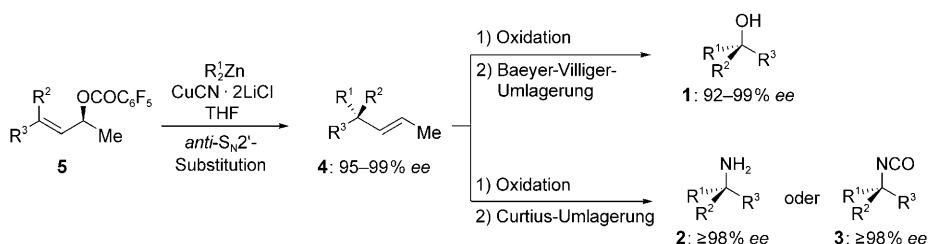


Asymmetrische Synthesen

Hoch enantioselektive Synthese von tertiären Alkoholen und Aminen durch kupfervermittelte diastereoselektive allylische S_N2'-Substitutionen**

Helena Leuser, Sylvie Perrone, Frédéric Liron,
Florian F. Kneisel und Paul Knochel*

Die asymmetrische Synthese von tertiären Alkoholen und Aminen ist das Thema zahlreicher Studien gewesen.^[1,2] Kupferkatalysierte S_N2'-Substitutionen sind eine hervorragende Methode, um Chiralitätszentren in cyclischen und acyclischen Systemen aufzubauen.^[3–5] Nur wenige dieser Reaktionen eignen sich jedoch zur Erzeugung quartärer Kohlenstoffstereozentren.^[6] Wir haben kürzlich über eine effiziente allylische *anti*-S_N2'-Substitution mit Pentafluorbenzoaten trisubstituierter Allylalkohole berichtet, die quartäre Stereozentren mit fast vollständigem Transfer der chiralen Information ergibt.^[7] Hier stellen wir Anwendungen dieser Methode zur hoch enantioselektiven Synthese von chiralen tertiären Alkoholen **1** und Aminen oder Isocyanaten wie **2** und **3** mit tertiärem Stereozentrum in α -Stellung vor.



Schema 1. Enantioselektive Synthese von tertiären Alkoholen **1**, Aminen **2** und Isocyanaten **3** mit einem tertiären Kohlenstoffchiralitätszentrum.

Ausgangspunkt waren die chiralen Verbindungen **4**, die bei der allylischen Substitution der Pentafluorbenzoate **5** erhalten wurden (Schema 1).

In einer typischen Reaktion wurde das *E*-Pentafluorbenzoat **5a** (97% ee, Eintrag 1 in Tabelle 1) mit 2 Äquivalenten $Pent_2Zn$ und 1 Äquivalent $CuCN \cdot 2LiCl$ in THF bei -30 bis $-10^\circ C$ binnen 14 h zum *anti*-S_N2'-Substitutionsprodukt **4a** (70%, 96% ee) umgesetzt, wobei die chirale Information fast vollständig übertragen wurde. Funktionalisierte Diorganozinkreagentien wie $(EtO_2C(CH_2)_3)_2Zn$ ^[8] ergeben mit dem gleichen Enantiomerenüberschuss die entsprechenden chiralen Ester **4b** (68%, 96% ee) und **4c** (58%, 96% ee). In allen diesen Substitutionen wurden allylische Pentafluorbenzoate als Substrate eingesetzt, aber auch andere Derivate der Allylalkohole gehen allylische Substitutionen mit hervorragender Enantioselektivität ein; beispielsweise ergibt das 2,6-Difluorbenzoat **5c** (99% ee) das *E*-Alken **4d** in 85% Ausbeute und 98% ee (Eintrag 4). Auch ausschließlich alkylsubstituierte allylische Substrate wie **5d** (99% ee, Eintrag 5) liefern hervorragende Resultate. In diesem Fall führt die Substitution mit Et_2Zn zum *E*-Alken **4e** (80%, 96% ee), das ein quartäres Stereozentrum mit drei verschiedenen Alkylgruppen enthält. Obgleich Allylacetate nur träge mit Diorganozinkverbindungen reagieren, findet im Fall des Allylacetats **5e** (97% ee), das Substituenten mit geringem sterischen Anspruch (Me und Et) an der Doppelbindung

trägt, mit $Pent_2Zn$ eine effiziente Substitution zum *E*-Alken **4f** statt (60%, 95% ee).

Diese Substitutionen verlaufen mit zuverlässigem Chiralitätstransfer (Einträge 7 und 8), und es können sekundäre Diorganozinkreagentien wie iPr_2Zn eingesetzt werden. Auf diese Weise wird das sterisch stark befrachtete Alken **4i** erhalten (Eintrag 9; 73%, 95% ee). Die funktionalisierten allylischen Pentafluorbenzoate **5i** (99% ee) und **5j** (99% ee) liefern nützliche chirale Bausteine wie **4j** (69%), **4k** (90%) und **4l** (80%) mit 99% ee (Einträge 10, 11 und 12).

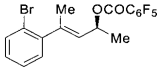
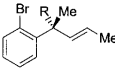
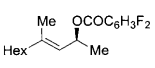
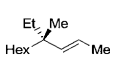
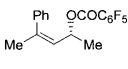
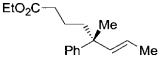
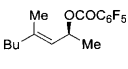
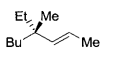
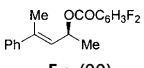
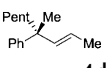
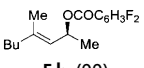
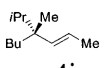
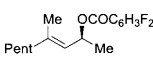
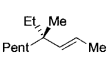
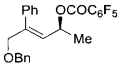
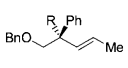
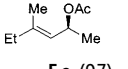
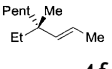
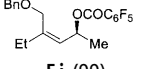
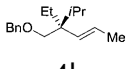
Wir haben eine einfache Oxidationsfolge entwickelt, mit der die chiralen Alkene **4** wahlweise in die entsprechenden Aldehyde **12** oder in die Carbonsäuren **13** umgewandelt werden können (Schema 2). Die Aldehyd-Zwischenstufen **12** gehen eine stereoselektive Baeyer-Villiger-Umlagerung^[9] zum chiralen tertiären Alkohol **1** ein, während die stereoselektive Curtius-Umlagerung^[10] der Carbonsäuren **13** zu den Isocyanaten **3** führt, die in die Amine **2** umgewandelt werden können.

[*] Dr. H. Leuser, Dipl.-Chem. S. Perrone, Dr. F. Liron, Dr. F. F. Kneisel, Prof. Dr. P. Knochel
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

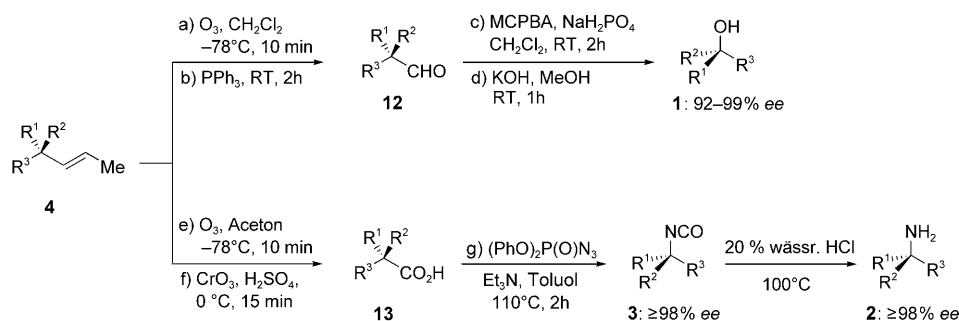
[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und den Merck Research Laboratories (MSD) für finanzielle Unterstützung. Wir danken der Chemetall GmbH (Frankfurt) und der BASF AG (Ludwigshafen) für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Produkte **4** aus der kupfervermittelten *anti*-S_N2'-Substitution der Fluorbenzoate **5** mit Diorganozinkreagentien.

Nr.	Allylsubstrat (<i>ee</i> [%] ^[a])	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[a]	Nr.	Allylsubstrat (<i>ee</i> [%] ^[a])	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1			70	96	7			88	98
2	5a (97)	4b : R = (CH ₂) ₃ CO ₂ Et	68	96		5f (99)	4g		
3			58	96	8 ^[c]			90	95
	5b (98)	4c				5g (97)	4h		
4			85	98	9			73	95
	5c (99)	4d				5h (99)	4i		
5			80	96	10			69	99
	5d (99)	4e			11	5i (99)	4k : R = Pent	90	99
6			60	95	12			80	99
	5e (97)	4f				5j (99)	4l		

[a] Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC- oder GC-Analyse bestimmt. Zur Kalibrierung wurden die Verbindungen in racemischer Form synthetisiert. [b] Ausbeute an analysenrein isoliertem Produkt. [c] Lösungsmittel: THF/NMP (2:1).


Schema 2. Reaktionsfolge aus Oxidation und Umlagerung zur Synthese chiraler tertiärer Alkohole.

So ergibt die Ozonolyse von Alken **4d** nach reduktiver Aufarbeitung (PPh₃, –78 bis 25°C, 2 h) den Aldehyd **12a** in 85% Gesamtausbeute und mit 98% *ee*. **12a** liefert mit MCPBA (3 Äquiv., Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, RT, 2 h) nach Verseifung des intermediär gebildeten Formylesters den tertiären Alkohol **1a** mit vollständigem Konfigurationserhalt (Eintrag 1 in Tabelle 2; 70%, 97% *ee*). **4d** konnte in die entsprechende Carbonsäure **13a** umgewandelt werden, indem nach der Ozonolyse eine Jones-Oxidation durchgeführt wurde. Das einstündige Erhitzen von **13a** mit (PhO)₂P(O)N₃ in Toluol in Gegenwart von NEt₃ liefert ein Isocyanat als Zwischenstufe, das mit sehr gutem Konfigurationserhalt am tertiären Stereozentrum zum entsprechenden chiralen Amin **2a** umgesetzt wird (20% wässr. HCl, Rückfluss, 18 h; 65%, 98% *ee*).

Die oben beschriebenen Abfolgen erwiesen sich als allgemein anwendbar, und die Alkene **4e** (96% *ee*) und **4g** (98% *ee*) lieferten die Alkohole **1b** (76%, 92% *ee*; Eintrag 3) bzw. **1c** (68%, 93% *ee*; Eintrag 4) sowie das Isocyanat **3a** (68%, 98% *ee*). Ausgehend von den chiralen homoallylischen Benzylethern **4j**, **4k** und **4l** (je 99% *ee*) konnten selektiv geschützte 1,2-Diole mit einer tertiären Hydroxygruppe leicht erhalten werden. Nach der Ozonolyse wurden die Aldehyd-Zwischenstufen **12d** (62%, 99% *ee*; Eintrag 6), **12e** (66%, 99% *ee*; Eintrag 8) und **12f** (71%, 99% *ee*; Eintrag 10) durch Baeyer-Villiger-Umlagerung in die einfach geschützten Diole **1d** (70%, 99% *ee*), **1e** (77%, 98% *ee*) bzw. **1f** (93%, 96% *ee*) überführt. Die Curtius-Umlagerung der entsprechenden Carbonsäuren **13c** (65%, 99% *ee*; Ein-

Tabelle 2: Tertiäre Alkohole **1** aus der Reaktionsfolge von Oxidation und Baeyer-Villiger-Umlagerung und chirale Isocyanate **3** und Amine **2** aus der Reaktionsfolge von Oxidation und Curtius-Umlagerung.

Nr.	Alken	Zwischenstufe	Ausbeute [%] ^[b]	ee [%] ^[a]	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]	ee [%] ^[a]
1			85	98		70	97
2	4d		79	98		65	98
3			63	96		76	92
4			65	98		68	93
5	4g		68	98		68	98
6			62	99		70	99
7	4j		65	99		60	99
8			66	99		77	98
9	4k		60	99		88	99
10			71	99		93	96
11	4l		85	99		79	99

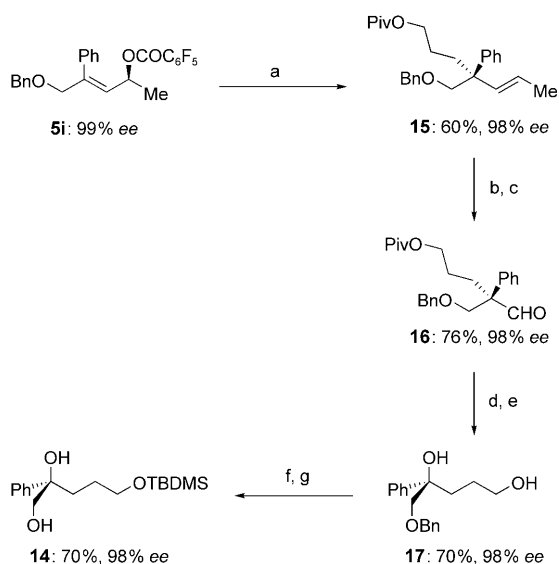
[a] Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC- oder GC-Analyse bestimmt. Zur Kalibrierung wurden die Verbindungen in racemischer Form synthetisiert. [b] Ausbeute an analysenrein isoliertem Produkt.

trag 7), **13d** (60 %, 99 % ee; Eintrag 9) und **13e** (85 %, 99 % ee; Eintrag 11) ergab die Aminoalkohole **2b** (60 %, 99 % ee) und **2c** (88 %, 99 % ee) sowie das Isocyanat **3b** (79 %, 99 % ee).

Eine Anwendung dieser Methode zeigt unsere Route zu dem chiralen 1,2-Diol **14**, das als wichtige Zwischenstufe in der Synthese des kombinierten Antagonisten der Tachykininrezeptoren NK₁ und NK₂ auftritt (Schema 3).^[11] Hier liefert die S_N2'-Reaktion von **5i** mit (PivO(CH₂)₃)₂Zn in Gegenwart von CuCN·2LiCl das chirale Alken **15** (60 %, 98 % ee). Eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit anschließender Verseifung der beiden Esterfunktionen führte in 70 % Ausbeute zum Diol **17**. Schützen der entfernt gelegenen primären

Hydroxyfunktion als TBDMS-Ether ergab einen Alkohol, dessen Hydrierung in Gegenwart von Pd/C in Isopropylalkohol die gesuchte Zwischenstufe **14** des Tachykininrezeptor-Antagonisten liefert.

Wir haben eine einfache Reaktionsfolge für die hoch enantioselektive Synthese tertiärer Alkohole entwickelt. Die Curtius-Umlagerung der entsprechenden Carbonsäuren eröffnet einen stereoselektiven Zugang zu Aminen mit einem tertiären Stereozentrum sowie zu Aminoalkoholen. Weitere Anwendungen dieser Methode in der Synthese von polyfunktionalisierten chiralen Bausteinen werden derzeit von uns untersucht.



Schema 3. Synthese von Zwischenstufe **14** des Tachykininrezeptor-Antagonisten. a) $(\text{PivO}(\text{CH}_2)_3)_2\text{Zn}$, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$, THF, $-30 \rightarrow -10^\circ\text{C}$, 16 h; b) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; c) PPh_3 , RT, 2 h; d) MCPBA, NaH_2PO_4 , CH_2Cl_2 , RT, 2 h; e) LiOH , MeOH, RT, 5 h; f) TBDMSCl , Imidazol, DMF, RT, 5 h; g) 1 atm H_2 , Pd/C, *i*PrOH, RT, 1 h.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die kupferkatalysierte allylische Substitution von Fluorbenzoaten mit Dialkylzinkreagentien: **4d**.^[7a] Unter Argon wurde Pent_2Zn (2.35 mL, 11.3 mmol, 2.4 Äquiv.) bei -30°C unter Rühren zu einer Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (5.6 mL, 5.6 mmol, 1.2 Äquiv., 1 M in THF) gegeben. Die Mischung wurde 0.5 h bei -30°C gerührt, bevor **5c** (1.42 g, 4.70 mmol in THF (2 mL), 1.0 Äquiv.) tropfenweise zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 1.5 h auf -10°C erwärmt und 14 h gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) wurde die Reaktionsmischung in 25 % wässrige NH_3 -Lösung (2 mL), gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (100 mL) und Et_2O (100 mL) gegossen. Extraktion mit Et_2O (3×100 mL), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (100 mL) und Trocknen (MgSO_4) ergab nach Entfernen der Lösungsmittel und Säulenchromatographie das Alken **4d** (855 mg, 3.96 mmol, 85 %) als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktionsfolge von Oxidation^[12] und Baeyer-Villiger-Umlagerung:^[9] **1a**: Ozon wurde bei -78°C unter Rühren durch eine unter Schutzgas vorgelegte Lösung von **4d** (260 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (30 mL) geleitet bis sich die Lösung blau färbte (3–10 min); der Überschuss an Ozon wurde durch einen N_2 -Strom entfernt. PPh_3 (408 mg, 1.5 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde zugegeben und die Mischung wurde innerhalb von 2 h auf 20°C erwärmt. Nach Verdünnen mit Et_2O (10 mL) und Waschen mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl -Lösung sowie Trocknen (MgSO_4) wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Der Aldehyd **12a** (194 mg, 0.95 mmol, 85 %, 98 % ee) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch GC-Analyse bestimmt (Säule: Chiraldex B-PH; 100°C (30 min), $0.5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ bis 120°C : $t_{\text{Ret.}} = 78.3$ (R), 79.7 min (S)). Zu einer Lösung von **12a** (163 mg, 0.80 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde wasserfreie MCPBA (260 mg, 1.2 mmol, 1.5 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Extraktion mit Et_2O (3×50 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), unter Vakuum eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/ Et_2O 98:2). (2S)-2-Phenylhep-

tan-2-ylformiat (123 mg, 70 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Zu einer Lösung von (2S)-2-Phenylheptan-2-ylformiat (123 mg, 0.56 mmol, 1.0 Äquiv.) in MeOH (2 mL) wurde KOH (62 mg, 1.12 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben und 1 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et_2O (10 mL) verdünnt, mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter Vakuum eingeengt. Chromatographische Reinigung (Pentan/ Et_2O 9:1) ergab **1a** (75 mg, 0.39 mmol, 70 %, 97 % ee) als farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch GC-Analyse bestimmt (Säule: Chiraldex B-PH; 100°C (30 min), $0.5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, 120°C (60 min)): $t_{\text{Ret.}} = 78.3$ (S), 79.7 min (R)). Durch Zusatz von Na_2HPO_4 (1.0 Äquiv.) als Puffer kann die Reaktionsdauer verkürzt (2 h bei 20°C) und der Enantiomerenüberschuss verbessert werden (siehe Hintergrundinformationen, Verbindungen **1b** und **1c**).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktionsfolge von Oxidation^[12] und Curtius-Umlagerung:^[10] **2a**: Ozon wurde bei -78°C unter Rühren durch eine unter Schutzgas vorgelegte Lösung von **4d** (432 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (10 mL) geleitet bis sich die Lösung blau färbte (3–10 min); der Überschuss an O_3 wurde durch einen N_2 -Strom entfernt. Bei 0°C wurde Jones-Reagens (2.0 mL, 2.67 M, 5.4 mmol, 2.7 Äquiv.) tropfenweise zugegeben bis die Mischung orange blieb. Anschließend wurde 1 h bei 20°C gerührt; nach Zugabe von *i*PrOH (8 mL) färbte sich die Mischung grün. Die Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand wurde in Wasser/ Et_2O (100 mL, 1:4) aufgenommen. Nach Säure-Base-Aufarbeitung^[12c] wurde die Carbonsäure **13a** (348 mg, 1.58 mmol, 79 %) als farblose Flüssigkeit erhalten. **13a** (124 mg, 0.56 mmol, 1.0 Äquiv.), $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ (231 mg, 0.84 mmol, 1.5 Äquiv.) und NEt_3 (85 mg, 0.84 mmol, 1.5 Äquiv.) in Toluol (5 mL) wurden 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde der Rückstand in Et_2O (50 mL) aufgenommen und mit Wasser (3×50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), unter Vakuum eingeengt und chromatographisch gereinigt (Pentan/ Et_2O 98:2). 1-((2S)-2-Isocyanatoheptan-2-yl)benzol (120 mg, quantitativ, 98 % ee) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch GC-Analyse bestimmt (Säule: Chiraldex B-PH; 100°C konst.: $t_{\text{Ret.}} = 57.8$ (S), 61.9 min (R)). 1-((2S)-2-Isocyanatoheptan-2-yl)benzol (50 mg, 0.23 mmol) wurde 24 h in 20 %-iger wässriger HCl -Lösung (5 mL) unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit 20 %-iger wässriger NaOH -Lösung alkalisch gemacht und mit Et_2O (3×80 mL) extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab **2a** (30 mg, 0.16 mmol, 65 %, 98 % ee) als farblose Flüssigkeit.

Eingegangen am 22. Februar 2005

Stichwörter: Allylische Substitutionen · Asymmetrische Synthesen · Kupfer · Umlagerungen · Zink

- [1] a) D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284; b) B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 84; c) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117; d) P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445; e) C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muniz, N. Hermanns, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284; f) P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895; g) B. Jiang, Z. Chen, X. Tang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451; h) D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1239; i) D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651; j) M. Yus, D. J. Ramon, O. Prieto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103; k) C. Garcia, L. K. Larochelle, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970; l) S.-J. Jeon, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9544; m) M. Yus, D. J. Ramon, O. Prieto, *Tetrahedron: Asym-*

- metry **2002**, *13*, 2291; n) M. Yus, D. J. Ramon, O. Prieto, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2745; o) O. Prieto, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955; p) C. Garcia, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3641; q) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668; r) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781.
- [2] a) J. L. Wood, G. A. Moniz, D. A. Plüm, B. M. Stoltz, A. A. Holubec, H.-J. Dietrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1784; b) D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268; c) H. Li, P. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538; d) E. Cleator, C. F. McCusker, F. Steltzer, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3077; e) B. M. Trost, N. G. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14320; f) S. Casolari, D. D'Addario, E. Tagliavini, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061.
- [3] a) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135; b) P. Rona, L. Tökes, J. Tremble, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 43; c) R. J. Anderson, C. A. Henrick, J. B. Siddall, R. Zurflüh, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5379; d) C. C. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884; e) T. L. Underiner, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2563; f) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186.
- [4] a) Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2318; b) E. Nakamura, K. Sekiya, M. Arai, S. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3091; c) M. Arai, B. H. Lipshutz, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5709; d) M. Arai, E. Nakamura, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5489; e) M. Arai, T. Kawasuji, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5121; f) M. Arai, T. Kawasuji, E. Nakamura, *Chem. Lett.* **1993**, 357; g) A. Yanagisawa, Y. Noritake, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 251; h) A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 259.
- [5] a) B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 429; b) B. Breit, P. Demel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2833; c) B. Breit, S. K. Zahn, *Polyhedron* **2000**, *19*, 513; d) J. L. Belelie, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5552; e) T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, Y. Oguchi, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370; f) Y. Yamamoto, M. Tanaka, T. Ibuka, Y. Chounan, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1024; g) J. P. Marino, A. Viso, J.-D. Lee, R. Fernandez de la Pradilla, P. Fernandez, M. B. Rubio, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 645; h) J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1601; i) C. Spino, C. Beaulieu, J. Lafreniere, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7091. Kupferkatalysierte Reaktionen mit chiralen Liganden: j) M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059; k) A. S. E. Karlström, F. F. Huerta, G. J. Meuzelaar, J.-E. Bäckvall, *Synlett* **2001**, 923; l) G. J. Meuzelaar, A. S. E. Karlström, M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, G. van Koten, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2895; m) F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379; n) F. Dübner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9233; o) A. Alexakis, C. Malan, L. Lea, C. Benhaim, X. Fourniou, *Synlett* **2001**, 927; p) A. Alexakis, K. Croset, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147; q) H. Malda, A. W. Van Zijl, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1169; r) C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456.
- [6] Neuere Beispiele: a) B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3785; siehe auch: b) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3790.
- [7] a) N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2111; siehe auch b) D. Soorukram, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2409; c) M. I. Calaza, E. Hupe, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1059.
- [8] P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, *58*, 417.
- [9] a) I. M. Godfrey, M. V. Sargent, J. A. Elix, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1974**, 1353; b) P. F. Hudelik, G. Nagendrappa, T. Yimenu, E. T. Zeller, E. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6894.
- [10] a) T. Shiori, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203; b) J. M. Elliott, M. Jason, J. L. Castro, G. G. Chicchi, L. C. Cooper, K. Dinnell, G. J. Hollingworth, M. P. Ridgill, W. Rycroft, M. M. Kurtz, D. E. Shaw, C. J. Swain, K.-L. Tsao, L. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1755.
- [11] T. Nishi, T. Fukazawa, K. Ishibashi, K. Nakajima, Y. Sugioka, Y. Iio, H. Kurata, K. Ithoh, O. Mukaiyama, Y. Satoh, T. Yamaguchi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 875.
- [12] a) O. Lorenz, C. R. Parks, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1976; b) D. P. Higley, R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4526; c) J. L. Belelie, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5552.