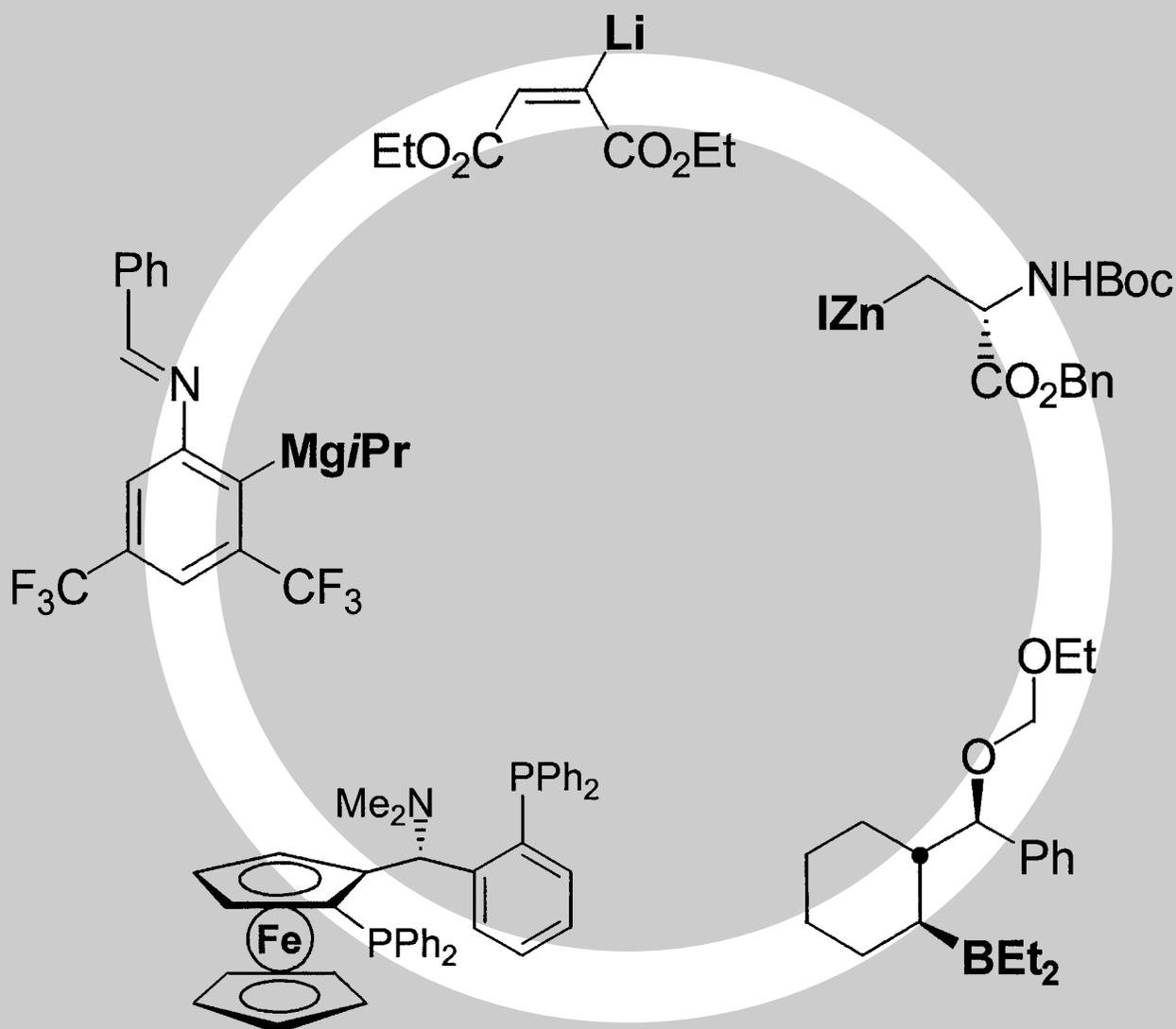


**Polyfunktionalisierte Organometallverbindungen zeigen hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen – dies macht sie besonders geeignet für den Einsatz in mehrstufigen Synthesen ohne komplexe Schutzgruppenstrategien**



# Neue Anwendungen für polyfunktionalisierte Organometallverbindungen in der organischen Synthese\*\*

Andreas Boudier, Lars Olav Bromm, Matthias Lotz und Paul Knochel\*

Professor Rolf Huisgen zum 80. Geburtstag gewidmet

In der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts wurde viel Forschungsarbeit in die Herstellung polarer Organometallreagentien investiert. Die hohe Reaktivität dieser Reagentien schloss die Gegenwart funktioneller Gruppen aus, und gute Chemo- und Stereoselektivitäten waren oft nur durch Transmetalierung zu erreichen. Die Synthese immer komplexerer Zielverbindungen

und der Wunsch, ohne umständliche Schutzgruppenstrategien auszukommen, führten dazu, funktionalisierte Organometallreagentien in Retroynthesen zu verwenden. In den letzten 15 Jahren wurde die Herstellung organischer Derivate zahlreicher Metalle und Halbmetalle wie Li, Mg, B, Zn und Sn untersucht. Dieser Aufsatz fasst die wichtigsten Herstellungsmethoden

und Anwendungen metallorganischer Reagentien in der organischen Synthese zusammen, wobei der Schwerpunkt auf Organozinkverbindungen liegt.

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse  
• Asymmetrische Synthesen • C-C-Kupplungen • Organometallverbindungen • Synthesemethoden

## 1. Einleitung

Wegen der zunehmenden Komplexität organischer Zielverbindungen werden neue Strategien zur effizienten C-C-Bindungsknüpfung funktioneller Teilstrukturen benötigt. Aufgrund der niedrigen Atomökonomie<sup>[1]</sup> sind die vorhandenen Methoden, die eine aufwändige Schutzgruppenstrategie verfolgen, nicht mehr zeitgemäß.<sup>[2]</sup> Radikalreaktionen sind zwar attraktiver, aber schwerer steuerbar als polare Reaktionen.<sup>[3]</sup> Polyfunktionelle Organometallverbindungen bieten einen allgemeinen Zugang zu komplexen Verbindungen, was durch zahlreiche Anwendungen in Totalsynthesen dokumentiert wird.<sup>[4]</sup> Allerdings treten bei Organometallreagentien zwei Probleme auf: 1) Ihre Herstellung erfordert milde Reaktionsbedingungen, um die Toleranz funktioneller Gruppen zu gewährleisten; 2) ihre Reaktivität ist in vielen Fällen zu gering, sodass Übergangsmetallkatalysatoren verwendet werden müssen. Die Reaktivität einer Organometallverbindung steigt mit dem ionischen Anteil ihrer Kohlenstoff-

Metall-Bindung, d. h. mit dem Elektronegativitätsunterschied zwischen Metall und Kohlenstoff (Abbildung 1).<sup>[5]</sup>

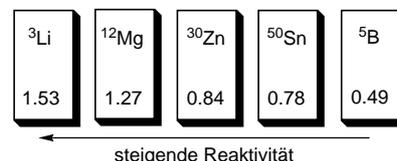


Abbildung 1. Metalle für die Herstellung polyfunktioneller Organometallverbindungen und deren EN-Differenz zu Kohlenstoff auf der Allred-Rochow-Elektronegativitätsskala.

Die Organolithiumverbindungen zeigen dementsprechend eine hohe Reaktivität gegenüber den meisten funktionellen Gruppen. Ihre Herstellung ist nur bei tiefen Temperaturen oder in Anwesenheit des Elektrophils (Barbier-Methode<sup>[6]</sup>) möglich. Am anderen Ende des Reaktivitätsspektrums liegen Zink, Zinn und Bor, die kovalente Bindungen zu Kohlenstoff aufweisen. Zwar sind diese gegenüber vielen Elektrophilen wenig reaktiv, tolerieren aber gerade deswegen viele funktionelle Gruppen. Entscheidend für die präparative Anwendung dieser unpolaren Organometallverbindungen sind die energetisch tief liegenden Orbitale, die eine Transmetalierung vereinfachen. Dieser Aufsatz fasst die präparativen Anwendungen der wichtigsten Klassen polyfunktioneller Organometallverbindungen zusammen, wobei ein spezielles Augenmerk auf neuere Ergebnisse mit polyfunktionellen Organozinkverbindungen gelegt wird.

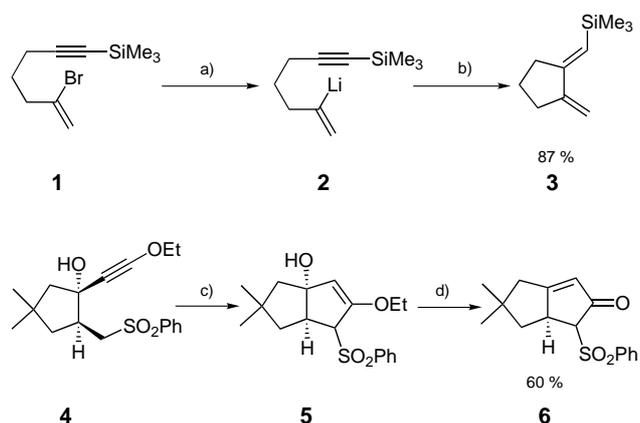
[\*] Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Ing.-Chem. A. Boudier, Dipl.-Chem. L. O. Bromm, Dipl.-Chem. M. Lotz  
Institut für Organische Chemie  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49)89-2180-7680  
E-mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Häufig verwendete Abkürzungen werden im Anhang erklärt.

## 2. Polyfunktionalisierte Organolithiumverbindungen

Organolithiumverbindungen spielten bei der Entwicklung der Organometalchemie für die organische Synthese eine zentrale Rolle.<sup>[7]</sup> Diese Reagentien müssen bei tiefen Temperaturen generiert werden, da sie sonst sogar wenig reaktive funktionalisierte Verbindungen wie Silylacetylene angreifen. Gerade diese Eigenschaft wurde für eine sehr brauchbare Diensynthese genutzt: Das Enin **1** liefert nach Behandlung mit *t*BuLi bei  $-100^{\circ}\text{C}$  die difunktionelle Lithiumverbindung **2**, die bei  $0^{\circ}\text{C}$  zum Dien **3** cyclisiert (Schema 1).<sup>[8]</sup> Eine vergleichbar leichte Carbolithiierung<sup>[9]</sup> wird bei Alkoxyacetylenen beobachtet. So reagiert das aus **4** erhaltene lithiierte Sulfon nach Cyclisierung und Hydrolyse über **5** zu **6**.<sup>[10]</sup>

Parham et al. haben in bemerkenswerten Pionierarbeiten gezeigt,<sup>[11]</sup> dass zahlreiche Aryl- oder Heteroaryl-Lithiumverbindungen durch Brom-Lithium-Austausch hergestellt werden können. Die nur bei tiefen Temperaturen stabile Aryllithiumverbindung **7** muss mit sehr reaktiven Elektrophilen abgefangen werden. Unter diesen Bedingungen werden mit Ketonen gute Ausbeuten von Produkten des Typs **8** erhalten



Schema 1. Intramolekulare Carbolithierungen. a) *t*BuLi (2 Äquiv.), Pentan/Diethylether,  $-100^{\circ}\text{C}$ ; b)  $0^{\circ}\text{C}$ , 1 h; c) *n*BuLi (2 Äquiv.),  $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ , 0,5 h; d)  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

(Schema 2). Alternativ kann die instabile Lithiumverbindung auch zu der bei  $25^{\circ}\text{C}$  stabilen Zinkverbindung transmetalliert werden, die wiederum unter Übergangsmetallkatalyse mit

Paul Knochel wurde 1955 in Straßburg (Frankreich) geboren. Er studierte Chemie an der Universität Straßburg und fertigte seine Doktorarbeit an der ETH Zürich bei Prof. D. Seebach an (1982). Nach vierjähriger Tätigkeit bei Prof. J.-F. Normant an der Université Pierre et Marie Curie in Paris ging er für ein Jahr als Postdoc nach Princeton (USA) zur Arbeitsgruppe von Prof. M. F. Semmelhack. 1987 wurde er Assistant Professor an der Universität von Michigan in Ann Arbor und ebendort 1991 Full Professor. Von 1992 bis 1999 war er C4-Professor an der Philipps-Universität Marburg, bevor er einem Ruf an die Ludwig-Maximilians-Universität in München folgte. Seine Forschungsaktivitäten umfassen die Entwicklung neuer Synthesemethoden für die Organische Chemie unter Verwendung von Organometallreagentien, die Entwicklung neuer asymmetrischer Katalysatoren und die Synthese von Naturstoffen.



A. Boudier

L. O. Bromm

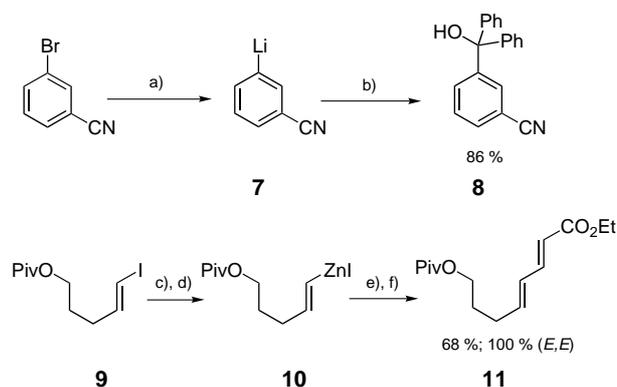
M. Lotz

P. Knochel

Andreas Boudier, geboren 1973 in Saarlouis (Deutschland), studierte an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken (Vordiplom), in Straßburg/Frankreich (Diplom) und in Houston/USA (Diplomarbeit). Er begann mit seiner Doktorarbeit 1997 im Arbeitskreis von Prof. P. Knochel in Marburg und wechselte mit ihm 1999 nach München. Er beschäftigt sich mit Methoden zur Herstellung chiraler Dialkylzinkverbindungen und deren Verwendung in der organischen Synthese.

Lars Olav Bromm, geboren 1973 in Lich (Deutschland), studierte Chemie an der Philipps-Universität Marburg und am Institute of Science and Technology der Universität Manchester (UMIST). Nach Anfertigung der Diplomarbeit über die diastereoselektive Wanderung von Organoboranen bei Prof. P. Knochel in Marburg begann er 1999 mit der Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der selektiven Aktivierung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen.

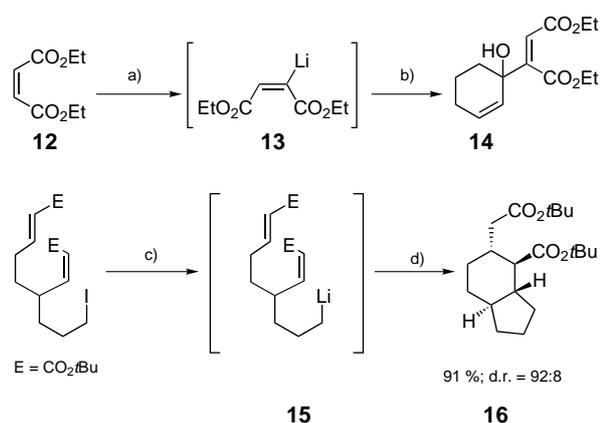
Matthias Lotz, geboren 1972 in Marburg (Deutschland), studierte von 1993 bis 1999 Chemie an der Philipps-Universität Marburg. Nach Beendigung seiner Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. P. Knochel wechselte er mit diesem 1999 nach München. In seiner Doktorarbeit widmet er sich der Synthese neuer chiraler Ferrocenliganden und deren Anwendung in der asymmetrischen Katalyse.



Schema 2. Reaktionen von Aryllithium- und Alkenyllithiumreagentien. a) *n*BuLi, THF/Hexan,  $-100^{\circ}\text{C}$ ; b) Benzophenon; c) *n*BuLi, THF/Diethylether/Pentan,  $-100^{\circ}\text{C}$ , 4 min; d)  $\text{ZnI}_2$ , THF; e)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ , THF/ $\text{Et}_2\text{S}$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$ ; f) Ethylpropiolat,  $-20^{\circ}\text{C}$ , 2 h.

einer Vielzahl von Elektrophilen abgefangen werden kann.<sup>[12]</sup> So wird das funktionalisierte Alkenyliodid **9** in die entsprechende Zinkverbindung **10** umgewandelt, die in Anwesenheit von  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ <sup>[13]</sup> an Ethylpropiolat addiert, wodurch der ungesättigte Diester **11** erhalten wird.<sup>[14]</sup>

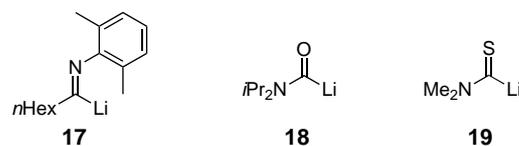
Unter bestimmten Bedingungen wird auch eine Esterfunktion bei der Herstellung einer Organolithiumverbindung toleriert. So werden befriedigende Ausbeuten an **14** erhalten, wenn man Diethylmaleat **12** zu einer gekühlten Lösung von *N*-Lithio-2,2,6,6-tetramethylpiperidin in THF gibt und das dabei entstehende, kurzlebige Intermediat **13** sogleich mit dem im Überschuss eingesetzten Elektrophil reagieren lässt (Schema 3).<sup>[15]</sup> Der schnelle Iod-Lithium-Austausch erlaubt die Herstellung der Lithiumverbindung **15**, die zwei Esterfunktionen enthält. Dieses Reagens geht mit exzellenter Stereoselektivität und 91% Ausbeute eine Michael-Addition zum *trans*-Bicyclo[4.3.0]nonan **16** ein.<sup>[16]</sup>



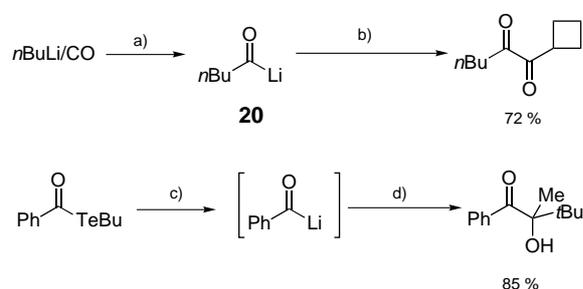
Schema 3. Synthese und Reaktionen von Estergruppen enthaltenden Lithiumverbindungen. a) *N*-Lithio-2,2,6,6-tetramethylpiperidin, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; b) 2-Cyclohexenon; c) *n*BuLi, THF,  $-100^{\circ}\text{C}$ ; d)  $-100 \rightarrow -30^{\circ}\text{C}$ .

Heteroatome in unmittelbarer Nachbarschaft zur Kohlenstoff-Lithium-Bindung erleichtern die Bildung der Lithiumspezies und stabilisieren diese so weit, dass funktionelle Gruppen toleriert werden.<sup>[17]</sup> Die von Yus et al.<sup>[18]</sup> untersuchte direkte Lithiierung mit Lithiumpulver in Anwesenheit einer

katalytischen Menge 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl (DBB) hat sich ebenfalls als eine sehr gute Herstellungsmethode erwiesen.<sup>[17–19]</sup> So konnten die schwer zugänglichen Imido-, Carbonyl- und Thiocarbonyl-Lithiumverbindungen **17**, **18** und **19** erhalten werden.<sup>[19, 18c]</sup> Des Weiteren wurde ein



direkter Zugang zu Acyllithiumverbindungen wie **20** aus  $\text{RLi}/\text{CO}$ <sup>[20, 21]</sup> bei tiefen Temperaturen sowie durch eine Lithium-Tellur-Austauschreaktion<sup>[22]</sup> gefunden. Bei dieser direkten Methode wird die Acyllithiumverbindung in Anwesenheit des Elektrophils gebildet (Schema 4).

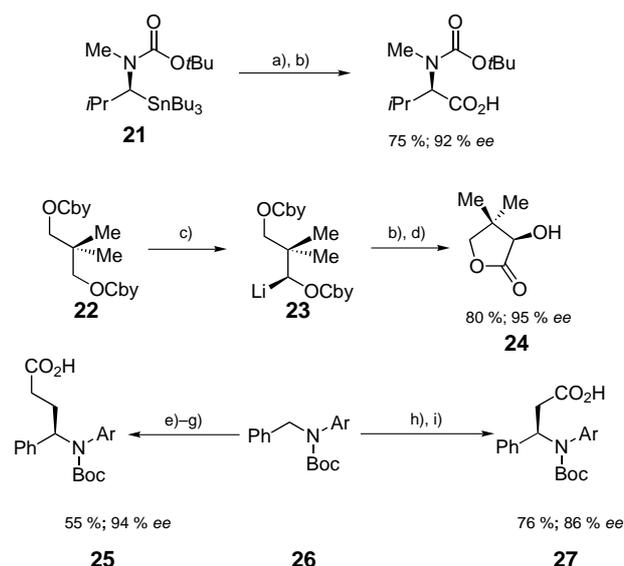


Schema 4. Bildung von Acyllithiumverbindungen. a) THF,  $-100^{\circ}\text{C}$ ; b) Cyclobutanecarbonsäureethylester,  $-110^{\circ}\text{C}$ ; c) *n*BuLi, THF/Diethylether,  $-105^{\circ}\text{C}$ ; d) Methyl-*tert*-butylketon.

Der bemerkenswerte Fortschritt bei der Herstellung chiraler funktionalisierter Organolithiumverbindungen hat zu einer Vielzahl von Anwendungen in der Synthese geführt.<sup>[23]</sup> Den zuerst entwickelten chiralen Verbindungen, die in  $\alpha$ -Stellung zu einem Sauerstoffatom funktionalisiert sind,<sup>[24]</sup> folgten solche mit Funktionalisierung in  $\alpha$ -Stellung zu Stickstoff,<sup>[25]</sup> Schwefel<sup>[26]</sup> und Selen.<sup>[27]</sup> Die optisch reinen oder enantiomerenangereicherten  $\alpha$ -substituierten Organolithiumverbindungen können aus den entsprechenden Organozinnverbindungen **21**<sup>[28]</sup> oder mit Hilfe der von Hoppe's Arbeitsgruppe<sup>[23a]</sup> entwickelten enantioselektiven Deprotonierung mit (–)-Sparteine erhalten werden (Schema 5).<sup>[29]</sup>

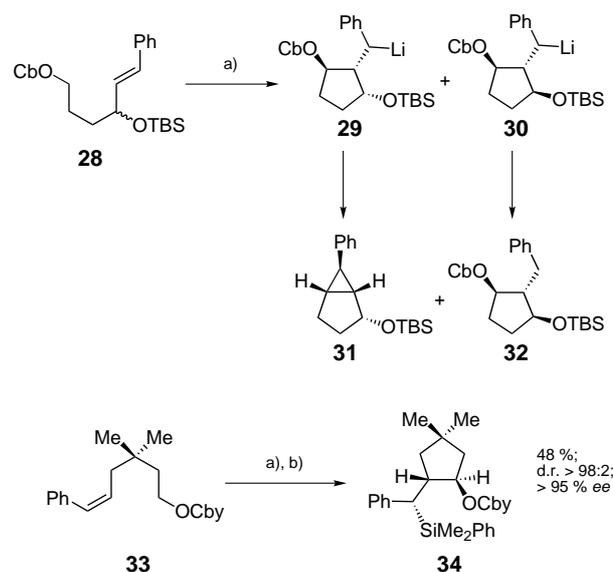
Diese Methode wurde von Beak et al.<sup>[30]</sup> und anderen Arbeitsgruppen<sup>[31]</sup> auf in  $\alpha$ -Stellung zu einem Stickstoffatom funktionalisierte Organolithiumverbindungen erweitert. So erhält man durch enantioselektive Deprotonierung des 1,3-Dicarbamats **22** mit *s*BuLi/(–)-Sparteine die funktionalisierte Lithiumspezies **23**, die nach Carbonylierung und Entschützung (*R*)-Pantolacton **24** mit 95% *ee* liefert.<sup>[29]</sup>  $\beta$ - und  $\gamma$ -Aminosäuren des Typs **25** und **27** werden aus *N*-Boc-*N*-(*p*-methoxyphenyl)benzylamin **26** in hoher optischer Reinheit erhalten.<sup>[32]</sup>

Die asymmetrische Deprotonierung mit Hilfe von Sparteine wurde auch zur enantioselektiven Carbometallierung genutzt. Die Cyclisierung des racemischen Carbamats **28** liefert eine 1:1-Mischung der Verbindungen **31** und **32**, wobei das Inter-



Scheme 5. Herstellung und Reaktionen chiraler Organolithiumverbindungen. a) *n*BuLi, THF,  $-95^{\circ}\text{C}$ , 10 min; b)  $\text{CO}_2$ ; c) *s*BuLi, (–)-Sparteïn; d) HCl,  $\Delta$ ; e) *n*BuLi, (–)-Sparteïn; f) Acroleïn; g)  $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ; h) *n*BuLi, (–)-Sparteïn, 1-Brom-3-methylbut-2-en; i)  $\text{O}_3$ , dann  $\text{CrO}_3$ . (Cby = Carbamoylrest.)

mediat **29** schnell unter intramolekularer Cyclopropanierung weiterreagiert, während das Diastereomer **30** unter den Reaktionsbedingungen stabil ist und zum Cyclopentan **32** hydrolysiert wird (Schema 6).<sup>[33]</sup>

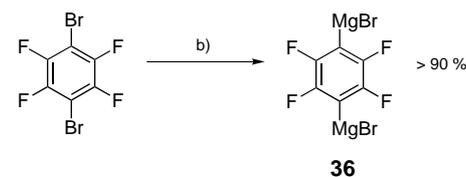
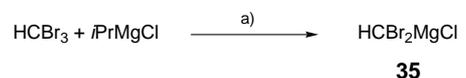


Scheme 6. Intramolekulare enantioselektive Carbolithierungen mit unterschiedlichem Verlauf. a) *s*BuLi, (–)-Sparteïn, Diethylether,  $-78 \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$ ; b)  $\text{PhMe}_2\text{SiCl}$ . (Cb, Cby = unterschiedliche Carbamoylreste.)

Bis zu drei Stereozentren können in diesem Schritt kontrolliert aufgebaut werden. Cyclisierung des Carbamats **33** und darauf folgende Silylierung liefern das Benzylsilan **34** mit hervorragender Stereoselektivität (Schema 6).<sup>[34]</sup> Die Reaktion kann auch intermolekular durchgeführt werden. So verläuft die Addition von Alkylolithiumverbindungen an Zimtaldehyd oder Zimtamin ebenfalls mit exzellenter Stereoselektivität.<sup>[35]</sup>

### 3. Polyfunktionalisierte Organomagnesiumverbindungen

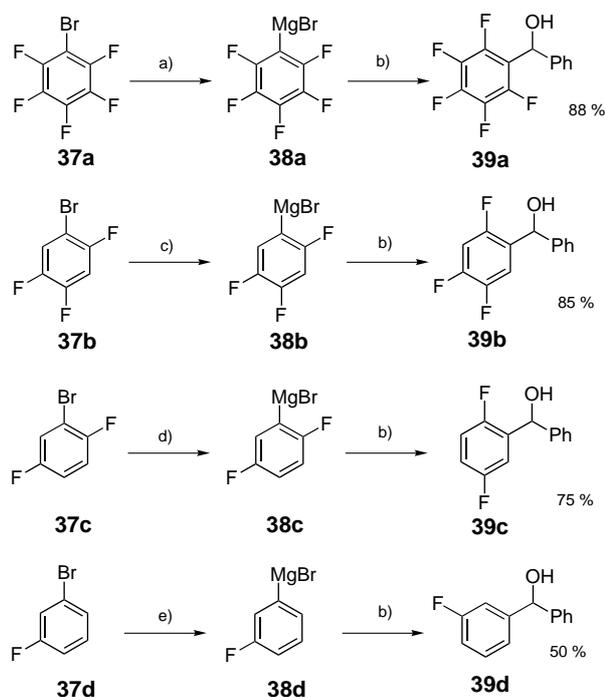
Obwohl die Kohlenstoff-Magnesium-Bindung einen höheren kovalenten Anteil aufweist als die Kohlenstoff-Lithium-Bindung und daher für sie eine breitere Anwendung in der organischen Synthese möglich erscheint, wurden nur wenige Methoden zur Herstellung funktionalisierter Organomagnesiumverbindungen beschrieben.<sup>[36]</sup> Der Gebrauch von aktiviertem Magnesium, z. B. „Rieke-Magnesium“,<sup>[37]</sup> ist in Anwesenheit elektronenziehender Substituenten wie Carboxy- oder Cyangruppen nicht möglich, da diese die Bildung der Grignard-Verbindung verhindern.<sup>[38]</sup> Kürzlich wurde der Halogen-Magnesium-Austausch zur Herstellung polyfunktionalisierter Aryl-, Heteroaryl- und Alkenylmagnesiumverbindungen angewendet.<sup>[39]</sup> Die milden Bedingungen für den Brom-Magnesium-Austausch wurden zuerst von Villieras entdeckt, der hoch reaktive Carbenoide wie **35** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  herstellen konnte.<sup>[40]</sup> Durch Brom-Magnesium-Austausch wurden sogar Dimagnesiumderivate wie **36** hergestellt (Schema 7).<sup>[41]</sup>



Scheme 7. Anwendungen der Brom-Magnesium-Austauschreaktion. a) THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; b) EtMgBr (2 Äquiv.), THF.

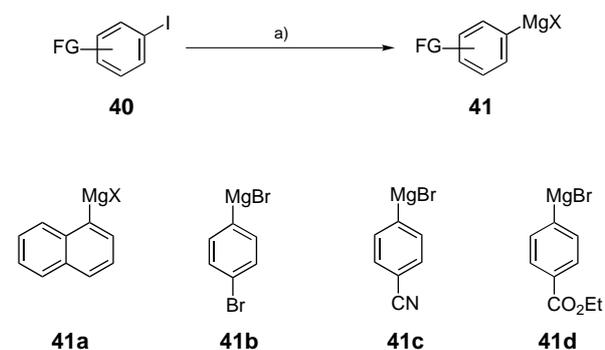
Sowohl der Iod- als auch der Brom-Magnesium-Austausch wird durch die Anwesenheit elektronenziehender Gruppen im Molekül beschleunigt. So besteht bei den fluorierten Brombenzolderivaten **37a–d** ein signifikanter Unterschied der Austauschgeschwindigkeit.<sup>[42, 43]</sup> Während Brompentafluorbenzol **37a** mit *i*PrMgBr bereits bei  $-78^{\circ}\text{C}$  innerhalb von 30 Minuten zum entsprechenden Grignard-Reagens **38a** reagiert, benötigt 1-Brom-2,4,5-trifluorbenzol **37b** für den Austausch zu **38b** eine Reaktionstemperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$ . Beide Organomagnesiumverbindungen reagieren glatt mit Benzaldehyd zu den Benzylalkoholen **39a** und **39b** in 85 bzw. 88% Ausbeute. Bei 1-Brom-2,5-difluorbenzol **37c** sind zum vollständigem Austausch das reaktivere *i*Pr<sub>2</sub>Mg und eine Temperatur von  $+20^{\circ}\text{C}$  notwendig. 1-Brom-3-fluorbenzol **37d** schließlich benötigt bei gleicher Temperatur einen Überschuss an *i*Pr<sub>2</sub>Mg, wobei der Austausch 3 Stunden dauert. Nach Umsetzung mit Benzaldehyd erhält man, aufgrund der konkurrierenden Reaktion des Elektrophils mit überschüssigem *i*Pr<sub>2</sub>Mg, den Alkohol **39d** in nur 50% Ausbeute (Schema 8).

Im Unterschied hierzu ist der Iod-Magnesium-Austausch auch bei tieferen Temperaturen möglich; so ist die Reaktion des nicht aktivierten Iodids 1-Naphthyljodid **40a** mit 0.5 Äquivalenten *i*Pr<sub>2</sub>Mg zu **41a** bereits innerhalb von 30 Mi-



Schema 8. Die Geschwindigkeit des Brom-Magnesium-Austauschs hängt vom Fluorierungsgrad des Bromarens ab. a) *i*PrMgBr, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 0,5 h; b) PhCHO; c) *i*PrMgBr, THF,  $-10^{\circ}\text{C}$ , 1 h; d) *i*Pr<sub>2</sub>Mg, THF,  $20^{\circ}\text{C}$ , 2 h; e) *i*Pr<sub>2</sub>Mg, THF,  $20^{\circ}\text{C}$ , 3 h.

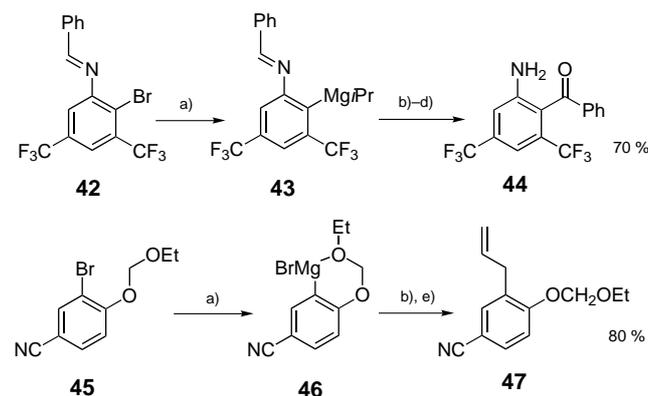
nutzen beendet. In Anwesenheit elektronenziehender Gruppen wie Brom, Cyan oder Ethoxycarbonyl führt ein schneller Austausch bei Temperaturen zwischen  $-40$  und  $-25^{\circ}\text{C}$  zu polyfunktionalisierten Arylmagnesiumverbindungen wie **41b–d**, die bei tiefen Temperaturen stabil sind. Hiermit wurde erstmals ein genereller Zugang zu funktionalisierten Arylmagnesiumverbindungen eröffnet (Schema 9).<sup>[44]</sup>



Schema 9. Zugang zu funktionalisierten Organomagnesiumverbindungen durch Iod-Magnesium-Austausch. a) *i*PrMgBr (1,0 Äquiv.) oder *i*Pr<sub>2</sub>Mg (0,5 Äquiv.), THF,  $-40 \rightarrow -25^{\circ}\text{C}$ . (FG = funktionelle Gruppe.)

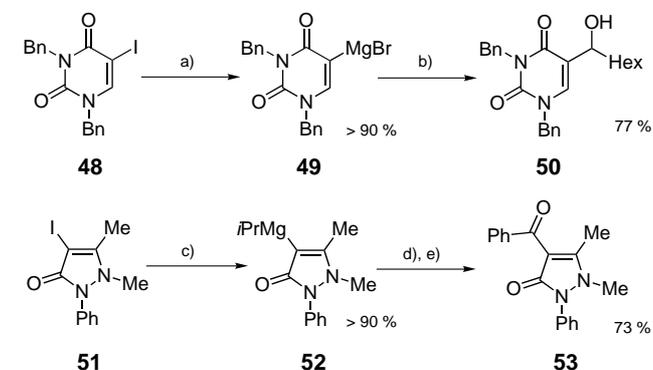
Sind genügend elektronenziehende Gruppen im Molekül vorhanden, so ist auch der Brom-Magnesium-Austausch präparativ sinnvoll nutzbar. Das Brombenzolderivat **42** reagiert mit *i*Pr<sub>2</sub>Mg bei  $0^{\circ}\text{C}$  zur iminofunktionalisierten Magnesiumverbindung **43**. Nach Kupfer(I)-katalysierter Benzoylierung und saurer Aufarbeitung kann das Anilin **44** in 70% Ausbeute isoliert werden.<sup>[42]</sup> Wie am Beispiel von Verbindung

**45** zu sehen, wird die Austauschreaktion durch *ortho*-dirigierende Gruppen erleichtert. Die chelatstabilisierte Magnesiumverbindung **46** z. B. wird in 80% Ausbeute zum Benzotrinitril **47** allyliert (Schema 10).<sup>[42]</sup>



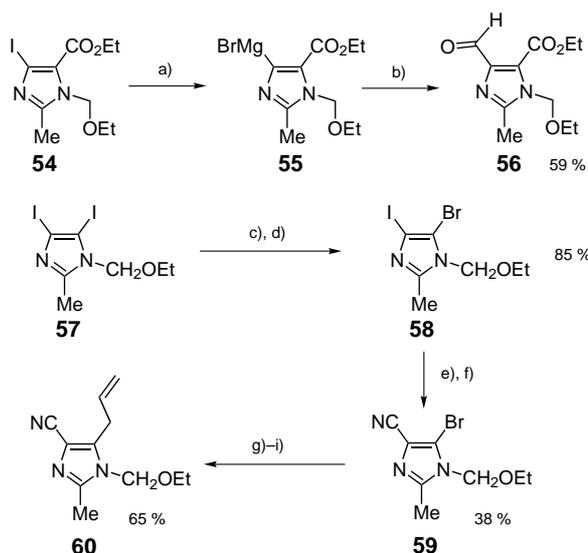
Schema 10. Synthese und Reaktionen funktionalisierter Organomagnesiumderivate. a) *i*Pr<sub>2</sub>Mg, THF,  $0^{\circ}\text{C}$ , 45 min; b) CuCN (10 Mol-%); c) PhCOCl,  $-30 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ ; d) 2M HCl; e) Allylbromid.

Die Austauschreaktion kann auch bei einer Vielzahl heterocyclischer Iodide und Bromide angewandt werden. So reagiert z. B. das 5-Ioduracilderivat **48** mit *i*PrMgBr in THF ( $-40^{\circ}\text{C}$ , 0,5 h) zur präparativ wertvollen Magnesiumverbindung **49**, die, da sie weitaus reaktiver als die entsprechende Zinkverbindung ist,<sup>[45]</sup> mit Aldehyden zu Alkoholen wie **50** weiterreagiert. Auf ähnliche Art und Weise kann 4-Iodantipyrin **51** in die Magnesiumverbindung **52** überführt werden, welche nach Transmetallierung mit CuCN · 2LiCl<sup>[13]</sup> mit Benzoylchlorid in 73% Ausbeute zum Keton **53** reagiert (Schema 11).<sup>[46]</sup>



Schema 11. Synthese heterocyclischer Grignard-Reagentien durch Halogen-Magnesium-Austausch und Folgereaktionen. a) *i*PrMgBr, THF,  $-40^{\circ}\text{C}$ , 30 min; b) *n*HexCHO,  $-40^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; c) *i*Pr<sub>2</sub>Mg, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-25^{\circ}\text{C}$ , 2 h; d) CuCN · 2LiCl; e) PhCOCl,  $0^{\circ}\text{C}$ .

Bei funktionalisierten Iodimidazolen wie **54** lässt sich der Austausch bei  $-40^{\circ}\text{C}$  durchführen. Die resultierende Grignard-Verbindung **55** reagiert mit DMF in 59% Ausbeute zum Aldehyd **56**.<sup>[46]</sup> Während beim 4,5-Diodimidazol **57** der Iod-Magnesium-Austausch aufgrund von Chelatstabilisierung bevorzugt an der 5-Position erfolgt, kann auch der kontrathermodynamische Austausch an der 4-Position vorgenommen werden, indem man den 5-Iodsubstituenten durch Brom ersetzt (Schema 12).



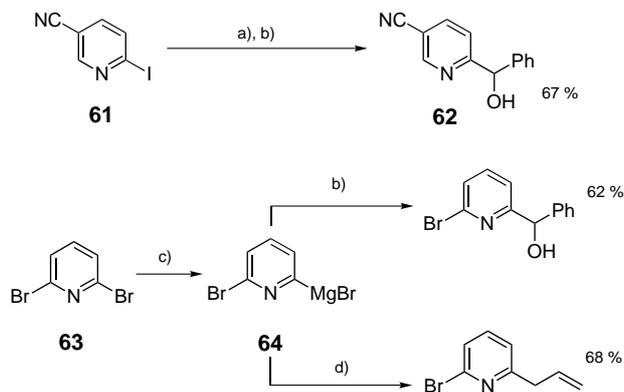
Schema 12. Synthese und Reaktionen funktionalisierter Imidazol-Magnesiumverbindungen. a) *i*PrMgBr, THF,  $-40^{\circ}\text{C}$ , 1 h; b) DMF; c) *i*Pr<sub>2</sub>Mg, THF/NBP,  $-35^{\circ}\text{C}$ , 1 h; d) (BrCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,  $-35^{\circ}\text{C}$ , 1.5 h; e) *i*PrMgBr,  $-50^{\circ}\text{C}$ , 0.5 h; f) *N*-Cyanbenzotriazol, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ →RT, 2 h, inverse Addition; g) *i*PrMgBr, THF,  $-50^{\circ}\text{C}$ , 10 min; h) CuCN·2LiCl; i) Allylbromid.

Das Diiodid **57** reagiert mit *i*Pr<sub>2</sub>Mg bei  $-35^{\circ}\text{C}$  in einer THF/NBP-Mischung selektiv zum 5-Magnesiumderivat. Dieses wird mit (BrCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> zum 5-Brom-4-iodimidazol **58** abgefangen. Ein zweiter Austausch mit *i*PrMgBr führt zu einer Magnesiumverbindung, die durch Cyanierung mit *N*-Cyanbenzotriazol das 5-Brom-4-cyanimidazol **59** liefert. Dieses heterocyclische Bromid tauscht sehr schnell aus (THF,  $-50^{\circ}\text{C}$ , 10 min) und führt nach Cu<sup>I</sup>-katalysierter Allylierung zum Imidazol **60** (Schema 12).<sup>[46]</sup>

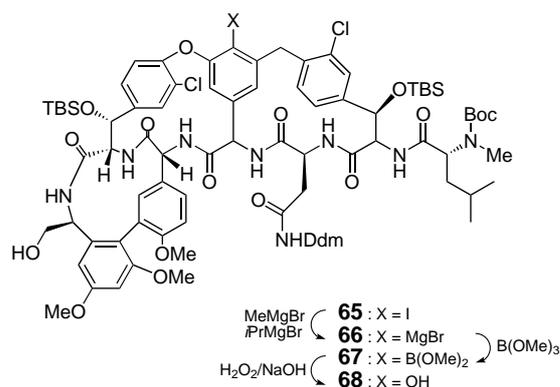
Die Austauschreaktion wird durch die Anwesenheit der CH<sub>2</sub>OEt-Gruppe erheblich beschleunigt. Bei funktionalisierten Pyridinen wie **61** erfolgt der Iod-Magnesium-Austausch innerhalb weniger Minuten, was wiederum auf die Bedeutung elektronenziehender Gruppen hinweist. Nach der Reaktion mit Benzaldehyd wird der erwartete Alkohol **62** in 67% Ausbeute erhalten.<sup>[47]</sup> Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei verschiedenen Dibromheterocyclen ein chemoselektiver Monoaustausch möglich ist. So reagiert 2,6-Dibrompyridin **63**<sup>[48]</sup> mit *i*Pr<sub>2</sub>Mg zur Magnesiumverbindung **64**, die mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden kann (Schema 13).<sup>[42]</sup>

Michael-Additionen können ebenfalls durchgeführt werden, indem man die polyfunktionellen Grignard-Reagentien mit einem Enon in Anwesenheit von TMSCl (1 Äquiv.) und CuCN·2LiCl (10 Mol-%) reagieren lässt.<sup>[49]</sup> Im Verlauf der Synthese des Antibiotikums Vancomycin nutzten Nicolaou et al. den Iod-Magnesium-Austausch für eine schwierige Oxidationsreaktion. Das Aryliodid **65** tauscht selektiv mit MeMgBr und *i*PrMgBr zum Derivat **66** aus. Dieses wiederum reagiert mit B(OMe)<sub>3</sub> zum Boronsäureester **67**, der seinerseits durch alkalische H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung zum Phenol **68** oxidiert wird (Schema 14).<sup>[50]</sup>

Außer Aryl- und Heteroaryliodiden oder -bromiden können auch Alkenyliodide, wenn auch deutlich langsamer, einen Iod-Magnesium-Austausch eingehen. So benötigt die Reak-



Schema 13. Selektive Herstellung von Pyridylmagnesiumverbindungen und Folgereaktionen. a) *i*PrMgBr (1.1 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 2 min; b) PhCHO; c) *i*Pr<sub>2</sub>Mg,  $20^{\circ}\text{C}$ , 4 h; d) Allylbromid.

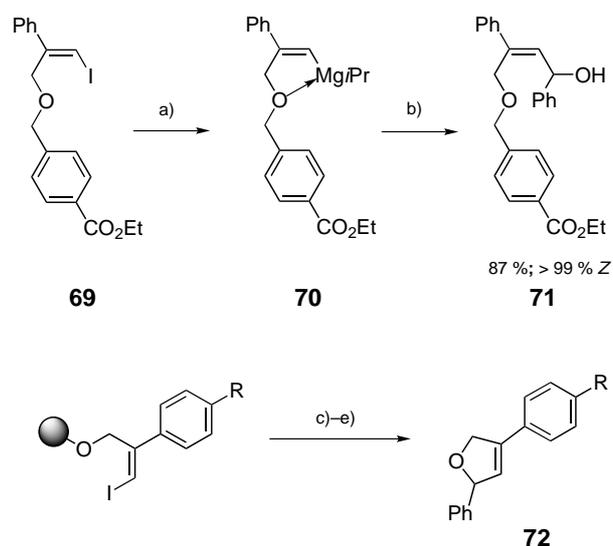


Schema 14. Iod-Magnesium-Austausch im Rahmen einer Synthese von Vancomycin.

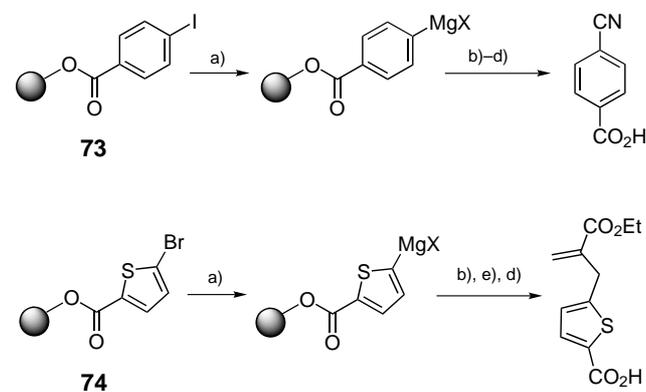
tion von (*E*)-Iodocten mit *i*Pr<sub>2</sub>Mg bei  $25^{\circ}\text{C}$  18 Stunden bis zur vollständigen Umsetzung. Auch hier wird der Iod-Magnesium-Austausch durch chelatisierende Gruppen in näherer Umgebung des Halogenatoms erleichtert. So wird der Allyl-ether **69** bei  $-70^{\circ}\text{C}$  innerhalb von 12 Stunden zum chelatstabilisierten Magnesiumderivat **70** umgesetzt, das mit Benzaldehyd zum (*Z*)-Allylalkohol **71** (>99% *Z*) reagiert. Diese Reaktion kann auch sehr effizient an der Festphase durchgeführt werden und führt dann zu Dihydrofuranen vom Typ **72**. Die Cyclisierung zum Dihydrofuran ist auf die stark sauren Bedingungen bei der Abspaltung von der Festphase (Verwendung von CF<sub>3</sub>COOH) zurückzuführen (Schema 15).<sup>[51]</sup>

Auf vergleichbare Weise kann eine Vielzahl von Aryliodiden oder Heteroaryliodiden/-bromiden wie **73** und **74** am Wang-Harz mit Hilfe eines Überschusses an *i*PrMgBr (7–10 Äquiv.) in das Grignard-Reagens überführt werden. Erstaunlicherweise wird der Esterlinker unter diesen Bedingungen ( $-35^{\circ}\text{C}$ , 0.5–1 h) nicht angegriffen.<sup>[44, 51]</sup> Diese Reaktion ist somit eine der generellsten und bequemsten Methoden zur Herstellung einer festphasengebundenen Organometallverbindung<sup>[52]</sup> und daher ideal zur Anwendung in der kombinatorischen Chemie geeignet (Schema 16).<sup>[53]</sup>

Instabile Intermediate wie die funktionalisierten Carbenoide **76** konnten ausgehend vom leicht zugänglichen Iodmethylpivalat **75** hergestellt werden. Der Iod-Magnesium-Aus-



Schema 15. Herstellung und Reaktionen funktionalisierter Alkenylmagnesiumverbindungen in Lösung und an der Festphase (97–98 % HPLC-Reinheit). a) *i*Pr<sub>2</sub>Mg, THF, –70 °C, 12 h; b) PhCHO, –70 °C → RT; c) *i*PrMgBr, THF/NMP (40:1), –40 °C, 1.5 h; d) PhCHO; e) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:9).

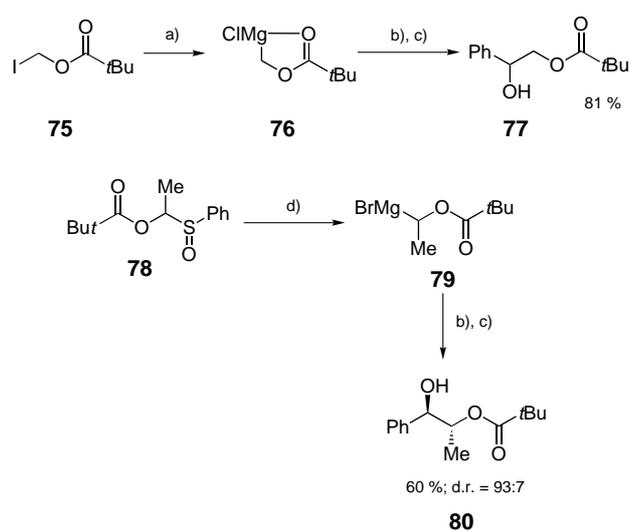


Schema 16. Herstellung und Reaktionen funktionalisierter Aryl- und Heteroarylmagnesiumverbindungen an der Festphase (>94 % HPLC-Reinheit). a) *i*PrMgBr (7 Äquiv.), THF, –35 °C, 0.5–1 h; b) CuCN · 2LiCl; c) TosCN; d) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H; e) Ethyl-2-(brommethyl)acrylat.

tausch war mit *i*PrMgCl innerhalb von 15 min bei –78 °C vollständig. Die Umsetzung von **76** mit Benzaldehyd in Anwesenheit von TMSCl im Überschuss führte in 81 % Ausbeute zum 1,2-Diolderivat **77**. Als Erweiterung dieser Reaktion kann der Sulfoxid-Magnesium-Austausch<sup>[54]</sup> des Sulfoxids **78** zum substituierten Carbenoid **79** angesehen werden, das mit Benzaldehyd zum Alkohol **80** reagiert (Schema 17).<sup>[55]</sup>

#### 4. Polyfunktionalisierte Organozinkreagentien

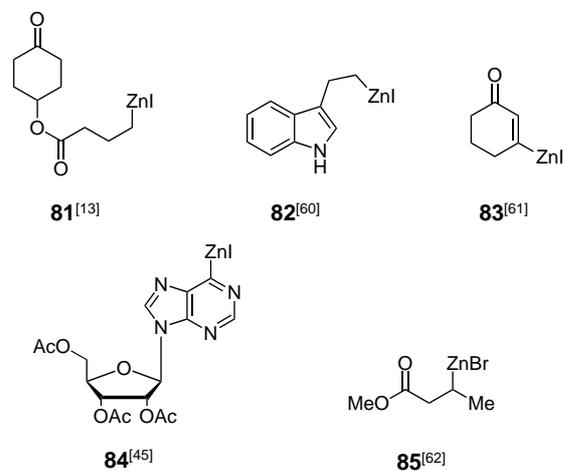
Organozinkderivate haben eine nahezu kovalente Kohlenstoff-Metall-Bindung und sind daher weniger reaktiv als Organolithium- oder Organomagnesiumverbindungen. Diese geringe Reaktivität erlaubt die Anwesenheit vieler funktioneller Gruppen in Organozinkverbindungen.<sup>[12, 56–58]</sup>



Schema 17. Synthese und Reaktionen funktionalisierter Organomagnesium-Carbenoide. a) *i*PrMgCl, THF/NBP, –78 °C, 15 min; b) PhCHO; c) TMSCl; d) *i*PrMgBr, THF, –78 °C, 15 min.

#### 4.1. Herstellung von Organozinkreagentien durch Halogen-Zink-Austausch

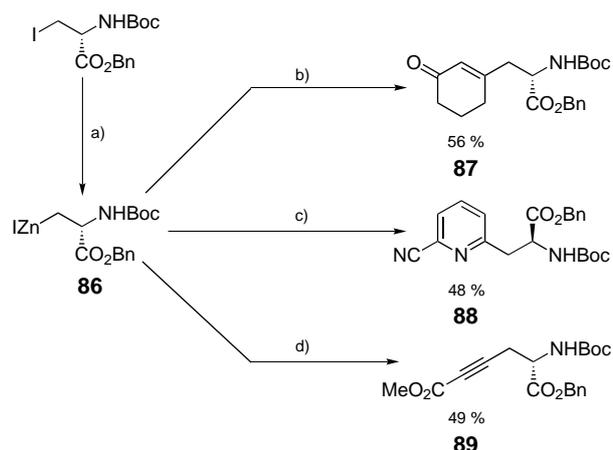
Eine Vielzahl von Organozinkverbindungen, z. B. **81–84**, wurde durch direkte Insertion von Zink (eingesetzt in Form von Zinkstaub) in ein polyfunktionalisiertes Alkyliodid oder, wie im Fall von **85**, durch Reaktion von hoch aktivem „Rieke-Zink“<sup>[[37, 59]</sup> mit einem Alkylbromid hergestellt. Aktivierte



organische Halogenide wie Benzyl-, Allyl- oder Propargylhalogenverbindungen reagieren bei der Insertion sehr viel leichter und erlauben die Verwendung des entsprechenden Bromids oder in einigen Fällen auch des entsprechenden Chlorids oder des Phosphats.<sup>[12, 63, 64]</sup>

Der Gebrauch von Ultraschall<sup>[65]</sup> führte in einigen Fällen zu effizienteren und schnelleren Zinkinsertionen, als es mit konventionellen Methoden möglich ist. Diese Methode erwies sich als besonders nützlich zur Herstellung des zinkierten Serinderivats **86**. Obwohl alle diese Zinkreagentien

wenig reaktiv sind, gehen sie schnelle Transmetallierung mit den meisten Übergangsmetallen ein (hingegen nicht mit Magnesium oder Lanthanoiden). Folglich katalysieren verschiedene Übergangsmetallkatalysatoren (Pd,<sup>[66]</sup> Cu,<sup>[13]</sup> Fe,<sup>[67]</sup> Co,<sup>[67, 68]</sup> Ti,<sup>[69]</sup> Ni<sup>[70]</sup>) die Reaktion polyfunktionalisierter Zinkverbindungen mit funktionalisierten Elektrophilen zu einer Vielzahl multifunktionaler organischer Verbindungen. So führt die Reaktion von **86** mit 3-Iodocyclohex-2-enon in Gegenwart katalytischer Mengen an Pd<sup>0</sup> zur geschützten  $\alpha$ -Aminosäure **87**. Analog ergibt die Pd<sup>0</sup>-katalysierte Reaktion von **86** mit 2-Brom-6-cyanpyridin die geschützte  $\alpha$ -Aminosäure **88**. Durch Kupferkatalyse mit CuCN·2LiCl wird bei der Addition von Methyl-2-brompropiolat<sup>[71]</sup> die geschützte Acetylen- $\alpha$ -Aminosäure **89** erhalten (Schema 18).

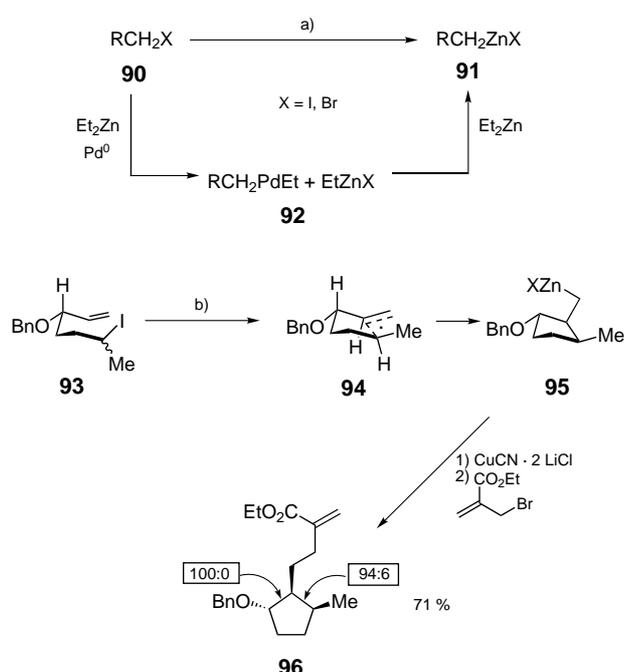


Schema 18. Synthese von Aminosäuren mit chiralen funktionalisierten Organozinkintermediaten. a) Zn, THF, 35 °C, Ultraschall; b) 3-Iodocyclohex-2-enon, Pd<sup>0</sup>; c) 2-Brom-6-cyanpyridin, Pd<sup>0</sup>; d) CuCN·2LiCl, Methyl-2-brompropiolat.

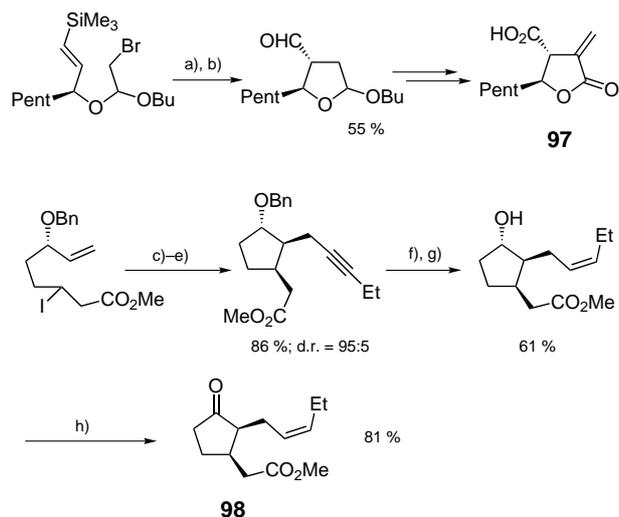
Organozinkhalogenide des Typs **91** lassen sich auch durch Palladium- oder Nickel-katalysierten Halogen-Zink-Austausch herstellen.<sup>[70, 72]</sup> Die oxidative Addition von Pd<sup>0</sup> an das Alkyliodid oder -bromid **90** verläuft über einen Radikalmechanismus (Schema 19).<sup>[73]</sup> Das Palladiumintermediat **92** reagiert mit Et<sub>2</sub>Zn unter Transmetallierung zum Organozinkreagens **91**. Die radikalische Natur des Halogen-Zink-Austauschs wird am besten durch die stereokonvergente Cyclisierung des ungesättigten Alkyliodids **93** (1:1-Diastereomerenmischung) verdeutlicht, die, unter Stereokontrolle dreier benachbarter Zentren, zur nahezu diastereomerenreinen Verbindung **95** führt.

Der radikalische Übergangszustand **94** erklärt sowohl die Stereokonvergenz der Reaktion als auch die Konfiguration des Produkts. Nach Allylierung mit Ethyl-2-(brommethyl)acrylat wird das Cyclopentanderivat **96** in 71 % Ausbeute erhalten.<sup>[74]</sup> Dieser Typ einer radikalischen Cyclisierung, der ein organometallisches Produkt liefert, ist besonders zur Synthese polyfunktionalisierter Naturstoffe wie (–)-Methylenolactocin **97**<sup>[75]</sup> und *cis*-Methyljasmonat **98**<sup>[76]</sup> geeignet (Schema 20).

Dialkylzinkverbindungen sind neben Organozinkhalogeniden eine weitere wichtige Klasse von Reagentien. Das Fehlen von Halogenatomen macht diese Reagentien besonders nüt-

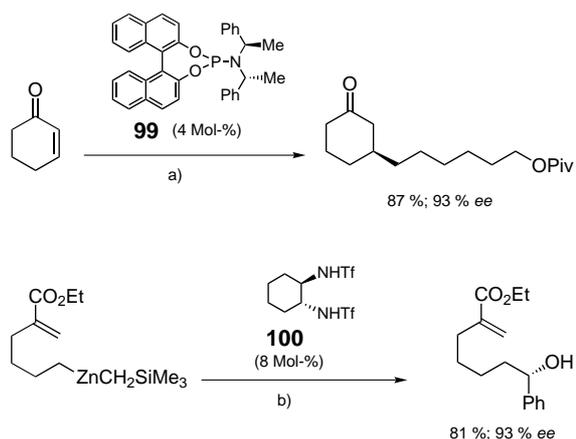


Schema 19. Radikalmechanismus der Palladium-katalysierten Iod-Zink-Austauschreaktion. a) Et<sub>2</sub>Zn (2 Äquiv.), THF, Pd<sup>0</sup>, 25 °C, 2 h; b) Et<sub>2</sub>Zn (2 Äquiv.), [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (1.5 Mol-%), 25 °C, 5 h.



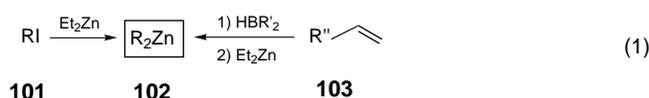
Schema 20. Synthese von (–)-Methylenolactocin **97** und *cis*-Methyljasmonat **98**. a) Et<sub>2</sub>Zn, LiI, kat. [Ni(acac)<sub>2</sub>], THF, 40 °C; b) O<sub>2</sub>, TMSCl, THF, –5 °C; c) Et<sub>2</sub>Zn, kat. [Ni(acac)<sub>2</sub>], THF, 25 °C; d) CuCN·2LiCl; e) 1-Brombutin, –55 °C, 48 h; f) H<sub>2</sub>, kat. Pd/BaSO<sub>4</sub>, Pyridin, 92%; g) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 → –10 °C; h) Dess-Martin-Oxidation.

lich für asymmetrische 1,2- und 1,4-Additionen.<sup>[77, 78]</sup> So erlaubt die Verwendung des chiralen Liganden **99** (4 Mol-%) in Gegenwart von Cu(OTf)<sub>2</sub> (2 Mol-%) die hoch enantioselektive Addition polyfunktionalisierter Dialkylzinkverbindungen an cyclische Enone (Schema 21).<sup>[78]</sup> Ebenso erlaubt das chirale Triflamid **100**<sup>[79]</sup> in Kombination mit gemischten Dialkylzinkverbindungen<sup>[80]</sup> des Typs RZnCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> die hoch enantioselektive Addition funktionalisierter Reste R an Aldehyde.<sup>[81]</sup> Bei derartigen gemischten Dialkylzinkverbindungen wird nur die präparativ wertvolle Gruppe R übertragen.

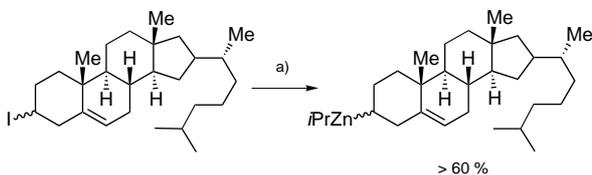


Schema 21. Asymmetrische Katalyse mit funktionalisierten Dialkylzinkverbindungen. a)  $\text{Zn}((\text{CH}_2)_6\text{OPiv})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (2 Mol-%); b)  $\text{PhCHO}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , Diethylether,  $-20^\circ\text{C}$ , 26 h.

Es stehen mehrere allgemeine Methoden zur Verfügung, um Dialkylzinkverbindungen **102** herzustellen, entweder ausgehend von Alkyljodiden **101** oder, was attraktiver ist, von Olefinen **103** [Gl. (1)]. Im ersten Fall wird das funktionalisierte Alkyljodid mit  $\text{Et}_2\text{Zn}$  oder  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$  in THF zur



Reaktion gebracht. Durch kleine Menge eines  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Salzes, z. B.  $\text{CuCN}$ , wird die Austauschreaktion katalysiert.<sup>[82, 83]</sup> Eine Katalyse unter Verwendung zweier Metallsalze,  $\text{MnBr}_2$  und  $\text{CuCl}$ , erlaubt es, die Austauschreaktion ausgehend von Alkylbromiden durchzuführen, die Produkte sind allerdings Organozinkbromide und keine Dialkylzinkverbindungen.<sup>[84]</sup> Interessanterweise lässt sich der Iod-Zink-Austausch durch Bestrahlung stark beschleunigen und dadurch ein Überschuss an  $\text{Et}_2\text{Zn}$  vermeiden.<sup>[85]</sup> Im Falle sekundärer Alkyljodide, die die Verwendung von  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$  für die Austauschreaktion erfordern, ist es möglich,  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$  in situ aus  $i\text{PrMgBr}$  und  $\text{ZnBr}_2$  (0.5 Äquiv.) zu erzeugen. Diese Methode ist besonders zur Herstellung komplexer Dialkylzinkverbindungen geeignet (Schema 22).<sup>[86]</sup>



Schema 22. Beispiel für einen Iod-Zink-Austausch mit in situ aus  $i\text{PrMgBr}$  und  $\text{ZnBr}_2$  erzeugtem  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ . a)  $i\text{PrMgBr}$  (3.0 Äquiv.),  $\text{ZnBr}_2$  (1.5 Äquiv.), Diethylether, RT, 1 h.

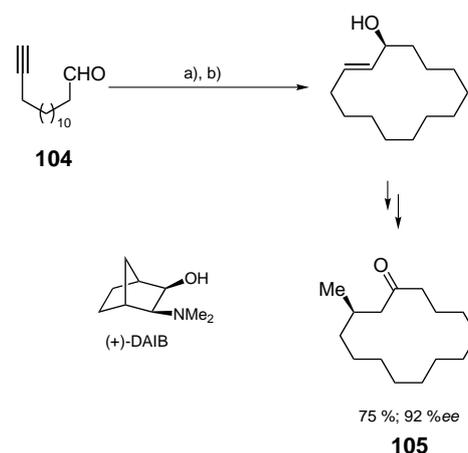
## 4.2. Herstellung von Organozinkreagentien durch Bor-Zink-Austausch

Dieser Abschnitt befasst sich näher mit der zweiten Methode zur Herstellung von Organozinkverbindungen,

dem Bor-Zink-Austausch, und zwei seiner wichtigen Anwendungen: der Herstellung chiraler Dialkylzinkreagentien und der diastereoselektiven allylischen C-H-Aktivierung.

### 4.2.1. Anwendungsbreite und Grenzen

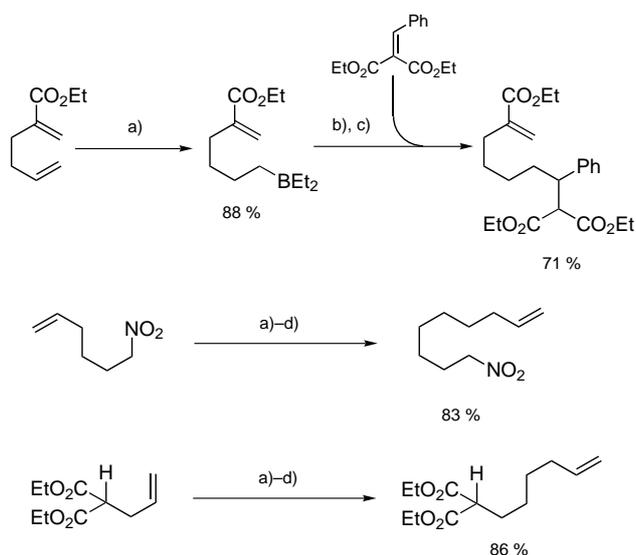
Organoborane reagieren unter milden Bedingungen mit Dialkylzinkverbindungen. Die treibende Kraft dieser Reaktion ist die Bildung einer stabileren Dialkylzinkverbindung und in einigen Fällen die Bildung eines flüchtigen Organoborans wie  $\text{BMe}_3$  (Sdp.  $-22^\circ\text{C}$ ).<sup>[87]</sup> Die Reaktion kann genutzt werden, um primäre Dialkylzinkreagentien und auch Dibenzylzinkverbindungen unter Verwendung von  $\text{Me}_2\text{Zn}$  oder  $\text{Et}_2\text{Zn}$  herzustellen oder sekundäre Dialkylzinkreagentien mit  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ . Alkenylzinkderivate lassen sich ebenfalls mit Hilfe von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  in fast quantitativer Ausbeute herstellen.<sup>[88–90]</sup> Diese Reaktion wurde von Oppolzer et al. in eleganter Weise auf eine enantioselektive Synthese von (*R*)-Muscon **105** ausgehend vom Alkin **104** angewandt (Schema 23). Bemerkenswerterweise wird die Aldehydfunktion während der Hydroborierung nicht durch das verwendete Reagens  $c\text{Hex}_2\text{BH}$  reduziert.<sup>[90, 91]</sup>



Schema 23. Enantioselektive Muscon-Synthese. a)  $c\text{Hex}_2\text{BH}$ , Hexan,  $0^\circ\text{C}$ ; b) (+)-DAIB (1 Mol-%),  $\text{Et}_2\text{Zn}$ .

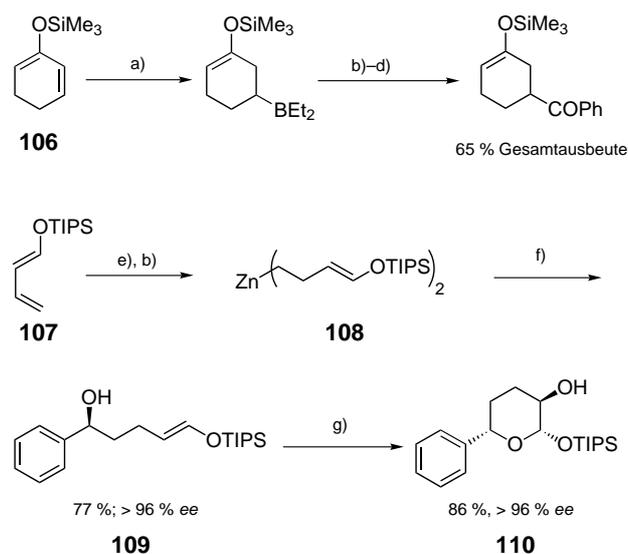
Im Allgemeinen sind die Reaktionsbedingungen für den Bor-Zink-Austausch so mild, dass eine Reihe empfindlicher Funktionalitäten toleriert wird, z. B. ein Acrylester, eine Nitrogruppe, eine Diethylmalonatfunktion oder ein Silylenolether (Schema 24).<sup>[92]</sup> Die funktionalisierten Organozinkintermediate reagieren in Gegenwart eines Kupfer(I)-Katalysators problemlos mit verschiedenen Elektrophilen und erweitern dadurch die Anwendungsbreite der Organoboravorstufen, die selbst nur mit wenigen Elektrophilen reagieren.<sup>[92]</sup>

Die Hydroborierung von Silyldienolethern wie **106** oder **107** führt nach Bor-Zink-Austausch zu Organozinkverbindungen, die aus den entsprechenden Halogeniden aufgrund ihrer Instabilität und der hohen Tendenz, Eliminierungsreaktionen einzugehen, nur schwer zugänglich sind. Das funktionalisierte Zinkreagens **108** addiert in Gegenwart katalytischer Mengen des Liganden **100** mit hoher Enantioselektivität



Schema 24. Synthese funktionalisierter Dialkylzinkverbindungen durch Bor-Zink-Austausch und Folgereaktionen. a)  $\text{Et}_2\text{BH}$ , Diethylether,  $25^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ; d) Allylbromid (Überschuss).

an Benzaldehyd. Der entstehende chirale Alkohol **109** lässt sich durch selektive Oxidation in das enantiomerenreine Tetrahydropyran **110** als einziges Stereoisomer überführen (Schema 25).<sup>[93]</sup>



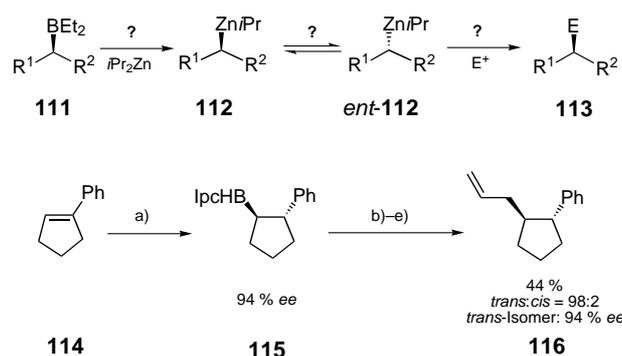
Schema 25. Synthese funktionalisierter Dialkylzinkreagentien durch Hydroborierung von 1,3-Dienen und Folgereaktionen. a)  $\text{Et}_2\text{BH}$ , Diethylether,  $25^\circ\text{C}$ , 12 h; b)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ; d)  $\text{PhCOCl}$ ; e)  $\text{Et}_2\text{BH}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h; f)  $\text{PhCHO}$ , **100** (8 Mol-%),  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , Toluol,  $-20^\circ\text{C}$ , 12 h; g)  $t\text{BuOOH}$ , kat.  $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ , Hexan, RT, 8 h.

Der Bor-Zink-Austausch wurde auch zur Herstellung von 1,3-Dizinkpropanderivaten<sup>[94]</sup> verwendet, die auf anderem Weg nur schwer zu erhalten sind. Aufgrund der hohen Toleranz der Hydroborierung und des Bor-Zink-Austauschs gegenüber funktionellen Gruppen stellt diese Reaktionssequenz die vielseitigste Methode zur Synthese polyfunktionalisierter Dialkylzinkverbindungen dar.

#### 4.2.2. Herstellung chiraler Organozinkverbindungen durch Bor-Zink-Austausch

Sekundäre Organozinkderivate sollten aufgrund des hohen kovalenten Charakters der Kohlenstoff-Zink-Bindung konfigurationsstabil sein. Dies wurde durch frühe  $^1\text{H-NMR}$ -Studien belegt, nach denen die Aktivierungsenergie für die Inversion mehr als  $26 \text{ kcal mol}^{-1}$  beträgt.<sup>[95]</sup> Diese Ergebnisse sind kürzlich durch weitere Messungen bestätigt worden.<sup>[96]</sup> Die Herstellung chiraler Organozinkverbindungen wie **112** und ihre Verwendung in der Synthese ist jedoch an einige Bedingungen geknüpft: Erstens muss der Bor-Zink-Austausch mit sekundären Organoboranen wie **111** stereoselektiv verlaufen. Zweitens muss das gebildete chirale Zinkreagens **112** unter den Bedingungen seiner Herstellung (Lösungsmittel, Temperatur) und unter den Bedingungen seiner Reaktion mit Elektrophilen konfiguratativ stabil sein. Schließlich muss die Reaktion mit Elektrophilen zu Produkten des Typs **113** stereoselektiv verlaufen. Bei Nichterfüllung einer dieser Bedingungen wird die gesamte Reaktionssequenz präparativ unbrauchbar.

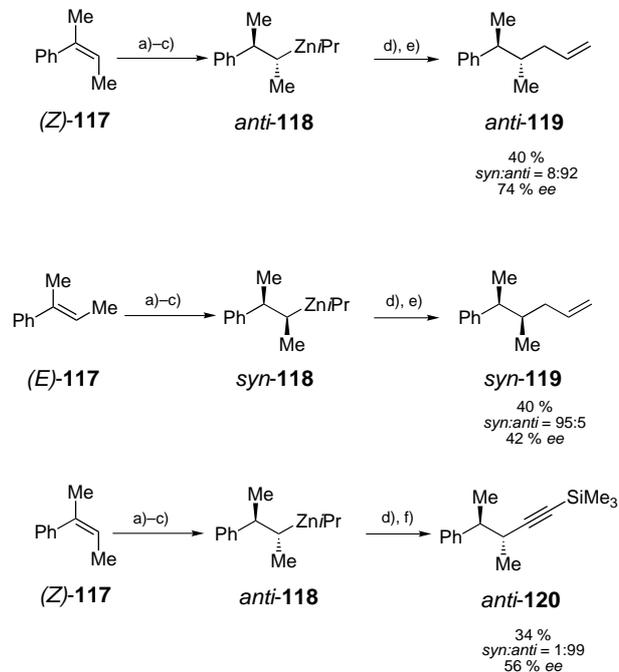
Glücklicherweise konnten Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen diese Reaktionssequenz hoch stereoselektiv abläuft.<sup>[97–100]</sup> So führt die Hydroborierung von 1-Phenylcyclopenten **114** mit (–)-Monoisopinocampheylboran (–)- $\text{IpcBH}_2$  (99% ee)<sup>[101]</sup> nach Umkristallisation zum chiralen Organoboran **115**. Dieses wird mit  $\text{Et}_2\text{BH}$  bei  $50^\circ\text{C}$  16 Stunden umgesetzt, wodurch ein sterisch weniger gehindertes Diethylboran erhalten wird, das innerhalb von 5 Stunden bei Raumtemperatur den Bor-Zink-Austausch eingeht. Stereoselektive Allylierung der erhaltenen Organozinkverbindung in Gegenwart von  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  führt schließlich zum erwarteten Produkt **116** in einer Gesamtausbeute von 44% und ausgezeichneter Diastereoselektivität (*cis:trans* = 2:98) und einer Enantiomerenreinheit von 94% ee (Schema 26).<sup>[98]</sup>



Schema 26. Synthese und Reaktionen chiraler Dialkylzinkverbindungen. a) (–)- $\text{IpcBH}_2$ , Diethylether,  $-35^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{Et}_2\text{BH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 13 h; c)  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ , RT, 4 h; d)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ; e) Allylbromid.

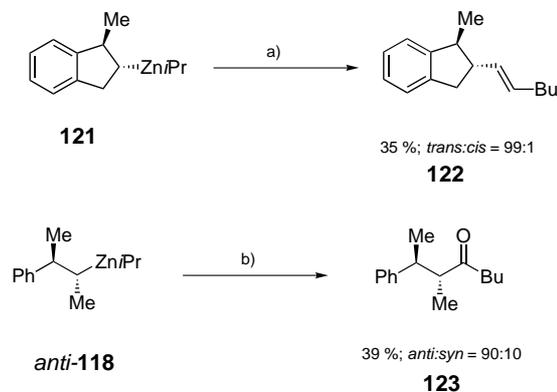
Die Austauschreaktion kann auch auf offenkettige Systeme angewandt werden und erlaubt dann die Herstellung chiraler acyclischer Organometallverbindungen mit ausgezeichneter Diastereoselektivität. Die Enantioselektivität bei diesen Reaktionen wird durch den ersten asymmetrischen Hydroborierungsschritt bestimmt. So wird ausgehend vom Styrolderivat

vat (*Z*)-**117** bevorzugt das Dialkylzinkreagens *anti*-**118** erhalten, das nach Allylierung zu *anti*-**119** führt (*syn:anti* = 8:92; Schema 27). Bei Verwendung des entsprechenden (*E*)-Styrols wird durch die gleiche Reaktionssequenz *syn*-**118** und nach Allylierung *syn*-**119** erhalten (*syn:anti* = 95:5).<sup>[99]</sup> Die Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplung mit Bromalkinen ergibt besonders gute Diastereoselektivitäten und führt zu diastereomerenreinen Alkinen wie **120**.<sup>[99]</sup>



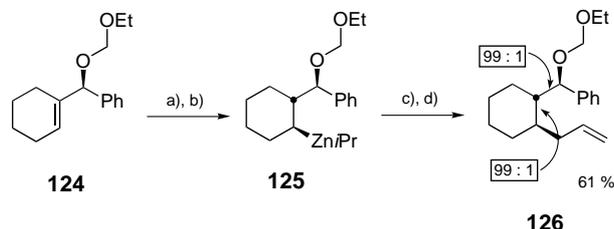
Schema 27. Synthese und Reaktionen chiraler offenkettiger Dialkylzinkverbindungen. a) (–)-IpcBH<sub>2</sub>, –35 °C, 48 h; b) Et<sub>2</sub>BH, 60 °C, 16 h; c) *i*Pr<sub>2</sub>Zn, 25 °C, 5 h; d) CuCN · 2LiCl; e) Allylbromid, –78 °C, 1–2 h; f) 1-Brom-2-(trimethylsilyl)ethin, –78 °C, 1–2 h.

Pd<sup>0</sup>-katalysierte Reaktionen mit Elektrophilen lassen sich ebenfalls stereoselektiv durchführen. Die Pd<sup>0</sup>-katalysierte Kreuzkupplung der Organozinkverbindung **121** mit einem Alkenyliodid und die ebenfalls Pd<sup>0</sup>-katalysierte Acylierung von *anti*-**118** mit einem Säurechlorid liefern die gewünschten Produkte **122** bzw. **123** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (Schema 28).<sup>[100]</sup>



Schema 28. Asymmetrische Generierung chiraler Dialkylzinkverbindungen und Palladium(0)-katalysierte Reaktionen. a) [Pd(dba)<sub>2</sub>] (2 Mol-%), P(*o*Tol)<sub>3</sub> (4 Mol-%), 0 °C → RT, 12 h, 1-Iodhex-1-en; b) [Pd(dba)<sub>2</sub>] (2 Mol-%), P(*o*Tol)<sub>3</sub> (4 Mol-%), 0 °C → RT, 12 h, BuCOCl.

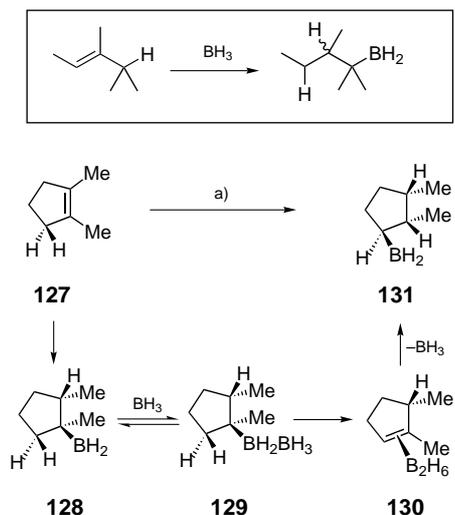
Erste Experimente haben gezeigt, dass mit dieser Methode die Stereokontrolle dreier benachbarter Zentren möglich ist. Das chirale Allyletherderivat **124** reagiert mit Et<sub>2</sub>BH unter völlig diastereoselektiver Hydroborierung. Nach Bor-Zink-Austausch bei 25 °C wird die Organozinkverbindung **125** erhalten. Anschließend Allylierung führt mit hoher Diastereoselektivität zum gewünschten Produkt **126** (Schema 29).<sup>[102]</sup>



Schema 29. Diastereoselektive Hydroborierung und Bor-Zink-Austausch mit anschließender Allylierung. a) Et<sub>2</sub>BH, 60 °C, 13 h; b) *i*Pr<sub>2</sub>Zn, 25 °C, 4 h; c) CuCN · 2LiCl kat.; d) Allylbromid.

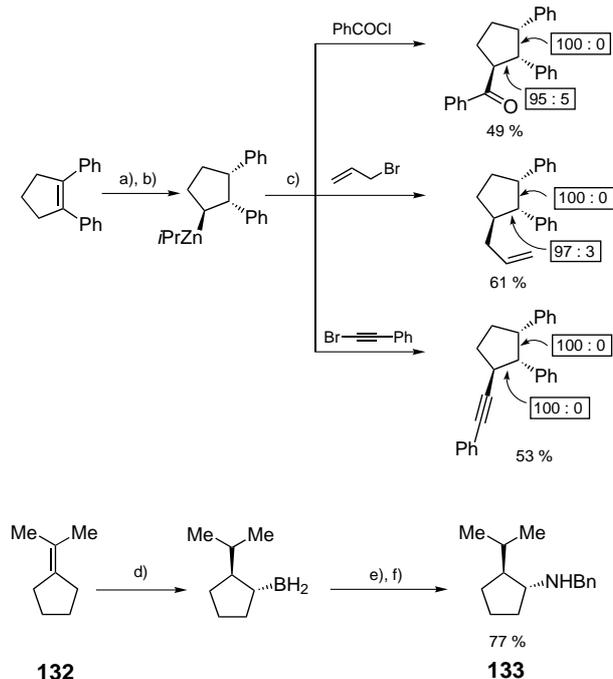
#### 4.2.3. Diastereoselektive C-H-Aktivierung

Die Aktivierung nicht aktivierter C-H-Bindungen ist Gegenstand reger Forschungsaktivität.<sup>[103]</sup> Die Hydroborierung tetrasubstituierter Olefine und anschließende thermische Umlagerung erlaubt eine formale C-H-Aktivierung in der allylischen Position. Mechanistische Studien der Arbeitsgruppen von Rickborn und Field<sup>[104]</sup> haben gezeigt, dass thermische Umlagerungen sterisch gehinderter Organoborane stereoselektiv verlaufen können. Der Mechanismus dieser thermischen Umlagerung ist kompliziert, es wurde aber berichtet, dass ein Überschuss an freiem Boran die Umlagerung katalysiert, sodass im Fall von 1,2-Dimethylpenten **127** das zuerst gebildete Hydroborierungsprodukt **128** und das aus diesem mit überschüssigem Boran gebildete Organoborane **129** die Intermediate darstellen (Schema 30). Dieses Organoborane lagert sich bei 50 °C über eine Spezies um, der vorbehaltlich die Struktur **130** zugeordnet wurde,<sup>[105]</sup> und liefert so **131** als einziges Diastereomer.



Schema 30. Die thermische Umlagerung von Organoboranen. a) BH<sub>3</sub> · THF, 50 °C, 3 h.

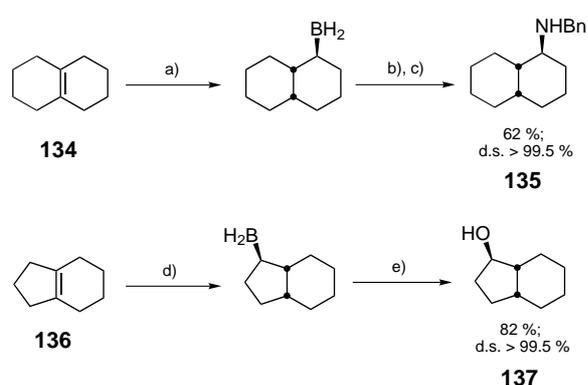
Diese Umlagerung erlaubt die Funktionalisierung einer ganzen Reihe tetrasubstituierter cyclischer Olefine. Das resultierende Organoboran kann durch Reaktion mit  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$  zum Zinkderivat transmetalliert werden, das mit verschiedenen Elektrophilen in Nachbarschaft zum Zinkatom reagiert (Schema 31).<sup>[106]</sup> Im Falle tetrasubstituierter Alkene mit einer exocyclischen Doppelbindung, z.B. **132**, erfolgt die Wanderung in den Ring, wodurch nach einer elektrophilen Aminierung in diesem Beispiel das *trans*-substituierte Benzylamin **133** als einziges Diastereomer erhalten wird (Schema 31).<sup>[107]</sup>



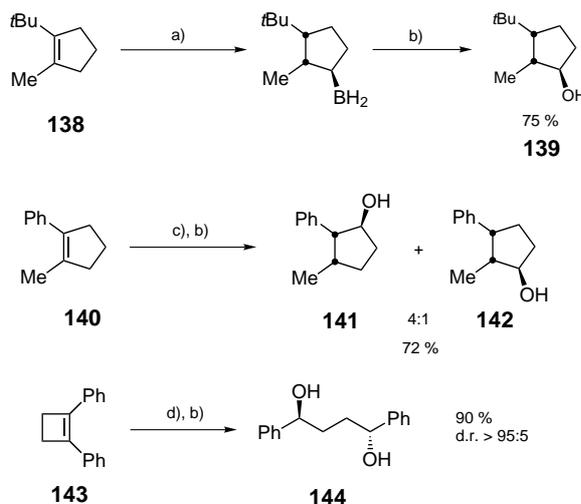
Schema 31. Stereoselektive Generierung und Reaktionen sekundärer Organoborverbindungen. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 3 h; b)  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 3 h; c)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 8 h; e)  $\text{BCl}_3$ ; f)  $\text{BnN}_3$ .

Bei bicyclischen Systemen findet eine sehr selektive Wanderung statt. Im Falle von Bicyclo[4.4.0]decen **134** wird nach der Wanderung und elektrophiler Aminierung nur ein Diastereomer von **135** erhalten.<sup>[106]</sup> Bemerkenswerterweise wird bei der Wanderung des unsymmetrischen Bicyclo[4.3.0]nonens **136** nur das Produkt **137**, das durch Wanderung in den Fünfring entsteht, erhalten. Dies ließe sich durch die größere konfigurative Flexibilität des fünfgliedrigen Rings erklären, der sich besser an den Übergangszustand der Umlagerung anpassen kann (Schema 32).

Bei unsymmetrisch substituierten Cyclopenten wie **138** wird nur die Wanderung zur Seite der Methylsubstituenten beobachtet, was nach Oxidation in 75% Ausbeute das Cyclopentanol **139** als einziges Stereoisomer ergibt (Schema 33). Im Fall von 1-Phenyl-2-methylcyclopenten **140** wandern die beiden möglichen tertiären Organoboranreste mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Nach fünfstündigem Erhitzen auf  $50^\circ\text{C}$  und anschließender oxidativer Aufarbeitung werden die beiden regioisomeren Alkohole **141** und **142** als ein 4:1-Gemisch erhalten.<sup>[108]</sup> Interessanterweise wird bei



Schema 32. Stereoselektive thermische Umlagerung und Reaktionen von bicyclischen Organoboranen. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 6 h; b)  $\text{BCl}_3$ ; c)  $\text{BnN}_3$ ; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 3 h; e)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ .



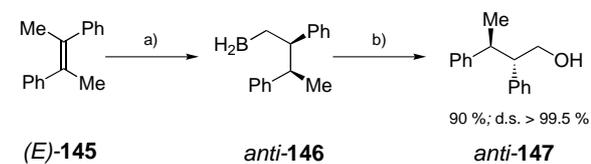
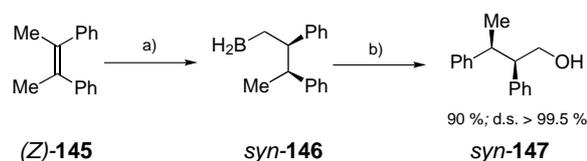
Schema 33. Stereoselektive Umlagerung monocyclischer tertiärer Organoborane. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 3.5 h; b)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; c)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 18 h; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 5 h.

Cyclobutenderivaten eine Ringöffnungsreaktion beobachtet, die im Fall von **143** stereoselektiv zum *meso*-Diol **144** führt (Schema 33).<sup>[106]</sup>

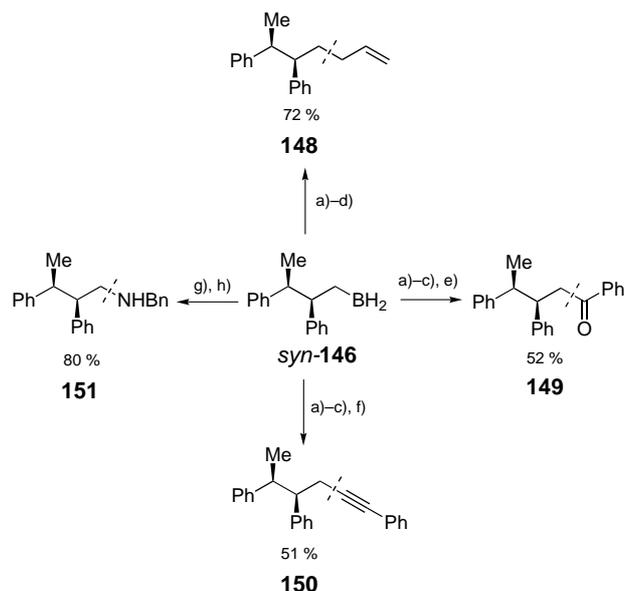
Bemerkenswerterweise lassen sich hoch diastereoselektive Umlagerungen auch an offenkettigen tetrasubstituierten Olefinen beobachten. So liefert das Olefin (*Z*)-**145** nach Oxidation ausschließlich den Alkohol *syn*-**147** und (*E*)-**145** ausschließlich den entsprechenden *anti*-Alkohol *anti*-**147** (Schema 34).<sup>[107]</sup>

Einleiten von Ethylen in eine Lösung von *syn*-**146** führt zur Bildung des entsprechenden Diethylboranderivats. Anschließend wurde durch Reaktion mit  $\text{Et}_2\text{Zn}$  eine Transmetalierung zum Zinkderivat durchgeführt. Dieses reagiert mit einer Vielzahl von Kohlenstoffelektrophilen zu verschiedenen Produkten wie **148**–**150**. Die direkte elektrophile Aminierung von *syn*-**146** liefert das diastereomerenreine Amin **151** (Schema 35).<sup>[107]</sup>

Die Reaktion lässt sich dadurch erweitern, dass die Umlagerung durchgeführt wird, wenn sich in  $\alpha$ -Position zwei diastereotope Wasserstoffatome befinden. So liefert (*Z*)-3,4-Diphenylhexen (*Z*)-**152** nach Hydroborierung das Organoboran **153**, das zwei diastereotope Wasserstoffatome ( $\text{H}_a$  und



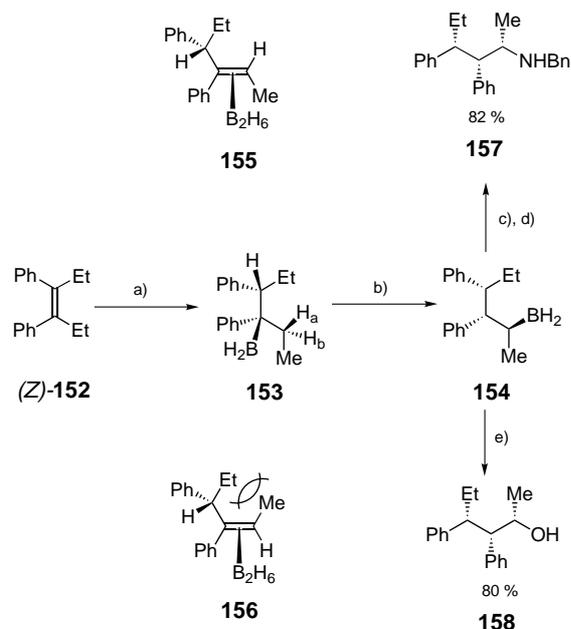
Schema 34. Umlagerung offenkettiger tertiärer Organoborane. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 12 h; b)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ .



Schema 35. Stereoselektive Reaktionen ausgehend von *syn*-146. a) Ethen; b)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ; c)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ; d) Allylbromid; e)  $\text{PhCOCl}$ ; f) 1-Brom-2-phenylethin; g)  $\text{BCl}_3$ ; h)  $\text{BnN}_3$ .

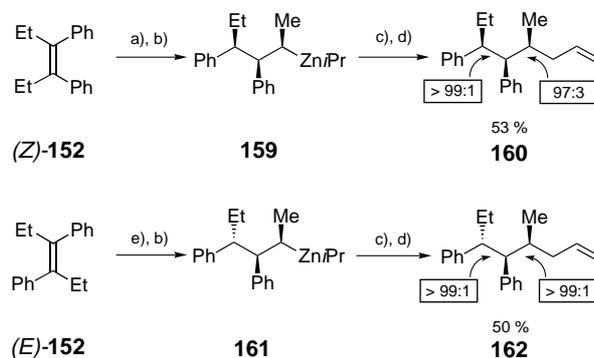
$\text{H}_b$ ) in  $\alpha$ -Position enthält. Erstaunlicherweise wird nach zwölfstündigem Erhitzen der Reaktionsmischung auf  $70^\circ\text{C}$  nur ein diastereomeres Organoboran, **154**, gebildet. Dies lässt sich unter Annahme der Diboran-Olefin-Komplexe **155** und **156** als mögliche Zwischenstufen erklären (siehe auch Schema 30). Durch Abstraktion von  $\text{H}_a$  wird der Diboran-Olefin-Komplex **155** gebildet, während die Abstraktion von  $\text{H}_b$  den Diboran-Olefin-Komplex **156** ergibt. Die ausgeprägte sterische Hinderung zwischen dem Methylsubstituenten und dem *cis*-1-Phenylpropylsubstituenten schließt die Bildung von **156** aus, sodass nur ein Intermediat des Typs **155** im Verlauf der Reaktion gebildet werden kann. Nach Oxidation oder Aminierung von **154** lassen sich die beiden erwarteten Produkte **157** und **158** isolieren. Die Konfiguration dieser Produkte wurde durch Röntgenstrukturanalysen bestätigt (Schema 36).<sup>[109]</sup>

In Kombination mit dem Bor-Zink-Austausch erlaubt die thermische Umlagerung von Organoboranen die Konfigurationskontrolle dreier benachbarter Kohlenstoffzentren.<sup>[109]</sup> Die Hydroborierung und anschließender Bor-Zink-Austausch von (*E*)- und (*Z*)-**152** liefern zwei epimere Organozinkrea-



Schema 36. Diastereoselektive Umlagerung mit Stereokontrolle dreier benachbarter Kohlenstoff-Zentren. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ; b)  $70^\circ\text{C}$ , 6 h; c)  $\text{BCl}_3$ ; d)  $\text{BnN}_3$ ; e)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

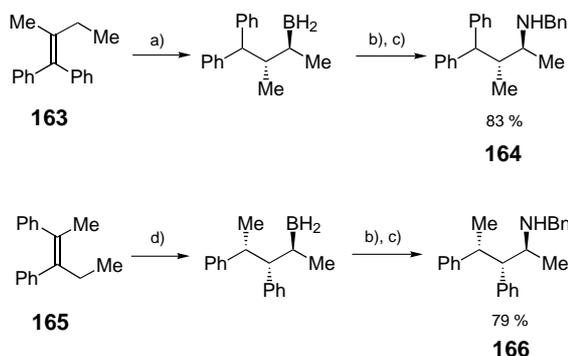
gentien, **159** und **161**, die nach kupferkatalysierter Allylierung die fast diastereomerenreinen Produkte **160** und **162** ergeben (Schema 37).<sup>[109]</sup>



Schema 37. Diastereoselektive Allylierung diastereomerenreiner sekundärer Dialkylzinkverbindungen. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $65^\circ\text{C}$ , 12 h; b)  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ , RT, 2 h; c)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  (20 Mol-%); d) Allylbromid,  $-78^\circ\text{C}$ , 1–2 h; e)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 6 h.

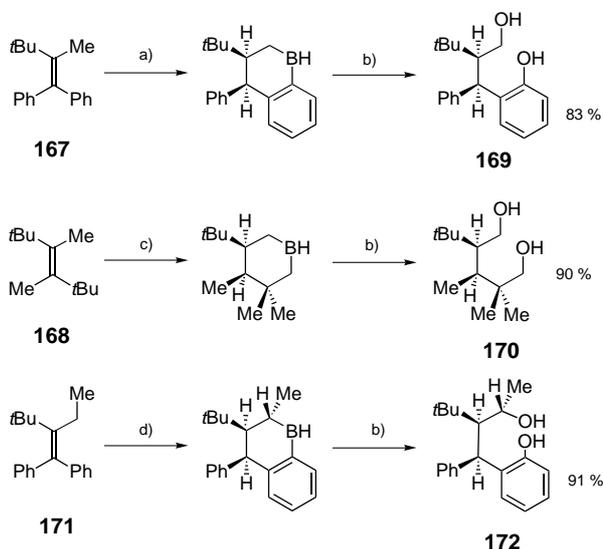
Interessanterweise wird bei unsymmetrisch substituierten Olefinen nur eine Wanderungsrichtung beobachtet. Beispielsweise liefert **163** nur das Produkt, das aus der Wanderung in Richtung der Ethylgruppe resultiert, und es wird keine Wanderung in Richtung der Methylgruppe beobachtet. Nach elektrophiler Aminierung wird dann das Benzylamin **164** als einziges Diastereomer erhalten. Analog liefert (*Z*)-2,3-Diphenyl-2-buten **165** nach thermischer Umlagerung und Aminierung **166** als einziges Diastereomer (Schema 38).<sup>[109]</sup>

Auch Aktivierungen entfernterer C-H-Bindungen sind möglich, z. B. bei den Olefinen **167** und **168**, die nach Hydroborierung, Umlagerung und anschließender Oxidation in beiden



Schema 38. Stereo- und regioselektive thermische Umlagerung. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h; b)  $\text{BCl}_3$ ; c)  $\text{BNi}_3$ ; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $65^\circ\text{C}$ , 12 h.

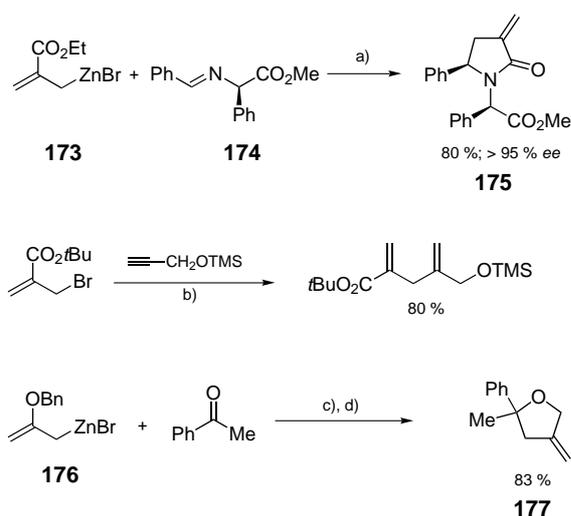
Fällen nur ein einziges Diastereomer ergeben (**169** bzw. **170**). Die Umsetzung des ethylsubstituierten Substrats **171** erlaubt eine Kontrolle der Konfiguration der drei benachbarten Zentren und führt in 91% Ausbeute zum Hydroxyphenol **172** (Schema 39).<sup>[107, 110]</sup>



Schema 39. Diastereoselektive C-H-Fernaktivierung. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ;  $50^\circ\text{C}$ , 12 h; b)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; c)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ;  $40^\circ\text{C}$ , 72 h; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ;  $50^\circ\text{C}$ , 4 h.

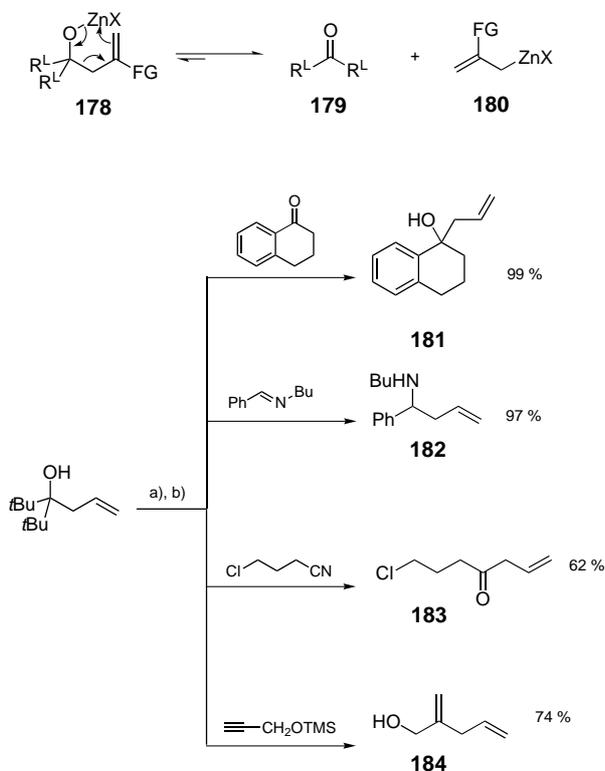
### 4.3. Funktionalisierte Allylzinkreagentien

Allylzinkreagentien sind sehr reaktiv und reagieren daher mit den meisten funktionalisierten organischen Elektrophilen.<sup>[111]</sup> Einige funktionalisierte Allylzinkverbindungen konnten durch direkte Insertion von Zink, das in Pulverform eingesetzt wurde, hergestellt werden. So zeigten Villieras et al., dass die Reaktion von Ethyl-2-(brommethyl)acrylat mit Zinkpulver in THF in ausgezeichneter Ausbeute zum funktionalisierten Zinkreagens **173** führt.<sup>[112]</sup> Dessen Umsetzung mit chiralen Iminen wie **174** führt mit sehr hoher Diastereoselektivität zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactamen wie **175** (Schema 40).<sup>[113]</sup> **173** kann ebenso in situ hergestellt und an Alkine addiert werden.<sup>[114]</sup> Die funktionalisierte Allylzinkverbindung **176** wurde verwendet, um verschiedene neue Typen von Cyclisierungen durchzuführen, die z. B. zu 3-*exo*-Methylen-tetrahydrofuranen wie **177** führten (Schema 40).<sup>[115]</sup>



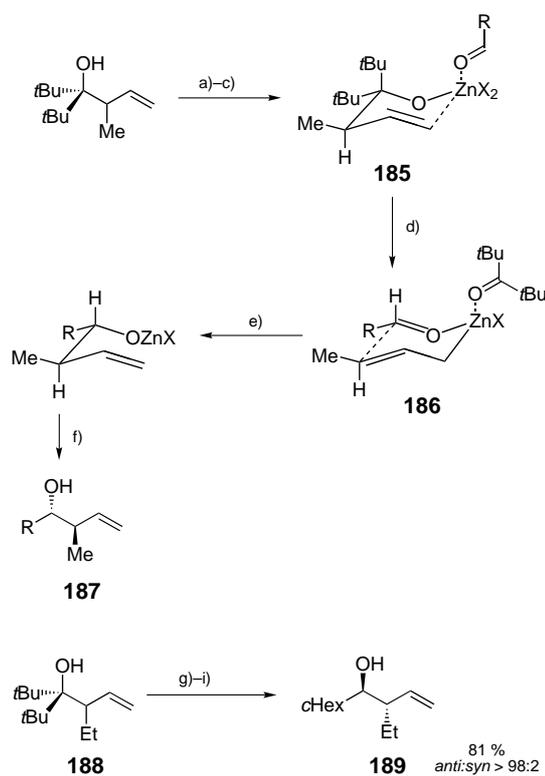
Schema 40. Reaktionen funktionalisierter allylischer Organozinkreagentien. a)  $\text{THF}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{Zn}$ ,  $\text{THF}$ ,  $45^\circ\text{C}$ , 0.5 h; c)  $\text{THF}$ , RT; d) kat.  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ,  $65^\circ\text{C}$ , 16 h.

Bei einer neuen Methode zur Herstellung der funktionalisierten Zinkreagentien **180** werden die entsprechenden homoallylischen Zinkolate **178** als maskierte Allylzinkverbindungen verwendet.<sup>[116, 117]</sup> Die treibende Kraft für diese Fragmentierung ist die Verringerung der sterischen Spannung in **178** und die Bildung des Ketons **179** ( $\text{R}^L =$  großer Substituent, z. B. *t*Bu).<sup>[118]</sup> Wird diese Fragmentierung in Gegenwart eines organischen Elektrophils durchgeführt, so findet eine Allylierungsreaktion statt, die z. B. die Produkte **181–184** liefern kann (Schema 41).



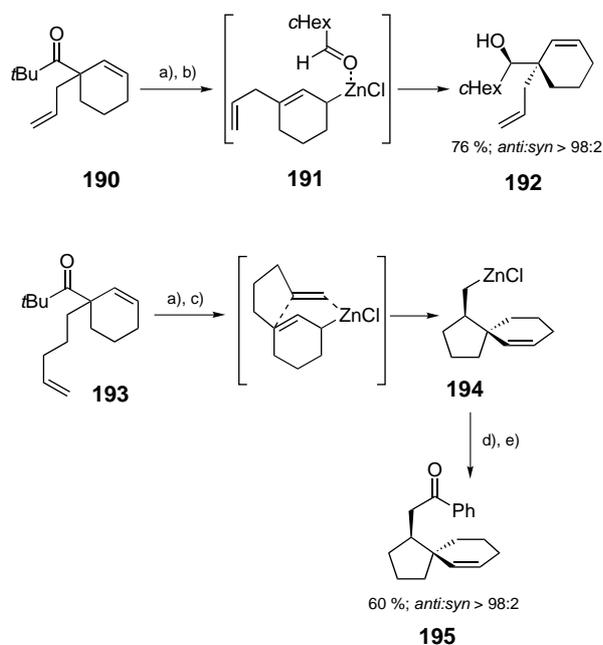
Schema 41. Allylzinkverbindungen durch Fragmentierung sterisch gehinderter Homoallylkohole und Folgereaktionen. a)  $n\text{BuLi}$ ; b)  $\text{ZnCl}_2$ . (FG = funktionelle Gruppe.)

Interessanterweise addieren substituierte homoallylische Alkoholate stereoselektiv an Aldehyde, wohingegen die entsprechenden durch konventionelle Methoden (Insertion von Zink) erhaltenen, substituierten allylischen Organozinkverbindungen keine Stereoselektivität bei der Addition an Aldehyde zeigen. Dieses Verhalten lässt sich am besten durch die Annahme erklären, dass das homoallylische Zinkalkoholat **185** vor der Fragmentierung an den Aldehyd koordiniert. Das gebildete Crotylzinkreagens **186** reagiert sofort mit dem Aldehyd zum Homoallylalkohol **187**. Besonders hohe Stereoselektivitäten werden mit sekundären Aldehyden beobachtet (Schema 42).<sup>[116]</sup> Die Fragmentierung von **188** ergibt nach Reaktion mit Cyclohexancarbaldehyd den Homoallylalkohol **189**.



Schema 42. Diastereoselektive Additionsreaktionen substituerter, durch Fragmentierung erhaltener Allylzinkverbindungen. a)  $n\text{BuLi}$ ; b)  $\text{RCHO}$ ; c)  $\text{ZnX}_2$ ; d) Fragmentierung; e) allylische Umlagerung; f)  $\text{H}_2\text{O}$ ; g)  $n\text{BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; h)  $\text{cHexCHO}$ ; i)  $\text{ZnCl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ .

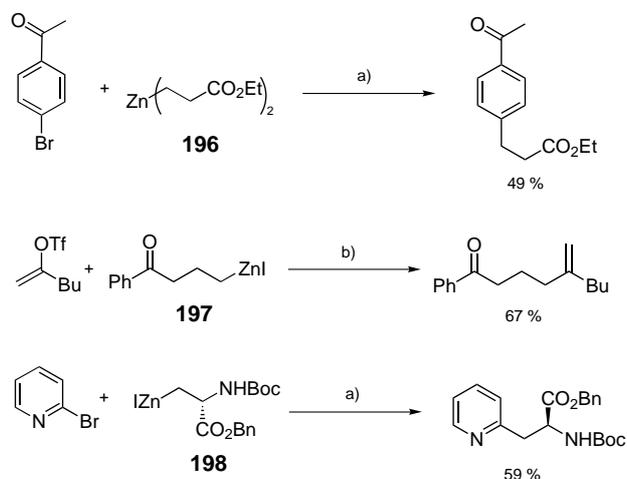
Diese Methode kann zur Erzeugung hochsubstituierter allylischer Zinkreagentien wie **191** genutzt werden. Die Reaktion von **191** mit  $\text{cHexCHO}$  liefert den sekundären Alkohol **192**, der ein quartäres Kohlenstoffatom in der  $\alpha$ -Position aufweist. Das Zinkalkoholat wird am besten durch direkte Addition von  $n\text{BuLi}$  an das Keton **190** bei  $-78^\circ\text{C}$  generiert.<sup>[119]</sup> Die Methode kann auch bei der Durchführung einer Metallo-En-Reaktion eingesetzt werden.<sup>[120]</sup> So initiiert die Addition von  $n\text{BuLi}$  an das Keton **193** die Fragmentierungsreaktion und die Addition an die Doppelbindung unter Bildung des Zinkreagens **194**, das in Gegenwart von  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  benzyliert wird, wobei das Keton **195** als einziges Diastereomer erhalten wird (Schema 43).



Schema 43. Zink-En-Reaktion und diastereoselektive Reaktion hochsubstituierter Organozinkreagentien. a)  $n\text{BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{cHexCHO}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 4 h; c)  $\text{ZnCl}_2$ ; d)  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ; e)  $\text{PhCOCl}$ , RT.

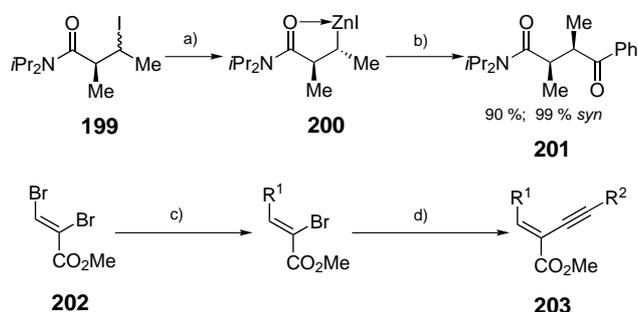
#### 4.4. Kreuzkupplungen mit polyfunktionalisierten Organozinkverbindungen

Polyfunktionalisierte Organozinkverbindungen haben breite Anwendung in Kreuzkupplungsreaktionen gefunden.<sup>[121, 122]</sup> Als Beispiel sei nur die von Negishi<sup>[66, 121]</sup> eingeführte Palladium(0)-katalysierte Kreuzkupplung von funktionalisierten Alkyl- oder Arylzinkverbindungen mit Aryl- oder Alkenyliodiden, -bromiden oder -triflaten genannt. Verschiedene Palladiumkomplexe wurden dabei als Katalysatoren verwendet, und  $\text{P}(o\text{Tol})_3$  hat sich als sehr nützlicher Ligand erwiesen. Ester- und ketofunktionalisierte Zinkreagentien wie **196**<sup>[123]</sup> bzw. **197**<sup>[124]</sup> oder das Zink-Serin-Derivat **198**<sup>[125]</sup> reagieren selektiv und in befriedigenden Ausbeuten mit Arylbromiden oder -triflaten (Schema 44).



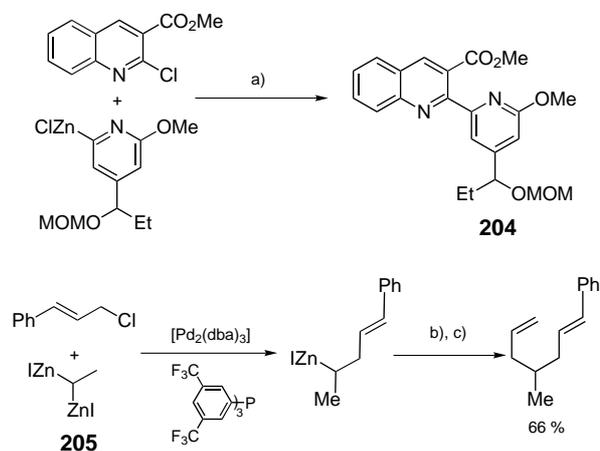
Schema 44. Negishi-Kreuzkupplung funktionalisierter Organozinkreagentien. a) kat.  $[\text{PdCl}_2\{\text{P}(o\text{Tol})_3\}_2]$ , THF, RT; b) kat.  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , THF, RT.

Interessanterweise liefert die stereokonvergente Insertion von Zink in das *syn*- oder das *anti*-Iodamid **199** dasselbe Organozinkreagens **200**. Durch Pd<sup>0</sup>-Kreuzkupplung mit Benzoylchlorid erhält man daraus aber fast ausschließlich das *syn*-Produkt **201** (Schema 45).<sup>[126]</sup> Eine chemoselektive Kreuzkupplung lässt sich mit 2,3-Dibromacrylat **202** durchführen.



Schema 45. Pd<sup>0</sup>-katalysierte Kreuzkupplung chiraler sekundärer Zinkreagentien und regioselective Alkylierung von 2,3-Dibromacrylaten. a) Zn; b) PhCOCl, Pd<sup>0</sup>; c) R<sup>1</sup>ZnCl, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] THF, RT, d) R<sup>2</sup>C≡CZnCl, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>].

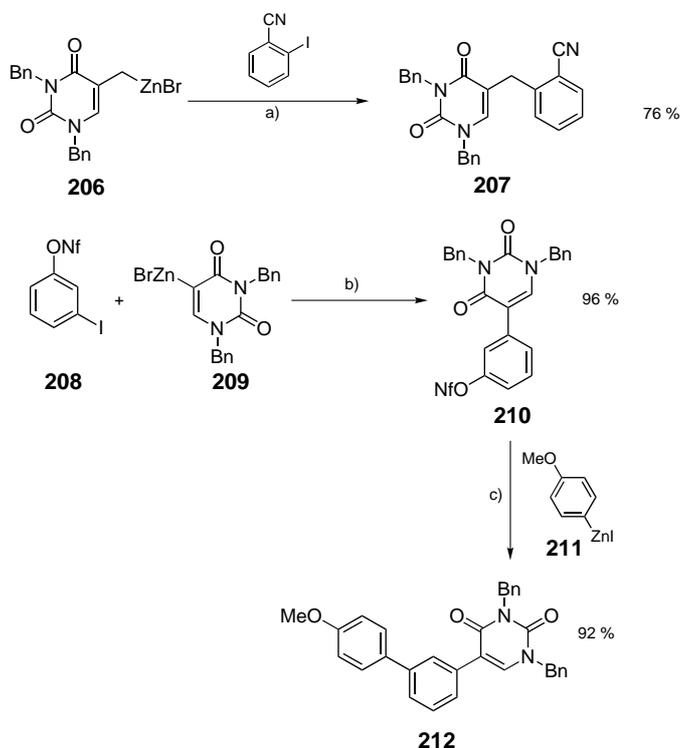
Zwei sukzessive Kreuzkupplungsreaktionen mit Organozinkreagentien liefern hochfunktionalisierte Enine des Typs **203** (Schema 45).<sup>[127]</sup> Diese Kreuzkupplung lässt sich auch mit heterocyclischen Substraten<sup>[128]</sup> durchführen, wodurch Verbindungen wie **204** erhalten werden, das weiter zu Camphothecin umgesetzt werden kann (Schema 46). Eine neue Anwendung bimetallischer Reagentien, bei der 1,1-Bis(Iodzinko)ethan **205** für eine sequentielle Kupplung mit zwei verschiedenen Elektrophilen verwendet wird, beschrieben Utimoto, Matsubara und Mitarbeiter.<sup>[129]</sup>



Schema 46. Pd<sup>0</sup>-katalysierte Kreuzkupplungen. a) kat. Pd<sup>0</sup>, THF, Rückfluss; b) CuCN; c) Allylbromid.

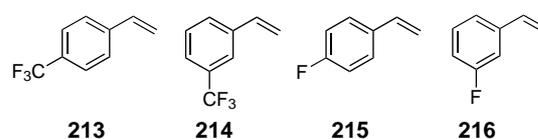
[Pd(dba)<sub>2</sub>]/tfp stellt ein alternatives Katalysatorsystem dar, das kürzlich von Farina et al. eingeführt wurde (tfp = P(2-Furyl)<sub>3</sub>).<sup>[130]</sup> Hiermit gelingt die Kreuzkupplung heterocyclischer Benzylzinkverbindungen wie **206** mit verschiedenen Aryliodiden zu 5-substituierten Uracilderivaten des Typs **207**.<sup>[131]</sup> Besonders geeignet für Kreuzkupplungsreaktionen mit Organozinkderivaten sind Iodarylnonaflate wie **208**

(Nonaflat (ONf) = Nonafluorbutansulfonat). Die Reaktion des zinkierten Uracilderivats **209** mit **208** führt zum Nonaflat **210**. Dieses reagiert mit dem Arylzinkderivat **211** unter Kreuzkupplung in hoher Ausbeute zum funktionalisierten Biphenyl **212** (Schema 47).<sup>[132]</sup>

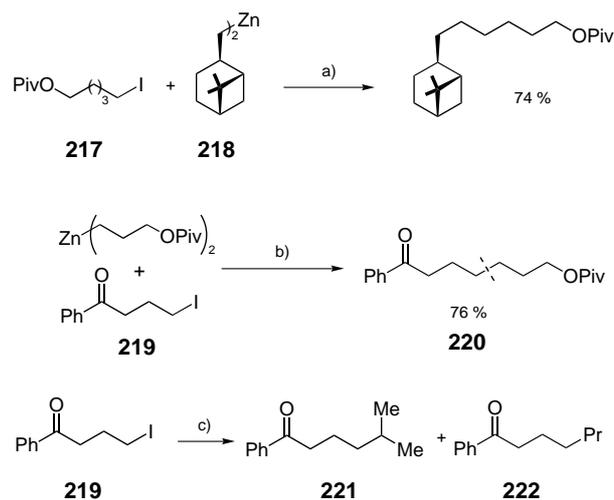


Schema 47. Synthese von Uracil- und Thyminderivaten durch Pd<sup>0</sup>-katalysierte Kreuzkupplungen. a) [Pd(dba)<sub>2</sub>] (2.5 Mol-%), tfp (5 Mol-%), 25 °C, 12 h; b) [Pd(dba)<sub>2</sub>] (0.5 Mol-%), tfp (1 Mol-%), 25 °C, 1 h; c) [Pd(dba)<sub>2</sub>] (2 Mol-%), dppf (2 Mol-%), 55 °C, 36 h.

Während Pd-Katalyse gut für C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-Kreuzkupplungen geeignet ist, zeigte sich, dass Ni-Katalyse besonders für C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-Kreuzkupplungen vorteilhaft ist. Nur sehr wenige Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen erlauben die Durchführung von selektiven Kreuzkupplungen zwischen C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-Zentren. Kupfer(I) ist geeignet, aber häufig sind stöchiometrische Mengen an Kupfersalzen erforderlich.<sup>[133, 134]</sup> Die Pd-Katalyse der Reaktion von C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-Zentren ist aufgrund des langsamen reduktiven Eliminierungsschrittes des Intermediats [(L<sub>n</sub>)(R<sup>1</sup>)Pd(R<sup>2</sup>)] zum gewünschten Produkt R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> nicht effizient. Da die reduktive Eliminierung zu langsam ist, kann ein Ligandenaustausch mit ihr konkurrieren, der zur Bildung von [(L<sub>n</sub>)(R<sup>1</sup>)Pd(R<sup>1</sup>)] und [(L<sub>n</sub>)(R<sup>2</sup>)Pd(R<sup>2</sup>)] führt, die nach reduktiver Eliminierung die Homokupplungsprodukte R<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>-R<sup>2</sup> als Nebenprodukte liefern. Die Verwendung eines Ni<sup>0</sup>-Katalysators in Verbindung mit einem Promotorliganden wie *p*- oder *m*-Trifluormethylstyrol **213** bzw. **214** oder *p*- oder *m*-Fluorstyrol **215** bzw. **216** erlaubt die Durchführung effi-



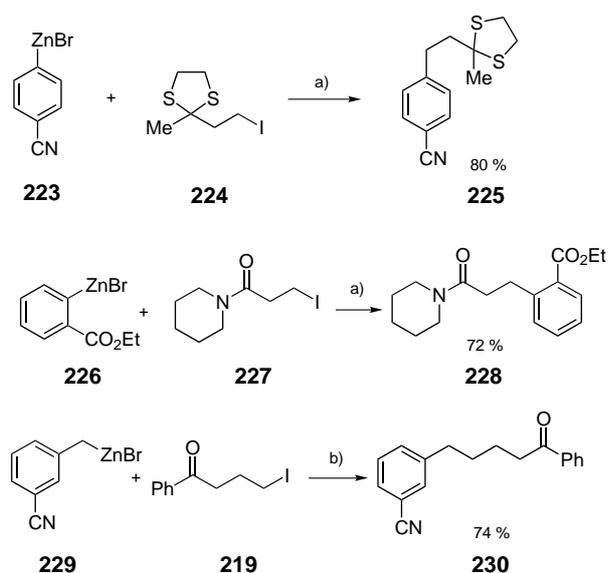
zienter Kreuzkupplungen funktionalisierter Alkylidide wie **217** mit Dialkylzinkverbindungen wie **218**.<sup>[135, 136]</sup> Im Falle aktivierter Iodide wie **219** kann auch Acetophenon als Promotor verwendet werden, wodurch dann das polyfunktionalisierte Produkt **220** erhalten wird. Interessanterweise wird im Falle von Kreuzkupplungen sekundärer Dialkylzinkverbindungen wie *i*Pr<sub>2</sub>Zn die Ausbeute des gewünschten Kreuzkupplungsprodukts **221** durch die Anwesenheit eines Promotors wie Acetophenon verbessert, während sich der Anteil des Kupplungsprodukts **222**, welches aus einer  $\beta$ -Wasserstoff-Wanderung und erneuter Addition resultiert, vermindert (Schema 48).<sup>[136]</sup>



Schema 48. Ni<sup>0</sup>-katalysierte Kreuzkupplung von primären und sekundären Dialkylzinkverbindungen mit primären Alkylididen. a) [Ni(acac)<sub>2</sub>] (10 Mol-%), THF/NMP (2:1), **214** (1.0 Äquiv.); b) [Ni(acac)<sub>2</sub>] (10 Mol-%), THF/NMP (2:1), -35 °C, 10 h; c) *i*Pr<sub>2</sub>Zn, [Ni(acac)<sub>2</sub>] (10 Mol-%), PhC(O)Me (0.5 Äquiv.), THF/NMP (2:1). Ohne PhC(O)Me: 51 % **221** und 17 % **222**. Mit PhC(O)Me: 62 % **221** und 3 % **222**.

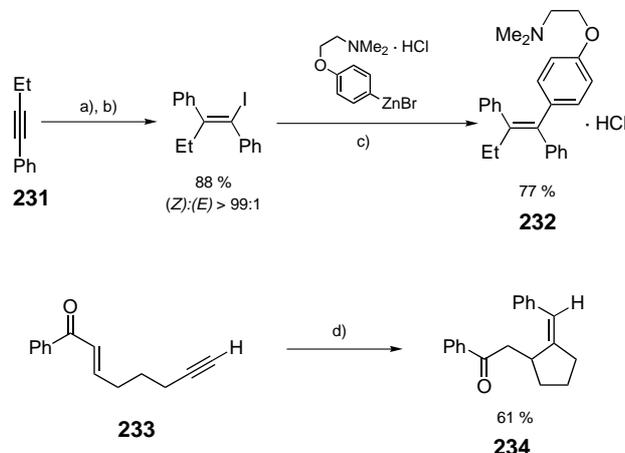
Diese Kreuzkupplung lässt sich auf die Reaktion von Arylzinkhalogeniden mit Alkylhalogeniden erweitern, eine Reaktion, die in der Literatur nur selten beschrieben wurde. Beispielsweise reagiert das Arylzinkbromid **223** mit dem funktionalisierten Alkylidid **224** in Gegenwart des Promotors **213** in 80 % Ausbeute zum Produkt **225**; die Kreuzkupplung von **226** mit dem Alkylidid **227** ergibt das Benzooesäurederivat **228** in 72 % Ausbeute (Schema 49).<sup>[137]</sup> Das Zinkreagens **223** wurde aus dem entsprechenden Lithiumreagens und die Zinkverbindung **226** aus der entsprechenden Magnesiumverbindung erhalten. Benzylzinkbromide wie **229** erwiesen sich bei der Kreuzkupplung mit verschiedenen Alkylididen als unreaktiv. Die Zugabe von 3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumiodid<sup>[138]</sup> ermöglichte aber die Reaktion, und im Falle der Kupplung mit **219** in Gegenwart von *p*-Fluorstyrol **215** als Promotor ließ sich das gewünschte Produkt **230** in 74 % Ausbeute erhalten.<sup>[139]</sup>

[Ni(acac)<sub>2</sub>] katalysiert auch die Carbozinkierung von Alkinen. Diese Reaktion verläuft in vielen Fällen mit ausgezeichneten Regio- und Stereoselektivitäten und erlaubt u. a. die stereoselektive Synthese tetrasubstituierter Olefine. Diese Methode wurde verwendet, um den Antitumorwirkstoff (*Z*)-Tamoxifen (**232**) ausgehend von 1-Phenyl-1-buten **231** herzu-



Schema 49. Ni<sup>0</sup>-katalysierte Kreuzkupplungen von Arylzinkreagentien mit funktionalisierten primären Alkylididen. a) [Ni(acac)<sub>2</sub>] (10 Mol-%), THF/NMP (2:1), **213** (1.0 Äquiv.), -20 °C, 4 h; b) [Ni(acac)<sub>2</sub>] (10 Mol-%), Bu<sub>4</sub>NI (3 Äquiv.), 0 °C → RT, 4–16 h, **215** (20 Mol-%), THF/NMP.

stellen.<sup>[140]</sup> Eine Reihe von Analoga von **232** ist durch dieses Verfahren zugänglich.<sup>[141]</sup> Organozinkhalogenide addieren in Gegenwart einer katalytischen Menge an [Ni(cod)<sub>2</sub>] an Alkine wie **233**; durch intramolekulare Addition an die Enon-Einheit erfolgt dann der Ringschluss zum *exo*-Alkyldicyclopentan **234** (Schema 50).<sup>[142]</sup>



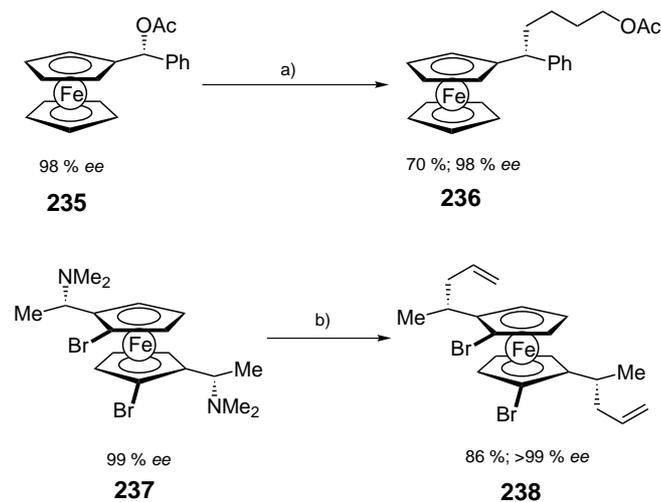
Schema 50. Ni<sup>0</sup>-katalysierte Carbozinkierung von Alkinen; Synthese von (*Z*)-Tamoxifen **232**. a) Ph<sub>2</sub>Zn, [Ni(acac)<sub>2</sub>] (25 Mol-%), THF/NMP, -35 °C, 3 h; b) I<sub>2</sub>; c) [Pd(dba)<sub>2</sub>] (4 Mol-%), tfp (16 Mol-%), THF, 50 °C, 3 h; d) Ph<sub>2</sub>Zn/PhZnCl, [Ni(cod)<sub>2</sub>] (5 Mol-%).

#### 4.5. Verwendung von Organozinkverbindungen zur Herstellung chiraler Ferrocenliganden

Die Herstellung neuer chiraler Liganden ist in den 90er Jahren eines der am aktivsten bearbeiteten Forschungsfelder geworden;<sup>[143]</sup> dabei hat die Verwendung von Organozinkverbindungen die Entwicklung neuer Ferrocenliganden ermög-

licht.<sup>[144]</sup> Es wurde festgestellt, dass chirale Ferrocenacetate des Typs **235**<sup>[145]</sup> in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  unter fast vollständiger Retention der Konfiguration mit verschiedenen Organozinkderivaten zu interessanten Produkten **236**<sup>[146]</sup> reagieren. Diese Reaktion wurde auf stabilere  $\alpha$ -Aminoalkylferrocenderivate wie **237** erweitert. Bei Durchführung der Reaktion in Gegenwart von Acetylchlorid werden die gewünschten Ferrocene des Typs **238** unter Retention der Konfiguration erhalten (Schema 51).<sup>[147]</sup>

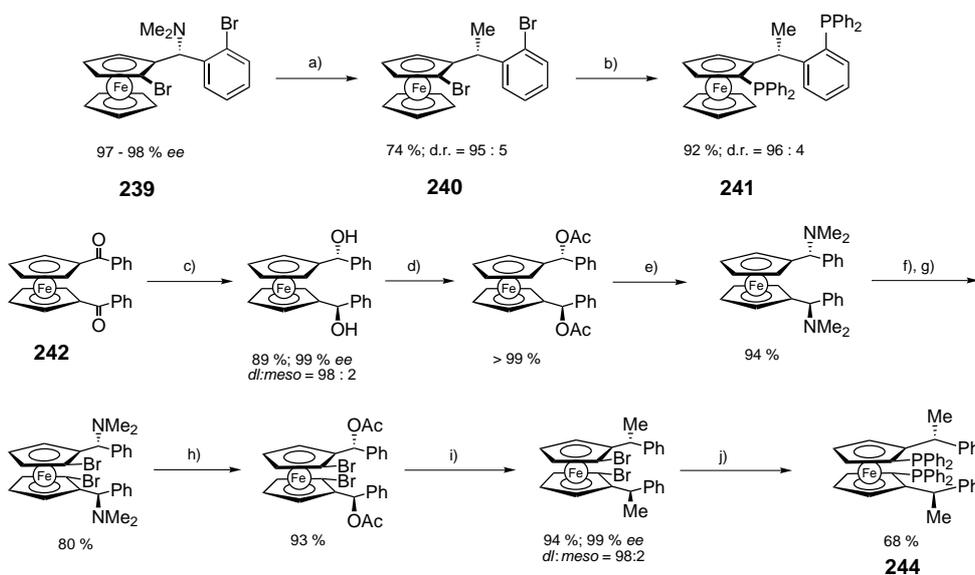
Kürzlich wurde durch eine Substitutionsreaktion der Zugang zu einer neuen Klasse von 1,5-Diphosphanen des Typs **241** eröffnet. In diesem Beispiel wird das chirale Fer-



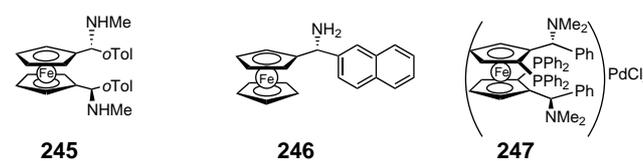
Schema 51. Herstellung chiraler Ferrocenderivate. a) Bis(4-acetylbutyl)zink,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ; b) Allylzinkbromid (3 Äquiv.),  $\text{AcCl}$  (2.4 Äquiv.), THF,  $-30^\circ\text{C}$ .

rocen **240** ausgehend vom Aminoferrocenderivat **239**<sup>[148]</sup> in einer Stufe erhalten.<sup>[148]</sup> Unter Verwendung der in unserem Laboratorium entwickelten Methoden<sup>[144]</sup> wurden die  $C_2$ -symmetrischen Ferriphosliganden des Typs **244** ausgehend vom Diketon **242** über das Schlüsselintermediat **243** synthetisiert (Schema 52).<sup>[147, 149]</sup>

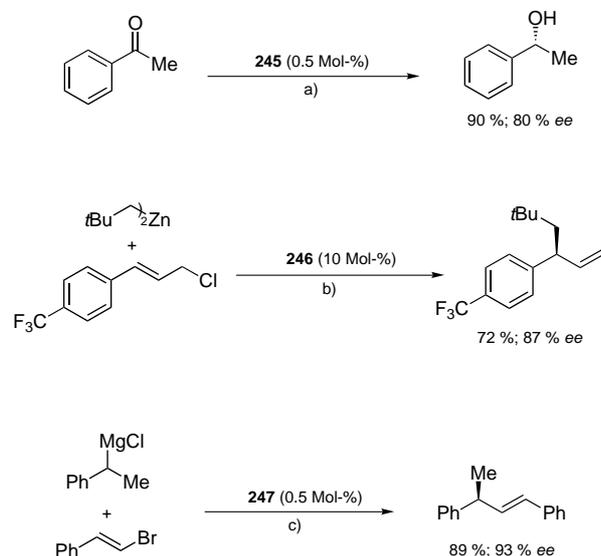
Alle diese Ferrocenliganden erwiesen sich als ausgezeichnete Liganden für eine Reihe asymmetrischer metallkatalysierter Reaktionen. So katalysieren die  $C_2$ -symmetrischen Aminoferrocenylderivate **245** die Transferhydrierung aromatischer Ketone,<sup>[150]</sup> und **246** erwies sich als hervorragend geeignet für die asymmetrische Allylierung von Allylchloriden.<sup>[151]</sup> Der Palladiumkomplex **247** liefert sehr gute Resultate



Schema 52. Synthese neuer Ferrocenliganden. a)  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (4 Äquiv.),  $\text{AcCl}$  (2 Äquiv.); b)  $\text{BuLi}$  (2.2 Äquiv.),  $\text{ClPPh}_2$  (2.3 Äquiv.); c) kat.  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ; d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, RT, 15 h; e)  $\text{Me}_2\text{NH}$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 15 h; f)  $t\text{BuLi}$ , Diethylether,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h; g)  $(\text{CCl}_2\text{Br})_2$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ ; h)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 2.5 h; i)  $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1.5 h; j)  $\text{BuLi}$ , THF,  $-70^\circ\text{C}$ , 0.25 h,  $\text{ClPPh}_2$ .

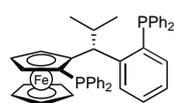


bei Kreuzkupplungsreaktionen von chiralen Benzylmagnesiumreagentien und Alkenylbromiden (Schema 53).<sup>[144]</sup>



Schema 53. Asymmetrische Katalyse mit Ferrocenliganden. a)  $[\{\text{Ru}(\text{pCu-mol})\text{Cl}_2\}_2]$  (0.5 Mol-%),  $i\text{PrOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $22^\circ\text{C}$ , 1.5 h; b)  $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (1 Mol-%), THF,  $-90^\circ\text{C}$ , 18 h; c) Diethylether,  $0^\circ\text{C}$ .

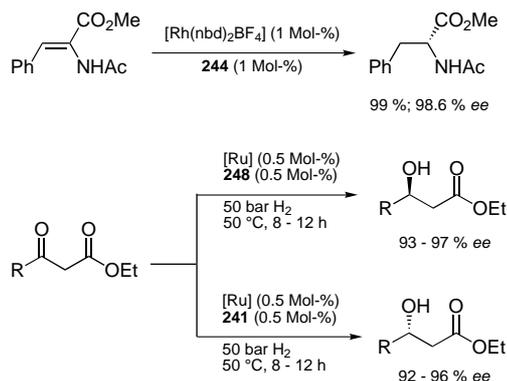
Bemerkenswerte Enantioselektivitäten wurden für die Reduktion von  $\alpha$ -Acetamidoacrylaten und 1,3-Dicarbonylverbindungen bei Verwendung der Ferriphosliganden **244**<sup>[149, 147]</sup> sowie der Liganden **241** und **248** beobachtet.



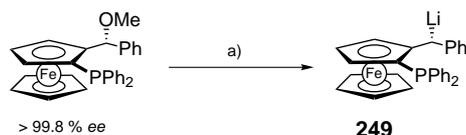
248

Interessanterweise liefern die beiden letztgenannten Liganden die Reduktionsprodukte mit entgegengesetzter Konfiguration (Schema 54).<sup>[148]</sup>

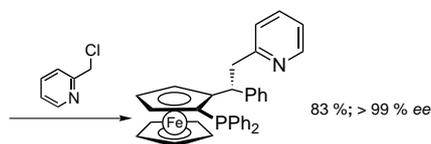
Die Entdeckung dieser neuen Liganden war eine Folge der Entwicklung neuer Synthesemethoden für stereoselektive Manipulationen an Ferrocenderivaten.<sup>[144-148]</sup> Kürzlich wurden durch Umpolung der Ferrocenreaktivität – über chirale  $\alpha$ -Lithioferrocene wie **249** – neue präparative Möglichkeiten zur Entwicklung neuer chiraler Ferrocenliganden wie **250** geschaffen (Schema 55).<sup>[152]</sup>



Schema 54. Asymmetrische Reaktionen mit Ferrocenliganden.



249



250

Schema 55. Herstellung neuer P,N-Liganden über chirale  $\alpha$ -lithiierte Ferrocene. a) Lithiumnaphthalinid,  $-78^\circ\text{C}$ .

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Funktionalisierte Organometallverbindungen sind in den letzten Jahren Schlüsselintermediate für viele retrosynthetische Analysen geworden, und eine Vielzahl von Anwendungen wurde beschrieben. Organozinkreagentien haben eine zentrale Rolle bei der Entwicklung dieser Reagentien gespielt, doch andere Klassen von Organometallverbindungen, z. B. Organoborane, könnten in Zukunft mehr Bedeutung erlangen. Die Übergangsmetallkatalyse war essentiell zur Ausarbeitung vieler neuer Reaktionen von Organozinkverbindungen, und weitere Studien in diese Richtung sollten die Anwendungsbreite funktionalisierter Organometallverbindungen noch erweitern.

## Abkürzungen

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonato
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
cod	Cycloocta-1,5-dien
dba	Dibenzylidenacetone
Ddm	4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
MOM	Methoxymethyl
nbd	Norbornadien
NBP	<i>N</i> -Butylpyrrolidinon
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
<i>o</i> Tol	2-Tolyl
Piv	Pivaloyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
tfp	Tri(2-furyl)phosphan
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Tos	4-Toluolsulfonyl

Wir möchten uns bei allen Mitarbeitern bedanken, die an der Entwicklung dieser faszinierenden Chemie beteiligt waren. Ihre Hingabe, ihr experimentelles Geschick und ihre Kreativität waren essentiell für den erreichten Fortschritt auf diesem Forschungsgebiet. Wir danken auch den Firmen BASF, Chemetall, Degussa-Hüls, L'Oréal und PPG-Sipsy für ihre anhaltende Unterstützung und Chemikalienspenden. Schließlich danken wir der DFG, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Humboldt-Stiftung für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 23. Dezember 1999,  
ergänzte Fassung am 8. August 2000 [A 381]

- [1] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 285.
- [2] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [3] W. B. Motherwell, D. Chrich, *Free Radical Chain Reaction in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1992**.
- [4] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [5] E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1980**.
- [6] C. Blomberg, *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*, Springer, **1993**.
- [7] a) C. Lambert, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1129; b) L. Brandsma, H. Verkuijsse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 1*, Springer, Berlin, **1987**; c) L. Brandsma, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 2*, Springer, Berlin, **1990**.
- [8] a) W. F. Bailey, N. M. Wachter-Jurcsak, M. R. Pineau, T. V. Ovaska, R. R. Warren, C. E. Lewis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8216; b) W. F. Baily, T. V. Ovaska, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3080.
- [9] P. Knochel in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 865.
- [10] R. L. Funk, G. L. Bolton, K. M. Brummond, K. E. Ellestad, J. B. Stallman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7023.
- [11] a) W. E. Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187; b) W. E. Parham, L. D. Jones, Y. Sayed, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2394; c) W. E.

- Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2704; d) W. E. Parham, D. W. Boykin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 260; e) W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257.
- [12] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- [13] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [14] C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983.
- [15] D. C. Harrowven, H. S. Poon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9101.
- [16] a) M. P. Cooke, D. Gopal, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2837; b) M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1144; c) M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5729; d) M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6833; e) M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2910; f) M. P. Cooke, D. Gopal, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 260.
- [17] C. Najera, M. Yus, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67.
- [18] C. Gomez, F. F. Huerta, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 687; b) C. Gomez, F. F. Huerta, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6177; c) D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7115; d) C. Gomez, F. F. Huerta, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1853; e) F. Foubelo, A. Gutierrez, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4837; f) A. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 231; g) D. Guijarro, B. Mancheno, M. Yus, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8551.
- [19] E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8903.
- [20] a) N. Nudelman in *The Chemistry of Double-bonded Functional Groups* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1989**, S. 823; b) N. Nudelman, F. Doctorovich, G. Amorin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2533; c) C. Narayana, M. Periasamy, *Synthesis* **1985**, 253; d) G. W. Kabalka, N.-S. Li, S. Yu, *Organometallics* **1995**, *14*, 1565.
- [21] a) D. Seyferth, R. M. Weinstein, R. C. Hui, W.-L. Wang, C. M. Archer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5768; b) D. Seyferth, R. M. Weinstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5534; c) D. Seyferth, R. M. Weinstein, R. C. Hui, W.-L. Wang, C. M. Archer, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5620.
- [22] T. Hiirio, Y. Morita, T. Inoue, N. Kambe, A. Ogawa, I. Ryu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 455.
- [23] a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; b) V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 185; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 175.
- [24] a) W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201; b) J. S. Sawyer, A. Kucersvy, T. L. Macdonald, G. J. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 842; c) J. M. Chong, E. K. Mar, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1981.
- [25] a) R. E. Gawley, G. C. Hart, L. J. Bartolotti, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 175; b) R. E. Gawley, Q. Zhang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6077; c) W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5651; d) W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546.
- [26] B. Kaiser, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 344; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 323.
- [27] R. W. Hoffmann, W. Klute, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 694.
- [28] a) J. M. Chong, S. B. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2220; b) A. F. Burchart, J. M. Chong, S. B. Park, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 51.
- [29] M. Pactow, H. Ahrens, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5323.
- [30] a) S. Thayumanavan, S. Lee, C. Liu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9755; b) P. Beak, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2516; c) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231; d) A. Basu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1575; e) A. Basu, D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5718; f) K. M. B. Gross, Y. M. Jun, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7679; g) D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, S. R. Wilson, P. Beak, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2522.
- [31] N. Voyer, J. Roby, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6627.
- [32] Y. S. Park, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1574.
- [33] K. Tomooka, N. Komine, T. Sasaki, H. Shimizu, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9715.
- [34] M. J. Woltering, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1804; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1764.
- [35] a) S. Klein, I. Marek, J.-F. Poisson, J.-F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8853; b) S. Norsikian, I. Marek, J.-F. Poisson, J.-F. Normant, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4898.
- [36] J. Ficini, G. Sarrade-Loucheur, H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1219.
- [37] R. D. Rieke, *Science* **1989**, *246*, 1260.
- [38] a) T. P. Burns, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3674; b) J. Lee, R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, J. R. Wurst, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428.
- [39] M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Queguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767.
- [40] a) J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1520; b) J. Villiéras, B. Kirschleger, R. Tarhouni, M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 470.
- [41] C. Tamborski, G. J. Moore, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153.
- [42] M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449.
- [43] Frühere Beispiele für Halogen-Magnesium-Austausch: a) H. H. Paradies, M. Görbing, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 279; b) G. Cahiez, D. Bernard, J.-F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *113*, 107; c) D. Seyferth, R. L. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 123; d) N. Redwane, P. Moreau, A. Commeyras, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 699; e) N. Furukawa, T. Shibusaki, H. Fujihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *20*, 699; f) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 407; g) C. Bolm, D. Pupowicz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7349.
- [44] L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701.
- [45] a) T. Stevenson, B. A. S. Prasad, J. R. Citiene, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8375; b) B. A. S. Prasad, T. Stevenson, J. R. Citiene, V. Nyzam, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7237.
- [46] M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.
- [47] L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Queguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **1998**, 1359.
- [48] F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339.
- [49] a) G. Varchi, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Symp. in Print* **2000**, *56*, 2727–2731; b) M. T. Reetz, A. Kindler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2509; c) S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 349.
- [50] K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Kanbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717.
- [51] M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1080.
- [52] J. Kondo, T. Komine, M. Fujinami, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Combinatorial Chem.* **1999**, *1*, 123.
- [53] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2346; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288.
- [54] a) T. Satoh, K. Takano, H. Ota, H. Someya, K. Matsuda, M. Koyama, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5557; b) R. W. Hoffmann, P. G. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 338.
- [55] S. Avolio, C. Malan, I. Marek, P. Knochel, *Synlett* **1999**, 1820.
- [56] P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393.
- [57] P. Knochel, J. J. Almerna, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275.
- [58] *Organozinc Reagents, A practical Approach* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- [59] a) L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445; b) R. D. Rieke, M. V. Hanson, J. D. Brown, Q. J. Niu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2726.
- [60] H. P. Knoess, M. T. Furlang, M. J. Rozema, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5974.
- [61] a) C. Janakiram-Rao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4593; b) C. Janakiram-Rao, P. Knochel, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29.
- [62] M. V. Hanson, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10775.
- [63] S. C. Berk, M. C. P. Yeh, N. Jeong, P. Knochel, *Organometallics* **1990**, *9*, 3053.
- [64] C. Jubert, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5431.
- [65] a) M. J. Dunn, R. F. Jackson, J. Pietruszka, N. Wishart, D. Ellis, M. Wythes, *Synlett* **1993**, 499; b) R. F. Jackson, N. Wishart, M. Wythes, *Synlett* **1993**, 219; c) M. J. Dunn, R. F. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210.
- [66] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

- [67] K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1700.
- [68] a) A. Devasagayaraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8411; b) H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6163.
- [69] L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9007.
- [70] H. Stadtmüller, A. Vaupel, C. E. Tucker, T. Stüdemann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1204.
- [71] M. C. P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4799.
- [72] H. Stadtmüller, R. Lentz, W. Dörner, T. Stüdemann, E. C. Tucker, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7027.
- [73] a) A. V. Kramer, J. A. Labinger, J. S. Bradley, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7145; b) A. V. Kramer, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7832.
- [74] H. Stadtmüller, C. E. Tucker, A. Vaupel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7911.
- [75] A. Vaupel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 231.
- [76] H. Stadtmüller, P. Knochel, *Synlett* **1995**, 463.
- [77] a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833; b) P. Knochel, S. Vettel, C. Eisenberg, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 175.
- [78] a) B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620; b) R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104; c) A. Alexakis, J. Vastra, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7745.
- [79] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691.
- [80] S. Berger, F. Langer, C. Lutz, P. Knochel, T. A. Mobley, C. K. Reddy, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1603; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1496.
- [81] C. Lutz, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7895.
- [82] M. J. Rozema, C. Eisenberg, H. Lütjens, R. Ostwald, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115.
- [83] M. J. Rozema, S. AchyuthaRao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956.
- [84] a) I. Klement, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1177; b) E. Riguert, I. Klement, C. K. Reddy, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5865.
- [85] A. B. Charette, A. Beauchemin, J.-F. Marcoux, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5114.
- [86] L. Micouin, P. Knochel, *Synlett* **1997**, 327.
- [87] a) L. I. Zakharkin, O. J. Okhlobystin, *Zh. Obshch. Chim.* **1960**, *30*, 2134; *J. Gen. Chem. USSR Engl. Transl.* **1960**, *30*, 2109; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 9319; b) K.-H. Thiele, G. Engelhardt, J. Köhler, M. Arnstedt, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385.
- [88] M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449.
- [89] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170.
- [90] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593.
- [91] W. Oppolzer, R. N. Radinov, J. de Brabander, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607.
- [92] F. Langer, L. Schwink, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229.
- [93] A. Devasagayaraj, L. Schwink, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3311.
- [94] H. Eick, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 229; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 218.
- [95] M. Witanowski, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 737.
- [96] D. Rajogopal, M. Eckhardt, M. Furlong, H. P. Knoess, S. Berger, P. Knochel, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2415.
- [97] L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 274; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 245.
- [98] C. Darcel, F. Flachsmann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **1998**, 205.
- [99] A. Boudier, F. Flachsmann, P. Knochel, *Synlett* **1998**, 1438.
- [100] A. Boudier, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 687.
- [101] H. C. Brown, A. K. Mandal, N. M. Yoon, B. Singaram, J. R. Schwiez, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5069.
- [102] A. Boudier, E. Hupe, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2294.
- [103] a) J. C. W. Lohrenz, H. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1403; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1305; b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, *Science* **1995**, *270*, 1970; c) L. D. Field, A. V. George, B. A. Messerle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1339; d) N. A. Williams, Y. Uchimar, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1129; e) F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62; f) Y.-G. Lim, Y. H. Kim, J.-B. Kang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2267; g) P. J. Alaimo, B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5269.
- [104] a) S. E. Wood, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 555; b) L. D. Field, S. P. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6125.
- [105] Die exakte Natur des Übergangszustands und der Mechanismus werden momentan in unserem Labor untersucht.
- [106] F. Lhermitte, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2460.
- [107] H. Laaziri, L. O. Bromm, F. Lhermitte, R. Gschwind, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6940.
- [108] K. Knapp, P. Knochel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [109] H. Laaziri, L. O. Bromm, F. Lhermitte, K. Harms, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10218.
- [110] L. O. Bromm, P. Knochel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [111] a) L. Miginiac in *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 3 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**, S. 211; b) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- [112] N. E. Alami, C. Belaud, J. Villiéras, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 59.
- [113] Y. A. Dembele, C. Belaud, P. Hitchcock, J. Villiéras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 351; Y. A. Dembele, C. Belaud, P. Hitchcock, J. Villiéras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 511.
- [114] a) P. Knochel, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1475; b) P. Knochel, J.-F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *309*, 1.
- [115] a) J. van der Louw, J. L. van der Baan, H. Stichter, G. J. J. Out, F. Bickelhaupt, G. W. Klumpp, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3579; b) J. van der Louw, J. L. van der Baan, F. Bickelhaupt, G. W. Klumpp, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2889; c) J. van der Louw, J. L. van der Baan, H. Stieltjes, F. Bickelhaupt, G. W. Klumpp, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5929.
- [116] P. Jones, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 186.
- [117] a) P. Jones, N. Millot, P. Knochel, *Chem. Commun.* **1998**, 2405; b) P. Jones, P. Knochel, *Chem. Commun.* **1998**, 2407.
- [118] Miginiac et al. zeigten, dass sterisch anspruchsvolle homoallylische Zinkalkoholate in polaren Lösungsmitteln (z. B. Hexamethylphosphorsäuretriamid) äquilibrieren: a) F. Barbot, P. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3829; b) P. Miginiac, C. Bouchoule, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1968**, 4675.
- [119] N. Millot, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7779.
- [120] a) W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 29; b) W. Oppolzer, H. Bienaymé, A. Genevois-Borella, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9660; c) C. Meyer, I. Marek, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 857.
- [121] a) M. Kobayashi, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223; b) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chattarjee, F.-T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181; c) R. A. Grey, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2288; d) R. Rossi, F. Bellina, A. Carpita, R. Gori, *Synlett* **1995**, 344; e) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
- [122] E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.
- [123] E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 83.
- [124] Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, Z. Yoshida, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1193; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1157.
- [125] C. S. Dexter, R. F. W. Jackson, *Chem. Commun.* **1998**, 75.
- [126] M. Asaoka, M. Tanaka, T. Houkawa, T. Ueda, S. Sakami, H. Takei, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 471.
- [127] R. Rossi, F. Bellina, C. Bechini, L. Mannina, P. Vergammi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 135.
- [128] N. Murata, T. Sugihara, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Synlett* **1997**, 298.
- [129] K. Utimoto, N. Toda, T. Mizuno, M. Kobata, S. Matsubara, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2886; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2804.
- [130] a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585; b) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.
- [131] L. Bérillon, R. Wagner, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9117.
- [132] M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203.
- [133] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135.
- [134] C. E. Tucker, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4781.

- [135] R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2387.
- [136] R. Giovannini, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3544.
- [137] R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11 186.
- [138] N. A. Powell, S. D. Rychnovsky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7901.
- [139] M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1326.
- [140] T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 132; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 93.
- [141] T. Stüdemann, M. Ibrahim-Ouali, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1299.
- [142] a) J. Montgomery, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2099; b) A. V. Savchenko, J. Montgomery, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1562; c) J. Montgomery, J. Seo, H. M. P. Chui, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6839; d) J. Montgomery, J. Seo, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1131.
- [143] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [144] L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950.
- [145] L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 25.
- [146] J. J. Almena Perea, T. Ireland, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5961.
- [147] M. Lotz, T. Ireland, J. J. Almena Perea, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1839.
- [148] T. Ireland, G. Großheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212.
- [149] a) J. J. Almena Perea, A. Börner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8073; b) J. Kang, J. H. Lee, S. H. Ahn, J. S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5523.
- [150] L. Schwink, T. Ireland, K. Püntener, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1143.
- [151] F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379.
- [152] T. Ireland, J. J. Almena Perea, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457.