

Synthesen mit Grignard-Verbindungen

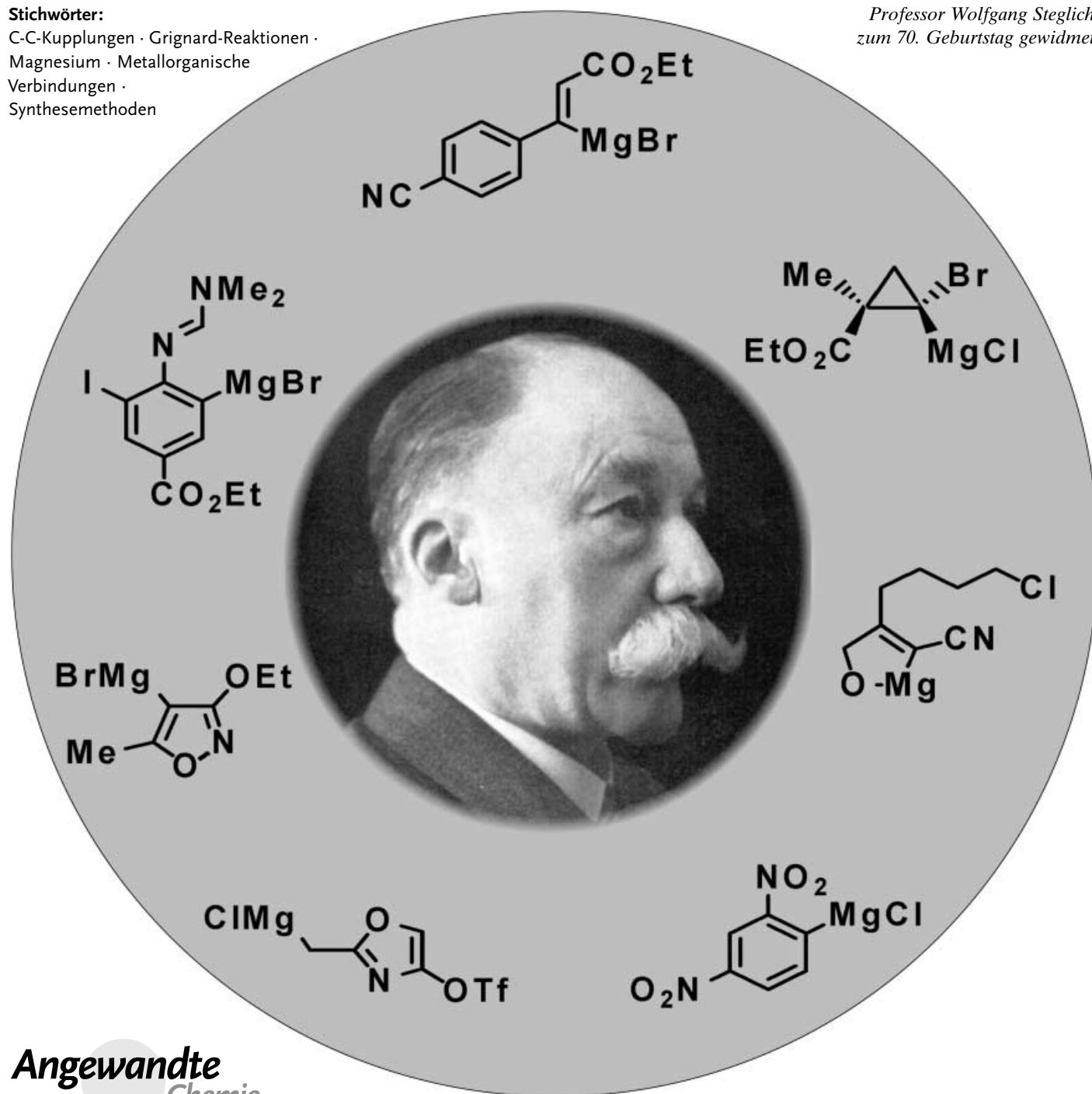
Synthese hoch funktionalisierter Organomagnesium-reagentien durch Halogen-Metall-Austausch

Paul Knochel,* Wolfgang Dohle, Nina Gommermann, Florian F. Kneisel, Felix Kopp, Tobias Korn, Ioannis Sapountzis und Viet Anh Vu

Stichwörter:

C-C-Kupplungen · Grignard-Reaktionen · Magnesium · Metallorganische Verbindungen · Synthesemethoden

Professor Wolfgang Steglich zum 70. Geburtstag gewidmet



Angewandte
Chemie

Magnesiumverbindungen spielen eine zentrale Rolle in der präparativen organischen und metallorganischen Chemie. Seit kurzem ermöglicht der Halogen-Magnesium-Austausch den Zugang zu einer Reihe funktionalisierter Grignard-Reagentien. Ester-, Nitril-, Iod- und Iminfunktionen und sogar Nitrogruppen können in einer breiten Reihe aromatischer und heterocyclischer Organomagnesiumverbindungen vorhanden sein. Auch hoch funktionalisierte Alkenylmagnesiumspezies können auf diese Weise generiert werden. Diese neuen Entwicklungen sowie die Anwendung von Organomagnesiumreagentien in Kreuzkupplungen und Aminierungsreaktionen werden in diesem Aufsatz eingehend beschrieben.

1. Einführung

Der Zugang zu funktionalisierten metallorganischen Verbindungen hat die Anwendungsbreite dieser nucleophilen Reagentien in der organischen Synthese bedeutend vergrößert.^[1] Die Anwesenheit empfindlicher funktioneller Gruppen erschwert jedoch ihre Herstellung; viele konventionelle Methoden sind oft nicht geeignet oder nicht generell anwendbar. Die direkte oxidative Addition organischer Halogenverbindungen an aktivierte Metalle,^[2,3] Carbo-^[4] und Hydrometallierungen^[5] oder selektive Deprotonierungen^[6] wurden erfolgreich eingesetzt, sie sind jedoch im Allgemeinen nur begrenzt mit funktionellen Gruppen kompatibel. Die Halogen-Lithium-Austauschreaktion von Wittig et al.^[7] und Gilman et al.^[8] erlaubt die Herstellung einer breiten Palette von Organolithiumverbindungen;^[9] auch hier ist die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen beschränkt. Der Halogen-Magnesium-Austausch ist dagegen die Methode der Wahl für die Herstellung neuer funktionalisierter Magnesiumreagentien mit großem präparativem Nutzen.

Wir möchten hier einen Überblick über die beeindruckenden Fortschritte bei der Synthese funktionalisierter Grignard-Verbindungen geben und ihre breite Anwendbarkeit veranschaulichen. Organomagnesiumreagentien wurden vor mehr als 100 Jahren erstmals von Grignard hergestellt und nehmen noch heute eine zentrale Stellung in der Organischen Chemie ein. Sie verfügen über eine exzellente Reaktivität gegenüber einer breiten Reihe von Elektrophilen. Darüber hinaus gehen sie leicht Metall-Metall-Austauschreaktionen zu metallorganischen Verbindungen ein,^[10] speziell zu Kupferorganen, die mit ausgezeichneter Chemospezifität mit weichen Elektrophilen reagieren.^[11]

2. Der Halogen-Magnesium-Austausch

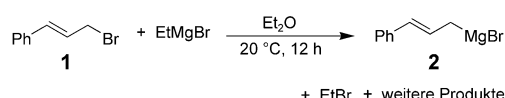
2.1. Frühe Arbeiten

Während die direkte Reaktion von Magnesium mit organischen Halogenverbindungen die gebräuchlichste Synthesemethode für Organomagnesiumreagentien ist, wurde das erste Beispiel einer Brom-Magnesium-Austauschreaktion von Prévost 1931 nur oberflächlich beschrieben. Die Reak-

Aus dem Inhalt

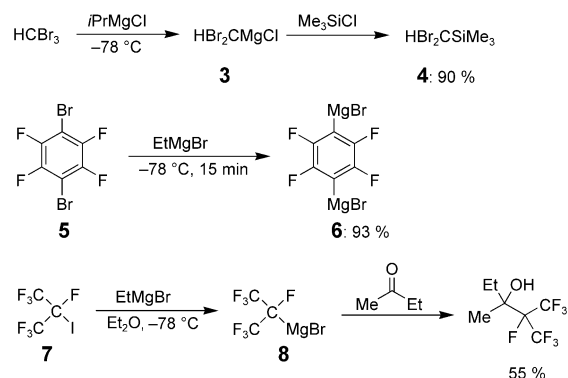
1. Einführung	4439
2. Der Halogen-Magnesium-Austausch	4439
3. Zusammenfassung und Ausblick	4453

tion von Cinnamylbromid (**1**) mit Ethylmagnesiumbromid liefert Cinnamylmagnesiumbromid (**2**), wenn auch nur in mäßigen Ausbeuten (Schema 1).^[12]



Schema 1. Das erste Beispiel eines Halogen-Magnesium-Austausches.

Der Halogen-Magnesium-Austausch war die erste Synthesemethode für Magnesiumcarbenoide.^[13] Villiéras fand, dass die Reaktion von *i*PrMgCl mit CHBr₃ bei –78 °C das entsprechende Magnesiumcarbenoid **3** liefert, welches mit Elektrophilen unter Bildung von Produkten wie **4** abgefangen werden konnte (Schema 2). Diese Pionierarbeit eröffnete den Weg zur systematischen Untersuchung von Magnesiumcarbenoiden^[14] und demonstrierte, dass der Halogen-Magnesium-Austausch durch elektronegative Substituenten beschleunigt wird. Dieses Verhalten wurde wenig später von



Schema 2. Brom-Magnesium-Austausch polyhalogener Verbindungen.

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dr. W. Dohle, Dipl.-Chem. N. Gommermann, Dipl.-Chem. F. F. Kneisel, Dipl.-Chem. F. Kopp, Dipl.-Chem. T. Korn, Dipl.-Chem. I. Sapountzis, Dipl.-Chem. V. A. Vu
Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

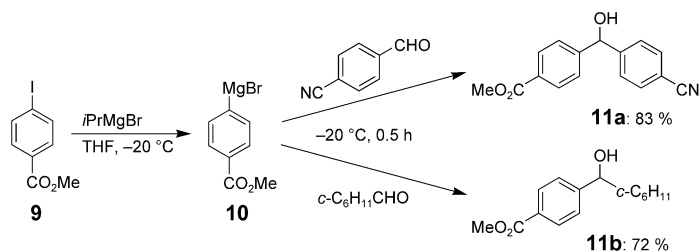
Tamborski und Moore bestätigt:^[15] Sie fanden, dass 1,4-Dibrom-2,3,5,6-tetrafluorbenzol (**5**) mit EtMgBr leicht in die entsprechende 1,4-Dimagnesiumspezies **6** umgewandelt wird (Schema 2). Furukawa et al. zeigten, dass 2-Iodpyridin analog mit EtMgBr bei 25 °C innerhalb 0.5 h das entsprechende Grignard-Reagens ergibt.^[16] Interessanterweise gehen perfluorierte Iodalkane wie **7** bei –78 °C einen Iod-Magnesium-Austausch zum perfluorierten Grignard-Reagens **8** ein, das sauber mit Carbonylverbindungen reagiert (Schema 2).^[17]

Diese ersten Resultate demonstrieren das präparative Potenzial des Halogen-Magnesium-Austausches.^[18]

Die Reaktivität von Organomagnesiumverbindungen hängt sehr von der Temperatur ab: Nur reaktive Elektrophile wie Aldehyde und die meisten Ketone reagieren unter 0 °C. Die Durchführung des Halogen-Magnesium-Austausches bei tiefer Temperatur bietet also die Möglichkeit, Organomagnesiumverbindungen mit reaktiven funktionellen Gruppen zu erzeugen. Der Zugang zu funktionalisierten Grignard-Reagentien würde die Anwendungsbreite dieser Reagentien in der organischen Synthese beträchtlich erweitern.

2.2. Funktionalisierte Arylmagnesiumreagentien

Funktionalisierte Iodarene reagieren unter 0 °C in THF bereitwillig mit *i*PrMgBr oder *i*PrMgCl zu funktionalisierten Arylmagnesiumhalogeniden.^[19] Empfindliche Nitril-, Ester- oder Amidfunktionen werden toleriert. Ein typisches Beispiel ist die Reaktion von 4-Iodbenzoesäuremethylester (**9**) mit *i*PrMgBr in THF bei –20 °C: Nach 1 h erhält man das entsprechende funktionalisierte Grignard-Reagens (**10**), das unter –10 °C mehrere Stunden stabil ist, jedoch bei –20 °C



Schema 3. Die Reaktion Ester-funktionalisierter Arylmagnesiumreagentien mit Aldehyden.

leicht und in Ausbeuten von 72 bzw. 83 % mit Aldehyden zu den Alkoholen **11a** oder **11b** reagiert (Schema 3).^[20] Iodarene mit elektronenschiebenden Substituenten wie **12** gehen den Iod-Magnesium-Austausch erst bei höherer Temperatur (25 °C) ein.^[19,21] Die Addition der resultierenden Arylmagnesiumspezies an *N*-Boc-iminomalonsäurediethylester (**13**)^[22] ergibt das Addukt **14** in 79 % Ausbeute, das nach Verseifung und Decarboxylierung die α -Aminosäure **15** liefert (Schema 4).^[21] Während Iodarene mit Aldehydfunktionen beim Versuch eines Iod-Magnesium-Austausches bevorzugt an der Aldehydfunktion reagieren, kann das verwandte Imin **16** durch eine milde Austauschreaktion in das Grignard-Reagens **17** überführt werden. Die Iminogruppe in **16** ist viel weniger reaktiv als die in **13**, was die Kompatibilität mit den Reaktionsbedingungen erklärt. Addition von BiCl₃ und anschließende chromatographische Reinigung liefert das funktionalisierte Triarylbismutan **18** (Schema 4).^[23]

Eine breite Reihe von basischen Stickstofffunktionalitäten wird beim Iod-Magnesium-Austausch toleriert. So wird das funktionalisierte Iodchinolin **19** bei –30 °C innerhalb von 10 min zur entsprechenden Magnesiumverbindung **20** umge-



Paul Knochel, geboren 1955 in Straßburg (Frankreich), promovierte 1982 an der ETH Zürich unter Anleitung von Prof. D. Seebach. Er forschte bei Prof. J.-F. Normant am CNRS (Paris) und bei Prof. M. F. Semmelhack an der Princeton University. 1987–1992 war er Professor an der Universität Michigan und an der Philipps-Universität in Marburg, bevor er 1999 an die Ludwig-Maximilians-Universität in München wechselte. Seine Forschungsinteressen umfassen neue Synthesemethoden mit metallorganischen Reagentien, asymmetrische Katalyse und Naturstoffsynthesen.



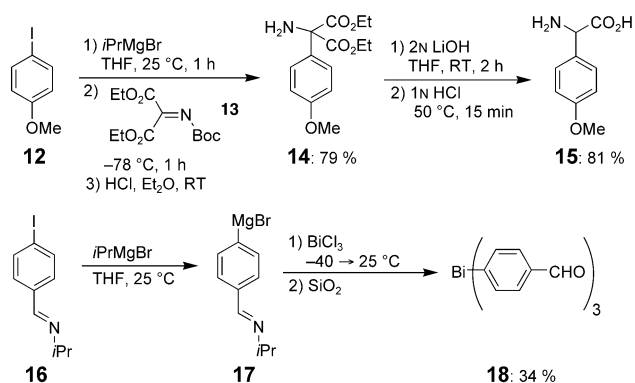
Nina Gommermann wurde 1978 in Kassel (Deutschland) geboren. Sie studierte an der Philipps-Universität Marburg und der Ludwig-Maximilians-Universität in München (1997–2002). Nach der Diplomarbeit in der Gruppe von Prof. P. Knochel konzentriert sich ihre Forschung in der Doktorarbeit auf enantioselektive Synthesen.



Wolfgang Dohle wurde 1970 in Winterberg (Deutschland) geboren. Er studierte Chemie an der Philipps-Universität in Marburg (1992–1999). 1998 schloss er sich der Gruppe von Prof. P. Knochel an, dem er nach München folgte. Dort beendete er Ende 2002 seine Doktorarbeit über funktionalisierte Grignard-Reagentien in Heterocyclen-Synthesen und Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

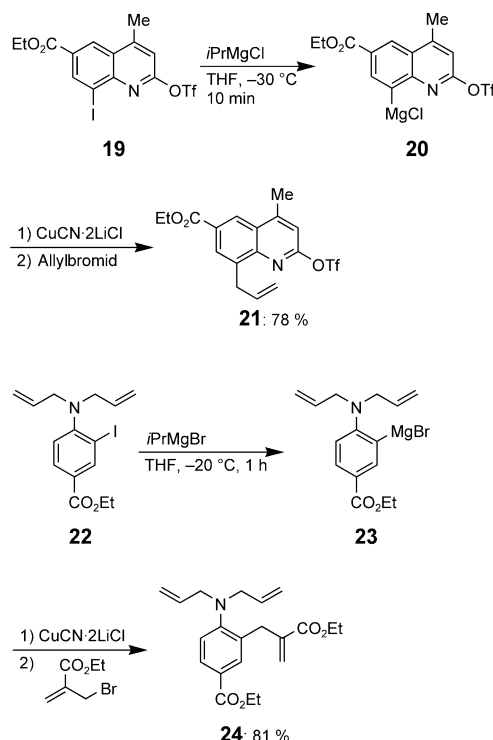


Florian Felix Kneisel, geboren 1975 in Darmstadt (Deutschland), studierte Chemie an der Philipps-Universität Marburg (Deutschland) und der University of Cambridge (Großbritannien). Seine Diplomarbeit fertigte er 2002 unter Anleitung von Prof. W. Heitz (Philipps-Universität Marburg) an. Im gleichen Jahr begann er bei Prof. P. Knochel seine Doktorarbeit über Synthesen mit metallorganischen Reagentien.



Scheme 4. Imingruppen und Arylmagnesiumreagentien: Reaktivität und Kompatibilität. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

setzt. Transmetallierung mit CuCN·2LiCl^[24] und Reaktion mit Allylbromid ergibt das allylierte Chinolin **21** in 78% Ausbeute (Schema 5).^[25] In gleicher Weise wird das Diallylanilin **22** über das intermediäre Grignard-Reagens **23** in 81% Ausbeute in **24** umgewandelt.^[20] Labile Amidin-^[26] und Imin-Schutzgruppen sind mit dem Iod-Halogen-Austausch kompatibel und dienen als geeignete Derivate für die Einführung primärer Aminofunktionen. So wird das Diiodamidin **25** innerhalb von 5 min bei -20 °C in die Arylmagnesiumverbindung **26** umgewandelt. Hierbei findet nur ein Iod-Magnesium-Austausch statt, weil die nach diesem ersten Austausch erhöhte Elektronendichte des aromatischen Ringes den zweiten Austausch erschwert. Transmetallierung von **26** mit CuCN·2LiCl^[24] liefert Verbindung **27**, die mit β -Iodcarbonylverbindungen wie **28** oder **29** eine Additions-Eliminierungs-Reaktion eingeht und die entsprechende α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **30**^[27] (87%) oder, nach Entfernung der



Scheme 5. Arylmagnesiumverbindungen mit stickstoffhaltigen funktionellen Gruppen. Tf = Trifluormethylsulfonyl.

Amidin-Schutzgruppe und Cyclisierung, den Heterocyclus **31** (78%) ergibt (Schema 6).^[28] In gleicher Weise geht das Diimin **32** mit zwei Äquivalenten *i*PrMgBr bei -10 °C in 3 h einen Iod-Magnesium-Austausch ein. Transmetallierung mit CuCN·2LiCl^[24] und Allylierung mit 2-Methoxyallylbromid



Felix Kopp wurde 1978 in Augsburg (Deutschland) geboren. Er studierte Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München (1997–2002) und schloss sich 2002 der Gruppe von Prof. P. Knochel an. Nach seiner Diplomarbeit über Aminierungsreaktionen mit funktionalisierten Grignard-Reagentien begann er kürzlich mit seiner Doktorarbeit.



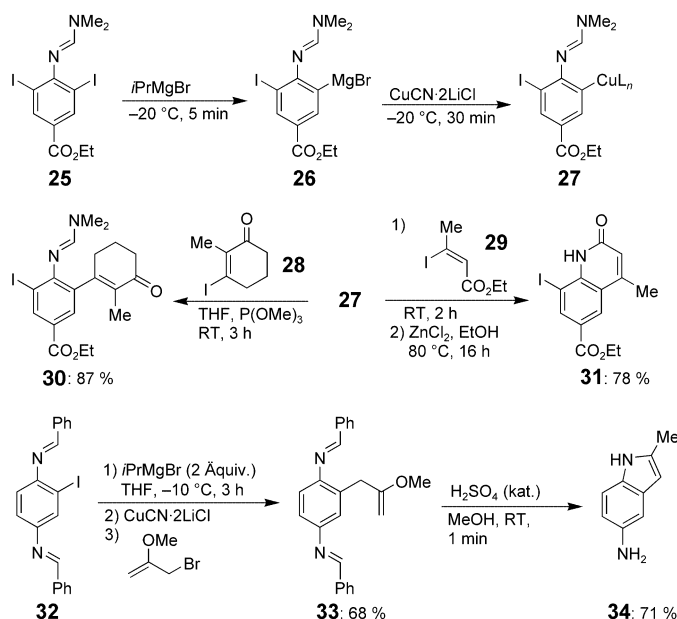
Ioannis Sapountzis wurde 1975 in Pforzheim (Deutschland) geboren. Er studierte Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München (1996–2001), führte anschließend seine Diplomarbeit in der Gruppe von Prof. Dr. P. Knochel durch und begann 2001 mit seiner Doktorarbeit, in der er Reaktionen von Nitroarenen und verwandten stickstoffhaltigen Verbindungen mit Organomagnesiumreagentien sowie die Synthese funktionalisierter Alkenyl-Grignard-Reagentien untersucht.



Tobias Korn, geboren 1976 in Dachau (Deutschland), studierte an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Chemie (1997–2002). Nach der Diplomarbeit bei Prof. Gerhard Hilt begann er im Dezember 2002 seine Doktorarbeit in der Gruppe von Prof. P. Knochel. Seine Arbeit konzentriert sich auf Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.



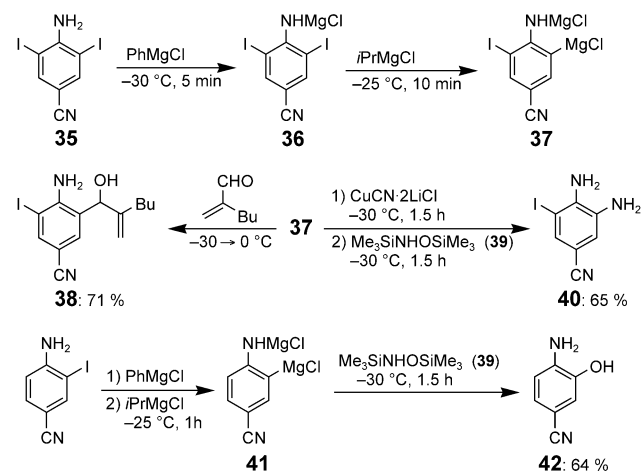
Viet Anh Vu, geboren 1974 in Hanoi (Vietnam), studierte 1991–1996 an der Ho Chi Minh Universität für Medizin und Pharmazie (Vietnam). Nach seinem Master-Abschluss an der Vrije Universiteit Brussel (Belgien, 2000) begann er 2000 seine Doktorarbeit in der Gruppe von Prof. P. Knochel. Er beschäftigt sich mit der Synthese neuer funktionalisierter Organomagnesiumverbindungen.



Scheme 6. Iminoaryl magnesium reagenten in der Synthese von Heterocyclen. $L_n = \text{MgX}_2, \text{LiX}$.

ergibt das Diimin **33** (68 %), Entschützung der Amino- und der Carbonylfunktion mit H_2SO_4 liefert das Indol **34**.^[29]

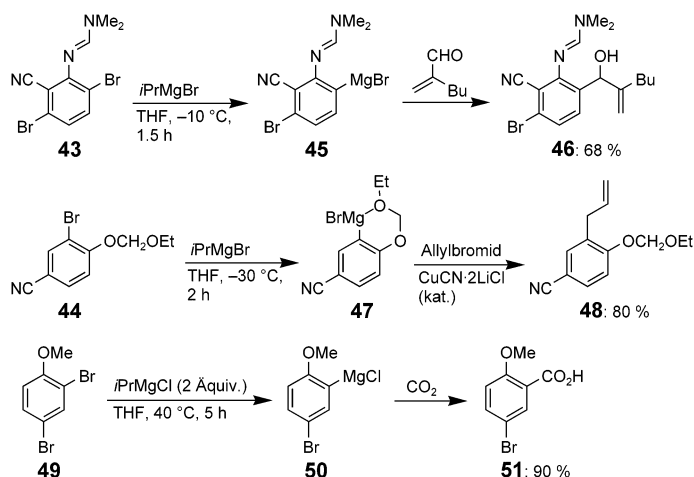
Auch ungeschützte funktionalisierte Iodaniline können zur Herstellung von Grignard-Reagenten verwendet werden. Schrittweise Zugabe von PhMgCl (-30°C) und $i\text{PrMgCl}$ (-25°C) zum Diiodanilin **35** liefert erst das Magnesiumamid **36** und dann die Dimagnesiumverbindung **37**, die mit einem Aldehyd in befriedigender Ausbeute zum polyfunktionalisierten Benzylalkohol **38** reagiert (Schema 7).^[30] Interessanterweise reagiert die entsprechende Kupferverbindung mit N,O -Bis(trimethylsilyl)hydroxylamin (**39**) in 65 % Ausbeute zum Diamin **40**. Direkte Reaktion von **39**^[31] mit einem Arylmagnesiumreagens wie **41** ergibt hingegen das 2-Hydroxyanilin **42** in 64 % Ausbeute.^[30] Durch Iod-



Scheme 7. Reaktionen ungeschützter Aminoaryl magnesiumverbindungen.

Magnesium-Austausch kann folglich eine Reihe aminierter Arylmagnesiumreagenten hergestellt werden. Ihre Synthese wird nicht durch die Desaktivierung des Magnesiums erschwert, wie es bei der Standardmethode zur Herstellung der Arylmagnesiumspezies aus Halogenarenen und Magnesiumspänen beobachtet wird.

Der Brom-Magnesium-Austausch ist, obwohl langsamer als der Iod-Magnesium-Austausch, unter 0°C noch ausreichend schnell für die Synthese funktionalisierter Grignard-Reagenten mit elektronenziehenden Gruppen. Die Geschwindigkeit des Austausches hängt sehr von der Elektronendichte des aromatischen Ringes ab. So ist der Brom-Magnesium-Austausch von Brompentafluorbenzol bei -78°C innerhalb von 0.5 h beendet, während 1-Brom-2,4,5-trifluorbenzol bei -10°C 1 h für den vollständigen Austausch zu der entsprechenden Magnesiumverbindung benötigt.^[32] Bei polyfunktionalisierten Bromarenen wie **43**^[27] und **44**^[32] (Schema 8) mit einer chelatisierenden Gruppe in *ortho*-Stellung verläuft der Brom-Magnesium-Austausch schnell. Die chelatisierende Gruppe komplexiert $i\text{PrMgBr}$ vor dem Brom-Magnesium-Austausch, sodass dieser als intramolekulare Austauschreaktion begünstigt ist. So liefert der chemo-

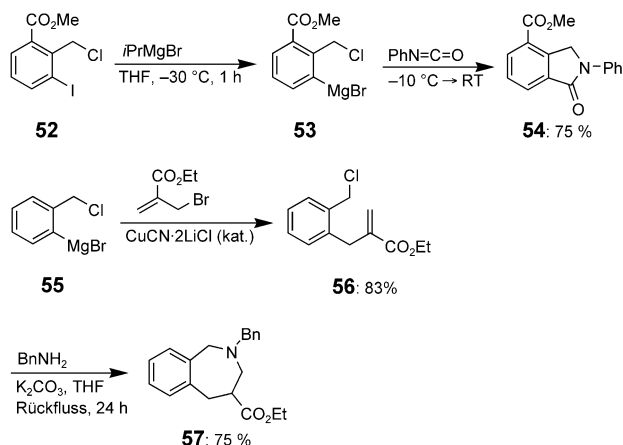


Scheme 8. Brom-Magnesium-Austausch von funktionalisierten Bromarenen.

selektive Brom-Magnesium-Austausch der Dibromverbindung **43** ausschließlich das *ortho*-magnesiumierte Amidinderivat **45**. Nach der Addition von 2-Butylacrolein wird der Alkohol **46** in 68 % Ausbeute gebildet.^[27] Die chelatisierende Ethoxymethylgruppe im Bromaren **44** erhöht die Geschwindigkeit des Brom-Magnesium-Austausches, sodass die Herstellung des Magnesiumderivats **47** bei -30°C innerhalb von 2 h abgeschlossen ist. In Gegenwart katalytischer Mengen $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ wird das Magnesiumderivat **47** mit Allylbromid in 80 % Ausbeute zum aromatischen Nitril **48** allyliert.^[32]

Weniger effiziente chelatisierende Gruppen wie Methoxyfunktionen bedürfen höherer Reaktionstemperaturen. Beispielsweise benötigt die Überführung des 2,4-Dibromanisols **49** in die Arylmagnesiumverbindung **50** mit zwei Äquivalenten $i\text{PrMgCl}$ 5 h bei 40°C . Nach Addition von CO_2 wird die entsprechende Carbonsäure **51** in 90 % Ausbeute erhalten (Schema 8).^[18d] Die Einführung elektrophiler funk-

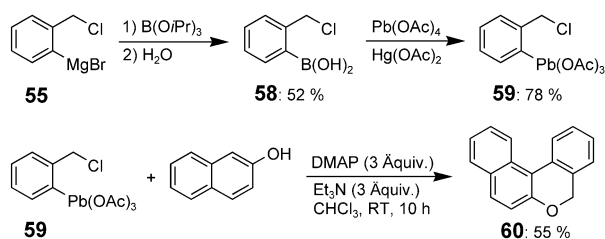
tioneller Gruppen in *ortho*-Stellung zur Kohlenstoff-Magnesium-Bindung führt zu Ringschlussreaktionen durch zwei sequenzielle Alkylierungen (Schema 9). Die Reaktion des



Schema 9. Reaktionen chloremethylsubstituierter Arylmagnesiumspezies.

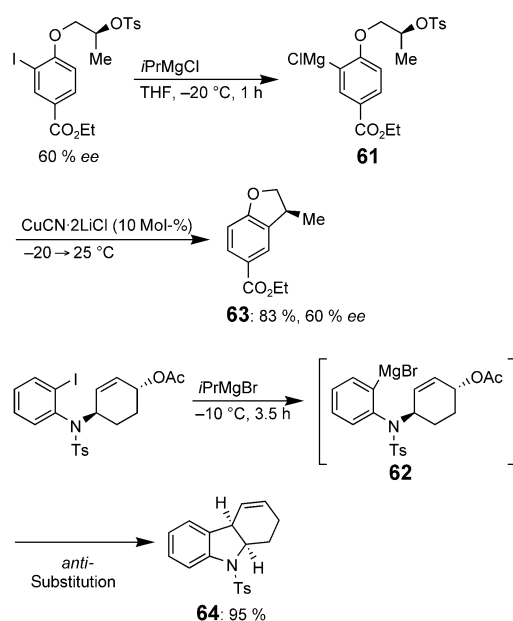
Benzylchlorids **52** mit *i*PrMgBr in THF (-30°C , 1 h) liefert die Grignard-Verbindung **53**, die bei -10°C mit Phenylisocyanat in 75 % Ausbeute zum funktionalisierten *N*-Phenylphthalimiderivat **54** umgesetzt werden kann.^[33] Die Reaktion der verwandten Arylmagnesiumspezies **55** mit 2-(Brommethyl)acrylsäureethylester liefert das polyfunktionalisierte Produkt **56** in 83 % Ausbeute.^[34] Durch nachfolgende Umsetzung von **56** mit Benzylamin in THF in Gegenwart von K_2CO_3 erhält man das Benzozapin **57**.^[33]

In deutlichem Unterschied zu dem entsprechenden Lithiumreagens, das nur unter -100°C stabil ist,^[35] bleibt die Magnesiumspezies **55** (Schema 10) bei -30°C über



Schema 10. Herstellung chloremethylsubstituierter aromatischer Organometallreagentien über Organomagnesium-Zwischenstufen. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

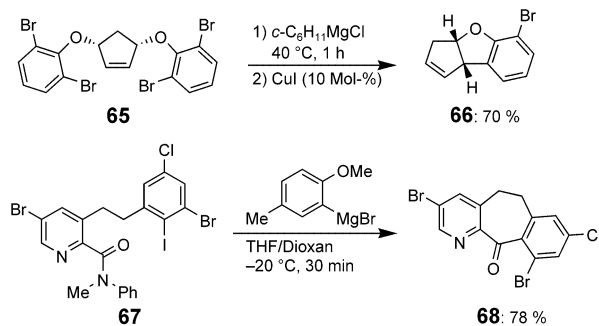
mehrere Stunden unverändert. **55** wurde kürzlich durch Metallaustausch mit $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ und Hydrolyse zur Boronsäure **58** umgesetzt. **58** reagiert mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ zum Bleiderivat **59** und ermöglicht so eine einfache Synthese von **60** in 55 % Ausbeute.^[35] Ähnliche Cyclisierungen können auch mit funktionalisierten Arylmagnesiumreagentien erreicht werden, die über eine Tosylat- oder Allylacetat-Abgangsgruppe verfügen (**61** bzw. **62** in Schema 11). Die Substitutionsreaktionen verlaufen in beiden Fällen stereoselektiv.^[36] Die $\text{S}_{\text{N}}2$ -



Schema 11. Stereoselektive Ringschlussreaktion von Arylmagnesium-Intermediaten. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Ringschlussreaktion von **61** zu **63** wird durch $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ^[24] katalysiert und läuft unter vollständiger Inversion der Konfiguration ab; der ursprüngliche Enantiomerenüberschuss von 60 % *ee* bleibt unvermindert erhalten. Bei **62** wird eine *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitutionsreaktion beobachtet, die das *cis*-Tetrahydrocarbazol **64** in quantitativer Ausbeute liefert. In diesem Fall verläuft der Ringschluss sogar ohne Katalysator.^[36]

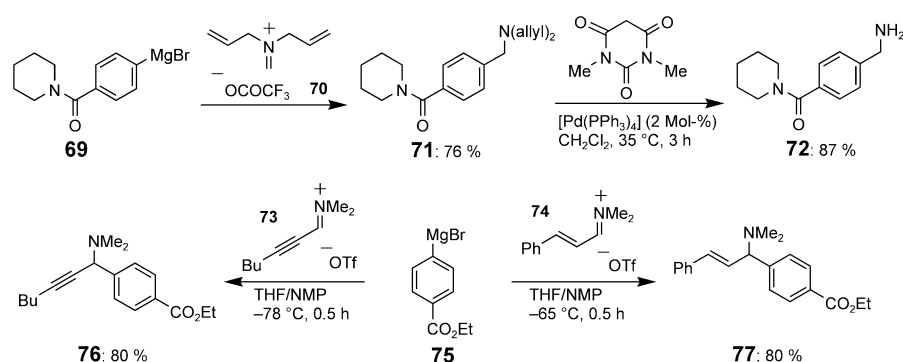
Üblicherweise wird *i*PrMgCl als Reagens für den Halogen-Magnesium-Austausch verwendet, in einigen Fällen sind jedoch reaktivere oder weniger reaktive Magnesiumverbindungen vorteilhaft. So bewirkt Cyclohexylmagnesiumchlorid an der Tetrabromverbindung **65** bei 40°C einen Brom-Magnesium-Austausch. Nach kupferkatalysierter *syn*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution wird das Benzofuranderivat **66** in 70 % Ausbeute erhalten.^[18d] Bei der Suche nach einer leistungsfähigen Synthese für einen Farnesyl-Protein-Transferase-Inhibitor musste das polyfunktionalisierte Amid **67** in das tricyclische Produkt **68** umgewandelt werden. Dies gelang durch Iod-Magnesium-Austausch mit 2-Methoxy-5-methylphenylmagnesiumbromid in THF/Dioxan (Schema 12).^[37] Funktionalisierte Arylmag-



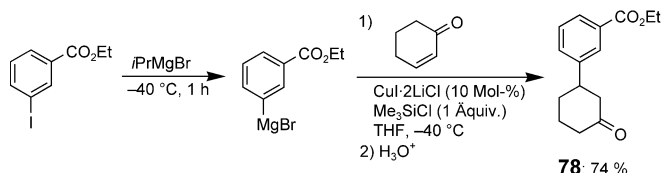
Schema 12. Durch Halogen-Magnesium-Austausch vermittelte Cyclisierungen.

nesiumverbindungen erlauben die direkte Aminomethylierung mit verschiedenen Carbonylverbindungen. So addiert das Grignard-Reagens **69** bei -60°C in THF/ CH_2Cl_2 binnen 0.5 h in 76 % Ausbeute an das Iminiumtrifluoracetat **70** unter Bildung des Diallylamins **71**. Desallylierung nach Guibé et al.^[38] liefert das Aminomethylierungsprodukt **72** in 87 % Ausbeute.^[39] Ungesättigte Iminiumsalze wie **73** und **74** reagieren mit funktionalisierten Arylmagnesiumhalogeniden wie **75** in 80 % Ausbeute zu den Benzylaminen **76** bzw. **77** (Schema 13).^[40]

In Gegenwart katalytischer Mengen $\text{CuI} \cdot 2\text{LiCl}$ und einem Äquivalent Me_3SiCl ^[41] reagieren funktionalisierte Arylmagnesiumverbindungen mit einer Reihe cyclischer und acyclischer Enone unter Bildung von Michael-Additionsprodukten **78** (Schema 14).^[42] Der Iod-Magnesium-Austausch kann auch bei der Synthese komplexer Naturstoffe angewendet werden. Die selektive Umwandlung des Iodarens **79** zum entsprechenden Phenol **80** wurde von Nicolaou et al. als

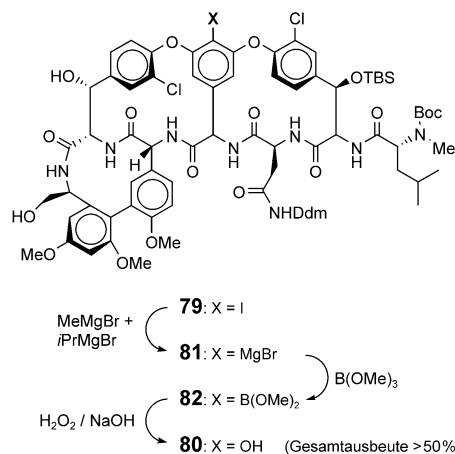


Schema 13. Reaktion funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen mit Iminiumsalzen. NMP = *N*-Methylpyrrolidinon.



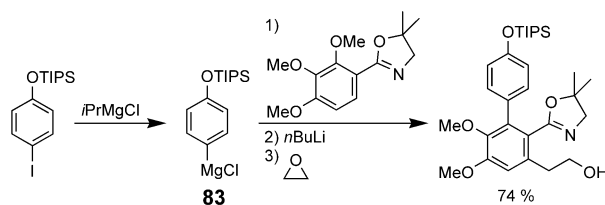
Schema 14. Cu^{I} -katalysierte Addition funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen an Enone.

letzter Schritt in der Synthese des Antibiotikums Vancomycin durchgeführt (Schema 15).^[43] Das Iodaren **79** wurde durch eine Kombination von MeMgBr und $i\text{PrMgBr}$ bei -40°C in das entsprechende Grignard-Reagens **81** umgewandelt, das mit $\text{B}(\text{OMe})_3$ in den Boronsäureester **82** überführt wurde. Die Reaktion von **82** mit basischer H_2O_2 -Lösung liefert das gewünschte Phenol **80** in ca. 50 % Gesamtausbeute. Funktionalisierte Arylmagnesiumhalogenide wie **83** addieren leicht an Aryloxazoline. Die Additions-Eliminierungs-Reaktion von **83** mit einem Trimethoxyaryloxazolin führt nach *ortho*-Lithyierung und Reaktion mit Ethylenoxid zum polyfunktionalisierten Intermediat einer Alkaloidsynthese (Schema 16).^[44]

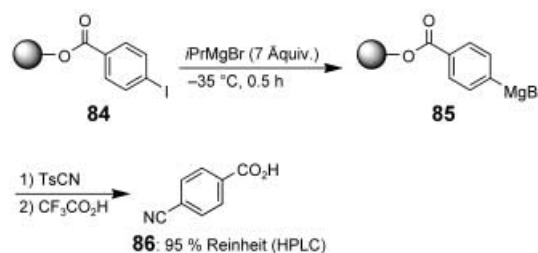


Schema 15. Eine funktionalisierte Arylmagnesiumspezies in der Synthese von Vancomycin. Ddm = 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Polyfunktionalisierte Organomagnesiumverbindungen können leicht an der festen Phase mithilfe eines Iod- oder Brom-Magnesium-Austausches erzeugt werden (Schema 17).^[19] Funktionalisierte Iodbenzoesäuren wurden über die Carboxygruppe an Wang-Harze gebunden. Der immobilisierte Ester **84** wird durch einen Überschuss von $i\text{PrMgBr}$ bei -30°C binnen 15–30 min in hoher Ausbeute in die Arylmagnesiumverbindung **85** umgewandelt. Diese Verbindung reagiert mit einer Reihe von Elektrophilen. Die resultierenden Addukte, z.B. 4-Cyanbenzoesäure (**86**), können mit Trifluoressigsäure vom Harz abgespalten werden. Diese



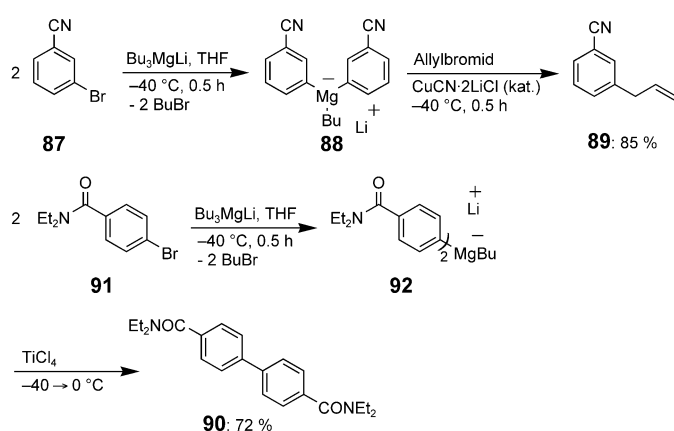
Schema 16. Verwendung einer funktionalisierten Arylmagnesiumspezies in einer Alkaloidsynthese. TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 17. Immobilisierte funktionalisierte Arylmagnesiumreagentien für die kombinatorische Synthese.

Methode ist generell und eignet sich wegen der ausgezeichneten Ausbeuten und HPLC-Reinheiten der Produkte zur Anwendung in der Kombinatorischen Chemie.^[45,46]

Oshima et al. zeigten, dass nicht nur Alkylmagnesiumhalogenide, sondern auch Lithiumtrialkylmagnesiats, R_3MgLi , leicht Iod- oder Brom-Magnesium-Austauschreaktionen eingehen.^[47,48] Lithiumtrialkylmagnesiats werden durch Reaktion von zwei Äquivalenten einer Lithiumverbindung mit einem Äquivalent Alkylmagnesiumhalogenid in THF bei 0 °C hergestellt. In Reaktionen mit Iod- oder Bromarenen kann entweder ein oder ein halbes Äquivalent des Lithiummagnesiats Bu_3MgLi verwendet werden, folglich können zwei der drei Butylgruppen eine Austauschreaktion eingehen. So liefert die Reaktion mit 3-Brombenzonitril (**87**) das Lithiumdiarylbutylmagnesiats **88**, das in Gegenwart von $CuCN \cdot 2LiCl$ ^[24] in 85 % Ausbeute zum Nitril **89** (Schema 18) allyliert



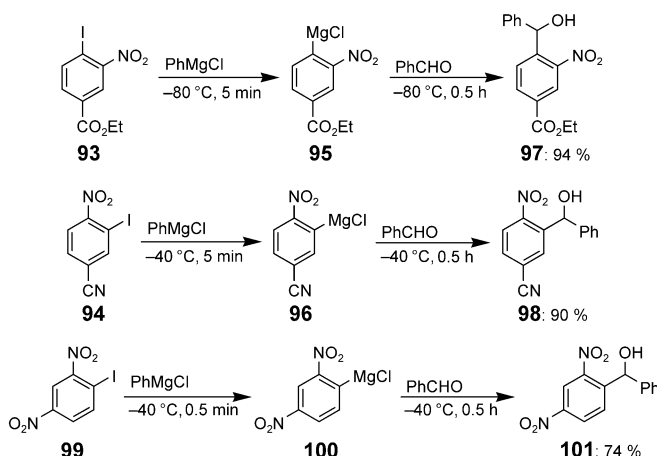
Schema 18. Brom-Magnesium-Austauschreaktion zur Synthese funktionalisierter Arylmagnesiatsreagentien.

wird. Die Austauschreaktion mit einem Lithiumtrialkylmagnesiats ist meistens schneller als der Halogen-Magnesium-Austausch mit $iPrMgBr$ und weniger abhängig von der Elektronendichte des aromatischen Ringes. Außerdem reagieren Trialkylmagnesiats schneller mit Bromarenen als $iPrMgBr$. Die resultierenden Lithiumtriorganomagnesiats sind jedoch empfindlicher gegenüber elektrophilen funktionellen Gruppen; ihre Reaktivität liegt zwischen denjenigen von Organolithium- und Organomagnesiumspezies. Diese erhöhte Reaktivität limitiert die Zahl der funktionellen Gruppen, die bei der Austauschreaktion toleriert werden. Eine zusätzliche Butylgruppe wie in **88** kann auch die Abfangreaktionen erschweren, da sie ihrerseits mit Elektrophilen reagieren kann. Bu_3MgLi ist jedoch ein ausgezeichnetes Reagens für die Herstellung funktionalisierter Biaryle wie **90** (Schema 18). So liefert der Brom-Magnesium-Austausch des Amids **91** mit Lithiumtributylmagnesiats das Magnesiats **92**, das in einer Titan(IV)-vermittelten Kupplung mit 72 % Ausbeute zum symmetrischen Biphenylderivat **90** reagiert.^[49]

2.3. Reaktion von Organomagnesiumverbindungen mit Nitroarenen

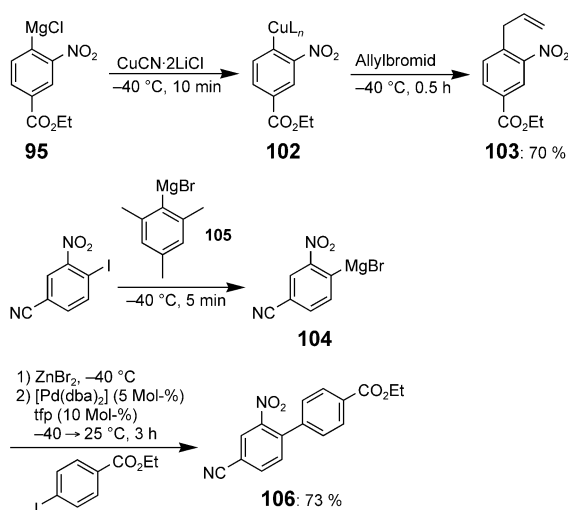
Wieland führte bereits 1903 Pionierarbeiten zur Reaktion von Nitroarenen mit Grignard-Reagentien durch.^[50] Eingehend wurden die Reaktionen von Nitroarenen und metallorganischen Verbindungen dann durch Bartoli et al. untersucht.^[51] Wegen der hohen Elektrophilie der Nitrofunktion können metallorganische Reagentien entweder einen nucleophilen Angriff oder eine Ein-Elektron-Transferreaktion eingehen. *ortho*-Lithiiertes Nitrobenzol ist bei sehr niedriger Temperatur durchaus stabil,^[52] die Zink- und Kupferderivate hingegen sind ausgesprochen beständig und zeigen unter geeigneten Reaktionsbedingungen keine Tendenz zu Ein-Elektron-Transferreaktionen.^[53]

Eine Reihe funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen mit *ortho*-Nitrosubstituenten wurde durch Iod-Magnesium-Austausch hergestellt. So wurden die nitrosubstituierten Iodarene **93** und **94** mit Phenylmagnesiumchlorid innerhalb weniger Minuten bei –80 °C bzw. –40 °C zu den Grignard-Reagentien **95** bzw. **96** umgesetzt (Schema 19).



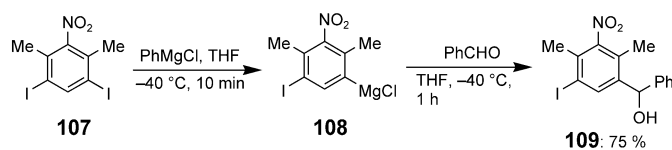
Schema 19. Polyfunktionalisierte Arylmagnesiumverbindungen mit Nitrogruppen.

Nach Zusatz von Benzaldehyd erhält man die Benzylalkohole **97** und **98** in beachtlichen Ausbeuten von 94 % bzw. 90 %.^[54] Sogar ein elektronenarmes Iodaren wie das Dinitroderivat **99** liefert sauber das entsprechende Grignard-Reagens **100**, aus dem durch Reaktion mit Benzaldehyd der Benzylalkohol **101** in 74 % Ausbeute hergestellt wurde. Transmetallierung des Grignard-Reagens **95** mit $CuCN \cdot 2LiCl$ ^[24] liefert **102**, das mit Elektrophilen wie Acylhalogeniden oder Allylhalogeniden unter Bildung von **103** abgefangen wurde (Schema 20).^[54] Anders als allgemein angenommen sind demnach Ein-Elektron-Transferreaktionen von metallorganischen Reagentien, speziell Organomagnesiumverbindungen, mit Nitroverbindungen weniger begünstigt als Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen. Palladium(0)-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungen^[55] können mit Zinkreagentien durchgeführt werden, die aus Magnesiumverbindungen erhalten werden. Die nitrosubstituierte Arylmagnesiumverbindung

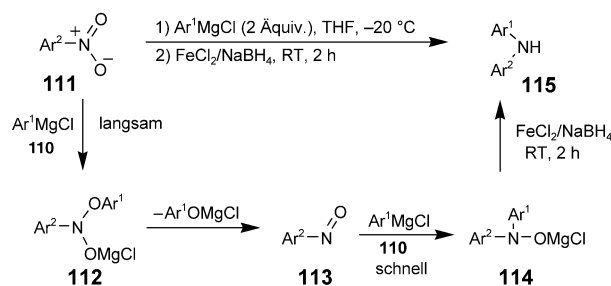


Schema 20. Transmetallierung nitrosubstituierter Arylmagnesiumreagentien. dba = Dibenzylidenacetone, tfp = Tri(*ortho*-furyl)phosphan.

104 ist am besten durch Reaktion mit sterisch gehindertem Mesitylmagnesiumbromid (**105**) zugänglich. Die Reaktion des Zinkderivats von **104** mit 4-Iodobenzoesäureethylester in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und Tri(*ortho*-furyl)phosphan^[56] liefert das Biaryl **106** in 73% Ausbeute (Schema 20).^[54] Die *ortho*-Stellung der Kohlenstoff-Iod-Bindung bezüglich der Nitrofunktion ist essentiell für eine schnelle und saubere Austauschreaktion. Die *ortho*-Nitrogruppe erleichtert den Iod-Magnesium-Austausch durch Komplexierung des Grignard-Reagens vor der Reaktion. Der Iod-Magnesium-Austausch an *meta*- und *para*-nitrosubstituierten Iodarenen ist nur bei starker sterischer Hinderung der Nitrogruppe möglich. So liefert die Reaktion des Nitro-Diiodarens **107** mit PhMgCl die entsprechende Grignard-Verbindung **108**, die mit Benzaldehyd in 75% Ausbeute den Benzylalkohol **109** ergibt (Schema 21).^[57] Bei sterisch nicht gehinderten Systemen wie **107** reagiert Phenylmagnesiumchlorid mit der Nitrofunktion^[50,51] nach dem von Köbrich vorgeschlagenen Mechanismus (Schema 22).^[52a] Das Arylmagnesiumreagens Ar^1MgCl **110** addiert zuerst an die Sauerstoffatome der Nitrofunktion von **111**. Das Addukt **112** liefert durch Eliminierung von Magnesiumphenolat (Ar^1OMgCl) das Arylnitrosoderivat **113**. Die Reaktion von **113** mit einem zweiten Äquivalent Ar^1MgCl ergibt das Magnesiumsalz des Diarylhydroxylamins **114**. Diese Diarylhydroxylamine sind

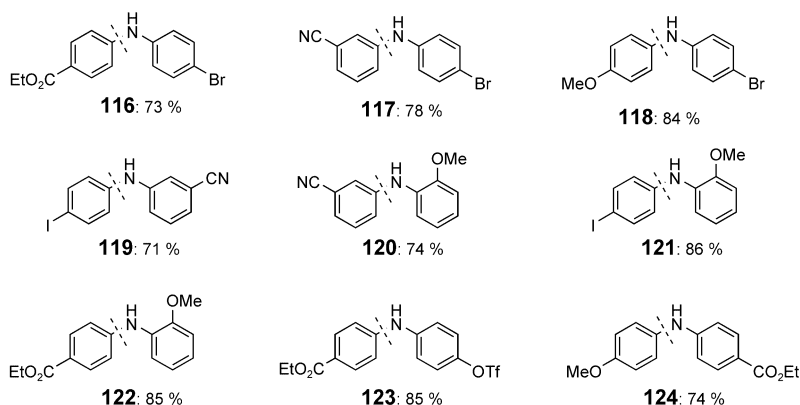


Schema 21. Synthese von *meta*-Nitroarylmagnesiumreagentien.



Schema 22. Mechanismus der Reduktion von Nitroarenen zu Diarylaminen durch Arylmagnesiumreagentien.

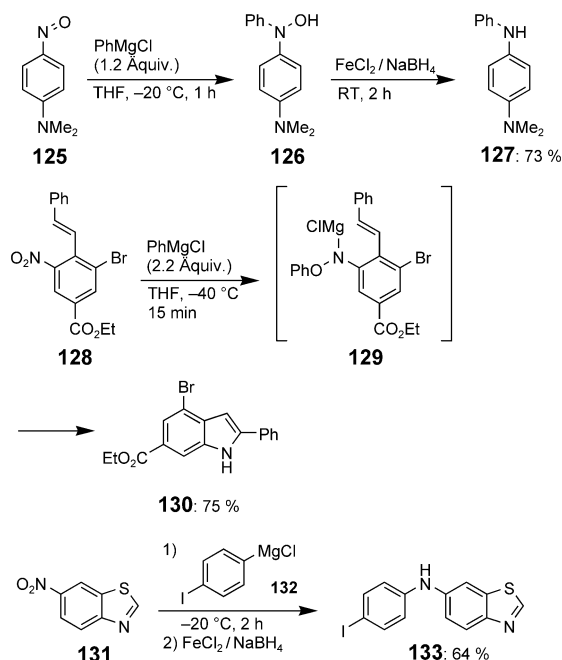
luftempfindlich und in reiner Form schwer zu isolieren; **114** kann jedoch durch Reduktion mit $\text{FeCl}_2/\text{NaBH}_4$ in das Diarylamin **115** umgewandelt werden, wodurch die Reaktionsfolge präparativ interessant wird (Schema 22).^[58] Diese Methode ermöglicht die Arylierung von Nitroarenen und ist deshalb ideal für die Herstellung einer Reihe funktionalisierter Diarylaminderivate wie **116–124** (Schema 23).^[59] Sie



Schema 23. Polyfunktionale Diarylamine, die durch Reaktion funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen mit Nitroarenen erhalten wurden. Gestrichelte Linien deuten neu gebildete C-N-Bindungen an.

ergänzt Palladium(0)-katalysierte Aminierungsreaktionen^[60] und verwandte Reaktionen mit Kupfer(I)-^[61] oder Nickel(0)-Katalysatoren^[62]. Auch in diesem Fall sind die milden Reaktionsbedingungen kompatibel mit einer Reihe funktioneller Gruppen.

Das Grignard-Reagens kann elektronenziehende (**116**, **117**, **120**, **122**, **123**) oder elektronenschiebende Gruppen (**118**, **124**) tragen, dasselbe gilt auch für die Nitroarene. Interessanterweise können in einem beliebigen Reaktionspartner empfindliche Iod-, Brom- oder Triflatsubstituenten^[59] vorhanden sein, die bei Übergangsmetall-katalysierten Aminierungsverfahren häufig Probleme bereiten.^[60–62] Wie in Schema 22 gezeigt werden zwei Äquivalente der Arylmagnesiumverbindung benötigt, um ein Amin **115** zu produzieren; ein Äquivalent der Magnesiumverbindung geht als Magnesiumphenolat verloren. Dies kann verhindert werden, indem man Nitrosoarene anstelle von Nitroarenen als elektrophile Reagentien einsetzt. Die Reaktion von 4-(Dimethylamino)-nitrosobenzol (**125**) mit 1.2 Äquivalenten PhMgCl führt

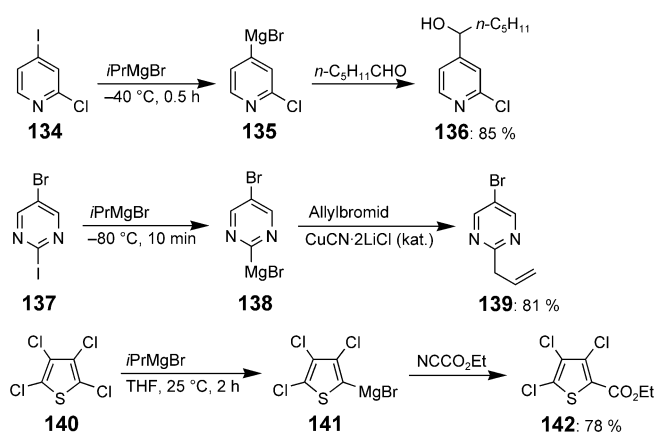


Scheme 24. Reaktionen von Arylmagnesiumreagentien mit Nitroso- und Nitroarenen.

erwartungsgemäß^[63,64] zum Diarylhydroxylamin **126**, das nach reduktiver Aufarbeitung in 73 % Ausbeute das Diarylamin **127** ergibt (Schema 24). Sterisch gehinderte, elektronenarme Nitroarene wie **128** reagieren mit PhMgCl über ein Arylnitroso-Intermediat zu einem Magnesiumnitrenoid **129**,^[65] das durch intramolekulare C-H-Insertion mit 75 % Ausbeute das funktionalisierte Indol **130** ergibt.^[66] Auch Heterocyclen wie das Benzothiazolderivat **131** reagieren mit funktionalisierten Arylmagnesiumspezies: So entsteht mit **132** der funktionalisierte Heterocyclen **133** in 64 % Ausbeute (Schema 24).^[59]

2.4. Funktionalisierte Heteroarylmagnesiumreagentien

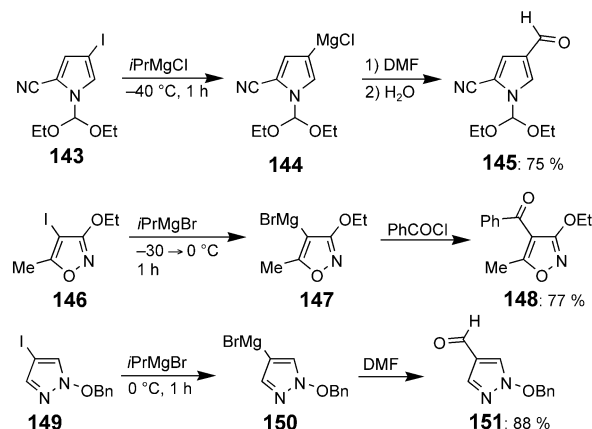
Eine Reihe funktionalisierter heterocyclischer Grignard-Reagentien ist durch Iod- oder Brom-Magnesium-Austausch zugänglich.^[32,67] Die elektronischen Eigenschaften des Heterocyclen beeinflussen die Geschwindigkeit des Halogen-Magnesium-Austausches: Elektronenarme Heterocyclen reagieren am schnellsten, überdies beschleunigen elektronenziehende Substituenten den Austausch stark. 2-Chlor-4-iodpyridin (**134**) reagiert mit *i*PrMgBr bei -40°C innerhalb von 0.5 h^[32,68] selektiv zur Magnesiumspezies **135**, die mit Hexanal in 85 % Ausbeute den Alkohol **136** liefert (Schema 25). Wird statt eines Pyridin- ein Pyrimidinderivat wie **137** verwendet, so findet der Iod-Magnesium-Austausch schon bei -80°C innerhalb von 10 min statt. Die Reaktion von **138** mit Allylbromid in Gegenwart von CuCN·2LiCl^[24] ergibt das 2-Allylpyrimidin **139** in 81 % Ausbeute.^[32] Normalerweise ist der Chlor-Magnesium-Austausch sehr langsam, doch erfolgt die Reaktion von Tetrachlorthiophen (**140**) zum magnesiierten Heterocyclen **141** wegen der Anwesenheit von vier Chloratomen rasch (25°C , 2 h). **141** reagiert mit Cyanamei-



Scheme 25. Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen verschiedener Heterocyclen.

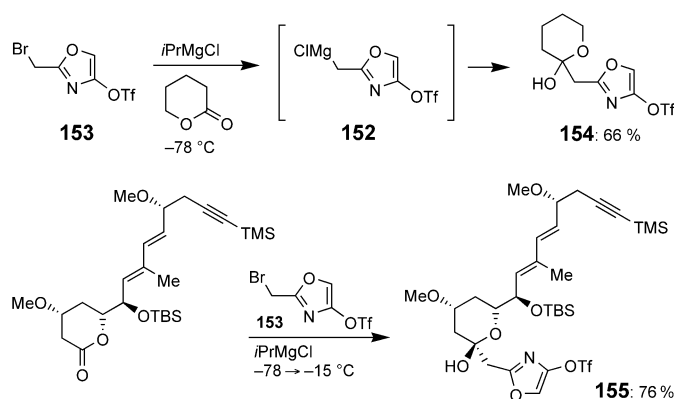
sensäureethylester in 78 % Ausbeute zum Thienylester **142**.^[32b]

Durch Iod-Magnesium-Austausch wird eine rasche Synthese polyfunktionalisierter Heterocyclen möglich.^[69,70] So reagiert das geschützte Iodpyrrol **143** bei -40°C innerhalb 1 h zum magnesiierten Pyrrol **144**, das mit DMF in 75 % Ausbeute zum Formylderivat **145** umgesetzt werden kann (Schema 26).^[71] 3-Ethoxy-4-iod-5-methylisoxazol (**146**) wird



Scheme 26. Magnesierung fünfgliedriger Heterocyclen. Bn = Benzyl.

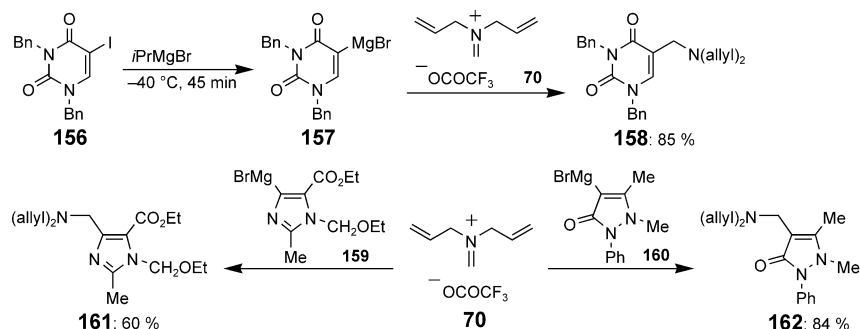
in das entsprechende Grignard-Reagens **147** überführt, das mit Benzoylchlorid in 77 % Ausbeute direkt das Keton **148** liefert.^[72] Auch das 4-Iodpyrazol **149** wird bei 0°C in die entsprechende Organomagnesiumverbindung **150** umgewandelt. Reaktion mit DMF liefert dann das Formylderivat **151** in 88 % Ausbeute.^[73] Die empfindliche heterocyclische Benzylmagnesiumspezies **152** wird leicht durch Brommethylisoxazol **153** erhalten (Schema 27). Wird das Grignard-Reagens **152** bei -78°C in Gegenwart von δ -Valerolacton generiert, um Homokondensation zurückzudrängen, so erhält man das Hemiketal **154** in 66 % Ausbeute. Diese Reaktion wurde genutzt, um in der Totalsynthese von (+)-Phorboxazol A fortgeschrittene Bausteine wie **155** herzustellen.^[74] Die Synthese funktionali-



Schema 27. Synthese von Intermediaten der Synthese von (+)-Phorbol-oxazol A durch Brom-Magnesium-Austausch. TMS = Trimethylsilyl.

stierter Uracile ist wegen der potenziellen biologischen Eigenschaften dieser Heterocyclus-Klasse interessant.^[75] Aus verschiedenen geschützten Ioduracilen, z. B. **156**, erhält man durch Reaktion mit *i*PrMgBr die entsprechende Magnesiumverbindung **157**, die mit verschiedenen Aldehyden, Ketonen und Säurechloriden abgefangen werden kann. Die Reaktion mit dem Iminiumsalz **70**^[39, 40] führt in 85 % Ausbeute zum Diallylaminomethylierungsprodukt **158** (Schema 28).^[76] Verschiedene magnesiierte Imidazole wie **159** und Antipyrine wie **160** reagieren mit dem Iminiumreagens **70** und liefern die aminomethylierten Produkte **161** bzw. **162** in akzeptablen Ausbeuten.^[77]

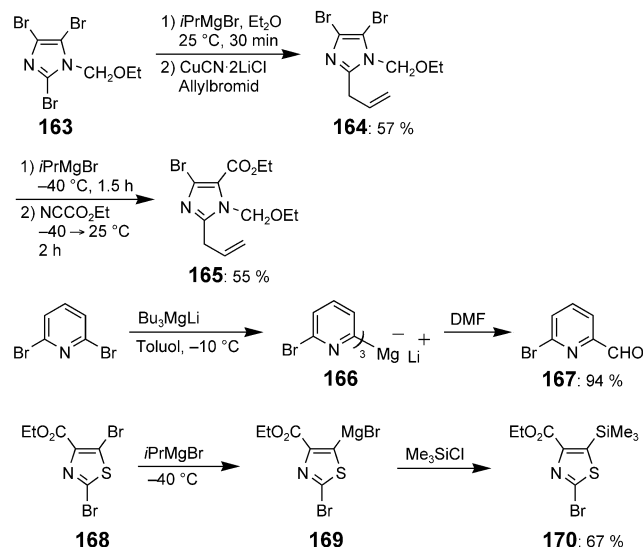
Polyhalogenierte Substrate gehen üblicherweise selektiv nur einen Halogen-Magnesium-Austausch ein (Schema 29); nach der ersten Magnesierung steigt die Elektronendichte des Heterocyclus in so großem Maße, dass ein zweiter Austausch sehr verlangsamt wird. Dieses generelle Verhalten ist die Grundlage der hohen Chemo-selektivität bei Brom-Magnesium-Austauschreaktionen. Beim Tribromimidazol **163**^[78]



Schema 28. Aminomethylierung heterocyclischer Magnesiumreagentien.

findet die erste Austauschreaktion in 2-Position statt, und nach Kupfer-katalysierter Allylierung erhält man das 4,5-Dibromimidazol **164** (Schema 29). Umsetzung von **164** mit einem zweiten Äquivalent *i*PrMgBr führt zu einem selektiven Austausch in 5-Position, da das intermediär gebildete Grignard-Reagens durch Chelatisierung stabilisiert wird. Nach Abfangen mit Cyanameisensäureethylester wird das entspre-

chende 4-Brom-5-ethoxycarbonylimidazol **165** in 55 % Ausbeute erhalten (Schema 29).^[32] Chelatisierende Gruppen beeinflussen die Regioselektivität des Brom-Magnesium-Austausches erheblich. So geht das Dibromthiazol **168** wegen der chelatisierenden Ethoxycarbonylgruppe eine selektive Austauschreaktion in 5-Position ein, ohne dass der Bromsubstituent in 2-Position reagiert. Das Grignard-Reagens **169** liefert mit Me_3SiCl in 67 % Ausbeute **170** (Schema 29).^[32b] Diese Selektivität wurde bei der Umwandlung von



Schema 29. Selektive Brom-Magnesium-Austauschreaktionen.

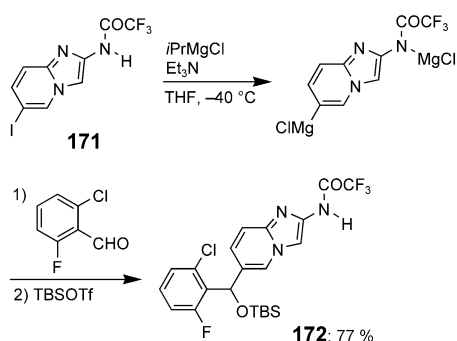
4,5-Diiodimidazol in das entsprechende 4-Iodimidazol durch eine Iod-Magnesium-Austausch-Protonierungs-Sequenz genutzt.^[79] In ähnlicher Weise wurde selektiv 2,6-Dibrompyridin in die entsprechende Monomagnesiumspezies überführt.^[32, 80]

In dieser Austauschreaktion ist die Verwendung des Magnesiats Bu_3MgLi vorteilhaft. Man erhält direkt den anionischen Komplex **166**, der mit DMF schnell und in 94 % Ausbeute zum Aldehyd **167** reagiert.^[81] Für die Herstellung von Pyridylmagnesiumspezies benötigt man üblicherweise ein Äquivalent des Magnesiats-Reagens BuMe_2MgLi .^[48]

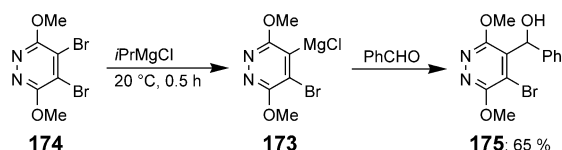
Die Imidazo[1,2-*a*]pyridine sind eine potenziell pharmazeutisch nützliche Heterocyclus-Klasse. Ausgehend vom Iodheterocyclus **171** wurde eine Reihe von funktionalisierten 2-Aminoimidazo[1,2-*a*]pyridinen **172** durch Iod-Magnesium-Austausch bei -40°C hergestellt (Schema 30).^[82] Quéguiner et al. beschrieben Reaktionsbedingungen für die Herstellung

magnesierter Diazine wie **173**. Die Umsetzung von *i*PrMgCl mit dem 4,5-Dibrompyridazin **174** liefert bei 20°C innerhalb 1 h die heterocyclische Magnesiumspezies **173**, deren Reaktion mit einem Elektrophil zu einer Reihe funktionalisierter Pyridazine wie **175** führt (Schema 31).^[80b]

Einige dieser heterocyclischen Verbindungen können auch an der Festphase erzeugt und mit Elektrophilen in



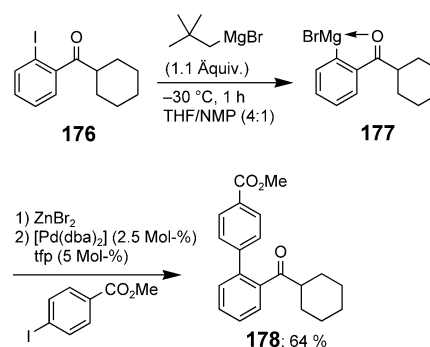
Schema 30. Synthese von Imidazo[1,2-a]pyridinen mithilfe eines Iod-Magnesium-Austausches.



Schema 31. Magnesiumierung von Pyridazinderivaten.

ausgezeichneten Ausbeuten zur Reaktion gebracht werden.^[19] Da zahlreiche bromsubstituierte Heterocyklen zur Verfügung stehen, ist abzusehen, dass dieser Austausch eine der wichtigsten Methoden für die Synthese empfindlicher polyfunktionalisierter Heterocyklen werden könnte. Die Kohlenstoff-Magnesium-Bindungen haben eine gute intrinsische Reaktivität, die durch Transmetallierung modifiziert werden kann. Elektronenarme Substituenten reduzieren die Reaktivität der benachbarten Kohlenstoff-Metall-Bindungen geringfügig und verbessern die Kompatibilität dieser Kohlenstoff-Metall-Bindungen mit funktionellen Gruppen.

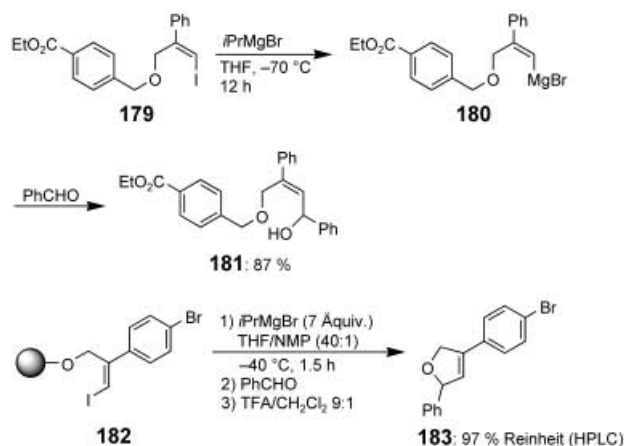
Wie weit kann diese Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen gesteigert werden? Normalerweise reagieren Keto-Gruppen mit Grignard-Reagentien bei -70°C : Die Reaktion von $i\text{PrMgCl}$ mit Benzophenon beispielsweise führt zum Additionsprodukt und einer großen Menge Diphenylmethanol, resultierend aus einer β -Hydrid-Verschiebung. Dennoch können bei gut abgestimmten Reaktionsbedingungen Keton-funktionalisierte Arylmagnesiumspezies hergestellt werden. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde mit Neopentylmagnesiumbromid, NpMgBr ,^[83] eine sterisch gehinderte, aber dennoch reaktive Grignard-Verbindung gewählt. Außerdem wurde *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) als polares Cosolvens zugegeben, um die Geschwindigkeit des Iod-Magnesium-Austausches zu erhöhen. Nach diesen Modifizierungen reagiert 2-Iodphenylcyclohexylketon (**176**) mit 1.1 Äquivalenten NpMgBr bei -30°C innerhalb 1 h in einem 4:1-Gemisch von THF und NMP zum Arylmagnesiumreagens **177** (Schema 32). Die *ortho*-Ketofunktion erleichtert die Bildung des Grignard-Reagens durch Koordination von NpMgBr vor dem Austausch und stabilisiert die Arylmagnesiumspezies durch Chelatisierung. Transmetallierung von **177** mit ZnBr_2 gefolgt von einer Negishi-Kreuzkupplung^[55] liefert den Ketoester **178** in 64 % Ausbeute.^[84]



Schema 32. Arylmagnesiumverbindung **177** mit einer Ketofunktion.

2.5. Funktionalisierte Alkenylmagnesiumreagentien

Iodalkene reagieren mit $i\text{PrMgBr}$ oder $i\text{Pr}_2\text{Mg}$, allerdings verläuft der Iod-Magnesium-Austausch hier langsamer als bei Iodarenen. So geht *E*-1-Iod-1-octen die Austauschreaktion erst bei 25°C ein und benötigt 18 h Reaktionszeit. Unter diesen Bedingungen wird die Anwesenheit einer Funktionalität in entfernter Stellung nicht toleriert.^[85] Eine chelatisierende Gruppe oder ein direkt an der Doppelbindung gebundener elektronenziehender Substituent erhöhen jedoch die Tendenz zum Iod-Magnesium-Austausch. So reagiert der funktionalisierte *Z*-Allylether **179** bei -70°C mit $i\text{PrMgBr}$ und liefert das entsprechende Alkenylmagnesiumreagens **180**. Die Reaktion von **180** mit Benzaldehyd ergibt den *Z*-Alkohol **181** in 87 % Ausbeute (Schema 33).^[85] Analog

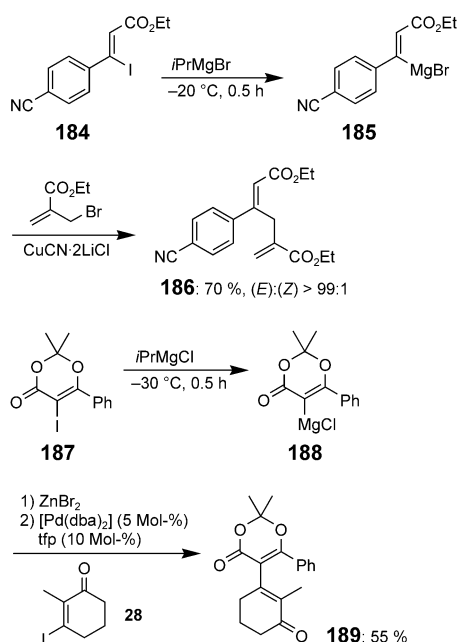


Schema 33. Synthese funktionalisierter Alkenylmagnesiumreagentien in Lösung und an der Festphase. TFA = Trifluoressigsäure.

reagiert der festphasengebundene Allylether **182** mit $i\text{PrMgBr}$ in THF/NMP (40:1) innerhalb von 1.5 h bei -40°C zum gewünschten Grignard-Reagens. Ohne NMP verläuft diese Austauschreaktion beträchtlich langsamer. Abfangen mit Benzaldehyd und Abspaltung vom Harz liefern das Dihydrofuran **183** in 97 % Reinheit.^[85,46b]

Elektronenziehende Gruppen an der Doppelbindung erleichtern den Iod-Magnesium-Austausch ebenfalls sehr. β -

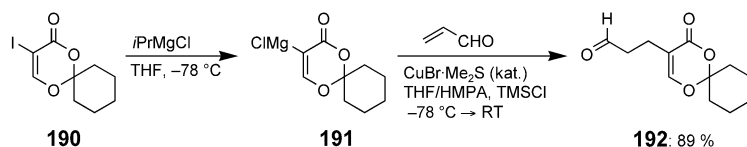
Iodenoate wie **184** konnten bei -20°C binnen 0.5 h in das entsprechende Grignard-Reagens **185** umgewandelt werden. Durch Reaktion mit einem Allylbromid in Gegenwart von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[24] erhält man das *E*-Enoat **186**, was für eine hohe Konfigurationsstabilität der intermediären Alkenylmagnesiumspezies **185** spricht.^[86] Während Alkenylmagnesiumverbindungen mit einer β -ständigen Abgangsgruppe wie Halogenid oder Alkoxid hoch reaktive Reagentien sind,^[87] sind Verbindungen mit dieser Abgangsgruppe in einem Ringsystem deutlich stabiler. Die Reaktion des 5-Iod-1,3-dioxin-4-ons **187** mit *i*PrMgCl bei -30°C liefert das Grignard-Reagens **188**, dessen Halbwertszeit bei -30°C etwa 2 h beträgt. Transmetallierung mit ZnBr_2 und Negishi-Kreuzkupplung von **188** mit 3-Iod-2-methylcyclohex-2-enon **28** ergeben in 55 % Ausbeute das Enon **189** (Schema 34).^[88,89]



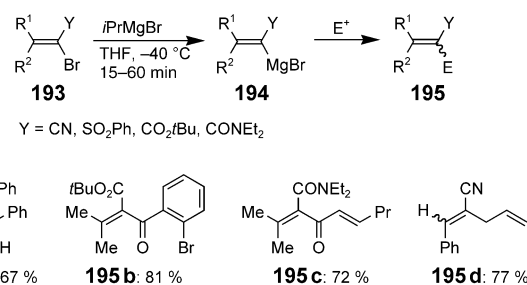
Schema 34. Alkenylmagnesiumreagentien mit Carbonylgruppen.

Über die Herstellung ähnlicher Alkenylmagnesiumreagentien mit Carbonylgruppen berichteten Hiemstra et al. in ihrer Synthese von Solanoelepin A.^[90,91] Die Umsetzung des cyclischen Iodalkens **190** mit *i*PrMgCl in THF bei -78°C liefert die gewünschte Grignard-Verbindung **191**, die mit Acrolein in Gegenwart von Me_3SiCl mit katalytischen Mengen $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ in 89 % Ausbeute zum Michael-Addukt **192** reagiert (Schema 35).^[91]

Trägt das sp^2 -Kohlenstoffatom eine elektronenziehende Gruppe und ein Bromatom, so wird in den meisten Fällen



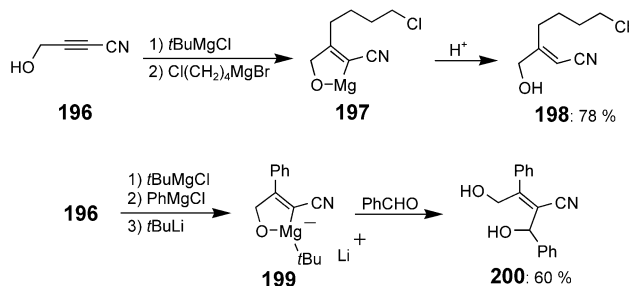
Schema 35. Cu-katalysierte Michael-Addition einer funktionalisierten Arylmagnesiumverbindung. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther.



Schema 36. Funktionalisierte Alkenylmagnesiumverbindungen mit einer elektronenziehenden Gruppe in α -Position.

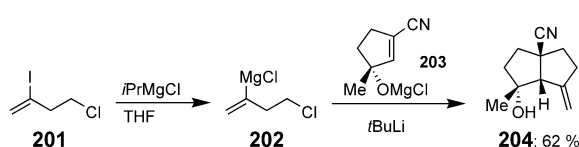
sehr schneller Brom-Magnesium-Austausch beobachtet (Schema 36). Dieses Verhalten gilt allgemein für Bromalkene des Typs **193** ($\text{Y} = \text{CN}$, SO_2Ph , CO_2tBu oder CONEt_2), die leicht mit *i*PrMgBr zu den entsprechenden Grignard-Reagentien des Typs **194** reagieren. Die Reaktionen von **194** mit Elektrophilen sind nicht immer stereoselektiv^[92] und liefern Diastereomergemische von **195**. Dennoch hat die Methode Bedeutung für die Synthese tri- und tetrasubstituierter Alkene **195a-d**.^[93,94]

Die Addition von Grignard-Reagentien an das Alkynlnitril **196** führt zu unreaktiven stabilisierten Magnesiumchelatekomplexen wie **197**, das erst nach Protonierung das polyfunktionalisierte Nitril **198** liefert (Schema 37). Fleming et al. haben gezeigt, dass die Reaktivität cyclischer Organomagnesiumverbindungen des Typs **197** durch Erzeugung einer intermediären Magnesiumspezies **199** drastisch erhöht werden kann. Diese reagiert mit Benzaldehyd unter voll-



Schema 37. Funktionalisierte Alkenylmagnesiumverbindungen durch Carbomagnesierung eines Alkyls.

ständiger Retention der Doppelbindungskonfiguration in 60 % Ausbeute zum ungesättigten Diol **200**.^[95] Der Iod-Magnesium-Austausch an 4-Chlor-2-iod-1-buten (**201**; Schema 38) liefert das funktionalisierte Alkenylmagnesium-

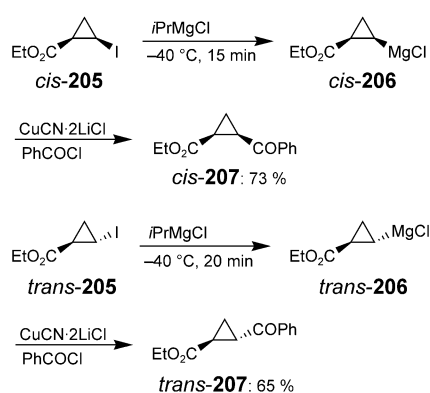


Schema 38. Funktionalisierte Alkenylmagnesiumverbindungen durch Iod-Magnesium-Austausch.

reagens **202**, welches hoch diastereoselektiv mit dem ungesättigten magnesiumierten Nitril **203** in 62 % Ausbeute zum bicyclischen Produkt **204** reagiert.^[95]

2.6. Funktionalisierte Alkylmagnesiumreagentien

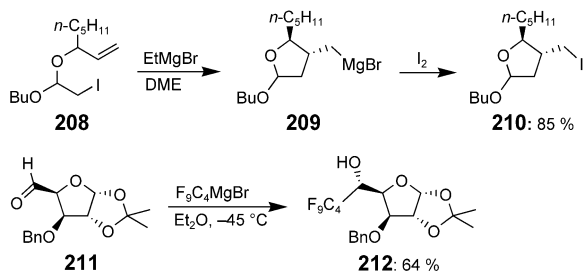
Obwohl die Synthese polyfunktionalisierter Alkylmagnesiumreagentien möglich sein sollte, wurden bisher nur wenige Beispiele beschrieben.^[96] Die Schwierigkeiten resultieren daraus, dass diese Verbindungen reaktiver sind als Alkenyl-, Aryl- oder Heteroaryl-magnesiumverbindungen. Auch scheint der Iod-Magnesium-Austausch für Alkylderivate langsamer zu verlaufen. Dennoch konnte eine Reihe polyfunktionalisierter Cyclopropylmagnesiumverbindungen durch Iod-Magnesium-Austausch hergestellt werden.^[97] Beispielsweise wurden die *cis*- und *trans*-Iodcyclopropylcarbonsäureester (*cis*- bzw. *trans*-**205**, Schema 39) mühelos in die entsprechen-



Schema 39. Stereoselektive Synthese funktionalisierter Cyclopropylmagnesiumverbindungen.

den Grignard-Reagentien (*cis*-**206** bzw. *trans*-**206**) umgewandelt. Die Bildung dieser Verbindungen erfolgt stereoselektiv, und nach Transmetallierung von **206** mit CuCN·2LiCl^[24] und Reaktion mit Benzoylchlorid werden die *cis*- bzw. *trans*-1,2-Ketoester **207** unter Retention der Konfiguration^[98,99] in beachtlichen 73 % bzw. 65 % Ausbeute erhalten.^[97]

Oshima et al. konnten zeigen, dass die Radikalcyclisierung des Allyl-β-iodacetals **208** in DME die entsprechende Magnesiumverbindung **209** liefert, welche nach Iodolyse das primäre Iodalkan **210** ergibt (Schema 40).^[96] Perfluorierte

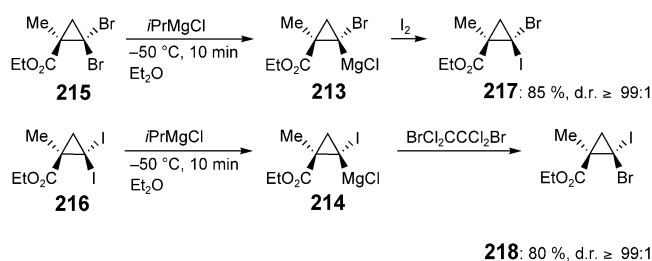


Schema 40. Reaktionen funktionalisierter Alkylmagnesiumverbindungen.

Grignard-Verbindungen können durch Austauschreaktion bei tiefer Temperatur in Diethylether hergestellt werden.^[100] Diese Reagentien wurden kürzlich verwendet, um eine Reihe von Zuckerderivaten zu funktionalisieren. Die Reaktion mit **211** führt mit hoher Stereoselektivität in 64 % Ausbeute zum fluorierten Zuckerderivat **212** (Schema 40).^[101]

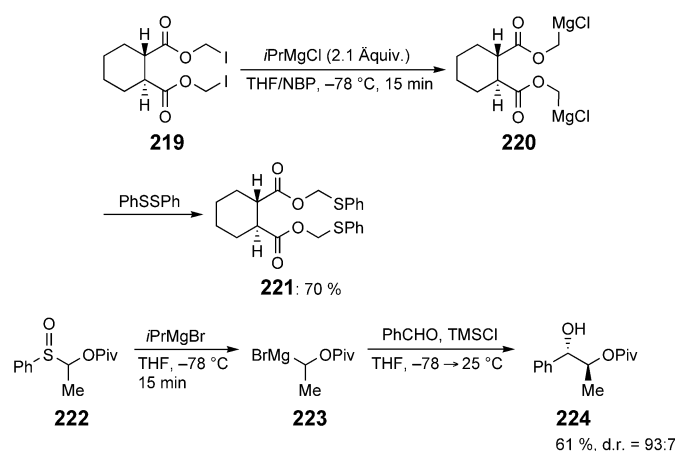
2.7. Funktionalisierte Magnesiumcarbenoide

Pionierarbeiten zum Brom-Magnesium-Austausch wurden von Villieras et al.^[13] durchgeführt, die eine allgemeine Synthese von Magnesiumcarbenoiden entwickelten.^[14] Ausgehend von den 1,1-Dihalogenocyclopropanen **215** und **216** können durch eine schnelle Reaktion die empfindlichen Cyclopropylmagnesiumcarbenoide **213** bzw. **214** hergestellt werden. In Diethylether verläuft dieser Halogen-Magnesium-Austausch hoch stereoselektiv. Abfangen der Magnesiumcarbenoide liefert die Diastereomere **217** und **218** in 80 bzw. 85 % Ausbeute unter Retention der Konfiguration (Schema 41).^[97]



Schema 41. Stereoselektive Synthese von Cyclopropylmagnesiumcarbenoiden.

Funktionalisierte acyclische Magnesiumcarbenoide können in THF/NBP bei tiefer Temperatur hergestellt werden. In diesem Lösungsmittelgemisch ist die Reaktion von **219** mit *i*PrMgCl bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ binnen 15 min beendet (Schema 42).^[102] Das resultierende chirale Dicarbenoid **220**



Schema 42. Funktionalisierte nichtcyclische Magnesiumcarbenoide.

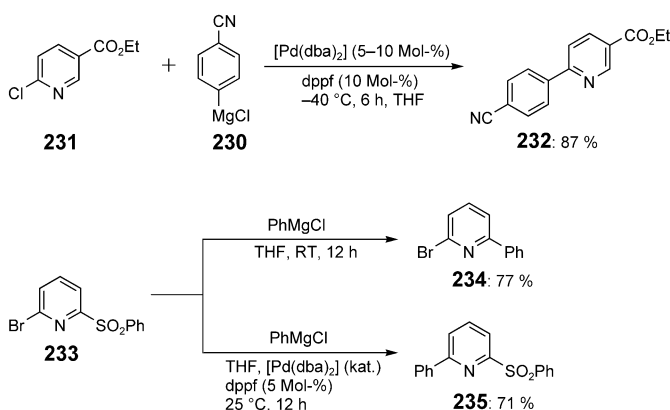
wird mit Diphenyldisulfid unter Bildung von **221** in 70 % Ausbeute abgefangen.^[102] Substituierte Magnesiumcarbenoide wurden vor kurzem auch mithilfe des von Satoh et al. eingeführten Sulfinyl-Magnesium-Austausches hergestellt.^[103] Die Reaktion des Sulfoxids **222** mit *i*PrMgBr liefert bei -78°C das gewünschte Magnesiumcarbenoid **223**, das mit Benzaldehyd mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (d.r. = 93:7) und 61 % Ausbeute zum einfach geschützten 1,2-Diol **224** reagiert (Schema 42).^[103]

2.8. Funktionalisierte Magnesiumreagentien in Kreuzkupplungsreaktionen

Die Verfügbarkeit funktionalisierter Grignard-Reagentien erhöht die Anwendungsbreite dieser Reagentien in Kreuzkupplungsreaktionen beträchtlich. Von besonderem Interesse sind dabei Arylmagnesiumreagentien mit Aminofunktionen.^[20,104] Eine Reihe von 1,4-Diamino-2-arylärenen **225** kann ausgehend vom Bisimin **32** durch Iod-Magnesium-Austausch hergestellt werden (Schema 43). Nach Transmetallierung mit ZnBr_2 erfolgt die Addition an das Bromfuran **226** in Gegenwart von Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) und Tri(*ortho*-furyl)phosphan. Diese Kreuzkupplungsreaktionen sind gewöhnlich nach 16 h bei Raumtemperatur beendet, die Ausbeute an 1,4-Diaminoaren **225** liegt bei 52 %.^[104] Grignard-Reagentien mit Nitrogruppen wie **227**, die durch Iod-Magnesium-Austausch^[54] mit Mesitylmagnesiumbromid (**105**) hergestellt werden können, liefern in Negishi-Kreuzkupplungsreaktionen polyfunktionalisierte Nitroarene wie **228**. Das Iodmesitylen (**229**), das während des Iod-

Magnesium-Austausches entsteht, reagiert unter diesen Bedingungen nicht (Schema 43).^[105]

Funktionalisierte Grignard-Reagentien wie **230** gehen mit verschiedenen Halogenpyridinen **231** bemerkenswert schnelle Kreuzkupplungsreaktionen ein. Diese Reaktionen erfordern einen Palladium(0)-Katalysator und sind folglich keine direkten Additions-Eliminierungs-Reaktionen der Grignard-Verbindungen. Die entsprechenden Arylzinkderivate reagieren langsamer. Diese Reaktionen verlaufen wahrscheinlich über ein Organopalladat^[106] $[\text{MgX}]^+[\text{ArPdL}_2]^-$, das eine schnelle Additions-Eliminierungs-Sequenz mit dem 2-Chlorpyridinderivat **231** durchführt. Das funktionalisierte Pyridin **232** wird in 87 % Ausbeute erhalten (Schema 44).^[107] Diese Reaktion kann auch auf verschiedene halogensubstituierte Chinoline erweitert werden.^[108]

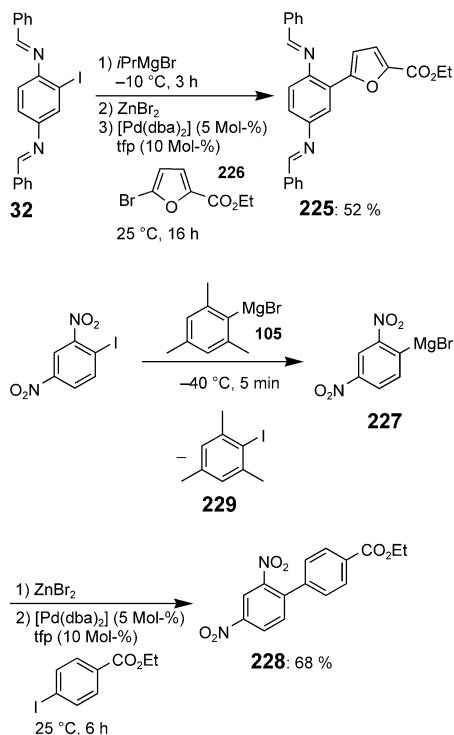


Schema 44. Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 2-Chlor- und Brompyridinen. dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

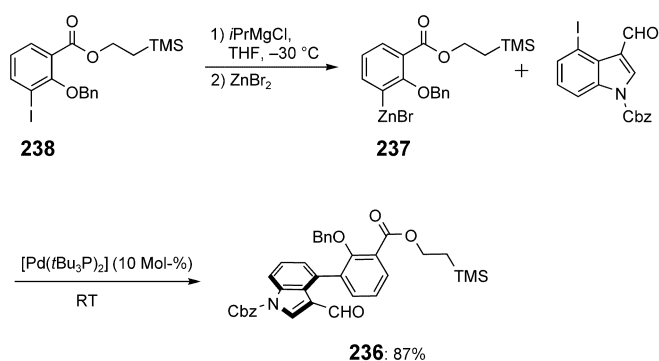
Quéguiner et al. beobachteten bei der Kreuzkupplungsreaktion des Bromsulfons **233** eine interessante Selektivität:^[108] Phenylmagnesiumchlorid reagiert mit **233** unter direkter Substitution der Phenylsulfonylgruppe in 77 % Ausbeute zum Brompyridin **234** (Schema 44). Die Palladium-katalysierte Reaktion führte hingegen zum funktionalisierten Biaryl **235**.^[109] Analog reagiert die polyfunktionalisierte Zinkverbindung **237**, die aus dem Iodaren **238** durch Iod-Magnesium-Austausch und Transmetallierung zugänglich ist, in Gegenwart des hoch reaktiven Katalysators $[\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2]$ ^[110] unter milden Bedingungen in 87 % Ausbeute zum Biaryl **236** (Schema 45).

Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter Arylzinkverbindungen, die durch Transmetallierung der entsprechenden Grignard-Verbindungen erhältlich sind, können mit $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ als Katalysator und 4-(Trifluormethyl)styrol oder 4-Fluorstyrol zur Aktivierung der reduktiven Eliminierung durchgeführt werden. Unter diesen Bedingungen reagiert die Grignard-Verbindung **239** mit dem Iodthioether **240** in 72 % Ausbeute zum Kreuzkupplungsprodukt **241** (Schema 46).^[111]

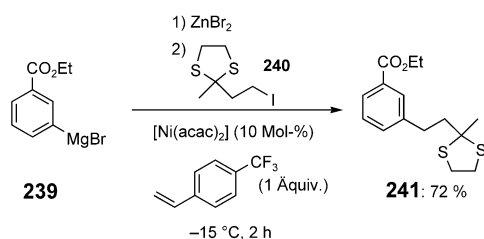
Eine Alternative zu dieser Nickel-katalysierten Reaktion ist die entsprechende Kupfer-vermittelte Reaktion. Hier wird die funktionalisierte Arylmagnesiumspezies mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{-LiCl}$ ^[24] in Gegenwart von Trimethylphosphit transmetalliert



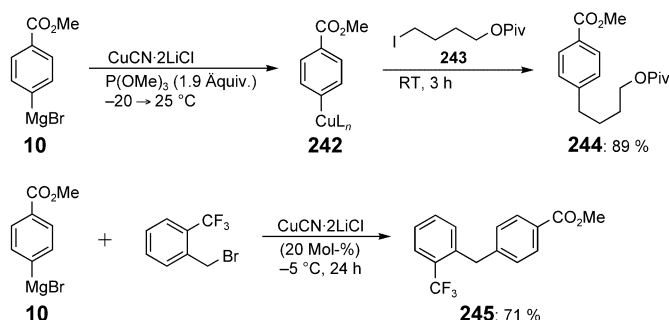
Schema 43. Kreuzkupplung mit stickstofffunktionalisierten Grignard-Reagentien.



Scheme 45. Pd-katalysierte Kreuzkupplung hoch funktionalisierter Arylzinkreagentien. Cbz = Benzyloxycarbonyl.



Scheme 46. Ni-katalysierte Kreuzkupplung funktionalisierter Grignard-Reagentien mit funktionalisierten Iodalkanen.

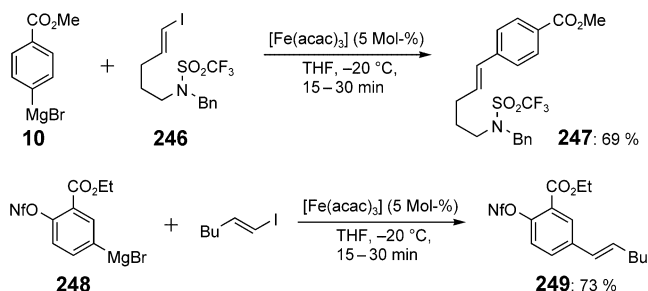


Scheme 47. Cu-vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen. Piv = Pivaloyl.

(Schema 47). Das Phosphit verleiht dem Kupferreagens eine hervorragende thermische Stabilität, sodass die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt werden können. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion der Magnesiumspezies **10** mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[24] und $\text{P}(\text{OMe})_3$ zum Arylkupferderivat **242**, das in einer Kreuzkupplung mit funktionalisierten Iodalkanen reagiert: Das Iodpivalat **243** wird mit 89% Ausbeute in das Kupplungsprodukt **244** umgewandelt.^[112] Auch reaktive Benzylhalogenide gehen in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[24] Kreuzkupplungen zu Diphenylmethanderivaten wie **245** ein (Schema 47).^[112]

Auch billige und wenig toxische Eisen(III)-Salze sind mit Erfolg in verschiedenen Kreuzkupplungsverfahren eingesetzt worden (Schema 48).^[113–115] Funktionalisierte Magnesiumspezies reagieren in Gegenwart von $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ effizient in

Kreuzkupplungsreaktionen mit Iodalkanen: **246** wurde auf diese Weise in 69% Ausbeute in das Styrolderivat **247** überführt. Diese Kreuzkupplungsreaktion ist bei -20°C schon innerhalb 15–30 min beendet.^[116] Die Arylmagnesiumverbindung kann verschiedene elektrophile Gruppen, z. B. eine Nonaflatfunktion,^[117] tragen (**248**, Schema 48). Die Eisen(III)-katalysierte Kreuzkupplung verläuft auch in diesem Fall sauber und führt in 73% Ausbeute zur hoch funktionalisierten Verbindung **249**.^[116]



Scheme 48. Fe^{III} -katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen mit funktionalisierten Arylmagnesiumverbindungen. acac = Acetylacetonat.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die Halogen-Magnesium-Austauschreaktion hat faszinierende neue Perspektiven für die organischen Synthese eröffnet. Überdies können weitaus mehr funktionelle Gruppen als früher gedacht als Substituenten in Organomagnesiumverbindungen auftreten. Die milden Reaktionsbedingungen des Halogen-Magnesium-Austausches sind der Schlüssel für diese hohe Toleranz. Funktionalisierte Grignard-Reagentien spielen daher heutzutage wieder eine zentrale Rolle in der organischen Synthese. Am Beispiel dieser Organomagnesiumverbindungen wird klar, dass die Chemiker das Potenzial metallorganischer Reagentien für die Synthese komplexer organischer Moleküle bei Weitem nicht ausgeschöpft haben: Noch gibt es viele mildere und generellere, umweltschonende und für die industrielle Durchführung geeignete Synthesen mit metallorganischen Reagentien zu entdecken.^[118]

Ich danke allen Mitarbeitern, die an der Erforschung dieses neuen Gebietes maßgeblich beteiligt waren. Ein besonderer Dank geht an Professor Gerard Cahiez (Cergy-Pontoise, Frankreich), Professor Guy Quéguiner (Rouen, Frankreich), Professor Alfredo Ricci (Bologna, Italien) und Professor Ilan Marek (Haifa, Israel) für die stimulierende Zusammenarbeit, die hilfreichen Diskussionen und den fruchtbaren Studentenaustausch. Ich danke ebenso den Firmen BASF, Chemetall, Degussa, L'Oréal, Bayer, Aventis, Boehringer-Ingelheim sowie der DFG und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung. Ein besonderer Dank geht an Professor Fraser Fleming und Frau Beatrix Cammelade für die Bearbeitung des Manuskripts.

Eingegangen am 7. Februar 2003 [A579]

- [1] a) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4415; b) C. Najera, M. Yus, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67.
- [2] a) R. D. Rieke, *Science* **1989**, *246*, 1260; b) T. P. Burns, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3674; c) J. Lee, R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, J. R. Wurst, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428.
- [3] a) D. J. Ramon, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225; b) C. Gomez, F. F. Huerta, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1853, 6177; c) F. Foubelo, A. Gutierrez, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4837; d) A. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 231; e) T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152; siehe auch f) M. Yus, R. P. Herrera, A. Guijarro, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3455; g) I. Gomez, E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4043.
- [4] a) J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841; b) S. A. Rao, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5735.
- [5] a) B. M. Trost, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2405; b) D. S. Matteson in *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond, Volume 4* (Hrsg.: F. R. Hartley), Wiley, New York, **1987**, S. 307.
- [6] a) M.-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2273; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169; b) D. Hoppe, T. Heuse, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; c) T. A. Johnson, M. D. Curtis, P. Beak, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2747; d) P. Beak, D. R. Anderson, M. D. Curtis, J. M. Laumer, D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715; e) S. Norsikian, I. Marek, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7523; f) C. Metallinos, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1935; g) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- [7] G. Wittig, U. Pockels, H. Dröge, *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.
- [8] a) R. G. Jones, H. Gilman, *Org. Reactions* **1951**, *6*, 339; b) H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106.
- [9] a) W. E. Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187; b) W. E. Parham, L. D. Jones, Y. Sayed, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2394; c) W. E. Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2704; d) W. E. Parham, D. W. Boykin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 260; e) W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257; f) C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983.
- [10] a) G. S. Silverman, P. E. Rakita in *Handbook of Grignard Reagents*, Marcel Dekker, New York, **1996**; b) B. J. Wakefield in *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, Academic Press, London **1995**; c) *Grignard Reagents: New Development* (Hrsg.: H. G. Richey, Jr.), Wiley, New York, **1999**.
- [11] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. Reactions* **1992**, *41*, 135.
- [12] C. Prévost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, *49*, 1372.
- [13] a) J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *5*, 1520; b) J. Villiéras, B. Kirschleger, R. Tarhouni, M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 470.
- [14] Neuere Beispiele: a) A. Müller, M. Marsch, K. Harms, J. C. W. Lohrenz, G. Boche, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1518; b) R. W. Hoffmann, M. Julius, F. Chemla, T. Ruhland, G. Frenzen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6049.
- [15] C. Tamborski, G. J. Moore, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153.
- [16] N. Furukawa, T. Shibutani, H. Fujihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5845.
- [17] a) D. J. Burton, Z. Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189; b) R. D. Chambers, W. K. R. Musgrave, J. Savory, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1993.
- [18] Weitere Beispiele für den Halogen-Magnesium-Austausch: a) H. H. Paradies, M. Görbing, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 279; b) G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *113*, 107; c) D. Seyferth, R. L. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 123; d) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 407; e) C. Bolm, D. Pupowicz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7349.
- [19] L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701.
- [20] A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565.
- [21] P. Cali, M. Begtrup, *Synthesis* **2002**, 63.
- [22] a) R. Kober, W. Hammes, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 203; b) D. von der Brück, R. Bühler, H. Plieninger, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 791.
- [23] T. Murafuji, K. Nishio, M. Nagasue, A. Tanabe, M. Aono, Y. Sugihara, *Synthesis* **2000**, 1208.
- [24] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [25] A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.
- [26] a) L. Gottlieb, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4723; b) A. I. Meyers, T. R. Elsworth, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4732; c) A. I. Meyers, G. Milot, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6652.
- [27] G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 477.
- [28] W. Dohle, Dissertation, LMU München, **2002**.
- [29] D. M. Lindsay, W. Dohle, A. E. Jensen, F. Kopp, P. Knochel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1819.
- [30] G. Varchi, C. Kofink, D. M. Lindsay, A. Ricci, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2003**, 396.
- [31] a) A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5620; b) A. Alberti, F. Cane, P. Dembech, D. Lazzari, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1677; c) F. I. Knight, J. M. Brown, D. Lazzari, A. Ricci, A. J. Blacker, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11411; d) P. Dembach, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1281.
- [32] a) M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449; b) M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.
- [33] T. Delacroix, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108.
- [34] J. Villiéras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924.
- [35] A. Y. Fedorov, F. Carrara, J.-P. Finet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5875.
- [36] F. F. Kneisel, Y. Monguchi, K. M. Knapp, H. Zipse, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4875.
- [37] M. Poirier, F. Chen, C. Bernard, Y.-S. Wong, G. G. Wu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3795.
- [38] F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibé, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109.
- [39] N. Millot, C. Piazza, S. Avolio, P. Knochel, *Synthesis* **2000**, 941.
- [40] N. Gommermann, C. Koradin, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 2143.
- [41] a) M. T. Reetz, A. Kindler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2509; b) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368; c) E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019; d) A. Alexakis, J. Berlan, Y. Besace, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047.
- [42] G. Varchi, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2727.
- [43] a) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717; b) K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622.
- [44] K. S. Feldman, T. D. Cutarelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11600.
- [45] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436; *Angew. Chem. Int.*

- Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17.
- [46] a) S. Marquais, M. Arlt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5491; b) M. Rottländer, P. Knochel, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 181; Synthese von Organozinkverbindungen an fester Phase: c) Y. Kondo, T. Komine, M. Fujinami, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 123; d) R. W. F. Jackson, L. J. Oates, M. H. Block, *Chem. Commun.* **2000**, 1401.
- [47] K. Oshima, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 575, 1.
- [48] a) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2481; b) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4333; siehe auch c) R. I. Yousef, T. Rüffer, H. Schmidt, D. Steinborn, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 655, 111.
- [49] A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9601.
- [50] a) H. Wieland, *Chem. Ber.* **1903**, 36, 2315; b) H. Gilman, R. McCracken, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 1052; c) T. Severin, R. Schmitz, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 3081; d) T. Severin, M. Adam, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 186.
- [51] a) G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 109; b) G. Bartoli, M. Bosco, G. Cantagalli, R. Dalpozzo, F. Ciminale, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 773.
- [52] a) G. Köbrich, P. Buck, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1412; b) P. Buck, R. Gleiter, G. Köbrich, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1431; c) P. Wiriyachitra, S. J. Falcone, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3957; d) J. F. Cameron, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4303.
- [53] C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3983.
- [54] I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1610.
- [55] a) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340; b) E. Negishi, H. Matsushita, M. Kobayashi, C. L. Rand, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3823; c) E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2393; d) E. Negishi, Z. Owczarczyk, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6683.
- [56] a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585; b) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.
- [57] I. Sapountzis, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [58] A. Ono, H. Sasaki, F. Yaginuma, *Chem. Ind. (London)* **1983**, 480.
- [59] I. Sapountzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9390.
- [60] a) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125; b) J. P. Wolfe, S. Wagan, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805; J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2155; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046; c) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4618.
- [61] a) A. Klapaus, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727; b) M. Wolter, A. Klapaus, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3803; c) R. Shen, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1333; d) A. V. Kalinin, J. F. Bower, P. Riebel, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2986.
- [62] a) B. H. Lipshutz, H. Ueda, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4492; b) C. Desmarests, R. Schneider, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 247.
- [63] F. Kopp, I. Sapountzis, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 885.
- [64] a) N. Momiyama, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3579; b) N. Momiyama, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2986.
- [65] a) G. Boche, J. C. W. Lohrenz, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 697; b) G. Boche, C. Boie, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 90; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 115; c) G. Boche, H. U. Wagner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 23, 1591.
- [66] W. Dohle, A. Staubitz, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2003**, in Druck.
- [67] M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Quéguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 767.
- [68] L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett*, **1998**, 1359.
- [69] I. Collins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 2845.
- [70] G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epsztajin, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1991**, 52, 187.
- [71] M. Bergauer, P. Gmeiner, *Synthesis* **2001**, 2281.
- [72] H. Kromann, F. A. Slok, T. N. Johansen, P. Krogsgaard-Larsen, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2195.
- [73] J. Felding, J. Kristensen, T. Bjerregaard, L. Sander, P. Vedso, M. Begtrup, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4196.
- [74] A. B. Smith III, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10942.
- [75] G. R. Newkome, W. W. Pandler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, Wiley, New York, **1982**.
- [76] M. Abarbri, P. Knochel, *Synlett* **1999**, 1577.
- [77] F. Dehmelt, M. Abarbri, P. Knochel, *Synlett* **2000**, 345.
- [78] B. H. Lipshutz, W. Hagen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5865.
- [79] a) C. J. Lovely, H. Du, H. V. R. Dias, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1319; siehe auch: b) R. S. Loewe, S. M. Khersonsky, R. D. McCullough, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 250.
- [80] a) F. Trécourt, G. Breton, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4339; b) A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, P. Knochel, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, 56, 265.
- [81] a) T. Mase, I. N. Houpiis, A. Akao, I. Dorziotis, K. Emerson, T. Hoang, T. Iida, T. Itoh, K. Kamei, S. Kato, Y. Kato, M. Kawasaki, F. Lang, J. Lee, J. Lynch, P. Maligres, A. Molina, T. Nemoto, S. Okada, R. Reamer, J. Z. Song, D. Tschäen, T. Wada, D. Zewge, R. P. Volante, P. J. Reider, K. Tomimoto, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6775; b) T. Ida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4841.
- [82] C. Jaramillo, J. C. Carretero, J. E. de Diego, M. del Prado, C. Hamdouchi, J. L. Roldán, C. Sánchez-Martínez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9051.
- [83] Neopentyl-Metallreagentien in der Zink- und Kupfer-organischen Chemie: a) P. Jones, C. K. Reddy, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1471; b) P. Jones, P. Knochel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 3117.
- [84] F. F. Kneisel, P. Knochel, *Synlett* **2002**, 11, 1799.
- [85] M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1080.
- [86] I. Sapountzis, W. Dohle, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2001**, 2068.
- [87] a) H. Gurien, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 878; b) J. Ficini, J. C. Depeyaz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3878; c) F. G. Mann, F. H. Stewart, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2826; d) T. Reichstein, J. Baud, *Helv. Chim. Acta* **1937**, 20, 892; siehe auch: e) M. I. Calaza, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2095; f) F. Foubelo, A. Gutierrez, M. Yus, *Synthesis* **1999**, 503; g) F. F. Fleming, B. C. Shook, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8847.
- [88] V. A. Vu, L. Bérillon, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6847.
- [89] J. Thibonnet, V. A. Vu, L. Bérillon, P. Knochel, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4787.
- [90] R. H. Blaauw, J. C. J. Benningshof, A. E. Van Ginkel, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 2250.
- [91] J.-F. Brière, R. H. Blaauw, J. C. J. Benningshof, A. E. van Ginkel, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 12, 2371.
- [92] J. Thibonnet, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3319.
- [93] a) N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5219; b) J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 898.

- [94] F. F. Fleming, V. Gudipati, O. W. Steward, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 659.
- [95] F. F. Fleming, Z. Zhang, Q. Wang, O. W. Steward, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2493.
- [96] A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 651.
- [97] V. A. Vu, I. Marek, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351.
- [98] a) C. Hamdouchi, C. Topolski, M. Goedken, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3148; b) G. Boche, D. R. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2327; c) G. Boche, D. R. Schneider, H. Wintermayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5697.
- [99] A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 93.
- [100] a) O. R. Pierce, A. F. Meiners, E. T. McBee, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2516; b) C. N. Roberts, E. T. McBee, A. F. Meiners, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 335; c) P. Moreau, R. Albachi, A. Commeyras, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 497.
- [101] a) S. Lavaire, R. Plantien-Royon, C. Portella, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 213; b) C. Portella, B. Dondy, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 83.
- [102] S. Avolio, C. Malan, I. Marek, P. Knochel, *Synlett* **1999**, 1820.
- [103] a) T. Satoh, K. Takano, H. Ota, H. Someya, K. Matsuda, M. Koyama, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5557; b) R. W. Hoffmann, P. G. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 338.
- [104] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 122.
- [105] I. Sapountzis, P. Knochel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [106] a) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254; b) J. F. Fauvarque, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419.
- [107] V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5717.
- [108] V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, P. Knochel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4429.
- [109] K. S. Feldman, K. J. Eastman, G. Lessene, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3525.
- [110] C. Dai, C. G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719.
- [111] a) R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186; b) R. Giovannini, T. Stuedemann, A. Devesagayaraj, G. Dussin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3544.
- [112] W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.
- [113] a) M. Tamaru, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487; b) M. Tamaru, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, *93*, 303; c) M. Tamaru, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *31*, 289; d) M. Tamaru, J. K. Kochi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3063; e) J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351; f) S. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599; g) R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502.
- [114] a) G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 53; b) G. Cahiez, S. Marquais, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1773; c) G. Cahiez, H. Advedissian, *Synthesis* **1998**, 1199.
- [115] a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856; b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609.
- [116] W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901.
- [117] M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203.
- [118] Der Halogen-Kupfer-Austausch trägt hohes synthetisches Potenzial und bietet einen Zugang zu einer Reihe neuer polyfunktionalisierter Kupferspezies: C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3267.