

Stereoselektive Kreuzkupplungen

Hoch diastereoselektive eisenvermittelte C(sp²)-C(sp³)-Kreuzkupplungen zwischen Aryl-Grignard-Reagentien und cyclischen Iodhydrinderivaten**

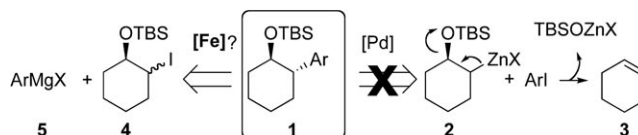
Andreas K. Steib, Tobias Thaler, Kimihiro Komeyama, Peter Mayer und Paul Knochel*

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen haben sich als unverzichtbare Verfahren für C-C-Bindungen in der organischen Synthese etabliert.^[1] Die meisten dieser Reaktionen nutzen Pd- oder Ni-Komplexe. Diese Metalle werden zwar nur in katalytischen Mengen verwendet, doch sie haben Nachteile wie Toxizität^[2] und/oder hohe Kosten.^[3]

Fe-vermittelte Kreuzkupplungen^[1e,4] werden als nützliche Alternative in Betracht gezogen, da Fe eines der am häufigsten vorkommenden Metalle ist und seine Salze ungiftig und nicht umweltgefährdend sind. Trotz spektakulärer Fortschritte^[5] und Einblicke in die Rolle von Fe im Kreuzkupplungsprozess^[6] sind nur wenige diastereoselektive Fe-vermittelte oder -katalysierte C(sp³)-Kreuzkupplungsverfahren bekannt.^[5k,l,6f,7]

Kürzlich haben wir eine diastereoselektive Pd-katalysierte Kreuzkupplung von substituierten Cycloalkylzinkreagentien mit (Hetero)Arylhalogeniden^[8] und Bromalkinen^[9] entwickelt. Diese Art von Reaktion konnte jedoch nicht für die Synthese von α -arylierten Cyclohexanolderivaten des Typs **1** herangezogen werden, da das benötigte Zinkreagens **2** durch eine schnelle Eliminierung in Cyclohexen (**3**) übergeht (Schema 1).

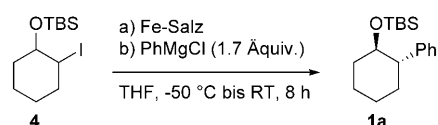
Produkte des Typs **1** stellen vielseitige Bausteine für Pharmazeutika,^[10] chirale Liganden^[11] und Auxiliare dar.^[12] Sie werden gewöhnlich durch Öffnung der entsprechenden Epoxide mit Arylmetallverbindungen erhalten. Enantioselektive Varianten dieser Ringöffnung sind selten.^[13] Tatsächlich sind die effektivsten Verfahren für die Desymmetrisie-



Schema 1. Retrosynthese von 2-Arylcyclohexanol-Derivaten **1**.

rung von Oxacyclen unter Verwendung von Grignard-Reagentien nur für Oxabenzonornbornadien^[14] und 2,3-disubstituierte 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene^[7a,b] beschrieben. Diese Probleme können durch eine alternative Retrosynthese, welche die diastereoselektive Kupplung des Iodhydrinderivats **4** mit ArMgX **5** beinhaltet, gelöst werden (Schema 1).

In ersten Experimenten haben wir die Kreuzkupplung des TBS-geschützten (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl) Iodhydrins **4** mit PhMgCl unter Zusatz von verschiedenen Fe-Salzen untersucht (Schema 2). Dabei ergibt die Zugabe von PhMgCl



Schema 2. Kreuzkupplung von **4** mit PhMgCl in Gegenwart verschiedener Fe-Salze.

zu dem Cyclohexyliodid **4** (*cis/trans* 75:25) in Gegenwart von 10% [Fe(salen)Cl]^[5n,15] (salen = (*R,R*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin) ausschließlich das protonierte Produkt (cHexOTBS; Tabelle 1, Nr. 1). Weitere Versuche mit [Fe(acac)₃]^[5i] (acac = Acetylacetonat) und FeCl₃^[5j] in katalytischen Mengen ergaben das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **1a** mit bestenfalls 27% Ausbeute und Diastereoselektivitäten (d.r.) zwischen 76:24 und 96:4 (Nr. 2–4). Signifikante Verbesserungen wurden durch die Verwendung substöchiometrischer Mengen (0.85 Äquiv.) des in THF leicht löslichen Komplexes FeCl₂·2LiCl erzielt,^[6d] der das thermodynamisch bevorzugte *trans*-Isomer^[16] **1a** in 48% Ausbeute (59% Ausbeute gemäß GC) mit d.r. 96:4 lieferte (Nr. 5). Die Zugabe von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-diamin (TMEDA)^[5i] führte zu einer Verschlechterung der Diastereoselektivität (d.r. 83:17; Nr. 6). Der Zusatz von 4-Fluorstyrol, das die reduktive Eliminierung in Ni-katalysierten Kreuzkupplungen beschleunigt,^[17] resultierte in einer höheren Ausbeute (61% isoliertes Produkt, 78% gemäß GC) mit einem exzellenten d.r. (96:4; Nr. 7).^[18,19] Um auszu-

[*] A. K. Steib,^[a] T. Thaler,^[a] Dr. P. Mayer, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

Prof. Dr. K. Komeyama
Department of Chemistry and Chemical Engineering, Graduate
School of Engineering, Hiroshima University
Kagamiyama, Higashi-Hiroshima 739-8527 (Japan)

[†] Diese Autoren trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei.

[**] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC) für finanzielle Unterstützung im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der Europäischen Union (FP7/2007-2013, ERC-Fördernummer 227763). Wir danken dem SFB 749 und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung sowie BASF AG, W. C. Heraeus GmbH, Chemetall GmbH und Solvias AG für großzügige Chemikalien-spenden. K.K. dankt der Japan Society for the Promotion of Sciences (JSPS) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007187> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der diastereoselektiven Kreuzkupplung (Schema 2).

Nr.	Metallsalz	Zusatz	Ausb. [%] ^[a]	d.r. ^[a]
1 ^[b]	10% [Fe(salen)Cl] ^[5n,15]	–	0 ^[c]	n.b.
2 ^[d]	10% [Fe(acac) ₃] ^[5]	20% TMEDA 10% HMTA ^[e]	Spuren	n.b.
3 ^[d]	5% FeCl ₃ ^[5]	TMEDA (1.2 Äquiv.)	17	76:24
4	10% FeCl ₃	10% DPEphos	27	96:4
5	FeCl ₂ ·2 LiCl (0.85 Äquiv.)	–	59 (48)	96:4
6	FeCl ₂ ·2 LiCl (0.85 Äquiv.)	TMEDA (1.2 Äquiv.)	86	83:17
7 ^[f]	FeCl ₂ ·2 LiCl (0.85 Äquiv.)	4-Fluorstyrol (0.5 Äquiv.)	78 (61)	96:4
8 ^[g]	FeCl ₂ ·2 LiCl (0.85 Äquiv.)	4-Fluorstyrol (0.5 Äquiv.)	73 (57)	96:4
9	10% [Ni(acac) ₂]	10% DPEphos	Spuren	n.b.

[a] Bestimmt durch GC-Analyse mit Tridecan (C₁₃H₂₈) als internem Standard (Ausbeuten an isoliertem Produkt in Klammern). [b] 2.0 Äquiv. PhMgCl. [c] Nur *c*HexOTBS wurde erhalten. [d] 1.2 Äquiv. PhMgCl. [e] HMTA = Hexamethylentetramin. [f] Die Verwendung von katalytischen Mengen an FeCl₂·2 LiCl ergab keinen zufriedenstellenden Umsatz von **4**. [g] Mit 99.99% Fe (Alfa Aesar). Eine ICP-Analyse zeigte, dass keine Spuren anderer Übergangsmetalle neben Fe in dem Reaktionsgemisch vorhanden waren.

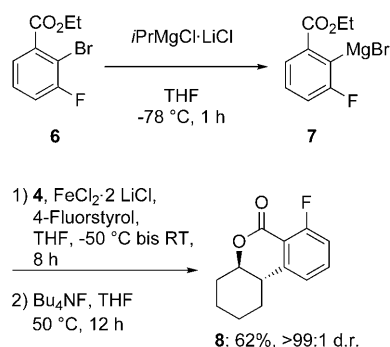
schließen, dass Spuren anderer Übergangsmetalle im Reaktionsgemisch die Kreuzkupplung vermitteln, wurde FeCl₂ mit einer Reinheit von 99.99% verwendet (Nr. 8). Dabei wurde **1a** mit gleichbleibender Ausbeute von 57% (73% gemäß GC) erhalten. Die Verwendung einer Kombination aus 10% [Ni(acac)₂] und 10% Bis(2-diphenylphosphanylphenyl)ether (DPEphos)^[20] als Katalysator lieferte **1a** nur in Spuren (<3%; Nr. 9).

Als nächstes haben wir die Anwendungsbreite der Reaktion untersucht, indem wir verschiedene Arylmagnesiumreagentien mit **4** umsetzten (Tabelle 2). Diese Grignard-Reagentien wurden entweder durch LiCl-vermittelte Insertion von Mg^[21] oder durch einen Br/Mg-Austausch unter Verwendung von *i*PrMgCl·LiCl hergestellt.^[22] In jedem Fall wurde das thermodynamisch bevorzugte *trans*-1,2-disubstituierte Cyclohexanol mit d.r. ≥ 95:5 gebildet.^[16] Arylmagnesiumreagentien mit Methyl- oder Trifluormethylgruppen wurden mit hohem d.r. gekuppelt (95:5 bis 99:1; Nr. 1–3). Die Kreuzkupplungen des sperrigen 1-Naphthylmagnesiumbromids^[21] und des sterisch anspruchsvollen Mesitylmagnesiumbromids^[21] mit **4** ergaben die *trans*-Produkte **1e** und **1f** mit hohen Ausbeuten (80 und 90%) und hervorragenden Diastereoselektivitäten (d.r. 98:2 und > 99:1; Nr. 4, 5). Grignard-Reagentien mit empfindlichen Cyanogruppen gingen problemlos die Kupplung mit **4** ein, welche die entsprechenden Produkte **1g** und **1h** mit 62 und 65% Ausbeute diastereomerenrein lieferten (Nr. 6, 7). Obwohl die Pivaloxyloxy-Funktion eine bekannte Abgangsgruppe bei Fe-katalysierten Kreuzkupplungen mit Grignard-Reagentien ist,^[5c] führte die Reaktion von [4-(Pivaloxyloxy)phenyl]magnesiumbromid (4-PivOC₆H₄MgBr)^[21] mit **4** zu der Bildung von **1i** (62%; d.r.: 95:5; Nr. 8). Heteroaryl-Grignard-Reagentien, wie 3-Chino-

Tabelle 2: Produkte der diastereoselektiven Kreuzkupplung mit **4**.

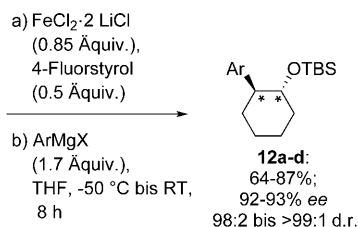
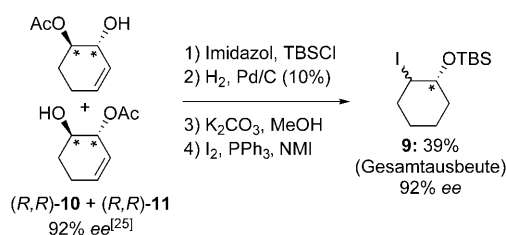
Nr.	Produkt	Ausb. [%] ^[a] d.r. ^[b]	Nr.	Produkt	Ausb. [%] ^[a] d.r. ^[b]
1		62 95:5	6		65 > 99:1
2		67 99:1	7		62 > 99:1
3		75 97:3	8		62 95:5
4		90 98:2	9		57 > 99:1
5		80 > 99:1	10		80 > 99:1

[a] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [b] Bestimmt durch GC-Analyse vor und nach Aufreinigung.


Schema 3. Herstellung des stereochemisch definierten 3,4-Dihydroisocumarins **8**.

linylmagnesiumbromid^[21] und 3-Pyridinylmagnesiumchlorid^[22] wurden ebenfalls erfolgreich gekuppelt, wobei **1j** und **1k** diastereomerenrein erhalten wurden (Nr. 9, 10).

Br/Mg-Austausch von **6** unter Verwendung von *i*PrMgCl·LiCl in THF bei –78 °C führte zu dem Grignard-Reagens **7**, das eine empfindliche Esterfunktion aufweist. Das



Schema 4. Herstellung und Kreuzkupplungen des chiralen 2-Iodcyclohexanols **9**. NMI = *N*-Methylimidazol.

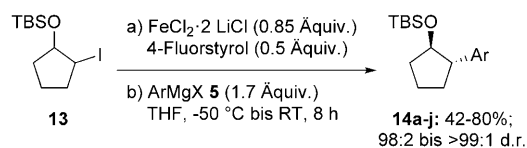
Tabelle 3: Die Produkte **12** der eisenvermittelten Kreuzkupplung mit optisch aktivem **9** (Schema 4).

Nr.	Produkt	Ausb. [%] ^[a] d.r. ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1		87 98:2	92
2		64 > 99:1	92
3		69 > 99:1	93
4		73 > 99:1	92

[a] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [b] Bestimmt durch GC-Analyse vor und nach Aufreinigung. [c] Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) wurde bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Details in den Hintergrundinformationen).

Arylmagnesiumreagens **7** wurde erfolgreich mit **4** gekuppelt, das nach Desilylierung mit Bu₄NF das 3,4-Dihydroisocumarin **8**^[23] in 62% Gesamtausbeute und mit d.r. > 99:1 ergab (Schema 3). Viele 3,4-Dihydroisocumarine sind biologisch aktiv, und dieses Strukturmotiv ist Teil zahlreicher Naturstoffe.^[24]

Um ihren Nutzen für Synthesen zu unterstreichen, haben wir diese Reaktion auf die Kreuzkupplung von optisch aktiven 2-Iodcyclohexanolderivaten **9** erweitert, die aus einem



Schema 5. Diastereoselektive Kreuzkupplungen des 2-Iodcyclopentanolderivats **13**.

Tabelle 4: Produkte der diastereoselektiven Kreuzkupplung mit **13** (Schema 5).

Nr.	Produkt	Ausb. [%] ^[a] d.r. ^[b]	Nr.	Produkt	Ausb. [%] ^[a] d.r. ^[b]
1		56 98:2	6		68 > 99:1
2		80 > 99:1	7		69 > 99:1
3		65 > 99:1	8		68 > 99:1
4		75 > 99:1	9		42 > 99:1
5		60 > 99:1	10		60 > 99:1

[a] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [b] Bestimmt durch GC-Analyse vor und nach Aufreinigung.

Gemisch von (*R,R*)-**10** und (*R,R*)-**11**^[25] (92% *ee*) in 4 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 39% herstellbar sind (Schema 4). Die Fe-vermittelte Kreuzkupplung von **9** mit verschiedenen Aryl-Grignard-Reagentien ergab die *trans*-Produkte **12a–d** stereokonvergent, ohne Verlust an stereochemischer Reinheit (92–93% *ee*) und mit exzellenten Diastereoselektivitäten (d.r. ≥ 98:2; Tabelle 3). Daher ist die Reaktion geeignet für einen effektiven Transfer der stereochemischen Information und somit eine wertvolle Alternative zur enantioselektiven Öffnung von symmetrischen Epoxiden.

Darüber hinaus haben wir die diastereoselektive Fe-vermittelte Kupplung an TBS-geschütztem 2-Iodcyclopentanol **13** unter Verwendung verschiedener (Hetero)Aryl-Grignard-Reagentien erprobt (Schema 5). Die *trans*-Kupplungspro-

dukte^[26] **14a–j** wurden mit ausgezeichnetem d.r. erhalten (98:2 bis >99:; Tabelle 4). *trans*-2-Arylcyclopentanoole sind wichtige Grundkörper für Diabetesmedikamente^[27] und chirale Phosphanliganden.^[28]

Zusammenfassend haben wir eine neue Fe-vermittelte C(sp²)-C(sp³)-Kupplung von 2-Iodcycloalkoholderivaten mit (Hetero)Aryl-Grignard-Reagentien entwickelt. Wir haben bestätigt, dass Fe tatsächlich das vermittelnde Übergangsmetall ist. Die Reaktionen verlaufen stereokonvergent und liefern jeweils das thermodynamisch bevorzugte Arylierungsprodukt. Deshalb erweitert diese Reaktion das Repertoire der Fe-vermittelten C(sp³)-Kupplungen, von denen erst wenige beschrieben worden sind. Zusätzlich bietet sie einen praktischen Zugang zu chiralen 2-arylierten Cyclohexanolen, die nur schwer über enantioselektive Epoxidöffnung hergestellt werden können. Erweiterungen dieser Methode auf andere Substrate und der Mechanismus dieser Reaktion werden zurzeit in unseren Laboratorien untersucht.

Eingegangen am 16. November 2010

Online veröffentlicht am 14. Februar 2011

Stichwörter: C-C-Kupplungen · Diastereoselektivität · Eisen · Kreuzkupplungen · Synthesemethoden

- [1] a) N. Miyaoura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535; b) E.-i. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233; c) J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442; e) H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081; f) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176; g) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147, zit. Lit.
- [2] a) *Handbook on the Toxicology of Metals* (Hrsg.: L. Friberg, G. F. Nordberg, V. B. Vouk), Elsevier, Amsterdam, **1986**; b) M. N. Hughes, *Compr. Coord. Chem.* **1987**, *67*, 643; c) *Nickel and the Skin: Absorption, Immunology, Epidemiology, and Metallurgy* (Hrsg.: J. J. Hostynek, H. I. Maibach), CRC, Boca Raton, **2002**.
- [3] Weltmarktpreise: Pd: 515 \$ pro Unze, Ni: 10 \$ pro Pfund.
- [4] a) E. Nakamura, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061; b) W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengroš, A. Jacobi von Wangelin, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396; c) A. Correa, O. G. Mancheco, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108; d) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500; e) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624; f) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217; g) S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599; h) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487.
- [5] a) T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, H. Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10674; b) T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11949; c) B.-J. Li, L. Xu, Z.-H. Wu, B.-T. Guan, C.-L. Sun, B.-Q. Wang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14656; d) W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 607; e) G. Cahiez, L. Foulgoc, A. Moyeux, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2969; f) M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862; g) A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521; h) T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9844; i) G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364; j) R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, A. A. Danopoulos, R. M. Frost, M. Hird, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104; k) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett* **2005**, 1794; l) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686; m) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609; n) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856.
- [6] a) S. L. Buchwald, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586; b) J. Kleimark, A. Hedström, P.-F. Larsson, C. Johansson, P.-O. Norrby, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 152; c) D. Noda, Y. Sunada, T. Hatakeyama, M. Nakamura, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078; d) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9717; e) A. Fürstner, K. Majima, R. Martin, H. Krause, E. Kattinig, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992; f) A. Fürstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773.
- [7] a) M. Nakamura, K. Matsuo, T. Inoue, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1373; b) M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978; eine diastereoselektive CoCl₂-katalysierte Kupplung; c) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886.
- [8] T. Thaler, B. Haag, A. Gavryushin, K. Schober, E. Hartmann, R. M. Gschwind, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 125.
- [9] T. Thaler, L.-N. Guo, P. Mayer, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, DOI: 10.1002/ange.201006879; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, DOI: 10.1002/anie.201006879.
- [10] R. G. Naik, V. N. Mumbaikar, R. Vasumathy, A. D. Lakdawala, M. B. Alreja, B. Lal, J. Blumbach, K. U. Weithmann, R. R. Bartlett, K. S. Joshi, S. Bal-Tembe, S. Raghavan (Hoechst AG), US 6159988, **2000**.
- [11] K. Kumazawa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2551.
- [12] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 953.
- [13] a) N. Oguni, Y. Miyagi, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9023; b) S. G. Davies, S. Wollowitz, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4175.
- [14] R. Millet, L. Gremaud, T. Bernardez, L. Palais, A. Alexakis, *Synthesis* **2009**, 2101.
- [15] R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, J. W. Goodby, M. Hird, *Chem. Commun.* **2004**, 2822.
- [16] Die relative Stereokonfiguration von **1i** wurde anhand von Röntgen-Kristallographie bestimmt.
- [17] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79.
- [18] Wir vermuten, dass ein niedervalenter Diaryleisenkomplex die nukleophile Spezies in der Kupplung ist. Die Bildung eines [4-Fluorostyrol-Fe(Ar)-C₆H₁₀OTBS]-Komplexes kann angenommen werden. Die Komplexbildung mit dem elektronenarmen 4-Fluorostyrol erleichtert die reduktive Eliminierung.
- [19] Die Verwendung von Triisopropylsilyl(TIPS)-geschütztem 2-Iodcyclohexanol ergab den gleichen d.r. (96:4), wohingegen die sperrigere *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-Schutzgruppe in einer verminderten Diastereoselektivität resultierte (d.r.: 90:10).
- [20] a) L. Melzig, A. Gavryushin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5529; b) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, K. Goubitz, J. Fraanje, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.
- [21] F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192.
- [22] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- [23] Die relative Stereokonfiguration von **8** wurde anhand von Röntgen-Kristallographie bestimmt.

- [24] a) R. D. Barry, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 229; b) R. C. Larock, C. A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1900; c) R. C. Larock, C. A. Fellows, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 365, zit. Lit.
- [25] a) S. Demay, F. Volant, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1235.
- [26] Die relative Stereokonfiguration von **14d** wurde durch Desilylierung bestimmt. Die Kristalle des resultierenden Alkohols waren geeignet für die Röntgen-Kristallographie.
- [27] a) E. Sher (Eli Lilly and Company), WO 2002089848, **2002**; b) T. A. Shepherd, J. A. Aikins, D. Bleakman, B. E. Cantrell, J. P. Rearick, R. L. Simon, E. C. R. Smith, G. A. Stephenson, D. M. Zimmerman, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2101.
- [28] B. E. Bosch, A. Monsees, U. Dingerdissen, P. Knochel, E. Hupe (Degussa AG), WO 2002014330, **2002**.
-