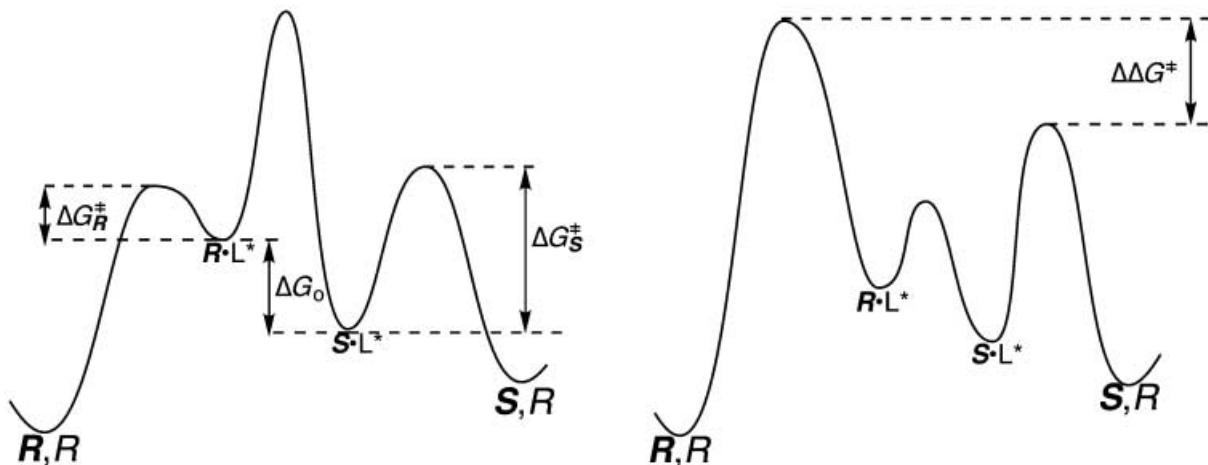
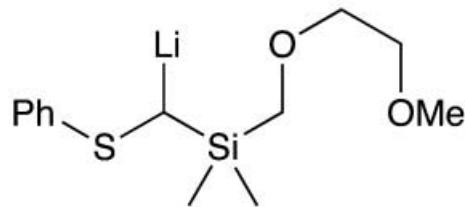
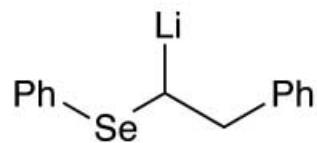
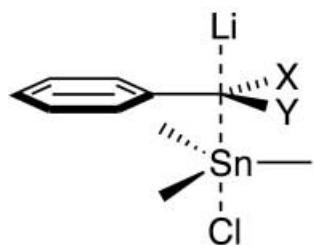
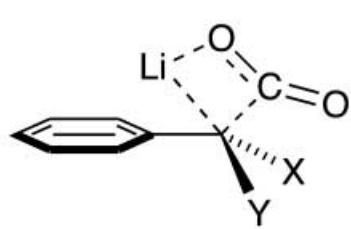


Mit solchen Organolithium-Verbindungen wurde der Mechanismus der Konfigurationsumkehr untersucht.



Die relative Geschwindigkeit der Inversion und der elektrophilen Substitution kann im Hoffmann-Test für konfigurative Stabilität untersucht werden.



Das Verhältnis von Retention zu Inversion bei der elektrophilen Substitution bestimmt die Stereochemie der Produkte.

Konfigurative Stabilität und Stereoinformationstransfer in Reaktionen Enantiomeren-angereicherter Organolithium-Reagentien

Amit Basu* und S. Thayumanavan*

In den letzten 15 Jahren ist die Leistungsfähigkeit der Umwandlung prochiraler Methylengruppen durch Lithiierung und anschließende Substitution in Stereozentren deutlich geworden. Die Stereochemie der Gesamtreaktion hängt stark vom stereochemischen Verhalten der als Intermediat auftretenden chiralen Organolithium-Verbindung sowie der Geschwindigkeit und dem stereochemischen Verlauf der elektrophilen Substitution ab. Letsinger, Curtin und Applequist wa-

ren die ersten, die – bereits vor einem halben Jahrhundert – über chirale Organolithium-Reagentien berichteten. Ihre lithiierten Intermediate waren konfigurativ allerdings nicht sehr stabil, daher war die Anwendbarkeit für stereoselektive Synthesen zunächst gering. 1980 berichteten Still und Sreekumar dann von einer konfigurativ stabilen α -Oxy-Organolithium-Verbindung, und in den folgenden Jahrzehnten stieg das Interesse an diesen Reagentien. Mit dem zunehmenden

Einsatz von chiralen Organolithium-Reagentien in Synthesen sind auch immer mehr begleitende mechanistische Untersuchungen durchgeführt worden, die als Basis für diesen Aufsatz dienen.

Stichwörter: Asymmetrische Synthese

• Elektrophile Substitution • Enantioselektivität • Konfigurationsbestimmung • Lithium

1. Einleitung

Chirale Organolithium-Intermediate sind von hohem präparativem Nutzen. Es werden daher kontinuierlich neuartige Verfahren zur stereoselektiven Herstellung entwickelt und ihr Reaktionsverhalten untersucht. Die Synthese (Schema 1) beinhaltet die Umwandlung einer achiralen Ausgangsverbindung **R1** in eines der beiden enantiomeren Produkte **P1** oder *ent*-**P1**. Die Stereoselektivität der Reaktionsfolge hängt von drei Faktoren ab:

- der Selektivität der Bildung der stereoisomeren Intermediate **C1** und *epi*-**C1**;
- der Geschwindigkeit der Epimerisierung von **C1** und *epi*-**C1** relativ zur Geschwindigkeit ihrer Reaktion mit Elektrophilen;
- dem stereochemischen Verlauf der elektrophilen Substitution.

Durch Beeinflussung dieser Faktoren kann das stereochemische Resultat der Reaktion verändert werden. Für den Transfer von Stereoinformationen lassen sich drei Grenzfälle unterscheiden:

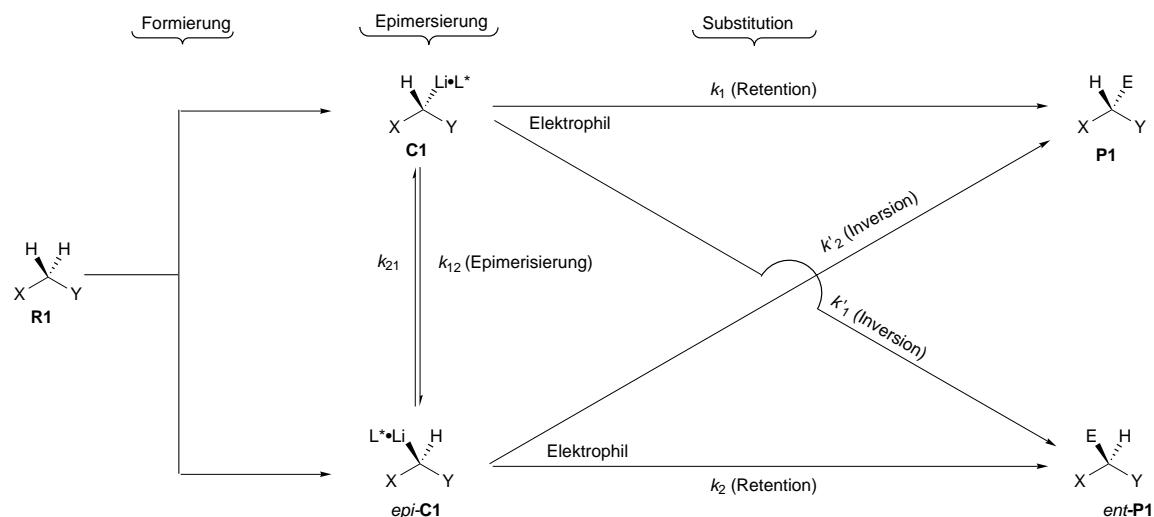
- Asymmetrische Deprotonierung:* die selektive Bildung von **C1** oder *epi*-**C1** durch enantioselektive Protonenabstraktion aus **R1** unter Bildung eines konfigurativ stabilen Intermediats.
- Dynamische kinetische Racematspaltung:* Das lithiierte Intermediat ist konfigurativ labil (d.h. **C1** und *epi*-**C1** stehen im Gleichgewicht), die Stereoselektivität resultiert aus den unterschiedlichen Energien der Übergangszustände der elektrophilen Substitution für beide stereoisomeren Intermediate.
- Dynamische thermodynamische Racematspaltung:* Die konfigurative Stabilität der Intermediate ist temperaturabhängig, die Stereoselektivität hängt vom Mengenverhältnis der beiden Komplexe ab.

Die Kenntnis des konfigurativen Verhaltens der stereoisomeren Intermediate ist also für die Aufklärung des Reaktionsverlaufs entscheidend, allerdings sind die Details des Ursprungs der konfigurativen Stabilität unklar. Das Ausmaß der konfigurativen Stabilität und die Inversionsmechanismen hängen sehr stark vom jeweiligen Substrat ab. Wir kennen kein Beispiel einer acyclischen, sp^3 -hybridisierten, nicht Heteroatom-haltigen Organolithium-Verbindung, die unter Standardbedingungen eine präparativ nützliche konfigurative

[*] Prof. Dr. A. Basu

Department of Chemistry, Brown University
Providence, RI 02912 (USA)
Fax: (+1) 401-863-2594
E-mail: Amit_Basu@brown.edu

Prof. Dr. S. Thayumanavan
Department of Chemistry, Tulane University
New Orleans, LA 70118 (USA)
Fax: (+1) 504-865-5596
E-mail: thai@tulane.edu



Schema 1. Reaktionsschritte und Kinetik der Lithiierung und Substitution prochiraler Methylengruppen.

Stabilität aufweist. Die Anwesenheit eines Heteroatoms innerhalb des Moleküls, gleich ob benachbart zum Lithiumhaltigen Kohlenstoffatom oder weiter entfernt, kann die stereochemischen Eigenschaften der Organolithium-Verbindung signifikant verändern. In den letzten beiden Jahrzehnten ist eine große Bandbreite hochfunktionalisierter und präparativ nützlicher, chiraler Organolithium-Reagentien entwickelt worden.

In diesem Aufsatz haben wir versucht, Erkenntnisse über diese Intermediate, ihre konfigurative Stabilität sowie ihr stereochemisches Verhalten in elektrophilen Substitutionen zusammenzufassen. Im ersten Teil (Abschnitt 2) konzentrieren wir uns auf die chemischen und physikalischen Techniken zur Untersuchung der Epimerisierung enantiomerer oder diastereomerer Intermediate. Im zweiten Teil (Abschnitt 3) beschreiben wir neuere Entwicklungen bei chiralen Organolithium-Reagentien geordnet nach dem Substitutionsmuster

in Nachbarstellung zum lithiierten Kohlenstoffatom. Wir beschränken uns dabei im Wesentlichen auf enantiomere Organolithium-Verbindungen. Diastereoselektive Reaktionen werden erwähnt, sofern sie besondere mechanistische Phänomene aufweisen, die auf Reaktionen enantiomerer Organolithium-Verbindungen übertragen werden können. Abschließend (Abschnitt 4) untersuchen wir detaillierter die stereochemischen Unregelmäßigkeiten, die häufig bei der elektrophilen Substitution auftreten.

Die verschiedenen Methoden zur selektiven Herstellung der stereoisomeren Intermediate **C1** und **epi-C1** werden, außer einigen Beispielen und verschiedenen wichtigen Literaturstellen, nicht weiter diskutiert. Obwohl (–)-Spartein immer wieder erwähnt wird, ist dies kein Aufsatz über (–)-Spartein-gestützte Reaktionen. Leser mit besonderem Interesse an (–)-Spartein-gestützten Verfahren oder Anwendungen in der Synthese werden auf einige aktuelle Übersichten

Das „Lithiumfieber“ packte Amit Basu als Student am Reed College, an dem er unter der Anleitung von Patrick McDougal forschte und 1992 seinen BA erhielt. Es folgten vier weitere Jahre Lithiumchemie als Doktorand bei Peter Beak an der University of Illinois in Urbana-Champaign. Als Postdoktorand beschäftigte er sich in der Gruppe von Daniel Kahne in Princeton mit der bioorganischen Chemie von Kohlenhydraten und schloss sich 1999 der Fakultät für Chemie an der Brown University an. Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen sind chemische, biologische und Materialeigenschaften von Kohlenhydraten der Zelloberfläche.



A. Basu



S. Thayumanavan

S. Thayumanavan („Thai“) erhielt den Grad eines BSc und MSc in Chemie am American College in Madurai, Indien. Er promovierte dann bei Peter Beak an der University of Illinois in Urbana-Champaign und ging anschließend als Postdoktorand zu Seth Marder am California Institute of Technology. 1999 wurde er an die Chemische Fakultät der Tulane University berufen. Seine aktuellen Forschungsinteressen sind Methoden der Organischen Chemie als Werkzeug zur supramolekularen Organisation funktioneller Gruppen in kleinen Molekülen und Makromolekülen und der Einsatz dieser organisierten Aggregate in der Chemie, den Materialwissenschaften und der Biologie.

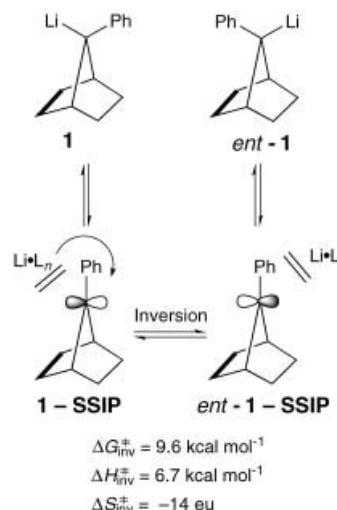
verwiesen.^[1-4] Auch die Anwendungen der Organolithium-Intermediate in der präparativen Chemie sind nicht Gegenstand dieses Beitrags.

2. Spektroskopische und chemische Verfahren zur Bestimmung der konfigurativen Stabilität und der Inversionsmechanismen

2.1. NMR-Spektroskopie

Ein großer Teil unseres Wissens über den Mechanismus der Konfigurationsumkehr stammt aus NMR-Untersuchungen chiraler Organolithium-Intermediate, von denen die ersten diastereotope Markergruppen enthielten.^[5-7] Mit der NMR-Spektroskopie können Inversionsbarrieren quantitativ ermittelt werden, wodurch Schlussfolgerungen auf den Mechanismus möglich sind. Ferner sind Enantiomeren-angereichernde Proben nicht erforderlich, weil die Inversion anhand des dynamischen Verhaltens der diastereotopen Signale nachgewiesen werden kann. Informationen über die Struktur und die Reaktionsmechanismen von Organolithium-Intermediateen stammen u.a. aus Untersuchungen mit den Isotopen ^1H , ^{13}C , ^6Li , ^7Li und ^{31}P .

Die thermodynamischen Parameter der Inversion der achiralen Organolithium-Verbindung **1** wurden NMR-spektroskopisch (in $[D_8]THF$) bestimmt (Schema 2).^[8] Es wurde

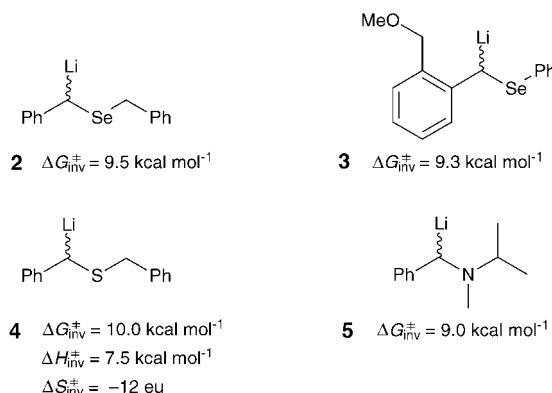


Schema 2. Inversion von **1** über ein lösungsmittelgetrenntes Ionenpaar.

postuliert, dass die Inversion über ein lösungsmittelgetrenntes Ionenpaar (SSIP, solvent separated ion pair) unter Bildung eines planaren Carbanions verläuft, dem sich die Rotation des Rings und die Ionenpaar-Rekombination anschließen. Die Größe der Inversionsentropie ist in Einklang mit einer Ionentrennung vor oder während des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts.

Die *a*-Heterobenzyllithium-Verbindungen **2–5** weisen trotz einiger struktureller Unterschiede bemerkenswert ähnliche Inversionsbarrieren auf.^[9] Die Ähnlichkeit der Inversionsenergien von **2** und **3** lassen vermuten, dass eine

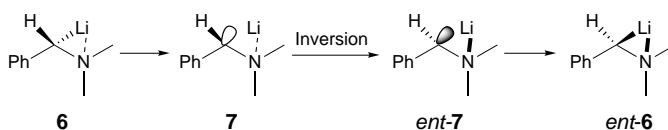
potentielle Koordination des Lithiumatoms an das Heteroatom keinen großen Einfluss auf die Inversionsbarriere ausübt. Damit übereinstimmend wird die Inversionsbarriere von **4** durch Zugabe chelatisierender Amine wie Pentamethyldiethylenetriamin (PMDTA) nicht beeinflusst. Obwohl im α -Lithiosulfid **4** die Rotation um die C_{α} - C_{ipso} -Bindung gehindert ist, wird **4** wegen der Temperaturunabhängigkeit des NMR-Signals und des Fehlens eines NOE-Effekts zwischen dem Lithiumatom und dem *ortho*-Wasserstoffatom am besten als η^1 -Verbindung beschrieben.^[9] Im Unterschied dazu ist die chemische Verschiebung der *alpha*- und *ipso*-Kohlenstoffatome in der α -Amino-Verbindung **5** temperaturabhängig, was auf ein Gleichgewicht der η^1 - und η^3 -Strukturen hindeutet. Anders als bei **3** und **4** vergrößert sich bei Zugabe von PMDTA oder TMEDA (TMEDA = Tetramethylethylenediamin) zu **5** die Inversionsbarriere. Diese Vergleiche lassen erkennen, dass trotz ähnlicher Größen der Inversionsbarrieren der Mechanismus der Konfigurationsumkehr bei α -Heteroatom-substituierten Organolithium-Verbindungen durchaus unterschiedlich sein kann (Schema 3). Die Aktivierungsentropien der Inversion von **1** und **4** sind mit einer stärkeren Solvatation des Lithiumatoms nach der Dissoziation und Ionenpaar-Bildung konsistent. Hoffmann et al. bezeichneten dies als eine stärkere „Elektrostriktion“ der Lösungsmittelumgebung, d.h. eine stärkere Organisation des Lösungsmittels durch das größere Dipolmoment des Ionenpaares.^[9]



Schema 3. Inversionsbarrieren α -Heteroatom-substituierter, benzylier Organolithium-Verbindungen.

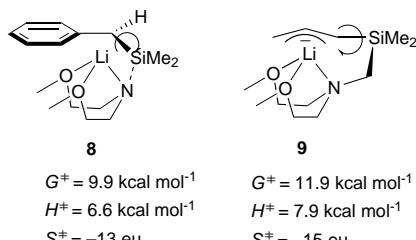
Der Inversionsprozess erfordert eine Wanderung des Lithiumatoms von einem enantiomeren Halbraum einer chiralen Organolithium-Verbindung zum anderen. Eine Möglichkeit für den Ablauf ist die Bildung eines getrennten Ionenpaares, gefolgt von einer Rotation des Anions vor der Reassoziation des Lithiumions. Dieser Mechanismus wurde von Grutzner und Peoples für **1** vorgeschlagen.^[8] Ein alternativer Reaktionspfad ist der zuerst von Cram und Gosser formulierte Conducted-Tour-Mechanismus (gelenkter Umlaufmechanismus), bei dem das Lithiumion an eine Lewis-basische Region im Molekül koordiniert und anschließend von dort an die entgegengesetzte Seite des Carbanions abgegeben wird.^[10] Die Kristallstruktur von α -Lithio-*N,N*-dimethylbenzylamin **6** deutet darauf hin, dass das Lithiumion

das Kohlenstoff- und das Stickstoffatom überbrückt. Eine Brückenbildung wurde NMR-spektroskopisch auch bei einem weiteren α -Lithioamin nachgewiesen.^[11] Eine derartige Brückenbildung könnte der erste Teilschritt in einem Conducted-Tour-Prozess von α -Hetero-Organolithium-Verbindungen sein, der über das Ionenpaar **7** verläuft (Schema 4).^[12]



Schema 4. Durch ein Stickstoffatom erleichterte Inversion von α -Lithio-*N,N*-dimethylbenzylamin.

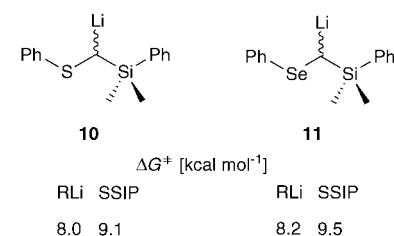
Wie Fraenkel et al. anhand des dynamischen Verhaltens nachwiesen, laufen die Reaktionen der benzylischen und allylischen Organolithium-Reagentien **8** und **9** unzweifelhaft nach dem Conducted Tour-Mechanismus ab.^[13, 14] Durch eine Drehung um die Kohlenstoff-Silicium-Bindung gelangt das Lithiumion auf die andere Seite des Carbanions, wodurch formal die Konfiguration des planaren carbanionischen Kohlenstoffatoms umgekehrt wird. Die Ähnlichkeit der Inversionsbarrieren von **2–5** und das Fehlen eines Heteroatom-Effekts für **3** und **4** machen aber deutlich, dass eine intramolekulare Koordinierung des Lithiumions an eine Lewis-Base während der Inversion nicht essentiell ist (Schema 5).



Schema 5. Durch Chelatisierung erleichterte Konfigurationsumkehr von **8** und **9**.

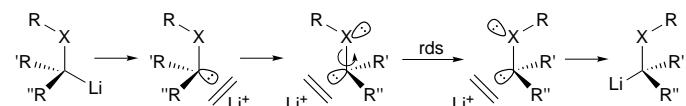
Hoffmann und Reich berichteten 1993 unabhängig voneinander von einem ganz anderen Inversionsmechanismus α -Heteroatom-substituierter Organolithium-Reagentien.^[15, 16] Die Zugabe von HMPA (HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid) zu den Organolithium-Verbindungen **10** und **11** führt zur Bildung spektroskopisch charakterisierbarer Kontaktionenpaare (CIP, contact ion pair). Bei der Titration dieser CIPs mit weiterem HMPA entstehen SSIPs, die durch den Erhalt der Lithium-Phosphor-Kopplung und das Verschwinden der Lithium-Wasserstoff- und Lithium-Kohlenstoff-Kopplung NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurden. Dabei waren die Inversionsbarrieren der SSIPs von **10** und **11** deutlich größer als die von **10** und **11** selbst (Schema 6). Dies steht im Gegensatz zum Modell einer Lithium-Dissoziation und Solvatation im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

Da schon lange vermutet wurde, dass α -Thio-substituierte Organolithium-Verbindungen durch eine $n-\sigma^*$ -Wechselwir-



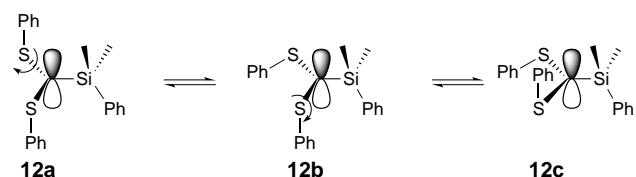
Schema 6. Differentielle Inversionsbarrieren von α -Thio- und α -Seleno-Organolithium-Verbindungen bei kovalenten und lösungsmittelgetrennten, ionischen Intermediaten.

kung stabilisiert werden, muss während des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Inversion von **10** und **11** eine Drehung um die C-S- bzw. C-Se-Bindung erfolgen (Schema 7, X = S, Se).^[17] Die größere Rotationsbarriere im lösungsmittelgetrennten Ionenpaar könnte aus einer Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren des Kohlenstoff- und des Heteroatoms im Carbanion resultieren. Diese Wechselwirkung wird durch das Lithiumatom sowohl im Kontaktionenpaar als auch in der kovalenten Organolithium-Verbindung ausgeglichen.



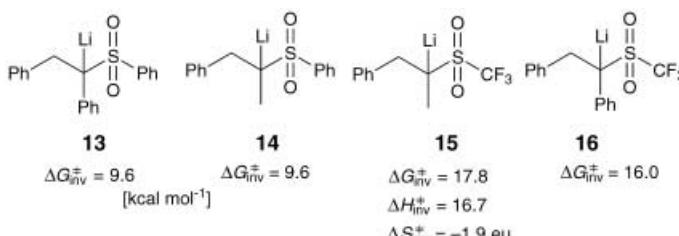
Schema 7. Rotation um die C-X-Bindung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt (rds, rate determining step) bei der Inversion von α -Thio- und α -Seleno-Organolithium-Verbindungen.

Im dynamischen NMR-Spektrum der verwandten Organolithium-Verbindung **12** zeigt das Signal der Methylgruppe Koaleszenz, die einer freien Übergangsenthalpie $\Delta G_{\text{inv}}^{\pm}$ von 13.3 kcal mol⁻¹ entspricht.^[16] Diastereotope Methylgruppen an Siliciumatomen können nur beobachtet werden, wenn die Umwandlung der Rotamere auf der NMR-Zeitskala langsam ist, weil **12** achiral ist, wenn die Rotation um die Kohlenstoff-Schwefel-Bindung schnell verläuft (Schema 8). Eine größere



Schema 8. Formale Umkehr der Konfiguration durch sukzessive Drehungen um die C-S-Bindungen von **12a**.

sterische Raumerfüllung der Arylgruppe am Schwefelatom führt zu einer größeren Inversionsbarriere, was in Einklang mit einer Drehung um die Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt steht. Dieses Phänomen wurde von Gais et al. schon früher bei chiralen α -Lithiosulfonen beobachtet.^[18, 19] Die Inversionsbarriere der Trifluormethylsulfone **15** und **16** ist fast doppelt so groß wie die der Phenylsulfone **13** und **14**. Da das σ^* -Orbital der Trifluormethylgruppe energetischer ist, wurde die größere Aktivierungsenergie einer



Schema 9 Inversionsbarrieren tertiärer lithiiierter Sulfone

verstärkten $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung zugeschrieben (Schemma 9).^[20]

Hoffmann et al. haben umfangreiche NMR-Untersuchungen von α -Thio-, α -Seleno-, α -Telluro- und α -Silyl-substituierten Organolithium-Verbindungen **17** durchgeführt

(Schema 10).^[21] Bei den Chalkogen-substituierten Typen führte eine größere Raumerfüllung der Arylgruppe zu einer abnehmenden Inversionsgeschwindigkeit, was mit einer Rotation um die C-X-Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt übereinstimmt. Bei der Inversion von α -deutiertem **17e** tritt kein messbarer sekundärer Isotopeneffekt auf, und die Inversionsbarriere von **17e** ist vom Lösungsmittel unabhängig. Ersteres deutet darauf hin, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht die Konfigu-

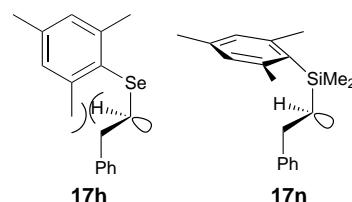
rationsumkehr der Organolithium-Verbindung ist, und letzteres stimmt nicht mit der Bildung eines SSIPs im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt überein (Tabelle 1).

Im Unterschied dazu verändern sich die Inversionsbarrieren der Silyl-substituierten Organolithium-Verbindungen nicht bei sterischen Änderungen.^[21] Dies liegt wohl an der Drehbarkeit der Arylgruppe um die C_{ipso} -Si-Bindung, wodurch der sterische Einfluss der *ortho*-Substituenten minimiert wird. Ist das Heteroatom X dagegen Schwefel, Tellur oder Selen, so muss das freie Elektronenpaar am Carbanion im Übergangszustand der Enantiomerisierung wegen der

Tabelle 1. Inversionsbarrieren von α -Chalkogen-Organolithium-Intermediaten.

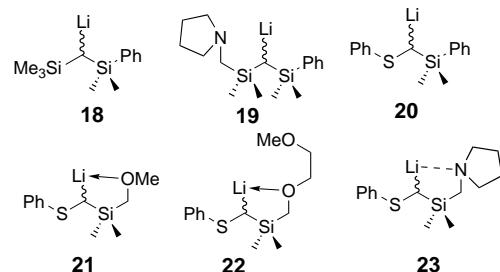
17	X	R	ΔG^\ddagger [kcal mol $^{-1}$]	ΔH^\ddagger [kcal mol $^{-1}$]	ΔS^\ddagger [eu]
a	S	Phenyl	11.3	10.6	- 2.7
b	S	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	11.4	9.3	- 8
c	S	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	11.4	10.2	- 4.5
d	S	Duryl	> 13.9		
e	Se	Phenyl	12.4	11.7	- 2.9
f	Se	<i>o</i> -Tolyl	12.7		
g	Se	<i>p</i> -Tolyl	12.3		
h	Se	Mesityl	> 14.3		
i	Se	Duryl	> 14.5		
j	Te	Phenyl	11.8	10.0	- 6.8
k	Te	Duryl	13.9	14.7	3.0
l	SiMe ₂	Methyl	12.6	11.3	- 5
m	SiMe ₂	Phenyl	11.8	12.4	2.0
n	SiMe ₂	Mesityl	11.8	11.1	- 2.6
o	SiPhMe	Phenyl	11.7	9.7	- 7.9
p	SiMe ₂	Phenyl	11.9	7.0	- 18.4

$n\text{-}\sigma^*$ -Überlappung zwischen dem freien Elektronenpaar am Heteroatom und dem Arylring eine synclinale Orientierung zu den nichtbindenden Elektronen am Heteroatom und den Ringelektronen annehmen. Diese Art von Rückbindung nivelliert zwar den Energieaufwand für die ekliptische Anordnung der Elektronenpaare, verhindert aber die freie Rotation um die $C_{ipso}\text{-}X$ -Bindung. Im Unterschied dazu kann sich der Arylring im Silan aus der Ebene herausdrehen und so ungünstige sterische Wechselwirkungen vermeiden (Schemma 11).



Schema 11. Sterische Wechselwirkungen bei der Inversion von α -Thio- und α -Silyl-Organolithium-Verbindungen.

Der Einfluss von Heteroatom-Substituenten auf die Inversionsbarrieren von α -Silyl- und α -Thio-Organolithium-Verbindungen wurde mit ähnlichen NMR-Verfahren untersucht.^[22] Der Wert von $\Delta G_{\text{inv}}^{\pm}$ für die Bissilyl-Organolithium-Verbindung **18** beträgt 11.2 kcal mol⁻¹, während die Barriere im entsprechenden SSIP, das sich nach Zugabe von vier Äquivalenten HMPA bildet, kleiner als 7 kcal mol⁻¹ ist. Die Anwesenheit eines koordinierenden Heteroatoms wie in **19** hat keinen signifikanten Einfluss auf die Inversionenthalpie $\Delta G_{\text{inv}}^{\pm}$ des CIPs, der Wert von $\Delta S_{\text{inv}}^{\pm}$ verringert sich aber deutlich. Die Bildung eines SSIPs nach Zugabe von vier Äquivalenten HMPA lässt die Barriere in **19** ebenfalls auf weniger als 7.0 kcal mol⁻¹ sinken. Dies steht in Einklang mit einem Modell des Übergangszustands der Inversion, in dem das Lithiumion dissoziiert und solvatisiert wird. Die Koordination des Lithiumions an ein Stickstoffatom führt zu einem geringfügig kleineren Wert von $\Delta G_{\text{inv}}^{\pm}$, der Entropiebeitrag ist dagegen deutlich kleiner. Die kleinen Werte von $\Delta S_{\text{inv}}^{\pm}$ weisen auf eine Beteiligung des Stickstoffatoms bei der Abgabe des Lithiumions an die „richtige“ Seite des gerade invertierten Carbanions hin. Dagegen steigt der Wert von $\Delta G_{\text{inv}}^{\pm}$ für die Schwefel-substituierten Organolithium-Verbindungen **20**–**23** (Schema 12, Tabelle 2), wenn eine intramolekulare Koordinierung möglich ist. Weil im Übergangszustand der Inversion von **22** und **23** die Rotation um eine Bindung aber keine



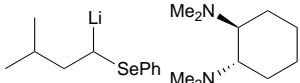
Schema 12. Einfluss koordinierender Heteroatome auf die Inversionsbarrieren von α -Silyl- und α -Thio-Organolithium-Verbindungen.

Koordination von Lithium erfolgt, deuten die höheren Werte für $\Delta G_{\text{inv}}^{\ddagger}$ im Vergleich zu **20** auf eine bessere Stabilisierung des Grundzustands dieser Verbindungen hin. In den Fällen, in denen $\Delta S_{\text{inv}}^{\ddagger}$ bestimmt wurde, war der Wert niedrig. Dies stimmt überein mit der angenommenen Drehung um eine Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

Tabelle 2. Einfluss von Heteroatomen auf die Inversionsbarrieren von α -Silyl-Organolithium-Intermediaten.

Verbindung	RLi	SSIP	ΔG^{\ddagger} [kcal mol ⁻¹]	ΔH^{\ddagger} [kcal mol ⁻¹]	ΔS^{\ddagger} [eu]	[kcal mol ⁻¹]
18	$\Delta G^{\ddagger} = 11.2$	$\Delta H^{\ddagger} = 10.1$	$\Delta S^{\ddagger} = -6.3$			< 7.0
19	$\Delta G^{\ddagger} = 10.7$	$\Delta H^{\ddagger} = 10.5$	$\Delta S^{\ddagger} = -1.3$			< 7.0
20	$\Delta G^{\ddagger} = 8.0$	$\Delta H^{\ddagger} = 7.9$	$\Delta S^{\ddagger} = -0.5$			9.5
21	$\Delta G^{\ddagger} = 10.0$					9.4
22	$\Delta G^{\ddagger} = 9.3$					9.6
23	$\Delta G^{\ddagger} = 10.5$	$\Delta H^{\ddagger} = 9.8$	$\Delta S^{\ddagger} = -3.6$			≥ 9.4

Auch der Einfluss intermolekularer, chelatisierender Liganden auf die Inversionsbarriere einer α -Seleno-Organolithium-Verbindung wurde untersucht.^[23] $\Delta G_{\text{inv}}^{\ddagger}$ von **24** beträgt 12.1 kcal mol⁻¹ unabhängig von der Anwesenheit des Diamins **25** (Schema 13). Dies ist vereinbar mit einer Rotation um die C-Se-Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.



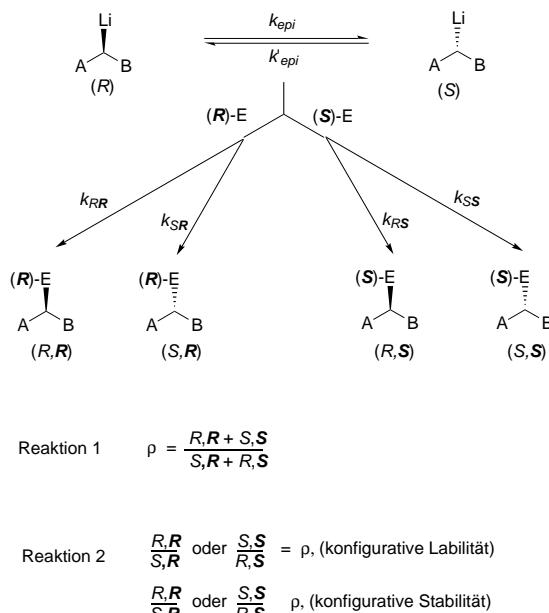
Schema 13. Das α -Lithioseleinid **24** ist auch in Anwesenheit des chelatisierenden Diamins **25** konfigurativ labil.

Reaktion 1 wird mit einem racemischen Elektrophil E durchgeführt, Reaktion 2 mit einem Enantiomeren-angereicherten Elektrophil. Liegt ρ bei Reaktion 1 zwischen etwa 1.5 und 3.0, ist das Elektrophil für den Hoffmann-Test geeignet.

2.2. Bestimmung der konfigurativen Stabilität anhand der kinetischen Racematspaltung (Hoffmann-Test)

Die Kenntnis des Mechanismus und der Inversionsgeschwindigkeiten ist nur dann für Synthesen nutzbar, wenn eine Beziehung zur Geschwindigkeit der Reaktion einer

Organolithium-Verbindung mit einem Elektrophil hergestellt werden kann. Eine Abschätzung der konfigurativen Stabilität bei einer elektrophilen Substitution ist für die Entwicklung von Syntheseverfahren mit chiralen Organolithium-Reagentien daher sehr wichtig. Von Hoffmann wurde deshalb ein chemischer Test auf konfigurative Stabilität entwickelt, der auf der kinetischen Racematspaltung bei der elektrophilen Substitution basiert.^[24-26] Der Hoffmann-Test besteht aus zwei Reaktionen, die in Schema 14 dargestellt sind. In einer ersten



Schema 14. Hoffmann-Tests zur Abschätzung der konfigurativen Stabilität. Reaktion 1 wird mit einem racemischen Elektrophil E durchgeführt, Reaktion 2 mit einem Enantiomeren-angereicherten Elektrophil. Liegt ρ bei Reaktion 1 zwischen etwa 1.5 und 3.0, ist das Elektrophil für den Hoffmann-Test geeignet.

Kontrollreaktion wird die racemische Organolithium-Verbindung mit dem Racemat eines chiralen Elektrophils umgesetzt. Das Diastereomerenverhältnis der Produkte sollte dabei zwischen 1.5 und 3.0 liegen. In der zweiten Reaktion wird die racemische Organolithium-Verbindung mit dem enantiomerenreinen Elektrophil umgesetzt. Wenn das Diastereomerenverhältnis der Produkte das gleiche ist wie das in der Kontrollreaktion, ist die Organolithium-Verbindung konfigurativ labil in Bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit mit diesem Elektrophil. Wenn sich die Diastereomerenverhältnisse in beiden Reaktionen unterscheiden, ist die Organolithium-Verbindung zumindest teilweise konfigurativ stabil. Ist die Organolithium-Verbindung auf der Zeitskala dieser Reaktion konfigurativ völlig stabil, sollte das Diastereomerenverhältnis bei der zweiten Reaktion eins betragen. Prinzipiell kann zwar jedes Elektrophil eingesetzt werden, das die Kriterien des Hoffmann-Tests erfüllt. Die überwiegende Mehrheit der Reaktionen ist bis jetzt aber mit dem Reetz-Aldehyd, *N,N*-Dibenzylalaninal, durchgeführt worden.^[27]

Die Kinetik des Hoffmann-Tests wird durch die Energiediagramme in Abbildung 1 verdeutlicht. Abbildung 1a und 1b geben die Diagramme der Reaktionen eines konfigurativ

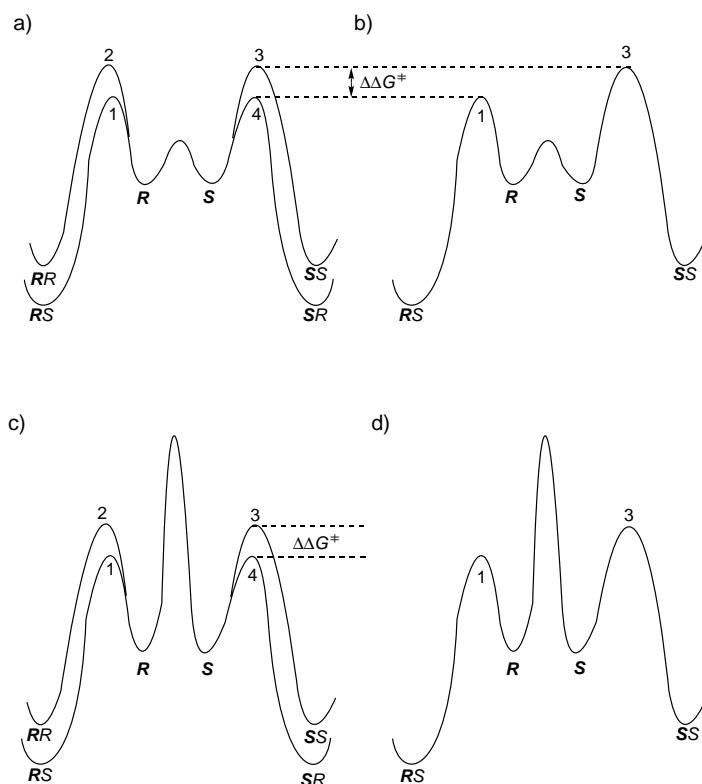


Abbildung 1. Energiediagramme der Reaktionskinetik des Hoffmann-Tests: a) und b) Reaktionen eines konfigurativ labilen Intermediats mit dem Racemat bzw. dem reinen (S)-Enantiomer eines Elektrophils. Die Produktverhältnisse sind von $\Delta\Delta G^\ddagger$ abhängig; c) und d) Reaktionen eines konfigurativ stabilen Intermediats mit dem Racemat und dem reinen (S)-Enantiomer eines Elektrophils. Die Produktverhältnisse sind bei c) auch von $\Delta\Delta G^\ddagger$ abhängig, während d) den Grenzfall eines von $\Delta\Delta G^\ddagger$ unabhängigen Produktverhältnisses zeigt.

labilen Intermediats mit dem Racemat bzw. dem reinen (S)-Enantiomer eines Elektrophils wieder. Bei der Reaktion mit dem racemischen Elektrophil sind für das racemische, äquilibrierende Organolithium-Intermediat vier Reaktionspfade möglich. Weil die Pfade 1 und 2 enantiomeren zu den Pfaden 4 und 3 sind, wird die Gesamtdiastereoselektivität der Reaktion von der Energiedifferenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ der diastereomeren Übergangszustände bestimmt (Abbildung 1a). Bei der Umsetzung mit dem reinen (S)-Enantiomer des Elektrophils sind nur die Trajektorien 1 und 3 möglich. Weil die Gleichgewichtseinstellung der Enantiomere schneller erfolgt als die Reaktion mit dem Elektrophil, wird die Gesamtdiastereoselektivität auch hier von der Energiedifferenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ bestimmt (Abbildung 1b). Die Diastereoselektivität bei der Reaktion eines konfigurativ labilen Organolithium-Intermediats sollte also unabhängig davon sein, ob das Elektrophil racemisch oder enantiomerenrein eingesetzt wird. Damit liegt eine klassische Curtin-Hammett-Situation vor.^[28]

Abbildung 1c und 1d geben das Energiediagramm der Reaktion eines konfigurativ stabilen Intermediats mit dem Racemat bzw. dem reinen (S)-Enantiomer eines Elektrophils wieder. Bei der Umsetzung mit dem Racemat stehen dem (R)-Enantiomer des Organolithium-Intermediats die Reaktionspfade 1 und 2 zur Verfügung und dem (S)-Enantiomer die Pfade 3 und 4. Die Pfade 1 und 2 sind wiederum

enantiomeren zu den Pfaden 3 und 4, und die Gesamtdiastereoselektivität der Reaktion wird wieder von der Energiedifferenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ der diastereomeren Übergangszustände bestimmt.

Die Ergebnisse der Reaktionen konfigurativ stabiler und konfigurativ labiler Intermediate mit einem Enantiomeren-angereicherten Elektrophil würden sich dagegen unterscheiden. Für konfigurativ stabile Intermediate ist bei einer Reaktion mit dem reinen (S)-Enantiomer des Elektrophils für das (R)-Enantiomer der Organolithium-Verbindung nur Pfad 1 und für das (S)-Enantiomer nur Pfad 3 möglich. Da die Intermediate nicht im Gleichgewicht stehen, gibt das Diastereomerenverhältnis der Produkte das Enantiomeren-Verhältnis des Organolithium-Intermediats im Grundzustand wieder, sofern die Reaktion vollständig abläuft. Im Idealfall eines racemischen, konfigurativ stabilen Organolithium-Intermediats ist die Diastereoselektivität gemäß Abbildung 1d daher eins.

Es ist entscheidend, dass die Reaktion mit dem Enantiomeren-angereicherten Elektrophil einen hohen Umsatz erreicht, daher wird das Elektrophil gewöhnlich im Überschuss eingesetzt. Weiter sollte die intrinsische Diastereoselektivität der Reaktion nicht zu groß sein, weil sonst die Mengen an „fehlgeleiteten“ Reaktionsprodukten der Pfade 2 und 3 für einen Nachweis zu gering ausfallen. Zusätzlich zur Einsetzbarkeit racemischer Organolithium-Verbindungen ermöglicht die Forderung nach einer niedrigen intrinsischen Diastereoselektivität die Durchführung des Hoffmann-Tests sogar mit Organolithium-Reagentien und/oder Elektrophilen, deren Stereoselektivität für Synthesen sonst nicht ausreicht. Das Produktverhältnis in der Kontrollreaktion wird kinetisch gesteuert, es kann daher auch durch den Einsatz des Enantiomeren-angereicherten Elektrophils im Unterschuss oder bei sehr niedrigen Umsätzen erhalten werden.

Eine Abwandlung des Hoffmann-Tests ermöglicht die Bestimmung der Geschwindigkeit der Isomerisierung von Organolithium-Verbindungen, die mit einem chiralen Liganden komplexiert sind.^[29] Durch die Komplexierung werden aus den beiden sich ineinander umwandelnden Enantiomeren Diastereomere, dadurch wird die energetische Symmetrie der Konfigurationsumkehr gebrochen. In diesem Fall werden zwei Experimente durchgeführt, die dem Hoffmann-Test sehr ähnlich sind. Allerdings wird nur das Enantiomeren-angereicherte Elektrophil eingesetzt. Die Reaktionen lässt man dann einmal mit äquimolaren Mengen und einmal mit einem Unterschuss an Elektrophil ablaufen. Wenn zwei unterschiedliche Verhältnisse an stereoisomeren Produkten erhalten werden, ist die Organolithium-Verbindung auf der Zeitskala des Experiments konfigurativ stabil. Liegen diastereomere Organolithium-Komplexe vor, sind gleiche Produktverhältnisse allerdings nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit konfigurativer Labilität. Das Diagramm in Abbildung 2 beschreibt Fälle, bei denen diastereomere Komplexe (oder Diastereomere, was ebenfalls möglich ist) sich nicht schnell (verglichen mit der Geschwindigkeit der Reaktion mit dem

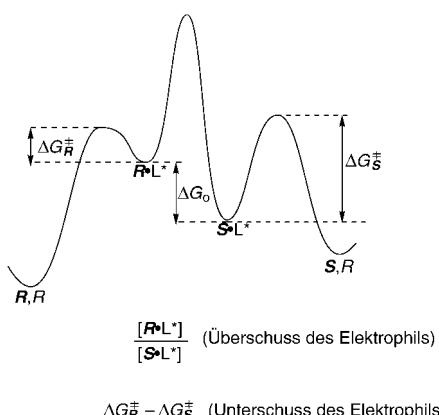


Abbildung 2. Kinetik des modifizierten Hoffmann-Tests mit nicht äquilibrierenden diastereomeren Komplexen. Das Produktverhältnis hängt bei einem Überschuss des (*R*)-Enantiomers des Elektrophils vom Konzentrationsverhältnis der Komplexe ab, bei einem Unterschuss von der Differenz der freien Aktivierungsenthalpien.

Elektrophil) ineinander umwandeln. Die Reaktion mit äquimolaren Mengen Elektrophil spiegelt das Anfangsverhältnis der Komplexe $R \cdot L$ und $S \cdot L$ wieder. Nach Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts entspricht das Produktverhältnis der Energiedifferenz ΔG° der Grundzustände. Weil eine vollständige Umsetzung auch hier wichtig ist, wird das Elektrophil im Allgemeinen im Überschuss eingesetzt. Bei der Reaktion mit wenig Elektrophil (sehr niedriger Umsatz) gibt das Produktverhältnis den Unterschied zwischen den Aktivierungsenergien $\Delta G_3^\ddagger - \Delta G_R^\ddagger$ wieder, korrigiert um den relativen Anteil der diastereomeren Intermediate. Bei hohen Umsätzen ist dieses Verhältnis natürlich zum Wert der ersten Reaktion hin verschoben.

Gleiche Verhältnisse stereoisomerer Produkte in beiden Reaktionen können zweierlei bedeuten: a) Das System ist konfigurativ labil und die Produktverhältnisse resultieren aus der dynamischen kinetischen Racematspaltung (Abbildung 3); b) Das System ist konfigurativ stabil, aber die

werden. Wenn dieser Wert nicht dem Produktverhältnis entspricht, ist das System konfigurativ labil. Wenn die Verhältnisse gleich sind, hat dagegen keine kinetische Racematspaltung stattgefunden, und das konfigurative Verhalten kann nicht ermittelt werden. Die Reaktion muss dann mit anderen Elektrophilen oder unter anderen Bedingungen wiederholt werden.

Eine andere Abwandlung des Hoffmann-Tests für diastereomere Komplexe erlaubt die Anwendung achiraler Elektrophile.^[30-32] Wegen der Anwesenheit des chiralen Liganden sind die Übergangszustände diastereomer, das Elektrophil braucht also kein Stereozentrum zu enthalten. Die Produkte sind enantiomer, und anstelle des Diastereomeren- wird das Enantiomerenverhältnis bestimmt.

Der Hoffmann-Test und seine Varianten sind auf eine große Vielfalt von Organolithium-Reagentien angewendet worden. Anzumerken ist, dass die korrekte Interpretation der Ergebnisse bei enantiomeren Organolithium-Verbindungen auch ohne Kenntnis des stereochemischen Verlaufs der elektrophilen Substitution möglich ist. Das ist bei diastereomeren Intermediate anders. Unabhängig vom konkreten Verhältnis zwischen Inversion und Retention bei der elektrophilen Substitution eines Enantiomers einer Organolithium-Verbindung muss das andere Enantiomer im gleichen Verteilungsverhältnis reagieren, weil die Reaktionspfade isoenergetisch sind. Der stereochemische Verlauf der elektrophilen Substitution zweier diastereomerer Intermediate, die sich in ihrer Energie unterscheiden können, kann unterschiedlich sein. Es wurde zwar – nach Ockhams Razor – die einfachste Theorie angenommen, also ein identisches stereochemisches Verhalten für beide Diastereomere, aber in einigen Fällen muss dieses wohl nochmals sorgfältiger untersucht werden.

3. Chirale Organolithium-Reagentien

3.1. α -Hetero-unsubstituierte Organolithium-Verbindungen

Soweit wir wissen, berichtete erstmals Letsinger 1950 über eine Enantiomeren-angereicherte Organolithium-Verbindung, das Intermediat **27**, welches durch die Umsetzung von $(-)$ -2-Iodoctan **26** mit *sec*BuLi bei -70°C in einer Petrol-ether/Diethylether-Mischung erhalten wurde.^[33] Das Intermediat behielt ca. 20 % der ursprünglichen enantiomeren Reinheit und reagierte mit CO_2 zu optisch aktiver $(-)$ -2-Methyloctansäure **28** (Schema 15). Bei höheren Reaktions-temperaturen oder in polaren Lösungsmitteln verminderte

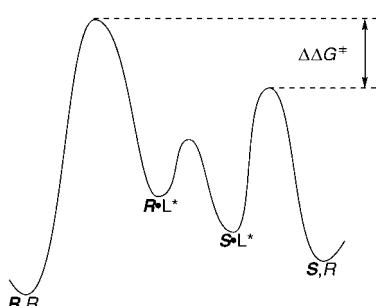
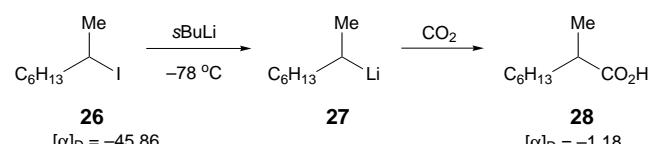


Abbildung 3. Kinetik des modifizierten Hoffmann-Tests mit rasch äquilibrierenden diastereomeren Komplexen. Das Produktverhältnis hängt bei Über- und Unterschuss des (*R*)-Enantiomers des Elektrophils von der Differenz der freien Aktivierungsenthalpien ab.

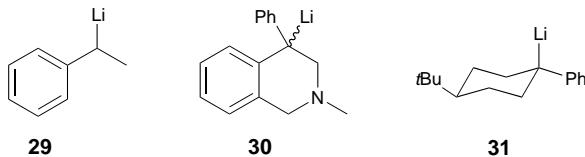
Aktivierungsenergien für die elektrophile Substitution sind identisch, wobei $\Delta G_S^\ddagger = \Delta G_R^\ddagger$). Im ersten Fall wird das Produktverhältnis für beide Reaktionen durch $\Delta\Delta G^\ddagger$ festgelegt. Zur Unterscheidung zwischen beiden Fällen muss das Anfangsverhältnis an diastereomeren Komplexen bestimmt



Schema 15. Die erste Enantiomeren-angereicherte Organolithium-Verbindung **27**. **27** wurde für die Synthese von optisch aktiver (−)-2-Methyloctansäure **28** eingesetzt.

sich die optische Aktivität des Produkts, vermutlich wegen der Racemisierung der Organolithium-Verbindung.^[34]

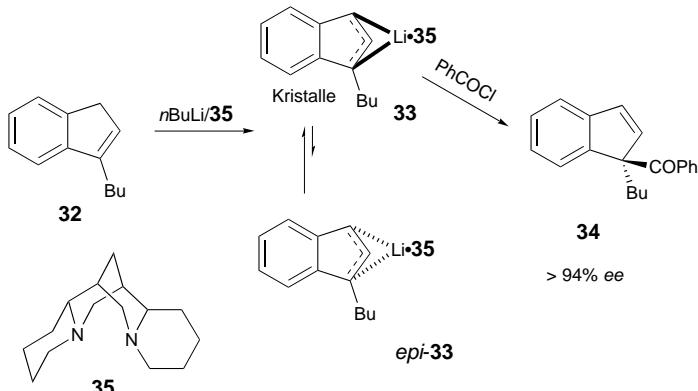
Nozaki et al. beschrieben, dass nach der Deprotonierung von Ethylbenzol mit *n*BuLi/(-)-Spartein und anschließender elektrophiler Substitution Enantiomeren-angereicherte Produkte, wenngleich mit niedriger Selektivität, erhalten werden.^[35] Die zwischenzeitlich auftretende Benzyllithium-Verbindung **29** erwies sich später als konfigurativ labil unter den Bedingungen des Hoffmann-Tests.^[36] Auch das verwandte Intermediat **30** reagiert in elektrophilen Substitutionen mit dynamischer Racematspaltung, ob unter kinetischen oder thermodynamischen Bedingungen, ist allerdings unbekannt (Schema 16).^[37] Im Unterschied dazu liefert die Protonierung der Benzyllithium-Verbindung **31** mit deuteriertem Wasser oder Dihydronaphthalin Produkte mit jeweils unterschiedlichen *cis/trans*-Verhältnissen.^[38] Dieses wurde als Indiz dafür gewertet, dass die Epimerisierung von **31** und die Protonierung ähnlich schnell verlaufen. Die unterschiedlichen Diastereomerenverhältnisse könnten aber auch von unterschiedlichen Anteilen retentiver gegenüber invertiver Protonierung herrühren.



Schema 16. Benzyllithium-Intermediate, an denen die ersten Untersuchungen zur Stabilität der Konfiguration gemacht wurden.

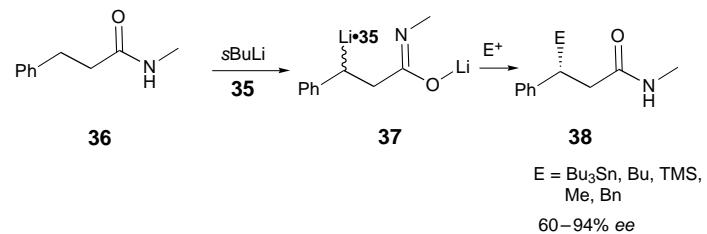
Die selektive Stabilisierung eines Enantiomers einer Benzyllithium-Verbindung ist durch Kristallisation in einer chiralen Umgebung möglich.^[39] Die Umsetzung von 1-Butylin-**32** mit einer Mischung aus *n*BuLi und (-)-Spartein **35** lieferte das Organolithium-Intermediat **33** als einziges kristallines Diastereomer. Bei der Reaktion von **33** mit Benzoylchlorid bleibt die Konfiguration erhalten und **34** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von >94 % erhalten (Schema 17).

Auch die (-)-Spartein-vermittelte Substitution enantiomerer β -lithiierter Amide ist bekannt. So liefert die Umsetzung



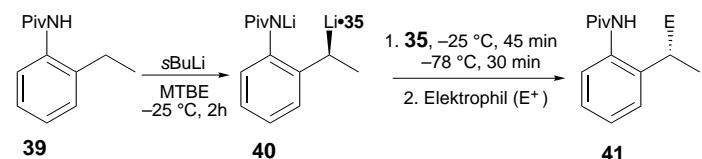
Schema 17. Stereoselektive Kristallisation und Substitution von **33** in Gegenwart von (-)-Spartein **35**.

des sekundären Amids **36** mit *s*BuLi/**35** das Organolithium-Intermediat **37**, das mit Elektrophilen in guten bis exzellenten Reinheiten zu den substituierten Produkten **38** reagierte (Schema 18).^[40] Die konfigurative Stabilität des Intermediats bei Abwesenheit von Diamin wurde durch Sn/Li-Austausch-experimente nachgewiesen.^[40, 41] Wie in einem modifizierten Hoffmann-Test bestimmt wurde, epimerisiert **37** bei -78 °C in Gegenwart von (-)-Spartein dagegen ähnlich schnell wie die elektrophile Substitution mit TMSCl (TMSCl = Trimethylsilylchlorid) verläuft. Bei -100 °C ist die Epimerisierung so langsam, dass eine dynamische thermodynamische Racematspaltung eintritt.^[41]



Schema 18. (-)-Spartein-vermittelte Substitution enantiomerer β -lithiierter Amide.

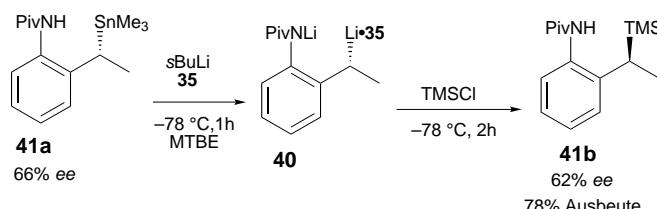
Stereoselektive (-)-Spartein-vermittelte laterale Lithiierung von *N*-Pivaloyl(*Piv*)anilin **39** und *o*-Ethyl-*N,N*-diisopropylbenzamid sind ebenfalls bekannt.^[42-44] Im Fall des lithiierter Anilins **40** wurden hoch Enantiomeren-angereicherte Produkte erhalten, indem das diastereomere Organolithium-Intermediat bei -25 °C ins thermodynamische Gleichgewicht gebracht wurde. Nach der anschließenden Abkühlung auf -78 °C und der elektrophilen Substitution wurden Produkte mit hohen enantiomeren Reinheiten erhalten (Schema 19). **40** ist in Gegenwart von *N,N'*-Dibutylbispidin, einer achiralen, (-)-Spartein-ähnlichen Verbindung, konfigurativ stabil. Die Lithio-Destannylierung von Enantiomeren-angereichertem Organostannan **41a** bei -78 °C in Gegenwart von (-)-



Schema 19. Enantioselektive (-)-Spartein-vermittelte Lithiierung und Substitution von **39** (MTBE = Methyl-*tert*-butylether).

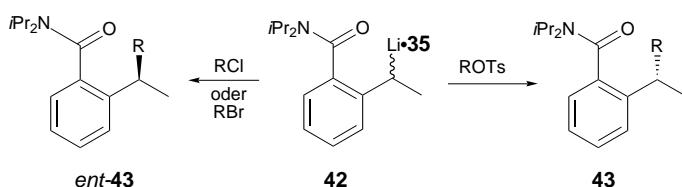
Spartein lieferte nach der Umsetzung mit Elektrophilen enantiomere Produkte (Schema 20). Der Sn/Li-Austausch verläuft vermutlich unter Erhalt der Konfiguration, die elektrophile Substitution dann unter Inversion.

Im Unterschied dazu ist das lithiierte Benzamid **42** bei -78 °C konfigurativ labil. Die Ergebnisse eines modifizierten Hoffmann-Tests mit Allyltosylat als Elektrophil stehen in Einklang mit einer dynamischen kinetischen Racematspaltung. Interessanterweise liefert die Reaktion der Organolithium-Verbindung mit Alkylhalogeniden Produkte mit einer absoluten Konfiguration, die entgegengesetzt zu der aus der Reaktion mit Alkyltosylaten ist (Schema 21). Es wird ange-



Schema 20. Inversion bei der Lithiierung und Substitution des Stannans **41a**.

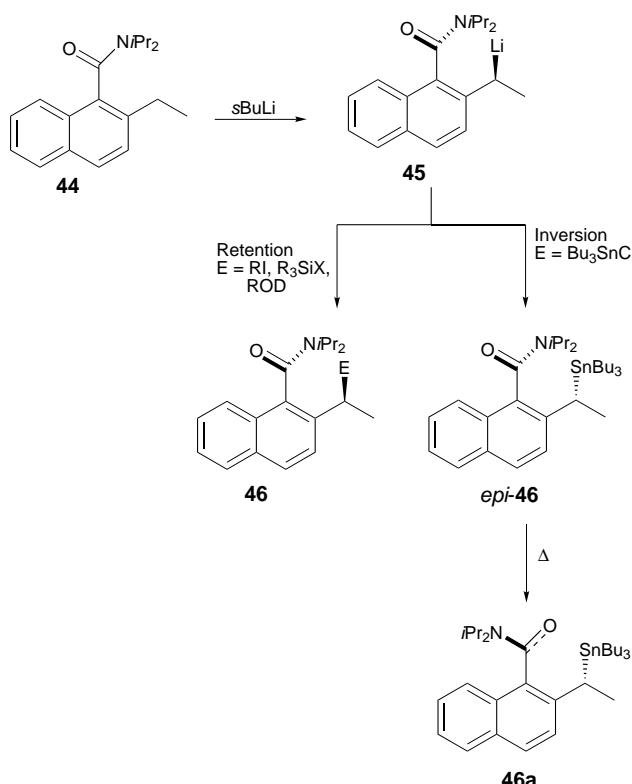
nommen, dass die reaktionsträgeren Tosylate bevorzugt unter retentiver elektrophiler Substitution reagieren, was eine Koordination des Sulfonyl-Sauerstoffatoms an das Lithiumion ermöglicht.^[43] Hochreaktive Elektrophile wie Triflate und Elektrophile ohne Lewis-basische Sulfonylsauerstoffatome wie Alkylhalogenide reagieren vermutlich über einen invertiven Übergangszustand ohne eine vorherige Koordination an das Lithiumatom.



Schema 21. Lithiierung der Seitenkette und stereodivergente Substitution von **42**.

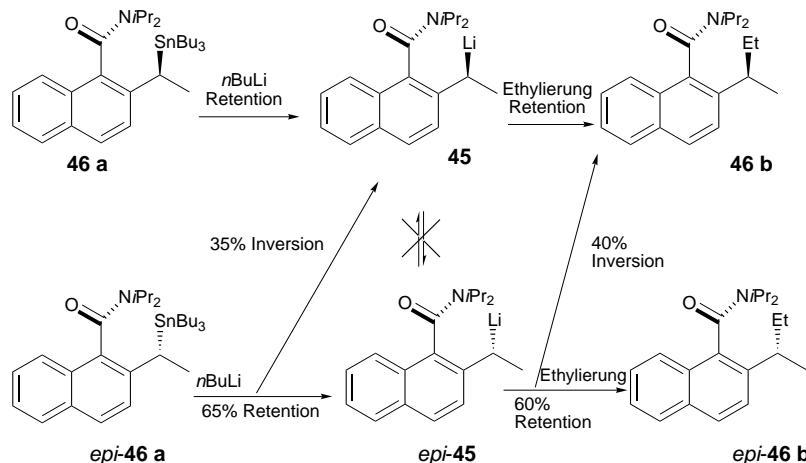
Das ähnliche Diisopropylnaphthamid **44** reagiert atropselektiv und liefert hochdiastereoselektiv benzylische Substitutionsprodukte **46**.^[45–48] Bei der lateralen Lithiierung des Naphthamids wird stereoselektiv ein einziges diastereomeres Intermediat gebildet, vermutlich das *syn*-Diastereomer **45**.^[49] **45** reagiert mit Alkyl- und Silylhalogeniden und Methanol unter Erhalt der Konfiguration, bei der Stannylierung tritt aber Inversion ein. Das *anti*-Stannan **epi-46** epimerisiert bei längerem Erwärmen zu **46** (Schema 22). Das lithiierte Intermediat ist bei -40°C konfigurativ stabil.^[47]

Das lithiierte Naphthamid weist ein einzigartiges stereochemisches Verhalten bei elektrophilen Substitutionen auf. Das thermodynamisch begünstigte *syn*-Atropisomer **45** entsteht bei der Deprotonierung und Lithiierung von **44** oder bei einem Sn/Li-Austausch von *syn*-Stannan **46a**. Die epimere Organolithium-Verbindung **epi-45** wird bei der Lithio-Destannylierung von *anti*-Stannan **epi-46a** gebildet. **epi-45** ist ebenfalls konfigurativ stabil, die Konfiguration bleibt sogar nach zweistündigem Erwärmen auf -40°C erhalten. Beim Sn/Li-Austausch von **epi-46a** findet teilweise Inversion statt, beide diastereomeren Organolithium-Verbindungen wurden NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Da das Verhältnis der Endprodukte nach der Ethylierung nicht dem Verhältnis der Organolithium-Verbindungen im NMR-Spektrum entspricht, ist die elektrophile Substitution der *anti*-Organolithium-Verbindung



Schema 22. Atropselektive Seitenketten-Lithiierung und Substitution des Diisopropylnaphthamids **44**.

vermutlich nicht stereoselektiv. Vermutlich tritt die Inversion bei der Lithio-Destannylierung ein, aber alternative Mechanismen wie die Bildung unterschiedlicher „at“-Komplexe sind ebenfalls möglich (Schema 23).^[50, 51]



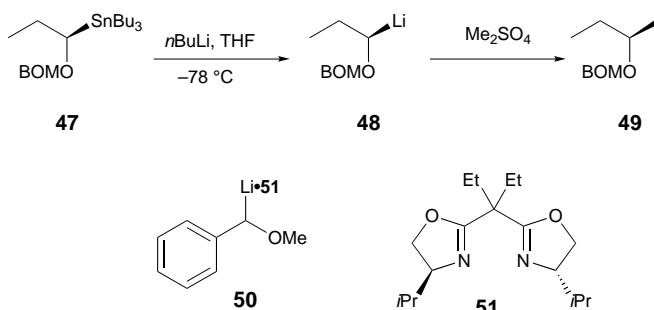
Schema 23. Stereodivergente Lithio-Destannylierung und Substitution von **46a**.

3.2. α -Alkoxy-substituierte Organolithium-Verbindungen

3.2.1. Nicht Dipol-stabilisierte Verbindungen

Organolithium-Intermediaten mit α -Alkoxy-Substituenten ist seit dem ersten Beitrag von Still und Sreekumar 1980 ein beträchtliches Interesse zuteil geworden.^[52] In diesem Beitrag

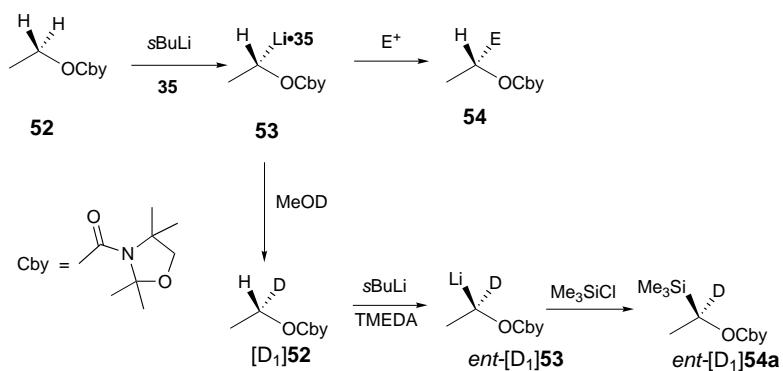
wurde die Herstellung der Enantiomeren-angereicherten α -Benzylloxymethyl(BOM)-Organolithium-Verbindung **48** durch die Lithio-Destannylierung des Enantiomeren-angereicherten Tributylzinn-substituierten Eduktes **47** beschrieben. Die Alkylierung der Organolithium-Verbindung mit Dimethylsulfat lieferte BOM-(*R*)-2-butanol **49** unter Erhalt der Konfiguration am carbanionischen Zentrum, eine Racemisierung war nicht nachweisbar. Die Konfiguration von **48** blieb sogar bei -30°C erhalten (Schema 24). Das Verfahren ist ausgebaut worden, als bessere Synthesemöglichkeiten für Enantiomeren-angereicherte α -Alkoxystannane zur Verfügung standen.^[53, 54] Im modifizierten Hoffmann-Test erwies sich das benzylische Organolithium-Intermediate **50** in Gegenwart des Bisoxazolin-Liganden **51** als konfigurativ stabil.^[55, 56]



Schema 24. Enantioselektive Lithiierung und Substitution der α -Oxy-Organolithium-Verbindungen **48** und **50** (BOM = Benzyloxymethyl-).

3.2.2. Dipol-stabilisierte Verbindungen

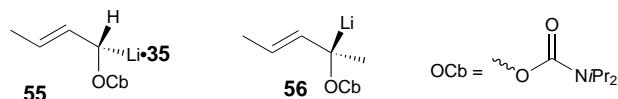
Blockiert man einen Alkohol durch Überführung in ein gehindertes Carbamat, wird das α -Kohlenstoffatom für die Lithiierung aktiviert. Ursachen dafür sind die Dipolstabilisierung und die Lenkungswirkung des Carbamatrests. Dieses Umpolungssyntethon ist daher ein leistungsfähiges Werkzeug für die Synthese chiraler Alkohole. Hoppe et al. haben diese Reaktionsfolge aus Lithiierung und Substitution in Gegenwart von (–)-Spartein zur Herstellung Enantiomeren-angereicherter Alkylcarbamate weiterentwickelt, für eine Übersicht siehe auch Lit.[1]. Carbamate primärer Alkohole wie **52** werden durch Alkyllithium-Verbindungen bei Anwesenheit von (–)-Spartein enantioselektiv deprotoniert und liefern konfigurativ stabile Organolithium-Intermediate (Schema 25). Für die Deprotonierung wurde ein großer kinetischer



Schema 25. (–)-Spartein-vermittelte enantioselektive Deprotonierung von Carbamaten primärer Alkohole.

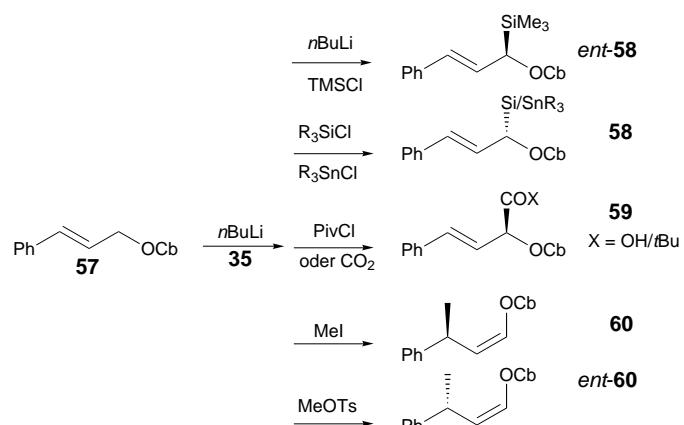
Isotopeneffekt bestimmt, und die lithiierten Intermediate reagieren mit Elektrophilen in der Regel unter Erhalt der Konfiguration. Beides wurde in eleganter Weise durch den Einsatz von Deuterium als „Schutzgruppe“ kombiniert, sodass mit einem Enantiomer des chiralen Liganden beide Produktenantiomere erhalten werden können.^[57, 58]

Änderungen der Substratstruktur beeinflussen das Verhalten der Organolithium-Intermediate stark. Beim sekundären Crotyllithium kristallisiert selektiv das Diastereomer **55** aus (Schema 26), das mit $(\text{O}i\text{Pr})_4\text{Ti}$ unter Inversion reagiert.^[59–62] Das ähnliche tertiäre Intermediat **56** ist konfigurativ stabil und reagiert in Substitutionen in Abhängigkeit vom Elektrophil entweder unter Retention oder Inversion.^[63, 64]



Schema 26. Allylische α -Oxy-Organolithium-Reagentien mit stabiler Konfiguration.

Die Stereo- und Regioselektivität des Cinnamylintermediats **57** hängt von der Natur des Elektrophils ab (Schema 27). In Gegenwart von TMSCl bei der Deprotonierung wurde das

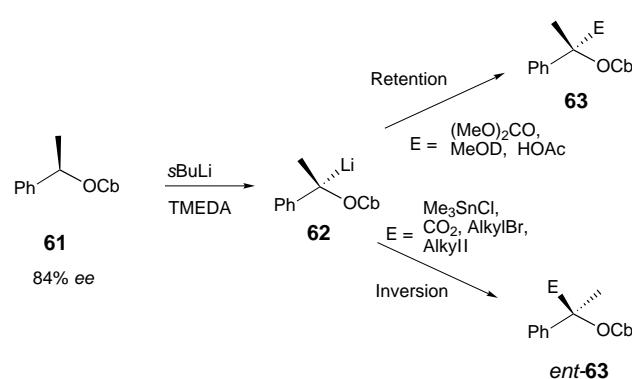


Schema 27. Regio- und stereodivergente Lithiierung und Substitution des Cinnamylintermediats **57**.

(*R*)-konfigurierte Allylsilan **58** mit einem Enantiomerenüberschuss von 58 % *ee* isoliert. Wurde sechs Minuten nach der Deprotonierung Methyliodid zur Lösung gegeben, wurde das γ -substituierte Produkt **60** mit einem Enantiomerenüberschuss von 34 % *ee* erhalten, während eine Methylierung nach 30 oder mehr Minuten zu einem Enantiomerenverhältnis von 75:25 (50 % *ee*) führte. Anscheinend epimerisiert der diastereomere Komplex, der bei der Deprotonierung gebildet wird, binnen 30 Minuten, und es stellt sich ein thermodynamisch kontrolliertes Isomerenverhältnis ein. Ein modifizierter Hoffmann-Test mit Methyliodid als Elektrophil bestätigte die dynamische thermodynamische Racematspaltung und zeigte, dass das weniger vorhandene Diastereomer schneller reagierte.

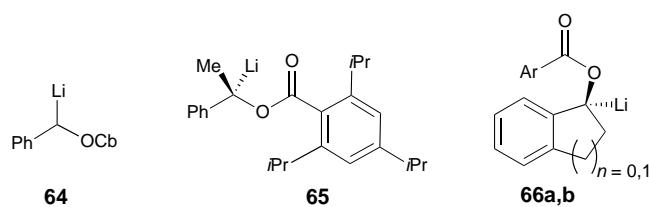
In früheren Untersuchungen der Deprotonierung von Alkylcarbamaten mit *n*BuLi/(-)-Spartein wurde eine starke Bevorzugung der Abstraktion des pro-S-Protons und einer anschließenden elektrophilen Substitution unter Erhalt der Konfiguration nachgewiesen.^[65] Bei der Deprotonierung von **57** entsteht vermutlich zuerst eine (*S*)-konfigurierte Organolithium-Verbindung, die mit der Zeit zum (*R*)-konfigurierten Komplex epimerisiert, wenn nicht TMSCl zugegen ist. Bei der Silylierung muss dann eine Inversion eintreten. Die Umsetzung mit Methyliodid verläuft ebenfalls unter Inversion nach einem *anti*- S_E -Mechanismus, während bei der Reaktion mit Methyltosylat ein *syn*- S_E -Übergangszustand gebildet wird.

Auch bei tertiären, Lithium-haltigen Intermediaten von Benzylcarbamaten verläuft die Substitution in Abhängigkeit vom Elektrophil stereodivergent.^[66–68] Das Carbamat **61** von (*R*)-1-Phenylethanol wurde mit *s*BuLi/TMEDA bei -78°C deprotoniert. **62** reagierte mit Essigsäure, [D]Methanol oder Dimethylcarbonat unter Erhalt der Konfiguration, während die Umsetzung mit Kohlendioxid oder Alkylhalogeniden Produkte mit invertierter Konfiguration lieferte (Schema 28). Das deutet darauf hin, dass **62** unter den Reaktionsbedingungen konfigurativ stabil ist. Durch invertive Substitution mit Me_3SnCl kann wahlweise auch das andere Produktenantiomer erhalten werden.^[69] Die verwandte sekundäre Verbindung **64** war im Hoffmann-Test mit dem Reetz-Aldehyd auf der Zeitskala der Reaktion konfigurativ stabil.^[70]



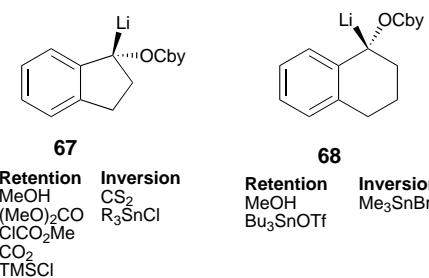
Schema 28. Stereodivergente elektrophile Substitution der konfigurativ stabilen tertiären Benzylolithium-Verbindung **62**.

Das gleiche Verhalten wurde von Hammerschmidt und Hanninger für **65** beobachtet, das anstelle der Carbamat- eine Triisopropylbenzoatgruppe als dirigierende Gruppe aufweist.^[71] Die absolute Konfiguration des stannylierten Intermediats wurde hier kristallographisch bestimmt und in der Tat tritt bei der Stannylierung eine Inversion ein.^[69] Dieses Prinzip wurde auf die cyclischen Benzylolithium-Intermediate **66a/b** ausgedehnt, die aus Tetralol und Indanol erhalten wurden (Schema 29).^[72] Die eingesetzten Carbamatderivate **67** und **68** weisen im Vergleich zu den entsprechenden Estern eine größere konfigurative Stabilität auf.^[72, 73] Die Reaktion zwischen Diisopropylcarbamat und Elektrophilen verläuft im Allgemeinen unter Erhalt der Konfiguration, mit Trimethylzinnbromid wird allerdings wieder das invertierte Produkt erhalten. Bemerkenswerterweise bleibt aber bei der Umsetzung mit Tributylzinntriflat die Konfiguration erhalten



Schema 29. Benzylische α -Oxy-Organolithium-Reagentien.

(Schema 30). Lithiierte α -Alkoxy-Verbindungen, insbesondere solche mit Dipolstabilisierung, zählen zu den am häufigsten eingesetzten Organolithium-Reagentien. Es ist daher nicht überraschend, dass zahlreiche asymmetrische Reaktionen mit



Schema 30. Stereodivergente elektrophile Substitution der Carbamatderivate **67** und **68**.

diesen Reagentien entwickelt wurden. Konfigurativ stabile α -Alkoxy-Verbindungen wurden früher meistens durch Sn/Li-Austausch Enantiomeren-angereicherter Stannane hergestellt, während man jetzt oft die (-)-Spartein-vermittelte Deprotonierung von Alkylcarbamaten nutzt, beides sind allgemein anwendbare und sehr leistungsfähige Verfahren. Sogar Intermediate mit geringer oder fehlender konfigurativer Stabilität wie Allyl- und Benzyllithium-Verbindungen reagieren hochselektiv, oft durch eine dynamische Racematspaltung.

3.3. α -Amino-substituierte Organolithium-Verbindungen

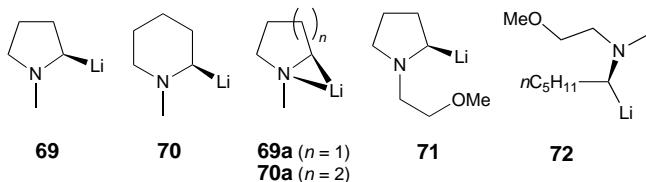
Chirale α -Aminocarbanionen sind wegen ihrer Anwendbarkeit in stereoselektiven Synthesen von natürlichen und nichtnatürlichen Aminosäuren und Alkaloiden von hohem präparativem Wert.^[74–76] α -Amino-Organolithium-Verbindungen werden am häufigsten durch Sn/Li-Austausch, nach der Methode von Peterson und Ward zur Synthese von Dialkylaminomethylolithium, hergestellt.^[77, 78] Allerdings ist die Herstellung sekundärer Organolithium-Verbindungen auf diesem Weg oft schwierig, daher weiß man wenig über die konfigurative Stabilität chiraler acyclischer α -Amino-Organolithium-Verbindungen, die nicht Dipol-stabilisiert oder chelatisiert sind.^[79–82]

3.3.1. Nicht Dipol-stabilisierte Verbindungen

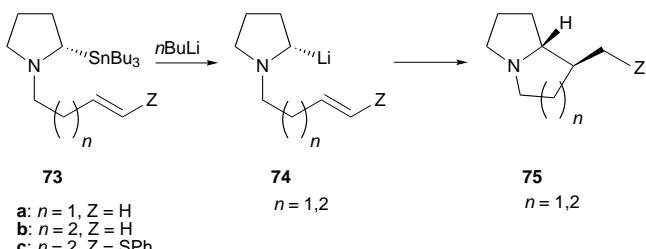
Die cyclischen nicht stabilisierten Organolithium-Verbindungen 2-Lithio-*N*-methylpyrrolidin **69** und 2-Lithio-*N*-me-

thylpiperidin **70** wurden aus den entsprechenden Enantiomeren-angereicherten Organostannanen erhalten.^[83] Beide sind bei -40°C mindestens 45 Minuten konfigurativ stabil, bei -20°C nimmt die enantiomere Reinheit aber signifikant ab. **71**, das eine potentielle interne Koordinationsstelle aufweist, ist konfigurativ weniger stabil als **69**, obwohl **71** stabiler als das acyclische Analogon **72** (Schema 31) ist. Die größere Stabilität von **69** wurde der Struktur **69a** zugeschrieben. Aus NMR-Untersuchungen weiß man, dass **69** in Lösung als Dimer vorliegt, während **70** monomer bleibt. Die Existenz von **69a** wurde anhand der ^{15}N - ^6Li -Kopplung in den NMR-Spektren bewiesen.^[11] Während die konformativ starre Struktur in **69a** zu einer höheren Racemisierungsbarriere führt, erleichtert die Anwesenheit einer koordinierenden Methoxygruppe in **71** die Epimerisierung, vermutlich über einen Conducted-Tour-Mechanismus.^[84] Eine Beschleunigung der Epimerisierung durch eine intramolekulare koordinierende Gruppe ist bei mehreren Dipol-stabilisierten Organolithium-Intermediaten nachgewiesen worden. Die Reaktionen von **69** und **70** mit Alkyhalogeniden verlaufen unter Konfigurationsumkehr, während mit Carbonyl-haltigen Elektrophilen Retention eintritt.^[85]

In der Literatur wurde beschrieben, dass die konfigurative Stabilität acyclischer α -Amino-Organolithium-Reagentien auch durch Chelatisierung erhöht werden kann.^[81] Das Enantiomeren-angereicherte Intermediat **72** ist bei -95°C in THF konfigurativ stabil. Bei höheren Temperaturen allerdings oder in Gegenwart chelatisierender Lösungsmittel wie DME nimmt die enantiomere Reinheit deutlich ab. Der Einfluss des Verhältnisses der Geschwindigkeit der elektrophilen Substitution und der Konfigurationsumkehr wird bei der anionischen Cyclisierung in Schema 32 besonders deutlich. Die Lithio-Destannylierung des Enantiomeren-angereicherten Organostannans **73a** (94 % ee) und die anschließende Cyclisierung lieferte unter vollständiger Retention in hoher Ausbeute das [5,5]-Ringsystem **75a**.^[86] Im Unterschied dazu verlief die Cyclisierung der Organolithium-Verbindung an der Pentenyl-Seitenkette ($n=2$) mit niedrigerer Stereoselektivität.^[87] Die Geschwindigkeit der Cyclisierung zum Sechsring



Schema 31. Auf konfigurative Stabilität untersuchte α -Lithioamine.

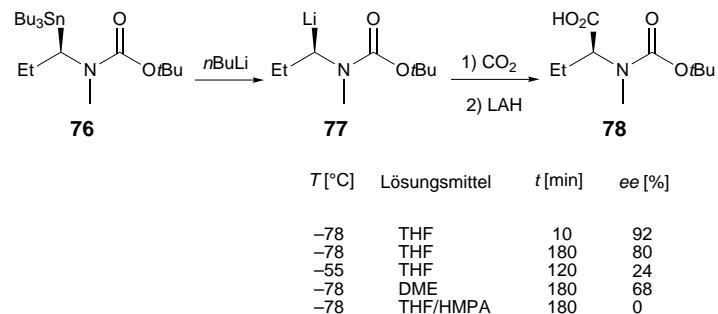


Schema 32. Stereoselektive Cyclisierung eines chiralen α -Lithioamins.

war etwa 16mal niedriger als die zum Fünfring. Dadurch wird die Substitution ähnlich langsam wie die Racemisierung. Die Einführung einer Anion-stabilisierenden Thiophenylgruppe in **73c** erhöht die Cyclisierungsgeschwindigkeit, das bicyclische Produkt wurde in guter enantiomerer Reinheit (72 % ee) erhalten.^[87]

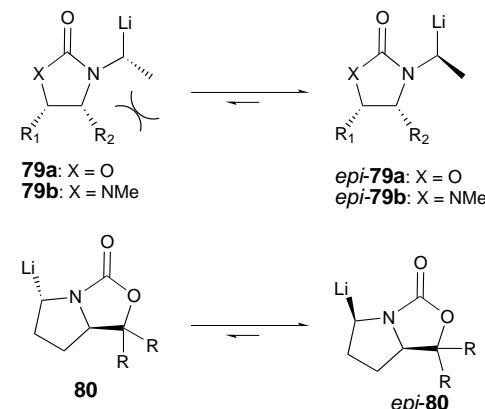
3.3.2. Dipol-stabilisierte Verbindungen

Eine Dipol-Stabilisierung des lithiierten Intermediats wirkt sich deutlich auf die konfigurative Stabilität aus. Der Sn/Li-Austausch von **76** liefert **77**, das bei -78°C eingeschränkt konfigurativ stabil ist.^[88] Bei höheren Temperaturen oder der Anwesenheit koordinierender Lösungsmittel wie DME oder HMPA nimmt die konfigurative Stabilität weiter ab (Schema 33).



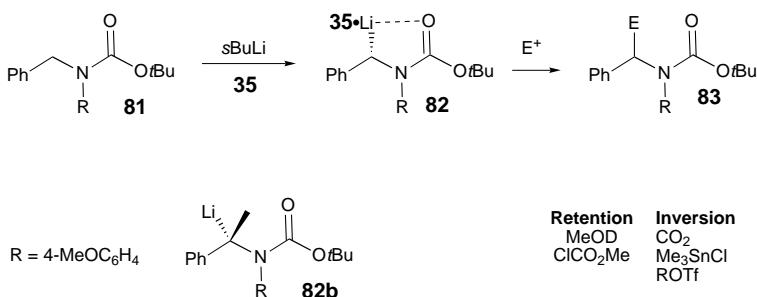
Schema 33. Konfigurative Stabilität des acyclischen, Dipol-stabilisierten α -Lithioamins **77**.

In Untersuchungen ähnlicher Diastereomere wurden ebenfalls Anzeichen für die konfigurative Stabilität Dipol-stabilisierter Intermediate erhalten.^[80, 89] Die lithiierten Heterocyclen **79a/b** und **80** epimerisieren bei -78°C schnell zu Diastereomeren, die konfigurativ stabiler sind (Schema 34). Die raschere Epimerisierung der Carbamate wurde der niedrigeren Koordinationsfähigkeit des Carbamat-Sauerstoffatoms relativ zum Harnstoff-Sauerstoffatom zugeschrieben. Die Dissoziation des Lithiumions vom Heteroatom ist offensichtlich relevant für die Inversion.^[79, 80] Die Organolithium-Intermediate wurden auch hier durch Sn/Li-Austausch aus geeigneten Organostannan-Vorstufen gewonnen.



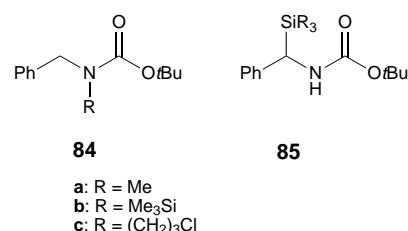
Schema 34. Epimerisierung von diastereomeren α -Lithioaminen.

Das benzylische Intermediat **82** ist in Gegenwart von $(-)$ -Spartein konfigurativ stabil, bei Anwesenheit von TMEDA oder Abwesenheit chelatisierender Diamine aber labil.^[90, 91] Der $(-)$ -Spartein/Intermediat-Komplex liegt nach NMRspektroskopischen Befunden monomer vor, wobei das Lithiumion sowohl an den Carbamatrest als auch an $(-)$ -Spartein koordiniert.^[90] Im modifizierten Hoffmann-Test mit Methyltriflat als Elektrophil war der hauptsächlich vorhandene diastereomere Komplex bezüglich einer Methylierung geringfügig reaktiver. **82** reagiert mit Acylhalogeniden unter Erhalt der Konfiguration, während mit Alkyltriflaten Inversion eintritt (Schema 35). Weil Stannyllchloride unter Inversion reagieren, der Sn/Li-Austausch aber unter Konfigurationserhalt abläuft, können beide Produktenantiomere erhalten werden. Die entsprechende tertiäre Organolithium-Verbindung **82b** ist in Gegenwart von TMEDA konfigurativ stabil und reagiert wie **82** in elektrophilen Substitutionen stereodivergent.



Schema 35. Stereodivergente $(-)$ -Spartein-vermittelte Lithiierung und Substitution von **82**.

Bei der Lithiierung und Substitution von **84a** folgt der asymmetrischen Deprotonierung die Racemisierung, anschließend fällt diastereoselektiv ein einziger $(-)$ -Spartein-Komplex aus.^[92] Das lithiierte Intermediat ist bei Anwesenheit von TMEDA konfigurativ labil, die Stabilität in Gegenwart von $(-)$ -Spartein wurde nicht bestimmt. Auch die intramolekulare Cyclisierung von **84c** verläuft über eine asymmetrische Deprotonierung, was anhand von Sn/Li-Austausch- und Isotopenexperimenten nachgewiesen wurde.^[93] Der Lithiierung des verwandten *N*-Silyl-*N*-Boc-benzylamins **84b** ($\text{Boc} = \text{tert}$ -Butoxycarbonyl) mit $n\text{BuLi}/(-)$ -Spartein schließt sich eine anionische Umlagerung an, bei der das Benzylsilan **85** mit mäßiger Enantioselektivität gebildet wird (Schema 36).^[94] Beak et al. haben die Lithiierung und Substitution des Cinnamylamin-Derivats **86** beschrieben.^[31, 95, 96] Die Umsetzung von **86** mit $n\text{BuLi}$ in Gegenwart von $(-)$ -

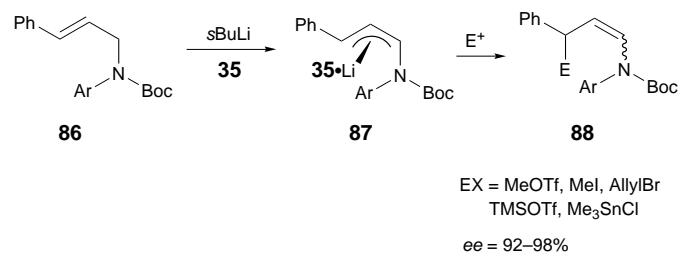


Schema 36. Die Benzylamin-Derivate **84** und **85**, die stereoselektiv lithiiert und substituiert werden können.

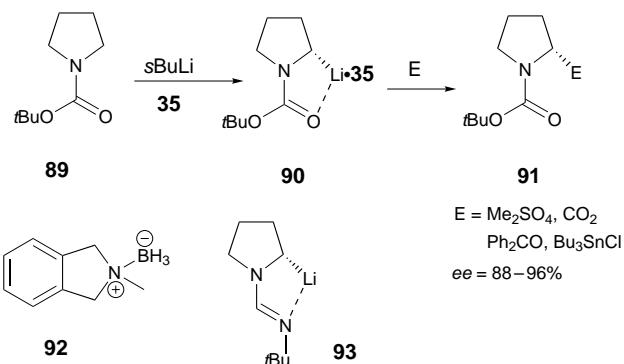
Spartein und anschließende elektrophile Substitution liefern in guter enantiomerer Reinheit **88** (Schema 37). Als Hauptintermediat wurde in NMR- und Festkörperuntersuchungen *endo*-*syn*-*anti*-**87** nachgewiesen.^[97] Unter den Standardreaktionsbedingungen der Lithiierung und elektrophilen Substitution bei -78°C fand hauptsächlich eine asymmetrische Deprotonierung unter Bildung eines konfigurativ stabilen Intermediats statt. Wurde die Reaktionsfolge dagegen bei -25°C durchgeführt, tritt sowohl eine dynamische kinetische als auch thermodynamische Racematspaltung auf.^[31] Die Enantiomere der Produkte sind durch invertive Substitution des enantiomeren Organolithium-Intermediats bzw. durch retentiven Sn/Li-Austausch des Enantiomeren-angereicherter Organostannans zugänglich.

Die Lithiierung von *N*-Boc-pyrrolidin **89** in Gegenwart von $(-)$ -Spartein gefolgt von einer elektrophilen Substitution liefert in guter enantiomerer Reinheit 2-substituierte Pyrrolidine **91**.^[98, 99] Deuteriumsubstitutions- und Sn/Li-Austausch-

Experimente zeigten, dass der für die Stereochemie entscheidende Schritt die Bildung des konfigurativ stabilen Intermediats **90** ist. Die enantioselektive Deprotonierung und Substitution des verwandten Isoindolin-Boran-Komplexes **92** wurde ebenfalls beschrieben (Schema 38).^[100] Die konfigurative Stabilität von **90** und ähnlicher Organolithium-Intermediate hängt von der Art und Geometrie der Dipol-stabilisierenden Gruppe ab. Meyers und Elworthy haben die konfigurative Stabilität von **90** mit Formamidin-Derivaten **93** verglichen, letztere sind konfigurativ stabiler.^[101] Dieser Unterschied beruht wohl auf der besseren Koordinationsfähigkeit des Sauerstoffatoms im Vergleich zum Stickstoffatom, die einen invertiven Conducted-Tour-Mechanismus erleichtert.



Schema 37. Enantioselektive Lithiierung und Substitution des Cinnamylamin-Derivats **86**.



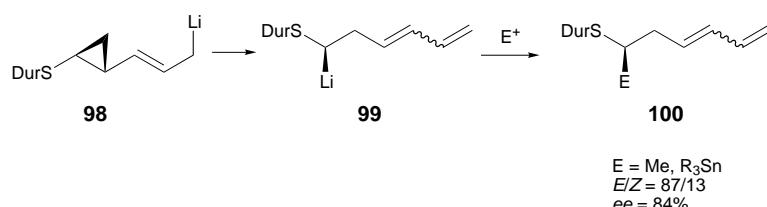
Schema 38. Enantioselektive Lithiierung und Substitution von Pyrrolidin-Derivaten.

3.4. Schwefel-haltige Verbindungen

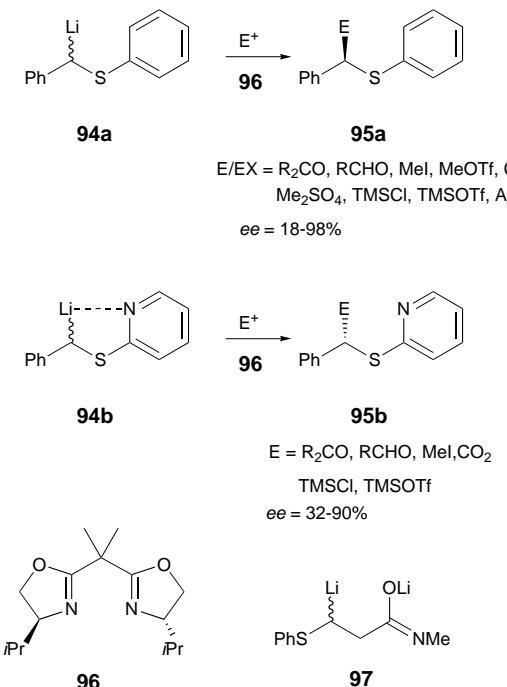
α -Lithiosulfide sind wegen der Nützlichkeit lithierter Dithiane als Acylanion-Äquivalente intensiv untersucht worden. Bei diesen α -Lithiosulfiden sind neuartige Mechanismen der Konfigurationsumkehr gefunden worden, die auf der $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung mit dem Schwefelatom beruhen. Über zahlreiche diastereoselektive Reaktionen von α -Lithiosulfiden ist berichtet worden, und wir verweisen interessierte Leser auf frühere Übersichten.^[102, 103] Auch hoch enantioselektive Reaktionssequenzen, die aus einer Lithiierung und Substitution von α -Lithiosulfiden bestehen, sind bekannt. Die benzylische α -Thio-Organolithium-Verbindung **94** wird in Gegenwart des Bisoxazolins **96** enantioselektiv lithiert und substituiert.^[104, 105] Im Hoffmann-Test war die Organolithium-Verbindung unabhängig von der Anwesenheit von TMEDA konfigurativ labil.^[70] Die Labilität von **94a** in Gegenwart des chiralen Liganden wurde in einem modifizierten Hoffmann-Test untersucht.^[104] Sowohl mit 0.2 Äquivalenten als auch mit einem Überschuss von Benzophenon wurde das Produkt von **94a** mit einem *ee* von 92 % erhalten, vermutlich durch eine dynamische kinetische Racematspaltung. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese erwies sich das Verhältnis der Produktenantiomere als hoch Elektrophil-abhängig (Schema 39). Wurde die gleiche Reaktionsfolge mit dem Pyridyl-Analogon **94b** durchgeführt, wurden ganz andere Ergebnisse erhalten.^[105] Die absolute Konfiguration der Thiopyridyl-Substitutionsprodukte war entgegengesetzt zu denen der Thiophenyl-Produkte. Weiterhin wurde die höchste enantiomere Reinheit nach einer „Aufwärm-Abkühl-Sequenz“ erhalten. Das ist ein Hinweis auf eine dynamische thermodynamische Racematspaltung, was in

einem modifizierten Hoffmann-Test auch bestätigt werden konnte.

Aufgrund von Molecular-Modelling-Untersuchungen wurde für **94a** eine elektrophile Substitution unter Retention und für **94b** ein invertiver Prozess vorgeschlagen. Die gleichzeitige Koordination des Lithiumions durch das Pyridyl-Stickstoffatom und den chelatisierenden Liganden blockiert vermutlich die Vorderseite von **94b**. Andererseits ist im Carbanion von **94a** die Rückseite wegen der *anti*-Orientierung der Thiophenylgruppe relativ zur Kohlenstoff-Lithium-Bindung abgeschirmt, die für eine maximale $n\text{-}\sigma^*$ -Überlappung notwendig ist. Enantiomeren-angereicherte α -Lithiosulfide sind auch durch die Retro-Carbolithierung einer Cyclopropylgruppe erhalten worden.^[106] Das lithiierte Intermediat **99** kann mit Methyliodid oder Stannylierungsmitteln abgefangen werden, es entstehen Produkte (**100**), bei denen die Konfiguration erhalten bleibt (Schema 40, Dur = 2,3,5,6-Tetramethylphenyl). Die Ringöffnung erfolgt unter Retention, das entstehende lithiierte Intermediat ist bei -105°C konfigurativ stabil, racemisiert aber bei -78°C mit einer Halbwertszeit von 90 Minuten. Dies entspricht einer Inversionsbarriere von $13.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ähnlich derjenigen anderer lithierter Durylsulfide.^[21]



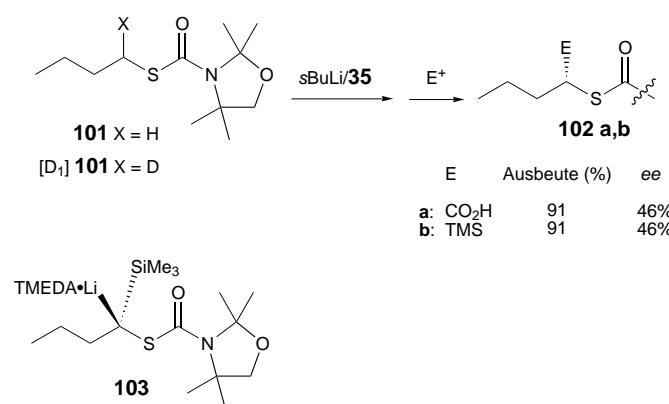
Schema 40. Bildung einer konfigurativ stabilen α -Thio-Organolithium-Verbindung durch die Öffnung eines Cyclopropanringes.



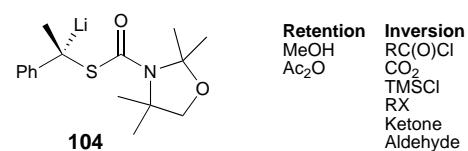
Schema 39. Enantioselektive Substitution der α -Lithiophenyl- und -pyridylsulfide **94a**, **94b** und **97**.

Die enantioselektive Lithiierung und Substitution des Thiocarbamats **101** liefert Produkte mit mäßiger enantiomerer Reinheit.^[107] Bei der Umsetzung von **101** mit $s\text{BuLi/35}$ und der anschließenden Reaktion mit Kohlendioxid oder TMSCl entstehen **102a** oder **102b** in exzellenter Ausbeute, aber mäßiger Enantioselektivität. Die Umsetzung von $[\text{D}_1]\text{101}$ mit TMSCl unter den gleichen Bedingungen liefert $[\text{D}_1]\text{102b}$, wobei die Deuterierung vollständig erhalten bleibt und der Enantiomerenüberschuss 34 % beträgt. Dies weist auf eine fehlende Stereoselektivität bei der Deprotonierung hin. Das konfigurative Verhalten des sekundären lithiierten Intermediats ist unbekannt. Das verwandte tertiäre lithiierte Carbamat **103** ist bei -78°C konfigurativ stabil (Schema 41).^[108]

Die tertiäre benzylische Verbindung **104**, die bei der Deprotonierung von Enantiomeren-angereichertem Thiocarbamat entsteht, ist bei -78°C und sogar bis zu zehn Minuten bei 0°C konfigurativ stabil.^[108] Die Reaktion der Organolithium-Verbindung mit Methanol und Säureanhydriden erfolgt unter Erhalt der Konfiguration, während mit Acylchloriden, Aldehyden, Ketonen, Alkylierungsmitteln, Kohlendioxid und TMSCl die Produkte einer Substitution unter Inversion erhalten wurden (Schema 42).^[109] Das Allyldilithio-Intermediat **106**, zugänglich durch Deprotonierung von Enantiomeren-angereichertem **105**, weist eine interessante,

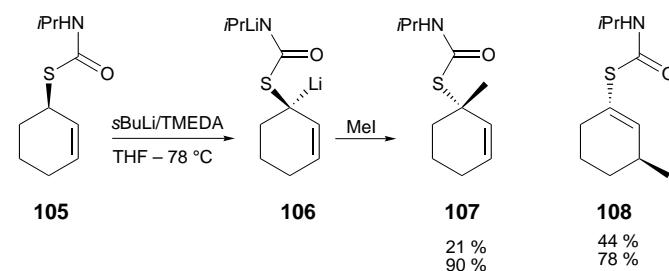


Schema 41. Enantioselektive Lithiierung und Substitution von α -Thiocarbamaten.



Schema 42. Stereodivergente Substitution des konfigurativ stabilen lithiierten Thiocarbamats 104.

lösungsmittelabhängige konfigurative Stabilität auf.^[110] In Diethylether und Toluol tritt bei -78°C Racemisierung ein, in THF ist die Organolithium-Verbindung bei der gleichen Temperatur 4.5 Stunden stabil. Die Methylierung verläuft nicht vollständig regioselektiv, es werden α - und γ -Substitutionsprodukte aus einer invertiven bzw. *anti*-S_E-Alkylierung erhalten. Vermutlich ist die Drehung um die Kohlenstoff-Schwefel-Bindung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Analog zu anderen α -Lithiosulfiden, die detailliert NMR-spektroskopisch untersucht wurden, ist die konfigurative Stabilität unter den Bedingungen am größten, die die Bildung von Ionenpaaren begünstigen (Schema 43).

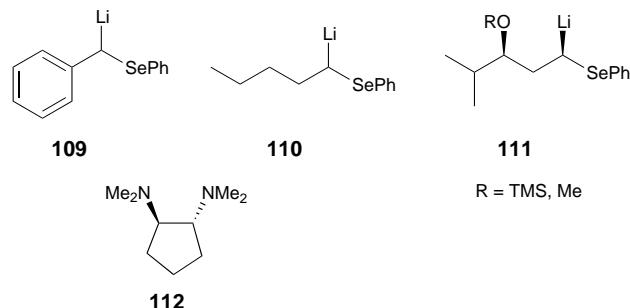


Schema 43. Lithiierung und Substitution des chiralen Allylthiocarbamats 105.

Trotz der verbreiteten Anwendung diastereomerer α -Thio-Organolithium-Reagentien als Sonden für konfigurative Stabilität und Inversion gab es bis vor kurzem nur sehr wenige präparative Anwendungen Enantiomeren-angereicherter α -Lithiosulfide. Die durch chirale Liganden vermittelte Lithiierung und Substitution von α -Lithioether und -thiocarbamaten zeigen das Potential dieser Reagentien für stereoselektive Transformationen, weitere Fortschritte bei der Entwicklung und Anwendung chiraler α -Lithiosulfide sind zu erwarten.

3.5. Selen-haltige Verbindungen

Bei der Untersuchung der konfigurativen Stabilität chiraler acyclischer Selenide im Hoffmann-Test sind uneinheitliche Ergebnisse erhalten worden.^[9, 25] Die Benzyllithium-Verbindung **109** invertiert schneller als sie bei -78°C in THF mit Aldehyden reagiert, die Alkyllithium-Verbindung **110** ist dagegen in einer Mischung aus THF und Diethylether bei -105°C konfigurativ stabil (Schema 44). **111** isomerisiert bei -78°C rasch zu einem 9:1-Verhältnis von Diastereomeren, bei niedrigeren Temperaturen (-100°C) ist die Epimerisierung ähnlich schnell wie die elektrophile Substitution.^[111]



Schema 44. Auf konfigurative Stabilität untersuchte α -Lithioselenide.

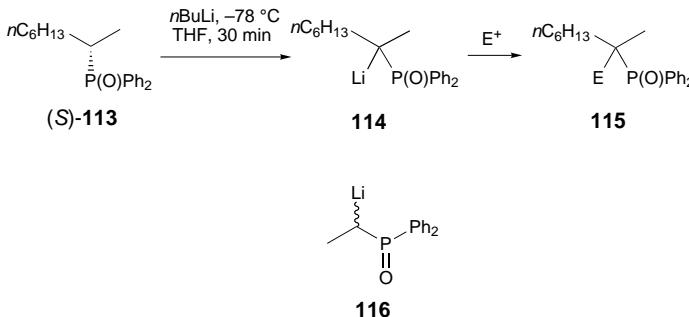
Obwohl die Organolithium-Verbindung **24** (Schema 13) konfigurativ labil ist, begünstigt die Anwesenheit des chiralen Diaminliganden **112** die Einstellung eines 9:1-Verhältnisses diastereomerer Komplexe, die schneller mit Elektrophilen reagieren als invertieren. Konkurrenzexperimente ergaben, dass unkomplexiertes **24** noch schneller reagiert als jeder der beiden diastereomeren Komplexe.^[112] Die Komplexierung von **24** mit Cyclohexyldiamin **25** führte andererseits zu einem 7:3-Verhältnis der diastereomeren Komplexe, die schneller mit Elektrophilen reagierten als die unkomplexierte Verbindung. Die Reaktivität von Organolithium-Verbindungen kann also mit externen Liganden moduliert werden.

3.6. Phosphor-haltige Verbindungen

Phosphor-stabilisierte Organolithium-Verbindungen sind wegen ihrer möglichen Anwendung bei der stereoselektiven Herstellung von Alkenen sowie in anderen asymmetrischen Synthesen von großem Interesse.^[113, 114] Untersuchungen der Struktur und des Reaktionsmechanismus zeigen, dass das Lithiumion in den meisten α -Lithiophosphonaten, α -Lithiophosphonamiden und α -Lithiothiophosphonamiden nicht in Kontakt mit dem Kohlenstoffatom steht.^[115-119] NMR-spektroskopisch und röntgenstrukturanalytisch sind nur wenige Beispiele nachgewiesen worden, in denen es einen solchen Kohlenstoff/Lithium-Kontakt gibt.^[120, 121] Im Allgemeinen sind diese Carbanionen nahezu planar gebaut und für das Kohlenstoffatom wird formal eine sp^2 -Hybridisierung angenommen.^[118, 122]

O'Brien und Warren untersuchten die konfigurative Stabilität Enantiomeren-angereicherter Phosphinoxide. Die Umsetzung von (*S*)-**113** (95 % ee) mit *n*BuLi oder LDA (LDA =

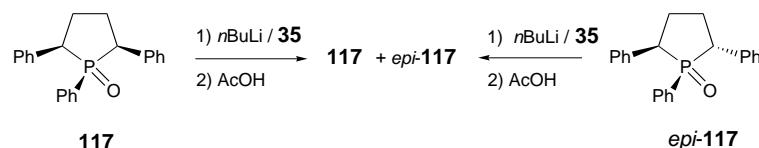
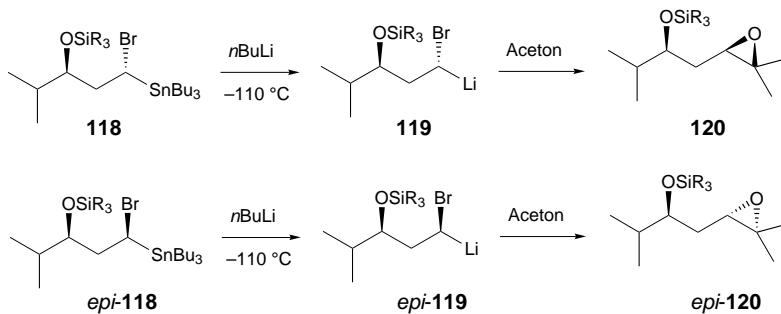
Lithiumdiisopropylamid) und anschließend mit Elektrophilen liefert **115** als Racemat, sogar wenn TMSCl als internes Elektrophil eingesetzt wird.^[123] Im Hoffmann-Test mit dem Reetz-Aldehyd als Elektrophil und **116** erwies sich das lithiierte Intermediat als unter den Reaktionsbedingungen konfigurativ labil (Schema 45).^[124] Das α -Lithioderivat von 1,2,5-Triphenylphospholane **117** ist in Gegenwart von $(-)$ -Spartein konfigurativ stabil.^[125] Wird **117** mit $n\text{BuLi}/(-)$ -Spartein umgesetzt und das Produkt anschließend mit Essigsäure behandelt, entsteht ein Gemisch aus **117** und *epi*-**117** in einem Verhältnis von 1:2, wobei der Enantiomerenüberschuss bei letzterem 45% betrug. Wurde *epi*-**117** als Ausgangsmaterial eingesetzt, wurden die Produkte in einem Verhältnis > 99:1 erhalten, und das Produkt *epi*-**117** war racemisch. Die unterschiedlichen Stereoselektivitäten von **117** und *epi*-**117** weisen auf die konfigurative Stabilität des Organolithium-Intermediats hin.^[126] Die Diastereoselektivität der Reaktion und die faciale Selektivität in der elektrophilen Substitution war vom Protonierungsmittel abhängig (Schema 46).

Schema 45. Konfigurativ labile enantiomere α -Lithiophosphonoxide.

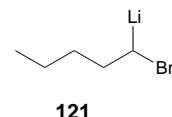
nis von 1:2, wobei der Enantiomerenüberschuss bei letzterem 45% betrug. Wurde *epi*-**117** als Ausgangsmaterial eingesetzt, wurden die Produkte in einem Verhältnis > 99:1 erhalten, und das Produkt *epi*-**117** war racemisch. Die unterschiedlichen Stereoselektivitäten von **117** und *epi*-**117** weisen auf die konfigurative Stabilität des Organolithium-Intermediats hin.^[126] Die Diastereoselektivität der Reaktion und die faciale Selektivität in der elektrophilen Substitution war vom Protonierungsmittel abhängig (Schema 46).

3.7. Halogen-haltige Verbindungen

α -Halogen-Organolithium-Reagentien, nützliche Intermediate zur Synthese von Epoxiden und Cyclopropanen, werden gewöhnlich durch Li/Sn- oder Li/Halogen-Austausch gewonnen.^[127–131] **119** und *epi*-**119** wurden auf erstem Weg erhalten und lieferten nach der Umsetzung mit Aceton diastereomere Epoxide. Die epimeren Intermediate sind also unter den Reaktionsbedingungen konfigurativ stabil (Schema 47), was für präparative Zwecke sehr nützlich sein kann.^[132] Dies stimmt mit den Ergebnissen eines modifizierten Hoffmann-

Schema 46. Werden nach der Lithiierung von **117** und *epi*-**117** die entstandenen α -Lithiophosphonoxide mit Essigsäure umgesetzt, erhält man wieder ein Gemisch der Epimere.Schema 47. Konfigurativ stabile diastereomere α -Halogen-Organolithium-Verbindungen.

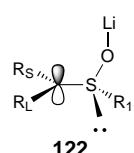
Tests überein.^[133] Auch Dibromid-haltige Vorstufen reagieren beim Li/Halogen-Austausch diastereoselektiv und führen zu Stereoisomer-angereicherten Intermediaten. Enantiomere α -Halogenlithium-Reagentien sind nur selten untersucht worden. Mit racemischem α -Bromalkyllithium **121**, gewonnen durch Li/Halogen-Austausch des Dibromids, wurde ein Hoffmann-Test durchgeführt.^[25] Die Addition von **121** (Schema 48) an den Reetz-Aldehyd war schneller als die Konfigurationsumkehr. Die konfigurative Stabilität bei -110°C scheint also nutzbar zu sein, daher werden α -Halogen-Organolithium-Verbindungen zukünftig wohl häufiger in stereoselektiven Synthesen eingesetzt werden.

Schema 48. Mit dem Hoffmann-Test untersuchte chirale α -Brom-Organolithium-Verbindungen.

4. Die Stereochemie der elektrophilen Substitution

Die vorangehenden Abschnitte verdeutlichen die Vielfalt der Organolithium-Verbindungen, die in Reaktionsfolgen aus Lithiierung und Substitution hoch stereoselektiv reagieren. Die konfigurative Stabilität der lithiierten Intermediaten ist sehr unterschiedlich, es ist aber offensichtlich, dass die konfigurative Stabilität keine Voraussetzung für hohe Stereoselektivität bei der Substitution ist, weil Produkte mit hoher enantiomeren Reinheit auch durch eine dynamische kinetische Racematspaltung erhalten werden können. Besonders bemerkenswert ist die Häufigkeit invertiver und stereodivergenter elektrophiler Substitutionen sowohl bei konfigurativ labilen als auch konfigurativ stabilen Organolithium-Verbindungen.

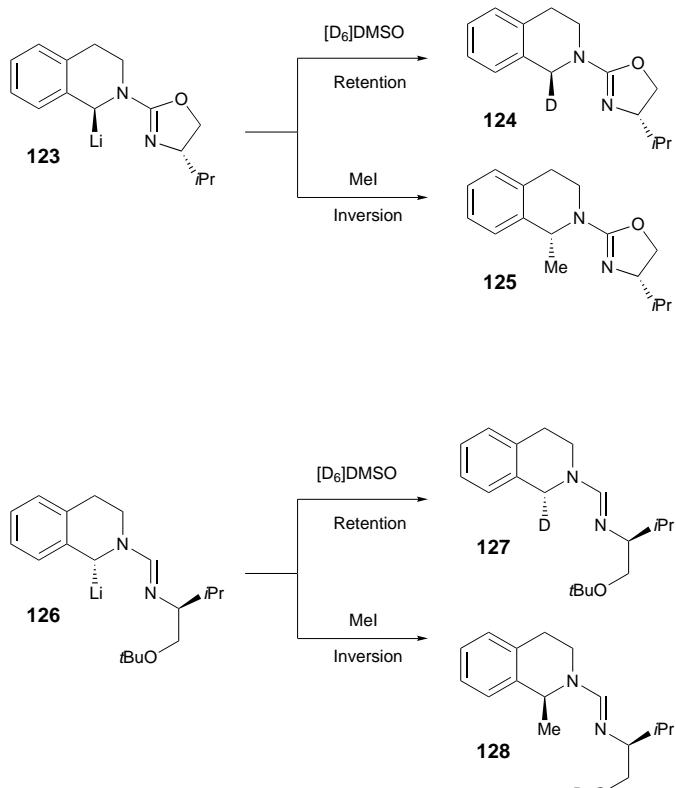
Eine vom Elektrophil abhängige Stereochemie tritt bei Substitutionen einer Vielfalt diastereomerer Organolithium-Intermediaten auf, vor allem bei lithiierten Sulfoxiden.^[134] α -Lithiosulfoxide neigen bei elektrophilen Substitutionen zur Bildung von Produkten, in denen das eintretende Elektrophil *syn* zum Sulfoxidsauerstoffatom steht, wenn das angreifende Reagens eine elektrofuge Gruppe hat, die an das Lithiumatom koordinieren kann. Die Zugabe von Lithiumsalzen oder anderen Lewis-Säuren beeinträchtigt diese Selektivität, vermutlich weil die koordinative Umgebung der Organolithium-Verbindung oder der elektrofugen Gruppe sich verändert.^[135–138] Kristallographische und



Schema 49. Struktur von planaren α -Lithiosulfoxiden, die stereodivergent elektrophil substituiert werden können.

spektroskopische Daten lassen vermuten, dass α -Lithiosulfoxide am besten mit der Struktur **122** beschrieben werden.^[103] Elektrofuge Gruppen, die an das Lithiumatom koordinieren können, geben das Elektrophil wohl an die Oberseite ab, während alle anderen wohl an der Unterseite reagieren. Große Gruppen R¹ vergrößern die sterische Hinderung bezüglich der Alkylierung an der Unterseite, wodurch die Stereo-selektivität abnimmt (Schema 49).

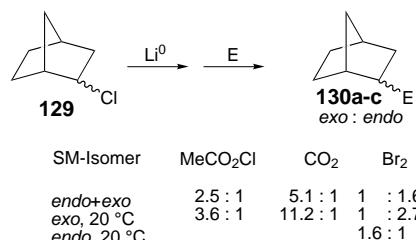
Die Stereochemie von Deuterierungen mit [D₆]DMSO ist mit der Koordination des Lithiumatoms an eine Sulfoxidgruppe erklärt worden. In den Alkylierungen der α -Lithiotetrahydroisochinolin-Derivate **123** und **126** fanden Meyers/Dickman und Gawley unabhängig voneinander, dass die Stereoselektivität bei der Deuterierung mit [D₆]DMSO gerade umgekehrt als bei der Alkylierung mit Methyliodid ist (Schema 50).^[139, 140] Die Retention tritt vermutlich bei der Deuterierung durch eine Koordination des Sulfoxid-Sauerstoffatoms an das Lithiumion ein. Die Konfigurationen von **123** und **126** wurden aus anderen Untersuchungen gefolgert, bei denen die Selektivität der Deprotonierung untersucht wurde.



Schema 50. Diastereodivergente Substitution lithierter Tetrahydroisochinoline.

Dass Stereodivergenz durch Elektrophile verursacht werden kann, ist bereits seit den ersten Untersuchungen, Ende der 60er Jahre, über chirale Organolithium-Reagentien bekannt.^[141, 142] In einer Reihe von Experimenten wurde damals

die Abhängigkeit der Stereochemie der Lithiierung und Substitution von Norbornylchlorid **129** vom Elektrophil demonstriert.^[141] Die Substitution von 2-Norbornyllithium lieferte Produkte, deren *exo/endo*-Verhältnisse vom Elektrophil abhängig sind. Diese Verhältnisse sind unabhängig von der Stereochemie von **129**. Wurde die Organolithium-Verbindung aus dem *exo*-Chlorid bei 20 °C anstelle von 36 °C hergestellt, war die Selektivität höher. Die Reaktion von Brom mit der aus dem *endo*-Isomer bei 20 °C hergestellten Organolithium-Verbindung lieferte bemerkenswerterweise das *exo*-Bromid **130c** als Hauptprodukt (Schema 51). Unter



Schema 51. Diastereodivergente Substitution von Norbornyllithium.

der Annahme eines hauptsächlich unter Retention verlaufenden Li/Halogen-Austauschs bei 20 °C lassen sich diese Ergebnisse mit einer retentiven elektrophilen Substitution bei Kohlendioxid und Methylchlorformiat als Elektrophil und einer invertiven Substitution bei der Reaktion mit Brom deuten. Obwohl die konfigurative Stabilität von Norbornyllithium nicht gezielt untersucht wurde, weist die oben beschriebene Beobachtung eines von der Temperatur abhängigen Produktverhältnisses darauf hin, dass bei 20 °C oder darunter keine vollständige Gleichgewichtseinstellung erfolgt.

Trotz dieser schon länger bekannten Fakten war der retentive Verlauf der elektrophilen Substitution von Organolithium-Reagentien bis vor kurzem das gängige Modell. Zu einem großen Teil liegt dies sicher daran, dass es früher wenige Organolithium-Reagentien gab, deren absolute Konfiguration bekannt war. Der stereochemische Verlauf der elektrophilen Substitution war daher oft unklar. Da keine anderen experimentellen Befunde vorhanden waren, blieb die Annahme einer Retention die einfachste und stimmigste Erklärung der beobachteten Daten. Zwar wurden mit den elektrophilen Substitutionen der Allylcarbamate **55** und **56** (Schema 26) Beispiele für Inversionen entdeckt, da es aber schon Beweise für *anti*-S_E-Mechanismen gab, war das nicht außergewöhnlich. Die Elektrophil-abhängige stereodivergente Substitution der Benzylolithium-Verbindung **62** (Schema 28) lieferte dann das erste Beispiel für einen anomalen und nicht auf Allylverbindungen beschränkten Verlauf.

Tabelle 3 zeigt die Vielfalt der Strukturen der Organolithium-Reagentien, bei denen es hinreichende Informationen zur Konfiguration des lithiierten Intermediats gibt, sodass eine Hypothese zum stereochemischen Verlauf der Substitution aufgestellt werden konnte. Die Einträge Nr. 2, 3, 7–9, 11 und 17 zeigen tertiäre Organolithium-Verbindungen, die durch Deprotonierung Enantiomeren-angereicherter Vorstufen erhalten wurden. Die Konfigurationen wurden unter der

Tabelle 3. Konfigurativ definierte Organolithium-Intermediate mit stereodivergentem Verhalten bei Substitutionen.

Nr.	Lithiertes Intermediat	Elektrophil reagiert unter Retention	Elektrophil reagiert unter Inversion	Lit.
1		CO ₂ , ClCO ₂ Me, (MeO) ₂ CO, RCHO, R ¹ COR ²	RX (X = Cl, Br, I)	[85, 143]
2		Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	TiCl(NEt ₂) ₃ , Me ₃ SnCl	[144]
3		Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ , CO ₂ , ClCO ₂ Me, Bu ₃ SnCl		[144]
4		MeOTs (δ)	TMSCl, R ₃ SnCl, PivCl, CO ₂ , MeI (δ)	[32]
5		Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ , CO ₂ , R ₃ SnCl		[63]
6		MeOD, Michael-Acceptoren (δ), R ¹ COR ² , ClCO ₂ Me	Me ₃ SnCl, (α und δ), TMSOTf, CO ₂ , R-X, (X = Cl, Br, I)	[31]
7			MeI	[110]
8		MeOH, R ¹ COR ² , RCHO, (MeO) ₂ CO	HOAc, Me ₃ SnCl, RNCO, RCOCl, CO ₂ , R-X, (X = Cl, Br, I), CS ₂ , ClCO ₂ Me	[66, 67]
9		MeOH, (MeO) ₂ CO, Bu ₃ SnOTf, ClCO ₂ Me	Me ₃ SnBr, Bu ₃ SnCl, Bu ₃ SnBr, CS ₂	[73]
10		MeOH, ClCO ₂ Me	Me ₃ SnCl, CO ₂ , ROTf	[90]
11		MeOH, ClCO ₂ Me	Me ₃ SnCl, CO ₂ , ROTf	[90]
12		MeOH	ZnBr ₂	[145]

Tabelle 3. (Fortsetzung)

Nr.	Lithiertes Intermediat	Elektrophil reagiert unter Retention	Elektrophil reagiert unter Inversion	Lit.	
13			ROTs	RX	[43]
14				RCHO, ROTs, RX, Me ₃ SnCl, R ¹ COR ²	[43]
15			R ¹ COR ² , CO ₂ , MeI, TMSCl, TMSOTf		[105]
16			RX, TMSX, MeOD	Bu ₃ SnCl	[47]
17			MeOH, (RCO) ₂ O	RCOCl, CO ₂ , TMSCl, R-X, RCHO, R ¹ COR ²	[108, 109]

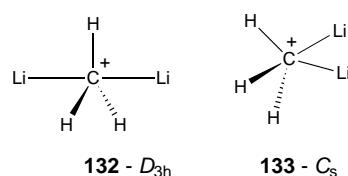
Annahme einer Deprotonierung unter Retention zugeordnet. Die Konfigurationen der Einträge 5 und 6 wurden mit der Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Die Konfigurationen der verbleibenden Organolithium-Verbindungen sind nicht ganz gesichert, in allen Fällen sprechen aber zusätzliche mechanistische Argumente für die aufgestellten Hypothesen. Mit wenigen Ausnahmen weisen die Organolithium-Reagentien Benzyl-, Allyl- oder Cinnamylgruppen auf, die zur Delokalisierung der negativen Ladung über mehrere Atome beitragen. Diese Intermediate sind gewöhnlich nicht ideal tetraedrisch gebaut, sondern verzerrt. Die Kristallstrukturen von **55** (Schema 26) und **87** (Schema 37) weisen darauf hin, dass das carbanionische Zentrum noch leicht pyramidal und nicht völlig planar ist.^[61, 97] Bei der Einebnung werden die sterischen Unterschiede zwischen der Vorder- und der Rückseite des Carbanions verringert, obwohl die Anwesenheit eines externen Liganden die Symmetrie stört.

Jenseits dieser einfachen Zusammenhänge lassen sich nur wenige klare Trends ausmachen. Bei den Organolithium-Reagentien, die sich bei Substitutionen invertiv oder stereodivergent verhalten, liefern die Reaktionen mit Alkyl- und Trialkylzinnhalogeniden stets Produkte einer Substitution unter Inversion. In dem Einzelfall, bei dem Tributylzinntriflat als Elektrophil eingesetzt wurde (Nr. 9), verlief die Reaktion allerdings unter Erhalt der Konfiguration. Offenbar ist auch bei der Stannylierung die Stereochemie von der nucleofugen Gruppe abhängig.^[72] Trotz dieser Anomalie laufen die Stannylierungen der meisten konfigurativ definierten Organolithium-Reagentien unter Erhalt der Konfiguration ab. Bei α -Lithiopyrrolidin- und -piperidin-Derivaten (Nr. 1) tritt keine

Delokalisierung auf. Gawley et al. schlugen vor, dass die invertive elektrophile Substitution eigentlich der Standardreaktionspfad von **69** und **70** (Schema 31) ist.^[143] Alkyhalogenide reagieren auf diese Weise, während Elektrophile, die an das Lithiumatom koordinieren können, Produkte unter Erhalt der Konfiguration liefern. Eine Substitution unter Retention ist bei Reaktionen mit Alkylierungsmitteln wohl nur dann konkurrenzfähig, wenn bei der Inversion ungünstige sterische Wechselwirkungen auftreten.

Eine Vielzahl von Argumenten ist bereits zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs der elektrophilen Substitution herangezogen worden. So wurden HOMO/LUMO-Wechselwirkungen als Grund für das Verhältnis zwischen Retention und Inversion bei Substitutionen der Benzyl-Verbindung **62** (Nr. 8, Schema 28) genannt.^[67] Eine alternative Erklärung wäre, dass die Einebnung von **62** zu einer zunehmenden Elektronendichte auf der Rückseite der C-Li-Bindung führt und so die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung auf der Rückseite mit einem angreifenden Elektrophil erhöht wird. Auch die invertive Substitution des Pyridylsulfids **94b** (Schema 39) kann ähnlich erklärt werden.^[105] Elektrophile mit tiefliegendem LUMO reagieren schnell unter Inversion mit dem Carbanion. Für Elektrophile, die nicht sehr Lewisbasisch sind und nicht an das Lithiumatom koordinieren können, wird ebenfalls eine Substitution unter Inversion angenommen. Elektrophile, die gut an ein Lithiumatom koordinieren können oder ein höherenergetisches LUMO aufweisen und langsam mit der Organolithium-Verbindung reagieren, setzen sich unter Retention um. Ähnliche Gründe sind für die Substitution der α -Aminobenzyllithium-Verbindung **82** (Nr. 10/11, Schema 35) und das an der Seitenkette lithiierte Benzamid **42** (Nr. 13, Schema 21) genannt worden.^[43, 90]

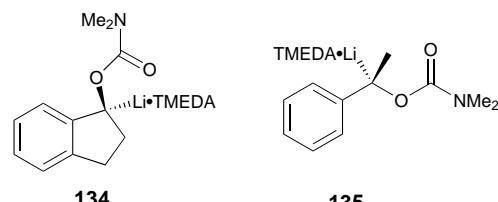
Es sind auch einige wenige Versuche zur theoretischen Klärung dieses Sachverhalts unternommen worden. Die Struktur von CH_3Li_2^+ wurde mit Ab-initio-Methoden berechnet. Demnach ist ein D_{3h} -symmetrisches Isomer **132** gegenüber einer C_s -symmetrischen Struktur **133** um 2.5 kcal mol⁻¹ begünstigt (Schema 52).^[146] Die Autoren der Studie merken



Schema 52. Berechnete Strukturen für CH_3Li_2^+ , die als Modell bei der elektrophilen Substitution unter Retention (**133**- C_s) bzw. Inversion (**133**- D_{3h}) dienen können.

an, dass eine D_{3h} -Struktur als potielles Modell für die invertive elektrophile Substitution dienen kann, und auch bei einer Konfigurationsumkehr innerhalb von Aggregaten unter Austausch des Lithiumatoms als Intermediat auftreten kann. Der stereochemische Verlauf der elektrophilen Substitution der Indanyl- und Benzyllithium-Verbindungen **134** und **135** ist mit Rechenprogrammen untersucht worden.^[73] Die Strukturen der lithiierten Intermediate im Grundzustand wurden

ermittelt und mit semiempirischen Verfahren optimiert. Die Summe der Bindungswinkel von **135** am lithiierten Kohlenstoffatom beträgt demnach 333.1° in Einklang mit der teilweisen Einebnung des Carbanions, bei einer völlig planaren Struktur beließe sich die Summe auf 360°. Die Summe der Winkel in **134** (323.8°) entspricht einem stärker tetraedrischen Bau (Schema 53). Die berechneten Energien für völlig planare Organolithium-Verbindungen, die mögliche Übergangszustände bei der invertiven Substitution sind, ergaben



Schema 53. Berechnete Strukturen planarer benzylischer Organolithium-Intermediate.

für **134** eine um 4.1 kcal mol⁻¹ höhere Barriere zur Planarität als für **135**. Mit diesen Resultaten lässt sich erklären, warum bei der Benzyllithium-Verbindung leichter eine Inversion eintritt als bei der Indanylolithium-Verbindung, aber nicht, warum die Inversion gegenüber der Retention generell bevorzugt wird.

All diese Erklärungen sind qualitativ begründet, erlauben aber nur ein nachträgliches Verständnis der Versuchsergebnisse. Es fehlt noch an einem Modell zur Vorhersage des stereochemischen Verlaufs elektrophiler Substitutionen. Beispielsweise reagiert das Elektrophil Methylchlorformiat in Abhängigkeit von der Organolithium-Verbindung teilweise unter Inversion, teilweise unter Erhalt der Konfiguration (Nr. 8 und 9). Eines der größten Hindernisse zum Verständnis der Natur der elektrophilen Substitution ist der Mangel an Informationen über die Struktur der Organolithium-Reagenzien. Nur zwei der Verbindungen in Tabelle 3 (Nr. 5 und 6) sind durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert worden.^[61, 97] Beide kristallisieren monomer gebunden an den voluminösen (–)Spartein-Liganden, der die *syn*-Seite der Organolithium-Verbindung wirksam blockiert. Verbindungen wie **69** und **70** (Nr. 1, Schema 31), bei denen die Substitution in Abwesenheit von Liganden stereodivergent verläuft, liegen wahrscheinlich als höher aggregierte Komplexe vor.^[143]

Diese Aggregation von Organolithium-Verbindungen kann den stereochemischen Verlauf der Reaktion beeinflussen. Eine D_{3h} -artige Anordnung der Lithiumatome, die durch Röntgenstrukturanalyse von Benzyllithium im Festkörper bestimmt wurde, mit einem Li-C-Li-Winkel von 168° legt nahe, dass die Organolithium-Verbindung leicht von beiden Seiten elektrophil substituiert werden kann.^[147] Obwohl eine Reaktion daher bei unimolekularer Betrachtung als invertiv erscheinen mag, ist es gut möglich, dass durch die Aggregation Lithiumatome auf beide Seiten des Carbanions gelangen können und ein Vierzentren-Übergangszustand entsteht, sodass Substitutionen dann sowohl unter Retention wie auch unter Inversion verlaufen können. Der große Winkel in Benzyllithium ist dabei eher die Ausnahme als die Regel, denn die meisten kristallographisch ermittelten Li-C-Li-Winkel sind deutlich kleiner. Für den stereochemischen Verlauf

der elektrophilen Substitution von Organolithium-Verbindungen kann also nicht generell von einer Retention ausgegangen werden. Bedenkt man diesen Hinweis, ist man gewappnet und weiß um die zwingende Notwendigkeit einer sorgfältigen Prüfung jedes Einzelfalls. Je mehr Verbindungen untersucht und Informationen über ihre Strukturen verfügbar werden, desto besser wird unser Verständnis der Faktoren werden, die entscheidend für den stereochemischen Verlauf der elektrophilen Substitution sind.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Wegen der großen Bedeutung von Organolithium-Reagenzien für Synthesen werden die Mechanismen stereoselektiver Reaktionen von Organolithium-Verbindungen auch künftig intensiv mit zahlreichen Methoden der physikalisch-organischen Chemie untersucht werden. Beispielsweise sind durch die Anwendung der NMR-Spektroskopie Daten zu thermodynamischen Parametern des Inversionsprozesses und zu den Strukturen von Organolithium-Schlüsselintermediaten in Lösung gewonnen worden. In vielen Fällen erhöhen Faktoren, die die Dissoziation des Lithiumions vom – dann carbanionischen – Kohlenstoffatom erleichtern wie polare Lösungsmittel, Additive oder interne Lewis-Basen die Geschwindigkeit der Epimerisierung. Dabei sind weder die Dissoziation des Lithiumions noch die Konfigurationsumkehr immer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt; das trifft besonders auf α -Lithiosulfide und einige Dipol-stabilisierte Carbanionen zu.

Weitere Daten wurden aus Untersuchungen der chemischen Reaktivität und mechanistischen Experimenten gewonnen. Der Hoffmann-Test auf der Basis der kinetischen Racematspaltung war von unschätzbarem Wert, weil er auch bei Reaktionen ohne hohe inhärente Stereoselektivität Informationen über die konfigurative Stabilität liefert. Der Test liefert Daten über die relativen Geschwindigkeiten der Epimerisierung und der Substitution. Ergänzend zum Hoffmann-Test können Sn/Li-Austausch- und Deuterium-Markierungsexperimente durchgeführt werden, mit denen Daten zur konfigurativen Stabilität sowie zum Mechanismus der Bildung des chiralen Organolithium-Intermediats erhalten werden. Die Untersuchungen machen ferner Aussagen über das Organolithium-Intermediat vor der Addition eines Elektrophils und spiegeln daher die konfigurative Stabilität auf der Zeitskala der Standardreaktionsbedingungen wieder, d. h. der Zeit, die die Organolithium-Verbindung bei der Lithiierung in der Reaktionsmischung vorhanden ist. Die konfigurative Stabilität hängt vom Lösungsmittel, der Temperatur, der Natur des benachbarten Heteroatoms, der intra- oder intermolekularen Koordination von Lewis-Basen und der eventuellen Konjugation mit einem π -System im Anion ab.

Ein anderer wichtiger Aspekt bei der Sequenz aus Lithiierung und Substitution ist die faciale Selektivität beim Angriff des Elektrophils. Elektrophil-abhängige Substitutionen unter Retention oder Inversion sind in zahlreichen Fällen nachgewiesen worden. Mit wenigen Ausnahmen ist das freie Elektronenpaar des Carbanions dabei mit einem π -System konjugiert. Über die Ursachen des beobachteten Trends ist verschiedentlich spekuliert worden. Der Mangel an Struktur-

informationen hat aber die systematische Erweiterung der Anwendungsbreite dieser Reaktionen erschwert. Nur in sehr wenigen Fällen existiert eine klare Struktur-Wirkungs-Beziehung beim stereochemischen Verhalten von Organolithium-Verbindungen. Das Lösungsmittel spielt eine wichtige Rolle für die konfigurative Stabilität, oft weil Lewis-basische Zentren zur Koordination des Lithiumions enthalten sind, das Lösungsmittel beeinflusst aber auch die Aggregation der Organolithium-Verbindung. Der Zusammenhang zwischen Aggregation und chemischem Verhalten ist für Organolithium-Reagenzien weniger gut bekannt als für Lithiumamide und, seit kurzem, lithiierte Alkine. Bei diesen Intermediaten sind beträchtliche Fortschritte bei der Korrelation der Strukturen in Lösung mit ihrem chemischen Verhalten gemacht worden.^[148–150]

Welche zukünftigen Möglichkeiten und Herausforderungen bietet dieses Gebiet? Wir glauben, dass die primäre Aufgabe die Entwicklung einer systematischen Struktur-Wirkungs-Beziehung für das stereochemische Verhalten von Organolithium-Verbindungen ist. Nur in wenigen Fällen wurden bisher Strukturinformationen über die Organolithium-Aggregate zum Design stereoselektiver Reaktionsfolgen aus Lithiierung und Substitution genutzt.^[151, 152] Ein weiteres, noch schwierigeres Ziel ist die Entwicklung katalytischer Prozesse mit Organolithium-Reagenzien. Liganden-katalysierte Verfahren zur Addition von Organolithium-Verbindungen an Imine sind bekannt.^[153, 154] Diese sind bislang aber noch nicht auf andere Lithiierung-Substitutions-Reaktionen mit chiralen Organolithium-Reagenzien ausgedehnt worden. Bei einer Katalysereaktion muss entweder der Substitutionsschritt durch einen Liganden beschleunigt oder eine Methode zur Verringerung der Geschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion gefunden werden. Weiterhin muss der Ligand am Ende wieder vollständig aus dem Produkt freigesetzt werden. Neuere Ergebnisse zur Liganden-beschleunigten elektrophilen Substitution einer α -Seleno-Organolithium-Verbindung sind vielversprechende Schritte in diese Richtung.^[29]

Vor dem Design solcher Prozesse sollte jedoch ein genaues Verständnis des Mechanismus jedes Reaktionsteilschritts vorhanden sein. Die Entwicklung katalytischer Verfahren auf diesem Gebiet ist nicht trivial, Fortschritte beim Design asymmetrischer Liganden und ein besseres fundamentales Verständnis des Reaktionsverlaufs könnten hierbei mögliche Ansatzpunkte sein. Angesichts der in diesem Beitrag beschriebenen Reichhaltigkeit und Vielfalt der nichtkatalytischen Chemie chiraler Organolithium-Verbindungen scheint dies ein lohnendes Ziel zu sein.

Wir danken Prof. Peter Beak für seine Einblicke, Kommentare und seine Ermutigung bei der Anfertigung dieses Beitrags.

Eingegangen am 23. April 2001 [A 468]
Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

[1] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.
 [2] P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552.
 [3] R. E. Gawley, *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 71.

[4] P. Beak, D. R. Anderson, M. D. Curtis, J. M. Laumer, D. J. Pippel, J. A. Weisenburger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715.

[5] G. Fraenkel, D. T. Dix, M. Carlson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *5*, 579.

[6] G. Fraenkel, W. E. Beckenbaugh, P. P. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6878.

[7] M. Witanowski, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 736.

[8] P. R. Peoples, J. B. Grutzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4709.

[9] H. Ahlbrecht, J. Harbach, R. W. Hoffmann, T. Ruhland, *Liebigs Ann.* **1995**, *211*.

[10] D. J. Cram, L. Gosser, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2950.

[11] E. Low, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9562.

[12] G. Boche, M. Marsch, J. Harbach, K. Harms, B. Ledig, F. Schubert, J. C. W. Lohrenz, H. Ahlbrecht, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1887.

[13] G. Fraenkel, K. V. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10336.

[14] G. Fraenkel, J. A. Cabral, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1551.

[15] T. Ruhland, R. Dress, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1467.

[16] H. J. Reich, R. R. Dykstra, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1469.

[17] J.-M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7498.

[18] H.-J. Gais, G. Hellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4439.

[19] H.-J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1025.

[20] Weil ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger für **13** und **14** nicht bestimmt wurden, kann der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Inversion nicht eindeutig ermittelt werden.

[21] R. W. Hoffmann, R. K. Dress, T. Ruhland, A. Wenzel, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 861.

[22] H. J. Reich, K. J. Kulicke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6621.

[23] R. W. Hoffmann, W. Klute, R. D. Dress, A. Wenzel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1721.

[24] R. W. Hoffmann in *Organic Synthesis via Organometallics* (Hrsg.: D. Enders, H. J. Gais, W. Keim), Vieweg, Wiesbaden, **1994**.

[25] R. W. Hoffmann, M. Julius, F. Chemla, T. Ruhland, D. Frenzen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6049.

[26] R. Hirsch, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 975.

[27] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531.

[28] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.

[29] W. Klute, R. Dress, R. W. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1409.

[30] A. Basu, D. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5718.

[31] G. A. Weisenburger, N. C. Faibisoff, D. J. Pippel, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9522.

[32] K. Behrens, R. Fröhlich, O. Meyer, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2397.

[33] R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4842.

[34] D. Y. Curtin, W. J. Koehl, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1967.

[35] H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905.

[36] R. W. Hoffmann, T. Rühl, F. Chemla, T. Zahneisen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 719.

[37] L. Prat, L. Mojovic, V. Levacher, G. Dupas, G. Queguiner, J. Bourguignon, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2509.

[38] B. A. Keys, E. L. Eliel, E. Juaristi, *Isr. J. Chem.* **1989**, *29*, 171.

[39] I. Hoppe, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2328; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158.

[40] P. Beak, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2516.

[41] D. J. Gallagher, H. Du, S. A. Long, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391.

[42] S. Thayumanavan, S. Lee, C. Liu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9755.

[43] S. Thayumanavan, A. Basu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8209.

[44] A. Basu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1575.

[45] J. Clayden, *Synlett* **1998**, 810.

[46] J. Clayden, J. H. Pink, S. A. Yasin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 105.

[47] J. Clayden, J. H. Pink, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2565.

[48] J. Clayden, J. H. Pink, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2561.

[49] Wir setzen *syn* und *anti* hier zur Kennzeichnung der relativen Orientierung des Benzyl-Substituenten und des Carbonylsauerstoffatoms ein (siehe Schemata). Die Deskriptoren des CIP-Systems (*M/P* und *R/S*) sind zwar genauer, ändern sich aber bei einer Substitution an der benzyllischen Position. Bei gleicher relativer Orientierung im Raum entstehen so unterschiedliche absolute Konfigurationen.

[50] N. Meyer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1290.

[51] H. J. Reich, J. P. Borst, M. B. Coplien, N. H. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6577.

[52] W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201.

[53] P. C.-M. Chan, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5584.

[54] K. Tomooka, T. Igarashi, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1913.

[55] K. Tomooka, L.-F. Wang, N. Komine, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6813.

[56] N. Komine, L. F. Wang, K. Tomooka, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6809.

[57] D. Hoppe, M. Paetow, F. Hintze, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 394.

[58] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422.

[59] O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657.

[60] D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 69.

[61] M. Marsch, K. Harms, O. Zschage, D. Hoppe, G. Boche, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 321.

[62] T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5149.

[63] O. Zschage, J.-R. Schwark, T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8377.

[64] O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8389.

[65] D. Hoppe, H. Ahrens, W. Guarnieri, H. Helmke, S. Kolczewski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 613.

[66] D. Hoppe, A. Carstens, T. Krämer, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1424.

[67] A. Carstens, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6097.

[68] C. Derwing, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 149.

[69] F. Hammerschmidt, A. Hanninger, H. Völlenkle, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1728.

[70] R. W. Hoffmann, T. Rühl, J. Harbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 725.

[71] F. Hammerschmidt, A. Hanninger, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1069.

[72] F. Hammerschmidt, A. Hanninger, B. Simov, H. Völlenkle, A. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3511.

[73] C. Derwing, H. Frank, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3519.

[74] P. Beak, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275.

[75] P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.

[76] A. R. Katritzky, M. Qi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2647.

[77] D. J. Peterson, J. F. Ward, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *66*, 209.

[78] D. J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4027.

[79] W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546.

[80] W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622.

[81] A. F. Burchat, J. M. Chong, S. B. Park, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 51.

[82] T. Tsunoda, K. Fujiwara, Y. Yamamoto, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975.

[83] R. E. Gawley, Q. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515.

[84] R. E. Gawley, Q. Zhang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6077.

[85] R. E. Gawley, Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5763.

[86] I. Coldham, R. Hufton, D. J. Snowden, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5322.

[87] I. Coldham, G. P. Vennall, *Chem. Commun.* **2000**, 1569.

[88] J. M. Chong, S. B. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2220.

[89] K. M. B. Gross, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315.

[90] N. C. Fabish, Y. S. Park, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11561.

[91] Y. S. Park, M. L. Boys, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3757.

[92] M. Schlosser, D. Limat, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12342.

[93] S. Wu, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715.

[94] C. Barberis, N. Voyer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6807.

[95] Y. S. Park, G. A. Weisenburger, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10537.

[96] G. A. Weisenburger, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12218.

[97] D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, S. R. Wilson, P. Beak, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2522.

[98] P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231.

[99] S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708.

[100] A. Blake, M. Ebden, D. Fox, W. S. Li, N. Simpkins, *Synlett* **1998**, 189.

[101] T. R. Elworthy, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6089.

[102] W. Tagaki in *Organic Chemistry of Sulfur* (Hrsg.: S. Oae), Plenum, New York, **1977**, S. 231.

[103] G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277.

[104] S. Nakamura, R. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Toru, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 353.

[105] S. Nakamura, R. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11340.

[106] R. W. Hoffmann, R. Koberstein, *Perkin 2* **2000**, *2*, 595.

[107] B. Kaiser, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 344; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 323.

[108] D. Hoppe, B. Kaiser, O. Stratmann, R. Fröhlich, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2872; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2784.

[109] O. Stratmann, B. Kaiser, R. Fröhlich, O. Meyer, D. Hoppe, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 423.

[110] F. Marr, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2081.

[111] R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 643.

[112] R. W. Hoffmann, W. Klute, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 694.

[113] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

[114] J. Clayden, S. Warren, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241.

[115] W. Zarges, M. Marsch, K. Harms, F. Haller, G. Frenking, G. Boche, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 861.

[116] S. E. Denmark, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 864.

[117] S. E. Denmark, P. C. Miller, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1468.

[118] C. J. Cramer, S. E. Denmark, P. C. Miller, R. L. Dorow, K. A. Swiss, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2437.

[119] S. E. Denmark, K. A. Swiss, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3826.

[120] S. E. Denmark, K. A. Swiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3826.

[121] J. E. Davies, R. P. Davies, L. Dunbar, P. R. Raithby, M. G. Russell, R. Snaith, S. Warren, A. E. A. Wheatley, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2428; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2334.

[122] S. E. Denmark, K. A. Swiss, P. C. Miller, S. R. Wilson, *Heteroat. Chem.* **1998**, *9*, 209.

[123] P. O'Brien, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2567.

[124] P. O'Brien, H. R. Powell, P. R. Raithby, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1031.

[125] F. Guillen, C. Moinet, J.-C. Fiaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 371.

[126] S. C. Hume, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 912.

[127] R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, M. Krüger, W. Mikolaiski, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1243.

[128] R. W. Hoffmann, K. Brumm, M. Bewersdorf, W. Mikolaiski, A. Kusche, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2741.

[129] R. W. Hoffmann, W. Mikolaiski, K. Brumm, U. Brune, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1137.

[130] R. W. Hoffmann, H. C. Stiasny, J. Krüger, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7421.

[131] H. C. Stiasny, R. W. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 619.

[132] R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, *Chem. Ber.* **1990**, *124*, 1259.

[133] R. W. Hoffmann, T. Ruhland, M. Bewersdorf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 195.

[134] S. Oae, Y. Uchida in *The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling), Wiley, New York, **1988**, S. 583.

[135] J. F. Biellmann, J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2915.

[136] J. F. Biellmann, J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 467.

[137] T. Durst, M. Molin, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 63.

[138] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 239.

[139] R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1265.

[140] A. I. Meyers, D. A. Dickman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1263.

[141] D. Applequist, G. N. Chmurny, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 875.

[142] W. H. Glaze, C. M. Selman, A. L. J. Ball, L. E. Bray, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 641.

[143] R. E. Gawley, E. Low, Q. Zhang, R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3344.

[144] O. Zschage, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 296.

[145] S. Klein, I. Marke, J.-F. Normant, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2925.

[146] E. Jemmis, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 527.

[147] M. A. Beno, H. Hope, M. M. Olmstead, P. P. Power, *Organometallics* **1985**, *4*, 2117.

[148] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227.

[149] B. Lucht, D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1035.

[150] F. Xu, R. A. Reamer, R. Tillyer, J. M. Cummins, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, D. B. Collum, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11212.

[151] P. I. Arvidsson, G. Hilmersson, O. Davidsson, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2348.

[152] C. Sun, Dissertation, Brown University, **2001**.

[153] S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.

[154] S. E. Denmark, C. M. Stiff, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5875.