

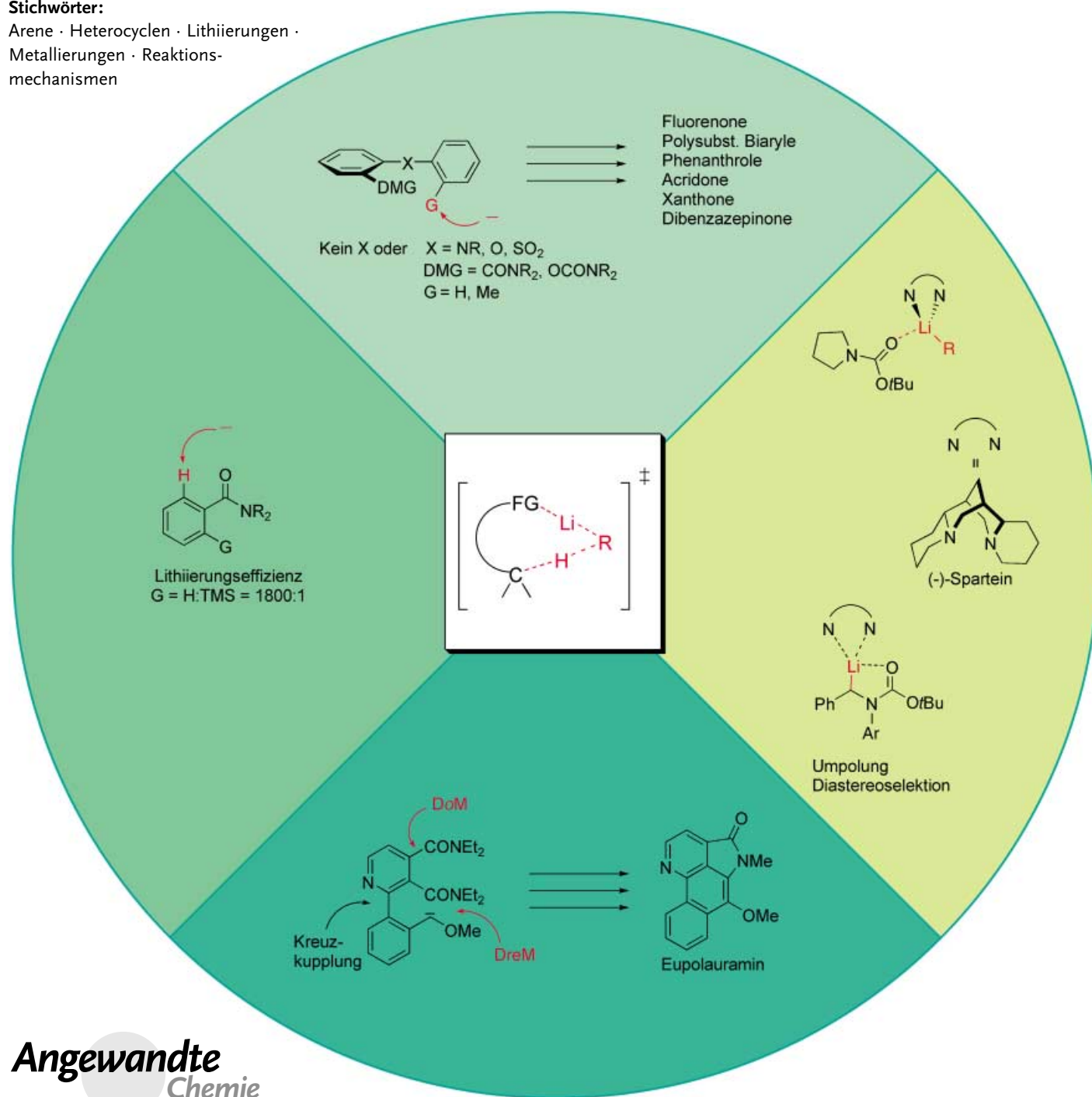
Lithierungen

# Jenseits thermodynamischer Acidität: der Komplex-induzierte Näherungseffekt (CIPE) bei Deprotonierungen\*\*

Marna C. Whisler, Stephen MacNeil, Victor Snieckus\* und Peter Beak\*

**Stichwörter:**

Arene · Heterocyclen · Lithierungen ·  
Metallierungen · Reaktions-  
mechanismen



**D**as Konzept des Komplex-induzierten Näherungseffekts (*complex induced proximity effect*, CIPE) bei Deprotonierungen ist hilfreich bei der Aufklärung von Mechanismen in der Carbanionenchemie und bei der Planung organischer Synthesen. Im vorliegenden Aufsatz werden die Konsequenzen der Komplexierung von Organolithiumbasen an funktionellen Gruppen der Substrate vor dem Protonenübertragungsschritt diskutiert. Dabei zeigt sich, dass die experimentellen Daten aus kinetischen Messungen und Isotopenmarkierungsexperimenten ebenso wie die Ergebnisse von Rechnungen in vielen Fällen auf einen Prälithiierungskomplex als Reaktionsintermediat hinweisen. Einige Beispiele aus der Naturstoffsynthese verdeutlichen, wie mithilfe dieses Konzepts Zwischenstufen gezielt regio- oder stereoselektiv erhalten werden können. Von besonderem Interesse sind dabei Funktionalisierungen an Positionen, die von der koordinierenden Gruppe vermeintlich weit entfernt sind.

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2257
2. Das CIPE-Konzept	2257
3. Der CIPE in Synthesen	2266
4. Zusammenfassung und Ausblick	2274

## 1. Einleitung

Bei vielstufigen Synthesen organischer Verbindungen werden häufig Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen chemoselektiv, regioselektiv, diastereoselektiv und/oder enantioselektiv durch Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen ersetzt. Der Austausch der Wasserstoffatome verläuft meist über intermediär auftretende Carbanionen, die durch Deprotonierung von Substraten mit aktivierenden Gruppen in Nachbarschaft zum abzuspaltenden Proton entstehen. Seit 1986 ist bekannt, dass einige Reaktionen, bei denen Carbanionen mit Organolithiumbasen gebildet werden, zweistufige Prozesse sind: Zuerst entsteht ein Prälithiierungskomplex, in dem sich die reaktiven Gruppen für die gesteuerte Deprotonierung einander nähern.<sup>[1,2]</sup> Dieses Phänomen wird als Komplex-induzierter Näherungseffekt (*complex induced proximity effect*, CIPE) bezeichnet.

Die Hypothese, temporär gebundene Liganden könnten chemische Reaktionen erleichtern, stammt von Pauling, der das Schlüssel-Schloss-Prinzip von Emil Fischer auf die Strukturen von Übergangszuständen anwandte.<sup>[3,4]</sup> In der Organolithiumchemie erwiesen sich die Pionierarbeiten von Gilman, Wittig, Roberts und Curtin über *ortho*-Lithiierungen als bahnbrechend.<sup>[5–7]</sup> Die Beteiligung reaktiver Komplexe an Lithium-Wasserstoff-Austauschreaktionen wurde in den letzten 50 Jahren immer wieder erörtert.<sup>[8,9]</sup>

Dennoch sind immer noch zwei Fragen offen: 1) Gibt es überzeugende Beweise für die Bildung von Komplexen auf dem Reaktionspfad? und 2) Ist das CIPE-Konzept als Leitfaden für die Entwicklung von Synthesen und das Verständnis neuer Reaktionen nützlich?

Obwohl beide Fragen zusammenhängen, könnten die Antworten unterschiedlich ausfallen. Wir beschreiben hier aktuelle Entwicklungen zum CIPE bei Deprotonierungen und beleuchten beide Aspekte aus heutiger Sicht. Beispiele erleichtern das Verständnis, zeigen die Anwendungen und verdeutlichen Grenzen des Konzepts. Auf ähnliche Reaktionen von Lithiumenolaten, -amiden oder -yliden gehen wir in diesem Aufsatz nicht ein.

## 2. Das CIPE-Konzept

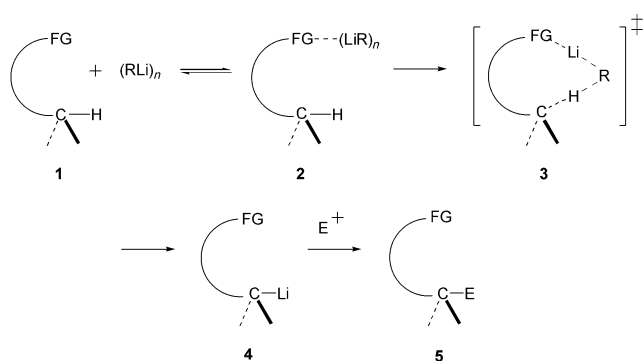
### 2.1. Der Komplex-induzierte Näherungseffekt (CIPE)

Die Reaktionsfolge von **1** zu **5** veranschaulicht den CIPE bei einer Lithiierung und Substitution in allgemeiner Form. Die Assoziation von **1** mit einem Organolithiumreagens liefert den Komplex **2**; daran schließt sich eine gesteuerte Lithiierung von **2** über **3** zu **4** an, das mit Elektrophilen zu **5** reagieren kann (Schema 1). Der CIPE scheint nicht nur bei Mono- und Dilithiierungen unter Deprotonierung, sondern auch bei Lithium-Heteroatom- und anderen eleganten Austauschreaktionen sowie Additionen aufzutreten.<sup>[1,2,10–16]</sup>

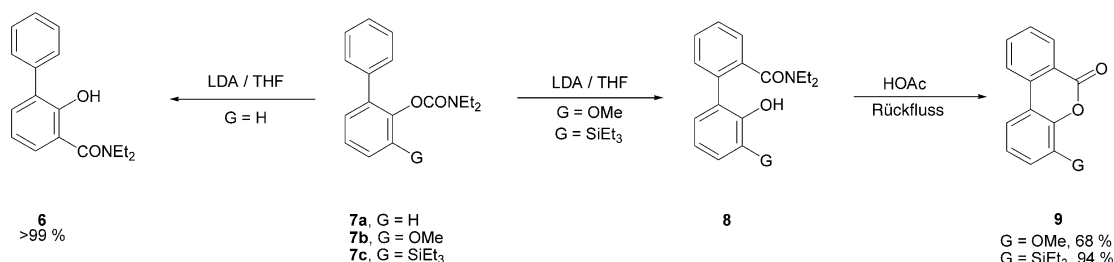
Bei Synthesen ist der CIPE vorwiegend genutzt worden, um gesteuerte *ortho*-Metallierungen (Directed *ortho* Metala-

- [\*] Prof. Dr. P. Beak  
Departments of Chemistry  
University of Illinois at Urbana-Champaign  
61B Rogers Adams Lab  
600 South Mathews Avenue, Urbana, IL 61801 (USA)  
Fax: (+1) 217-244-8068  
E-mail: beak@scs.uiuc.edu
- Dr. M. C. Whisler  
Johnson & Johnson  
Pharmaceutical Research and Development, L.L.C.  
3210 Merryfield Row  
San Diego, CA 92121-1126 (USA)
- Dr. S. MacNeil  
Department of Chemistry  
Wilfrid Laurier University  
75 University Avenue West  
Waterloo, Ontario, N2L 3C5 (Kanada)
- Prof. Dr. V. Snieckus  
Department of Chemistry  
Queen's University  
90 Queen's Crescent  
Kingston, Ontario K7L 3N6 (Kanada)

[\*\*] Wir danken den Begründern der CIPE-Idee, Al Meyers und Gerhard Klumpp, sowie unseren Mitarbeitern, die dieses Konzept weiterentwickelt haben. CIPE: complex induced proximity effect.



**Scheme 1.** Deprotonierung eines organischen Substrats mit einer koordinationsfähigen funktionellen Gruppe FG durch ein Organolithiumreagens. ( $E^+$  = Elektrophil)



**Scheme 2.** Wenn die bevorzugt deprotonierte *ortho*-Position in **7** blockiert ist ( $G \neq H$ , **7b,c**), dann führt eine dirigierte Deprotonierung am nicht funktionalisierten Arenring nach Umlagerung über **8** zum Lacton **9**. (LDA = Lithiumdiisopropylamid)



Marna C. Whisler wurde 1975 in New Brighton, Pennsylvania, geboren. Sie erhielt 1997 den BA vom College of Wooster, Ohio, und promovierte 2002 an der University of Illinois at Urbana-Champaign (UIUC) unter der Anleitung von Prof. P. Beak über (–)-Sparte-in-vermittelte Lithiierungs-Substitutions-Reaktionen als Schlüsselschritte bei Synthesen von Homoaldol-Produkten, Isoxazolidinen, enantiomerenangereicherten  $\beta$ -substituierten Ketonen und  $\beta$ -Lactamen. Zurzeit arbeitet sie bei Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C., in La Jolla, Kalifornien.



Victor Snieckus, geboren in Litauen, erhielt seinen BSc ehrenhalber von der University of Alberta. Als Doktorand arbeitete er an der University of California in Berkeley unter Anleitung von Prof. D. S. Noyce und an der University of Oregon bei Prof. V. Boekelheide. Anschließend lehrte er an der University of Waterloo bis er 1998 Inaugural Bader Chair of Organic Chemistry an der Queen's University wurde. Er erhielt den Cope Scholar Award (2001), den Orden des litauischen Großfürsten Gediminas (2002) und den Arfvedson-Schlenk-Preis der GDCh (2003). Victor spielt auch heute noch gerne Eishockey.

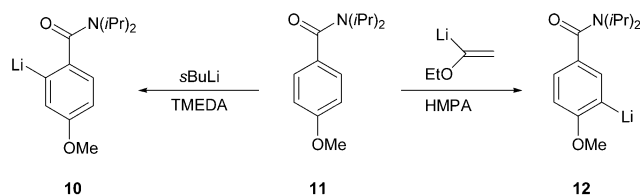


Stephen MacNeil wurde 1972 in Dominion, Nova Scotia, Kanada, geboren. Er erhielt 1994 seinen BSc vom University College of Cape Breton/Acadia University und seinen MSc 1997 bei Prof. V. Snieckus an der University of Waterloo. 2001 beendete er seine Dissertation über Metallierungen von Arylsulfonamiden und von Diarylaminen zur Synthese von Acridonalkaloiden und Dibenzo[b,f]azepinonen an der Queen's University. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. S. E. Denmark (University of Illinois) wurde er 2003 Assistant Professor an der Wilfrid Laurier University in Waterloo, Ontario, Kanada.



Peter Beak studierte anfangs in Harvard und promovierte an der Iowa State University unter Prof. E. Wenkert. Er hat derzeit den James R. Eiszner Chair in Chemistry an der UIUC inne. Seine Forschungsinteressen reichen von Physikalischer Chemie bis zu organischer Synthesechemie. Er untersuchte Protomeren- und Alkylomeren-Gleichgewichte in der Gasphase und in Lösung, entwickelte den endocyclischen Restriktionstest und erforschte die Bildung und die Struktur von Organolithiumverbindungen zur Aufklärung von Mechanismen und in Hinblick auf Anwendungen in Synthesen.

der Lithiierung in *ortho*-Stellung zur stark komplexierenden Carboxamidogruppe (Schema 3).<sup>[21]</sup> Die Lithiierung von **11** mit  $\alpha$ -Ethoxyvinyllithium-HMPA liefert dagegen nach Metallierung in *ortho*-Stellung zur Methoxygruppe das kinetische Produkt **12**. Vermutlich wird die Entstehung des Komplexes, der zu **10** führt, durch  $\alpha$ -Ethoxyvinyllithium-HMPA unterdrückt, und der induktive Effekt der Methoxygruppe begünstigt die Bildung von **12**.

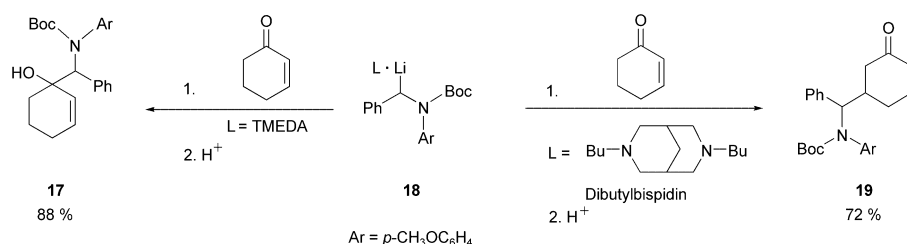


**Schema 3.** Regioselektivität gesteuerter *ortho*-Metallierungen mit verschiedenen Organolithiumreagentien. (HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin)

CIPEs können sowohl bei der Bildung wie auch bei den Reaktionen von Organolithiumintermediaten auftreten.<sup>[22]</sup> Die Dilithiierung von **13** führt über **14** zu **15** (Schema 4), während Ethylbenzol, eine Modellverbindung für benzyliche Lithiierungen ohne komplexierende Gruppen,

zwischen den Übergangszuständen und zur bevorzugten Bildung eines Diastereomers führt.

Das Auftreten eines CIPE kann sich in divergenten Reaktionspfaden eines lithiierten Intermediats zu erkennen geben.<sup>[1,2]</sup> Die Addition des  $\alpha$ -lithiierten Boc-geschützten Amins **18** an Cyclohexanon ist für Synthesen interessant.<sup>[23]</sup> Die Reaktion von **18**·TMEDA mit Cyclohexanon liefert das erwartete 1,2-Additionsprodukt **17**, die Umsetzung von **18**·Dibutylbispidin mit Cyclohexanon führt dagegen zum 1,4-Additionsprodukt **19** (Schema 5). Der CIPE erklärt diese Beobachtung: Bei der Bildung von **17** wird zunächst das Carbonylsauerstoffatom durch das Lithiumatom von **18** komplexiert. Unterdrückt die Wechselwirkung von **18** mit dem sterisch anspruchsvolleren Dibutylbispidin diese Komplexbildung, so entsteht **19** durch 1,4-Addition.<sup>[24]</sup>

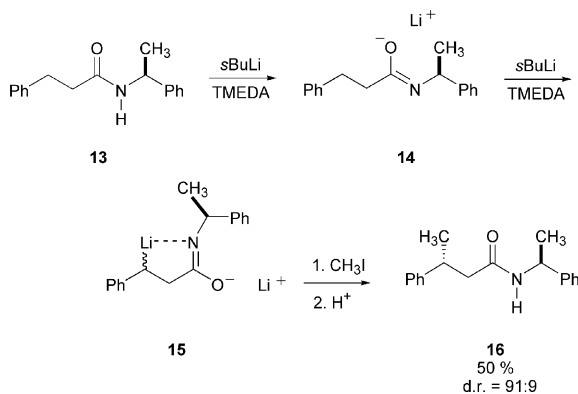


**Schema 5.** Die Zugabe der Stickstoffbasen TMEDA oder Dibutylbispidin bewirkt 1,2- bzw. 1,4-Addition von **18** an Cyclohexanon. (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl)

## 2.2. Findet vor der Reaktion eine Komplexbildung statt?

Das CIPE-Konzept legt zwar nahe, dass der Protonenübertragung auf die Organolithiumbase eine Komplexbildung vorangeht.<sup>[1,2,5-9,25]</sup> Die Anwendung von Occams Rasiermesser (Occam's Razor; durch Vereinfachung kann zwischen verschiedenen Theorien, die alle experimentellen Befunde erklären, entschieden werden) auf gesteuerte Lithiierungen spricht für einen Einstufenmechanismus mit gleichzeitiger Komplexbildung und Protonenübertragung. Bei der *ortho*-Lithiierung von Anisol wurde ein nichtreaktiver Komplex aus Anisol und *n*BuLi nachgewiesen, dessen <sup>6</sup>Li, <sup>1</sup>H-HOE-Spektren (HOE: heteronuclear Overhauser-Effekt) einen Lithium-Wasserstoff-Kontakt zeigen.<sup>[26]</sup> Nach Zusatz von TMEDA erfolgte *ortho*-Lithiierung, und der Anisol-*n*BuLi-Komplex war nicht mehr nachweisbar. Die Lithiierung verläuft also anscheinend nicht über diesen Anisol-*n*BuLi-Komplex, sondern vermutlich über einen (*n*BuLi)<sub>2</sub>·TMEDA-Anisol-Komplex.<sup>[26]</sup>

Nach Rechnungen hatten Hommes und Schleyer statt eines CIPE schon früher eine „kinetisch verstärkte Metallierung“ vorgeschlagen.<sup>[27,28]</sup> Dieser Ausdruck betont die Bedeutung der Struktur des Übergangszustands bei der Protonenübertragung. Als Unterschied zwischen den beiden Hypothesen sehen wir an, dass CIPE einen Komplex als Zwischenstufe auf dem Reaktionspfad postuliert, die „kinetisch verstärkte Metallierung“ hingegen nicht. Beim CIPE-Konzept ist eine Protonenübertragung im geschwindigkeits-



**Schema 4.** Stereoselektive Methylierung der dilithiierten Zwischenstufe **15**.

hauptsächlich am Arenring metalliert wird. Die Reaktion von **15** mit Methyljodid liefert **16** diastereoselektiv (d.r. = 91:9). Nicht die doppelte Lithiierung verläuft dabei diastereoselektiv, sondern die Methylierung: Obwohl es auf dem Papier so aussieht, als wären die Chiralitätszentren am Carbanion und in Nachbarstellung zum Stickstoffatom weit voneinander entfernt, gelangen beide Zentren durch die Komplexbildung in die Nähe des Lithiumions und üben einen stereochemischen Einfluss aus, der zu einer Energiedifferenz

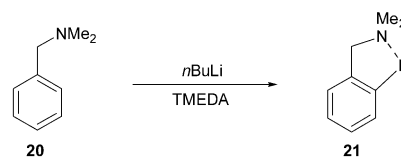
bestimmenden Schritt möglich, aber nicht erforderlich. Bei der „kinetisch verstärkten Metallierung“ ist die Protonenübertragung der einzige Schritt auf dem Weg von den Reaktanten zum lithiierten Produkt.

Eine Analyse der möglichen Profile für die Reaktion von **1** über **2** zu **4** ist aufschlussreich (Abbildung 1). Bei einem einstufigen Mechanismus wird nur ein Übergangszustand durchlaufen, Komplexierung und Protonenübertragung erfolgen gleichzeitig (Abbildung 1 a). Die fünf möglichen Grenzfälle bei einem Zweistufenmechanismus sind in Abbildung 1 b–f wiedergegeben: Der entstehende Komplex kann energiereicher als die Reaktanten sein, wobei in b) die Komplexbildung und in c) die Protonenübertragung geschwindigkeitsbestimmend ist. Der Komplex kann auch energieärmer als die Ausgangsstoffe sein, wobei in d) die Komplexbildung geschwindigkeitsbestimmend ist, in e) und f) die Protonenübertragung. Im Fall e) ist der erste Schritt schnell und reversibel, bei f) schnell und irreversibel.

In einigen Fällen konnten mechanistische Aspekte der Reaktionsprofile untersucht werden. Informationen lieferten dabei die Analyse kinetischer Isotopeneffekte, Messungen der Kinetik, Untersuchungen der Komplexierung von Reaktanten und der strukturellen Voraussetzungen von Lithiierungen sowie Rechnungen.

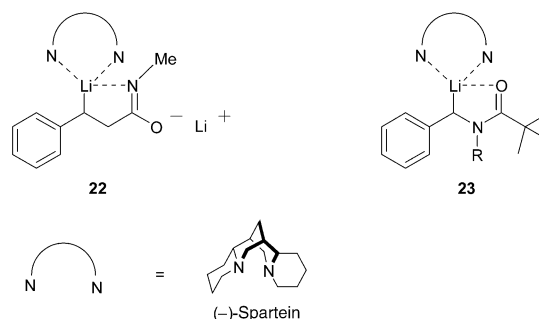
Auch bei Untersuchungen an Festkörpern und Lösungen wurden Indizien für eine *Komplexierung vor der Reaktion* erhalten. Die hoch aggregierte und stark ligandenassoziierte Struktur stabiler Organolithiumverbindungen ist gut bekannt.<sup>[8,9,29–33]</sup> Diese Stabilisierung kann einer bindenden intermolekularen und/oder intramolekularen Wechselwirkung zwischen dem kleinen Lithiumkation mit hoher Ladungskonzentration und der negativen Ladung des Carbanions oder des Elektronenpaares einer Lewis-Base zugeschrieben werden. Auch kristallographische Befunde sprechen für eine Komplexierung des Lithiumions mit Elektronenpaaren im Grundzustand.<sup>[34,35]</sup>

Starke Lithium-Heteroatom-Wechselwirkungen in den Lithiierungsprodukten wurden allgemein als Hinweis auf eine Komplexbildung im Übergangszustand der Protonenübertragung interpretiert. Eine der ersten gesteuerten *ortho*-Metallierungen war die Reaktion von *N,N*-Dimethylbenzylamin (**20**) mit *n*BuLi·TMEDA zu **21** (Schema 6).<sup>[36]</sup> Im

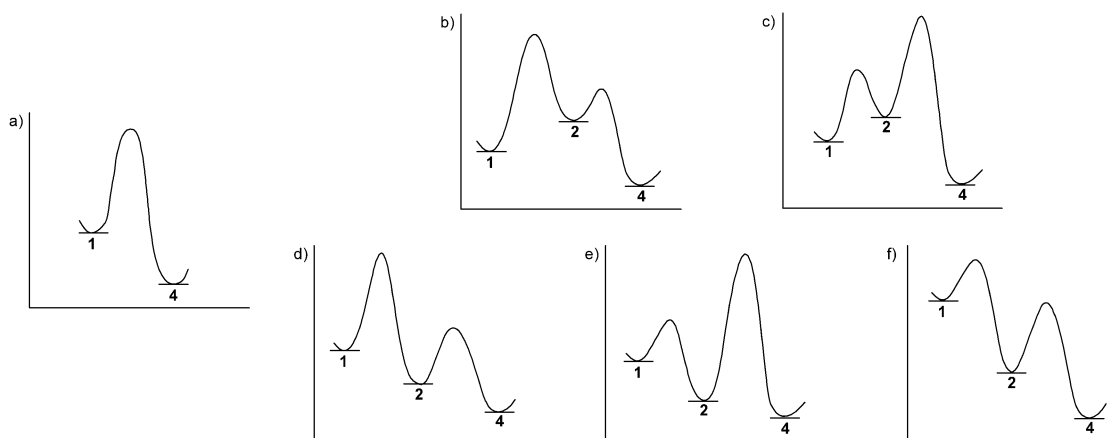


**Schema 6.** Ein klassisches Beispiel: die Deprotonierung von *N,N*-Dimethylbenzylamin (**20**) mit *n*BuLi.

Festkörper liegt **21** als Tetramer vor, in dem jedes Lithiumatom von drei carbanionischen Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom koordiniert ist.<sup>[37]</sup> In Diethylether findet man drei unterschiedliche Dimere von **21** mit starker intramolekularer Chelatisierung.<sup>[38]</sup> Die beiden Hauptdimere unterscheiden sich in der Komplexierung der Benzylidimethylamino-Einheiten durch dasselbe oder verschiedene Lithiumatome. Die intramolekulare Lithium-Stickstoff-Wechselwirkung ist so stark, dass sie in HMPA erhalten bleibt, während die Dimere in Monomere gespalten werden.



In den zu **15** und **18** (Schemata 4 und 5) analogen Organolithiumverbindungen **23** bzw. **22** tritt eine Lithium-Carbanion-Wechselwirkung auf. NMR-spektroskopischen Untersuchungen mit <sup>13</sup>C-, <sup>6</sup>Li- und <sup>15</sup>N-markierten Isotopomeren von **22**·(-)-Sparteine zufolge koordiniert das Stickstoffatom der Amidogruppe an das Lithiumatom am benzylicischen Kohlenstoffatom.<sup>[39]</sup> Eine Kristallstrukturanalyse des  $\alpha$ -lithiierten Benzylamids **23** bestätigt sowohl die intramolekulare wie die intermolekulare Ligandenkoordination.<sup>[40]</sup>



**Abbildung 1.** Reaktionsprofile von Lithiierungen in a) einem Schritt oder b)–f) über einen Komplex.

In den Grundzustandsstrukturen von Organolithiumverbindungen treten auch agostische Wechselwirkungen zwischen C-H-Bindungen und Lithiumatomen auf, die der Protonenübertragung vorangehen und als Hinweis auf einen CIPE interpretiert werden können. Eine Analyse der Kristallstrukturen deutet auf eine systematische Schwächung von C-H-Bindungen hin, die mit Lithiumatomen wechselwirken.<sup>[41]</sup> Auch die NMR-spektroskopische Untersuchung zur Lithiierung von 1-Naphthol liefert zusammen mit Rechnungen Hinweise auf CIPE-Komplexe auf dem Reaktionspfad.<sup>[42]</sup> Für die Lithiierung von Methylsulfanylmethyloxazolidin-2-onen wurde kürzlich eine Komplexierung zwischen dem Carbonylsauerstoffatom des Carbanions und dem Lithiumatom nachgewiesen; auch der Einfluss dieser Wechselwirkung auf den Mechanismus wurde beschrieben.<sup>[43]</sup> Zur Erklärung des Mechanismus der Konfigurationsumkehr dipolstabilisierter  $\alpha$ -Amino-Organolithiumverbindungen sind Komplexe herangezogen worden.<sup>[44]</sup> Diesen Befunden kommt bezüglich der Frage, ob gesteuerte Lithiierungen über intermediäre Komplexe verlaufen, allerdings nur untergeordnete Bedeutung zu.

Experimente, die eines der alternativen Reaktionsprofile in Abbildung 1 a–f unterstützen sollen, können unterschiedlich interpretiert werden. Kinetische Untersuchungen können in Einklang mit einem vorgeschlagenen Reaktionspfad sein, diesen aber nicht „beweisen“ (Abschnitt 2.4). Werden spektroskopisch keine reaktiven Komplexe beobachtet, so liegt ihre Konzentration möglicherweise unterhalb der Nachweisgrenze. Der Nachweis eines Komplexes unter den Reaktionsbedingungen beweist andererseits nicht zwingend seine Bildung auf dem Reaktionspfad. So lieferte kürzlich die Untersuchung einer gesteuerten Lithiierung eine Kinetik, die in Einklang mit dem gleichzeitigen Auftreten reaktiver und unreaktiver Komplexe ist.<sup>[45]</sup>

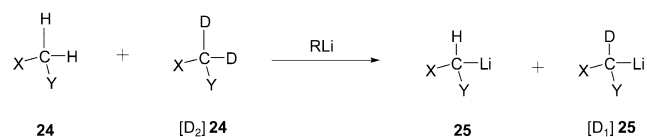
### 2.3. Gibt es Beweise für den CIPE?

Wasserstoff/Deuterium-Isotopeneffekte geben Auskunft über die Zahl von Reaktionsschritten, in denen eine Protonenübertragung stattfindet. Werden die Reaktionen bei niedrigen Temperaturen ausgeführt, so sind für den primären Wasserstoff/Deuterium-Isotopeneffekt bei einer symmetrischen Atomverschiebung Werte von  $25 \pm 5$  zu erwarten. Experimentelle Bestimmungen dieser Isotopeneffekte bei Lithiierungen haben breit gestreute Ergebnisse geliefert:<sup>[46,47]</sup> Hohe Werte deuten auf einen Tunneleffekt bei der Protonenübertragung hin. Niedrige Werte können auf eine sehr unsymmetrische Protonenübertragung hinweisen oder darauf, dass ein anderer Schritt als die Protonenübertragung geschwindigkeitsbestimmend ist. Durch einen Vergleich von Isotopeneffekten können dennoch eindeutige Informationen gewonnen werden.

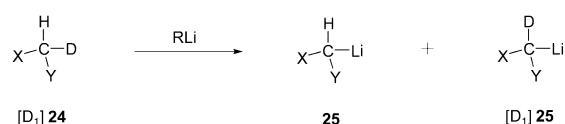
Besonders aufschlussreich ist die Untersuchung von Reaktionen, bei denen zwei symmetrieäquivalente Protonen übertragen werden können, weil so ein direkter Vergleich intermolekularer und intramolekularer Isotopeneffekte möglich wird.<sup>[48,49]</sup> Die Reaktionen von **24**,  $[D_1]\mathbf{24}$  und  $[D_2]\mathbf{24}$  sind hierfür ein gutes Beispiel: Aus dem Verhältnis  $\mathbf{25}/[D_1]\mathbf{25}$  lässt

sich bei der Reaktion von **24** und  $[D_2]\mathbf{24}$  ein scheinbarer intermolekularer Isotopeneffekt berechnen (Schema 7). Das selbe Verhältnis dient bei der Lithiierung von  $[D_1]\mathbf{24}$  zur Ermittlung eines tatsächlichen intramolekularen Isotopeneffekt.

Intermolekularer Isotopeneffekt



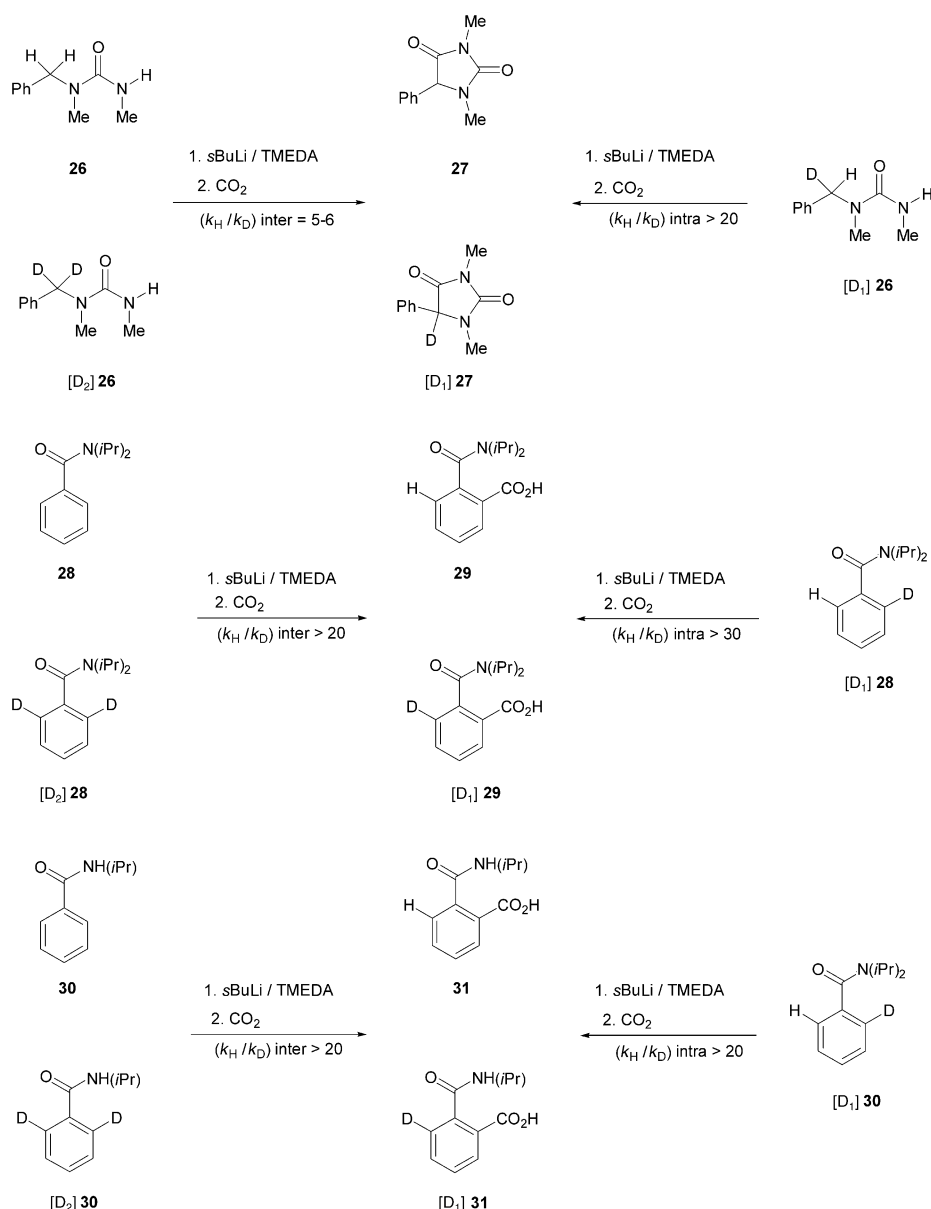
Intramolekularer Isotopeneffekt



**Schema 7.** Intermolekulare und intramolekulare Isotopeneffekte.

Verläuft die Reaktion entweder in einem Schritt ohne vorherige Komplexbildung (Abb. 1 a) oder in zwei Schritten mit reversibler Komplexbildung (Abb. 1 c oder 1 e), so treten in den produktbestimmenden Schritten die gleichen primären Isotopeneffekte auf. Das Verhältnis  $\mathbf{25}/[D_1]\mathbf{25}$  wäre dann in beiden Experimenten identisch, sofern man den kleinen sekundären Isotopeneffekt vernachlässigt. Wenn die Reaktion dagegen in zwei Schritten verläuft (Abb. 1 b, 1 d oder 1 f), dann werden zwei unterschiedliche Produktverhältnisse  $\mathbf{25}/[D_1]\mathbf{25}$  ermittelt. Im einfachsten Fall gilt für das intermolekulare Experiment  $\mathbf{25}/[D_1]\mathbf{25} = 1$ , weil nach irreversibler Komplexbildung, die als unbeeinflusst durch die Isotopenmarkierung angesehen wird, eine Deprotonierung oder Dedeutierung von **2** zu **4** stattfinden muss (Schema 1). Nach der Komplexbildung hat die Base im intermolekularen Fall also nicht die Wahl zwischen Wasserstoff und Deuterium. Im intramolekularen Experiment (Abb. 1 b, 1 d oder 1 f) wird das Produktverhältnis andererseits durch einen primären Isotopeneffekt bestimmt, weil die Base nach irreversibler Komplexbildung das Wasserstoff- oder das Deuteriumatom abstrahieren kann.

Die Wasserstoff/Deuterium-Isotopeneffekte bei der gesteuerten Lithiierung des Harnstoffderivats **26** sind auf diese Weise untersucht worden.<sup>[49]</sup> Die Umsetzungen von  $[D_1]\mathbf{26}$  oder **26** und  $[D_2]\mathbf{26}$  mit *s*BuLi·TMEDA führten zu lithiierten Intermediaten, die nach Reaktion mit  $\text{CO}_2$  **27** oder  $[D_1]\mathbf{27}$  lieferten (Schema 8). Das Verhältnis  $\mathbf{27}/[D_1]\mathbf{27}$  ließ dabei Isotopeneffekte erkennen. Aus der Reaktion von **26** und  $[D_2]\mathbf{26}$  wurde ein scheinbarer intermolekularer Isotopeneffekt von 5–6 ermittelt, der deutlich kleiner ist als der intramolekulare Isotopeneffekt für die Reaktion von  $[D_1]\mathbf{26}$  ( $> 20$ ). Weil die intra- und intermolekularen Isotopeneffekte sich so stark unterscheiden, ist ein einstufiger Mechanismus ausgeschlossen. Der niedrigere Wert für den intermolekularen Isotopeneffekt kann mit einem Komplexierungsschritt erklärt werden, der energiereicher ist als die Deprotonierung. Wahrscheinlich sind bei dieser Reaktion die Aktivierungs-



**Scheme 8.** Ausgewählte Beispiele für die Bestimmung intramolekularer und intermolekularer Isotopeneffekte.

energien für die Bildung des Komplexes und des lithiierten Intermediats ähnlich. Ist die Komplexierung nicht völlig irreversibel, so erhält man für den intermolekularen Isotopeneffekt erwartungsgemäß Werte zwischen 1 und dem intramolekularen Isotopeneffekt.

Dieser Ansatz wurde auch auf gesteuerte *ortho*-Metallierungen angewendet, z. B. auf die Lithiierung des tertiären Amids **28** und des sekundären Amids **30**.<sup>[49]</sup> Anhand der Produktverhältnisse wurden in beiden Fällen starke inter- und intramolekulare Isotopeneffekte nachgewiesen. Isotopeneffekte ähnlicher Größe erlauben zwar keine Unterscheidung zwischen einem ein- und einem zweistufigen Mechanismus, Energieprofile wie in Abbildung 1 b und d sind jedoch ausgeschlossen, weil in diesen Fällen die Komplexbildung geschwindigkeitsbestimmend wäre. Wenn die Deprotonie-

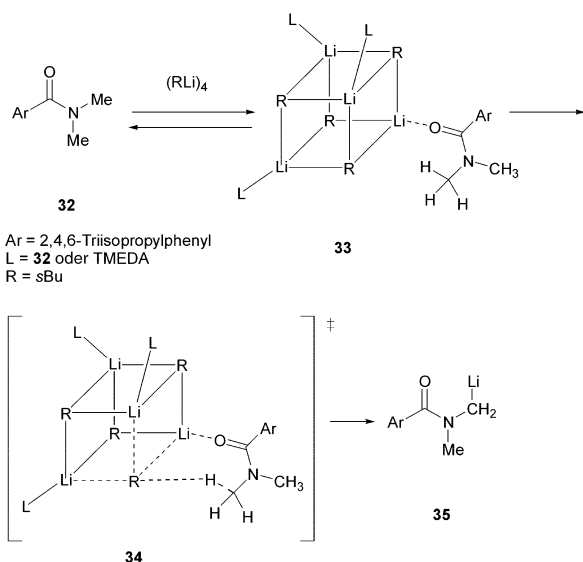
rungen von **26**, **28** und **30** ähnlich verlaufen, können die Reaktionen von **28** und **30** durch das Profil in Abbildung 1 e beschrieben werden. Unter Berücksichtigung anderer Indizien für eine Komplexierung zwischen Lithiumionen und Amidogruppen spricht bei diesen Reaktionen einiges für eine schnelle, reversible Komplexierung und eine anschließende langsame Deprotonierung.

#### 2.4. Sind die kinetischen Daten in Einklang mit einem Prälithiierungskomplex?

Bei der Untersuchung der komplexen Kinetik von Lithierungen können einfache Modelle hilfreich sein. Aus der Gesamtgeschwindigkeit der Reaktion von **1** zu **4** (Schema 1) lässt sich nicht direkt auf eines der sechs Reaktionsprofile in Abbildung 1 a–f schließen. So wäre bei den Reaktionspfaden 1 a und 1 c das kinetische Verhalten in Bezug auf die Abnahme von **1** und die Entstehung von **4** das gleiche. Durch die Variation der Reagentienverhältnisse bei Reaktionsbedingungen pseudo-erster Ordnung können aber Informationen über die einzelnen Teilschritte der Reaktion erhalten werden. Aus den kinetischen Daten werden Geschwindigkeitskonstanten ermittelt und damit die Reaktionsordnung bezüglich jedes Reaktanten bestimmt.

Bei der gesteuerten Lithiierung von **32** mit *s*BuLi zu **35** (Schema 9) in Cyclohexan bei Raumtemperatur wurde ein intermediärer Komplex nachgewiesen.<sup>[50]</sup> Unter diesen Bedingungen bilden sich schnell unterschiedlich komplexierte *s*BuLi-Tetramere, die Gleichgewichtskonstanten sind in Einklang mit dem Profil 1 e. Das Addukt **33**, in dem drei

weitere Amide **32** als Liganden L an die tetramere Organolithiumverbindung koordiniert sind, ist 1000-mal so reaktiv wie andere Addukte. Es überrascht zunächst, dass die Anfangsgeschwindigkeit der Bildung von **35** mit zunehmender *s*BuLi-Konzentration abnimmt, dies kann aber mit der Abnahme der Konzentration der reaktivsten Schlüsselverbindung unter diesen Bedingungen erklärt werden. Die hohe Reaktivität von **33** lässt vermuten, dass die Protonenübertragung im Übergangszustand **34** begünstigt ist. In **34** erleichtern die Liganden an den Lithiumionen die Freisetzung des *s*Bu-Carbanions für die Protonierung. Die Komplexierung vergrößert den Abstand der Lithiumionen zu den Carbanionen, und ein Übergangszustand wie **34** wird begünstigt, in dem die Bindung zwischen dem Carbanion und dem Proton der Methylgruppe gebildet wird.

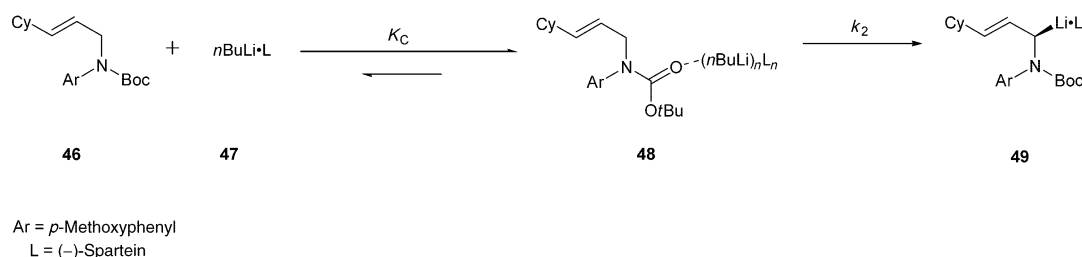


**Schema 9.** Die gesteuerte Metallierung von **32** verläuft über Komplexierung an sBuLi-Tetramere.

Bei Zugabe von TMEDA bleiben die sBuLi-Tetramere interessanterweise bestehen; die Reaktionsbeschleunigung durch TMEDA kann entgegen der allgemeinen Auslegung also nicht auf das Aufbrechen dieser Tetramere zurückgeführt werden. Vielmehr scheint TMEDA die Deprotonierung dadurch zu beschleunigen, dass es – analog zu L in **34** – die Freisetzung des Carbanions im Übergangszustand der Deprotonierung erleichtert.<sup>[51]</sup>

Auf der Grundlage sorgfältiger Untersuchungen zur Kinetik der Lithiierung von Triphenylmethan (**36**, Schema 10) durch die Organolithiumbasen **37**, **38** und **39** postulierten Klumpp et al. das Auftreten von Komplexen auf dem Reaktionspfad.<sup>[52]</sup> Die Abnahme der Lithiierungsgeschwindigkeit in der Reihe **39** > **38** > **37** spiegelt die geringere Aggregation und Stärke der Li-N-Wechselwirkungen wider. Nach Klumpp et al. liegt auch hier eine Lewis-Base-unterstützte Deprotonierung und Lithiierung vor.

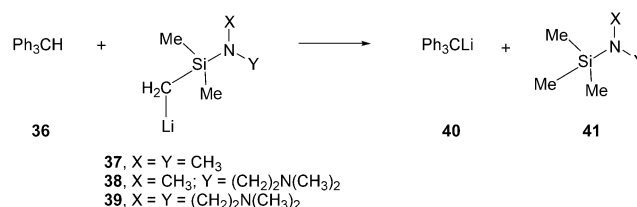
Auch die Kinetik der  $\alpha$ -Lithiierung von *N*-Boc-Pyrrolidin (**42**) mit (iPrLi)<sub>2</sub>-(–)-Sparteine-(Et<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (**43**) zu **45** wurde untersucht (Schema 11).<sup>[53]</sup> Ein großer intermolekularer Wasserstoff/Deuterium-Isotopeneffekt bei den Reaktionen von **42** und [2,2,5,5-D<sub>4</sub>]**42** weist auf eine geschwindigkeitsbestimmende Protonenübertragung hin. Die Struktur der Base **43** wurde <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>6</sup>Li-NMR-spektroskopisch aufgeklärt.<sup>[54]</sup>



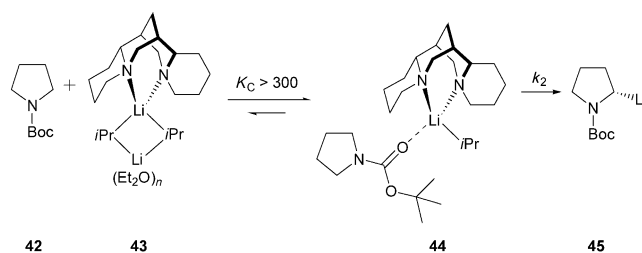
**Schema 12.** Der Präliithierungskomplex **48** konnte bei der Deprotonierung von **46** in situ spektroskopisch nachgewiesen werden.

Die Geschwindigkeit ist unabhängig von der Konzentration an Organolithiumreagens, weil die Reaktionsordnung bezüglich der Organolithiumverbindung (unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung an **42**) Null ist. Dies ist in Einklang mit einer Gleichgewichtskonstante  $K_C > 300$  für die Bildung des Präliithierungskomplexes. Ein Komplex wie **44** auf dem Reaktionspfad wird auch dadurch wahrscheinlich, dass das Gleichgewicht deutlich auf der Seite dieses Komplexes liegt und die anschließende Deprotonierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Das Energieprofil in Abbildung 1 e beschreibt diese Beobachtungen am besten.

Der Mechanismus der (–)-Sparteine-vermittelten Lithiierung von **46** durch **47** (Schema 12) wurde mithilfe von In-situ-IR-Spektroskopie (ReactIR) untersucht. Dabei gelang der direkte Nachweis des Präliithierungskomplexes **48**.<sup>[18,45,55,56]</sup> Die Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen stehen in Einklang mit einem Gleichgewicht, das auf der Seite des Komplexes liegt, die sehr großen Wasserstoff/Deuterium-Isotopeneffekte deuten auf einen Tunneleffekt hin. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist umgekehrt proportional zum Verhältnis *n*BuLi/Ligand. Dies wurde als Hinweis auf die Beteiligung eines oder mehrerer unreaktiver Komplexe aus dem Substrat **46** und der Organolithiumbase gewertet;



**Schema 10.** Lewis-Base-unterstützte Deprotonierung von Triphenylmethan (**36**).

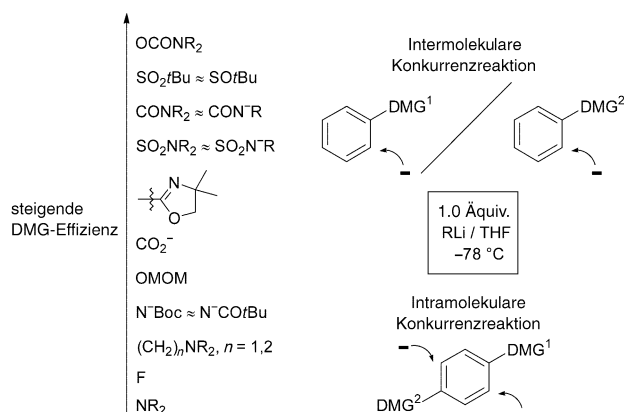


**Schema 11.** Die Deprotonierung von **42** verläuft über den Präliithierungskomplex **44**.



kinetische Simulationsrechnungen stützen diese Interpretation.

Die relative Effizienz unterschiedlicher Gruppen in gesteuerten *ortho*-Lithierungen wurde experimentell durch zahlreiche Arbeitsgruppen ermittelt (Abbildung 2).<sup>[18,57]</sup>



**Abbildung 2.** DMG-Effizienz funktioneller Gruppen bei der Steuerung von Metallierungen. (DMG = Directed Metalation Group, MOM = Methoxymethyl)

Diese Reihenfolge kann mit einem vorgelagerten Komplexierungsgleichgewicht als bedeutendem Teilschritt der Reaktion erklärt werden. Die Interpretation dieser Abstufung wird jedoch dadurch erschwert, dass unterschiedliche und auch unterschiedlich starke Komplexe gebildet werden können.<sup>[17–19]</sup> Ferner gilt diese Reihenfolge qualitativ auch für viele *ortho*-Lithierungen, die ohne vorgelagerte Komplexbildung ablaufen.

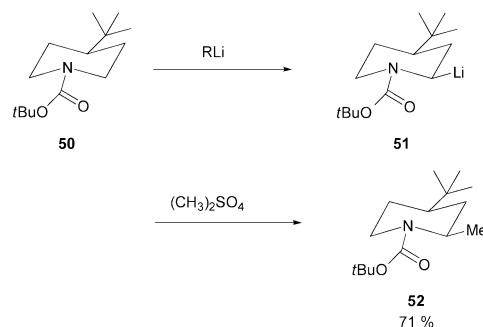
Collum et al. haben die *n*BuLi-TMEDA-vermittelte gesteuerte *ortho*-Lithierung von Benzol und vier Alkoxybenzolen eingehend untersucht.<sup>[58]</sup> Diese Reaktionen folgen einem gemeinsamen Geschwindigkeitsgesetz, was als Hinweis auf ein Drei-Ionen-Modell ohne Sauerstoff-Lithium-Komplexierung im Übergangszustand der geschwindigkeitsbestimmenden Protonenübertragung angesehen wurde. Diese Hypothese wurde durch Ab-initio-Rechnungen bestätigt (Abschnitt 2.6).

## 2.5. Erlauben die strukturellen Anforderungen die Bildung eines Prälithierungskomplexes?

Für eine gesteuerte Lithierung bei der Reaktion von **1** zu **4** (Schema 1) ist die räumliche Nähe zwischen dem abzuspaltenden Proton und der Base notwendig, unabhängig davon, ob dies über einen Komplex oder in einem Schritt abläuft. Die Strukturen von Substraten, die selektive Lithierungen eingehen, bestätigen das.

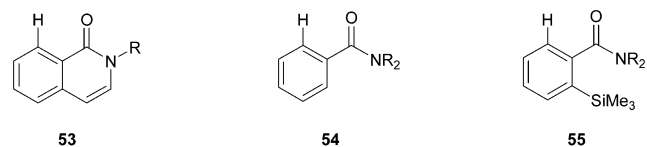
Die Deprotonierung des Piperidincarbamats **50** liefert das äquatorial lithiierte Reagens **51**, dessen Substitution unter Retention das *cis*-Produkt **52** ergibt (Schema 13).<sup>[59]</sup> Im

Übergangszustand der Protonenabspaltung ist die Komplexierung in einer Weise möglich, bei der die Konjugation der Amidogruppe erhalten bleibt, während die Komplexierung für die Lithierung in axialer Position eine Verdrehung der C-N-Bindung erforderlich machen würde.



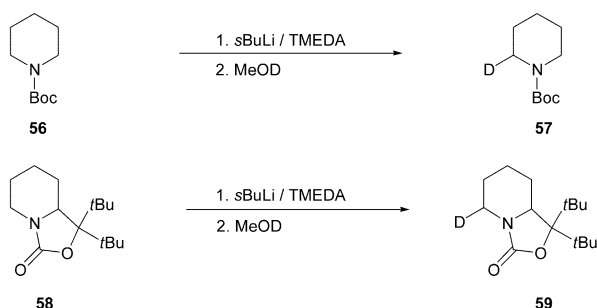
**Schema 13.** Das Piperidincarbamat **50** wird wegen des CIPE der *N*-Boc-Funktion selektiv in äquatorialer Position deprotoniert.

Es gibt Hinweise auf geometrische Restriktionen bei gesteuerten *ortho*-Lithierungen. Die Ergebnisse einer frühen experimentellen und theoretischen Untersuchung zur Konkurrenz zwischen der Enolisierung und der Bildung dipolstabilisierter Carbanionen waren mit einer Komplexierung konsistent.<sup>[60]</sup> Bei Untersuchungen mit einer Reihe von Amiden, in denen der Abstand des Carbonylsauerstoffatoms vom *ortho*-Proton systematisch variiert wurde, erhielt man für die Deprotonierungseffizienz von **53**, **54** und **55** ein Verhältnis von 32000:1800:1.<sup>[61a]</sup> Die Planarität (von **53**) und ein geringer



Abstand der am Sauerstoffatom koordinierten Organolithiumbase zum *ortho*-Proton scheint also zu einem günstigen Übergangszustand für die Protonenübertragung zu führen. Dem widersprechen Untersuchungen gesteuerter *ortho*-Metallierungen an Benzylalkoholen, bei denen eine Out-of-Plane-Anordnung für die Komplexierung und *ortho*-Lithierung am günstigsten war. Die Streuung der Werte für die relative Effizienz war allerdings viel geringer als bei den Amiden.<sup>[61b]</sup>

Die Abhängigkeit Carbamoyl-gesteuerter Lithierungen von der Substratstruktur wurde in Konkurrenzexperimenten zur Lithierung und Deuterierung ausgewählter Carbamate demonstriert (Schema 14).<sup>[62]</sup> Die Deuterierung von **56** und **58** zu **57** bzw. **59** unter Reaktionsbedingungen pseudo-erster Ordnung (15 Äquivalente *s*BuLi) und unter Bedingungen zweiter Ordnung (Unterschuss an *s*BuLi) ergab eine qualitativ ähnliche Reihenfolge für die relative Effizienz. Die



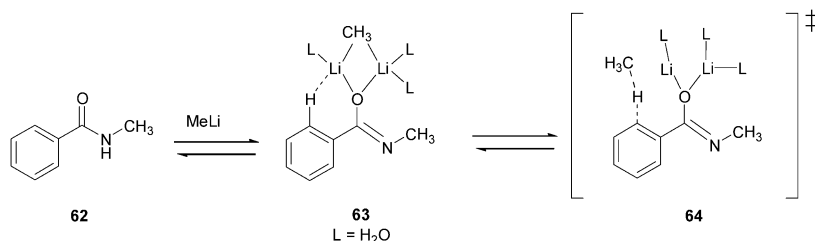
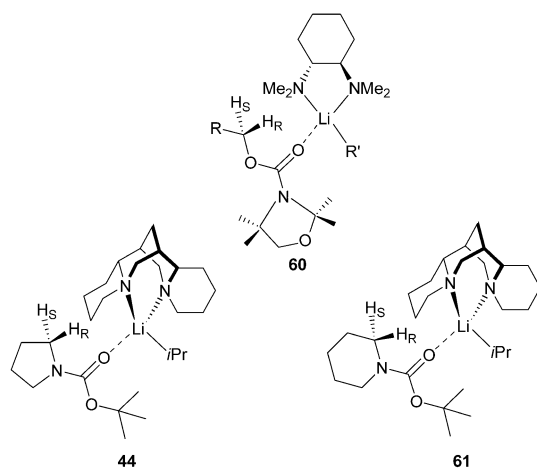
**Schema 14.** Bestimmung des Einflusses der Substratstruktur auf die Geschwindigkeit der Lithiierung.

Effizienz erster Ordnung von Carbamat **58** ist 230-mal, die zweiter Ordnung fünfmal größer als diejenige von *N*-Boc-Piperidin **56**. Eine Erklärung könnte das unterschiedliche Ausmaß der Komplexierung bieten. Die Hinderung der Rotation in **58** führt demnach zu einer günstigeren Anordnung der an die steuernde Carbonylgruppe koordinierten Organolithiumbase zum abzuspaltenden Proton als in **56**. Verbindungen, die effizienter bei der Deprotonierung waren, wiesen auch eine höhere konfigurative Stabilität auf als weniger effiziente Substrate. Zumindest in einigen Fällen könnte also ein Zusammenhang zwischen der Produktstabilität und der Struktur des vorangehenden Übergangszustands bestehen.

## 2.6. Geben Rechnungen Hinweise auf den CIPE?

Als Erste führten Streitwieser et al. Rechnungen durch, die auf den stark ionischen Charakter der Organolithiumverbindungen hinwiesen.<sup>[63]</sup> Ihre Ergebnisse wurden auf die Strukturen der Übergangszustände gesteuerter Lithiierungen ausgeweitet.<sup>[27,28,64,65]</sup> Solche Rechnungen liefern zwar keine vollgültigen Beweise, sie können aber weitere Hinweise für das Auftreten eines Komplexes auf dem Reaktionspfad geben.

Die Präolithierungskomplexe **60** (R = Me, *i*Pr, *t*Bu)<sup>[66]</sup> und **44**<sup>[67,68]</sup> aus einem Organolithiumreagens, einem chiralen



**Schema 15.** Ein möglicher Reaktionsweg für die gesteuerte *ortho*-Metallierung von *N*-Methylbenzamid (**62**) gemäß MNDO-Rechnungen.

Übereinstimmung mit experimentellen Befunden sprechen diese Ergebnisse für eine Beteiligung von Präolithierungskomplexen (bevorzugte Deprotonierung des Fünfrings gegenüber dem Sechsring) bei diesen Reaktionen.

Die Stärke agostischer Wechselwirkungen in Präolithierungskomplexen und die Energien der Übergangszustände der entsprechenden lithiierten Intermediate sind mit MNDO-Rechnungen bestimmt worden.<sup>[64]</sup> Sekundäre Benzamide wie *N*-Methylbenzamid (**62**, Schema 15) gehen leicht gesteuerte *ortho*-Metallierungen ein. Anhand dieses Beispiels wurde die Komplexierung und Lithiierung theoretisch untersucht: Demnach führen Wechselwirkungen im Komplex **63** zu einem Abstand von nur 3.47 Å zwischen dem abzuspaltenden Proton und der Methylgruppe von MeLi, zu einer günstigen Trajektorie für die Annäherung des Anions (Winkel CH<sub>3</sub>(MeLi)-H-*C*<sub>ortho</sub> 118.7°) und zu einem *C*<sub>ortho</sub>-*C*<sub>ipso</sub>-O-Li-Winkel von 18.2°, der annähernd dem Winkel im Übergangszustand **64** (29.8°) entspricht.

Ähnliche Rechnungen wurden auch für einige weitere Systeme durchgeführt, und die Ergebnisse wurden mit experimentellen Befunden verglichen. So konnten die Autoren die *ortho*-Lithiierung von Verbindungen vorhersagen; außerdem zeigte sich die Bedeutung agostischer Wechselwirkungen. Indirekt unterstützen die Ergebnisse auch das Auftreten eines Präolithierungskomplexes auf dem Reaktionspfad.

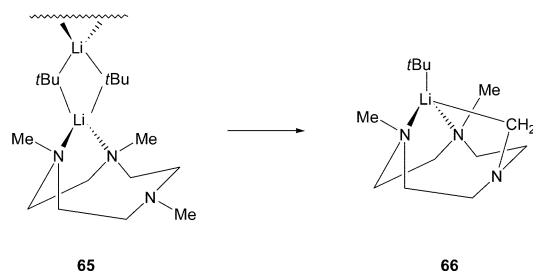
Collum et al. untersuchten die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Lithiierung alkoxysubstituierter Arene vom Substituenten mithilfe von Ab-initio-Rechnungen (siehe Abschnitt 2.4). Die berechneten Strukturen der Übergangszustände stützen die Annahme eines Drei-Ionen-Modells mit nur minimalen Wechselwirkungen zwischen den Alkoxygruppen und den Lithiumionen. Dabei kommt

induktiven Effekten offenbar eine große Bedeutung zu, eine Präkomplexierung der Lithiumionen mit den Substituenten tritt bei diesen gesteuerten *ortho*-Metallierungen dagegen nicht auf.<sup>[58]</sup>

### 2.7. Deprotonierungs-Lithiierungs-Reaktionen: CIPE oder „kinetisch verstärkte Metallierung“?

Sowohl bei Reaktionen mit CIPE als auch bei „kinetisch verstärkten Metallierungen“ ist die Protonenübertragung der langsamste Schritt. Zur Unterscheidung zwischen den beiden Modellen für eine bestimmte Reaktion muß geklärt werden, ob der Protonenübertragung auf dem Reaktionspfad eine Komplexierung vorgelagert ist. Für ein Beispiel wurde ein einstufiger Prozess auf der Grundlage von intra- und intermolekularen Isotopeneffekten ausgeschlossen.<sup>[49]</sup>

In den meisten Fällen lassen die Daten allerdings verschiedene Schlüsse zu, und eine definitive Unterscheidung ist nicht möglich. Beispielsweise zeigten NMR-Untersuchungen der Lithiierung von 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononan (**65**, Schema 16) mit *t*BuLi zu **66**, dass **65** als Dimer



**Schema 16.** Im zweikernigen Aggregat **65** wird selektiv die Methylgruppe am nicht koordinierenden Stickstoffatom deprotoniert.

vorliegt, in dem zwei der Stickstoffatome des Triamins an ein Lithiumzentrum koordiniert sind.<sup>[70]</sup> Bei der intramolekularen Lithiierung zu **66** wird ein Proton von der Methylgruppe an dem Stickstoffatom übertragen, das ursprünglich nicht an das Lithiumatom koordiniert war. Nach Ansicht der Autoren stützt diese Beobachtung das Modell einer „kinetisch verstärkten Metallierung“ (Abschnitt 2.2). Die Definition des CIPE-Modells setzt allerdings nicht voraus, dass die Komplexbildung in Nachbarschaft zum Reaktionszentrum stattfindet, sondern vielmehr, dass sich ein Komplex auf dem Reaktionspfad befindet. Weil dies bei der Reaktion von **65** zu **66** der Fall zu sein scheint, kann ein CIPE postuliert werden.

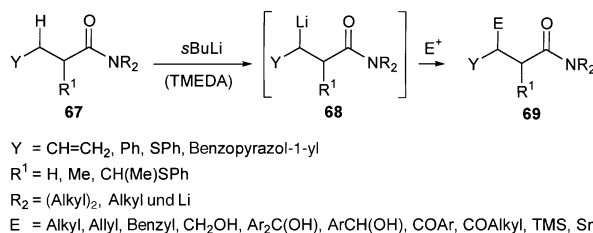
### 3. Der CIPE in Synthesen

Weil der CIPE von der Wahl eines geeigneten Übergangszustands abhängt, kann er unabhängig vom genauen Reaktionsmechanismus als heuristisches Modell eingesetzt werden. Mithilfe dieses Modells können unerwartete Lithiierungen erklärt werden: Konformativ bewegliche Substrate können an Positionen deprotoniert werden, die weit von einer funktionellen Gruppe für die Komplexierung des Lithiierungsreagens entfernt sind. Bei den im Folgenden beschrie-

benen Lithiierungen scheint der CIPE die Reaktivität zu steuern. Die Annahme eines CIPE ist zwar spekulativ, hat sich aber für die ausgewählten Synthesen als nützlich herausgestellt.

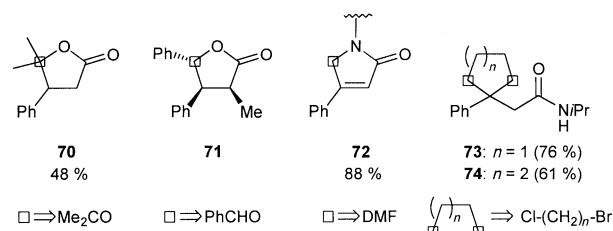
### 3.1. Der CIPE bei Lithiierungen an entfernten Positionen von Alkylketten

Eine der ersten Reaktionen, für die ein CIPE formuliert wurde, ist die Deprotonierung von Amiden in  $\beta$ -Stellung durch Alkylolithiumreagentien. Die Sequenz **67**→Intermediat **68**→**69** (Schema 17) fasst die untersuchten Reaktionen



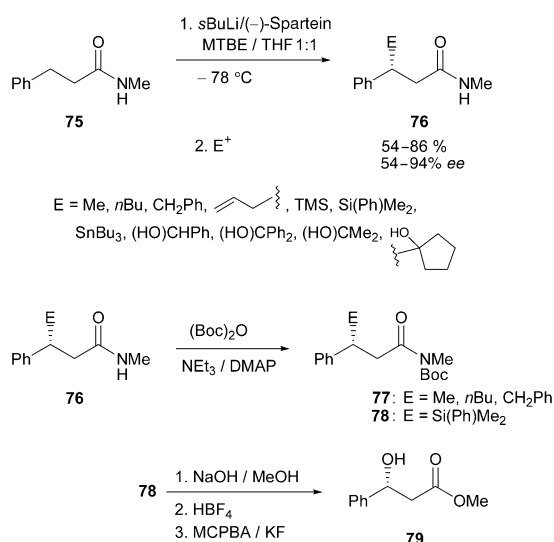
**Schema 17.** Funktionalisierung sekundärer und tertiärer Amide (**67**) in  $\beta$ -Stellung.

zusammen. Sowohl sekundäre als auch tertiäre Amide eignen sich als Substrate für gesteuerte Deprotonierungen; sekundäre Amide sind bisher häufiger in Synthesen eingesetzt worden.<sup>[22,25,71]</sup> Besonders nützlich waren die Amide als Ausgangsverbindungen bei der Synthese von Butyrolactonen wie **70** und **71** (das drei benachbarte stereogener Zentren enthält) sowie für Pyrrolidinone **72** und die Verbindungen **73** und **74** mit quartären Kohlenstoffatomen.

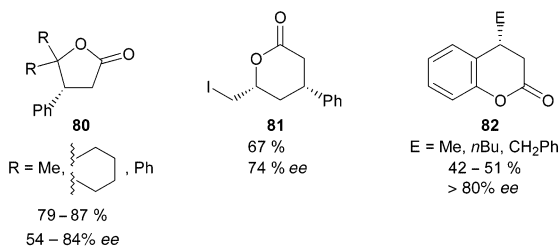


Die Lithiierung des sekundären Amids **75** in Gegenwart von (–)-Sparteine gefolgt von der Umsetzung mit Elektrophilen lieferte die Produkte **76** in guten Ausbeuten und meist mit hohen Enantiomerenüberschüssen (Schema 18). Über die Reaktionsfolge **76** (E = Si(Ph)Me<sub>2</sub>)→**78**→**79** öffnet sich ein Zugang zu chiralen  $\beta$ -Hydroxy-Dihydrozimtsäurederivaten, enantiomerenangereicherten substituierten Butyrolactonen **80**, einem funktionalisierten Valerolacton **81** und den Dihydrocumarinderivaten **82**.<sup>[71]</sup>

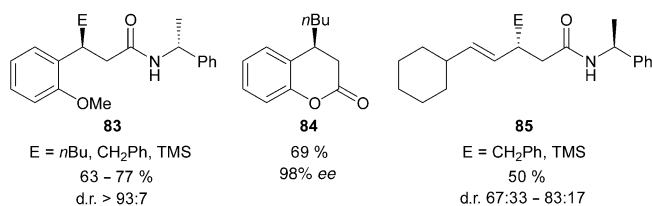
Eine darauf aufbauende  $\beta$ -Diastereoinduktion durch chirale Auxiliare wurde zuerst bei der Überführung des (*S*)-*N*-Phenylethylderivats **13** in **16** in mäßiger Ausbeute bei gutem Diastereomerenüberschuss realisiert (Schema 4). Dieses Konzept wurde in der Folge auf andere Alkylierungen



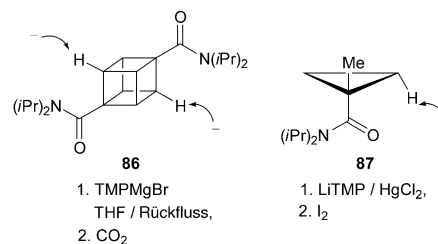
**Schema 18.** Die enantioselective Umwandlung der Amide **75** durch CIPE-gesteuerte Deprotonierung und anschließende Reaktion mit einem Elektrophil liefert funktionalisierte Amide **76–78** sowie  $\beta$ -Hydroxyester **79**. (DMAP = *N,N*-Dimethylaminopyridin, MCPBA = *meta*-Chlorperoxybenzoesäure, MTBE = *tert*-Butylmethylether, TMS = Trimethylsilyl)



erweitert.<sup>[22]</sup> Bei Einführung einer 2-Methoxyarylgruppe erhält man die Produkte **83** mit höheren Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen. Auch das Dihydrocumarinderivat **84** und die  $\gamma$ -ungesättigten Amide **85** wurden so enantioselectiv synthetisiert.

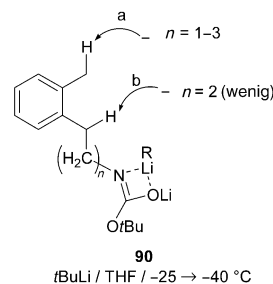


Die Datenbasis ist zwar noch begrenzt, sie zeigt jedoch, dass die CIPE-Aktivierung hochgespannter gesättigter Kohlenwasserstoffe zu ungewöhnlichen Reaktivitäten mit beträchtlichem Synthesepotenzial führen kann. Wegen des großen *s*-Anteils der C-H-Bindungen führt die Sequenz aus  $\beta$ -Lithiierung und Reaktion mit Elektrophilen bei Cubanen **86**<sup>[72]</sup> und Cyclopropanen **87**<sup>[73]</sup> zu Produkten, deren Synthesen auf anderem Wege aufwändig sind (TMP = Tetramethylpiperidin).



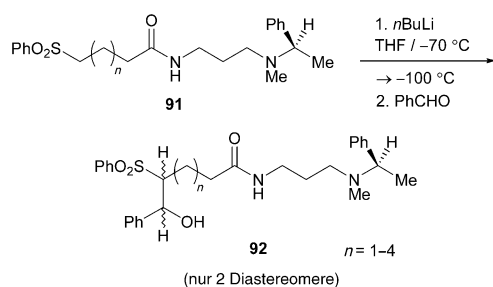
Einige Fälle, in denen ein CIPE vorzuliegen scheint, können erst nach genaueren Untersuchungen eindeutig eingestuft werden. Bei einer geradlinigen Funktionalisierung von Käfigverbindungen wurde das Homocubanacetal-Alkoholat **88** mit einer nichtkoordinierenden Base in Gegenwart von TMEDA hoch selektiv deprotoniert (95 % laut NMR nach Abbruch mit D<sub>2</sub>O).<sup>[74]</sup> Beim Epimer des Alkoholats **89** war die Deprotonierung allerdings ähnlich effizient wie bei **89** selbst, und das homologe Acetal-Alkoholat aus *cis,cis*-1,2,4-Cyclohexantriol wurde nicht metalliert. Ein unimolekularer CIPE scheint bei dieser Lithiierung daher nicht aufzutreten.

CIPE, die über große Entfernungen wirken, wurden bereits beschrieben. Clark und Jahangir untersuchten, wie die Entfernung vom koordinierenden Zentrum die Position der Deprotonierung beeinflusst. Während das *N*-Pivaloylderivat **90** (*n* = 0) ausschließlich gemäß Pfad b reagiert, folgen



die Systeme mit *n* = 1 und *n* = 3 ausschließlich der Deprotonierung gemäß Pfad a.<sup>[75]</sup> Für *n* = 2 werden die Pfade a und b im Verhältnis 4:1 beschriftet. Bei **90** (*n* = 4) ist die Deprotonierung vermutlich wegen des großen Abstands zwischen der Benzylgruppe und der koordinierenden *N*-Boc-Gruppe stark erschwert. Die Erfolg des CIPE bei den Synthesen benzanellierter sieben- und achtegliedriger Lactame und 3-Phenylpyrrolidine stimuliert die Suche nach weiteren Anwendungen.

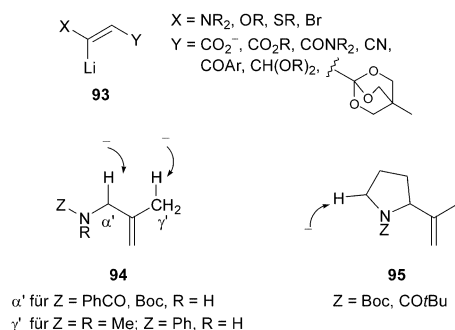
Magnus et al. beschrieben ein eindrucksvolles Beispiel für einen CIPE: Chirale sekundäre Amidauxiliare mit sehr weit entfernten Stereozentren steuern die Diastereoselektivität Sulfon-aktivierter Carbanionen. Wegen der Bedeutung von Sulfonen für Synthesen eröffnet die Umsetzung **91**  $\rightarrow$  **92** interessante Möglichkeiten (Schema 19).<sup>[76]</sup>



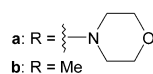
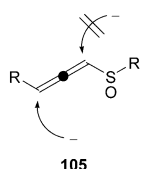
**Scheme 19.** Chirale sekundäre Amidauxiliare dirigieren die Funktionalisierung von **91** an entfernten Positionen.

### 3.2. Der CIPE bei Lithierungen an entfernten Vinylgruppen

Gesteuerte Deprotonierungen unter Bildung der  $\beta$ -Acylanionäquivalente **93** werden durch Heteroatome X in  $\alpha$ -Position ebenso erleichtert wie durch die Koordination an den



Substituenten Y. Eine Entscheidung für eine CIPE-gesteuerte und gegen eine thermodynamisch kontrollierte Lithierung ist damit aber nicht verbunden.<sup>[77]</sup> Ein Vergleich von  $\alpha'$ - und  $\gamma'$ -Deprotonierung bei den Methallylaminen **94** und **95**<sup>[78]</sup> und bei den Allylaminen **96** (Schema 20) deutet auf einen CIPE für letztere hin. Das Synthesepotenzial wird aus den Umsetzungen der sekundären Allylamine **97** zu den Pyrrolidinonen **98**<sup>[79]</sup> und den Synthesen der bicyclischen Pyrrole **101** und Aminodicarbonsäuren **102** ausgehend von den Diallylaminen **99** deutlich.<sup>[80]</sup> Abfangexperimente unter Deuterierung der lithiierten Zwischenstufen zeigen, dass **99** dabei durch  $\beta$ -Deprotonierung und Carbolithierung in **100** umgewandelt wird.<sup>[80a]</sup> Ein **97** entsprechendes tertiäres Allylamin wird analog zu den Amiden in  $\gamma$ -Stellung lithiiert.<sup>[81]</sup> Die doppelte Metallierung wurde dann auf die Synthese von **104** aus **103** angewendet, wobei Deuterierungsexperimente wieder Hinweise auf den Verlauf lieferten (Schema 21).<sup>[80b]</sup>



LDA oder  $n\text{BuLi}$  / THF /  $-78^\circ\text{C}$

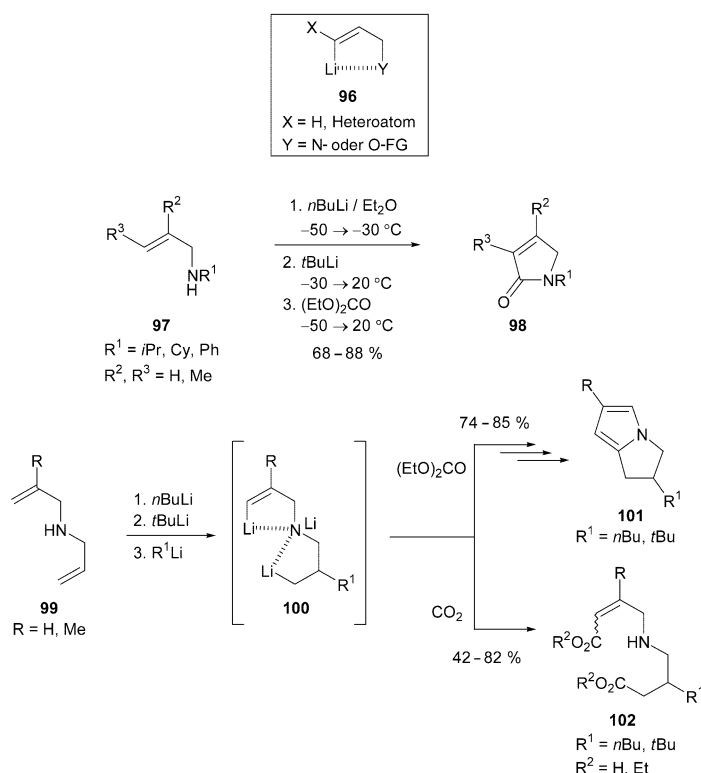
Ein CIPE durch Koordination an die SO-Gruppe ist möglicherweise die treibende Kraft dafür, dass das Sulfinamid **105a** in  $\gamma$ -Allenyl-Stellung deprotoniert wird und nicht an der thermo-

dynamisch acideren  $\alpha$ -Position zur Sulfinylfunktion. Da die Isotopenmarkierung einer  $\alpha$ -deutierten Verbindung bei der Deprotonierung erhalten bleibt, kann ein  $\alpha/\gamma$ -Protonenaustausch ausgeschlossen werden.<sup>[82]</sup> Bei der  $\gamma$ -Deprotonierung des Sulfoxids **105b** bildet sich das entsprechende  $\alpha$ -Lithio-propargyl-derivat. Diese Reaktion ist wertvoll für die Synthese von Propargylsulfoxiden und 2,5-disubstituierten Furanen.<sup>[83]</sup>

### 3.3. Der CIPE bei $\alpha$ -Silyl-Lithierungen an entfernten Positionen

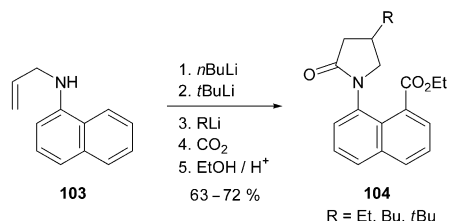
In einigen Systemen kommt es offensichtlich zu einer Konkurrenz zwischen CIPE und der gesteuerten *ortho*-Metallierung. Dabei könnte der CIPE auch als „ferngesteuerte Metallierung“ (Directed Remote Metalation, DreM) bezeichnet werden. In ersten Untersuchungen lieferte das *ortho*-geschützte Amid **108a** bei der Umsetzung mit LDA nicht nur das Fluorenol **106**, sondern – sogar überwiegend – das Disiloxan **107** (Schema 22).<sup>[84]</sup> Aus dem entsprechenden O-Carbamat **108b** entstand glatt das umgelagerte Produkt **109** mit einer Carbamoylgruppe.<sup>[20]</sup>

Auch bei der Reaktionssequenz **111**→**112** (Schema 23) konkurriert die gesteuerte *ortho*-Metallierung nicht mit einer ferngesteuerten CIPE- $\alpha$ -Silyl-Deprotonierung. Ausgehend von einigen Verbindungen des Typs **114** konnten Synthesen von *ortho*-Hydroxyacetophenonen **113** und Catecholderivaten **115** über Tamao- bzw. Baeyer-Villiger-Oxidationen ausgearbeitet werden (Schema 24). Das Synthesepotenzial der

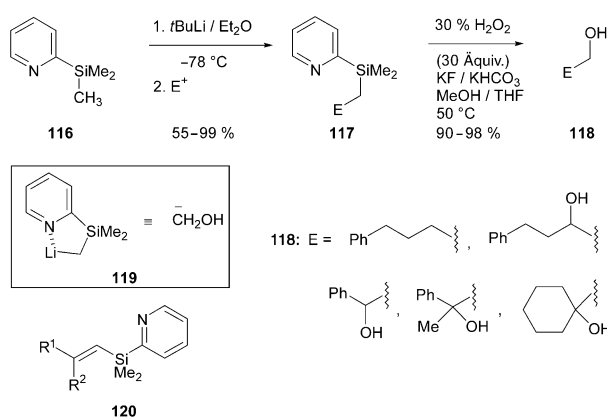


**Scheme 20.** Deprotonierungen an entfernten Vinylgruppen erleichtern die Synthesen hoch funktionalisierter Verbindungen wie **101** und **102**. (FG = funktionelle Gruppe)

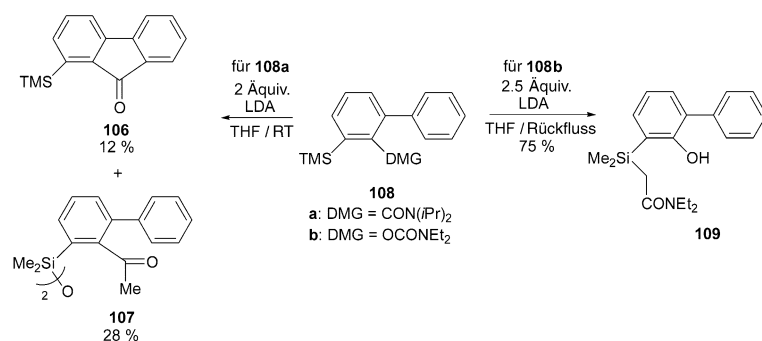
CIPE-vermittelten  $\alpha$ -Silyl-Deprotonierung von **108** zu **109**, die auch in einer Totalsynthese mit der komplexen Zwischenstufe **110** als Nebenreaktion auftrat, ist noch nicht genutzt worden.<sup>[85]</sup>



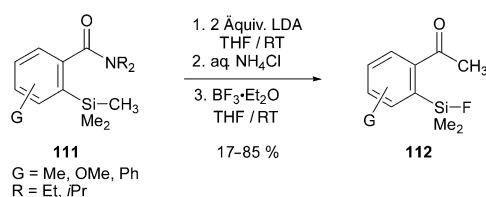
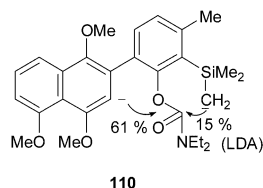
**Schema 21.** Anwendung der doppelten Metallierung bei der Synthese von **104**.



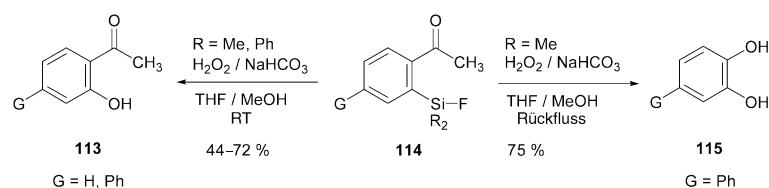
**Schema 25.** Die  $\alpha$ -Silyl-Deprotonierung von **116** liegt einer genereller Synthesemethode für Alkohole **118** zugrunde.



**Schema 22.** Umlagerungen bei der  $\alpha$ -Silyl-Lithiierung von Amid **108a** und Carbamat **108b**.



**Schema 23.** Die CIPE- $\alpha$ -Silyl-Deprotonierung von **111** ist gegenüber der *ortho*-Lithiierung bevorzugt. Die Umsetzung mit  $\text{BF}_3$  wurde lediglich durchgeführt, um die Charakterisierung der Produkte zu erleichtern.



**Schema 24.** Synthese von *ortho*-Hydroxyacetophenonen **113** und Catecholderivaten **115**.

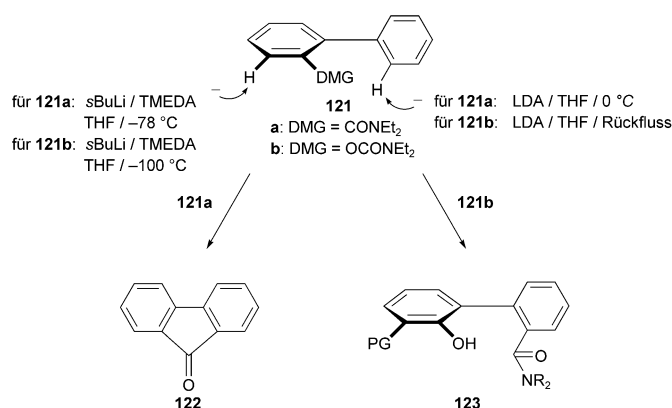
Kürzlich wurde die chelatisierende Wirkung eines Pyridyl-Stickstoffatoms effizient bei der  $\alpha$ -Silyl-Lithiierung **116**  $\rightarrow$  **119** eingesetzt (Schema 25). Dieses umgepolte Hydroxymethylierungsreagens liefert über **117** als Zwischenstufe in einem generellen Syntheseverfahren die Alkohole **118**.<sup>[86]</sup> NMR-spektroskopische Hinweise auf **119** wurden erhalten, eine CIPE-Konkurrenzuntersuchung steht aber noch aus. Den starken Einfluss des Pyridyl-Stickstoffatoms bei der Deprotonierung von **116** bestätigen die Umsetzungen der entsprechenden 3- und 4-Triethylsilylderivate mit *t*BuLi. Das Pyridylvinylsilan **120**, das durch Peterson-Olefinierung mit einem Bispyridylsilan zugänglich ist, hat sich als nützlicher Synthesebaustein für Hiyama- und Heck-Reaktionen sowie für elektrophile *ipso*-Substitutionen erwiesen.<sup>[86]</sup>

### 3.4. Der CIPE bei gesteuerten ortho-Metallierungen und ferngesteuerten Metallierungen

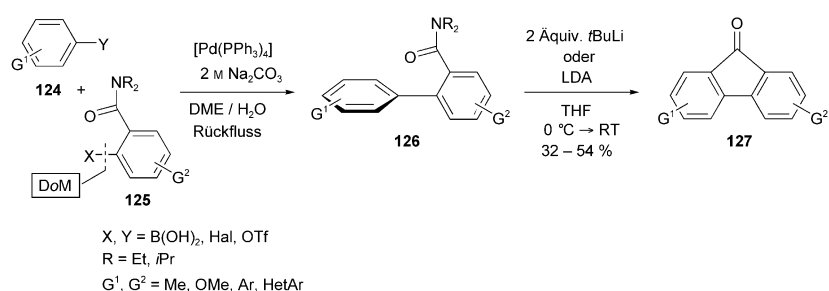
Das Auftreten eines CIPE bei der Metallierung von Biarylen wurde zuerst bei der regioselektiven Deprotonierung der Amido- und *O*-Carbamoylderivate **121a** bzw. **121b** unter kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle erkannt. Unter thermodynamischer Kontrolle werden nach DreM-Reaktionen die Fluorenone **122** bzw. die Biarylamide **123** erhalten (Schema 26).<sup>[20,87]</sup>

Von dieser bisher wenig bekannten<sup>[88]</sup> Reaktivität profitieren viele Synthesen: Beispielsweise bietet die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Arylhalogeniden oder Triflaten **124** mit in gesteuerten *ortho*-Metallierungen erhaltenen *ortho*-Boronsäuren **125** (Y = B(OH)<sub>2</sub>, Schema 27) einen einfachen Zugang zu den Amiden **126**, die mit *t*BuLi zu Fluorenonen **127** und Azafluorenonen umgesetzt werden können.<sup>[89]</sup>

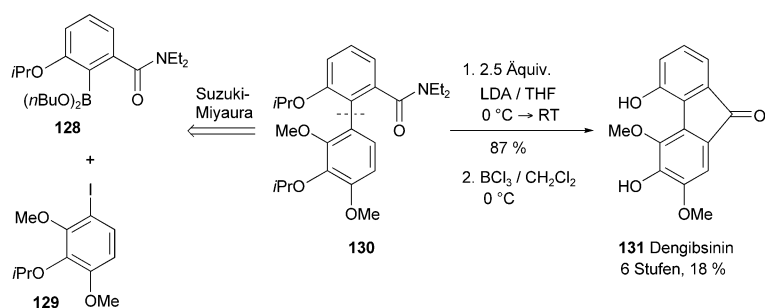
Auch zwei Naturstoffe, Dengibsinin (**131**, Schema 28) und Imelutein (**135**, Schema 29), wurden durch ferngesteuerte Metallierungen syn-



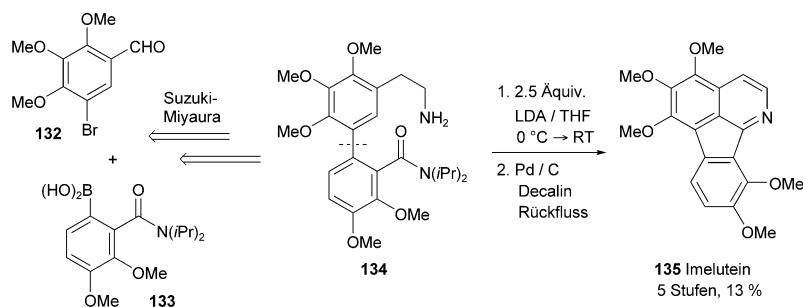
**Schema 26.** Kinetische und thermodynamische Kontrolle der Deprotonierung von **121 a** und **121 b**.



**Schema 27.** Dirigierte *ortho*-Metallierung (DoM) und CIPE-kontrollierte Metallierung bei der Synthese von funktionalisierten Fluorenonen **127**.



**Schema 28.** Synthese von Dengibsin (**131**).

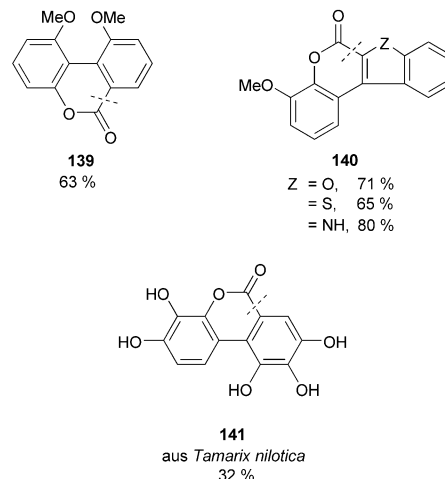


**Schema 29.** Synthese von Imelutein (**135**).

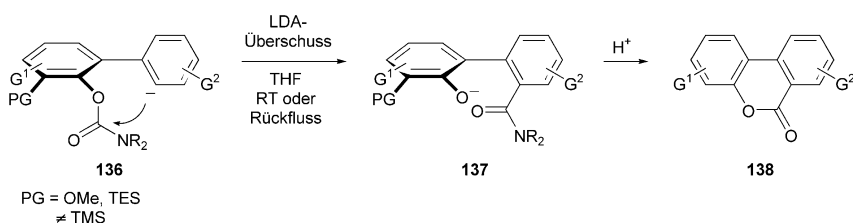
thetisiert. Aus dem Biarylamid **130**, zugänglich durch eine Suzuki-Miyaura-Reaktion, entsteht **131** durch Umsetzung mit einem Überschuss an LDA und anschließendes chemoselektives Entschützen mit  $\text{BCl}_3$ . Beim Versuch der Synthese von **131** durch eine klassische Friedel-Crafts-Reaktion trat dagegen Lactonisierung zu einem Dibenzopyranon ein.<sup>[87a]</sup> Bei der Eintopfsynthese von Imelutein (**135**) aus dem Biarylethylamin **134** diente die Amidogruppe als zentrales Element beim Aufbau des tetracyclischen Alkaloidgerüsts. Auch in diesem Beispiel wurde die Zwischenstufe **134** durch eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung erhalten.<sup>[87b,90]</sup>

Sofern die *ortho*-Stellung geschützt ist, tritt ähnlich leicht auch eine Umlagerung der Carbamoylgruppe ein (**136**→**137**). Die Biarylamide **137** cyclisieren anschließend zu den Dibenzopyranonen **138** (Schema 30).<sup>[20]</sup> Auf diesem Weg gelingt die Synthese von hoch oxidierten Systemen wie dem *peri*-substituierten **139**, den Heterocyclen **140**<sup>[91]</sup> und dem Naturstoff **141**.<sup>[87b]</sup>

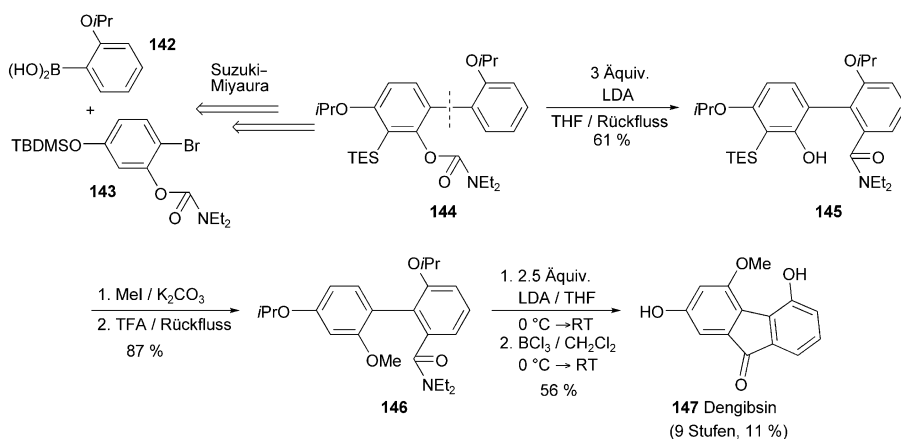
Bei der Synthese von Dengibsin (**147**, Schema 31) einem weiteren natürlichen Fluorenon der seltenen *Dengibsin*-Klasse, wurden das Amid-DreM- und das *O*-Carbamat-DreM-Verfahren kombiniert. Auch hier ist das unterschiedlich geschützte Biaryl-*O*-carbamat **144** durch eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung (mit anschließender DoM-vermittelter Silylierung) zugänglich. Bei der Umsetzung mit einem Überschuss LDA unter drastischen Bedingungen liefert **144** das Amid **145**. Nach Schützen und Desilylierung wurde **146** erhalten, das wiederum mit LDA unter milderen Bedingungen cyclisiert werden konnte. Die abschließende Desisopropylierung ergab den Naturstoff **147**.<sup>[20]</sup>



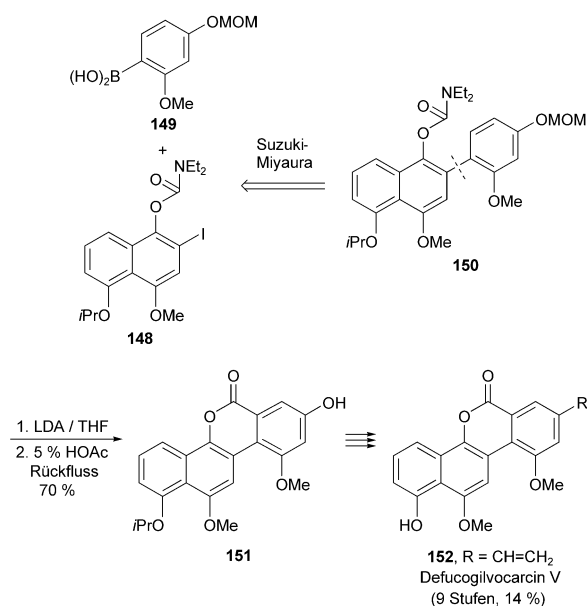
Die Übertragung der Carbamoylgruppe von einem Ring auf den anderen ist auch der Schlüsselschritt bei den Synthesen der heterocyclischen Naturstoffe Defucogilvocarcin **V** (**152**) und Plicadin (**156**). Die Synthese von **152** (Schema 32) beginnt mit einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zu **150**, aus dem nach Reaktion mit LDA und säurekatalysierter Cyclisierung in guter Ausbeute das Benzonaphthopyron **151** entsteht. Durch Modifizierung der Substituenten erhält man **152**.<sup>[92]</sup>



**Scheme 30.** CIPE-kontrollierte Metallierung bei der Synthese von funktionalisierten Dibenzopyranonen **138**. TES = Triethylsilyl.



**Scheme 31.** Synthese von Dengibsin (**147**, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl).

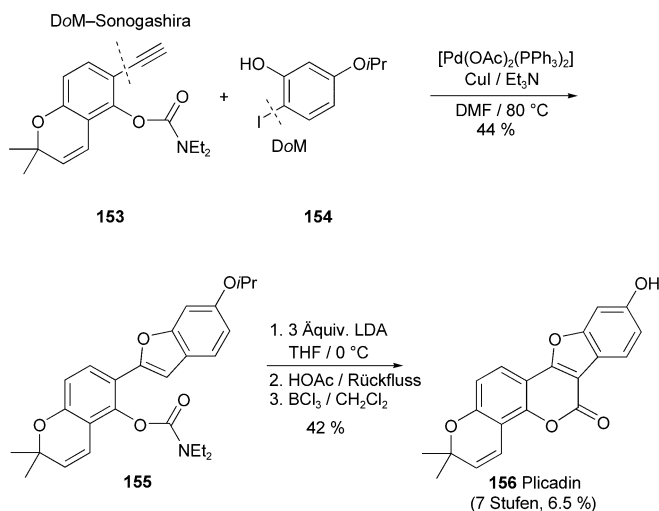


**Scheme 32.** Synthese von Defucogilvocarcin V (**152**).

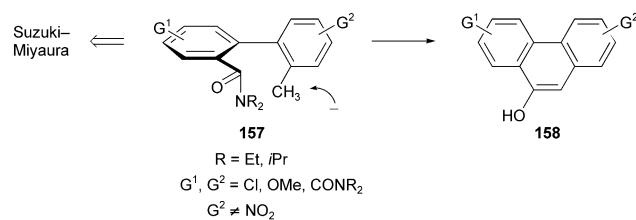
Die Synthese von Plicadin (**156**, Schema 33),<sup>[93]</sup> einem Naturstoff aus *Psorelea plicata*, geht von *N,N*-Diethylresorcinol-*O*-carbamat aus, das durch eine gesteuerte *ortho*-Metallierung und anschließende Sonogashira-Kupplung in das Chromenderivat **153** umgewandelt wird.<sup>[94]</sup> Die zweite Ausgangsverbindung, **154**, wurde ebenfalls durch eine gesteu-

erte *ortho*-Metallierung erhalten. Eine Sonogashira-Castro-Stevens-Reaktionsfolge mit **153** und **154** ergab **155** in mäßiger Ausbeute. Die DreM-Reaktion von **155** verläuft glatt und liefert **156** nach Cyclisierung und Entschützen in guter Gesamtausbeute.

Eine DreM-Lithiierung der Tolybiarylamide **157**, die ebenfalls leicht durch Suzuki-Kupplung zugänglich sind, führt zu den 9-Phenanthrolen **158** (Schema 34).<sup>[95]</sup> Die alternative *ortho*-Deprotonierung wurde nicht untersucht. Dieses Verfahren liefert die Derivate **159a-f** mit Substitutionsmustern, die anders nicht leicht erhältlich sind, sowie höher kondensierte Analoga **160** und heterocyclische Analoga **161**.<sup>[96]</sup> Durch ähnliche Verfahren sind über die Biarylnitrile, -oximether und -hydrazone **164** die entsprechenden 9-Amino-phenanthrene **165** einschließlich des Naturstoffs **166** zugänglich (Schema 35).<sup>[97]</sup>

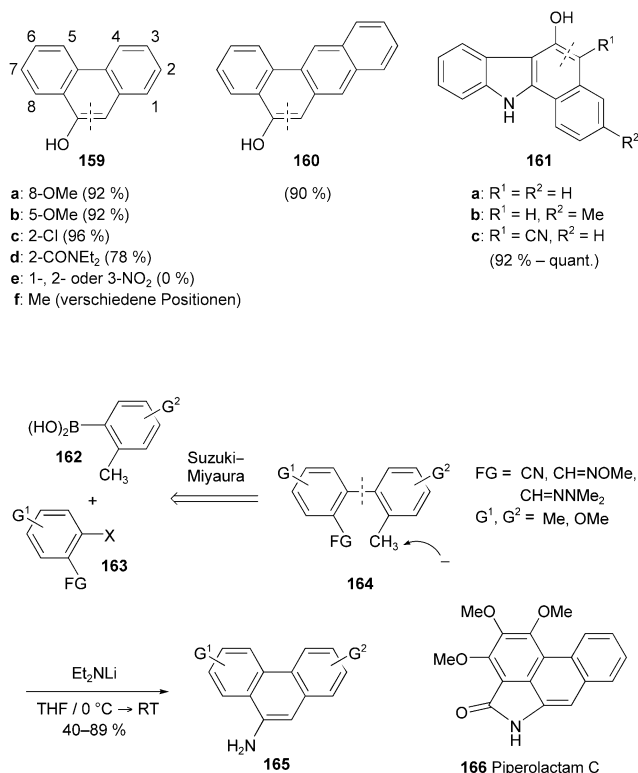


**Scheme 33.** Synthese von Plicadin (**156**).



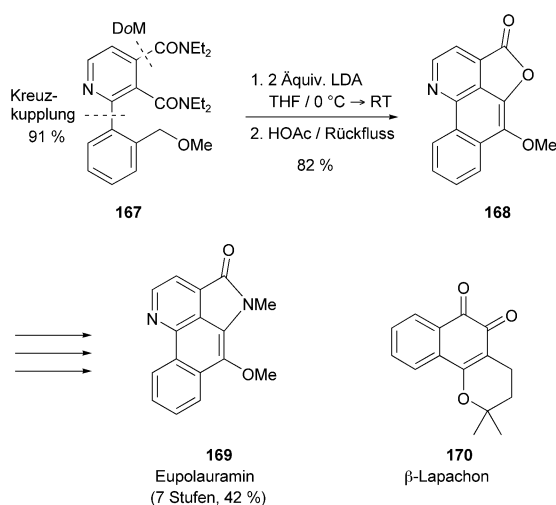
**Scheme 34.** Kontrollierte Metallierung der Tolybiarylamide **157** bei der Synthese von 9-Phenanthrolen **158**.





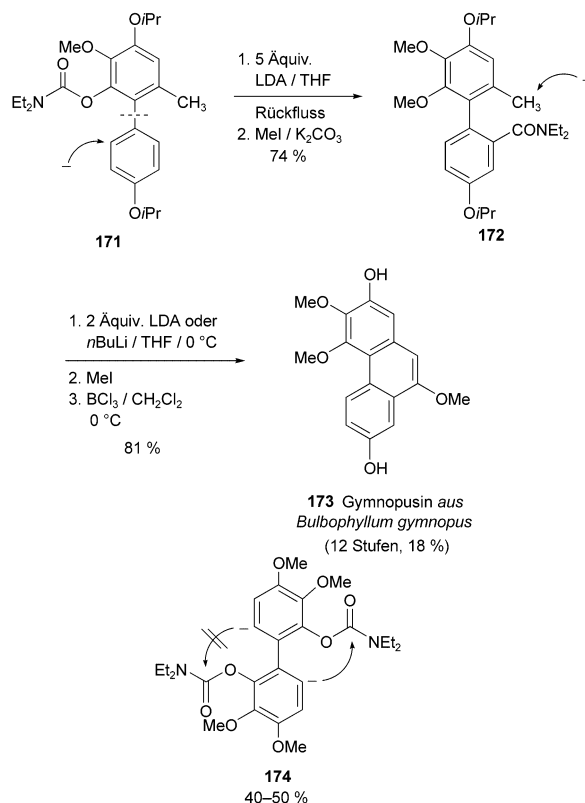
Schema 35. Synthese von Piperolactam C (**166**).

Der beschriebene CIPE für Tolygruppen erwies sich als hilfreich bei der Synthese von Naturstoffen wie Eupolauramin (**169**, Schema 36). Im Schlüsselschritt der kurzen und effizienten Syntheseroute wurde das Azabiaryl **167**, das durch eine Kreuzkupplung und eine anschließende gesteuerte *ortho*-Metallierung zugänglich ist, durch ferngesteuerte Metallierung und säurekatalysierte Cyclisierung in das Lacton **168** überführt.<sup>[98]</sup> Auch der einfache Naturstoff  $\beta$ -Lapachon (**170**) wurde durch *ortho*-Tolyl-Deprotonierung an einer entfernten Position erhalten.<sup>[99]</sup>



Schema 36. Synthese von Eupolauramin (**169**).

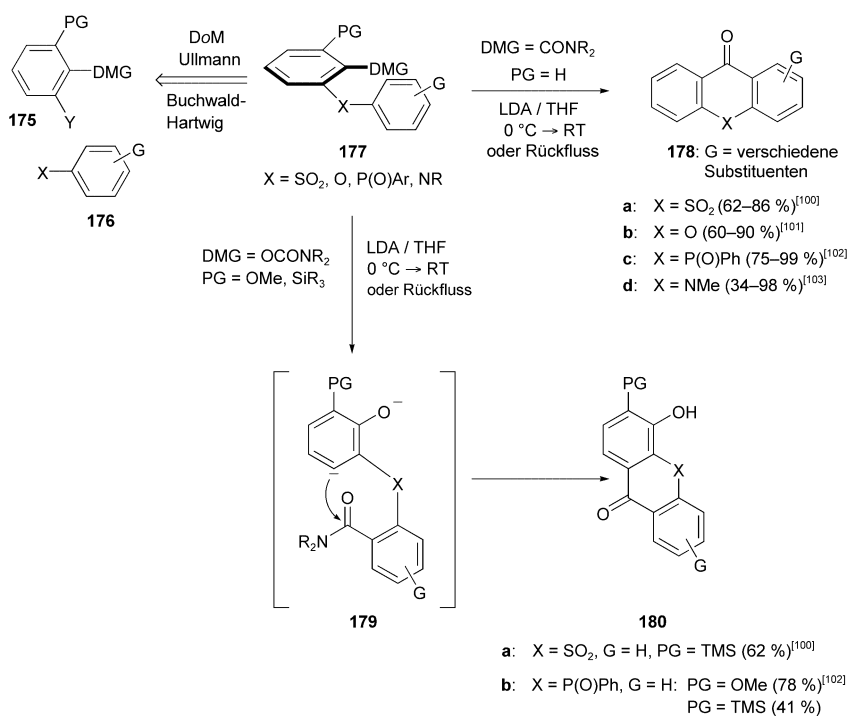
Die Synthese von Gymnopusin (**173**, Schema 37) gelang mithilfe einer Reaktionsfolge aus *O*-Carbamat-Fries-Umlagerung und *ortho*-Tolyl-Cyclisierung; beide Schritte verliefen anionisch und über große Entfernung.<sup>[98]</sup> Im unterschiedlich



Schema 37. Synthese von Gymnopusin (**173**).

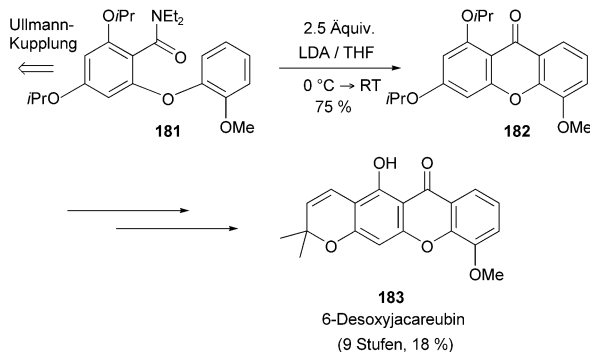
geschützten Biaryl **171**, das leicht durch Suzuki-Miyaura-Kupplung zugänglich ist, wandert die Carbamoylgruppe glatt von einem Ring zum anderen, und nach Methylierung des entstehenden Phenols wird das Amid **172** erhalten. Die *ortho*-Tolyl-Deprotonierung gelingt mit LDA oder *n*BuLi, Methylierung der entstandenen Hydroxyfunktion in 9-Position und selektive Desisopropylierung liefert **173** in guter Gesamtausbeute. Das Substrat **174** reagierte mit einem Überschuss an LDA nicht unter doppelter Carbamoylgruppenwanderung, sondern ergab in mäßiger Ausbeute das einfach umgelagerte Produkt.<sup>[91]</sup>

Auch Verbindungen mit einem Heteroatom X zwischen zwei Arylgruppen können CIPE-induzierte Reaktionen eingehen. Aus dem *ortho*-ungeschützten Ar-X-Ar-System **177** wurden durch Umsetzung mit LDA die Thioxanthone **178a**,<sup>[100]</sup> Xanthone **178b**,<sup>[101]</sup> Dibenzophosphorinone **178c**<sup>[102]</sup> und Acridone **178d**<sup>[103]</sup> synthetisiert (Schema 38). Die Ausgangsverbindungen **177** selbst sind leicht durch eine Kombination aus gesteuerter *ortho*-Metallierung und Ullmann- oder Buchwald-Hartwig-Kupplung zugänglich. Mit zwei dieser Ar-X-Ar-Systeme konnten unter sehr ähnlichen Bedingungen eine anionische Fries-Reaktion über große Distanz und eine ferngesteuerte Amid-Metallierung als Eintopfreaktion durchgeführt werden (**177**→**179**→**180a** und



**Scheme 38.** Durch Lithierung der Ar-X-Ar-Substrate **177** können die tricyclischen Gerüste von **178** und **180** aufgebaut werden.

**180b**). Diese allgemein anwendbaren Reaktionen entsprechen anionischen Friedel-Crafts-Reaktionen und ermöglichen die effiziente Synthese der genannten Heterocyclen, sind aber bezüglich der Regioselektivität nicht beschränkt und umgehen die drastischen Bedingungen [104] der Namensreaktion.



**Scheme 39.** Synthese von Desoxyjacareubin (**183**).

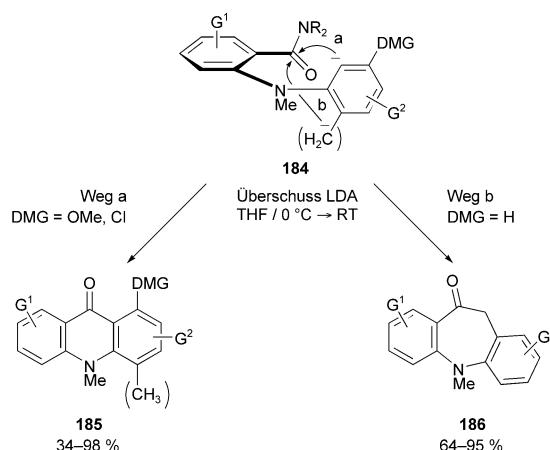
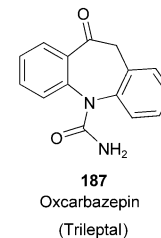
Die Synthese von 6-Desoxyjacareubin (**183**, Schema 39) veranschaulicht die regioselektive DreM-Strategie beim Aufbau von Xanthonen. Unter Standardbedingungen für Reaktionen mit LDA liefert **181**, das einfach durch gesteuerte *ortho*-Metallierung und Ullmann-Kupplung zugänglich ist, die Zwischenstufe **182**, die problemlos in den Naturstoff **183** überführt wird. [101]

Bei den Diarylaminen **184** läuft neben der normalen DreM-Reaktion (Weg a) eine Toly-Deprotonierung ab (Weg b, Schema 40). [103b] Diarylamine mit der Metallierung

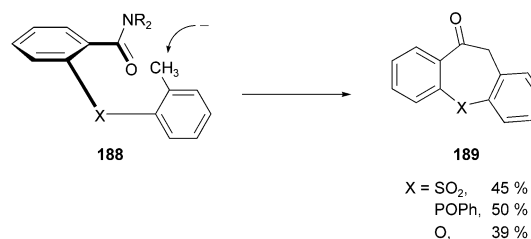
steuernden Gruppen (DMG, Abbildung 2) liefern gemäß Weg a hauptsächlich die Produkte **185** – auch in Gegenwart von Toly-Methylgruppen. Fehlen entsprechende Gruppen, so wird Weg b zur Hauptreaktion, und es entstehen die Dibenzazepinone **186**.

Eine aktuelle Anwendung ist die Synthese von Oxcarbazepin (**187**, Trileptal), dem derzeit wichtigsten Antiepileptikum, durch Lohse et al. [105] Bei der Herstellung im großen Maßstab (200 mmol) wurde eine Kombination aus Arylaminierung und ferngesteuerter Metallierung eingesetzt.

Das Verfahren wurde auch auf andere Ar-X-Ar-Systeme angewendet: Beispielsweise sind ausgehend von den Amiden **188** die entsprechenden Dibenzothiepinon-, [106] Dibenzophosphinon- [102] und Dibenzoxepinonderivate **189** [101] erhältlich (Schema 41).



**Scheme 40.** DreM-Reaktion (Weg a) und Toly-Deprotonierung (Weg b) als Konkurrenzreaktionen bei den Umsetzungen von Diarylaminen **184** mit LDA.



**Scheme 41.** Toly-Deprotonierung bei den Ar-X-Ar-Systemen **188**.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Der CIPE hat sich als nützliches Konzept erwiesen und ist mittlerweile durch zahlreiche Untersuchungen gestützt worden.<sup>[1,2]</sup> Ob Reaktionen, bei denen ein CIPE auftreten könnte, in einem oder zwei Schritten verlaufen, muss allerdings im Einzelfall geklärt werden. Derzeit scheint es sinnvoll, zweistufige CIPE-Prozesse anzunehmen, wenn das betrachtete System einem Beispiel mit bestätigter Komplexbildung sehr ähnlich ist. Systeme, bei denen eine Komplexbildung unwahrscheinlich ist, sind eher als „kinetisch verstärkte Metallierungen“ einzustufen. Wie aus den ausgewählten Beispielen aber hervorgehen mag, beeinträchtigt die Frage nach dem beschrittenen Reaktionspfad nicht die Anwendung des CIPE-Konzepts in Synthesen oder bei der Aufklärung von Mechanismen. Blickt man über die thermodynamische Acidität hinaus, so eröffnet sich Spielraum für neue Verfahren zur Funktionalisierung über größere Entfernungen (in  $\beta$ -Stellung und weiter entfernt, z. B. **75**→**76** und **91**→**92**), von  $sp^2$ -Bindungen, C-H-Bindungen mit hohem s-Anteil und von  $\alpha$ -Silyl-C-H-Bindungen (**96**, **86** und **108**→**109**) sowie an verschiedenen Arylringen (**121**→**122** oder **123**). Diese Reaktionen können wie bei der Synthese von Dengibsin (**147**) kombiniert werden. In der aktuellen Literatur werden die Impulse des CIPE-Konzepts bei der Entdeckung neuer C-H-Aktivierungsverfahren ersichtlich: Metall-Halogen-Austauschreaktionen,  $S_NAr$ -Reaktionen, Carbolithierungen und andere konventionelle Carbanion-vermittelte Reaktionen könnten schon bald auf diesem Gebiet Anwendung finden.

S.M. und V.S. danken dem NSERC Canada für Unterstützung. V.S. dankt den Mitgliedern der Gruppen in den Labors von Waterloo und Queen's herzlich dafür, dass sie sich nach dem Erreichen eines Ziels sofort auf die Suche nach der nächsten Herausforderung gemacht haben. S.M. dankt dem NSERC Canada und der Provinz Ontario (OGS) für Postdoktorandenstipendien. M.C.W. und P.B. danken den National Institutes of Health (GM-18974) und der National Science Foundation (CHE-98-19422) für finanzielle Unterstützung und den zahlreichen Gruppenmitgliedern, deren Bemühungen und Intellekt diese Arbeit ermöglichten.

Eingegangen am 4. März 2003 [A590]

Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

- [1] a) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356; b) G. Klumpp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 1.
- [2] Verwandte Aspekte des CIPE-Konzepts: a) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307; b) B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1519.
- [3] J. P. Behr, *The Lock and Key Principle*, Wiley, West Sussex, England, **1994**.
- [4] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2363.
- [5] J. P. Roberts, D. Y. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 356.
- [6] H. Gilman, R. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.
- [7] G. Wittig, O. Pockels, H. Dröge, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1938**, *71*, 1903.
- [8] M. Gray, M. Tinkl, V. Snieckus in *Comprehensive Organometallic Chemistry II* (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**.
- [9] a) B. J. Wakefield, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon, Oxford, **1974**; b) A.-M. Sapse, P. von R. Schleyer, *Lithium Chemistry*, Wiley, New York, **1995**.
- [10] H. C. Stiasny, V. P. W. Bohm, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 341.
- [11] C. A. Schalley, D. Schröder, H. Schwarz, K. Möbus, G. Boche, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1085.
- [12] N. Bremand, I. Marek, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3383, zit. Lit.
- [13] W. F. Bailey, M. J. Mealy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787, zit. Lit.
- [14] P. Beak, T. J. Musick, C. Liu, T. Cooper, D. J. Gallagher, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7330.
- [15] E. Piers, I. Nagakura, H. E. Morton, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3630.
- [16] J. Clayden, M. N. Kenworthy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 787.
- [17] R. Maggi, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.
- [18] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- [19] H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez in *Organic Reactions*, Bd. 26 (Hrsg.: W. G. Dauben), Robert E. Krieger Publishing Company, Malabar, FL, **1979**, S. 1.
- [20] W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424.
- [21] M. Shimano, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10815.
- [22] D. J. Pippel, M. D. Curtis, H. Du, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2.
- [23] Y. S. Park, G. A. Weisenburger, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10537.
- [24] Diese Kontrolle ist substratabhängig und tritt nicht in allen Fällen auf: Beispielsweise wird bei der Zugabe von Cyclohexanon zu lithiiertem *N*-Boc-*N*-(*p*-methoxyphenyl)cinnamylamin eine Mischung der 1,2- und 1,4-Additionsprodukte erhalten. G. A. Weisenburger, Dissertation, University of Illinois at Urbana-Champaign, **1998**.
- [25] P. Beak, J. E. Hunter, Y. M. Jun, A. P. Wallin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5403.
- [26] W. Bauer, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191.
- [27] N. Hommes, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 768; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 755.
- [28] N. Hommes, P. von R. Schleyer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903.
- [29] T. L. Brown, *Pure Appl. Chem.* **1970**, *23*, 447.
- [30] A. W. Langer, Jr., *Polyamine Chelated Alkali Metal Compounds*, American Chemical Society, Washington, DC, **1974**.
- [31] G. Fraenkel, F. Y. Qiu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12806.
- [32] H. J. Reich, W. S. Goldenberg, A. W. Sanders, C. C. Tschucke, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 33.
- [33] a) D. Hoppe, H. Ahrens, W. Guarnieri, H. Helmke, S. Kolczewski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 613; b) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; neuere Beispiele zur enantioselektiven Deprotonierung von *O*-Alkylcarbamaten: c) E.-U. Würthwein, K. Behrens, D. Hoppe, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3459; d) J. Schwerdtfeger, S. Kolczewski, B. Weber, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synthesis* **1999**, 1573; verwandte stereochemische Aspekte bei der Carbolithierung von Vinylsulfiden: e) R. W. Hoffmann, R. Koberstein, K. Harms, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 183.
- [34] W. Setzer, P. von R. Schleyer in *Advances in Organometallic Chemistry*, Bd. 24 (Hrsg.: F. G. A. Stone, R. West), Academic Press, New York, **1985**, S. 353.
- [35] U. Olsher, R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, N. K. Dalley, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 137.
- [36] F. N. Jones, M. F. Zinn, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 663.

- [37] J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, M. Konijn, C. H. Stam, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490.
- [38] H. J. Reich, B. O. Gudmundsson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074.
- [39] D. J. Gallagher, H. Du, S. A. Long, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391.
- [40] G. Boche, M. Marsch, J. Harbach, K. Harms, B. Ledig, F. Schubert, J. C. W. Lohrenz, H. Ahlbrecht, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1887.
- [41] D. Braga, F. Grepioni, K. Biradha, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 3925.
- [42] J. M. Saá, G. Martorell, A. Frontera, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5194.
- [43] C. Gaul, P. I. Arvidsson, W. Bauer, R. E. Gawley, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4117.
- [44] F. Haefner, P. Brandt, R. E. Gawley, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2101.
- [45] D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, N. C. Faibish, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4919.
- [46] A. I. Meyers, D. A. Dickman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1263.
- [47] D. Hoppe, M. Paetow, F. Hintze, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 394.
- [48] J. E. Resek, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405.
- [49] D. R. Anderson, N. C. Faibish, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7553.
- [50] D. R. Hay, Z. G. Song, S. G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145.
- [51] Zum Einfluss von TMEDA bei anderen Lithiierungen: D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.
- [52] H. Luitjes, F. J. J. de Kanter, M. Schakel, R. F. Schmitz, G. W. Klumpp, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4179.
- [53] D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092.
- [54] D. J. Gallagher, S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5872.
- [55] X. F. Sun, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2452.
- [56] X. F. Sun, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2459.
- [57] Neuere Konkurrenzexperimente: C. Quesnelle, T. Iihama, T. Aubert, H. Perrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2625; M. Watanabe, M. Date, K. Kawanishi, T. Hori, S. Furnkawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2637; A. J. Bridges, A. Lee, E. C. Maduakor, C. E. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7495; G. Katsoulos, S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1991**, 731; S. Takagishi, G. Katsoulos, M. Schlosser, *Synlett* **1992**, 360; C. Mukherjee, A. De, *Synlett* **2002**, 325.
- [58] S. T. Chadwick, R. A. Rennels, J. L. Rutherford, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640.
- [59] P. Beak, W. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578.
- [60] A. F. Meyers, K. B. Kunnen, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4405.
- [61] a) P. Beak, S. T. Kerrick, D. J. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628. b) Eine detailliertere Einsicht in die Strukturen geben röntgenstrukturanalytischen und NMR-spektroskopischen Untersuchungen: A. E. H. Wheatley, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3291; DoM bei der Entwicklung neuer Methoden zur Stereokontrolle durch die Atropisomerie von Amidinen: J. Clayden, *Chem. Commun.* **2004**, 127.
- [62] K. M. B. Gross, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315.
- [63] A. J. Streitwieser, J. E. J. Williams, S. Alexandratos, J. M. McKelvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4778.
- [64] J. M. Saá, J. Morey, A. Frontera, P. M. Deya, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1105.
- [65] A. Opitz, R. Koch, A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, E. Anders, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3743.
- [66] E. U. Würthwein, K. Behrens, D. Hoppe, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3459.
- [67] K. B. Wiberg, W. F. Bailey, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2127.
- [68] K. B. Wiberg, W. F. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8231.
- [69] W. F. Bailey, P. Beak, S. T. Kerrick, S. Ma, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1889.
- [70] H. Luitjes, M. Schakel, M. P. Aarnts, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, G. W. Klumpp, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9977.
- [71] G. P. Lutz, H. Du, D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4542.
- [72] P. E. Eaton, C.-H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016.
- [73] P. E. Eaton, R. G. Daniels, D. Casucci, G. T. Cunkle, P. Engel, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2100; CIPE bei Reaktionen mit Alkylmagnesiumamiden: M.-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2273; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169.
- [74] U. P. Spitz, P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2263; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2220.
- [75] R. D. Clark, A. Jahangir, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1351.
- [76] a) N. Magnus, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3491; b) P. Linnane, N. Magnus, P. Magnus, *Nature* **1997**, *385*, 799.
- [77] Schlüsselbeiträge zu diesem Thema: a) C. Najera, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4708; b) H. Ahlbrecht, P. Weber, *Synthesis* **1989**, 117.
- [78] D. J. Kempf, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2029.
- [79] J. Barluenga, F. J. Fananas, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4859.
- [80] a) J. Barluenga, F. Foubelo, R. Gonzalez, F. J. Fananas, M. Yus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 587; b) J. Barluenga, R. Gonzalez, F. J. Fananas, M. Yus, F. Foubelo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1069; eine weitere Pyrrolsynthese: M. A. Jacobson, P. G. Williard, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 32.
- [81] P. L. Ibanez, C. Najera, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2003.
- [82] J.-B. Baudin, S. A. Julia, O. Ruel, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 213.
- [83] J.-B. Baudin, S. A. Julia, R. Lorne, *Synlett* **1991**, 509.
- [84] P. A. Brough, S. Fisher, B.-P. Zhao, R. C. Thomas, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2915; siehe auch B.-P. Zhao, Dissertation, University of Waterloo (Kanada), **1993**.
- [85] S.-I. Mohri, M. Stefinovic, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7072.
- [86] J.-I. Yoshida, K. Itami, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2001**, *59*, 1086; neuere Anwendungen in der Synthese: K. Itami, T. Nokami, Y. Ishimura, K. Mitsudo, T. Kamei, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577; K. Itami, K. Mitsudo, A. Nishino, J.-I. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2645.
- [87] a) J.-M. Fu, B.-P. Zhao, M. J. Sharp, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1683; b) J.-M. Fu, B.-P. Zhao, M. J. Sharp, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 227.
- [88] Bei der Umsetzung von 2-Aminobiphenyl mit *n*BuLi und anschließendem Reaktionsabbruch mit CO<sub>2</sub> entstehen Phenanthridinon bzw. Phenanthridin. Vermutlich wirkt <sup>-</sup>NHLi hier als DMG: a) N. S. Narasimhan, R. H. Alurkar, *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 1280; b) N. S. Narasimhan, P. S. Chandrachud, N. R. T. Shete, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 825.
- [89] DreM bei der Synthese bioaktiver Fluorenone: A. V. Kalinin, M. A. Reed, V. Snieckus, unveröffentlichte Ergebnisse; W. D. Jones, Jr., F. C. Ciske, *Synthesis* **1998**, 1195.
- [90] B.-P. Zhao, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5277.
- [91] C. James, A. Coelho, V. Snieckus, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [92] C. A. James, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8149.
- [93] B. A. Chauder, A. V. Kalinin, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1435.
- [94] B. A. Chauder, A. V. Kalinin, V. Snieckus, *Synthesis* **2001**, 140.
- [95] a) J.-M. Fu, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905; b) J.-M. Fu, M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5459.
- [96] X. Cai, V. Snieckus, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [97] L. Benesch, P. Bury, D. Guillauneux, S. Houldsworth, X. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 961.
- [98] X. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4879.

- [99] M. A. F. Brandao, A. B. de Oliveira, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2437.
- [100] F. Beaulieu, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6508.
- [101] O. B. Famloni, I. Ionica, J. F. Bower, V. Snieckus, *Synlett* **1997**, 1081.
- [102] M. Gray, B. J. Chapell, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1558.
- [103] a) S. L. MacNeil, M. Gray, L. E. Briggs, J. J. Li, V. Snieckus, *Synlett* **1998**, 419; b) S. L. MacNeil, Dissertation, Queen's University, **2001**.
- [104] G. A. Olah, T. Mathew, M. Farnia, G. K. S. Prakash, *Synlett* **1999**, 1067.
- [105] O. Lohse, U. Beutler, P. Fünfschilling, P. Furet, J. France, D. Kaufmann, G. Penn, W. Zaugg, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 385.
- [106] P. Moreau, V. Snieckus, unveröffentlichte Ergebnisse.



**WILEY  
InterScience®**

DISCOVER SOMETHING GREAT

Access some of the finest full text journals, reference works, books, and databases from around the globe. It's just what you need to make some important discoveries of your own.

[ABOUT US](#)  
[VIEW DEMO](#)  
[CONTACT US](#)  
[HELP](#)

Save all your saved titles, articles, queries and alerts in My Profile.

USER NAME     PASSWORD

☐ Remember Me   

[Register Now](#) | [Athens Login](#)  
[Forgot My Password](#)

## Manage your access easily with “MY PROFILE”

Key features available to registered users include:

Easy Access	Enhanced Tools
● Save Titles, Articles & Queries for quick access	● Set E-Mail Alerts when new content is available
● Setup roaming access to access content outside of your institutions network	● Purchase individual articles online with Pay-Per-View
● Get free online sample copies	● Purchase Article Select Tokens online
● Get free online trial subscriptions	● Track your manuscripts
● View a complete list of your subscriptions and accessible products	



**Register now and sign up for “MY PROFILE”! Registration is fast and free!**

[www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)



**WILEY  
InterScience®**

DISCOVER SOMETHING GREAT