 23). 1,4-Adduk-



Schema 23. Diastereoselektive $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktionen chiraler γ -Mesyloxyenoate (Ms = Mesyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl).

te werden nicht gebildet, und das zweite Chiralitätszentrum am δ -C-Atom beeinflusst nicht den stereochemischen Verlauf der Substitution. In einigen Fällen wird auch das Reduktionsprodukt **66** gebildet, das selektiv durch Umsetzung von **64** mit Alkenylcupraten erhalten werden kann.

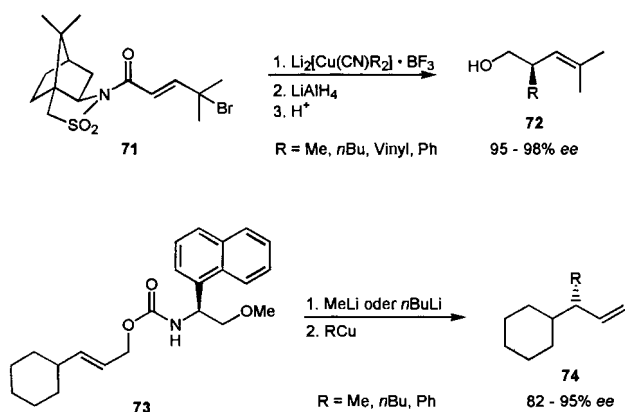
Analog reagieren 4,5-Epoxy-2-enoate^[62a] sowie Substrate des Typs **67** und **69** mit einer stickstoffhaltigen funktionellen Gruppe (Schema 24),^[62a, c, f] die



Schema 24. Synthese von Dipeptid-Isosteren (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Ms = Mesyl, Ts = Tosyl).

von besonderem Interesse sind, da die S_N2' -Reaktion Dipeptid-Isostere liefert (z. B. **68** und **70**). Diese Verbindungen sind potentielle Protease-Inhibitoren, in denen die Amidbindung des entsprechenden Dipeptids durch eine topologisch sehr ähnliche, aber unpolare und biochemisch schwerer abbaubare Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung ersetzt ist.

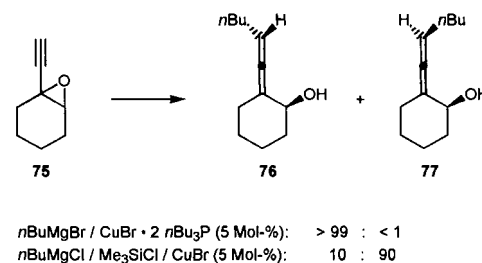
Chirale Allyl-Elektrophile, bei denen sich das Chiralitätszentrum nicht am γ -C-Atom befindet, können ebenfalls in stereoselektiven S_N2' -Reaktionen mit Organokupferreagentien eingesetzt werden.^[63–65] Bloch et al.^[64] setzten das chirale Sultam **71** mit Cyanocupraten $Li_2[CuR_2(CN)] \cdot BF_3$ um, und nach reduktiver Abspaltung des Sultam-Restes wurden nahezu enantiomerenreine Homoallylkohole **72** erhalten (Schema 25). Ein Fall



Schema 25. Stereoselektive S_N2' -Reaktionen chiraler Allyl-Elektrophile.

von „remote stereocontrol“ wurde von Denmark et al.^[65] bei Substitutionen des chiralen Carbamats **73** festgestellt: Deprotonierung und Umsetzung mit Organokupferverbindungen liefert **74** mit Enantiomerenüberschüssen bis 95% *ee*.

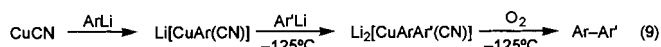
Die diastereoselektive Substitution chiraler Propargylderivate durch Organokupferverbindungen ist die wichtigste Methode zur stereoselektiven Herstellung chiraler Allene.^[41, 57] Die Möglichkeiten zur Stereokontrolle bei diesen Umsetzungen wurden eingehend von Alexakis et al.^[66] untersucht. Anhand von Propargylethern und -oxirane wurde festgestellt, daß der stereochemische Verlauf stark von der Zusammensetzung des Reagens abhängt (Schema 26): So erhält man aus dem Epoxid **75** und $nBuMgBr$ in Gegenwart katalytischer Mengen von $CuBr \cdot 2nBu_3P$ das *anti*-Substitutionsprodukt **76**, während bei



Schema 26. Diastereoselektivität bei S_N2' -Reaktionen des Propargyloxirans **75**.

der Umsetzung mit $nBuMgCl/Me_3SiCl/CuBr$ (kat.) das *syn*-Isomer **77** mit einer Diastereoselektivität von 90% gebildet wird. Diese Reaktionen verlaufen vermutlich nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus über Alkenylkupferverbindungen, die sich in einigen Fällen mit Elektrophilen abfangen lassen.^[66]

Zu den Kupfer-vermittelten Substitutionen gehört auch die Ullmann-Kupplung, bei der Biaryle durch Behandeln von Halogenarenen mit Kupferpulver oder Kupfer(i)-triflat gebildet werden.^[1] Allerdings eignet sich diese Methode nicht zur Herstellung unsymmetrischer Biaryle $Ar-Ar'$, denn die Kupplung zweier unterschiedlicher Arylhalogenide liefert ein statistisches Gemisch der drei möglichen Reaktionsprodukte. Dieses Problem wurde von Lipshutz et al.^[67] durch Oxidation gemischter Diarylcuprate der (vermuteten) Zusammensetzung $Li_2[CuAr-Ar'(CN)]$ gelöst [Gl. (9)]. Diese Cuprate erhält man durch suk-

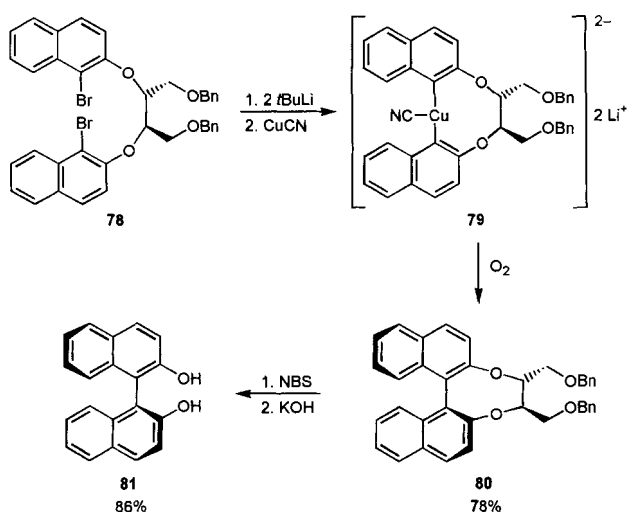


zessive Umsetzung von einem Äquivalent $CuCN$ mit je einem Äquivalent der Organolithiumverbindungen $ArLi$ und $Ar'Li$; dabei ist es von entscheidender Bedeutung, die Zugabe der zweiten Aryllithiumverbindung und die nachfolgende Oxidation mit Sauerstoff bei möglichst tiefer Temperatur durchzuführen, da andernfalls Austauschreaktionen zu den Homocupraten $Li_2[CuAr_2(CN)]$ und $Li_2[CuAr'_2(CN)]$ eintreten, aus denen dann die symmetrischen Biaryle gebildet werden. Als Arylreste eignen sich Phenyl- und Naphthylgruppen, aber auch Heteroarene wie Thiophene, Benzothiazole und Pyridine.^[67]

Eine diastereoselektive Kupplung der beiden Arene ist bei Verknüpfung über eine chirale Brücke möglich. Auf diesem Prinzip beruht eine elegante Synthese des wichtigen chiralen Auxiliars (*S,S*)-2,2'-Binaphthol **81** (Schema 27).^[68] Die in **78** verwendete Brücke ist aus (*S,S*)-Weinsäure leicht zugänglich; zweifacher Brom-Lithium-Austausch, Transmetallierung mit Kupfer(i)-cyanid zum Cuprat **79**, Oxidation zu **80** sowie Abspaltung der Brücke führen zum enantiomerenreinen Zielmolekül.

4.2. Michael-Additionen

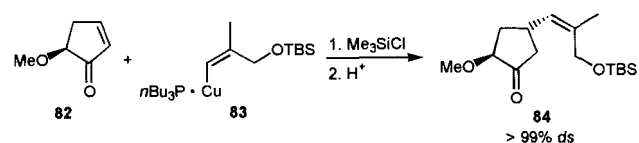
Das Synthesepotential diastereoselektiver Additionen von Organokupferreagentien an Michael-Acceptoren wurde vor einigen Jahren zusammengefaßt.^[69] Neue Resultate auf diesem Gebiet betreffen unter anderem Weiterentwicklungen von Me-



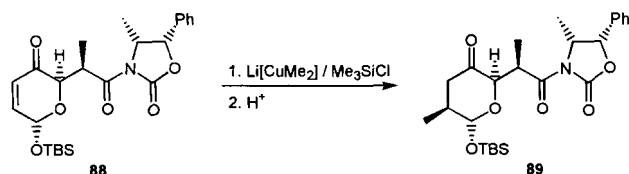
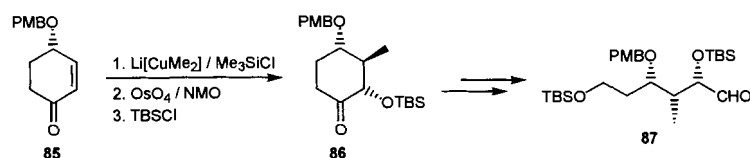
Schema 27. Herstellung von (S)-2,2'-Binaphthol **81** durch Oxidation des Cuprats **79** (Bn = Benzyl, NBS = *N*-Bromsuccinimid).

thoden, die Verwendung neuartiger Substrate (z. B. chiraler Metallkomplexe) und die Synthese von Naturstoffen und (potenziellen) Wirkstoffen.

Die Diastereoselektivität der 1,4-Cuprataddition ist bei cyclischen Michael-Acceptoren in der Regel leichter zu beeinflussen als die bei acyclischen Substraten. Daher kommen bei vielen präparativen Anwendungen dieses Reaktionstyps chirale, cyclische Enone zum Einsatz. Das klassische Anwendungsgebiet ist die Synthese von Prostaglandinen (siehe Schema 2)^[9, 70]; dabei wird das Prostaglandin-Gerüst (z. B. **12**) direkt in einer Eintopfreaktion durch *anti*-diastereoselektive Cuprataddition an ein chirales Cyclopentenon des Typs **10** und anschließende (ebenfalls *anti*-stereoselektive) Abfangreaktion aufgebaut. Diese Methode eignet sich auch zur Herstellung anderer Naturstoffe. So basiert eine Synthese des makrocyclischen Antibiotikums (+)-Hitachimycin auf dem Fragment **84**, das durch diastereoselektive 1,4-Addition der Organokupferverbindung **83** an das chirale Enon **82** erhalten wird (Schema 28).^[71]



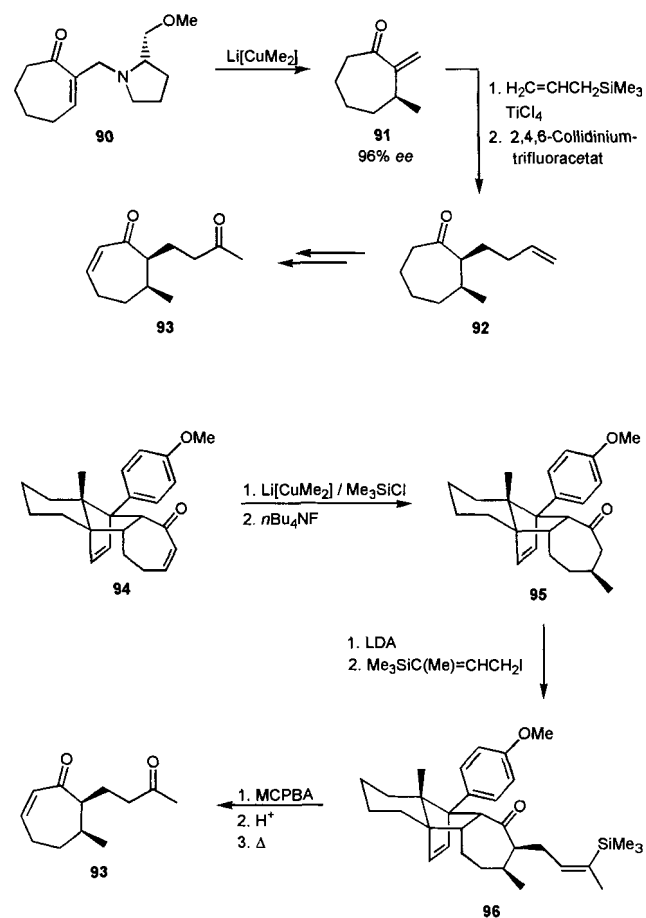
Schema 28. Diastereoselektive 1,4-Addition an das chirale Enon **82** (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl).



Schema 29. Diastereoselektive 1,4-Cupratadditionen an chirale 4-Alkoxy-2-cyclohexenone (NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl).

Diastereoselektive Cupratadditionen an chirale 4-Alkoxy-2-cyclohexenone bilden den Schlüsselschritt weiterer Naturstoffsynthesen (Schema 29). Beispielsweise ergibt die 1,4-Addition von Lithiumdimethylcuprat an das Enon **85** nach oxidativer Abfangreaktion **86**, das in wenigen Schritten in das Fragment **87** des Immunsuppressivums FK-506 umgewandelt wird.^[72] Analog verläuft die Umsetzung von **88** unter Stereokontrolle durch den Silyloxyrest zum 1,4-Addukt **89**, einem Zwischenprodukt in einer Synthese des Antibiotikums (+)-Macbecin I.^[73] Diese Umsetzungen sind weitere Beispiele für den gut dokumentierten^[9, 69] Einfluß von Additiven auf den stereochemischen Verlauf von Cupratadditionen, denn nur in Gegenwart von Chlortrimethylsilan werden hohe *anti*-Diastereoselektivitäten erreicht.

Von der großen Zahl weiterer Beispiele^[9, 69] werden hier zwei elegante stereoselektive Synthesen des Naturstoffs (+)-Clavularin **93** erläutert (Schema 30). Aufbauend auf ihren Arbeiten

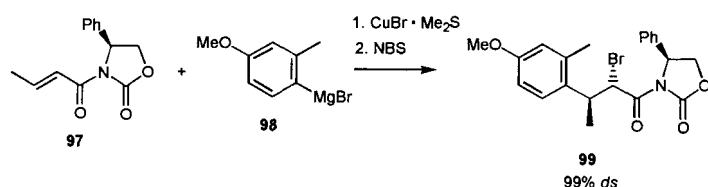


Schema 30. Zwei Synthesen des Naturstoffs (+)-Clavularin **93** (MCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure).

über die Herstellung stereochemisch einheitlicher 2-*exo*-Methylencycloalkanone^[74] verwendeten Tamura et al.^[75] das aus dem Enon **90** durch Addition von Li[CuMe₂] und Eliminierung des chiralen Auxiliars gebildete **91** zur Herstellung des Zielmoleküls. Sakurai-Reaktion und *cis*-diastereoselektive Protonierung mit 2,4,6-Collidiniumtrifluoroacetat führen zu **92**, das durch Einführung der endocyclischen Doppelbindung und Oxidation in den Naturstoff **93** umgewandelt wird. Dagegen gehen Winter-

feldt et al.^[76] bei ihrer Synthese von dem Polycyclus **94** aus; hier erfolgt der Cuprat-Angriff aus sterischen Gründen ausschließlich auf der konvexen Molekülseite unter Bildung des Addukts **95**, und anschließende diastereoselektive Allylierung, Oxidation und thermische Retro-Diels-Alder-Reaktion führen über **96** zum Zielmolekül **93**.

Derartig hohe Diastereoselektivitäten können mit chiralen, acyclischen Michael-Acceptoren wegen ihrer größeren konformativen Beweglichkeit nicht ohne weiteres erzielt werden.^[9, 62a, 69, 77] Es bedarf hierzu einer konformativen Fixierung des Substrats durch chirale Auxiliare mit sperrigen Substituenten oder durch π -Stacking^[78], Beispiele hierfür sind aus 8-Phenylmenthol oder chiralen Campherderivaten gebildete α,β -ungesättigte Ester.^[9, 69, 78–80] Zu dieser Klasse von Michael-Acceptoren gehören auch chirale *N*-Crotyloxazolidinone des Typs **97** (Schema 31)^[81]; dieses geht mit der aus dem Grignard-

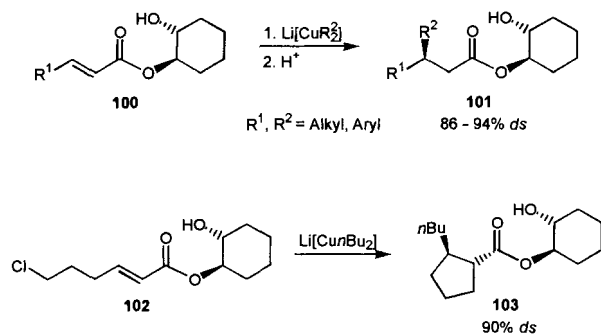


Schema 31. Diastereoselektive Michael-Addition an das *N*-Crotyloxazolidinon **97** (NBS = *N*-Bromsuccinimid).

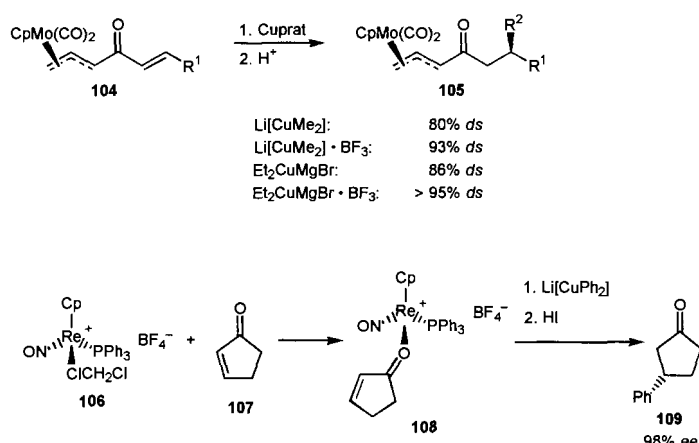
Reagens **98** und $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ gebildeten Organokupferverbindung eine hochdiastereoselektive 1,4-Addition ein, und das entstandene Enolat kann protoniert oder durch elektrophile Bromierung in **99** umgewandelt werden. Hieraus sind die entsprechenden diastereo- und enantiomerenreinen α -Aminosäurederivate leicht zugänglich.

Ähnlich hohe Diastereoselektivitäten werden bei Iodtrimehtylsilan-induzierten Additionen von Organokupferreagentien an chirale, α,β -ungesättigte Amide und Imide erreicht.^[82] Ein weiteres für diese Reaktionen gut geeignetes chirales Auxiliar ist das C_2 -symmetrische *trans*-1,2-Cyclohexandiol (Schema 32).^[83] Beispielsweise ergibt die Umsetzung der Ester **100** mit Gilman-Cupraten die Addukte **101** mit Diastereoselektivitäten von 86–94% *ds*, und aus **102** wird durch Cuprataddition und anschließende Cyclisierung **103** mit 90% *ds* erhalten. 1,4-Cupratadditionen an α,β -ungesättigte Binaphthylester verlaufen dagegen mit geringeren Diastereoselektivitäten.^[84]

In jüngster Vergangenheit wurden auch chirale Metallkomplexe erfolgreich als Michael-Acceptoren in diastereoselektiven Cupratadditionen eingesetzt (Schema 33). Während im Falle



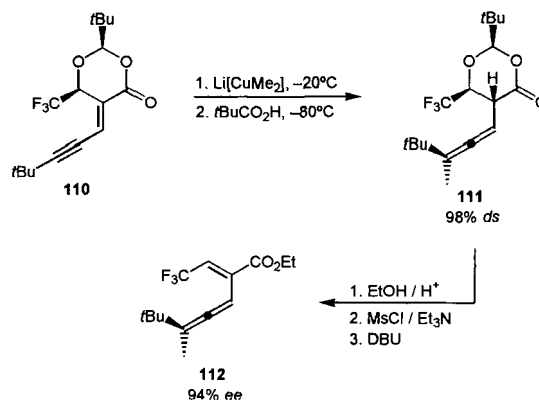
Schema 32. Diastereoselektive 1,4-Additionen an chirale α,β -ungesättigte Ester.



Schema 33. Diastereoselektive Cupratadditionen an chirale Metallkomplexe.

eines chiralen Arylchrom-Komplexes noch ein chirales Organokupferreagens in Form eines „matched pair“ notwendig war, um eine hohe Diastereoselektivität zu erreichen,^[85] reagiert die π -Allylmolybdänverbindung **104** auch mit einfachen Gilman-Cupraten mit guten bis sehr guten Diastereoselektivitäten zu den 1,4-Addukten **105**.^[86] Auch planar-chirale η^3 -Allyleisenkomplexe eignen sich für derartige Umsetzungen.^[87] Dagegen verwendeten Gladysz et al.^[88] die chirale Lewis-Säure **106**; diese bildet mit Enonen (z. B. **107**) Komplexe des Typs **108**, aus denen die chiralen Ketone (z. B. **109**) durch 1,4-Cuprataddition und Abspaltung der Lewis-Säure mit Enantioselektivitäten bis zu 98% *ee* erhalten werden.

Eine Übertragung dieser Resultate auf die 1,6-Cuprataddition an Acceptor-substituierte Enine ist wegen der noch größeren konformativen Beweglichkeit dieser Substrate problematisch. Es überrascht daher nicht, daß 1,6-Additionen an acyclische chirale 2-En-4-insäureester nur mit sehr geringen Diastereoselektivitäten verlaufen. Wesentlich besser geeignet sind chirale 5-Alkynyliden-1,3-dioxan-4-one des Typs **110**, denn die äquatoriale *tert*-Butylgruppe zwingt das Molekül in eine sehr starre Konformation und der Trifluormethylrest schirmt die Oberseite des Eninteils ab, so daß der Angriff des Cuprats bevorzugt von der Unterseite erfolgt (Schema 34). Die Umsetzung mit Lithiumdimethylcuprat und Pivalinsäure ergibt daher das Allen **111** mit einer Diastereoselektivität von 98% *ds*, und die so gewonnene stereochemische Information bleibt auch bei der Umwandlung in das chirale Vinylallen **112** erhalten.^[89, 90]

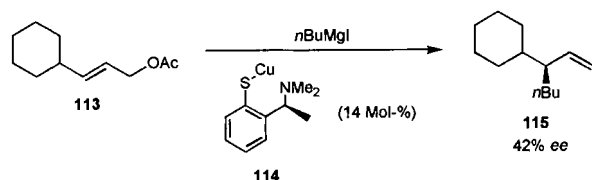


Schema 34. Diastereoselektive 1,6-Cuprataddition an das chirale Dioxanon **110** (Ms = Mesyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en).

5. Enantioselektive Reaktionen

5.1. Substitutionen

Enantioselektive Substitutionen prochiraler Elektrophile mit chiralen Organokupferreagentien wurden bisher kaum untersucht, insbesondere weil enantiomerenreine oder -angereicherte Substitutionsprodukte leicht durch Umsetzung chiraler Substrate mit achiralen Organokupferverbindungen zugänglich sind.^[9] Ein Beispiel für eine durch ein chirales Kupferreagens katalysierte enantioselektive S_N2' -Reaktion wurde kürzlich von Bäckvall und van Koten et al.^[91] beschrieben (Schema 35): Das Allylacetat **113** reagiert mit *n*-Butylmagnesiumiodid in Gegenwart von 14 Mol-% des chiralen Kupferarylthiolats **114** zu **115** (42% *ee*).

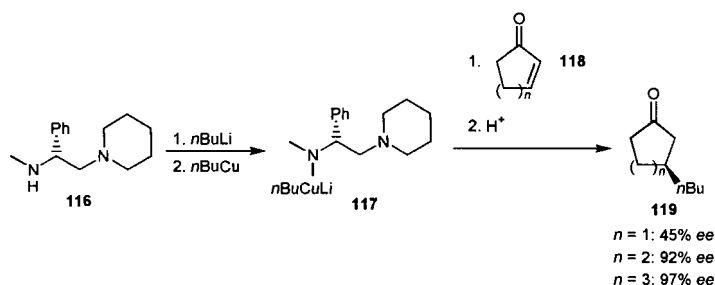


Schema 35. Enantioselektive S_N2' -Substitution, katalysiert durch das Kupferarylthiolat **114**.

5.2. Michael-Additionen

Enantioselektive 1,4-Additionen chiral modifizierter Organokupferreagentien an achirale Michael-Acceptoren werden seit etwa zehn Jahren intensiv untersucht.^[9, 69] Wie z. B. die Arbeiten der Gruppen Bertz, Corey, Dieter, Rossiter und Tanaka ergaben, eignen sich hierfür insbesondere Reagentien der Stöchiometrie $\text{Li}[\text{CuR}(\text{L}^*)]$, wobei der stereochemische Verlauf der Übertragung des Restes R auf das Substrat durch den chiralen, nichttransferierbaren Liganden L^* kontrolliert wird. Als chirale Liganden L^* werden vor allem leicht zugängliche Alkoholate und Amide eingesetzt.^[69] Problematisch ist dabei das dynamische Verhalten von Organokupferverbindungen in Lösung (Abschnitt 2.2): In vielen Fällen werden mit den Reagentien $\text{Li}[\text{CuR}(\text{L}^*)]$ nur sehr bescheidene Enantioselektivitäten erzielt; dies wird auf Gleichgewichte mit achiralen, aber reaktiveren Cupraten (z. B. Homocupraten $\text{Li}[\text{CuR}_2]$) zurückgeführt, die racemische 1,4-Addukte bilden.

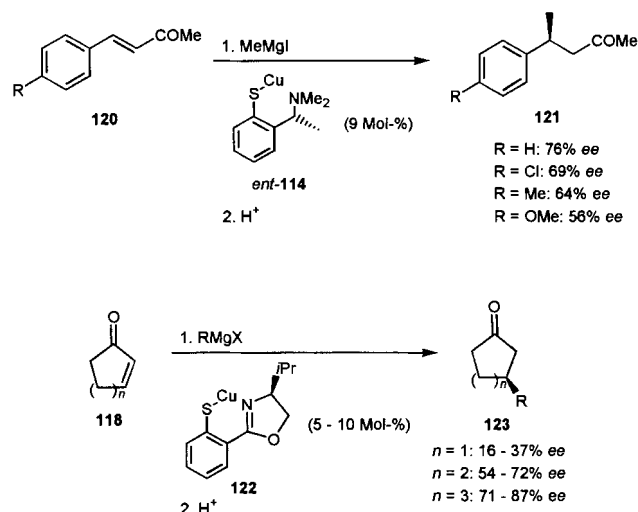
Neuere Arbeiten auf diesem Gebiet betreffen vor allem die Entwicklung effizienter chiraler Liganden^[92, 93] und die katalytische Reaktionsführung.^[94–96] Eingehende Untersuchungen zu enantioselektiven 1,4-Additionen chiraler Amidocuprate wurden von Rossiter et al.^[93] durchgeführt (Schema 36); dabei



Schema 36. Enantioselektive 1,4-Additionen des chiralen Amidocuprats **117**.

sind die durch Deprotonierung von (*S*)-*N*-Methyl-1-phenyl-2-(1-piperidinyl)ethanamin [(*S*)-MAPP] **116** und Umsetzung mit Organokupferverbindungen gebildeten Cuprate des Typs **117** die selektivsten, und die Additionen an cyclische Enone **118** ergeben die Addukte **119** mit Enantioselektivitäten von 45–97% *ee*.

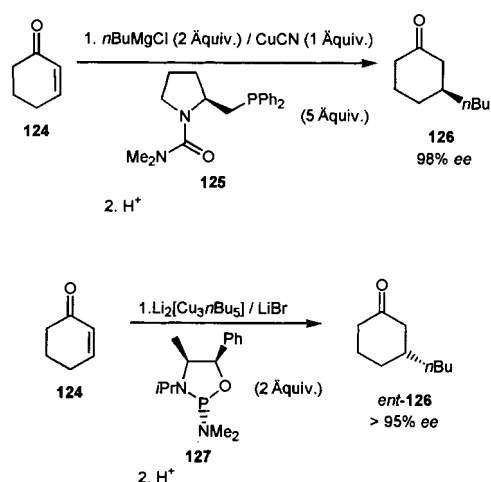
Selektivitäten dieser Größenordnung können inzwischen auch bei 1,4-Additionen von Grignard-Reagentien an Enone in Gegenwart chiraler Kupferkatalysatoren erreicht werden (Schema 37). So werden bei der Umsetzung substituierter Benzyliden-



Schema 37. Enantioselektive 1,4-Additionen von Grignard-Reagentien, katalysiert durch die chiralen Kupferthiolate **ent-114** und **122**.

acetone **120** mit Methylmagnesiumiodid und katalytischen Mengen des von van Koten et al.^[95] entwickelten Kupferarylthiolats **ent-114** die Addukte **121** mit 56–76% *ee* erhalten. Pfaltz et al.^[96] verwendeten dagegen das strukturverwandte Sulfanyldihydrooxazol **122**, das enantioselektive 1,4-Additionen von Alkylmagnesiumhalogeniden an cyclische Enone **118** katalysiert; die Addukte **123** werden mit Selektivitäten von maximal 87% *ee* gebildet. In beiden Fällen werden komplizierte nichtlineare Beziehungen zwischen den Enantiomerenüberschüssen des Katalysators und des Addukts festgestellt; daraus kann geschlossen werden, daß die Produkte über mehrere Reaktionswege unter Beteiligung unterschiedlicher Organokupferverbindungen gebildet werden. Dabei tritt eine bemerkenswerte Substratspezifität auf, denn der Katalysator **ent-114** eignet sich ebenso wenig für enantioselektive Additionen an cyclische Enone wie **122** für acyclische Substrate.

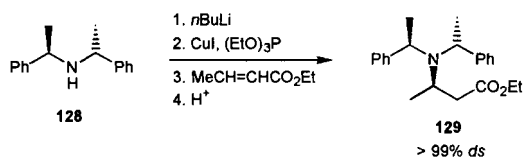
Zur Herstellung chiraler Organokupferreagentien muß das chirale Auxiliar nicht notwendigerweise als anionischer Ligand an das Kupferzentrum gebunden sein. In einigen Fällen werden bereits durch Zusatz neutraler, chiraler Verbindungen (als „Cosolvens“) zur Reaktionsmischung enantiomerenreine oder -angereicherte 1,4-Additionsprodukte gebildet.^[69] Diese Reaktionen verlaufen vermutlich ebenfalls über chirale Organokupferreagentien, in denen der chirale Neutralligand die Position eines Solvensmoleküls einnimmt. So erhielten Tomioka et al.^[97] bei der Umsetzung von 2-Cyclohexanon **124** mit *n*BuMgBr/CuCN in Gegenwart von zwei Äquivalenten des chiralen Amidophosphans **125** das Addukt **126** mit 98% *ee* (Schema 38). Dagegen verwendeten Alexakis et al.^[98] Heterocyclen



Schema 38. Enantioselective 1,4-Additionen in Gegenwart chiraler Neutralliganden.

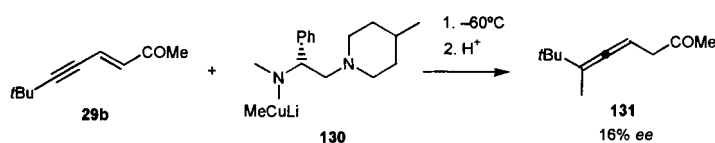
des Typs **127** als chirale Liganden bei der enantioselectiven 1,4-Addition von Cupraten der Stöchiometrie $\text{Li}_2[\text{Cu}_3\text{R}_5]$ an Enone und ungesättigte Lactone; 2-Cyclohexenon **124** ergibt unter diesen Bedingungen das Addukt *ent*-**126** mit $>95\%$ *ee*. Aus bisher unbekannten Gründen ist dabei der Zusatz von Lithiumbromid im Überschuß notwendig, um derartig hohe Stereoselektivitäten zu erreichen.

Eine dritte Möglichkeit zur stereoselectiven Durchführung von 1,4-Cupratadditionen ist die Verwendung von Organokupferreagentien mit chiralen, transferierbaren Resten. Einige Beispiele für die Übertragung chiraler, organischer Reste auf Michael-Acceptoren sind dokumentiert;^[69] kürzlich wurden enantioselective Additionen chiraler Amidocuprate beschrieben (Schema 39). So ist das diastereo- und enantiomerenreine β -Aminosäure-Derivat **129** durch 1,4-Addition des aus dem Amin **128** durch Deprotonierung und Transmetallierung gebildeten Amidocuprats an Crotonsäureethylester zugänglich.^[99]



Schema 39. 1,4-Addition eines Amidocuprats.

Wie bei den diastereoselectiven Varianten (Abschnitt 4.2) erweisen sich auch enantioselective 1,6-Additionen chiral modifizierter Cuprate an Acceptor-substituierte Enine als schwierig. Ursachen hierfür sind die häufig unzureichende Reaktivität von Heterocupraten gegenüber diesen Michael-Acceptoren und die hohe konformative Beweglichkeit der Substrate. Erst jüngst gelang es, mit den von Rossiter et al.^[93] beschriebenen chiralen Amidocupraten erste bescheidene Erfolge zu erzielen (Schema 40): So ergibt die 1,6-Addition des Cuprats **130** an das Enion



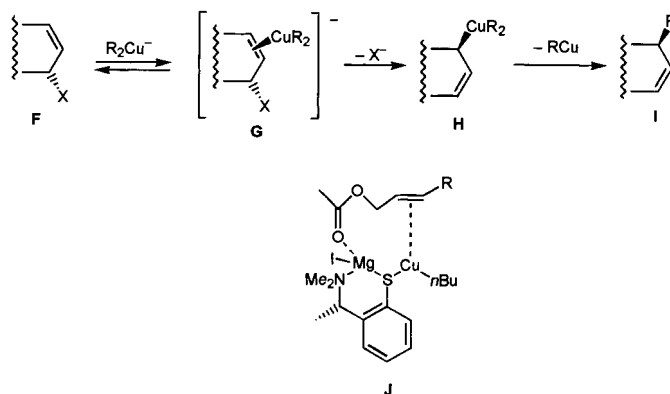
Schema 40. Enantioselective 1,6-Addition des chiralen Amidocuprats **130**.

29b das axial-chirale Allen **131** mit 16% *ee*.^[100] Diese Enantioselectivität ist zwar unzureichend für synthetische Anwendungen, könnte aber durch Wahl besser geeigneter Substrate und Liganden optimiert werden.

6. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

Ein gutes Verständnis des mechanistischen Verlaufs der Umsetzungen kupferorganischer Verbindungen ist die Voraussetzung für eine gezielte Feinabstimmung der Regio- und Stereoselektivität der Reagentien durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen (Solvens, Stöchiometrie, Liganden usw.). Voraussetzung hierfür ist ein gutes Verständnis des Mechanismus der Reaktionen. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, die Mechanismen von Additions- und Substitutionsreaktionen kupferorganischer Reagentien aufzuklären, wofür sich neben indirekten Methoden (z. B. die Untersuchung der Stereochemie) als direkte vor allem kinetische Messungen und der NMR-spektroskopische Nachweis reaktiver Intermediate eignen. Es stellte sich heraus, daß $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitutionen und Michael-Additionen in bezug auf ihren Mechanismus eng verwandt sind; dabei können Michael-Additionen als Substitutionen aufgefaßt werden, bei denen ein Bindungselektronenpaar als Abgangsgruppe fungiert.

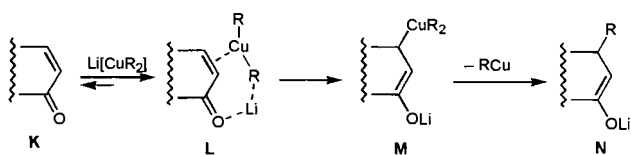
Allyl-Elektrophile reagieren sowohl in stöchiometrischen als auch in katalytischen Umsetzungen mit Organokupferreagentien in den meisten Fällen regioselectiv (im Sinne einer $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution) und *anti*-diastereoselectiv (Abschnitte 3 und 4). Die Reaktionen verlaufen vermutlich über π -Komplexe des Typs **G**, in denen das Cuprat-Fragment aus elektronischen und sterischen Gründen *anti*-ständig zur Abgangsgruppe X gebunden ist (Schema 41).^[9, 101] Im geschwindigkeitsbestimmenden



Schema 41. Postulierter Mechanismus der $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion von Allyl-Elektrophilen.

Schritt werden die σ -Kupfer(III)-Verbindungen **H** gebildet. Reduktive Eliminierung von Alkylkupfer unter Retention der Konfiguration führt zu den *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktionsprodukten **I**. Der in einigen Fällen festgestellte Verlust an Regioselectivität wird mit einer Isomerisierung von **H** über π -Allylkupfer-Komplexe gedeutet. Intermediate, die zum π -Komplex **G** analog sind (z. B. **J**), wurden kürzlich auch für die durch die Kupferarylthiolate **37** und **114** katalysierten $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktionen (Schema 14 bzw. Schema 35) vorgeschlagen.^[91, 101] Ähnliches gilt für die analogen Umsetzungen von Propargyl-Elektrophilen.^[9, 66]

Eingehende NMR-spektroskopische Untersuchungen zum Mechanismus der 1,4-Addition an Enone und Enoate wurden von Ullenius et al.,^[102] Bertz et al.,^[103] Oehlschlager et al.^[104] und Smith et al.^[105] durchgeführt. Dabei wurden in allen Untersuchungen π -Komplexe **L** als (in Lösung bei tiefen Temperaturen) stabile Zwischenstufen nachgewiesen (analoge π -Komplexe kommen als Intermediate bei 1,4-Cupratadditionen an acetylenische Ester vor^[106]). Ähnlich wie bei den Intermediaten **G** und **J** kommt es auch hier zu einer Wechselwirkung zwischen dem π -System der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und dem nucleophilen Kupferatom, die nach der HSAB-Terminologie (HSAB = Hard and Soft Acids and Bases)^[107] als Weich-weich-Wechselwirkung aufzufassen ist (Schema 42). Wie

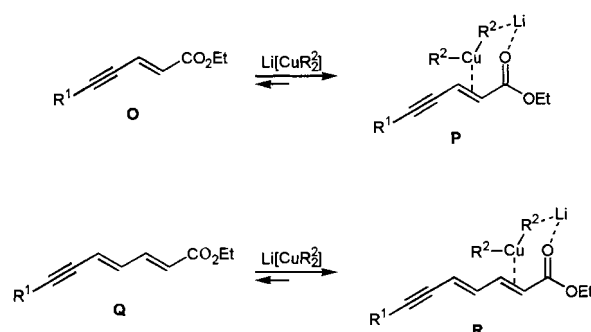


Schema 42. Postulierter Mechanismus der 1,4-Addition von Cupraten an Enone und Enoate.

bei **J** liegt bei **L** zusätzlich eine zweite Wechselwirkung vor (zwischen dem harten Li^+ -Ion des Cuprats und dem harten Carbonyl-Sauerstoffatom). Die 1,4-Addition könnte über die Kupfer(III)-Verbindung **M** verlaufen, die zu dem für die $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution postulierten Intermediat **H** analog ist und durch intramolekulare Umlagerung des π -Komplexes **L** gebildet wird; reduktive Eliminierung von RCu ergäbe dann das Enolat **N**. Kinetische Untersuchungen stehen im Einklang mit diesem Modell.^[108] Eine alternative Vorstellung zum Mechanismus beinhaltet die Bildung eines 1,2-Addukts durch Anlagerung des Cuprats an die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung des Michael-Acceptors.^[109]

Die für die Additions- und Substitutionsreaktionen vorgeschlagenen Mechanismen ähneln sich ebenso wie die postulierten (**J**) und experimentell nachgewiesenen (**L**) π -Komplexe. Analoge Intermediate wurden für enantioselektive 1,4-Additionen chiral modifizierter Organokupferreagentien angegeben.^[93, 95] Umstritten ist allerdings das Auftreten der Kupfer(III)-Verbindungen **H** und **M**, die bisher nicht experimentell nachgewiesen werden konnten;^[110] durch Ergebnisse von Berechnungen wird das Vorkommen von Kupfer(III)-Verbindungen in Reaktionen von Organocupraten bestätigt^[111] oder widerlegt.^[112]

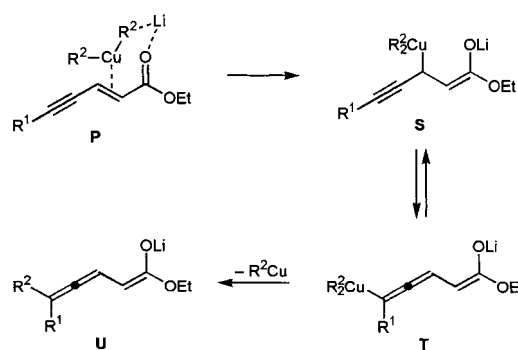
Tiefere Einblicke in den Mechanismus wurden durch kinetische und NMR-spektroskopische Untersuchungen der 1,6-Addition von Organocupraten an Acceptor-substituierte Enine (und der 1,8-Addition an Dienine) gewonnen. Bei diesen Substraten ist nicht nur die Zahl möglicher regioisomerer Produkte größer als bei einfachen Enonen (Abschnitt 3.2), sondern es sind auch mehrere regioisomere Zwischenstufen möglich. So könnte ein Cuprat an die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder der Dreifachbindung des Enins **O** koordiniert werden; das Dienin **Q** enthält drei mögliche Koordinationsstellen (Schema 43). Anhand der ^{13}C -NMR-Spektren der π -Komplexe **P** und **R** kann geschlossen werden, daß das Cuprat in beiden Fällen an die Doppelbindung gebunden wird, die der Estergrup-



Schema 43. π -Komplexbildung bei 1,6- und 1,8-Cupratadditionen an acetylenische Michael-Acceptoren.

pe benachbart ist.^[113] Wie bei dem π -Komplex **L** liegen auch hier Li-O -Wechselwirkungen vor. Aus den ^{13}C , ^{13}C -Kopplungskonstanten mit ^{13}C -markierten Substraten wird deutlich, daß das Cuprat in **P** nicht mit der Dreifachbindung wechselwirkt^[114]; darüber hinaus konnten in einigen Fällen Kopplungen zwischen den markierten Michael-Acceptoren und den an das Kupfer- bzw. Lithiumatom gebundenen Alkylresten festgestellt werden, die erstmals Aussagen über die Struktur des metallhaltigen Teils von Cuprat- π -Komplexen ermöglichen.^[114, 115]

Der wesentliche Unterschied im Mechanismus der 1,4-Cuprataddition an Enone und der 1,6-Addition an Acceptor-substituierte Enine ist, daß im ersten Fall sowohl die π -Komplexierung als auch die Übertragung des Kohlenstoffrestes an der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung erfolgen, während sich die Positionen im zweiten Falle unterscheiden (dies trifft natürlich auch auf die 1,8-Addition an 2,4-Dien-6-insäurester **Q** zu). Wie kommt es also zur Bildung des 1,6-Additionsprodukts aus dem π -Komplex **P**? Ein Modell zum Mechanismus, das mit den zur Zeit bekannten experimentellen Daten^[113–115] in Einklang ist, ist in Schema 44 dargestellt. Im geschwindigkeitsbe-



Schema 44. Postulierter Mechanismus der 1,6-Cuprataddition an Acceptor-substituierte Enine.

stimmenden Schritt wird durch intramolekulare Umlagerung des π -Komplexes **P** das (zur kupferhaltigen Verbindung **M** analoge) Intermediat **S** gebildet, das mit **T** im Gleichgewicht steht. Reduktive Eliminierung von R^2Cu führt dann zum Allenylenolat **U**.

Die ausschließliche Bildung des 1,6-Addukts könnte darauf zurückzuführen sein, daß das Gleichgewicht weit auf der Seite des Intermediats **T** liegt oder daß die reduktive Eliminierung

von T wesentlich schneller abläuft als die von S. Ähnliche Mechanismen können auch für die 1,8-, 1,10- und 1,12-Cupratadditionen an acetylenische Michael-Acceptoren (Abschnitt 3.2) formuliert werden, wobei zwei, drei bzw. vier Umlagerungsschritte des Typs S \rightarrow T notwendig sind, um zu den Allenen zu gelangen.

7. Ausblick

Organokupferreagentien werden seit etwa 30 Jahren mit großem Erfolg in der organischen Synthese eingesetzt. Die hier zusammengefaßten neueren Beispiele bestätigen die hervorragende Eignung dieser Organometallverbindungen für regio- und stereoselektive Umsetzungen. Wesentliche Neuentwicklungen sind die Erweiterung der Michael-Addition auf 1,6-, 1,8-, 1,10- und 1,12-Additionen an acetylenische Substrate sowie die Durchführung hochdiastereoselektiver Substitutions- und Additionsreaktionen. Dagegen werden bei Additionen chiral modifizierter Organokupferverbindungen an achirale Acceptoren nur in Ausnahmefällen hohe Enantioselektivitäten erreicht, und die unterschiedlichen Reagentien sind jeweils nur auf wenige Substrate anwendbar. Die Weiterentwicklung enantioselektiver Umsetzungen und die Untersuchung der Reaktionsmechanismen dürften daher im Mittelpunkt zukünftiger Forschungsarbeiten stehen.

Unsere Arbeiten über Cupratadditionen an Michael-Acceptoren wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Volkswagen-Stiftung, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung, der Europäischen Gemeinschaft und dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen unterstützt. Allen an diesen Untersuchungen beteiligten Mitarbeitern (siehe Literaturzitate) sei für ihre Beiträge herzlich gedankt.

Eingegangen am 1. März 1996 [A 151]

- [1] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991.
- [2] *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308–2316.
- [4] H. Gilman, J. M. Straley, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936**, *55*, 821–834.
- [5] H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634.
- [6] Übersichtsartikel: a) G. H. Posner, *Org. React.* **1972**, *19*, 1–113; b) *ibid.* **1975**, *22*, 253–400.
- [7] G. H. Posner, *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York, **1980**.
- [8] E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5618–5620.
- [9] Übersichtsartikel: a) J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841–870; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 641–657; c) R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1985**, 364–392; d) Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 945–957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 947–959; e) B. H. Lipshutz, *Synthesis* **1987**, 325–341; f) *Synlett* **1990**, 119–128; g) E. Nakamura, *ibid.* **1991**, 539–547; h) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135–631; i) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**; j) *Organocopper Reagents* (Hrsg.: R. J. K. Taylor), Oxford University Press, Oxford, **1994**; k) B. H. Lipshutz in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **1994**, S. 283–382; l) N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**, S. 175–200; m) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [10] a) I. Fleming, T. W. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1805–1808; b) I. Fleming, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 305–306; c) I. Fleming, F. J. Pulido, *ibid.* **1986**, 1010–1011; d) M. Lautens, R. K. Belter, A. J. Lough, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 422–424.
- [11] a) E. Piers, R. D. Tillyer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5366–5369; b) B. H. Lipshutz, D. C. Reuter, E. L. Ellsworth, *ibid.* **1989**, *54*, 4975–4977; c) B. H. Lipshutz, S. Sharma, D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7253–7256; d) J. P. Marino, M. V. M. Emonds, P. J. Stengel, A. R. M. Oliveira, F. Simonelli, J. T. B. Ferreira, *ibid.* **1992**, *33*, 49–52; e) A. Barbero, P. Cuadrado, I. Fleming, A. M. González, F. J. Pulido, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 351–353; f) J. A. Cabezas, A. C. Oehlschlager, *Synthesis* **1994**, 432–442, zit. Lit.
- [12] Übersichtsartikel: P. Wipf, *Synthesis* **1993**, 537–557.
- [13] a) M. Arai, E. Nakamura, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5489–5491; b) M. Arai, B. H. Lipshutz, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5709–5718.
- [14] a) B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7440–7441; b) B. H. Lipshutz, K. Kato, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5647–5650; c) L. M. Venanzi, R. Lehmann, R. Keil, B. H. Lipshutz, *ibid.* **1992**, *33*, 5857–5860; d) B. H. Lipshutz, R. Keil, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7919–7920; e) B. H. Lipshutz, M. R. Wood, *ibid.* **1993**, *115*, 12625–12626; f) *ibid.* **1994**, *116*, 11689–11702; g) *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6433–6436; h) P. Wipf, J. H. Smitrovich, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6494–6496.
- [15] a) R. E. Ireland, P. Wipf, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1425–1426; b) B. H. Lipshutz, S. H. Dimock, *ibid.* **1991**, *56*, 5761–5763; c) P. Wipf, J. H. Smitrovich, C.-W. Moon, *ibid.* **1992**, *57*, 3178–3186; d) J. Westermann, K. Nickisch, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1429–1431; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1368–1370.
- [16] a) J. R. Behling, K. A. Babiak, J. S. Ng, A. L. Campbell, R. Moretti, M. Koerner, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2641–2643; b) B. H. Lipshutz, R. Crow, S. H. Dimock, E. L. Ellsworth, R. A. J. Smith, J. R. Behling, *ibid.* **1990**, *112*, 4063–4064; c) B. H. Lipshutz, C. Ung, T. R. Elworthy, D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4539–4542; d) B. H. Lipshutz, J. I. Lee, *ibid.* **1991**, *32*, 7211–7214; e) R. K. Dieter, C. W. Alexander, *Synlett* **1993**, 407–409.
- [17] a) Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, Z. Yoshida, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1193–1195; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1157–1159; b) E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056–8066; c) M. T. Crimmins, P. G. Nantermet, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4235–4237; d) M. T. Crimmins, P. G. Nantermet, B. W. Trotter, I. M. Vallin, P. S. Watson, L. A. McKelvie, T. L. Reinhold, A. W. H. Cheung, K. A. Stetson, D. Dedopoulou, J. L. Gray, *ibid.* **1993**, *58*, 1038–1047; e) Y. Yamamoto, Y. Chounan, M. Tanaka, T. Ibuka, *ibid.* **1992**, *57*, 1024–1026; f) T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita, Y. Hotta, N. Fujii, N. Mimura, Y. Miwa, T. Taga, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 693–695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 652–654; g) A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427–2430; h) B. H. Lipshutz, M. R. Wood, R. Tirado, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6126–6127.
- [18] Übersichtsartikel: a) P. Knochel, M. J. Rozema, C. E. Tucker, C. Retherford, M. Furlong, S. A. Rao, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 361–369; b) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; c) P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393–403.
- [19] a) R. D. Rieke, *Science* **1989**, *246*, 1260–1264 (Übersichtsartikel); b) R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *ibid.* **1987**, *238*, 5056–5057; c) T.-C. Wu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *ibid.* **1987**, *238*, 5057–5059; d) G. W. Ebert, R. D. Rieke, *ibid.* **1988**, *239*, 4482–4488; e) T.-C. Wu, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6753–6756; f) L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445–1453; g) D. E. Stack, B. T. Dawson, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4672–4673; h) G. W. Ebert, W. R. Klein, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4744–4747; i) D. E. Stack, B. T. Dawson, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5110–5116; j) R. D. Rieke, D. E. Stack, B. T. Dawson, T.-C. Wu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2483–2491; k) R. D. Rieke, W. R. Klein, T.-C. Wu, *ibid.* **1993**, *58*, 2492–2500; l) D. E. Stack, W. R. Klein, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3063–3066.
- [20] Übersichtsartikel: a) G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *400*, 283–301; b) P. P. Power, *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, *39*, 75–112; c) G. van Koten, S. L. James, J. T. B. H. Jastrzebski in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 3 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon/Elsevier, Oxford, **1995**, S. 57–133.
- [21] G. van Koten, J. T. B. H. Jastrzebski, F. Muller, C. H. Stam, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 697–698.
- [22] N. P. Lorenzen, E. Weiss, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 322–324; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 300–302.
- [23] M. M. Olmstead, P. P. Power, *Organometallics* **1990**, *9*, 1720–1722.
- [24] M. Böhme, G. Frenking, M. T. Reetz, *Organometallics* **1994**, *13*, 4237–4245.
- [25] a) R. G. Pearson, C. D. Gregory, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4098–4104; b) E. C. Ashby, J. J. Watkins, *ibid.* **1977**, *99*, 5312–5317.
- [26] a) B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, R. S. Wilhelm, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3943–3949; b) B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, C. M. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3197–3204; c) *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5911–5914; d) S. H. Bertz, G. Dabbagh, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3668–3670; e) S. H. Bertz, G. Dabbagh, X. He, P. P. Power, *ibid.* **1993**, *115*, 11640–11641; f) S. Sharma, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 770–776; g) R. D. Singer, A. C. Oehlschlager, *ibid.* **1991**, *56*, 3510–3514.

- [27] B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, R. S. Wilhelm, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3943–3949.
- [28] S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5470–5471.
- [29] a) T. Stemmler, J. E. Penner-Hahn, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 348–350; b) T. M. Barnhart, H. Huang, J. E. Penner-Hahn, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4310–4311; c) T. L. Stemmler, T. M. Barnhart, J. E. Penner-Hahn, C. E. Tucker, P. Knochel, M. Böhme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12489–12497.
- [30] S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4031–4032.
- [31] B. H. Lipshutz, S. Sharma, E. L. Ellsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4032–4034.
- [32] R. D. Singer, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2192–2195.
- [33] B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, T. J. Siahaan, A. Shirazi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *29*, 6677–6680.
- [34] B. H. Lipshutz, B. James, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7585–7587.
- [35] a) J. P. Snyder, D. P. Spangler, J. R. Behling, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2665–2667; b) J. P. Snyder, S. H. Bertz, *ibid.* **1995**, *60*, 4312–4313; c) S. H. Bertz, G. Miao, M. Eriksson, *Chem. Commun.* **1996**, 815–816.
- [36] A. Gerold, J. T. B. H. Jastrzebski, C. M. P. Kronenburg, G. van Koten, N. Krause, *Angew. Chem.* **1997**, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, im Druck.
- [37] N. Nakanishi, S. Matsubara, K. Utimoto, S. Kozima, R. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3278–3283.
- [38] N. Krause, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [39] Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 119–126.
- [40] a) M. Hulce, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5851–5854; b) S. Lee, M. Hulce, *ibid.* **1990**, *31*, 311–314; c) M. Cheng, M. Hulce, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 964–975; d) S. Lee, M. Shih, M. Hulce, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 185–188.
- [41] a) *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1980**; b) *The Chemistry of the Allenes* (Hrsg.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**; c) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Alkenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**; d) C. J. Elsevier in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E21a (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 537–566.
- [42] N. Krause, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2173–2180.
- [43] N. Krause, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2633–2635.
- [44] G. Handke, Dissertation, TH Darmstadt, **1993**.
- [45] M. Hohmann, N. Krause, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 851–860.
- [46] Umsetzungen der thermisch instabilen Gilman-Cuprate R_2CuLi ($R \neq Me$) mit 2-En-4-insäureestern ergeben komplexe Produktgemische, und das Cyanocuprat $Li_2[Cu(CN)Me_2]$ reagiert zunächst unter 1,2-Addition zu den Eninonen und dann weiter zu den 1,6-Addukten.
- [47] M. Bergdahl, M. Eriksson, M. Nilsson, T. Olsson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7238–7244, zit. Lit.
- [48] N. Krause, G. Handke, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7229–7232.
- [49] A. Gerold, N. Krause, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1547–1549.
- [50] A. Haubrich, M. van Klaveren, G. van Koten, G. Handke, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5849–5852.
- [51] D. M. Knotter, H. L. van Maanen, D. M. Grove, A. L. Spek, G. van Koten, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3309–3317.
- [52] A. Gerold, Dissertation, Universität Bonn, **1997**.
- [53] a) S. Arndt, G. Handke, N. Krause, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 251–259; b) N. Krause, S. Arndt, *ibid.* **1993**, *126*, 261–263; c) N. Krause, G. Handke, S. Arndt, M. Laux, *GIT Fachz. Lab.* **1993**, *37*, 1010–1011.
- [54] a) P. J. Kocienski, G. Cernigliaro, G. Feldstein, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 353–355; b) K. Mori, T. Nakada, T. Ebata, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1343–1347.
- [55] a) H. J. Reich, E. K. Eisenhart, W. L. Whipple, M. J. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6432–6442; b) W. H. Okamura, M. L. Curtin, *Synlett* **1990**, 1–9; c) D. Bond, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 661–665.
- [56] N. Krause, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 521–525.
- [57] M. Laux, N. Krause, U. Koop, *Synlett* **1996**, 87–89.
- [58] M. Becker, N. Krause, *Liebigs Ann.*, eingereicht.
- [59] Ireland-Claisen-Umlagerungen von Ketenacetalen, die durch 1,4-Addition von RCu/Me_3SiI an Enoate erhalten wurden: M. Eriksson, A. Hjelmcrantz, M. Nilsson, T. Olsson, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12631–12644.
- [60] U. Koop, G. Handke, N. Krause, *Liebigs Ann.* **1996**, 1487–1499.
- [61] a) S. Servi, *Synthesis* **1990**, 1–25; b) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209–1216; c) V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605–617.
- [62] a) T. Ibuka, Y. Yamamoto, *Synlett* **1992**, 769–777 (Übersichtsartikel); b) Y. Yamamoto, Y. Chounan, M. Tanaka, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1024–1026; c) T. Ibuka, H. Yoshizawa, H. Habashita, N. Fujii, Y. Chounan, M. Tanaka, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3783–3786; d) T. Ibuka, T. Taga, H. Habashita, K. Nakai, H. Tamamaru, N. Fujii, Y. Chounan, H. Nemoto, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1207–1214; e) T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita, K. Bessho, N. Fujii, Y. Chounan, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9479–9488; f) T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita, Y. Hotta, N. Fujii, N. Mimura, Y. Miwa, T. Taga, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 693–695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 652–654.
- [63] H.-J. Gais, H. Müller, J. Bund, M. Scommada, J. Brandt, G. Raabe, *J. Org. Chem.* **1995**, *117*, 2453–2466, zit. Lit.
- [64] G. Girard, G. Mandville, R. Bloch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 613–616.
- [65] S. E. Denmark, L. K. Marble, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1984–1986.
- [66] Übersichtsartikel: a) A. Alexakis, P. Mangeney, A. Ghribi, I. Marek, R. Sedrani, C. Guir, J. F. Normant, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 49–56; b) A. Alexakis, *ibid.* **1992**, *64*, 387–392.
- [67] a) B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2579–2588; b) B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276–9282; c) B. H. Lipshutz, F. Kayser, N. Maullin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 815–818.
- [68] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z.-P. Liu, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962–1964; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1842–1844.
- [69] Übersichtsartikel: a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806; b) N. Krause, *Kontakte (Darmstadt)* **1993**, *1*, 3–13.
- [70] P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564.
- [71] A. B. Smith III, T. A. Rano, N. Chida, G. A. Sulikowski, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8008–8022.
- [72] A. B. Jones, M. Yamaguchi, A. Patten, S. J. Danishefsky, J. A. Ragan, D. B. Smith, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17–19.
- [73] S. F. Martin, J. A. Dodge, L. E. Burgess, M. Hartmann, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1070–1072.
- [74] a) R. Tamura, K. Watabe, H. Katayama, H. Suzuki, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 408–410; b) R. Tamura, K. Watabe, N. Ono, Y. Yamamoto, *ibid.* **1992**, *57*, 4895–4903; c) R. Tamura, K. Watabe, A. Kamimura, K. Hori, Y. Yokomori, *ibid.* **1992**, *57*, 4903–4906.
- [75] R. Tamura, K. Watabe, N. Ono, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4471–4472.
- [76] H. Weinmann, E. Winterfeldt, *Synthesis* **1995**, 1097–1101.
- [77] a) B. Christenson, C. Ullenius, M. Hakansson, S. Jagner, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3623–3632; b) K. Nilsson, C. Ullenius, *ibid.* **1994**, *50*, 13173–13180.
- [78] Übersichtsartikel: G. B. Jones, B. J. Chapman, *Synthesis* **1995**, 475–497.
- [79] Diastereoselektive 1,4-Additionen von Amidocupraten: N. Shida, T. Ueyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5049–5051.
- [80] Neuere Anwendungen: a) E. Urban, G. Riehs, G. Knühl, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4773–4776; b) E. Urban, G. Knühl, G. Helmchen, *ibid.* **1995**, *36*, 7229–7232; c) G. Riehs, E. Urban, *ibid.* **1995**, *36*, 7233–7236.
- [81] a) E. Nicolás, K. C. Russell, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766–770; b) G. Li, M. A. Jarosinski, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2561–2564; c) G. Li, K. C. Russell, M. A. Jarosinski, V. J. Hruby, *ibid.* **1993**, *34*, 2565–2568.
- [82] M. Bergdahl, T. Ilieski, M. Nilsson, T. Olsson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3227–3230, zit. Lit.
- [83] K. Sakai, K. Suemune, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2109–2118, zit. Lit.
- [84] F. Tanaka, M. Node, K. Tanaka, M. Mizuchi, S. Hosoi, M. Nakayama, T. Taga, K. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12159–12171, zit. Lit.
- [85] M. Uemura, H. Oda, T. Minami, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4565–4568.
- [86] S.-H. Lin, W.-J. Cheng, Y.-L. Liao, S.-L. Wang, G.-H. Lee, S.-M. Peng, R.-S. Liu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1391–1393.
- [87] D. Enders, S. von Berg, B. Jandeleit, *Synlett* **1996**, 18–20, zit. Lit.
- [88] Y. Wang, J. A. Gladysz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 903–909.
- [89] a) G. Handke, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6037–6040; b) N. Krause, G. Handke, U. Wecker in *Stereoselective Reactions of Metal-Activated Molecules* (Hrsg.: H. Werner, J. Sundermeyer), Vieweg, Braunschweig, **1995**, S. 153–155.
- [90] Im Unterschied zu Verbindungen mit Chiralitätszentren werden chirale Allenen beim Bruch einer π -Bindung racemisiert. Dies kann durch elektrophilen Angriff oder durch Katalyse mit metallorganischen Verbindungen (z. B. Organokupferreagentien) erfolgen [41]. Auch die allenischen Dioxanone des Typs **111** (und die zugehörigen Allenenololate) werden bei höheren Temperaturen durch Cuprate oder Brönsted-Säuren racemisiert (N. Krause, U. Wecker, unveröffentlichte Ergebnisse).
- [91] M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059–3063.
- [92] K. Tanaka, J. Matsui, K. Somemiya, H. Suzuki, *Synlett* **1994**, 351–352, zit. Lit.
- [93] a) B. E. Rossiter, M. Eguchi, G. Miao, N. M. Swingle, A. E. Hernández, D. Vickers, E. Fückinger, R. G. Patterson, K. V. Reddy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965–986; b) N. M. Swingle, K. V. Reddy, B. E. Rossiter, *ibid.* **1994**, *50*, 4455–4466; c) G. Miao, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8424–8427.
- [94] M. Spescha, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1219–1230.
- [95] a) G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1455–1462; b) M. van Klaveren, F. Lambert, D. J. F. M. Eijkelkamp, D. M. Grove, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6135–6138.
- [96] a) Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7725–7728; b) *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467–4478.
- [97] a) M. Kanai, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7193–7196; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1248–1249; c) M. Kanai, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 895–898; d) *ibid.* **1995**, *36*, 4273–4274; e) *ibid.* **1995**, *36*, 4275–4278.

- [98] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427–2430.
- [99] N. Sewald, K. D. Hiller, B. Helmreich, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 925–928.
- [100] N. Krause, M. Purpura, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [101] E. S. M. Persson, M. van Klaveren, D. M. Grove, J. E. Bäckvall, G. van Koten, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 351–359, zit. Lit.
- [102] a) G. Hallnemo, T. Olsson, C. Ullenius, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 282, 133–144; b) E.-L. Lindstedt, M. Nilsson, T. Olsson, *ibid.* **1987**, *334*, 255–261; c) C. Ullenius, B. Christenson, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 57–64; B. Christenson, T. Olsson, C. Ullenius, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 523–534.
- [103] S. H. Bertz, R. A. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8276–8277.
- [104] S. Sharma, A. C. Oehlschlager, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1177–1184.
- [105] A. S. Vellekoop, R. A. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2902–2913.
- [106] K. Nilsson, C. Ullenius, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4194–4195.
- [107] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1979**, S. 41–56.
- [108] S. R. Krauss, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 141–148.
- [109] a) J. Berlan, J.-P. Battioni, K. Koosha, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *152*, 359–365; b) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, *II*, 183–190.
- [110] Indirekte Hinweise auf Cu^{III}-Intermediate: a) R. Fernandez de la Pradilla, M. B. Rubio, J. P. Marino, A. Viso, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4985–4988; b) M. H. Nantz, D. M. Bender, S. Janaki, *Synthesis* **1993**, 577–578; c) Y. Chounan, T. Ibuka, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2003–2004.
- [111] A. E. Dorigo, J. Wanner, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 492–494; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 476–478.
- [112] a) J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11025–11026; b) S. H. Bertz, G. Miao, B. E. Rossiter, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11023–11024.
- [113] N. Krause, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3509–3512.
- [114] N. Krause, R. Wagner, A. Gerold, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 381–382.
- [115] A. Gerold, R. Wagner, N. Krause, unveröffentlichte Ergebnisse.

Die Stellung von Literaturverweisen

Mancher Autor hat schon sich oder uns gefragt, warum wir in der deutschen Ausgabe der *Angewandten Chemie* Hinweise auf Literaturzitate **vor** und in der englischen Ausgabe **hinter** Satzzeichen platzieren. Eine deshalb eingeleitete „Nachforschung“ hat nun ergeben, daß auch in deutschsprachigen Empfehlungen zur Gestaltung wissenschaftlicher Texte der Platzierung hinter dem Satzzeichen der Vorzug gegeben wird.^[1] Aus diesem Grund und um uns und den Autoren das Leben zu erleichtern, werden wir daher ab diesem Jahr auch in der deutschen Ausgabe die Literaturverweise **hinter** die Satzzeichen stellen. Unsere Autoren bitten wir, ab sofort bei eingereichten Manuskripten diese neue Gestaltung bereits zu berücksichtigen.

Vielen Dank

Die Redaktion

[1] *Rechtschreibung der deutschen Sprache und der Fremdwörter* (Duden Band 1), 19. Aufl., Bibliographisches Institut, Mannheim, **1986**, S. 73; H. F. Ebel, C. Bliefert, *Schreiben und Publizieren in den Naturwissenschaften*, 3. Aufl., VCH, Weinheim, **1994**, S. 227, 369.