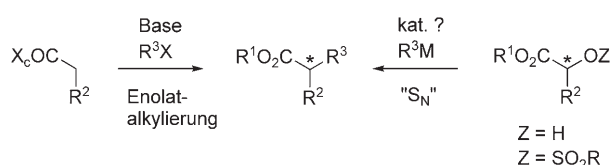


Synthesemethoden

Zink-katalysierte enantiospezifische sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplung von α -Hydroxyestertriflaten mit Grignard-Reagentien**

Christopher Studte und Bernhard Breit*

Gerüstaufbauende Reaktionen, die hoch selektiv verlaufen, gehören zu den wertvollsten Transformationen in der organischen Synthese.^[1] Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Alkylierung von Ester- oder Amidonolaten, deren absolute Konfiguration mithilfe eines chiralen Auxiliars oder einer stöchiometrischen Menge an chiraler Base gesteuert wird.^[2–5] Man könnte auch von α -Hydroxyestern ausgehen (Schema 1), die in großer Zahl und in enantiomerenreiner



Schema 1. Synthese enantiomerenreiner α -Alkylester.

Form direkt aus dem chiralen Pool verfügbar sind oder aus α -Aminosäuren oder enzymatisch gewonnenen Cyanhydrinen hergestellt werden können.^[6] Die Umwandlung der Hydroxyfunktion in eine Abgangsgruppe mit anschließender sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplung mit einem metallorganischen Nucleophil könnte somit einen attraktiven Zugang zu α -chiralen Alkylestern bieten, wenn es gelänge, die Reaktion mit hoher Selektivität auszuführen.

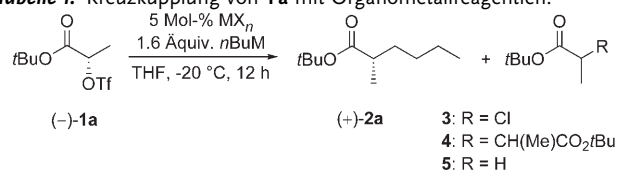
Bisher bekannte Kreuzkupplungen mit stereogenen sekundären Elektrophilen verlaufen jedoch meist unter Verlust der Stereoinformation.^[7–14] Eine Lösung dieses Problems ist die Verwendung von racemischen Substraten in Verbindung mit einem chiralen Nickel-Katalysator, der hohe Enantioselektivitäten ergibt.^[15,16] Nach unserer Kenntnis gelang die stereoselektive sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplung von α -Hydroxyestern bisher nur mit stöchiometrischen Mengen an Übergangsmetallsalzen, z. B. Cupraten.^[17,18] Die Reaktion verlief zwar unter

vollständiger Inversion der Konfiguration, die Ausbeuten waren aber niedrig infolge elektronentransferinduzierter Nebenreaktionen.

Um eine verbesserte und allgemein anwendbare Methode zur Synthese optisch aktiver α -Alkylcarbonylverbindungen im großen Maßstab und unter milden Bedingungen zu entwickeln, untersuchten wir die Reaktion verschiedener Organometallreagentien mit sekundären Alkylelektrophilen. Wir berichten hier über die Entwicklung einer Zink-katalysierten Kreuzkupplung von α -Hydroxyestertriflaten mit Grignard-Reagentien.

Erste Untersuchungen der Reaktion zwischen dem aus Milchsäure hergestellten Triflat **1a**^[19] und einem Grignard-Reagens ohne Katalysator ergaben das Kupplungsprodukt **2a** in niedriger Ausbeute aufgrund konkurrierender Nebenreaktionen wie der Bildung des Chlorids **3** (Tabelle 1, Nr. 1). Die Zugabe eines Eisen-Katalysators führte zur Bildung des

Tabelle 1: Kreuzkupplung von **1a** mit Organometallreagentien.



Nr.	kat. MX_n	nBu -M	2a [%] ^[a]	Umsatz [%] ^[b]
1	–	$nBuMgCl$	46	62
2	$[Fe(acac)_3]$	$nBuMgCl$	0	> 99
3	Li_2CuCl_4	$nBuMgCl$	56	> 99
4	$ZnCl_2$	$nBuMgCl$	> 99	> 99
5	$ZnCl_2$	$nBuMgBr$	11	> 99
6	$ZnCl_2$	$nBuLi$	0	> 99

[a] Ausbeute laut GC (interner Standard). [b] Mit 1H -NMR-Spektroskopie bestimmt.

Homokupplungsprodukts **4** (Nr. 2), während die Anwesenheit eines Kupfersalzes^[20] nur eine leicht verbesserte Ausbeute ergab, begleitet von der Reduktion des Triflats zum Ester **5** (Nr. 3). Durch die Zugabe einer katalytischen Menge an $ZnCl_2$ konnte **2a** dagegen in quantitativer Ausbeute und unter vollständiger Inversion der Konfiguration erhalten werden (Nr. 4).^[21,22] Wenn $nBuMgBr$ anstelle des entsprechenden Chlorids eingesetzt wurde, resultierten nur geringe Ausbeuten (Nr. 5). Die Verwendung von Magnesiumsalzen erwies sich als entscheidend für den erfolgreichen Verlauf der Reaktion (Nr. 6).

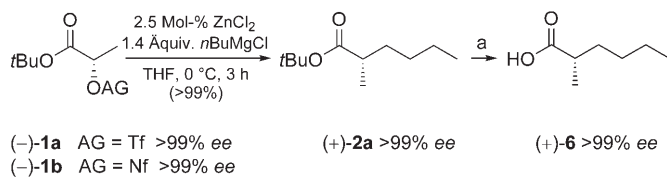
Die Optimierung der Reaktionsparameter führte zu einer Kreuzkupplung von Triflat **1a** oder Nonafat **1b** mit 1.4 Äquivalenten eines Chlormagnesiumreagens in Gegen-

[*] C. Studte, Prof. Dr. B. Breit
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8715
E-Mail: bernhard.breit@chemie.uni-freiburg.de

[**] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie, das Internationale Graduiertenkolleg „Catalysts and Catalytic Reactions for Organic Synthesis“ (GRK 1038) der DFG und die Krupp-Stiftung (Alfried-Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer für B.B.) unterstützt. Wir danken DSM für Chemikalienspenden, Dr. J. Wörth und G. Fehrenbach für analytische und S. Munding für technische Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200800733> zu finden.

wart von 2.5 Mol-% des Zink-Katalysators bei 0°C, die das Substitutionsprodukt nach 3 h in quantitativer Ausbeute ergab (Schema 2). Mit kleineren Mengen des Grignard-



Schema 2. Bestimmung der Absolutkonfiguration von **2a**. a) TFA (Trifluoressigsäure), CH₂Cl₂, RT, > 99%.

Reagens oder von ZnCl₂ wurde die Bildung geringer Mengen des Chlorids **3** beobachtet (Tabelle 2, Nr. 1 und 4). Die Absolutkonfiguration von **2a** wurde durch Überführung in die literaturbekannte Carbonsäure **6** bestimmt (die ein wichtiger

Tabelle 2: Optimierung der Reaktionsparameter der Kreuzkupplung von **1a** mit *n*BuMgCl.

Nr.	<i>n</i> BuMgCl	ZnCl ₂ [Mol-%]	2a [%] ^[a]	3 [%]
1	1.1 Äquiv.	5.0	98	2
2	1.4 Äquiv.	5.0	> 99	–
3	1.4 Äquiv.	2.5	> 99	–
4	1.4 Äquiv.	1.0	96	4

[a] Quantitativer Umsatz, Verhältnis mit ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Baustein des hoch wirksamen Süßstoffs NC-00637 ist).^[23] Demnach verläuft die Reaktion glatt unter Inversion der Konfiguration.

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde die Umsetzung von **1a** mit unterschiedlichen Organomagnesium-Nucleophilen untersucht, um die allgemeine Verwendbarkeit der neu entwickelten Kreuzkupplung zu überprüfen (Tabelle 3). So erwiesen sich nicht nur primäre (Nr. 1, 3, 4, 7 und 8), sondern auch sekundäre acyclische (Nr. 2 und 5), sekundäre cyclische (Nr. 6) und funktionalisierte Grignard-Reagentien (Nr. 9–11) als geeignete Kupplungspartner, die die jeweiligen Zielverbindungen **2a–k** in ausgezeichneten Ausbeuten und mit vollständiger Inversion der Konfiguration ergaben.

Es konnte somit gezeigt werden, dass **1a** mit einer Vielzahl an Chlormagnesiumreagentien enantiospezifisch und unter milden Bedingungen gekuppelt werden kann.^[24] Die allgemeine Verwendbarkeit dieser Kreuzkupplung macht **1a** zu einem wichtigen Baustein in der organischen Synthese.^[25] Das Triflat ist nicht nur einfach herzustellen, sondern auch stabil und kann bei –20°C über mehrere Monate aufbewahrt werden.

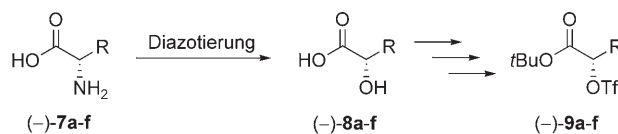
Nachdem nun mehrere nucleophile Partner in der Zink-katalysierten Kreuzkupplung des aus der Milchsäure abgeleiteten Triflats **1a** untersucht worden waren, richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf andere Elektrophile. Mehrere strukturell verschiedene α-Hydroxyester wurden untersucht

Tabelle 3: Zink-katalysierte Kreuzkupplung von **1a** mit Grignard-Reagentien.

(-)- 1a >99% ee		(+)- 2a–k			
Nr.	R ^[a]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]	CT [%] ^[d]
1	Et	(+)- 2b	> 99	> 99	100
2	<i>i</i> Pr	(+)- 2c	98	> 99	100
3	<i>n</i> Bu	(+)- 2a	> 99	> 99	100
4	<i>i</i> Bu	(+)- 2d	> 99 ^[e]	> 99	100
5	<i>s</i> Bu	(+)- 2e	96 ^[f]	> 99 ^[g]	100
6	Cy	(+)- 2f	90 ^[h]	> 99	100
7	Oct	(+)- 2g	> 99	> 99 ^[i]	100
8	Lauryl	(+)- 2h	> 99	> 99 ^[i]	100
9	Bn	(+)- 2i	> 99	> 99 ^[j]	100
10		(+)- 2j	94 ^[k]	> 99	100
11		(+)- 2k	> 99	> 99	100

[a] Cy=Cyclohexyl, Bn=Benzyl. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Durch GC an chiraler Phase bestimmt. [d] Chiralitätstransfer (CT), berechnet als CT = [ee(**2**)/ee(**1**)]×100%. [e] 20 Mol-% ZnCl₂. [f] Gesamtausbeute einer diastereomeren 1:1-Mischung. [g] Beide Diastereomere sind enantiomerenrein. [h] 10 Mol-% ZnCl₂. [i] Der Enantiomerenüberschuss wurde anhand des Acetats des reduzierten Esters bestimmt. [j] Durch HPLC an chiraler Phase bestimmt. [k] 2.3 Äquiv. des Grignard-Reagens führten zu einer quantitativen Ausbeute.

(Schema 3). Ausgehend von kommerziell erhältlichen α-Aminosäuren **7a–f** wurden die α-Hydroxysäuren **8a–f** über ein literaturbekanntes Diazotierungsprotokoll hergestellt.^[26]

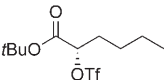
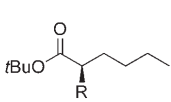
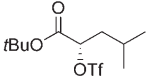
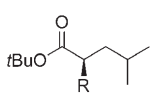
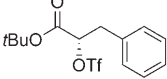
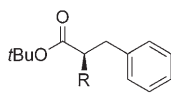
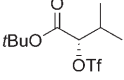
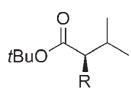
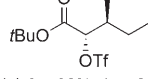
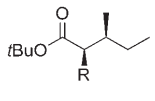
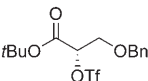
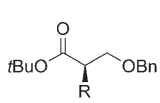
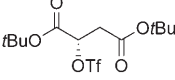
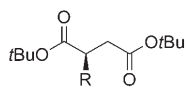


Schema 3. Synthese der enantiomerenreinen α-Hydroxyestertriflate **9a–f** aus α-Aminosäuren **7a–f**.

Nach den anschließenden Umwandlungen von **8a–f** in die α-Hydroxyestertriflate **9a–f**^[19] wurden die elektrophilen Kupplungspartner in enantiomerenreiner Form erhalten. Das Triflat **9g** wurde direkt aus der L-Äpfelsäure hergestellt.

Die Zink-katalysierte Kreuzkupplung kann auf eine große Zahl an Substraten angewendet werden und liefert die Kupplungsprodukte mit vollständiger Inversion der Konfiguration. So konnten α-Hydroxyester-Elektrophile mit einer linearen Alkylkette (**9a**), einer β-verzweigten Alkylkette (**9b**) oder einem Benzylsubstituenten (**9c**) in der α-Position quantitativ mit primären Grignard-Reagentien gekuppelt werden (Tabelle 4, Nr. 2, 5 und 8). Mit weniger reaktivem MeMgCl verlief die Reaktion langsamer, und ein Überschuss an Grignard-Reagens musste eingesetzt werden, um konkurrierende Nebenreaktionen zurückzudrängen (Nr. 1, 4 und 7). Die Kreuzkupplung mit sekundären Grignard-Reagentien ergab sehr gute Ausbeuten (Nr. 3, 6 und 9) und wurde lediglich durch die Bildung geringer Mengen der reduzierten Triflate begleitet.

Tabelle 4: Zink-katalysierte Kreuzkupplung von α -Hydroxyestertriflaten **9a–g** mit Grignard-Reagentien.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	R	ZnCl ₂ [Mol-%]	Ausbeute [%] ^[b]	ee [%] ^[c]	CT [%] ^[d]
1	 (-)- 9a , 99% ee		(-)- 2a , R = Me	20	92 ^[e]	99	100
2			(-)- 10a , R = Et	5	> 99	99	100
3			(-)- 10b , R = <i>i</i> Pr	15	88	99	100
4	 (-)- 9b , >99% ee		(-)- 2d , R = Me	20	81 ^[e]	> 99	100
5			(-)- 11a , R = Et	10	> 99	> 99	100
6			(-)- 11b , R = <i>i</i> Pr	15	79	> 99	100
7	 (-)- 9c , 98% ee		(-)- 2i , R = Me	20	72 ^[e]	98 ^[f]	100
8			(-)- 12a , R = Et	5	> 99	98 ^[f]	100
9			(-)- 12b , R = <i>i</i> Pr	20	84	98 ^[f]	100
10	 (-)- 9d , >99% ee		(-)- 2c , R = Me	50	76 ^[e]	> 99	100
11			(-)- 13a , R = Et	15	> 99	> 99	100
12			(+)- 10b , R = <i>n</i> Bu	20	> 99 ^[h]	> 99	100
13	 (-)- 9e , 99% de, >99% ee		(-)- 2e , R = Me	50	73 ^[e]	99 ^[i]	100
14			(-)- 14a , R = Et	20	> 99	99 ^[i]	100
15			(+)- 14b , R = <i>n</i> Bu	20	> 99 ^[i]	99 ^[i]	100
16	 (-)- 9f , 97% ee		(-)- 15 , R = Et	20	95 ^[k]	97 ^[f]	100
17	 (-)- 9g , >99% ee		(-)- 16 , R = Me	20	74 ^[e]	> 99	100

[a] Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen im 1-mmol-Maßstab in THF (0.3 M) mit 1.4 Äquiv. einer Grignard-Lösung in THF (1.0–2.5 M) für 3 h bei 0 °C durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Durch GC an chiraler Phase. [d] Der Chiralitätstransfer (CT) wurde berechnet als $CT = [ee(2)/ee(1)] \times 100\%$. [e] 2.3 Äquiv. MeMgCl. [f] Durch HPLC an chiraler Phase bestimmt. [g] 5.0 Äquiv. MeMgCl, langsame Zugabe (3 mL h⁻¹) des Grignard-Reagens bei 20 °C. [h] 4.5 Äquiv. *n*BuMgCl. [i] *de*, > 99% ee. [j] 2.5 Äquiv. *n*BuMgCl. [k] 2.0 Äquiv. EtMgCl.

Selbst sterisch anspruchsvolle β -substituierte α -Hydroxyestertriflate, **9d** und **9e**, konnten quantitativ mit EtMgCl gekuppelt werden (Tabelle 4, Nr. 11 und 14), wenngleich ein Überschuss an *n*BuMgCl notwendig war, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen (Nr. 12 und 15). Im Fall von MeMgCl waren eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 20 °C und ein Überschuss an Organomagnesiumreagens in Verbindung mit einer größeren Menge an Katalysator notwendig, um vollständigen Umsatz und gute Ausbeute zu gewährleisten (Nr. 10 und 13).

β -Funktionalisierte α -Hydroxyestersubstrate, wie das aus L-Serin hergestellte Triflat **9f** und das Äpfelsäurederivat **9g** eigneten sich ebenfalls als Elektrophile. Sie lieferten die entsprechenden Kupplungsprodukte in ausgezeichneten Ausbeuten (Tabelle 4, Nr. 16 und 17) und erweiterten somit den Anwendungsbereich der Reaktion.^[27] Die beträchtlichen Variationen, die in beiden Reaktionspartnern toleriert

werden, machen die Zink-katalysierte Kreuzkupplung mit α -Hydroxyestertriflaten zu einer wertvollen und praktischen Methode in der organischen Synthese.

Zusammenfassend gelang uns die erste stereospezifische Zink-katalysierte sp³-sp³-Kreuzkupplung mit Grignard-Reagentien. Billiges und ungiftiges wasserfreies Zinkchlorid erwies sich dabei als idealer Katalysator. Als elektrophile Kupplungspartner dienten leicht zugängliche α -Hydroxyester, die direkt aus dem chiralen Pool (*L/D*-Milchsäure, *L*-Äpfelsäure usw.) oder in einem einstufigen Protokoll durch Diazotierung der entsprechenden α -Aminosäuren verfügbar sind. Die Methode ist eine attraktive Alternative zur Enolatalkylierung, wobei sie eine Umkehr der Polaritäten aufweist. Dies ermöglicht die Synthese von Verbindungen mit sterisch anspruchsvollen tertiären Kohlenstoffzentren in ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten, die über klassische Verfahren nicht zugänglich sind.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: (+)-**2a** (Tabelle 2, Nr. 3): Eine Lösung von wasserfreiem ZnCl_2 (3.4 mg, 2.5 Mol-%) in wasserfreiem THF (3 mL) wurde bei 0°C unter Argon nacheinander mit Triflat (–)-**1a** (278 mg, 1.00 mmol) und $n\text{BuMgCl}$ (2.0 M in THF; 0.70 mL, 1.4 mmol, 1.4 Äquiv.) versetzt. Nach Rühren (3 h) bei gleicher Temperatur wurde die Reaktionsmischung mit n -Pentan verdünnt und mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt. Diese Mischung wurde mit n -Pentan extrahiert ($3\times$), und die vereinigten Pentanphasen wurden direkt auf einen Kieselgelfilter aufgetragen. Nach Spülen des Filters mit n -Pentan wurde das Produkt mit einer Mischung aus n -Pentan/ Et_2O (10:1) vom Kieselgel eluiert und das Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert. Man erhielt (+)-**2a** (186 mg, >99% Ausbeute, >99% ee). Der Enantiomerenüberschuss wurde durch GC an chiraler Phase bestimmt (Chiraldex G-TA-Säule 30 m \times 0.25 mm, 1.2 bar He, isotherm 40°C); Retentionszeiten: 69.9 min (*R*, Neben-enantiomer) und 72.0 min (*S*, Hauptenantiomer). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.5$ ($c = 0.83$, CHCl_3). Die Absolutkonfiguration von (+)-**2a** wurde durch Überführung in die Carbonsäure (+)-**6** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.1$ ($c = 0.84$, CHCl_3)) und Vergleich mit dem Literaturwert^[28] ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)) bestimmt.

Eingegangen am 13. Februar 2008

Online veröffentlicht am 18. Juni 2008

Stichwörter: Alkylierungen · C-C-Kupplungen · Chiraler Pool · Grignard-Reaktionen · Zink

- [1] E. J. Corey, X.-M. Cheng in *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989.
- [2] Asymmetrische Enolatalkylierungen, die durch chirale Auxiliare vermittelt werden: a) D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, 1984, S. 1; b) R. Schmierer, G. Grotmeier, G. Helmchen, A. Selim, *Angew. Chem.* 1981, 93, 209–211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 207–208; c) W. Oppolzer, P. Dudfield, T. Stevenson, T. Godel, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 212–215; d) C. J. Cowden, I. Paterson in *Organic Reactions*, Vol. 51 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley-VCH, Weinheim, 1997, Kap. 1; e) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. McKinsty, D. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6496–6511; f) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 357–389.
- [3] Asymmetrische Enolatalkylierungen, die durch chirale Basen vermittelt werden: a) N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 88–90; b) R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 543–545; c) K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 1989, 37, 1120–1122; d) N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1657–1658; e) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 1–26; f) N. S. Simpkins, *Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 691–694; g) G. M. P. Giblin, D. T. Kirk, L. Mitchell, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* 2003, 5, 1673–1675.
- [4] Asymmetrische Enolatalkylierungen, die durch chirale Lewis-Säuren vermittelt werden: a) E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4976–4977; b) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1041–1042; c) E. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 8837–8838; d) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7893–7894.
- [5] Ein Übersichtsartikel hierzu: P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron* 2000, 56, 917–947.
- [6] Ein Übersichtsartikel hierzu: F. Effenberger, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1609–1619; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1555–1564.
- [7] Wichtige Beiträge zu metallkatalysierten Kreuzkupplungen: a) M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* 1971, 303–305; b) G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem.* 1974, 86, 50–51; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1974, 13, 82–83; c) T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaure, A. Suzuki, *Chem. Lett.* 1992, 691–694; d) G. Cahiez, S. Marquais, *Synlett* 1993, 45–47; e) A. Devasagayaram, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* 1995, 107, 2952–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2723–2725; f) R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2512–2515; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2387–2390; g) G. Cahiez, C. Chaboche, M. Jezequel, *Tetrahedron* 2000, 56, 2733–2737; h) A. Boudier, E. Hupe, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2000, 112, 2396–2399; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2294–2297; i) A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 79–85; j) A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13856–13863; k) J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyashu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4222–4223; l) J. Terao, N. Kambe, *Synth. Org. Chem. Jpn.* 2004, 62, 1192–1204; m) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1525–1532; n) A. Fürstner, M. Martin, *Chem. Lett.* 2005, 34, 624–629; o) N. Yoshikai, H. Mashima, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17978–17979; p) J. Terao, H. Todo, S. A. Begum, H. Kuniyasu, N. Kambe, *Angew. Chem.* 2007, 119, 2132–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2086–2089.
- [8] Aktuelle Übersichtartikel zu metallkatalysierten Kreuzkupplungen: a) H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2081–2091; b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* 2005, 117, 680–695; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 674–688; c) J. Terao, N. Kambe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2006, 79, 663–672; d) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 1–2, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [9] Beispiele von Eisen-katalysierten Kupplungen mit sekundären Alkylelektrophilen: a) U. H. Brinker, L. König, *Chem. Ber.* 1983, 116, 882–893; b) R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4045–4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3955–3957; c) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3686–3687; d) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* 2004, 6, 1297–1299; e) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *Synlett* 2005, 1794–1798; f) G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem.* 2007, 119, 4442–4444; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4364–4366; g) A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem.* 2007, 119, 6641–6644; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 6521–6524.
- [10] Beispiele von Cobalt-katalysierten Kupplungen mit sekundären Alkylelektrophilen: a) T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4311–4313; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4137–4139; b) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1886–1889.
- [11] Beispiele von Kupfer-katalysierten Kupplungen mit sekundären Alkylelektrophilen: a) D. H. Burns, J. D. Miller, H.-K. Chan, M. O. Delaney, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 2125–2133; b) J. G. Donkervoort, J. L. Vicario, J. T. B. H. Jastrzebski, R. A. Gossage, G. Cahiez, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* 1998, 558, 61–69.
- [12] Beispiele von Palladium-katalysierten Kupplungen mit sekundären Alkylelektrophilen: a) R. Sustmann, J. Lau, M. Zipp, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5207–5210; b) P. L. Castle, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 6013–6016.
- [13] Beispiele von Nickel-katalysierten Kupplungen mit sekundären Alkylelektrophilen: a) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14726–14727; b) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1340–1341; c) D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7788–7789; d) D. A. Powell, T. Maki, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 510–511.
- [14] Beispiele von Silber-katalysierten Kupplungen mit sekundären Alkylelektrophilen: H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* 2008, 10, 969–971.

- [15] a) C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594–4595; b) F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482–10483; c) X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302–3303.
- [16] Kupfer-katalysierte Kreuzkupplungen von Alkylzinkhalogeniden mit chiralen α -Chlorketonen: C. F. Malosh, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10240–10241.
- [17] Y. Petit, C. Sanner, M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2149–2152.
- [18] Zur Substitution sekundärer Tosylate mit Lithiumdialkylcupraten: S. Hanessian, B. Thavonekham, B. DeHoff, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5831–5833.
- [19] α -Trifluorsulfoxyester wurden nach einem leicht abgeänderten literaturbekannten Verfahren hergestellt: R. W. Feenstra, E. H. M. Stokkingreef, R. J. F. Nivard, H. C. J. Ottenheijm, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5583–5595.
- [20] Kupfer-katalysierte sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplungen von primären Triflaten mit Grignard-Reagentien: a) C. Herber, B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3512–3519; b) C. Herber, B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5401–5403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5267–5269.
- [21] Ein Beispiel einer Zink-katalysierten Grignard-Addition an Carbonylverbindungen: M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998–9999.
- [22] Der nichthygroskopische $ZnCl_2$ -TMDA-Komplex (TMDA = Trimethylhexamethylendiamin), $Zn(OAc)_2$ und $Zn(OTf)_2$ konnten ebenfalls als Katalysatoren eingesetzt werden, während andere Zinkhalogenide weniger geeignet waren.
- [23] Eine Zusammenfassung von präparativen Methoden zur Synthese von (*S*)-2-Methylhexansäure (**6**): D. J. Ager, S. Babler, D. E. Froen, S. A. Laneman, D. P. Pantaleone, I. Prakash, B. Zhi, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 369–378.
- [24] Aryl-, Alkenyl- und Allyl-Grignard-Reagentien konnten bisher nicht erfolgreich gekuppelt werden und lieferten nur sehr geringe Ausbeuten der gewünschten Produkte.
- [25] Die entgegengesetzten Enantiomere sind über den kommerziell erhältlichen D-Milchsäure-*tert*-butylester zugänglich.
- [26] S. Deechongkit, S.-L. You, J. W. Kelly, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 497–500.
- [27] Mandelsäureestertriflat konnte unter den Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich gekuppelt werden. Es ist bekannt, dass dieses leicht racemisiert und instabil ist, so zersetzt es sich z. B. bei Raumtemperatur (siehe Lit. [19]).
- [28] H. Iwamoto, N. Inukai, I. Yanagisawa, Y. Ishii, T. Tamura, T. Shiozaki, T. Takagi, K.-I. Tomoika, M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1422–1431.