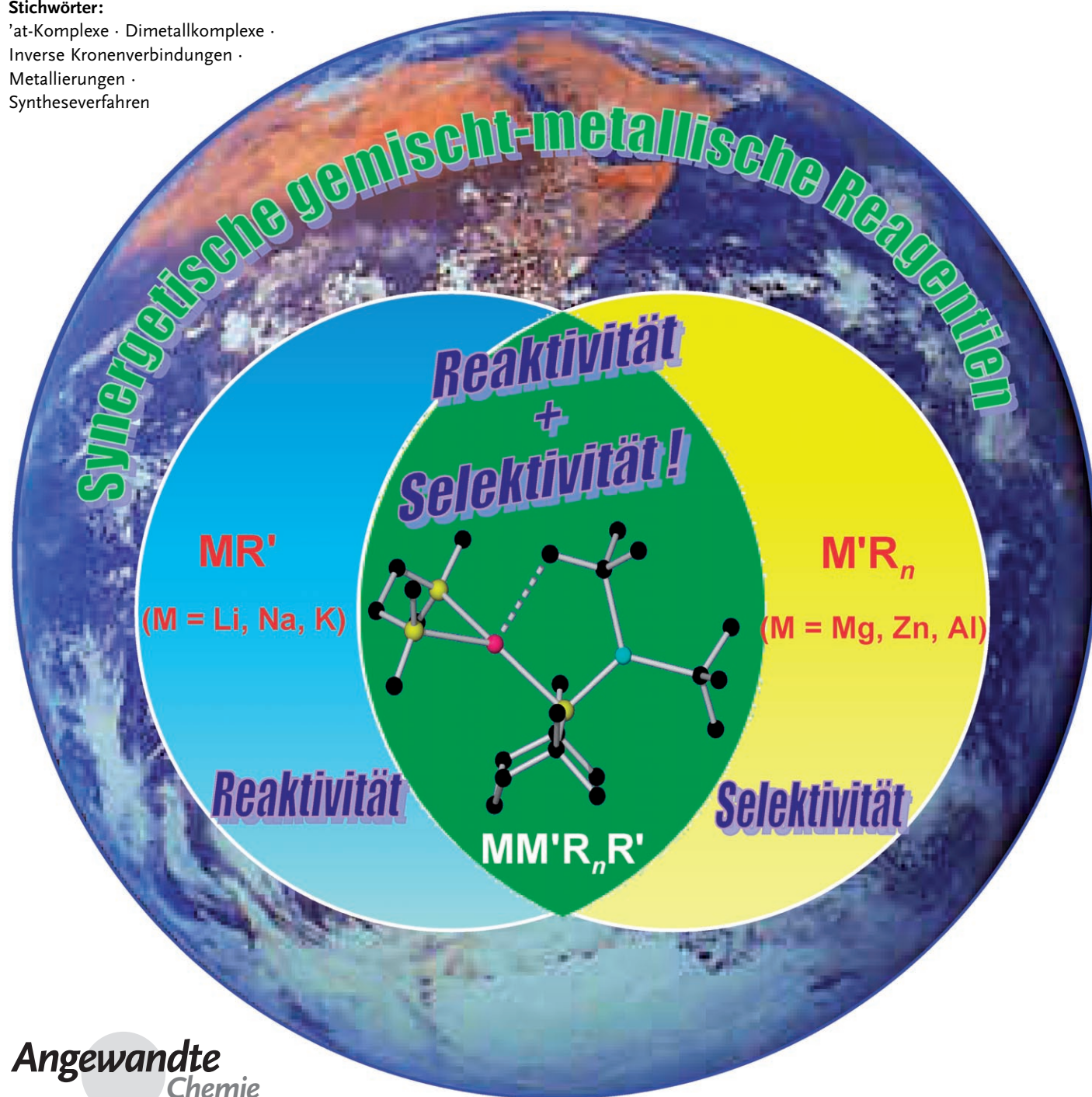


# Deprotonierende Metallierungen mit 'at-Verbindungen: Synergie, Synthese und Strukturaufbau

Robert E. Mulvey,\* Florence Mongin,\* Masanobu Uchiyama\* und Yoshinori Kondo\*

**Stichwörter:**

'at-Komplexe · Dimetallkomplexe ·  
Inverse Kronenverbindungen ·  
Metallierungen ·  
Syntheseverfahren



In der organischen Synthesechemie werden Monometallspezies wie Organolithiumverbindungen seit langem für Deprotonierungsreaktionen genutzt. In den letzten Jahren ist mit den 'at-Komplexen eine neue Klasse von Metallierungsreagentien hinzugetreten, die das Syntheserepertoire metallorganischer Spezies ergänzt. Dank eines frei wählbaren Metallzentrums (Magnesium, Zink oder Aluminium), frei wählbarer Liganden (in Art und Anzahl) und eines frei wählbaren sekundären Metallzentrums (eines Alkalimetalls wie Lithium oder Natrium) sind 'at-Komplexe äußerst vielseitige basische Reagentien, deren synergetische Reaktionsweisen mit den homometallischen Magnesium-, Zink- oder Aluminiumverbindungen nicht beobachtet werden. Deprotonierungen mit metallorganischen 'at-Komplexen haben neue Perspektiven in der organischen Chemie eröffnet, mit ungewöhnlichen Reaktivitäten und manchmal unvorhergesehenen Regioselektivitäten.

## 1. Einleitung

Die deprotonierende Metallierung von aromatischen Ringen umfasst den Transfer eines Metallatoms von einem metallorganischen Reagens oder einem Metallamid auf ein aromatisches Substrat im Austausch gegen ein kohlenstoffgebundenes Wasserstoffatom. Entdeckt wurde diese Reaktion 1908 von Schorigin beim Versuch einer reduktiven Spaltung von Diethylquecksilber mit Natriummetall in Benzol.<sup>[1]</sup> Als Reaktionsprodukt erhielt er Phenylnatrium anstatt des erwarteten Ethylnatriums. Alkylkaliumreagentien sind ebenfalls hinreichend reaktiv für deprotonierende Metallierungen,<sup>[2]</sup> wogegen Organolithiumverbindungen Benzol nicht deprotonieren, sofern sie nicht speziell aktiviert werden. Der elektropositive Charakter des verwendeten Metalls gilt als ausschlaggebender Faktor für die Deprotonierungsaktivität. Von Organomagnesiumreagentien weiß man, dass sie Benzol nicht deprotonierend metallieren können.

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Gilman<sup>[3]</sup> und Wittig<sup>[4]</sup> wurde die gerichtete *ortho*-Metallierung (directed *ortho* metalation, DoM) vielfach als effiziente Methode zur regioselektiven Funktionalisierung von aromatischen Verbindungen eingesetzt.<sup>[5]</sup> Eine Vielzahl dirigierender Gruppen wurde genutzt, um die Deprotonierung von Arenen zu steuern, ebenso wie eine Vielzahl starker Basen, darunter Alkyllithiumverbindungen und Lithiumdialkylamide. Von den metallorganischen Verbindungen der Gruppe 1 sind die Alkyllithiumreagentien am einfachsten zu handhaben, da sie in Ether und häufig auch in Alkanen löslich sind; auch sind viele solcher Reagentien bereits kommerziell erhältlich. Daher war es von großer praktischer Bedeutung, die Anwendungsbereiche, vor allem aber auch die Grenzen der Alkyllithiumvermittelten deprotonierenden Metallierungen auszuloten. Im Allgemeinen reagieren nur solche Substrate in deprotonierenden Lithierungen, deren C-H-Acidität durch eine dirigierende funktionelle Gruppe erhöht ist. Nützliche dirigierende Gruppen sind die Ester- und Cyangruppe, allerdings ist deren Anwendung dadurch eingeschränkt, dass intermediäre

## Aus dem Inhalt

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| 1. Einleitung                   | 3877 |
| 2. 'at-Komplexe in der Synthese | 3878 |
| 3. Synergie und Strukturaufbau  | 3887 |
| 4. Zusammenfassung und Ausblick | 3896 |

Aryllithiumspezies in Gegenwart dieser Gruppen recht instabil sind und man strikte Reaktionsbedingungen einhalten muss. Zum Beispiel wurde Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) in der gerichteten *ortho*-Lithiierung von Arylcarbonsäureestern

verwendet, obschon man wusste, dass eine unerwünschte Kondensation zwischen dem Aryllithiumreagens und den elektrophilen dirigierenden Gruppen auftritt.<sup>[6]</sup> Es wurde berichtet, dass sich die Aryllithiumspezies bei der Deprotonierung von Arylcarbonsäureestern in situ abfangen lässt, aber nur dann, wenn die Estergruppe sperrig ist.<sup>[7]</sup> In einer wichtigen Arbeit berichteten Eaton et al. 1989 über die selektive Magnesierung von Alkylbenzoesäureestern mit Magnesiumamiden, wodurch eine Perspektive für hoch chemoselektive Metallierungen aufgezeigt wurde.<sup>[8]</sup>

Ein sehr wichtiger Aspekt der Chemie deprotonierender Metallierungen betrifft die Aktivierung von Alkyllithiumverbindungen. Hier kamen vor allem zwei Methoden zum Einsatz: Aktivierung der Alkyllithiumspezies mit TMEDA (*N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin) und Komplexbildung mit *tert*-Butoxid (LIC-KOR-Superbase). Mit der TMEDA-Methode gelang es, die Regioselektivität von Deprotonierungen gegenüber derjenigen bei Verwendung des nichtakti-

[\*] Prof. R. E. Mulvey

WestCHEM, Department of Pure and Applied Chemistry  
University of Strathclyde, Glasgow, G1 1XL (Großbritannien)  
Fax: (+44) 141-552-0876  
E-Mail: r.e.mulvey@strath.ac.uk

Prof. F. Mongin  
UMR CNRS 6510, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu  
Bâtiment 10A, Case 1003, 35042 Rennes (Frankreich)  
Fax: (+33) 2-23-23-69-55  
E-Mail: florence.mongin@univ-rennes1.fr

Prof. M. Uchiyama  
The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)  
2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198 (Japan)  
Fax: (+81) 48-467-2879  
E-Mail: uchi\_yama@riken.jp

Prof. Y. Kondo  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University  
Aobayama, Aoba-ku, Sendai 980-8578 (Japan)  
Fax: (+81) 22-795-6804  
E-Mail: ykondo@mail.pharm.tohoku.ac.jp

vierten Alkylolithiumreagens umzukehren.<sup>[9]</sup> Die gemischt-metallische LIC-KOR-Superbase wurde von Schlosser eingeführt; das Reagens weist eine herausragende Reaktivität in der deprotonierenden Metallierung auf.<sup>[10]</sup> Selbst schwach oder nicht aktivierte Benzolderivate werden in Gegenwart von LIC-KOR-Superbase leicht deprotoniert, und in manchen Fällen beobachtet man besondere Regioselektivitäten.

Als Basen bei deprotonierenden Metallierungen kamen bisher fast ausschließlich diese einfachen Organometallverbindungen der Gruppe 1 zum Einsatz. Jedoch sind in jüngster Zeit neue Reaktionen von vielseitigen Mehrkernkomplexen wie den 'at-Verbindungen hinzugekommen, mit denen einzigartige deprotonierende Metallierungen aromatischer Verbindungen möglich sind.

## 2. 'at-Komplexe in der Synthese

Wittig verwendete den Begriff 'at-Komplexe schon in den 50er Jahren für metallorganische Verbindungen mit formal anionischen Eigenschaften.<sup>[11]</sup> Die Dissoziation mehrerer gemischter 'at-Komplexe des Lithiums und eines zweiten Metalls in die homometallischen Komponenten wurde für Reaktionen mit Fluoren in Diethylether untersucht; dabei stieg das Ausmaß der Dissoziation in der Reihenfolge  $\text{Ph}_3\text{BeLi}$  (keine Dissoziation) <  $\text{Ph}_3\text{ZnLi}$  <  $\text{Ph}_7\text{Zn}_2\text{Li}_3$  <  $\text{Ph}_3\text{MgLi}$  <  $\text{Ph}_3\text{CdLi}$ . Des Weiteren wurde die Fähigkeit dieser 'at-Komplexe zur Deprotonierung von Diphenylmethan verglichen, wobei sich die Reihung  $\text{Ph}_3\text{BeLi}$  <  $\text{Ph}_3\text{ZnLi}$  <  $\text{Ph}_3\text{CdLi}$  <  $\text{Ph}_7\text{Zn}_2\text{Li}_3 \approx \text{Ph}_3\text{MgLi}$  ergab.

Diese bahnbrechende Arbeit zog aber unmittelbar keine systematische Erforschung von 'at-Verbindungen als depro-

tonierende Reagentien nach sich, und tatsächlich hat man das Thema erst in jüngster Zeit wieder aufgegriffen.

### 2.1. Deprotonierungen mit Magnesiaten

Das erste Magnesiat,  $\text{Ph}_3\text{MgLi}$ , wurde 1951 von Wittig aus Diphenylmagnesium und Phenyllithium hergestellt.<sup>[11]</sup> Die Strukturen mehrerer Magnesiats wurden röntgenkristallographisch untersucht,<sup>[12]</sup> Anwendungen von Magnesiatreagentien in der Synthese blieben jedoch bis vor wenigen Jahren weitgehend unerforscht.

Richey und King beobachteten, dass die Zugabe von makrocyclischen Liganden die Metallierung acider Kohlenwasserstoffe ZH (Fluoren, Inden usw.) durch Diorganomagnesiumreagentien  $\text{R}_2\text{Mg}$  beschleunigt und zu Lösungen von  $[\text{RMg}(\text{Makrocyclus})]^+ \text{Z}^-$  führt.<sup>[13]</sup> Die Autoren postulierten, dass 'at-Komplexe des Magnesiums, wie  $\text{R}_3\text{Mg}^-$ , als deprotonierende Spezies wirken.

Ein besonders interessantes Beispiel für die Aktivierung eines Kronenethers wurde 1991 von Bickelhaupt und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[14]</sup> Durch Bis(4-*tert*-butylphenyl)magnesium wurde 5-Brom-1,3-xylylen-([15]Krone-4) (**1**) in Diethylether bei Raumtemperatur deprotoniert (Schema 1). Die Reaktion könnte über eine intermediäre Magnesiatspezies verlaufen, die sich durch die Komplexbildung des metallorganischen Reagens durch den Kronenether **1** bildet.

Damit gelingt es zwar prinzipiell, Magnesiats durch Zusatz eines makrocyclischen Liganden zu Diorganomagnesium- oder Grignard-Reagentien herzustellen,<sup>[15]</sup> der Prozess hat aber etliche Nachteile – einschließlich hoher Kosten –, die die Weiterentwicklung dieser Methode gebremst haben.



Robert E. Mulvey studierte Chemie an der Universität Strathclyde (B.Sc. 1981) und promovierte dort 1984 bei Ron Snaith. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Ken Wade an der Universität Durham kehrte er 1986 nach Strathclyde zurück, um dort seine eigene Forscherlaufbahn aufzunehmen. 1995 wurde er zum Professor ernannt. Sein Forschungsinteresse gilt der metallorganischen Chemie von Alkalimetallspezies.



Masanobu Uchiyama promovierte 1998 an der Universität Tokio (Japan) bei Prof. K. Shudo, Prof. T. Sakamoto und Prof. Y. Kondo. Er arbeitete als Assistant Professor und als Lecturer an der Tohoku-Universität (1995–2001) und an der Universität Tokio (2001–2006) und war außerdem von 2001 bis 2004 an einem PRESTO-Projekt der JST beteiligt. Seit 2006 ist er Wissenschaftsdirektor am RIKEN. Seine Forschungsinteressen gelten der metallorganischen Synthesechemie.

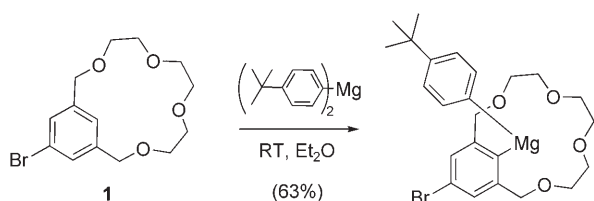


Florence Mongin promovierte in organischer Chemie in Rouen (Frankreich) bei Prof. G. Quéguiner. Von 1995 bis 1997 war sie Postdoc bei Prof. M. Schlosser am Institut für Organische Chemie in Lausanne (Schweiz). Anschließend kehrte sie an die Universität Rouen zurück, wo sie 2003 habilitierte. Seit 2005 ist sie Professorin an der Universität Rennes. Ihr Hauptforschungsgebiet sind Deprotonierungsreaktionen mit Dimetallbasen.



Yoshinori Kondo erlangte seinen B.Sc. (1980) und M.Sc. (1982) an der Universität Tohoku und wurde ebendort 1983 zum Assistant Professor berufen. Nach seiner Promotion (1987) absolvierte er einen Forschungsaufenthalt bei Prof. B. M. Trost an der Stanford University. Anschließend kehrte er an die Fakultät für pharmazeutische Wissenschaften der Universität Tohoku zurück und wurde 1994 zum Associate Professor und 1999 zum Full Professor befördert. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die organische Synthese, Organometall- und Heterocyclenchemie.





**Schema 1.** Deprotonierung des Xylylens **1** mit Bis(4-*tert*-butylphenyl)-magnesium.

Andere Syntheseverfahren für Magnesiats erhielten deshalb den Vorzug.

Im Folgenden stellen wir die Verbindungsklasse der Lithiummagnesiats vor, bei denen es sich um 'at-Komplexe mit zwei unterschiedlichen Metallen des s-Blocks handelt.

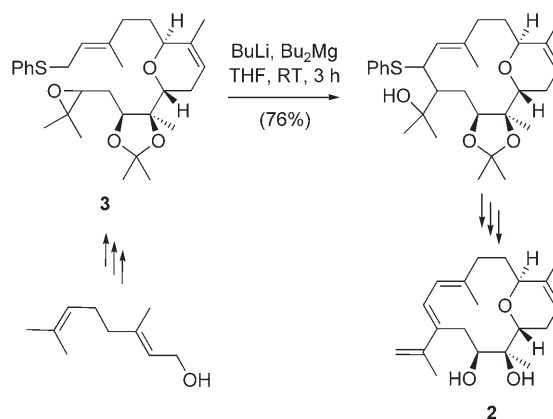
Zwar stehen verschiedenste Herstellungsmethoden für Lithiumtrialkyl- und Lithiumtetraalkylmagnesiats zur Verfügung – Mischen von Diorganomagnesium- und Organolithiumverbindungen im Verhältnis 1:1 oder 1:2,<sup>[11,16]</sup> Mischen von Organolithiumverbindungen und Magnesiumhalogeniden im Verhältnis 3:1 oder 4:1<sup>[17]</sup> und Reduktion von Dialkylmagnesium mit Lithiumverbindungen<sup>[18]</sup> –, dennoch blieben die Anwendungen von Magnesiumreagentien in der Synthese bis vor kurzem weitgehend unerforscht.<sup>[19]</sup>

Oshima und Mitarbeiter berichteten 2000 über den effizienten Einsatz von Lithiumtriorganomagnesiats in Halogen-Metall-Austauschreaktionen. Der Iod-Magnesium- und Brom-Magnesium-Austausch mithilfe dieser Reagentien wurde zur Synthese von Phenyl-,<sup>[20]</sup> Naphthyl-,<sup>[20a,c]</sup> Alkenyl-,<sup>[20a,c,21]</sup> Alkyl-,<sup>[20c]</sup> Azulenyl-,<sup>[22]</sup> Thienyl-,<sup>[20c,d]</sup> Pyridyl-,<sup>[20c,d]</sup> Diazinyl-,<sup>[23]</sup> Chinolyl-<sup>[24]</sup> und Indolylmagnesiumderivaten<sup>[20f]</sup> genutzt.

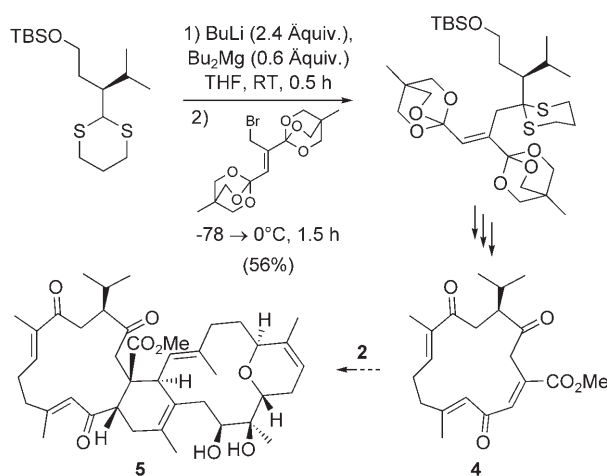
Lithiumorganomagnesiats fanden erste Anwendungen als Deprotonierungsreagentien zur Modifizierung von Substratreaktivitäten. Nakata und Mitarbeiter beschrieben 1997 eine durch BuLi-Bu<sub>2</sub>Mg vermittelte Ito-Komada-Cyclisierung. Diese Reaktion, die eine intramolekulare Kupplung eines durch eine Phenylthiogruppe stabilisierten Allylanions mit einem Epoxid einschließt, wurde ursprünglich mit einer Mischung von Butyllithium und DABCO in Tetrahydrofuran (THF) ausgeführt<sup>[25]</sup> und durch Austausch des chelatisierenden Additivs (HMPA usw.) verbessert.<sup>[26]</sup> Zur enantiospezifischen Synthese des Diols **2**, ausgehend vom Phenylsulfid **3**, wurde als Schlüsselschritt eine durch BuLi-Bu<sub>2</sub>Mg vermittelte Reaktion genutzt (Schema 2).<sup>[27]</sup>

In der Folge wurden intermolekulare Reaktionen von 2-substituierten 1,3-Dithianen untersucht.<sup>[28]</sup> Die durch BuLi-Bu<sub>2</sub>Mg vermittelte Dithiankupplung wurde beispielsweise als Schlüsselschritt in der asymmetrischen Totalsynthese des marinen Naturstoffs Methylsarcoat (**4**) genutzt (Schema 3).<sup>[29]</sup> Mutmaßungen zufolge fungieren die 14-gliedrige Einheit **2** und Methylsarcoat (**4**) als Dien und Dienophil in einer biosynthetischen Diels-Alder-Reaktion, bei der Methylsarco-phytoat (**5**), eine aus der Weichkoralle *Sarcophyton glaucum* isolierte Verbindung gebildet wird.

Da Dibutylmagnesium alleine keine Deprotonierung bewirkt, sind offenbar die Magnesiats die aktiven Spezies. Die Bildung von 'at-Komplexen des Lithiums (dimere Ionen [R-



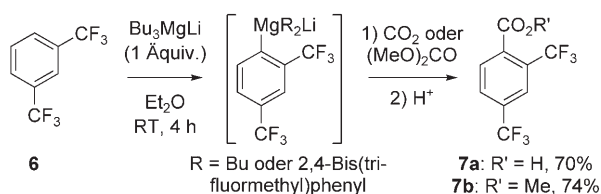
**Schema 2.** Modifizierte Ito-Kodama-Cyclisierung zur Synthese der 14-gliedrigen Einheit **2** von Methylsarco-phytoat.



**Schema 3.** Dithiankupplung in der Synthese von Methylsarcoat (**4**).

Li-R]<sup>-</sup>/Li<sup>+</sup>) ist in Gegenwart von lithiumkoordinierten Liganden wie HMPA und DABCO begünstigt,<sup>[30]</sup> sodass diese Komplexe mögliche Intermediate in Deprotonierungsreaktionen sind.

Über die erste Verwendung eines Magnesiats zur Deprotonierung aromatischer Spezies wurde 1992 berichtet.<sup>[31]</sup> Castaldi und Borsotti beschrieben die Metallierung von aktivierten Substraten wie (Trifluormethyl)benzolderivaten, die eine zweite funktionelle Gruppe (*N,N*-Dimethylamino, Methoxy oder Trifluormethyl) am C3-Atom tragen, mit Lithiummagnesiats. Die Umsetzung von 1,3-Bis(trifluormethyl)benzol (**6**) mit einem Äquivalent Lithiumtributylmagnesiats in Diethylether bei Raumtemperatur führte zur regioselektiven Deprotonierung des Substrats in der 4-Position. Das Arylmagnesiats wurde mit Trockeneis oder Dimethylcarbonat abgefangen, wobei die Carbonsäure **7a** oder der Ester **7b** in 70 bzw. 74% Ausbeute erhalten wurden (Schema 4). Verglichen mit zuvor beschriebenen Lithiumbase-vermittelten Reaktionen<sup>[32]</sup> vertragen die Deprotonierungen mit Lithiummagnesiats höhere Temperaturen und ergeben höhere Ausbeuten. Der Wert dieser Methode wird

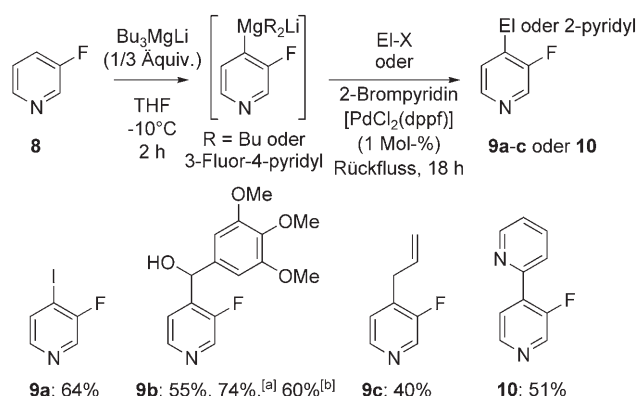


**Scheme 4.** Deprotonierung von **6** durch  $\text{Bu}_3\text{MgLi}$  mit anschließender Abfangreaktion.

allerdings dadurch gemindert, dass zwei Äquivalente des Butylliganden verschwendet werden.

Funktionalisierte Heterocyclen finden vielfältige Anwendungen und sind deshalb ein wichtiges Synthesziel. Richey und Farkas erhielten 4- und 2-Ethylpyridin durch Umsetzung von Pyridin in Diethylether bei Raumtemperatur mit Mischungen von Diethylmagnesium und Ethyllithium.<sup>[33]</sup> Es wurde vermutet, dass Lithiumtrimethylmagnesiats die aktive Spezies in den beobachteten Additionsreaktionen ist. Deprotonierungen gelangen auch, wenn acidere Substrate wie Fluor-<sup>[34]</sup> und Chlorpyridine<sup>[35]</sup> mit Lithiummagnesiats in THF umgesetzt wurden.

Die Umsetzungen von 3-Fluorpyridin (**8**, Schema 5) gelangen bei  $-10^\circ\text{C}$  in Gegenwart von Lithiumtributylmagne-

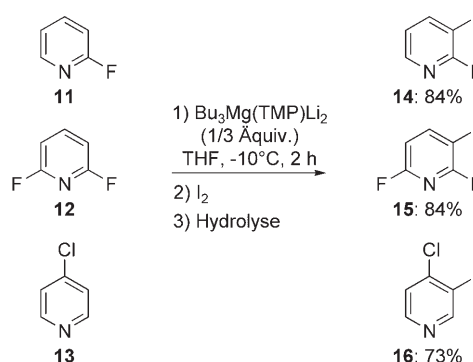


**Scheme 5.** Deprotonierung von **8** mit  $\text{Bu}_3\text{MgLi}$  und nachfolgende Abfangreaktion mit einem Elektrophil. [a] Mit  $\text{Bu}_3\text{MgLi}$  und TMEDA (1/3 Äquiv.) als Additiv. [b] Mit  $\text{BuLi}$ -TMEDA (1 Äquiv.),  $-75^\circ\text{C}$ .

siat (1/3 Äquiv.). Nach Zugabe von Elektrophilen wurden die 4-substituierten Verbindungen **9** in mittleren Ausbeuten isoliert (40–64%). Der Zusatz von TMEDA (1/3 Äquiv.) zur  $\text{Bu}_3\text{MgLi}$ -Lösung steigerte die Reaktivität: So lieferte die Umsetzung mit dem Elektrophil 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd 74% Ausbeute, ohne TMEDA waren es nur 55%. Anders als das Lithiopyridin, das zwischen  $-60$  und  $-20^\circ\text{C}$  zerfällt,<sup>[36]</sup> zeigte das intermediär gebildete Pyridylmagnesiats bei  $-10^\circ\text{C}$  keine Zersetzung. Dank seiner verhältnismäßig hohen Stabilität konnte dieses Intermediat in einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung mit 2-Brompyridin unter Bildung von **10** umgesetzt werden. Mit dem entsprechenden Lithiopyridin ist diese Reaktion normalerweise problematisch.

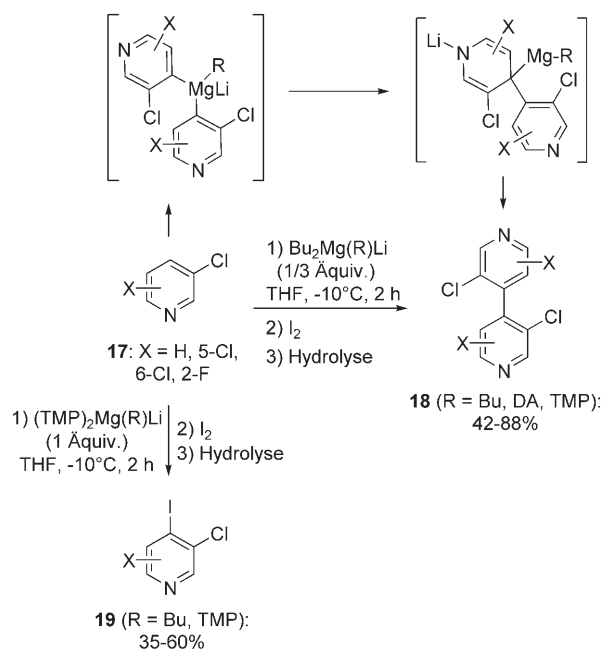
Die Deprotonierung weiterer Fluor- und Chlorpyridine gelang mit höher koordinierten Magnesiats, die die sehr

leicht wandernde 2,2,6,6-Tetramethylpiperidino (TMP)-Gruppe enthielten. Die durch Reaktion von 2-Fluor-, 2,6-Difluor- und 4-Chlorpyridin (**11–13**) mit  $\text{Bu}_3\text{Mg}(\text{TMP})\text{Li}_2$  (1/3 Äquiv.) erhaltenen Pyridylmagnesiats wurden mit Iod abgefangen, wodurch die 3-Iodderivate **14–16** in guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 6).



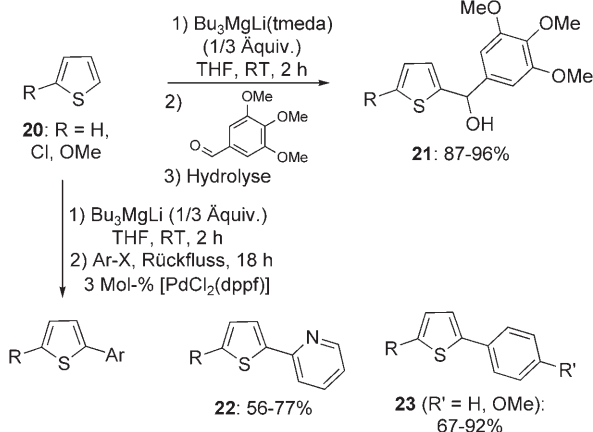
**Scheme 6.** Deprotonierung von **11–13** mit  $\text{Bu}_3\text{Mg}(\text{TMP})\text{Li}_2$ .

Ein ungewöhnliches Verhalten zeigen die von den 3-Chlorpyridinen **17** abgeleiteten Arylmagnesiats (Schema 7). Umsetzungen dieser Substrate mit Lithiummagnesiats und anschließende Abfangreaktionen mit Iod lieferten die 4,4'-Dimere **18** als Hauptprodukte. Die Reaktion beginnt offenbar mit einer Deprotonierung an C4 unter Bildung eines sterisch gehinderten 4-Pyridylmagnesiats, das sich durch 1,2-Migration stabilisiert. Die Ergebnisse von Umsetzungen mit größeren Mengen Base ließen den Schluss zu, dass die 4,4'-Dimere auf einem intramolekularen Weg gebildet werden. Tatsächlich erhielt man die 4-Iodderivate **19** in mittleren Ausbeuten (35–60%), wenn die 3-Chlorpyridine **17** mit 1 Äquivalent Lithiummagnesiats umgesetzt wurden.



**Scheme 7.** Deprotonierung von **17** mit  $\text{R}_3\text{MgLi}$  (1/3 oder 1 Äquiv.).

Die Reaktionen von Thiophenen<sup>[37]</sup> und Furanen<sup>[38]</sup> mit Lithiumorganomagnesiaten wurden ebenfalls untersucht. Die Thiophene **20** gingen bei der Umsetzung mit 1/3 Äquivalent Lithiumtributylmagnesiats in THF bei Raumtemperatur einen Wasserstoff-Magnesium-Austausch in Nachbarschaft zum Schwefelatom ein (Schema 8). NMR-spektroskopische Un-

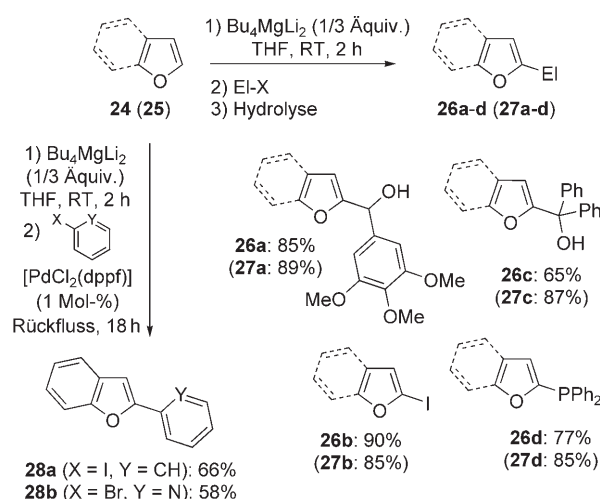


**Schema 8.** Deprotonierung von **20** mit Lithiumtributylmagnesiats.

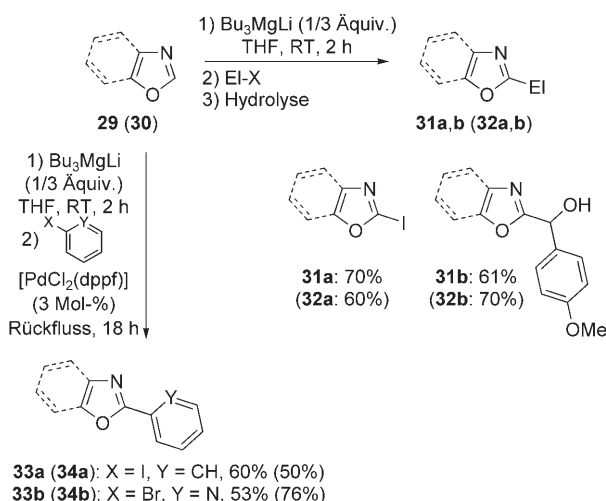
tersuchungen bestätigten die quantitative Bildung der erwarteten Lithiumtri(2-thienyl)magnesiats (nach 30 min in Gegenwart von TMEDA). Von präparativem Interesse war die Abfangreaktion mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd zu den Alkoholen **21**, die in ausgezeichneten Ausbeuten entstanden. Noch wichtiger ist, dass die Intermediate durch Kreuzkuppelungen mit Arylbromiden oder -iodiden in zufriedenstellenden Ausbeuten in die funktionalisierten Produkte **22** und **23** überführt werden konnten.

Furan (**24**) ging bei Einwirkung von Lithiumtributylmagnesiats (1/3 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur eine ähnliche, geringfügig langsamere  $\alpha$ -Deprotonierung ein. In einer NMR-spektroskopischen Studie wurde aufgedeckt, dass das hoch koordinierte Lithiummagnesiats  $\text{Bu}_4\text{MgLi}_2$  effizienter zum 2-magnesiumierten Furan führt (95 % Umsatz in 1.5 h; Schema 9). Die Methode konnte problemlos auf Benzofuran (**25**) übertragen werden. Abfangreaktionen mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, Iod, Benzophenon oder Chlordiphenylphosphan führten in guten Ausbeuten zu den Produkten **26** bzw. **27**. In Gegenwart von katalytischen Mengen  $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$  reagierte Benzofurylmagnesiats mit Iodobenzol oder 2-Brompyridin zu den Kupplungsprodukten **28**.

Reaktionen der Oxazole **29** und **30** (Schema 10) mit Lithiummagnesiats wurden ausführlich untersucht, wobei insbesondere analysiert wurde, welche Spezies nach dem Deprotonierungsschritt in der Lösung vorliegen.<sup>[39]</sup> Die 2-Lithiooxazole, die durch Reaktion von Alkylolithiumreagentien mit den Heterocyclen entstehen, werden in Form der bei Raumtemperatur vorherrschenden, offenen Lithium-2-(isocyan)enolate stabilisiert.<sup>[40]</sup> Oxazol (**29**) und Benzoxazol (**30**) wurden mit Lithiumtributylmagnesiats (1/3 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur deprotoniert (Schema 10). Mithilfe von NMR-Spektroskopie wurde nachgewiesen, dass die in 2-Posi-



**Schema 9.** Deprotonierung von **24** und **25** mit  $\text{Bu}_4\text{MgLi}_2$ .



**Schema 10.** Deprotonierung von Oxazol (**29**) und Benzoxazol (**30**) mit  $\text{Bu}_3\text{MgLi}$ .

sition deprotonierten Spezies schnell und vollständig zu den entsprechenden 2-(Isocyan)enolaten isomerisieren. Dennoch wurden die 2-substituierten Oxazole **31** und **32** nach Abfangreaktionen mit Iod oder 4-Anisaldehyd in mittleren Ausbeuten isoliert. Zur Erklärung dieses Ergebnisses wurde eine intramolekulare Passerini-Reaktion vorgeschlagen, die eine  $\alpha$ -Addition des elektrophilen Zentrums und des nukleophilen Enolat-Sauerstoffatoms an das Kohlenstoffatom der Isocyanidgruppe einschließt. In einer anderen Reaktion wurden die intermediären Magnesiats der Oxazole **29** und **30** in Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit Arylhalogeniden umgesetzt. Iodobenzol und 2-Brompyridin ergaben die Kupplungsprodukte **33** und **34** in mittleren Ausbeuten (Schema 10).

Knochel und Mitarbeiter berichteten kürzlich, dass die Addition von Lithiumchlorid an Alkylmagnesiumchloride zu hoch aktiven Reagentien des Typs  $[\text{RMgCl}_2]^- \text{Li}^+$  führt, die einen schnelleren Brom-Magnesium-Austausch eingehen.<sup>[41]</sup>

Das gemischte Amid (TMP)MgCl·LiCl, das durch Reaktion des kommerziell erhältlichen *i*PrMgCl·LiCl mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin zugänglich war, wurde zur Magnesierung verschiedener Arene und Heteroarene genutzt.<sup>[42]</sup> Isochinolin, 2,6-Dichlorpyridin, Furan, Thiophen und Benzothiophen wurden in THF bei Raumtemperatur umgesetzt und lieferten nach Abfangreaktionen (mit I<sub>2</sub>, DMF, PhCHO usw.) die funktionalisierten Heterocyclen in hohen Ausbeuten (Tabelle 1, Nr. 1–5). Auch funktionalisierte Substrate wie aromatische Ester (Nr. 6 und 7) und andere Heterocyclen wie 2-Chlorpyrimidin (Nr. 8), 5-Brompyrimidin (Nr. 9), 3-Bromchinolin (Nr. 10), 3,5-Dibrompyridin (Nr. 11), Thiazol (Nr. 12) und Benzothiazol (Nr. 13) ließen sich deprotonieren und abfangen, allerdings waren tiefere Temperaturen nötig. 2-Phenylpyridin (Nr. 14) wurde interessanterweise am Phenylring funktionalisiert, wenn ein Überschuss an Base bei 55°C eingesetzt wurde. Da die Funktionalisierung von Heteroarenen bekanntermaßen schwierig ist, kann die Entwicklung dieser Methode als ein wichtiger Fortschritt angesehen werden.

Die im voranstehenden Abschnitt beschriebenen Ergebnisse gaben somit erste Hinweise darauf, dass gemischte Lithium-Magnesium-Basen über ein großes Anwendungspotenzial in der organischen Synthese verfügen.

## 2.2. Deprotonierungen mit Zinkaten











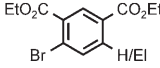

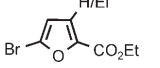


Alkalimetallzinkate wurden erstmals 1858 beschrieben,<sup>[43]</sup> was diese Verbindungen zu einer der ältesten Klassen von 'at-Komplexen macht. Doch erst in jüngster Zeit erkannte man ihre vielseitigen Einsatzmöglichkeiten in der Synthese.

Zink ist ein Übergangsmetall und daher weniger elektropositiv als Magnesium, weshalb es schwierig ist, aus den Deprotonierungseigenschaften der Magnesiats direkt auf die Reaktivitäten der Zinkate zu schließen.

Ähnlich wie im Fall der Magnesiats beobachteten Richey und King, dass Zusätze von koordinierenden Liganden die Et<sub>2</sub>Zn-vermittelte Deprotonierung von Kohlenwasserstoffen wie Inden, Fluoren und 1,2,3,4-Tetraphenylcyclopentadien in Benzol oder einigen polareren Lösungsmitteln ermöglichen.<sup>[13b]</sup> Der Befund wurde mit der Bildung kleiner Mengen von Organozinkaten erklärt (z. B. R<sub>3</sub>Zn<sup>−</sup>).

Lithiumzinkate können in zwei Zusammensetzungen vorliegen:<sup>[44]</sup> R<sub>3</sub>ZnLi und R<sub>4</sub>ZnLi<sub>2</sub>. Bereits einige Jahre vor der Synthese von Ph<sub>3</sub>ZnLi durch Wittig und Mitarbeiter (1951)<sup>[11]</sup> hatte Hurd Me<sub>4</sub>ZnLi<sub>2</sub> durch Mischen von Methyl-lithium mit Dimethylzink in Diethylether erhalten und isoliert.<sup>[45]</sup> Me<sub>4</sub>ZnLi<sub>2</sub> war das erste strukturell charakterisierte Lithiumzinkat.<sup>[12,46]</sup>

**Tabelle 1:** Deprotonierung aromatischer Verbindungen mit (TMP)MgCl·LiCl.

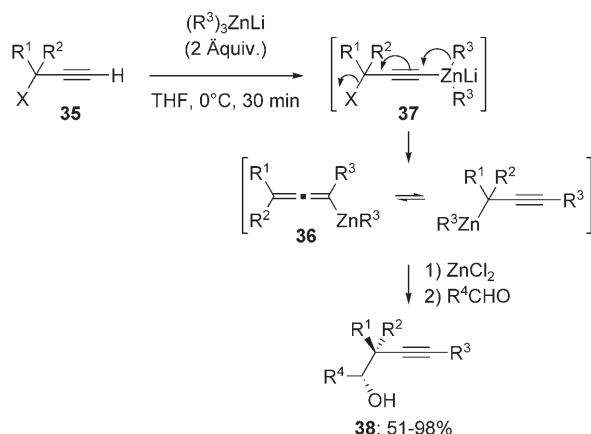
| $\text{Ar-H} \xrightarrow[\text{2) EI-X}]{\begin{array}{c} \text{1) TMPMgCl·LiCl (1.1 Äquiv.)} \\ \text{THF, Bedingungen} \end{array}} \text{Ar-EI}$ |   |               |   |   |     |   |               |  |  |
|--|---|---------------|---|---|-----|---|---------------|--|--|
| Nr.  | ArH/ArEI  | T [°C], t [h] | EIX   | EI, Ausb. [%]   | Nr. | ArH/ArEI  | T [°C], t [h] | EIX  | EI, Ausb. [%]  |
| 1  |  | 25, 2         | I <sub>2</sub><br>PhCOC[ <sup>a</sup> ]<br>I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> Et <sup>[b]</sup> | I, 92<br>COPh, 86<br>4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Et, 82 | 8   |  | −40, 2        | MeSSO <sub>2</sub> Me<br>Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO | SMe, 75<br>CH(OH)-<br>4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br, 68 |
| 2  |  | 25, 0.1       | I <sub>2</sub><br>DMF<br>PhCHO  | I, 93<br>CHO, 90<br>CH(OH)Ph, 84  | 9   |  | −40, 2        | I <sub>2</sub>   | I, 67  |
| 3  |  | 25, 24        | DMF   | CHO, 81   | 10  |  | −25, 0.3      | I <sub>2</sub><br>DMF  | I, 87<br>CHO, 91   |
| 4  |  | 25, 24        | DMF   | CHO, 90   | 11  |  | −25, 0.5      | I <sub>2</sub><br>DMF  | I, 89<br>CHO, 85   |
| 5  |  | 25, 24        | DMF   | CHO, 93   | 12  |  | 0, 0.1        | PhCHO  | CH(OH)Ph, 94   |
| 6  |  | −25, 0.5      | I <sub>2</sub>  | I, 88   | 13  |  | 0, 0.1        | I <sub>2</sub>   | I, 98  |
| 7  |  | −25, 0.5      |                            | CH(OH)-2-Furyl, 83  | 14  |  | 55, 24        | I <sub>2</sub>   | I, 80  |

[a] Transmetallierung mit CuCN·2LiCl (0.2 Äquiv.). [b] Erhalten durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung nach Transmetallierung mit ZnCl<sub>2</sub>.

Mobley und Berger fanden, dass das Gleichgewicht zwischen  $\text{Me}_3\text{ZnLi}$  und  $\text{Me}_4\text{ZnLi}_2$  weit auf der Seite des gewöhnlichen, geringer koordinierten Zinkats liegt.<sup>[47]</sup> Reaktionen mit Lithiumzinkaten verlaufen aber effizienter, wenn „hoch koordiniertes“  $\text{R}_4\text{ZnLi}_2$  anstelle von  $\text{R}_3\text{ZnLi}$  eingesetzt wird,<sup>[48]</sup> wobei die weniger stabilen, vierfach koordinierten Zinkate wohl als aktive Spezies fungieren.

Über die Umsetzung von Fluoren mit  $\text{Ph}_3\text{ZnLi}$  in Diethylether berichteten Wittig und Mitarbeiter 1951.<sup>[11]</sup> Nach 10 Tagen lieferte eine Abfangreaktion mit  $\text{CO}_2$  und anschließende Aufarbeitung im Sauren Diphenylenessigsäure in nur 16 % Ausbeute. Mit  $\text{Ph}_3\text{MgLi}$  wurden zum Vergleich 47 % erzielt.

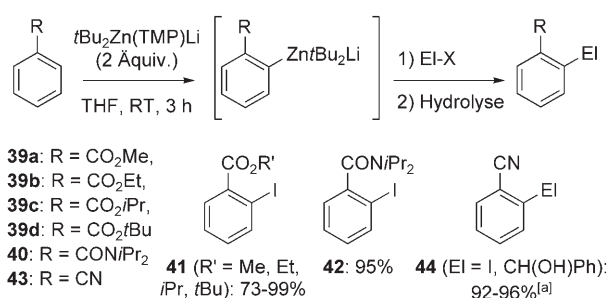
Erste Anwendungen fanden Lithiumzinkate als Reagentien für den Halogen-Metall-Austausch. Iod-Zink- und Brom-Zink-Austauschreaktionen wurden zur Synthese von Alkenyl-,<sup>[49]</sup> Alkyl-,<sup>[49d,50]</sup> Phenyl-<sup>[48a,b,51]</sup> und Indolylzink-Derivaten<sup>[52]</sup> genutzt. Obwohl mehrere Methoden zur Synthese von Lithiumorganozinkaten schon geraume Zeit zur Verfügung standen,<sup>[53]</sup> wurde ihr Einsatz als Deprotonierungsreagentien erst in jüngster Zeit erforscht. Harada und Mitarbeiter beschrieben Reaktionen der Propargyle **35** ( $\text{X} = \text{MeSO}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}$ ;  $\text{R}^1 = \text{C}_8\text{H}_{17}$ ,  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ,  $(\text{MeO})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_4$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $-$ ) mit einer Reihe von Triorganozinkaten ( $\text{R}^3 = \text{Alkyl}$ ,  $\text{Alkenyl}$ ,  $\text{Aryl}$ ) unter Bildung der Allenylzink-reagentien **36** (Schema 11). Die Reaktion schließt eine be-



**Schema 11.** Deprotonierung der Propargyle **35** mit Trialkylzinkaten und anschließende Abfangreaktion mit Aldehyden.

reitwillig ablaufende 1,2-Migration im intermediären Alkylzinkat **37** ein. Abfangreaktionen mit Aldehyden verliefen regioselektiv an der  $\gamma$ -Position und ergaben die Homopropargylalkohole **38** in guten Ausbeuten.<sup>[54]</sup>

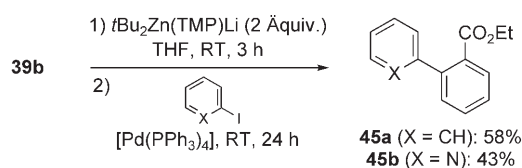
Kondo und Mitarbeiter berichteten 1999 über die Synthese des heteroleptischen Deprotonierungsreagens Lithiumdi-*tert*-butyl(tetramethylpiperidino)zinkat (TMP-Zinkat) aus Di-*tert*-butylzink und Lithiumtetramethylpiperidin (LTMP). TMP-Zinkat wurde genutzt, um eine Reihe funktionalisierter Arene chemoselektiv umzusetzen.<sup>[55]</sup> Mehrere Alkylbenzoate **39** und *N,N*-Diisopropylbenzamid (**40**) wurden mit TMP-Zinkat (2 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur (3 h) behandelt (Schema 12). Die anschließende Zugabe von Iod lieferte



**Schema 12.** Deprotonierung der funktionalisierten Arene **39**, **40** und **43** mit TMP-Zinkat und nachfolgende Abfangreaktion mit einem Elektrophil. [a] 1 Äquivalent TMP-Zinkat.

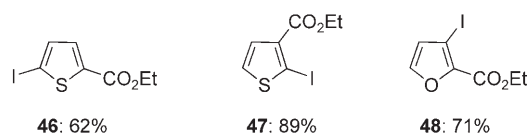
die 2-Iod-Derivate **41** und **42** in 73–99 % Ausbeute. Zur Umsetzung von Benzonitril (**43**) genügte 1 Äquivalent der Base. Das intermediär gebildete Arylzinkat wurde mit Iod oder Benzaldehyd abgefangen, wobei die funktionalisierten Produkte **44** in ausgezeichneten Ausbeuten entstanden.

Die von Ethylbenzoat (**39b**) abgeleitete Aryllithiumspezies geht unerwünschte intermolekulare Kondensationen mit der elektrophilen dirigierenden Gruppe ein, wenn mit LTMP metalliert wird.<sup>[6]</sup> Im Unterschied dazu liefert das mit TMP-Zinkat erzeugte Arylzinkat mit Iodbenzol oder 3-Iodpyridin in Gegenwart von  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  bei Raumtemperatur glatt die Kupplungsprodukte **45** (Schema 13).<sup>[56]</sup> Mehrere Heteroarene



**Schema 13.** Deprotonierung von **39b** mit TMP-Zinkat und nachfolgende Kreuzkupplung.

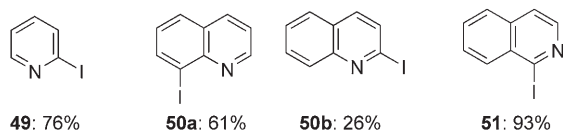
wurden auf ähnliche Weise deprotoniert. Ethyl-2- und Ethyl-3-thiophencarboxylat sowie Ethyl-2-furancarboxylat ergaben die 5-, 2- und 3-Iod-Derivate **46–48** nach Umsetzung der intermediär gebildeten Zinkate mit Iod (Schema 14).



**Schema 14.** Die Deprotonierung von Ethyl-2- und Ethyl-3-thiophencarboxylaten sowie Ethyl-2-furancarboxylat mit TMP-Zinkat und nachfolgende Abfangreaktion mit Iod liefert **46–48**.

Interessanterweise lassen sich auch nichtfunktionalisierte, elektronenarme Heteroarene durch TMP-Zinkat bereitwillig deprotonieren. Pyridin ging bei Raumtemperatur eine  $\alpha$ -Metallierung ein, wobei das intermediäre Lithioderivat mit Iod unter Bildung von **49** abgefangen wurde (Schema 15). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde Chinolin

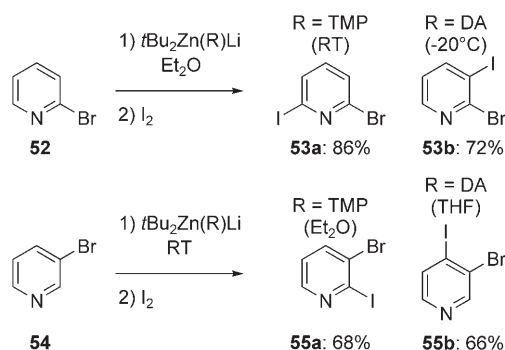




**Schema 15.** Die Deprotonierung von Pyridin, Chinolin und Isochinolin mit TMP-Zinkat und nachfolgende Abfangreaktion mit Iod führt zu **49–51**.

an C2 oder C8 deprotoniert, sodass **50a** und **50b** im Verhältnis 70:30 entstanden. Isochinolin wurde dagegen selektiv an C1 deprotoniert und ergab das Iodid **51**. Diese Ergebnisse sind vor allem deshalb interessant, weil solche Substrate mit Lithiumbasen nur schlecht deprotoniert werden können, da diese leicht nucleophile Additionen an die C=N-Bindung eingehen.<sup>[36]</sup>

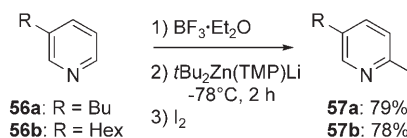
In Etherlösung wandert die *tert*-Butylgruppe des TMP-Zinkats weniger bereitwillig als die Amidogruppe, was zur regioselektiven Deprotonierung von Brompyridinen genutzt wurde. Eine Regioselektivitätssteuerung gelingt, indem man die Amidogruppe des Zinkats und das Solvens austauscht.<sup>[57]</sup> Die Umsetzung von 2-Brompyridin (**52**) mit TMP-Zinkat in Diethylether bei Raumtemperatur führte hauptsächlich zur Deprotonierung in 6-Position, und nach der Abfangreaktion mit Iod entstand das Iodid **53a** in hoher Ausbeute (Schema 16). Wurde dagegen Lithium-di-*tert*-butyl(diisopro-



**Schema 16.** Selektive Deprotonierung von **52** und **54** mit Amidozinkaten und nachfolgende Abfangreaktion mit Iod.

pylamino)zinkat (DA-Zinkat) bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eingesetzt, fand die Deprotonierung bevorzugt an der 3-Position statt, und es resultierte das 3-Iod-Derivat **53b**. TMP-Zinkat deprotonierte 3-Brompyridin (**54**) in Diethylether bei Raumtemperatur ausschließlich an der 2-Position, sodass nach Abfangreaktion mit Iod das Produkt **55a** erhalten wurde, wohingegen DA-Zinkat in THF bevorzugt in 4-Position deprotonierte und das Isomer **55b** lieferte (Schema 16). Bemerkenswerterweise wurde in keinem Fall die Bildung von Pyridin beobachtet, selbst bei Raumtemperatur nicht.

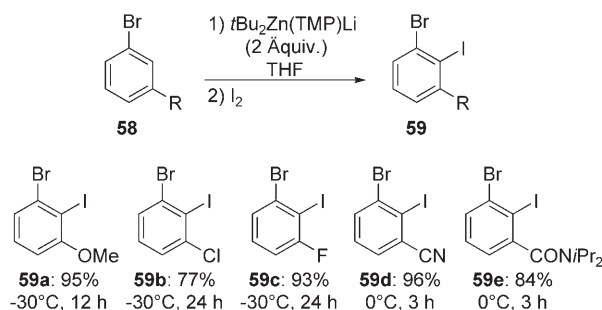
Michl und Mitarbeiter berichteten 2002 über die Verwendung von TMP-Zinkat (2 Äquiv.) für die regioselektive Metallierung der 3-Alkylpyridin- $\text{BF}_3$ -Komplexe **56** (Schema 17).<sup>[58]</sup> Die Reaktion fand an der weniger gehinderten der beiden reaktiven Positionen statt, und das Pyridylzinkat wurde mit Iod unter Bildung der 2-Iod-5-alkylpyridine **57** in



**Schema 17.** Deprotonierung von **56** mit TMP-Zinkat und nachfolgende Abfangreaktion mit Iod.

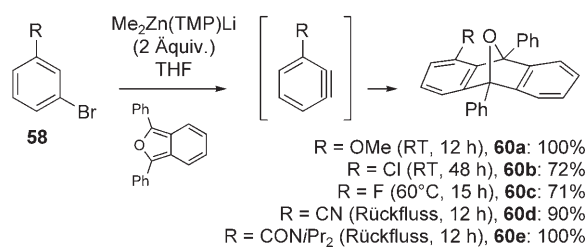
guten Ausbeuten abgefangen. Die Methode war der Variante mit LTMP/TMEDA überlegen, es mussten aber 2 Äquivalente des Zinkats eingesetzt werden.

Die deprotonierende Zinkierung von 3-substituierten Brombenzolderivaten **58** ( $\text{R} = \text{OMe}, \text{Cl}, \text{F}, \text{CF}_3, \text{CN}, \text{CONiPr}_2, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2t\text{Bu}$ ) wurde mit Blick auf die Struktur des TMP-Zinkats untersucht.<sup>[51g,59]</sup> Brombenzolderivate mit OMe-, Cl-, F-, CN- oder  $\text{CONiPr}_2$ -Substituenten in 3-Position wurden von  $t\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$  chemo- und regioselektiv an C2 angegriffen, sodass letztlich die 2-Iod-Derivate **59** resultierten (Schema 18). Es zeigte sich, dass die Reaktivität des entste-



**Schema 18.** Deprotonierung von 3-substituierten Brombenzolderivaten **58** mit  $t\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$  und nachfolgende Abfangreaktion mit Iod.

henden Arylzinkats entscheidend vom Alkylgruppen am Zinkat abhängt. Wenn  $\text{Me}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$  anstelle von  $t\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$  zur Deprotonierung der 3-substituierten Brombenzolderivate eingesetzt wurde, kam es zur Bildung der Benz-ine. Diese konnten bei höheren Reaktionstemperaturen und in Gegenwart von 1,3-Diphenylisobenzofuran in hohen Ausbeuten in die Diels-Alder-Addukte **60** überführt werden (Schema 19). Die Methode ist sehr nützlich für die Synthese funktionalisierter Benz-ine, zumal die üblichen Methoden eher hoch substituierte Benzolderivate erfordern und bei elektrophilen Substituenten meist versagen.<sup>[60]</sup>



**Schema 19.** Deprotonierung von 3-substituierten Brombenzolderivaten **58** mit  $\text{Me}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$  in Gegenwart von 1,3-Diphenylisobenzofuran.

Diese drastische Änderung der Reaktionsweise in Abhängigkeit von der Art des Alkyl­liganden ist ein besonderes Merkmal der Zinkate, das für Anwendungen in der Synthese sehr interessant ist.

### 2.3. Deprotonierungen mit Aluminaten

Organoaluminiumverbindungen sind in großtechnischen Synthesen und im Labor weit verbreitet.<sup>[61]</sup> Sie dienen als Polymerisationskatalysatoren<sup>[62]</sup> oder Lewis-Säuren<sup>[63]</sup> und haben sich in organischen Synthesen als nützlich erwiesen.<sup>[64]</sup> Wie neuere Entwicklungen zeigen,<sup>[65]</sup> sind Organoaluminiumspezies wichtige Syntheseintermediate bei der Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, insbesondere bei der Kupplung aliphatischer Substrate.

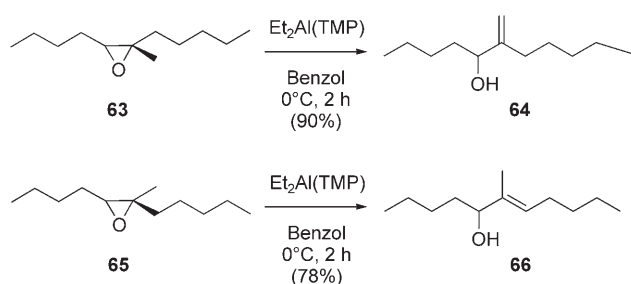
Yamamoto und Mitarbeiter beschrieben schon 1974 die Verwendung von  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  als Base für die regiospezifische Deprotonierung von Epoxiden.<sup>[66]</sup>  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  kann aus Diethylaluminiumchlorid und LTMP (im molaren Verhältnis 1:1) in Benzol bei 0°C in situ erzeugt werden. Die Deprotonierung von (*E*)-Cyclododecenoxid (**61**) mit  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  (4 Äquiv.) in Benzol bei 0°C lieferte glatt (*E*)-2-Cyclododecen-1-ol (**62**) in 90 % Ausbeute (Schema 20).



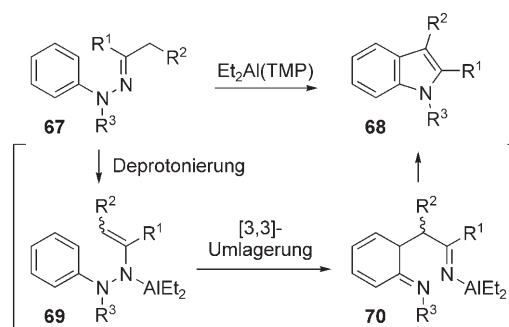
**Schema 20.** Deprotonierung von (*E*)-Cyclododecenoxid (**61**) mit  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$ .

Eine Reihe von Organoaluminiumreagentien wurde in der Deprotonierung des Modells­substrats **61** unter jeweils gleichen Reaktionsbedingungen (0°C, 1 h) getestet, wobei  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  die höchste Ausbeute erzielte ( $\text{Et}_2\text{Al}(\text{NEt}_2)$ : < 5 %,  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{NcHex}_2)$ : 36 %,  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{NiPr}_2)$ : 45 %,  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$ : 80 %); LTMP führte dagegen zu unbefriedigenden Ergebnissen (< 5 % **62** und > 70 % der Ausgangsverbindung **61**). Deprotonierungen mit  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  verlaufen hoch regio­selektiv: Das *Z*-Epoxid **63** ergab nach Deprotonierung mit  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  den disubstituierten Allylalkohol **64** in 90 % Ausbeute, und das *E*-Epoxid **65** wurde zum trisubstituierten *E*-Allylalkohol **66** als Hauptprodukt umgesetzt (Schema 21).

Yamamoto und Mitarbeiter berichteten 1993, dass  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  auch die Fischer-Indolsynthese hoch wirksam vermittelt (Schema 22).<sup>[67]</sup> Wie festgestellt wurde, verlaufen  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$ -vermittelte Indolsynthesen ausgehend von Arylhydrazonen unsymmetrischer Ketone allgemein hoch regiospezifisch, was  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  zu einem vorzüglichen Reagens für diese Umsetzung macht. Aus diesem Befund ist zu schließen, dass  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$  bevorzugt das Wasserstoffatom der  $\alpha$ -Methylengruppe in *anti*-Stellung zur Hydrazon-

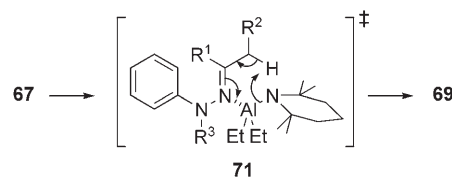


**Schema 21.** Regioselektivität von Deprotonierungen mit  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$ .



**Schema 22.**  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$ -vermittelte Fischer-Indolsynthese.

gruppe abstrahiert und so die regio­selektive Bildung des Enhydrazins bewirkt. Der Mechanismus ist in Schema 23 am Beispiel des Übergangszustands **71** illustriert.



**Schema 23.**  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$ -vermittelte regio­selektive Deprotonierung.

Organoaluminiumreagentien mit Arylliganden sind im Unterschied zu den aliphatischen Spezies nur vereinzelt untersucht worden. Der einfache Grund besteht darin, dass diese Verbindungen nur schwer synthetisiert werden können. Eine noch recht gängige Synthesemethode für Arylaluminiumverbindungen ist die Transmetallierung von Aryllithium- oder Aryl-Grignard-Reagentien.<sup>[68]</sup> Diese Methode ist aber nur begrenzt anwendbar, da elektrophile Substituenten am aromatischen Ring (wie Halogen-, Amid- und Cyangruppen) ebenso wie elektronenarme Heterocyklen leicht mit den intermediär gebildeten  $\text{ArLi}$ - oder  $\text{ArMgX}$ -Spezies oder deren Vorstufen (Alkyl­lithium- oder Alkyl-Grignard-Reagentien) reagieren.<sup>[6]</sup> Hydro- und Carboaluminierungen, die leistungsfähige Methoden für Umsetzungen aliphatischer Spezies sind,<sup>[69]</sup> versagen bei aromatischen Substraten.<sup>[60c]</sup> Auch ist bei aromatischen Ringen bisher weder eine oxidative Addition von Aluminiumspezies noch ein Halogen-Aluminium-Austausch gelungen. Dies alles macht die deprotonierende

Aluminierung funktionalisierter Benzolderivate zur attraktivsten Synthesemethode für mehrfach funktionalisierte Arylaluminiumverbindungen. Eine Einschränkung des Verfahrens besteht darin, dass dreifach koordinierte Aluminiumreagentien, einschließlich  $\text{Et}_2\text{Al}(\text{TMP})$ , für die *ortho*-Aluminierung funktionalisierter Benzolderivate unbrauchbar sind.

Uchiyama und Mitarbeiter berichteten 2004 über die Bildung von Triisobutyl(tetramethylpiperidino)aluminat (TMP-Aluminat) aus Triisobutylaluminium und LTMP.<sup>[70]</sup> Mit diesem heteroleptischen Deprotonierungsreagens gelingt die chemoselektive Umsetzung zahlreicher funktionalisierter Arene (Tabelle 2). Die deprotonierende Aluminierung mit TMP-Aluminat ist regioselektiv und kann in Gegenwart elektronenschiebender Substituenten (z. B. OMe) wie auch elektronenziehender Substituenten ausgeführt werden. Bemerkenswerterweise blieben nukleophile Additionen an

Carbonyl- und Cyangruppen aus (Nr. 2, 3 und 5 in Tabelle 2), ebenso wie die Bildung von Benzinen aus Halogenbenzolen (Nr. 4–6, 11 und 12) oder Halogen-Metall-Austauschreaktionen mit Iodsubstituenten (Nr. 4–6). Diese erstaunliche Chemo- und Regioselektivität findet sich nur bei diesem Aluminatreagens, da weder herkömmliche Metallbasen (wie RLi und Grignard-Reagentien) noch TMP-Zinkate mit Aryliodiden verträglich sind.<sup>[55]</sup> Auch funktionalisierte Heteroarene wie Pyridine, Indole, Benzofurane und Benzoxazole gehen mit TMP-Aluminat eine glatte deprotonierende Aluminierung ein (Nr. 13–16 in Tabelle 2). Das funktionalisierte Arylaluminat **72**, ein typisches Intermediat dieser Metallierung, kann als Arylanionenäquivalent genutzt werden (Schema 24).

Die chemo- und regioselektive Zinkierung von *meta*-funktionalisierten Halogenbenzolen und die Bildung von 3-substituierten Benzinen konnten mithilfe der starken Ligandeneffekte gesteuert werden, die bei diesen Zinkaten beob-

**Tabelle 2:** Deprotonierende Aluminierung funktionalisierter Arene mit  $i\text{Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ .<sup>[a]</sup>

| Nr. | Substrat | Produkt | Ausbeute [%] <sup>[b]</sup><br>(Bedingungen) | Nr. | Substrat | Produkt | Ausbeute [%] <sup>[b]</sup><br>(Bedingungen) |
|-----|----------|---------|--|-----|----------|---------|--|
| 1   |          |         | 99<br>(RT, 3 h)                              | 10  |          |         | 84<br>(RT, 3 h)                              |
| 2   |          |         | 100<br>(−78 °C, 2 h)                         | 11  |          |         | 74<br>(−78 °C, 12 h)                         |
| 3   |          |         | 94<br>(RT, 3 h)                              | 12  |          |         | 72<br>(−78 °C, 5 h)                          |
| 4   |          |         | 83<br>(RT, 3 h)                              | 13  |          |         | 82<br>(−78 °C, 1 h)                          |
| 5   |          |         | 90<br>(−78 °C, 2 h)                          | 14  |          |         | 64 (100) <sup>[c]</sup><br>(−78 °C, 5 h)     |
| 6   |          |         | 100<br>(−78 °C, 2 h)                         | 15  |          |         | 88<br>(RT, 2 h)                              |
| 7   |          |         | 92<br>(0 °C, 4 h)                            | 16  |          |         | 86<br>(0 °C, 2 h)                            |
| 8   |          |         | 74<br>(0 °C, 4 h)                            | 17  |          |         | 40<br>(0 °C, 7 h)                            |
| 9   |          |         | 68<br>(RT, 3 h)                              | 18  |          |         | 37<br>(−78 °C, 2 h)                          |

[a] Die deprotonierende Aluminierung wurde mit  $i\text{Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$  (2.2 Äquiv.) und Substrat (1.0 Äquiv.) in THF ausgeführt. [b] Ausbeute des isolierten Produkts. [c] Die Angabe in Klammern bezieht sich auf die Ausbeute des 2-deutierten Produkts (Abfangsreaktion mit  $\text{D}_2\text{O}$ ).





weil Heterodimetallspezies ( $\sigma$ -at-Spezies), die aus der Kombination eines Alkalimetalls (Li, Na oder K) mit Magnesium, Zink oder Aluminium bestehen, besondere Reaktionen eingehen können, die den entsprechenden homometallischen Alkalimetall-, Magnesium-, Zink- oder Aluminiumverbindungen fremd sind. Wir bezeichnen diese Reaktionen deshalb als alkalimetallvermittelte Magnesierung (AMMM), alkalimetallvermittelte Zinkierung (AMMZ) und alkalimetallvermittelte Aluminierung (AMMA).

Ein Beispiel für ein synergetisches System sind inverse Kronenverbindungen,<sup>[71]</sup> neuartige makrocyclische Strukturen, die formal aus kationischen Ringen als Wirtkomponente und anionischen Gastspezies aufgebaut sind. Die Bezeichnung „inverse Kronenverbindung“ drückt aus, dass die Lewis-sauren (metallischen) und Lewis-basischen (anionischen) Gruppen gegenüber den herkömmlichen Kronenetherkomplexen der Alkalimetalle (Lewis-basische Ringe und Lewis-saure Gastkomponente) vertauscht sind. Auf einige interessante Fälle, in denen eine synergetische deprotonierende Metallierung zur Konstruktion einer inversen Kronenverbindung geführt hat, werden wir in diesem Abschnitt eingehen.

Man kennt inverse Kronenverbindungen mit Alkoxiden, Hydriden, Oxiden und Peroxiden als Gastspezies, die – als gemeinsames Merkmal – mit achtegliedrigen (MNMgN)<sub>2</sub>-Ringen (M=Li, Na oder K) als Wirtkomponenten kombiniert sind.<sup>[72]</sup> Diese gemischtmetallischen Verbindungen resultieren entweder aus deprotonierenden Metallierungen, bei denen Regioselektivitätsaspekte keine Rolle spielen (ein Beispiel sind die inversen Alkoxo-Kronenverbindungen, die durch Deprotonierung der stark sauren OH-Gruppe eines Alkohols entstehen),<sup>[73]</sup> oder aus gänzlich anderen Reaktionen (z.B. die inversen Hydrido-Kronenverbindungen, die vermutlich durch  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung aus einer *i*PrN-Gruppe eines Diisopropylamidliganden entstehen)<sup>[74]</sup> und sollen hier nicht weiter diskutiert werden.

Die Regioselektivität ist jedoch ein wichtiger Aspekt bei Deprotonierungen von Toluol (immer) und Benzol (wenn zwei oder mehr Wasserstoffatome entfernt werden). Die AMMM von Benzol und Toluol mit der Monoalkylbisamido-Base „NaMg(*n*Bu)(TMP)<sub>2</sub>“ (Schema 26), die durch Reaktion von Butyllithium, Dibutylmagnesium und drei Moläquivalenten TMPH (ein Äquivalent widersetzt sich der Metallierung) präpariert wird, verläuft über eine zweifache Depro-

tonierung an äquivalenten Positionen des Arenrings (d.h. den 1,4-Positionen im Benzol und den 2,5-Positionen im Toluol).<sup>[75]</sup>

Unter elektronischen und sterischen Aspekten scheint die Regioselektivität bei der Dimetallierung von Benzol nicht weiter überraschend, da eine 1,4-Disubstitution den Abstand zwischen den negativen Ladungen am Ring und entsprechend zwischen den am Ring gebundenen Mg-Atomen einschließlich deren Substituenten maximiert. Dennoch ist schon die Tatsache, dass Benzol direkt magnesiert werden kann (und noch dazu zweifach), recht erstaunlich – vor allem wenn man bedenkt, dass gängige Magnesiumreagentien wie Grignard- oder Dialkylmagnesiumverbindungen gegenüber Benzol inert sind. Umgekehrt kommt die Regioselektivität der Toluoldimetallierung unerwartet, da ein Wasserstoffatom der Methylgruppe um mehrere  $pK_s$ -Einheiten acider ist als jedes Ringwasserstoffatom, weshalb mit konventionellen metallorganischen Basen das Benzylianion PhCH<sub>2</sub><sup>−</sup> gebildet wird.

In beiden Fällen führt die doppelte Deprotonierung zu den isostrukturellen zwölfgliedrigen inversen Kronenverbindungen [Na<sub>4</sub>Mg<sub>2</sub>(tmp)<sub>6</sub>(Aren-2H)] (**74**, Aren-2H ist C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> oder C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>; Abbildung 1). Ein hervorstechendes Merk-

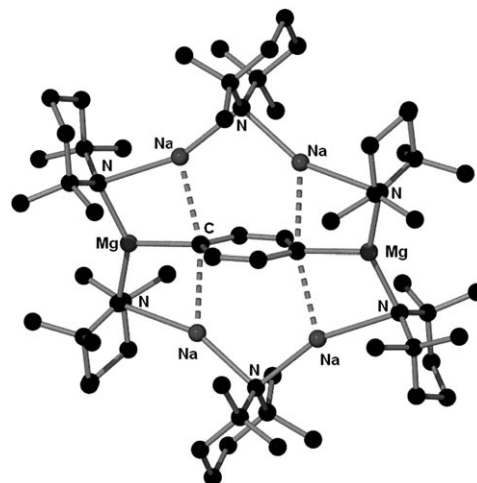
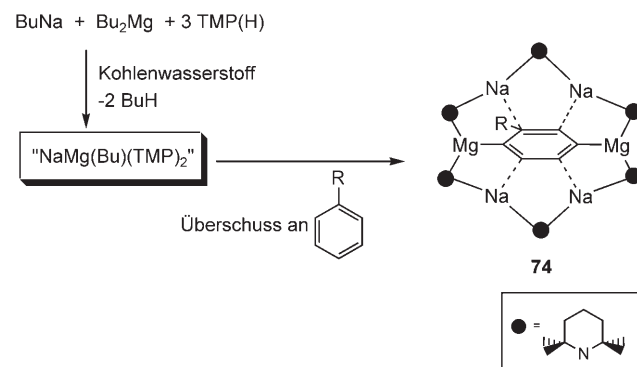


Abbildung 1. Molekülstruktur der inversen Arendiid-Kronenverbindungen **74**.

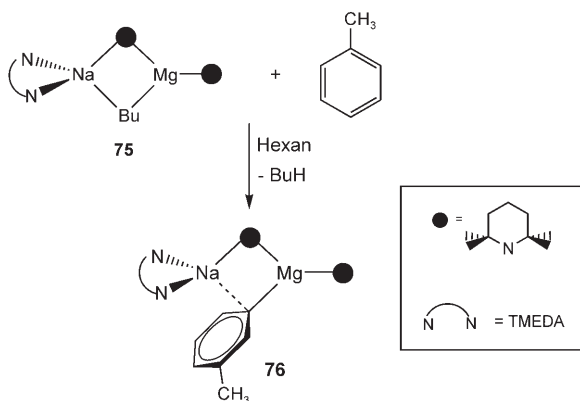


Schema 26. Synthese der inversen Arendiid-Kronenverbindung **74**.

mal ist die fast coplanare Anordnung der Mg-Atome zur Ringebene des Arens, die eindeutig auf eine Mg-C- $\sigma$ -Bindung hinweist. Die Mg-Atome sind über fünfgliedrige NNaNNa-Brücken verknüpft, wobei die Na-Atome senkrecht über der Ringebene des Arens platziert sind, was für eine elektrostatische Na-( $\pi$ -Aren)-Wechselwirkung spricht. Diese unterschiedlichen Bindungsverhältnisse, die zu einem gewissen Grad den eher kovalenten Charakter von Mg-C-Bindungen gegenüber dem hauptsächlich ionischen Charakter von Na-C-Bindungen widerspiegeln, sind ein charakteristisches Merkmal von inversen Kronenverbindungen mit Aren-Gastmolekülen und verwandten (nichtmakrocyclischen) gemischtmetallischen Strukturen.<sup>[72]</sup>

Wir gehen davon aus, dass der Mechanismus der Komplexbildung mehrere Stufen umfasst und sich dadurch von

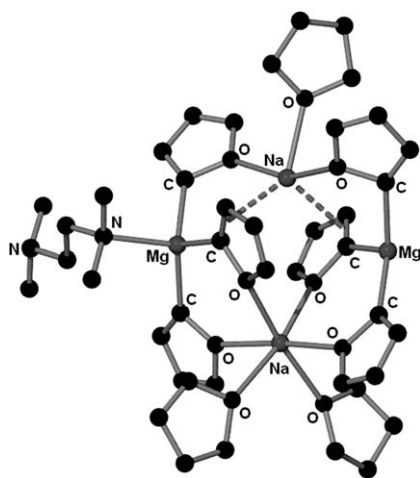
einem „auf einmal“ ablaufenden Einschluss eines Aren-Dianions unterscheidet. In diesem Fall sollte das Monoalkyl-bisamido-System **75**  $[(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-Bu})(\mu\text{-tmp})\text{Mg}(\text{tmp})]$  in der ersten Stufe eine selektive Monodeprotonierung des Toluols in *meta*-Position („5-Position“) bewirken.<sup>[76,77]</sup> Tatsächlich belegen Kristallstrukturanalysen der aktiven Base **75** und des Produkts  $[(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\mu\text{-tmp})\text{Mg}(\text{tmp})]$  (**76**) die Monodeprotonierung (Schema 27). Die Spezies **75** agiert



**Schema 27.** Synthese der gemischten Natrium-Magnesium-Base **76**.

als Alkylbase (und nicht als Amidobase) und erzeugt so die (*meta*-C)-Mg-Bindung (in **76**), wobei das Mg-Atom den gesamten  $\{(\mu\text{-tmp})\text{Na}(\text{tmeda})\}$ -Rest und den terminalen tmp-Liganden behält. Auch in Reaktionen mit dem Heteroaren Furan und den  $(\pi\text{-Aren})$ -Übergangsmetallkomplexen Dibenzolchrom und Ditoluolchrom wirkt **75** als Alkylbase.

Beim Furan findet die AMMM ausschließlich in  $\alpha$ -Position statt, was bezüglich der Selektivität nicht weiter überraschend ist ( $\alpha$ -Lithierungen sind verbreitete Reaktionen).<sup>[78]</sup> Schon sehr viel ungewöhnlicher ist dagegen die Tatsache, dass die zwölfgliedrige inverse  $(\text{NaOCMgCO})_2$ -Kronenverbindungen  $\{[(\text{thf})_3\text{Na}_2][(\text{tmeda})\text{Mg}_2](2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O})_6\}_\infty$  (**77**) entsteht (Abbildung 2). Die Struktur illustriert das typische  $\sigma\text{-}\pi$ -Bindungsmuster der inversen Kronenverbindungen. Man findet

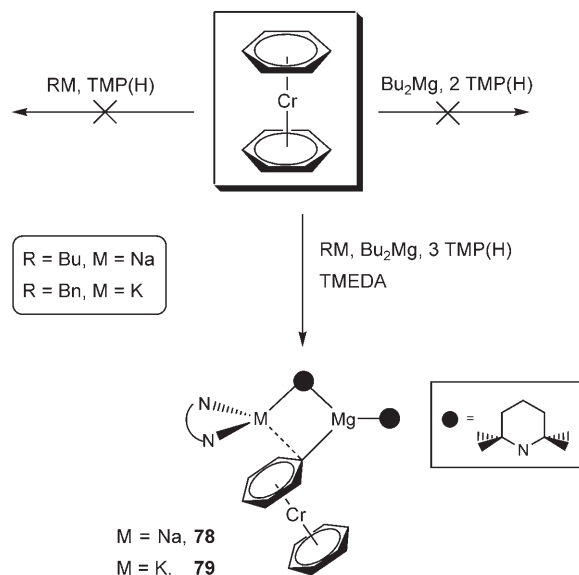


**Abbildung 2.** Molekülstruktur von **77**.

zwei klar unterscheidbare Sätze von  $\alpha$ -Furylanionen, nämlich vier im makrocyclischen Wirt und zwei in Gastpositionen. Letztere vervollständigen jeweils die Koordinationssphäre eines Na-Kations durch eine Na- $\pi$ -Wechselwirkung.

Umgekehrt vermittelt die AMMM von Dibenzolchrom<sup>[79]</sup> und Ditoluolchrom<sup>[80]</sup> zwar nicht die Bildung inverser Kronenverbindungen, bringt aber besondere synergetische Selektivitäten hervor. Die Deprotonierung findet ausschließlich an nur einem der Arenringe statt (in *para*-Stellung beim Toluol) und hält auf der Stufe der Monodeprotonierung an, selbst wenn die Base im Überschuss zugesetzt wird. Die übliche Lithierung geht dagegen mit nur geringen Selektivitäten einher. So resultiert ein Gemisch aus monodeprotonierten und heteroannular dideprotonierten Spezies, wenn Dibenzolchrom mit einem Moläquivalent von TMEDA-aktiviertem Butyllithium behandelt wird.<sup>[81]</sup>

Die Synergie der AMMM-Methode (AM kann hier Na oder K sein) zeigt sich darin, dass homometallische Reagenzien wie Butyllithium, Benzylkalium oder Dibutylmagnesium in Kombination mit TMPH/TMEDA keine entsprechenden Metallierungen der Chrom- $(\pi\text{-Aren})$ -Komplexe vermitteln (Schema 28).



**Schema 28.** Synergetische Monodeprotonierung von Dibenzolchrom.

Die Molekülstrukturen der AMMM-Produkte **78–80**,  $[(\text{tmeda})\text{AMMg}\{\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_4\text{R})(\text{C}_6\text{H}_5\text{R})\}(\text{tmp})_2]$  (**78**: AM = Na, R = H; **79**: AM = K, R = H; **80**: AM = Na, R = *para*-CH<sub>3</sub>), sind im Wesentlichen gleich (Abbildung 3). Das Mg-Atom besetzt die Koordinationsstelle des abgespaltenen H-Atoms in der Ringebene des Arens, wobei es (bei **78** und **80**) den  $(\mu\text{-tmp})\text{Na}(\text{tmeda})$ -Rest und den terminalen tmp-Liganden der ursprünglichen Base **75** behält. Na oder K ordnen sich nahezu senkrecht zu dieser Ebene an und wechselwirken so mit der  $\pi$ -Fläche. Interessanterweise stehen die Tolyllinge des Chromkomplexes **80** fast ekliptisch zueinander. DFT-Rechnungen ergeben, dass die Alkalimetall- $(\pi\text{-Aren})$ -Wechselwirkungen ein entscheidender Faktor für die *para*-Selektivität

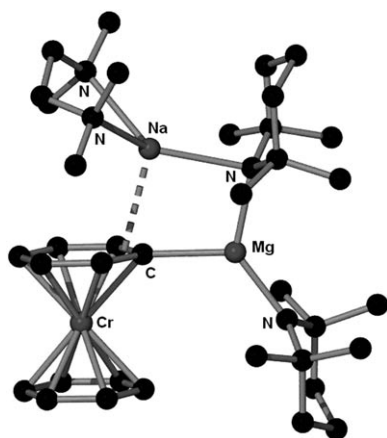
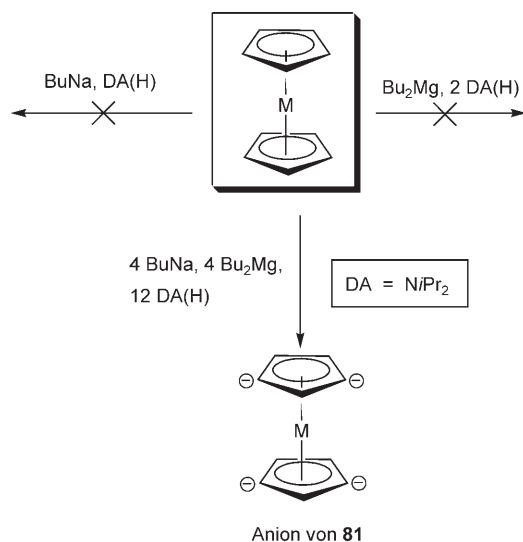


Abbildung 3. Molekülstruktur von 79.

der Magnesierung mit **80** sind.<sup>[80]</sup> Weshalb sich die Spezies **78–80** einer weiteren AMMM widersetzen und keine doppelten Deprotonierungen eingehen, bleibt ungeklärt. Eine doppelte Deprotonierung scheint zumindest sterisch machbar, sodass wohl elektronische Ursachen eine Rolle spielen.

Höhere Deprotonierungen gelingen dagegen leicht bei der AMMM von Metallocenen. Durch Umsetzung von Ferrocen, Ruthenocen und Osmocen mit der synergetischen Amidbase Natriummagnesiumtris(diisopropylamid) lässt sich so eine homologe Reihe der vierfach deprotonierten Metallocene  $[\{M(C_5H_3)_2\}Na_4Mg_4(da)_8]$  (**81**; M = Fe, Ru oder Os; da = *i*Pr<sub>2</sub>N) erhalten (Schema 29).<sup>[82,83]</sup> Diese Tetramagnesierung führt zu einer bemerkenswerten inversen Kronenstruktur mit einem 16-gliedrigen  $\{(NaNMgN)_4\}^{4+}$ -Wirt und einem eingeschlossenen Metallocen-Tetraanion  $[M(C_5H_3)_2]^{4-}$  (Abbildung 4), die in aromatischen Lösungsmitteln stabil ist.

Die vierfache Deprotonierung verläuft selektiv, und die Mg-Atome substituieren die H-Atome in 1-, 1'-, 3- und 3'-Position. Solche kontrollierten, regioselektiven Mehrfach-



Schema 29. Synergetische Tetradeprotonierung von Metallocenen der Gruppe 8 (M = Fe, Ru, Os).

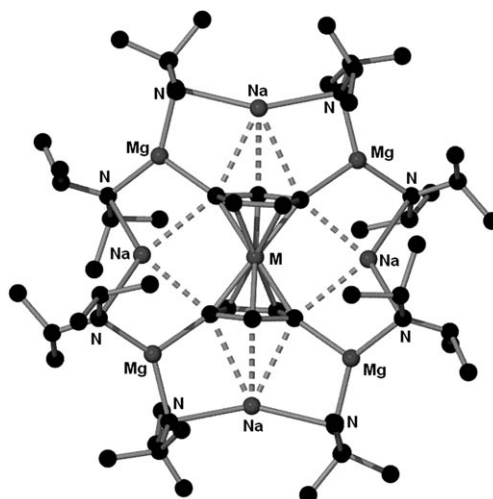
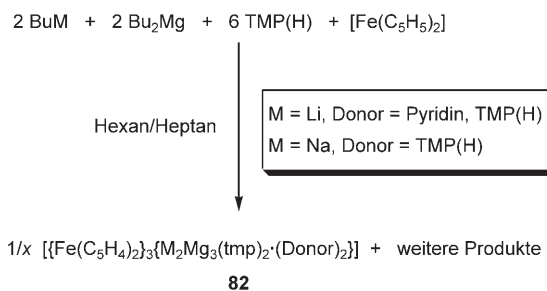


Abbildung 4. Molekülstruktur der inversen Metallocenyl-Kronenverbindungen **81**.

metallierungen von Metallocenen gelingen nicht mit üblichen metallorganischen Basen. Zum Beispiel beschränkt sich die Reaktivität von Organolithiumverbindungen auf Mono- und Dilithierungen. Auch herkömmliche Organomagnesiumbasen wie Grignard-Reagentien oder Dialkylmagnesium sind nicht in der Lage, eine direkte, geschweige denn vierfache Magnesierung von Metallocenen zu vermitteln – erst das zusätzliche Alkalimetallzentrum (Natrium) erzeugt den entscheidenden synergetischen Effekt (auch Natriumdiisopropylamid allein vermittelt keine Metallierung von Ferrocen), der letztlich die Mehrfachmagnesierung ermöglicht.

Mit der Base „NaMg(*n*Bu)(TMP)<sub>2</sub>“, die einen TMP- anstelle eines DA-Liganden als Amidkomponente enthält, verringert sich das Deprotonierungsvermögen so weit, dass nur noch zwei H-Atome vom Ferrocen abgespalten werden (in 1,1'-Position, entsprechend der üblichen Regioselektivität bei Dilithierungen).<sup>[84]</sup> Diese Umsetzung ist dennoch nützlich (Schema 30), denn man erhält die mehrkernigen Ferrocenophanbisamid-Komplexe der allgemeinen Formel  $[\{Fe(C_5H_4)_2\}_3\{M_2Mg_3(tmp)_2(Donor)_2\}]$  (**82**; mit M = Li, Donor = Pyridin oder TMP(H); M = Na, Donor = TMP(H); Abbildung 5). Die verringerte Basizität von „NaMg(*n*Bu)(TMP)<sub>2</sub>“ gegenüber „NaMg(DA)<sub>3</sub>“ hat vermutlich sterische Ursachen.

Das Alkalimetallion verstärkt aber nicht nur das Magnesierungsvermögen der synergetischen Base; es wird außerdem angenommen, dass es auch einen Einfluss auf die



Schema 30. Synergetische Synthese des dreikernigen Ferrocenophans **82**.

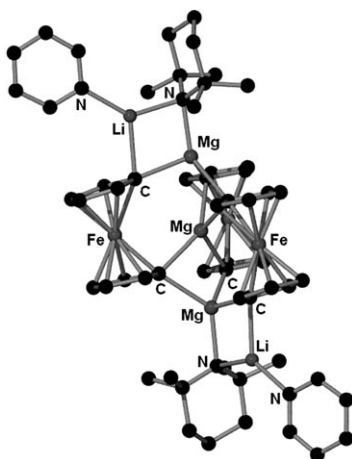


Abbildung 5. Molekülstruktur von **82** (mit M = Li, Donor = Pyridin).

Regioselektivität der Magnesierung hat. Ein eindrucksvolles Beispiel findet sich bei der in Schema 26 gezeigten Deprotonierung.<sup>[85]</sup> Während mit der Base NaMg(Bu)(TMP)<sub>2</sub> der 12-gliedrige Makrocyclus **74** gebildet wird, entsteht mit dem analogen Kaliumreagens KMg(Bu)(TMP)<sub>2</sub> ein 24-gliedriger Hexakaliumhexamagnesiumdodecaamid-Ring, der sechs einfach deprotonierte Aren-Anionen koordiniert; [K<sub>6</sub>Mg<sub>6</sub>(tmp)<sub>12</sub>(Aren-1H)<sub>6</sub>] (Aren = Benzol oder Toluol) ist die größte inverse Kronenverbindung, die bisher synthetisiert wurde (Abbildung 6).

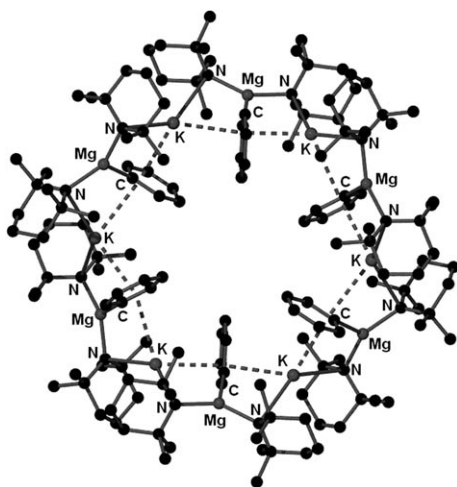


Abbildung 6. Molekülstruktur von [K<sub>6</sub>Mg<sub>6</sub>(tmp)<sub>12</sub>(Aren-1H)<sub>6</sub>].

Ähnlich wie in der Natriumverbindung werden die Arylanionen durch  $\sigma$ - und  $\pi$ -Wechselwirkungen mit den Mg- bzw. K-Atomen stabilisiert. Interessant ist, dass die Umsetzung mit dem Kaliumreagens nur zu einer einfachen Deprotonierung führt, während mit der Natriumbase eine zweifache Deprotonierung stattfindet. Dies widerspricht dem allgemeinen Befund, dass homometallische Organokaliumreagentien um Größenordnungen reaktiver sind als entsprechende Organonatriumreagentien. Abermals wird erkennbar, wie synerge-

tische Effekte normale Reaktivitätsabfolgen umkehren können.

Auch bezüglich der zweiwertigen Metallkomponenten kann es zu einer Umkehrung der Reaktivitätsabfolge kommen. So sind Zinkverbindungen gewöhnlich weniger reaktiv als Magnesiumverbindungen, jedoch bewirkt der 'at-Komplex „KZn(HMDS)<sub>3</sub>“ die leichte Deprotonierung von Toluol unter Bildung des Benzylprodukts [(KZn(hmlds)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>Ph))<sub>∞</sub>]<sup>[86]</sup> während der Magnesiumkomplex „KMg(HMDS)<sub>3</sub>“ unter den gleichen Bedingungen unreaktiv ist. Schon bei diesem ersten Beispiel einer AMMZ erkennen wir die ähnlichen  $\sigma$ - und  $\pi$ -Bindungsverhältnisse wie bei den AMMM-Produkten. Da allerdings die K...Phenyl-Wechselwirkungen nicht intra-, sondern intermolekular sind, bildet sich statt einer geschlossenen inversen Kronenverbindung eine offene Polymerkette (Abbildung 7). Die Deprotonierung ist das Resultat eines synergetischen Effekts, da weder KHMDS noch Zn(HMDS)<sub>2</sub> für sich allein in der Lage sind, Toluol zu deprotonieren.

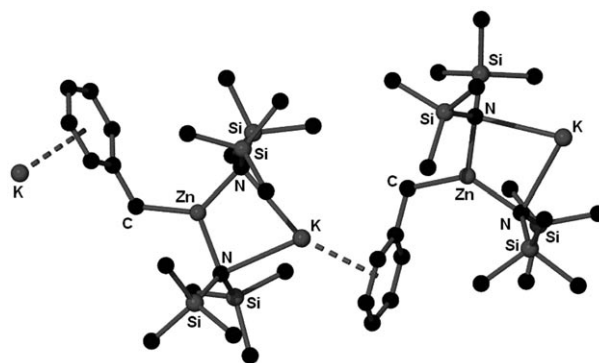
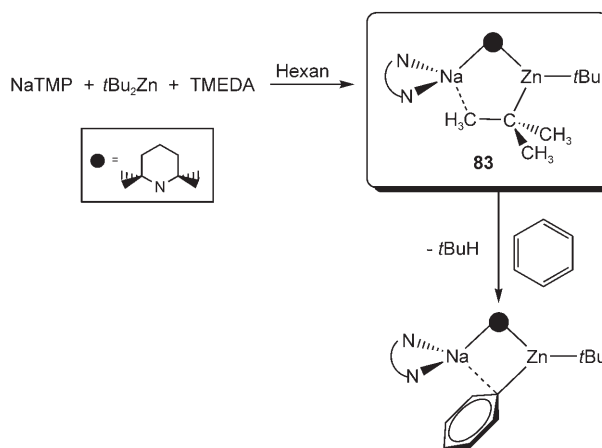


Abbildung 7. Ausschnitt aus der kontinuierlichen Kettenstruktur von [(KZn(hmlds)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>Ph))<sub>∞</sub>].

Ähnlich wie Toluol lässt sich auch Benzol durch AMMZ-Reaktionen zinkieren (sogar zweifach).<sup>[87,88]</sup> Bei dieser Reaktion (Schema 31) agiert das definierte TMP-Zinkat



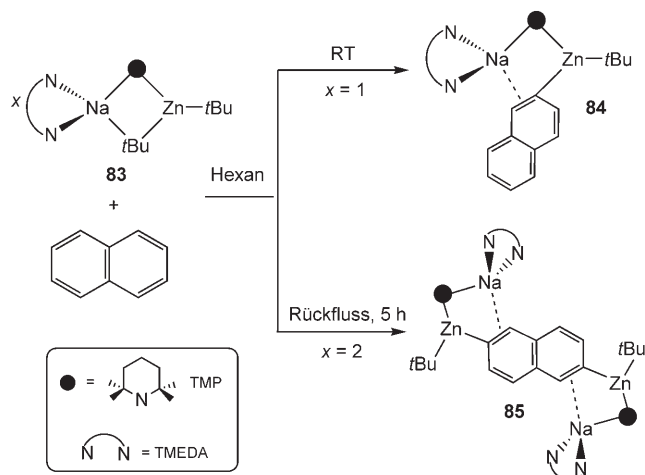
Schema 31. Synthese des Natrium-TMP-Zinkats **83** und Reaktion mit Benzol.



$[(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-}i\text{Bu})(\mu\text{-tmp})\text{Zn}(i\text{Bu})]$  (**83**) als Alkylbase – im Unterschied zum „ $\text{LiZnBu}_2(\text{TMP})$ “, das nach den oben erwähnten Studien von Kondo und Uchiyama als Amidobase wirkt.<sup>[55]</sup> Es könnte eine Rolle spielen, dass im ersten Fall apolares Hexan und im zweiten Fall polares THF als Lösungsmittel verwendet wurde; außerdem wurden unterschiedliche Substrate eingesetzt.

Da das  $\{(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-tmp})\text{Zn}(i\text{Bu})\}$ -Fragment der Zinkat-Base intakt bleibt, kann die AMMZ von Benzol als isomorphe Substitution eines  $i\text{Bu}$ -Liganden (mit starker  $\sigma$ -Bindung zum Zn und schwacher agostischer Wechselwirkung mit Na) durch einen Ph-Liganden (mit starker  $\sigma$ -Bindung zum Zn und schwacher  $\pi$ -Wechselwirkung mit Na) betrachtet werden. Ein augenfälliges Reaktivitätszentrum in **83** ist die schwache agostische  $\text{Na}\cdots\text{Me}(\text{CMe}_2)$ -Wechselwirkung, die beim Angriff einer Lewis-Base (oder, in diesem Fall genauer, eines  $\pi$ -Arens) am Na gespalten werden sollte, sodass sich der  $\text{NaNZnC}(\text{C})$ -Ring öffnet. Die Bildung größerer, aggregierter Strukturen, wie etwa beim Magnesiats **74**, ist hier nicht begünstigt, da das Na-Atom durch den chelatisierenden tmeda-Liganden elektronisch stabilisiert und sterisch abgeschirmt ist.

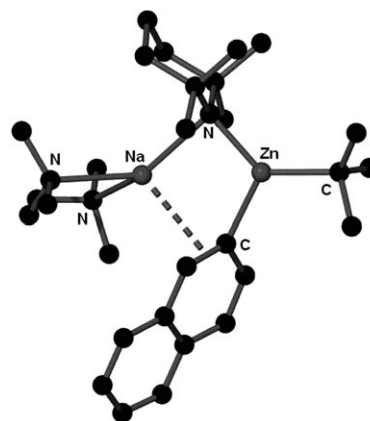
Auch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe lassen sich mit der Natriumzinkat-Base **83** umsetzen. So bildet beispielsweise Naphthalin zinkierte Derivate, die mithilfe üblicher Organozinkreagentien nicht zugänglich sind. Verlauf und Ergebnis dieser AMMZ-Reaktionen (Schema 32)<sup>[89]</sup> hängen stark von der Zusammensetzung der Re-



**Schema 32.** Regioselektive Monozinkierung und Dizinkierung von Naphthalin mit dem Metallierungsreagens **83**.

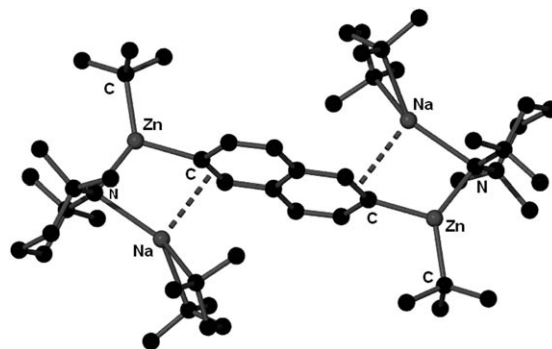
aktionsmischung ab. Bei einem Naphthalin/**83**-Verhältnis von 1:1 entsteht der monozinkierte Komplex  $[(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-}i\text{Bu})(\mu\text{-}2\text{-C}_{10}\text{H}_7)\text{Zn}(i\text{Bu})]$  (**84**), während bei einem 1:2-Verhältnis hauptsächlich der dizinkierte Komplex  $[(\text{tmeda})_2\text{Na}_2(\mu\text{-}2,6\text{-C}_{10}\text{H}_6)\text{Zn}_2(i\text{Bu})_2]$  (**85**) resultiert. Die Deprotonierungen verlaufen regioselektiv in 2-Position bzw. 2,6-Position, was einer verbesserten Synthesestrategie im Vergleich zu Metallierungen mit  $\text{BuLi}$ <sup>[3]</sup> oder der Superbase LIC-KOR<sup>[90]</sup> entspricht, die unselektiv Mischungen der 1- und 2-mono-substituierten Isomere sowie aller zehn möglichen disubsti-

tuieren Isomere ergeben. In Einklang damit, dass der Metallierungsprozess, der zur Bildung von **84** führt, eine AMMZ-Reaktion ist – und nicht etwa eine Natriumaddition –, nimmt das Zn-Atom im Produkt die Position des abgespaltenen 2-Protons ein und liegt in der Ebene des Naphthylrings, während das Na-Atom eine lange, schwache  $\eta^2$ -Wechselwirkung mit den 1- und 2-Positionen des Rings eingeht (Abbildung 8).



**Abbildung 8.** Molekülstruktur von **84**.

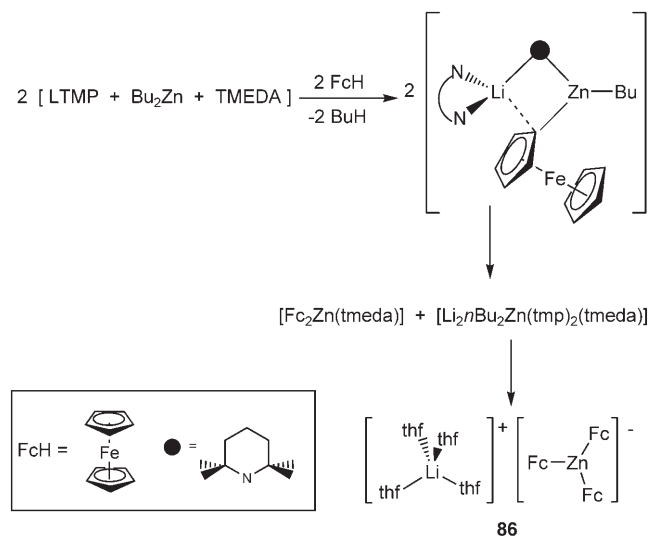
Die zentrosymmetrische Molekülstruktur von **85** (Abbildung 9) ähnelt weitgehend der von **84**, außer dass sich eine



**Abbildung 9.** Molekülstruktur von **85**.

zusätzliche kationische  $[(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-tmp})\text{Zn}(i\text{Bu})]^+$ -Einheit an der 6-Position befindet, von der das zweite Proton abgespalten wurde. Die Zentrosymmetrie entsteht dadurch, dass die beiden Reste transoide Positionen an entgegengesetzten Seiten des Naphthalinrings einnehmen, um so die sterischen Wechselwirkungen zu minimieren. Beide zinkierte Naphthalinstrukturen zeigen das nun schon bekannte Bindungsmuster mit einer  $\sigma$ -Bindung zwischen dem deprotonierten aromatischen Substrat und den Zinkatomen in der Ringebene und einer  $\pi$ -Bindung zu den Natriumatomen senkrecht dazu. Erneut verhindert der raumerfüllende tmeda-Ligand eine Aggregation zu einer inversen Kronenverbindung oder einer andersartigen supramolekularen Struktur.

Durch eine AMMZ-Reaktion gelang auch die erste direkte Zinkierung eines Metallocens (Schema 33).<sup>[91]</sup> In dieser Reaktion wird Ferrocen letztlich zum Tris(ferrocenyl)zinkat  $[\text{Li}(\text{thf})_4]^+ [\text{Fc}_3\text{Zn}]^-$  (**86**) umgewandelt ( $\text{Fc} = \text{C}_5\text{H}_5\text{FeC}_5\text{H}_4$ ).



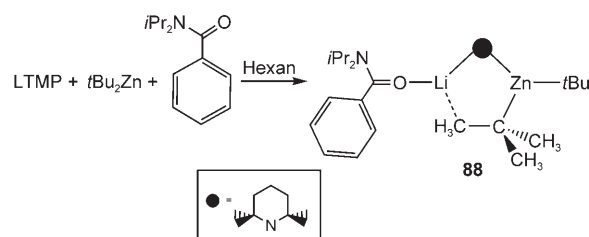
Schema 33. Synthese des Tris(ferrocenyl)zinkats **86**.

Die metallierende Deprotonierung ist in diesem Fall eine Lithiierung mit einem in situ erzeugten Gemisch aus LTMP,  $\text{Bu}_2\text{Zn}$  und TMEDA. Die Reaktion ist synergetisch, da weder LTMP noch  $\text{Bu}_2\text{Zn}$  für sich allein die Metallierung von Ferrocen bewirken, auch nicht in Gegenwart von TMEDA.

Ohne Ferrocen bildet das Gemisch (in Hexanlösung) in situ das kristalline Lithium-TMP-Zinkat  $[(\text{tmeda})\text{Li}(\mu\text{-}n\text{Bu})(\mu\text{-tmp})\text{Zn}(n\text{Bu})]$  (**87**). Nach Zusammensetzung und Struktur gehört **87** zur gleichen Familie wie **83** – mit Lithium statt Natrium, einem  $n\text{Bu}$ - statt einem  $t\text{Bu}$ -Liganden und einer langen, schwachen  $\text{Li}\cdots\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ - statt einer  $\text{Na}\cdots\text{CH}_3(\text{CMe}_2)$ -Wechselwirkung.

Analog zu den verwandten Magnesiaten, die in der AMMM eingesetzt werden, sollten die Natriumzinkatreagentien leistungsfähigere synergetische Basen sein als die Lithiumzinkatreagentien. Dies zeigt sich in den Reaktionen von **83** mit Ferrocen, die, je nach Zusammensetzung des Reaktionsgemischs, unter einfacher, zweifacher oder sogar vierfacher Deprotonierung verlaufen können.<sup>[92]</sup>

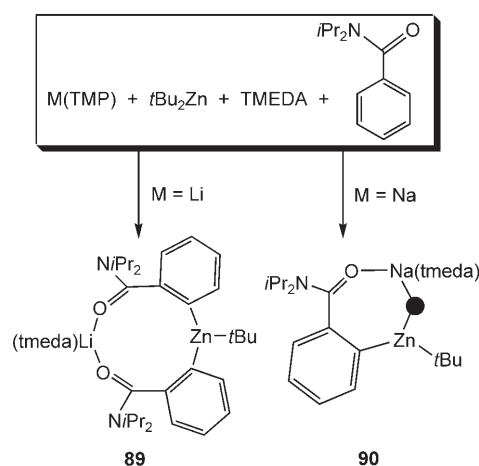
Wie bereits diskutiert wurde, sind Alkalimetallzinkate ausgezeichnete Reagentien zur gerichteten *ortho*-Metallierung (DoM; directed *ortho*-metalation) aromatischer Substrate. Für die gerichtete *ortho*-Zinkierung (DoZ) des tertiären aromatischen Amids *N,N*-Diisopropylbenzamid wurden Untersuchungen angestellt, die Aufschluss über die Strukturen vor und nach der Metallierung geben und dadurch Hinweise auf den Mechanismus liefern.<sup>[93,94]</sup> Vor der Metallierung liegt in Hexan eine synergetische Lithiumzinkatmischung aus LTMP und  $t\text{Bu}_2\text{Zn}$  vor, die mit dem Amid zum 1:1-Donor-Akzeptor-Komplex  $[(i\text{Pr})_2\text{NC}(\text{Ph})(=\text{O})]\text{Li}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-}t\text{Bu})\text{Zn}(t\text{Bu})]$  (**88**) reagiert (Schema 34). Der entscheidende Vorteil dieser lithiumvermittelten Zinkierung gegenüber herkömmlichen Lithiierungen besteht in der kinetischen



Schema 34. Synthese des Donor-Akzeptor-Komplexes **88**.

Stabilität des Reaktionsgemischs, sodass die Reaktion bei Raumtemperatur ausgeführt werden kann, ohne dass eine Deprotonierung stattfindet, während Organolithiumreagentien wie  $\text{BuLi}$  schon bei tieferen Temperaturen eine rasche *ortho*-Deprotonierung dieses Amids bewirken.

Die Struktur von **88** zeigt, dass das Benzamid zuerst an das Alkalimetall koordiniert (wie bei der herkömmlichen gerichteten *ortho*-Lithiierung), wobei eine kurze dative  $\text{Li}\cdots\text{O}$ -Bindung entsteht (und eine sehr viel schwächere agostische  $\text{Li}\cdots\text{Me}(\text{CMe}_2)$ -Brücke). In Gegenwart von TMEDA führt die gerichtete *ortho*-Lithiierung dann zum Bis(benzamid)-Derivat  $[(\text{tmeda})\text{Li}\{2\text{-}[1\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{iPr})_2]\text{C}_6\text{H}_4\}_2\text{Zn}(t\text{Bu})]$  (**89**; Schema 35). In diesem Fall fungiert das synergetische Lithi-



Schema 35. Unterschiedliche Ringstrukturen **89** und **90**, die durch Umsetzung von Lithium- bzw. Natrium-TMP-Zinkaten mit *N,N*-Diisopropylbenzamid entstehen.

um-TMP-Zinkat als Alkyl- und Amidobase zugleich; als Beiprodukte der *ortho*-Zinkierung entstehen demnach *tert*-Butan und TMPH. Ein weiterer Alkalimetalleffekt zeigt sich darin, dass das entsprechende Natrium-TMP-Zinkat **83** nur einen seiner Brønsted-basischen Arme ( $t\text{Bu}$ ) verwendet, sodass die *ortho*-Deprotonierung des Benzamids zum Bis(benzamid)-Derivat  $[(\text{tmeda})\text{Na}(\text{tmp})\{2\text{-}[1\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{iPr})_2]\text{C}_6\text{H}_4\}_2\text{Zn}(t\text{Bu})]$  (**90**; Schema 35) führt. Der TMP-Arm von **83** bleibt in der Struktur von **90** intakt. Trotz des im Grunde gleichen Verknüpfungsmusters  $[\text{O-Alkalimetall} \text{ und } (\text{ortho-C})\text{-Zn}]$  führt die gerichtete *ortho*-Zinkierung im einen Fall zu einem zehngliedrigen  $\text{Li}(\text{OCCC})_2\text{Zn}$ -Ring (**89**) und im anderen Fall zu einem siebengliedrigen  $\text{NaNZnCCCCO}$ -Ring (**90**; Abbildung 10).

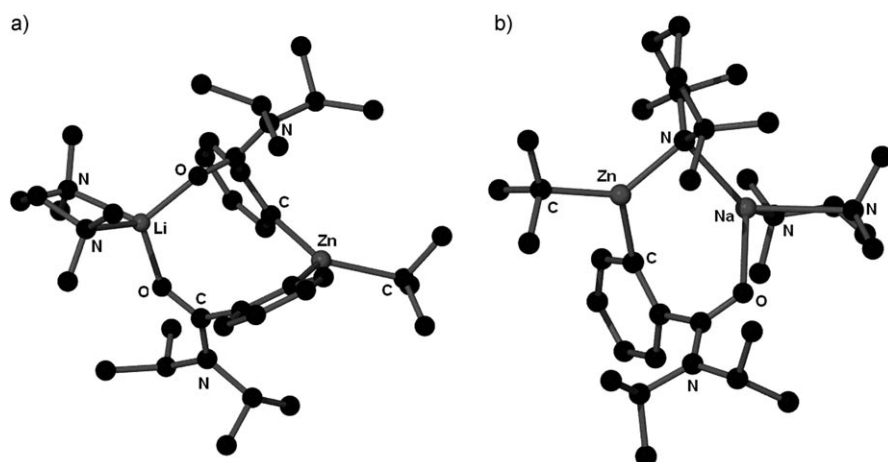


Abbildung 10. Molekülstrukturen von **89** (a) und **90** (b).

Dieser Vergleich zeigt erneut, wie aufschlussreich eine Isolierung und Charakterisierung der reaktiven Metallointermediate sein kann, denn elektrophile Abfangreaktionen hätten die Unterschiede in den Strukturen und Reaktivitäten (die aus stöchiometrischen Gründen eine Verwendung der Lithium- anstelle der Natriumbase nahelegen) weitestgehend verschleiert.

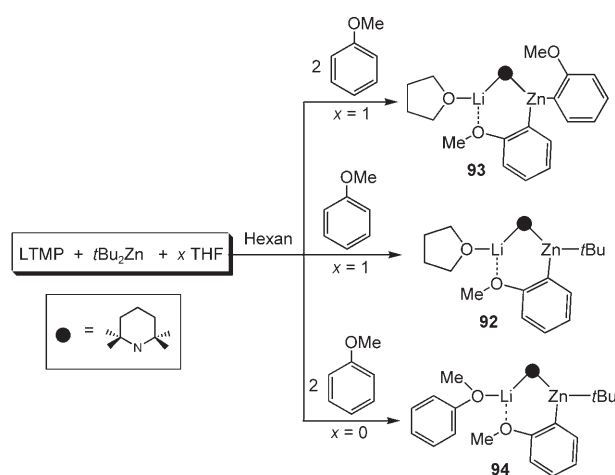
Ohne die Alkalimetallkomponente ist  $t\text{Bu}_2\text{Zn}$  nicht in der Lage, tertiäre aromatische Amide direkt zu zinkieren. Dies ist Beleg dafür, dass die beschriebenen DoZ-Anwendungen in die Kategorie synergetischer AMMZ-Reaktionen fallen.

Auch für die gerichtete *ortho*-Zinkierung von Anisol durch AMMZ-Reaktionen wurden strukturelle und mechanistische Informationen gesammelt.<sup>[95]</sup> Hierzu wurde Anisol mit dem strukturell definierten Lithium-TMP-Zinkat  $[(\text{thf})\text{Li}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-}t\text{Bu})\text{Zn}(t\text{Bu})]$  (**91**) als AMMZ-Reagens umgesetzt, wobei je nach Menge des Reagens entweder der Komplex  $[(\text{thf})\text{Li}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-}o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe})\text{Zn}(t\text{Bu})]$  (**92**) eines *ortho*-monodeprotonierten Anisolliganden (1 Äquiv. Reagens) oder der Komplex  $[(\text{thf})\text{Li}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-}o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe})\text{Zn}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe})]$  (**93**) zweier *ortho*-monodeprotonierter Anisolliganden (0.5 Äquiv.) entstanden (Schema 36). Da die TMP-Brücke in beiden Produktkomplexen erhalten bleibt, muss das Zinkat **91** als monobasisches bzw. dibasisches Alkyltransferreagens wirken. Dieses Verhalten unterscheidet sich gravierend von Berichten über die gerichtete *ortho*-Metallierung aromatischer und heteroaromatischer Substrate mit in situ präpariertem **91** (siehe Abschnitt 2.2), das in diesen Fällen ausschließlich als Amidobase (über das TMP) reagierte. Eine Ursache für dieses unterschiedliche Ligandentransferverhalten scheint in der Wahl des Lösungsmittels zu liegen (Hexan im ersteren Fall, THF im letzteren), was wiederum die breit variierbaren Eigenschaften des Lithium-TMP-Zinkats belegt.

Wenn eine THF-freie Hexanlösung von LTMP und  $t\text{Bu}_2\text{Zn}$  mit einem oder zwei Moläquivalenten Anisol umgesetzt wird (Schema 36), erhält man interessanterweise das Produkt  $[(\text{Ph}(\text{Me})\text{O})\text{Li}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-}o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe})\text{Zn}(t\text{Bu})]$  (**94**), das einen *ortho*-deprotonierten und einen neutralen (Lewis-basischen) Anisolliganden trägt. Die Tatsache, dass sich aus einer äquimolaren Reaktionsmischung von Anisol und Me-

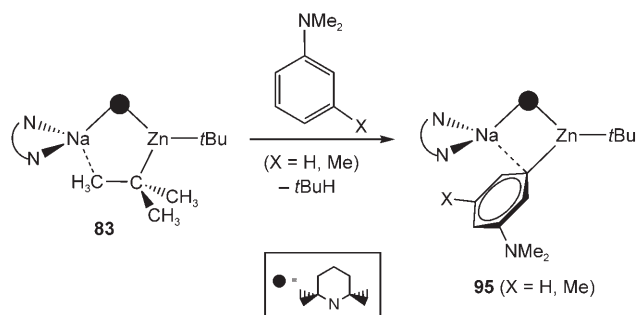
tallobasen dieser 2:1-Komplex bildet, weist darauf hin, dass die Metallierung von Anisol schneller abläuft als die Bildung des gemischtmetallischen Reagens, das in Abwesenheit von THF wahrscheinlich als „ $[(\text{Anisol})\text{Li}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-}t\text{Bu})\text{Zn}(t\text{Bu})]$ “ zu formulieren ist. Sobald sich dieses Intermediat gebildet hat, reagiert es sofort mit nichtkoordiniertem Anisol zu **94**.

Was speziell die gerichtete Metallierung betrifft, wurden die interessantesten Ergebnisse bei AMMZ-Reaktionen von Anilinderivaten beobachtet.<sup>[96]</sup> Das mit einem schwach *ortho*-dirigierenden Substituenten ausgestattete *N,N*-Dimethylanilin geht mit  $\text{PhLi}$ <sup>[97]</sup> und  $\text{BuLi}$ <sup>[98]</sup> *ortho*-Metallierungen ein, wobei im ersten Fall geringe Ausbeuten und



Schema 36. Stöchiometrische Reaktionen von Li-TMP-Zinkat mit Anisol.

im zweiten Fall hohe Ausbeuten resultieren. Im markanten Unterschied dazu lenkt das Natrium-TMP-Zinkat **83** die Deprotonierung in die *meta*-Position, und der kristalline Komplex  $[(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-Ar}^*)(\mu\text{-tmp})\text{Zn}(t\text{Bu})]$  (**95**;  $\text{Ar}^* = 3\text{-C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ ) wird isoliert. Die gleiche *meta*-Regioselektivität wurde auch bei der Reaktion von 3-Methyl-*N,N*-dimethylanilin mit **83** beobachtet (Schema 37). Mit herkömmlichen



Schema 37. *meta*-Metallierung von *N,N*-Dimethylanilinen mit dem Natrium-TMP-Zinkat **83**.

Alkylzinkreagentien ist es nicht möglich, tertiäre Aniline an beliebigen Ringpositionen zu zinkieren, sodass diese ungewöhnliche Zinkierung mit **83** einem synergetischen Prozess zuzuschreiben ist. In der Molekülstruktur von **95** (Abbildung 11) ersetzt das Zinkatom das *meta*-Wasserstoffatom fast

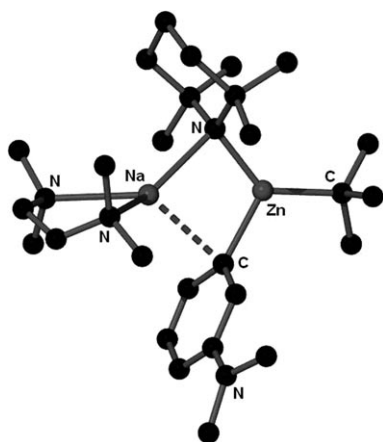


Abbildung 11. Molekülstruktur von **95**.

gleichwertig in der Ebene des Arylrings, während das Natriumatom annähernd orthogonal zur Ringebene steht und dabei schwache Wechselwirkungen mit dem *meta*-Kohlenstoffatom eingeht. Im metallierten Intermediat trägt das Zinkatom noch immer die  $\{(\mu\text{-tmp})\text{Na}(\text{tmeda})\}$ -Einheit und einen terminalen *i*Bu-Liganden, was darauf hinweist, dass **83** erneut als Alkylbase agiert (unter Abspaltung von *tert*-Butanol).

DFT-Rechnungen an Regioisomermodellen von **95**, die aus Deprotonierungen am Anilid in *ortho*-, *meta*-, *para*- oder an Methylpositionen resultieren, stützen den experimentellen Befund, dass das *meta*-Isomer die energetisch günstigste Struktur ist. Die Fähigkeit des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom zur Metallkoordination ist durch die elektronische Konjugation mit dem aromatischen  $\pi$ -System geschwächt, sodass es zu den elektrostatischen  $\text{Na}\cdots(\pi\text{-Ar}^*)$ -Wechselwirkungen kommen kann, die als ein entscheidender Faktor für die *meta*-Selektivität angesehen werden.

Der letzte Reaktionstyp in dieser Reihe ist die alkalimetallvermittelte Aluminiumierung (AMMA). Die Strukturchemie der Alkalimetallaluminat wurde über die Jahre ausführlich untersucht,<sup>[12]</sup> aber nur einen Bericht (aus dem Jahr 2006)<sup>[99]</sup> gewährt einen tieferen Einblick in die Strukturen von Alkalimetall-TMP-Aluminaten und den durch Deprotonierung organischer Substrate entstehenden Metallointermediaten. Demnach enthält das Natrium-TMP-Aluminat  $[(\text{tmeda})\text{Na}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-iBu})\text{Al}(\text{iBu})_2]$  (**96**), das durch einfaches Mischen der drei Bestandteile NaTMP,  $\text{iBu}_3\text{Al}$  und TMEDA synthetisiert wurde, einen planaren viergliedrigen NaCAIN-Ring mit einem gemischten Satz von verbrückenden *i*Bu- und tmp-Liganden sowie zwei terminalen *i*Bu-Liganden am Al und einem tmeda-Liganden am Na (Abbildung 12).

Abgesehen von der unterschiedlichen Wertigkeit von Al und Zn, die einen zusätzlichen anionischen Liganden am Al erforderlich macht (hier eine terminale *i*Bu-Gruppe), ist die

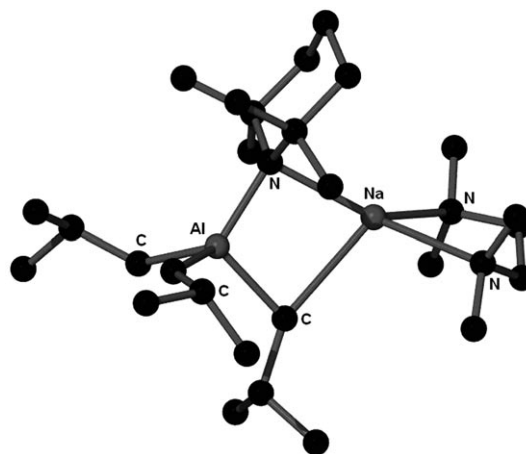
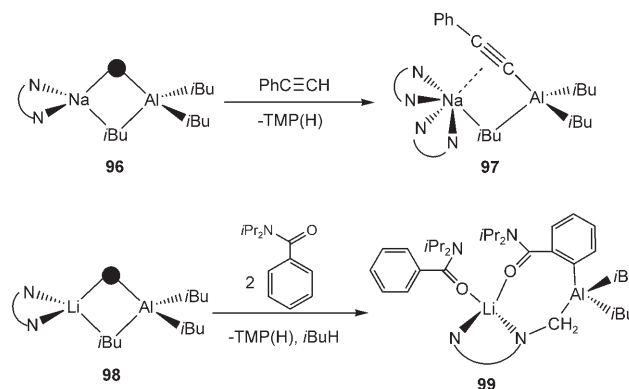


Abbildung 12. Molekülstruktur von **96**.

Struktur von **96** dem TMP-Zinkat **83** sehr ähnlich. Anscheinend überträgt sich dies aber nicht auf die Metallierungseigenschaften: Während **83** in Hexanlösung gewöhnlich als Alkylbase wirkt, reagiert **96** mit Phenylacetylen im gleichen Lösungsmittel unter Abspaltung von TMPH (statt *i*BuH) und bildet den Komplex  $[(\text{tmeda})_2\text{Na}(\mu\text{-iBu})(\mu\text{-C}\equiv\text{CPh})\text{Al}(\text{iBu})_2]$  (**97**), der in kristalliner Form isoliert wurde (Schema 38).



Schema 38. Synthese der Aluminate **97** und **99**.

Die Tatsache, dass das Natriumatom in **97** fest durch Donorgruppen umklammert wird (zwei tmeda-Liganden), könnte ein Grund für diese bevorzugte Wirkung als TMP-Base sein. Ein Merkmal der Molekülstruktur von **97** ist der auffällige Unterschied zwischen der fast linearen  $\text{C}\equiv\text{C-Al}$ - und der fast rechtwinkligen  $\text{C}\equiv\text{C-Na}$ -Gruppe. Diese Geometrien spiegeln die unterschiedlichen Bindungsverhältnisse wider, die uns schon bei den oben besprochenen Alkalimetallmagnesiaten und -zinkaten begegnet sind: Während das zweiwertige Metall (Mg oder Zn) bevorzugt  $\sigma$ -Bindungen eingeht, ist das Alkalimetall an Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen beteiligt.

In derselben Arbeit wurde berichtet, dass das entsprechende Lithium-TMP-Aluminat  $[(\text{tmeda})\text{Li}(\mu\text{-tmp})(\mu\text{-iBu})\text{Al}(\text{iBu})_2]$  (**98**), das in Form eines Öls vorliegt, gleichzeitig als Alkyl- und Amidobase in der Reaktion mit Diisopropyl-



benzamid agiert und den Heterodimetall-Heterotripleanion-Komplex  $[\{\text{PhC(=O)NiPr}_2\}\text{Li}\{2\text{-[1-C(=O)NiPr}_2\text{C}_6\text{H}_4\}\{\text{Me}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{N(Me)CH}_2\}\text{Al}i\text{Bu}_2\}]$  (**99**) bildet (Schema 38). Die Molekülstruktur von **99** (Abbildung 13) zeigt die kompli-

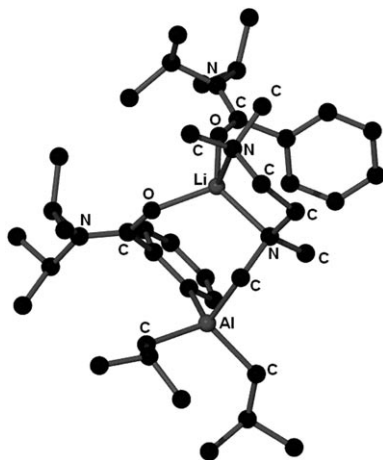


Abbildung 13. Molekülstruktur von **99**.

zierte Kombination eines *ortho*-deprotonierten Benzamidliganden (Beleg für eine gerichtete *ortho*-Aluminierung), eines an einer Methylgruppe deprotonierten tmEDA-Liganden und eines neutralen Benzamidliganden mit O-Li-Koordination. Das herausragende Merkmal dieser Struktur ist der unregelmäßige elfgliedrige (LiNCNCAICCCO)-Ring.

$i\text{Bu}_3\text{Al}$  ist für sich allein genommen eine zu schwache Base, um ein tertiäres aromatisches Amid oder TMEDA zu deprotonieren, weshalb die beiden oben beschriebenen Deprotonierungen synergetischen Ursprungs sein müssen. Es scheint, dass das wechselwirkende Li die am Al gebundenen TMP- und  $i\text{Bu}$ -Basen aktiviert. Diese Arbeit belegt auch, dass normale Reaktivitätsmuster in AMMA-Reaktionen umgekehrt sein können, denn obwohl *N,N*-Diisopropylbenzamid deutlich acider ist als TMEDA, ist die Deprotonierung von TMEDA gegenüber der Deprotonierung eines zweiten Benzamidmoleküls bevorzugt.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Alkyl-Lithiumverbindungen und Modifikationen davon (z.B. TMEDA-aktivierte Komplexe und durch *tert*-Butoxid komplexierte LIC-KOR-Superbasen) sowie auch Lithiumamide sind in der Synthesechemie bislang die besten Reagentien für deprotonierende Metallierungen (Lithierungen). Dieser Aufsatz hat anhand zahlreicher Beispiele aufgezeigt, dass neue metallorganische  $\sigma$ -Komplexe, die ein Alkalimetall mit Magnesium, Zink oder Aluminium kombinieren, zusätzliche Möglichkeiten für Anwendungen metallierender Reagentien in der Synthese bieten. Darüber hinaus lassen diese Mg-H-, Zn-H- und Al-H-Austauschreaktionen oft mildere Reaktionsbedingungen zu, die mit einer größeren Bandbreite von funktionellen Gruppen und Heteroarenen verträglich sind. Damit ergeben sich neue Perspektiven für

die Synthese- und Strukturchemie. Gewöhnlich zeigen die  $\sigma$ -Reagentien eine synergetische Wirkung, die homometallischen Magnesium-, Zink- oder Aluminiumverbindungen nicht zu Eigen ist, sodass man folgerichtig von alkalimetallvermittelten Magnesierungen, Zinkierungen oder Aluminierungen spricht. Oft zeichnen sich diese Umsetzungen durch ungewöhnliche Regioselektivitäten und/oder das Auftreten von Mehrfachdeprotonierungen aus. Die metallierten organischen Substrate – die als Intermediate vor der gewöhnlich folgenden Abfangreaktion mit einem Elektrophil entstehen – bilden oft besondere Strukturen, z.B. inverse Kronenverbindungen und andere Arten von supramolekularen Architekturen.

Dank eines frei wählbaren Metallzentrums (der aktiven Metallierungsquelle: Magnesium, Zink oder Aluminium), eines frei wählbaren Alkalimetalls (mit reaktionsvermittelnder Wirkung) sowie frei wählbarer Liganden (Amid, Alkyl usw.) und Coliganden (tmEDA, thf, Amine, Ether usw.) sind die Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Reagentien enorm, sodass alkalimetallvermittelte Metallierungen zukünftig eine große Rolle in der organischen Synthese spielen dürften.

*Wir danken allen unseren Mitarbeitern, die zur Entwicklung dieser faszinierenden Chemie beigetragen haben.*

Eingegangen am 25. Oktober 2006  
Online veröffentlicht am 20. April 2007

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim


- [1] P. Schorigin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 2723–2728; P. Schorigin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1938–1942.
- [2] R. A. Finnegan, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 429–433.
- [3] H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109–112.
- [4] G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1197–1218.
- [5] a) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, *26*, 1–360; b) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; d) T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360.
- [6] C. J. Upton, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1094–1098.
- [7] a) T. D. Krizan, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155–6157; b) S. Caron, J. M. Hawkins, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054–2055.
- [8] P. E. Eaton, C.-H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016–8018.
- [9] a) K. P. Klein, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1479–1483; b) D. A. Shirley, C. F. Cheng, *J. Organomet. Chem.* **1969**, *20*, 251–252.
- [10] a) M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627–1634; b) M. Schlosser, J. H. Choi, S. Takagishi, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5633–5648; c) G. Katsoulos, S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1991**, 731–732.
- [11] a) G. Wittig, F. J. Meyer, G. Lange, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571, 167–201; b) G. Wittig, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 65–71.
- [12] E. Weiss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1565–1587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501–1523.
- [13] a) H. G. Richey Jr., B. A. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4672–4674; b) H. Tang, M. Parvez, H. G. Richey, Jr., *Organometallics* **2000**, *19*, 4810–4819; c) A. D. Pajerski, E. P. Squiller, M. Parvez, R. R. Whittle, H. G. Richey, Jr., *Organometallics* **2005**, *24*, 809–814.

- [14] a) P. R. Markies, T. Nomoto, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1143–1144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1084–1086; b) P. R. Markies, T. Nomoto, G. Schat, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Organometallics* **1991**, *10*, 3826–3837.
- [15] A. D. Pajerski, J. E. Chubb, R. M. Fabicon, H. G. Richey, Jr., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2231–2235.
- [16] a) G. E. Coates, J. A. Heslop, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 514–518; b) D. Thoenes, E. Weiss, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3726–3731; c) T. Greiser, J. Kopf, D. Thoenes, E. Weiss, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 209–213; d) B. Schubert, E. Weiss, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 366–375.
- [17] a) C. W. Kamienski, J. F. Eastham, US Patent 3766280, **1973** [*Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 146643]; b) C. W. Kamienski, J. F. Eastham, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1116–1121; c) N. H. Buttrus, C. Eaborn, M. N. A. El-Kheli, P. B. Hitchcock, J. D. Smith, A. C. Sullivan, K. Tavakkoli, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 381–391.
- [18] Die Synthese von Lithiummagnesiaten durch Reduktion von Dialkylmagnesium mit Lithium wurde ebenfalls beschrieben: D. B. Malpass, J. F. Eastham, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3718–3723.
- [19] Frühe Anwendungen von Magnesiaten in der organischen Synthese: a) E. C. Ashby, L.-C. Chao, J. Laemmle, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3258–3263; b) C. W. Kamienski, J. F. Eastham, US Patent 3847883, **1974** [*Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 58590]; c) H. G. Richey, Jr., J. Farkas, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 275–278; d) H. L. Hsieh, I. W. Wang, *Macromolecules* **1986**, *19*, 299–304.
- [20] a) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594–2596; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481–2483; b) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9601–9605; c) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333–4339; d) T. Iida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841–4844; e) G. L. Thomas, M. Laddow, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1679–1681; f) J. Xu, N. Jain, Z. Sui, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6399–6402.
- [21] K. Fukuhara, Y. Takayama, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6884–6885.
- [22] S. Ito, T. Kubo, N. Morita, Y. Matsui, T. Watanabe, A. Ohta, K. Fujimori, T. Murafuji, Y. Sigihara, A. Tajiri, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2891–2894.
- [23] a) F. D. Therkelsen, M. Rottlander, N. Thorup, E. B. Pedersen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1991–1994; b) F. Buron, N. Plé, A. Turck, F. Marsais, *Synlett* **2006**, 1586–1588.
- [24] S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8629–8640.
- [25] M. Kodama, Y. Matsuki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3065–3068.
- [26] a) J.-F. Biellmann, J.-B. Ducep, *Org. React.* **1982**, *27*, 1–344; b) J. A. Marshall, R. C. Andrews, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1602–1606.
- [27] a) M. Yasuda, M. Ide, Y. Matsumoto, M. Nakata, *Synlett* **1997**, 899–902; b) M. Yasuda, M. Ide, Y. Matsumoto, M. Nakata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1417–1429.
- [28] a) M. Ide, M. Yasuda, M. Nakata, *Synlett* **1998**, 936–938; b) M. Ide, M. Nakata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2491–2499.
- [29] T. Ichige, S. Kamimura, K. Mayumi, Y. Sakamoto, S. Terashita, E. Ohteki, N. Kanoh, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1263–1267.
- [30] H. J. Reich, W. H. Sikorski, B. Ö. Gudmundsson, R. R. Dykstra, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4035–4036.
- [31] G. Castaldi, G. Borsotti, Eur. Patent 491326A2, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 150667].
- [32] M. Schlosser, F. Mongin, J. Porwisiak, W. Dmowski, H. H. Büker, N. M. M. Nibbering, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1281–1286.
- [33] H. G. Richey, Jr., J. Farkas, Jr., *Organometallics* **1990**, *9*, 1778–1784.
- [34] H. Awad, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697–6701.
- [35] H. Awad, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873–7877.
- [36] a) G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187–304; b) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059–4090.
- [37] O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4779–4784.
- [38] F. Mongin, A. Bucher, J. P. Bazureau, O. Bayh, H. Awad, F. Trécourt, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7989–7992.
- [39] O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, L. Bischoff, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190–5196.
- [40] a) R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533–546; b) E. Crowe, F. Hossner, M. J. Hughes, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8889–8900; c) C. Hilf, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, G. Boche, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1213–1221.
- [41] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396–3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336; b) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 543–545; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215–4217.
- [42] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 511–515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958–2961.
- [43] J. A. Wanklyn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *107*, 125.
- [44] Übersicht über neuere Entwicklungen in der Synthese- und Strukturchemie von Lithiumzinkaten: A. E. H. Wheatley, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 435–443.
- [45] D. T. Hurd, *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 711–713.
- [46] a) E. Weiss, R. Wolfrum, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 35–40; b) E. Weiss, H. Plass, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 21–31.
- [47] T. A. Mobley, S. Berger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3256–3258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3070–3072.
- [48] a) M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733–8734; b) M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4934–4946; c) M. Uchiyama, Y. Kondo, T. Miura, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12372–12373; d) S. Nakamura, M. Uchiyama, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11146–11147.
- [49] a) T. Harada, D. Hara, K. Hattori, A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3821–3824; b) T. Harada, T. Katsuhira, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5805–5807; c) T. Harada, T. Katsuhira, D. Hara, Y. Kotani, K. Maejima, R. Kaji, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4897–4907; d) T. Harada, T. Katsuhira, K. Hattori, A. Oku, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7987–8002.
- [50] a) T. Harada, K. Hattori, T. Katsuhira, A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6035–6038; b) T. Harada, T. Katsuhira, K. Hattori, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2958–2965.
- [51] a) Y. Kondo, N. Takazawa, C. Yamazaki, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717–4718; b) Y. Kondo, M. Fujinami, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 799–800; c) T. Harada, T. Kaneko, T. Fujiwara, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8966–8967; d) T. Harada, T. Kaneko, T. Fujiwara, A. Oku, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9317–9332; e) Y. Kondo, T. Komine, M. Fujinami, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 123–126; f) T. Harada, M. Chiba, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8210–8213; g) M. Uchiyama, T. Miyoshi, Y. Kajihara, T. Sakamoto, Y. Otani, T. Ohwada, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514–8515; h) M. Uchiyama, T. Furuyama, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8404–8405. Alkalimetallzinkate können in Iod-

- Zink-Austauschreaktionen auch katalytisch wirken: i) F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1032–1036; b) R. A. Kjonas, R. K. Hoffer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4133–4135; c) H.-O. Fröhlich, B. Kosan, B. Müller, W. Hiller, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *441*, 177–184; d) M. Westerhausen, B. Rademacher, W. Schwarz, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1993**, *619*, 675–689; e) H.-O. Fröhlich, B. Kosan, B. Undeutsch, H. Görls, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *472*, 1–14; f) R. Wyrwa, H.-O. Fröhlich, *Organometallics* **1996**, *15*, 2833–2835; g) E. Rijnberg, J. T. B. H. Jastrzebski, J. Boersma, H. Kooijman, N. Veldman, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1997**, *16*, 2239–2245; h) M. Westerhausen, M. Wieneke, W. Ponikwar, H. Nöth, W. Schwarz, *Organometallics* **1998**, *17*, 1438–1441.
- [54] a) T. Katsuhira, T. Harada, K. Maejima, A. Osada, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6166–6168; b) T. Harada, T. Katsuhira, A. Osada, K. Iwazaki, K. Maejima, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11377–11390.
- [55] a) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539–3540; b) M. Uchiyama, Y. Matsumoto, D. Nobuto, T. Furuyama, K. Yamaguchi, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748–8750.
- [56] Zur palladiumkatalysierten Kreuzkupplung mit Organozinkaten: a) D. R. Gauthier, Jr., R. H. Szumigala, Jr., P. G. Dormer, J. D. Armstrong III, R. P. Volante, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 375–378; b) D. R. Gauthier, Jr., J. Limanto, P. N. Devine, R. A. Desmond, R. H. Szumigala, Jr., B. S. Foster, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5938–5945.
- [57] T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2001**, 2450–2451.
- [58] P. F. H. Schwab, F. Fleischer, J. Michl, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 443–449.
- [59] a) M. Uchiyama, Jpn. Patent JP 2004010583A2 20040115, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 93777]; b) M. Uchiyama, Jpn. Patent JP 2004010584A2 20040115, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 93778]; c) M. Uchiyama, Jpn. Patent JP 2004010585A2 20040115, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 93791].
- [60] a) R. W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, New York, **1967**; b) T. L. Gilchrist in *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1983**, Kap. 11; c) H. Hart in *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups, Supplement C2* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1994**, Kap. 18.
- [61] a) T. Mole, E. A. Jeffrey, *Organoaluminum Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1972**; b) S. Hashimoto, Y. S. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *2615*–2616; c) E. Negishi, *J. Organomet. Chem. Libr.* **1976**, *1*, 93–125.
- [62] J. Boor, *Ziegler–Natta Catalysts and Polymerizations*, Academic Press, New York, **1979**.
- [63] a) S. Saito, *Aluminum in Organic Synthesis in Main Group Metals in Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: H. Yamamoto, K. Oshima), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 6, zit. Lit.; b) M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313–1317; c) L. C. Wieland, H. Deng, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453–15456.
- [64] a) W. Nagata, M. Yoshioka, S. Hirai, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4635–4643; b) E. Y.-X. Chen, M. J. Cooney, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7150–7151; c) K. Maruoka, H. Sano, K. Shinoda, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1987**, *73*–76; d) G. W. Kabalka, R. J. Newton, Jr., *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, 65–69.
- [65] a) B. Liang, T. Novak, Z. Tan, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2770–2771; b) T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838–2839.
- [66] A. Yasuda, S. Tanaka, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6513–6514.
- [67] K. Maruoka, M. Oishi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7638–7639.
- [68] J. J. Eisch in *Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 6* (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, Kap. 6, zit. Lit.
- [69] a) D. E. Van Horn, E. i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4654–4672; b) J. J. Eisch in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 3.
- [70] a) M. Uchiyama, H. Naka, Y. Matsumoto, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526–10527; b) H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatley, M. McPartlin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921–1930.
- [71] R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2001**, 1049–1056.
- [72] R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, *25*, 1060–1075.
- [73] K. J. Drewette, K. W. Henderson, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, R. B. Rowlings, *Chem. Commun.* **2002**, 1176–1177.
- [74] D. J. Gallagher, K. W. Henderson, A. R. Kennedy, C. T. O'Hara, R. E. Mulvey, R. B. Rowlings, *Chem. Commun.* **2002**, 376–377.
- [75] D. R. Armstrong, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, R. B. Rowlings, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 231–233; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 131–133.
- [76] E. Hevia, D. J. Gallagher, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, C. Talmard, *Chem. Commun.* **2004**, 2422–2423.
- [77] P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, C. Talmard, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3525–3528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3459–3462.
- [78] D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, C. Talmard, *Chem. Commun.* **2006**, 417–419.
- [79] E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, D. C. Sherrington, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 70–74; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 68–72.
- [80] P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, *25*, 2415–2418.
- [81] C. Elschenbroich, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 157–163.
- [82] W. Clegg, K. W. Henderson, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, R. B. Rowlings, D. M. Tooke, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4020–4023; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3902–3905.
- [83] P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, W. Clegg, C. J. Gilfillan, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, J. A. Parkinson, D. M. Tooke, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11612–11620.
- [84] K. W. Henderson, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, R. B. Rowlings, *Chem. Commun.* **2001**, 1678–1679.
- [85] P. C. Andrews, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. L. Raston, B. A. Roberts, R. B. Rowlings, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2036–2038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1960–1962.
- [86] W. Clegg, G. C. Forbes, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, S. T. Liddle, *Chem. Commun.* **2003**, 406–407.
- [87] P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, H. R. L. Barley, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6184–6185.
- [88] D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, D. V. Graham, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [89] W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6698–6700; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6548–6550.
- [90] E. Baston, R. Maggi, K. Friedrich, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3985–3989.
- [91] H. R. L. Barley, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6172–6175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6018–6021.



- [92] W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [93] W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2430–2434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2370–2374.
- [94] W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2434–2437; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374–2377.
- [95] W. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7434–7435.
- [96] D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3859–3862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3775–3778.
- [97] G. Wittig, H. Merkle, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 1491–1500.
- [98] A. R. Lepley, W. A. Khan, A. B. Giumanini, A. G. Giumanini, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2047–2051.
- [99] J. Garcia-Álvarez, D. V. Graham, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, S. Weatherstone, *Chem. Commun.* **2006**, 3208–3210.



**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

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

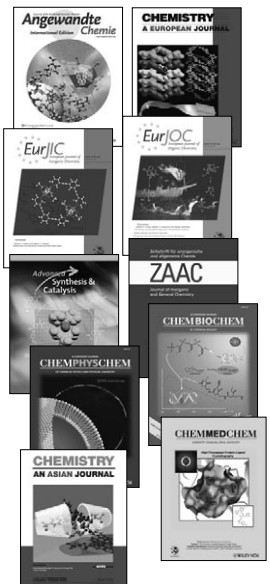
USER NAME:  PASSWORD:

☐ Remember Me

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

## Manage your access easily with “MY PROFILE”

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.




### Easy Access

- Save Titles, Articles & Queries for quick access
- Set up roaming access to access content outside of your institutions network
- Get free online sample copies
- Get free online trial subscriptions
- View a complete list of your subscriptions and accessible products

### Enhanced Tools

- Receive E-Mail Alerts when new content is available
- Purchase Article Select Tokens online
- Purchase individual articles online with Pay-Per-View

**www.interscience.wiley.com**



**WILEY InterScience®**  
DISCOVER SOMETHING GREAT